

# 三總藥訊

(TSGH Pharmacy Newsletter)

(76) 國報字第〇〇一號

三軍總醫院 臨床藥學部 藥物諮詢室 楊瑛碧藥師主編  
藥事委員會 出版

中華民國 75 年 12 月創刊

中華民國 93 年 8 月

## 搖頭丸MDMA的認識

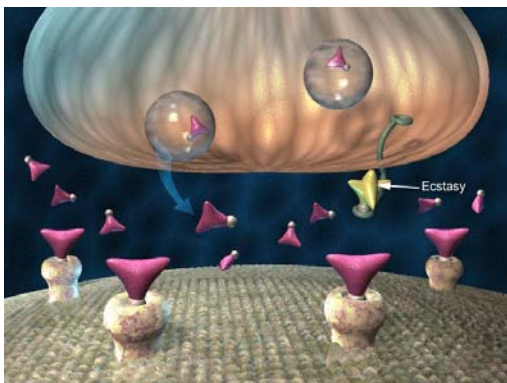
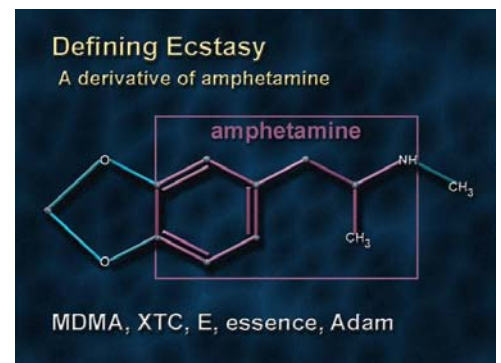
### 本期要目

- 一、搖頭丸 MDMA 的認識
- 二、FDA 核准之新藥
- 三、鉑類化療藥物之神經毒性及其預防之道

顏秋蘭藥師轉譯

搖頭丸主要的成分是 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)，它是一種結構類似安非他命之中樞神經興奮劑，是在安非他命之化學結構上加以改變的一種安非他命衍生物。又稱「狂喜」〈ecstasy〉、「忘我」、「快樂丸」。

MDMA 對 serotonin 神經系統有專屬毒性，它會促進 serotonin 神經傳導物質及 dopamine 從神經末梢大量



釋出，且抑制其再回收，最後 serotonin 神經傳導物質被排空。搖頭丸嗜藥者的腦脊髓液中 serotonin 神經傳導素代謝物濃度較低，且大腦皮質內 serotonin 神經傳導素的 transporter 減少，顯示腦內 serotonin 神經系統功能下降且神經末梢減少。

MDMA 的藥效包括：擬交感神經作用及精神刺激作用，會引起肌肉僵硬、錯覺及現實扭曲

(illusion)，換句話說，服用 MDMA 後所出現急性或慢性的精神症狀包括下列各項：憂鬱、焦慮、情緒低落或情緒動盪、偏執、恐慌、睡眠障礙、類精神病症狀、working memory 及短期記憶缺損，有些人停藥半年後仍有焦慮及認知障礙。

搖頭丸最大的致病及致命原因是：體溫過高、脫水、低血鈉、急性高血壓、心律不整、急性腎衰竭及肝毒性。

**Long Term Effects of Ecstasy:  
Animal Studies Indicate Neurotoxicity**

**Brain chemistry changes**

- serotonin reduced
- serotonin metabolites reduced

**Brain structure changes**

- serotonin transporters reduced
- serotonin terminals degenerate



近幾年來研究顯示 MDMA 可能造成大腦執行功能下

降、記憶缺損、反應力降低，因此 MDMA 的使用者常抱怨記憶變差及注意力不集中，其間接造成的意外事件及死亡率已逐年增加。

資料來源：  
<http://www.rnw.nl/science/html/ecstasy020219.html>

**FDA 近日核准的三種新藥**

甘鳳嬌藥師轉譯

2 月 5 日：FDA 核准 Alimta (pemetrexed disodium) 與 cisplatin 合併用於治療惡性胸膜間皮瘤 (malignant pleural mesothelioma)
2 月 26 日：FDA 核准 Avastin (bevacizumab) 為用於治療 colorectal cancer 的第一線藥物
3 月 8 日：FDA 核准 Sensipar (cinacalcet) 為一種新分類藥物，用於治療 hyperparathyroidism 伴隨 renal failure 的病人及 parathyroid cancer 的病人

一項隨機臨床試驗對 Alimta 與 cisplatin 合併使用及單獨應用 cisplatin 臨床療效進行了比較，結果顯示，接受 Alimta 及 cisplatin 治療的患者存活期要比單獨應用 cisplatin 者多出三個月(12 個月對 9 個月)。Alimta 必須與 Vit.B<sub>12</sub> 及葉酸補充劑同時服用以減少不良反應的發生 (包括嗜中性白血球減少症、嚴重腹瀉及嚴重口腔潰瘍、疲倦、噁心、嘔吐) 及嚴重程度。

資料來源：  
1. New from CDER(FOR IMMEDIATE RELEASE , February 5, 2004)  
2. WebMD 醫學新聞

**鉑類化療藥物之神經毒性及其預防之道**

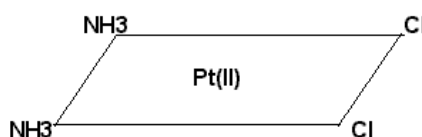
宋立文藥師

神經毒性是化學治療中常見的副作用之一，也常常限制著藥物劑量的投予。若是會引起骨髓方面的毒性，可藉由補充生長因子或骨髓移植等方法加以克服，進而提高藥物投予的劑量，如此一來卻也提高了神經毒性的發生率與危險性。

神經毒性一般可分為週邊神經毒性與中樞神經毒性。Cisplatin、長春藤類、與紫杉醇類等是前者的代表性化療藥物。Methotrexate、cytarabine 與 ifosfamide 等則是後者的代表性藥物。本文僅就鉑類化療藥物所造成之神經毒性提出討論。

## 1. Cisplatin :

Cisplatin, *cis*-diamminedichloroplatinum, 是一個無機化合物, 由鉑原子被氯原子和氨原子所包圍, 以水平面的順式(*cis*-)位置存在。主要作用機轉在於其中之鉑原子與 DNA 結合後, 產生股與股間或單股內的交叉鏈結(cross-linking), 進一步阻礙 DNA 的合成<sup>1</sup>。臨床上, Cisplatin 是生殖細胞腫瘤的首選藥物<sup>2</sup>, 也常合併化療藥品用於固體瘤<sup>2</sup>, 主要有卵巢癌、膀胱癌、肺癌、頭頸癌等, 多以 50-100mg/m<sup>2</sup> 靜脈給藥<sup>1</sup>。



### 中樞神經毒性

雖然只有少部份 Cisplatin 會穿過血腦障礙, 但仍有造成不良反應的可能, 尤其是經由頸動脈給藥治療腦瘤時, 就可能有頭痛、腦病變、大腦皮質盲(Cortical blindness)、局部神經學病變(focal deficits)、中風、痙攣等的發生, 大人或小孩都曾有報導過, 還好這些多是可逆性的副作用。腦病變可能是 Cisplatin 的直接毒性, 但也可能是 Cisplatin 引起之電解質異常(例如: 不正常抗利尿激素分泌或腎毒性引起之低血鈣症、低血鎂症、和低血鈉症)所導致<sup>1</sup>。

### 週邊神經毒性

週邊神經毒性是 Cisplatin 常見之副作用, 也是其劑量受到限制的原因。感覺方面症狀如: 皮膚感覺異常(Paresthesia)與麻木感。經常在蓄積劑量達到 >400-500 mg/m<sup>2</sup> 後發生<sup>2</sup>, 或在治療完成之後出現症狀<sup>1</sup>。有時候 Cisplatin 停藥後 2.5 至 5.5 個月仍會有退化現象發生。粗大之感覺神經纖維明顯地受到 Cisplatin 影響, 導致本體感覺(proprioception)之喪失, 因而產生步態失調症(ataxic gait)。也經常造成膝蓋骨反射與踝關節反射功能消失。針刺感與冷熱感僅輕微受到影響。運動功能則不受影響<sup>1</sup>。

神經傳導研究顯示減少感覺神經動作電位以及延長感覺神經之遠端潛時(distal latency)。感覺神經傳導速度僅稍微減弱些<sup>1</sup>。

Cisplatin 引起之週邊神經病變的作用機轉依然不是十分清楚。在一項病患死後的研究發現脊髓背根神經結(dorsal root ganglia)細胞的 Cisplatin 濃度最高<sup>3</sup>, 可能是神經元受損後導致軸索的改變所致<sup>1</sup>。有報告指出在 Cisplatin 治療期間或就在完成治療後不久, 可能出現 Lhermitte 氏徵兆(Lhermitte's sign)。最後, 若出現肌肉痙攣現象, 則多伴與 Cisplatin 有關, 不過這只是短暫出現的症狀<sup>1</sup>。

### 神經毒性之預防

Cisplatin 的劑量多寡以及其蓄積劑量對於造成神經病變的嚴重程度有相當大的關連。降低劑量或延長給藥的間隔, 對於預防神經病變可能會有所助益<sup>1</sup>。先前曾接受過 Cisplatin 治療的病患, 一般認為再次接受鉑類化療藥時比較容易傷害到神經。然而一項最近的研究顯示第二次接受 Cisplatin 的治療並不會加重其神經毒性的發生<sup>4</sup>。

神經保護劑的投予也許有助於預防或降低 Cisplatin 造成之神經毒性, 並增加其劑量。Org-2766 是一種刺激受損神經元復原的製劑, 一項針對卵巢癌患者的隨機雙盲研究發現, Cisplatin 治療的同時給予高劑量 Org-2766 的這一組未出現神經毒性比例較高, 即使發生, 症狀也較輕。不過, 之後另一項 131 位卵巢癌患者的研究結果並不支持上述的說法<sup>1</sup>。

Glutathione 對於晚期胃癌接受 Cisplatin 治療患者似乎具神經保護的效果，也就是患者其感覺神經傳導功能明顯僅稍稍地減弱些<sup>1</sup>。

Amifostine 與其活性代謝產物 WR-1065 均會阻礙 Cisplatin 與 DNA 的結合，因此 Amifostine 可能具神經保護作用，抵抗 Cisplatin 造成神經病變的作用。Amifostine 建議的給藥時間是在 Cisplatin 之前。1996 年發表一項對於 242 位晚期卵巢癌患者的隨機研究指出 Amifostine 顯著地降低 Cisplatin 所造成之週邊神經病變。然而 2001 年發表之兩項臨床研究均不支持 Amifostine 具有神經保護作用的療效，其中一項隨機研究與之前一樣，使用低劑量的 Amifostine (500mg/天) 與 paclitaxel、ifosfamide 以及 Cisplatin 一起給藥，接著給予高劑量之 carboplatin、etoposide 與 thiopeta 用於生殖細胞腫瘤的病人，結果並未明顯降低週邊神經毒性。另一項研究則是合併 Amifostine (910 mg/天) 與 Cisplatin 用於進一步惡化之晚期乳癌患者，結果依舊未能降低週邊神經病變的發生率<sup>1</sup>。

Cisplatin 與其它化療藥物都會產生氧自由基，使細胞膜脂質過氧化，進而導致大量組織的傷害，而最近的動物研究證明，Cisplatin 治療期間補充高劑量的抗氧化劑可降低耳毒性、腎毒性及對血液的毒性。服用維他命 E 並不會減損 Cisplatin 抗癌的療效<sup>5</sup>。

由於脊髓背根神經結 (dorsal root ganglia) 的 Cisplatin 濃度比其他部位都來的高，因此這一神經組織被認為是 Cisplatin 引發神經毒性之所在。有趣的是，維他命 E 缺乏所引起之神經病變中脊髓背根神經結也是最常受到傷害的神經部位。也就是 Cisplatin 引發之感覺神經性病變，在臨床上或神經生理學上，都無法與維他命 E 缺乏所引起之神經病變加以區別<sup>5</sup>。

基於此，一項研究指出補充維他命 E 可明顯抑制 Cisplatin 所引起的周邊神經毒性，並減少神經病變發生的機會，或降低神經病變的症狀<sup>5</sup>。

## 2. Carboplatin :

Carboplatin 是 Cisplatin 同類藥品，神經毒性卻比 Cisplatin 少見。雖然腦脊髓液中 Carboplatin 的濃度相對地比 Cisplatin 要高，但 Carboplatin 穿越血腦障礙的能力依然很差<sup>1</sup>。

### 中樞神經毒性

當 Carboplatin 以動脈內給藥時，視網膜病變是唯一被報導過的中樞神經毒性。有報導指出 Carboplatin 可能會引起大腦皮質盲、大腦皮質梗塞進而導致昏迷的情況<sup>1</sup>。

### 週邊神經毒性

Carboplatin 的週邊神經毒性比 Cisplatin 來的少見，然而高劑量的 Carboplatin 仍可能引起一嚴重之感覺神經病變<sup>1</sup>。

## 3. Oxaliplatin :

Oxaliplatin 是新一代的鉑類化療藥物，比起其他同類型的抗癌藥，在抑制 DNA 合成及促進細胞凋亡上，有更強的效果。目前應用於大腸直腸癌的治療。Oxaliplatin 最常見非血液學方面的副作用有：腸胃道方面的症狀與週邊神經病變兩方面<sup>1</sup>。

### 週邊神經毒性

Oxaliplatin 會引起兩種類型的神經毒性。一種是典型急性神經毒性，它可能在靜脈給藥後 30 至 60 分鐘發生，幾天之後會消失，之後再給藥時，還是可能經常出現。最近一項第一階段之研究顯示這類的症狀有：皮膚感覺異常(Paresthesia)、對冷的感覺異常敏感、口部周圍或眼睛感到疼痛、眼瞼下垂 (ptosis)、腿部痙攣、視覺與聲音的改變等等。神經傳導研究發現運動神經有表現過度興

奮的徵兆。另一種類型是當累積劑量達到某個程度之後，將會發展出與 Cisplatin 之神經病變相同的症狀或徵兆。神經傳導研究顯示這類病患可能因降低振幅而減低感覺神經之傳導，進一步導致神經病變<sup>1</sup>。

Oxaliplatin 引起之急性神經毒性與其他鉑類化療藥之神經毒性的作用機轉是不同的，Oxaliplatin 似乎與干擾軸索內離子的傳導功能與神經的興奮功能有關<sup>1</sup>。

### 神經毒性之預防

Oxaliplatin 引起之神經病變通常在停藥後會恢復回來。病患在 Oxaliplatin 靜脈給藥之後，短時間內最好避免飲用冷品(如：冰的果汁、冰的汽水--等)，以避免急性神經毒性的發生。Oxaliplatin 引起之累積劑量型神經病變也可能在短暫地中斷治療期間獲得緩解。一項研究指出在 15 位病患 Oxaliplatin 給藥前投予 Amifostine，在不影響 Oxaliplatin 的抗癌療效下，有 10 位病患並未發生 Oxaliplatin 之神經病變。

在一項 pilot 研究中指出投予 Carbamazepine，一種鈉離子通道拮抗劑，可以減低 Oxaliplatin 引起之神經病變<sup>1</sup>。然而另一項研究指出 Oxaliplatin 所產生的急性神經毒性與肌強直(neuromyotonia)有相同的臨床表現，即週邊神經過度興奮的現象(peripheral nerve hyperexcitability)。但是用來減輕肌強直症狀的藥 Carbamazepine 對於 Oxaliplatin 引起之急性神經毒性並無改善的效果<sup>6</sup>。

冷品會引起 oxaliplatin 之急性神經毒性以及 Oxaliplatin 所產生的急性神經毒性又與肌強直(neuromyotonia)有相同的臨床表現，神經學家 Erick Gamelin 認為是 Oxaliplatin 的代謝產物 oxalate 作用於鈉離子通道 Na-channels 或與鈣離子螯合擾亂其間之電壓值，進而增加神經元興奮度，造成神經受損所以有急性神經毒性的發生。因而有以下的假定：在 oxaliplatin 投藥之前與之後均給予鈣鹽與鎂鹽製劑應可避免去極化的發生，達到預防神經病變的目的。一項非隨機臨床研究結果顯示在 oxaliplatin 之前與之後均給予 1 克鈣鹽與 1 克鎂鹽，可降低急性神經毒性的發生率與其強度，也可減低蓄積劑量之神經毒性<sup>7</sup>。

### 結語：

腫瘤之化學治療可能會造成神經方面的不良反應，許多的化療藥物會出現中樞神經毒性或週邊神經毒性或兩者都有。為了避免這些神經毒性的發生，可藉由減少劑量或延長療程的間隔等方法來預防。對於糖尿病患者、遺傳性神經病變患者、或先前曾接受過具神經毒性之化療藥物治療的患者，週邊神經毒性非常容易發生，這些病患在給予具神經毒性之化學治療時均應審慎仔細評估，以防萬一。

參考資料：

1. Verstappen C.C.P., Heimans J.J., Hoekman K. et al. Neurotoxic Complications of Chemotherapy in Patients with Cancer: Clinical Signs and Optimal Management *Drugs* 2003 ; 63(15) : 1549-63
2. Jagjit S. Gill , Anthony J. Windebank Cisplatin-Induced Apoptosis in Rat Dorsal Root Ganglion Neurons Is Associated with Attempted Entry into the Cell Cycle. *J. Clin. Invest.* 1998 ; 101 ( 12 ) : 2842-2850
3. Gregg RW, Molepo JM, Monpetit VJ, et al. Cisplatin neurotoxicity: the relationship between dosage, time, and platinum concentration in neurologic tissues, and morphologic evidence of toxicity. *J. Clin. Oncol.* 1992 ; 10(5) : 795-803.
4. van den Bent MJ, van Putten WL, Hilken PH, et al. Retreatment with dose-dense weekly cisplatin after previous cisplatin chemotherapy is not complicated by significant neuro-toxicity. *Eur J Cancer.* 2002 ;38(3):387-91.
5. Pace A, Savarese A, Picardo M, et al. Neuroprotective effect of Vitamin E Supplementation in patients treated with cisplatin chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2003;21:927-931
6. Wilson RH, Lehky T, Thomas RR, et al. Acute Oxaliplatin-Induced Peripheral Nerve Hyperexcitability. *J Clin Oncol.* 2002;20:1767-1774
7. Gamelin E, Gamelin L, Delva R, et al. Prevention of oxaliplatin peripheral sensory neuropathy by Ca<sup>+</sup> gluconate/ Mg<sup>+</sup> chloride infusions: a retrospective study. *Asco* 2002 Abstract No : 624

**請多多利用【藥物諮詢專線：87923311 轉 17304】**