

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：陳志鴻
總編輯：周辰熹
主編：藥品諮詢組
地址：台南市勝利路138號
電話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

藥物介紹：Atomoxetine

林嘉音

前言

注意力缺損/過動症 (ADHD: attention-deficit/hyperactivity disorder) 是一種對個人學業、人際關係及家庭壓力和社會經濟衝擊極大的兒童神經精神疾病。以往的治療用藥以中樞神經興奮劑為主 (如: methylphenidate), 但此類藥品具成癮危險性故列為管制藥品 (controlled substance), 易造成病人或家屬對該類藥品的遵醫囑性差, 加上常見的中樞興奮副作用, 如: 噁心、失眠等, 且約有三分之一的病人對中樞神經興奮劑無效。基於上述考量, Atomoxetine 於 2003 年在美國核准上市, 為第一個美國食品藥物檢驗局 (FDA) 通過用於治療患有注意力缺損過動症兒童、青少年和成人的非中樞神經興奮劑。

劑型規格

本院備有 Atomoxetine 25 mg/cap 及 40 mg/cap 兩種劑型, 商品名: Strattera, 中文名「思銳膠囊」; 成份為(-)-N-methyl-3-phenyl-3-(o-tolyloxy)-propylamine hydrochloride, 化學結構式與 Fluoxetine 類似 (圖一)。

核准之適應症

衛生署於 2005 年核准上市, 適應症為「注意力缺損/過動症」。健保給付規定:

- (1) 限六歲至十八歲(含), 依 DSM 或 ICD 標準診斷為注意力缺損/過動症患者且對短效型 methylphenidate 治療之副作用無法耐受, 或治療一個月以上, 療效不佳者使用, 並於病歷上記載使用理由。
- (2) 如符合前項規定且已使用本類藥品治療半年以上, 而十八歲後仍需服用者, 需於病歷上詳細記載以往病史及使用理由。
- (3) Atomoxetine 限每日使用 1 錠。

作用機轉

Atomoxetine 為選擇性的正腎上腺素 (norepinephrine) 再吸收抑制劑, 亦即藉由抑制正腎上腺素再吸收, 專一性增加正腎上腺素在神經細胞突觸間隙的濃度。正腎上腺素在注意力的調節及情緒控制扮演很重要的角色, 但其對 dopamine 或 serotonin 影響相當的弱, 故可增加病人之注意力且不會有惡化不自主抽搐或藥物成癮性之疑慮。

藥物動力學

口服 1-2 小時可達最高血中濃度, 但療效作用需服藥約一週後才能顯現; 主要經由肝臟 CYP2D6 和 CYP2C19 代謝, 可代謝為 4-hydroxy-atomoxetine 及 N-desmethyl-atomoxetine, 前者具藥物活性, 療效與 atomoxetine 相當, 後者之藥物活性低許多。

在快速代謝者，atomoxetine 之半衰期為 4-5 小時；而在緩慢代謝者，其半衰期為 22 小時，AUC 大約為快速代謝者的 10 倍。80% 經由尿液排出，17% 從糞便排出。

劑量及用法

Atomoxetine 使用劑量以體重換算，小於 70 kg 之初劑量為 0.5 mg/kg/day，然後逐漸增加到 1.2 mg/kg/day，但至少需經三天以上時間；大於 70 kg 之初劑量為 40 mg/day，然後逐漸增加到 80 mg/day。經過 2-4 週的時間，可依症狀調整每天劑量到 100 mg。服用頻次可以一天一次或分兩次服用（早上和傍晚）。

若同時併用強效的 CYP2D6 抑制劑如：paroxetine、fluoxetine、quinidine，則每天劑量不可超過 80 mg，且需在使用藥物四週後才可調整劑量。小於六歲的孩童或老年人使用的安全性與有效性尚未確立。腎功能不佳的病人不需調整劑量；中度肝功能不佳者（Child-Pugh Class B）須調為一般劑量的 50%，嚴重肝功能不佳者（Child-Pugh Class C）則須調為 25%。Atomoxetine 不需以逐漸減量的方式停止用藥。

因食物對該藥吸收的影響不大，所以服用方法以病患之方便性為主，空腹或飯後服用皆可。另外，由於該藥的粉末對眼睛有刺激性，服用時請勿打開膠囊，須整顆吞服。

注意事項

Atomoxetine 常見的副作用是胃腸不適、噁心或突發性嘔吐，上述現象易造成食慾降低，若有此情形則建議改為飯後服用。服藥期間，若有明顯的體重減輕及影響發育情形，需與醫師討論是否停藥。服用初期易有疲倦及無力感，約需 3-4 週藥效才能發

揮，所以建議初用者若要停藥至少要使用三週以上。小於六歲、窄角青光眼及服用或剛停用 MAOI 兩週內的病人禁止使用 atomoxetine。

併用 MAOI（如：moclobemide）會增加心臟毒性或副作用，故禁止併用；而併用 β_2 作用劑（如：albuterol）也可能增加心臟毒性，故須謹慎使用。併用 CYP2D6 抑制劑（如：paroxetine、fluoxetine、bupropion、quinidine、duloxetine、terbinafine、cimetidine、amiodarone、sertraline）可能會增加 atomoxetine 之血中濃度，則須依臨床症狀調整劑量。

由於文獻資料顯示，使用 atomoxetine 初期易產生自殺的意念，所以應審慎追蹤及觀察服用者的行為；美國 FDA 於 2005 年 9 月發布警訊，提醒服用該藥的患者及藥物相關專家“服用 atomoxetine 的小孩或青少年會有自殺的意念”，且要求藥廠於藥品外盒標示警告並製作藥物使用指導資料給藥師，分發給所有剛使用或再使用 atomoxetine 的小孩或青少年。FDA 建議家屬或照顧者，對剛使用或更改劑量的病患應謹慎追蹤病人幾個月，觀察是否有下列情形或症狀，如：臨床狀況變差、不正常的行為、不安、激動、自殺行為及意念。

2008 年 5 月美國心臟學會建議使用治療注意力缺損/過動症用藥之前，如：methylphenidate、dextroamphetamine、atomoxetine、clonidine、imipramine、bupropion，應先經過心臟評估，減少產生心臟血管副作用的危險性，如血壓升高、心跳加速等。若已經在使用上述藥品者勿突然停藥，使用者應進行不影響藥物治療的心臟血管評估（如：心電圖檢測）。

另外，有下列疾病或症狀病患，應謹慎小心使用：(1)躁鬱症：因可能增加躁症的發生率；(2)心血管疾病、腦血管疾病、高血壓及心跳過速等，須注意血壓及心跳的變化；(3)肝臟受損：若肝臟酵素升高、黃疸、皮膚癢、尿液顏色變深，應立即停藥；(4)姿勢性低血壓；(5)不正常勃起，極少數男性患者於服用後可能會有性功能方面的副作用；(6)癲癇。

結論

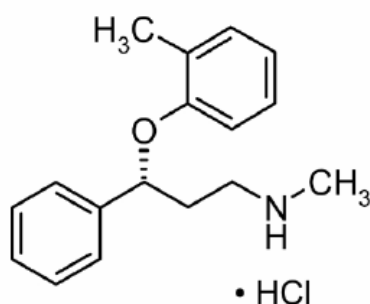
Atomoxetine用於ADHD之優點有：(1) Atomoxetine不是政府管制藥品，領藥時不需簽署管制藥品同意書；(2)臨床經驗顯示其對成人或小孩之ADHD有24小時的療效（作用時間長且療效不像服用methylphenidate早上和晚上有明顯的差別）；(3)較不影響睡眠。

本院治療注意力缺損/過動症藥品有 Methylphenidate (Ritalin)[®] 5 mg/tab、Methylphenidate extended-release (Concerta ER)[®] 18 mg/tab、Atomoxetine (Strattera)[®] 25 mg/cap、40mg/cap，前兩個品項為中樞神經興奮劑，所以領用時須簽署管制藥品同意書；其比較如表一所列。目前注意力缺損過動症的第一線用藥仍以中樞興奮劑為主，因atomoxetine產生療效所需時間較久，所以視為注意力缺損/過動症之第二線用藥。

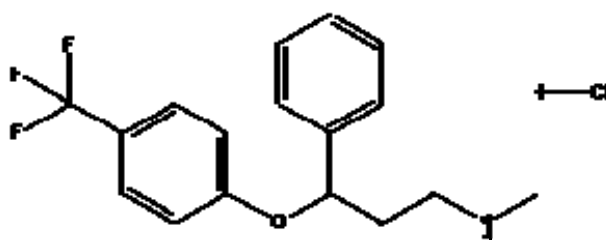
參考資料：

1. Charles F. et al. Drug Information Handbook International: a comprehensive resource for all clinicians and healthcare professionals. 14th ed. Lexi-Comp INC.
2. Gibson AP et al. Atomoxetine versus stimulants for treatment of attention deficit/hyperactivity disorders. Annals of Pharmacotherapy. 2006; 40(6):1134-42.
3. Vetter VL Elia J Erckson CH et al. Cardiovascular Monitoring of Children and Adolescents with Heart Disease Receiving Stimulant Drugs. A scientific Statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young Congenital Cardiac Defects Committee and the Council on Cardiovascular Nursing. Circulation 2008; 117:2407-23.
4. Garland M and Kirkpatrick P. Atomoxetine hydrochloride Nature Review 2004; 3: 385-6.
5. 台大醫學院精神科副教授 高淑芬：注意力不足過動症的醫療面。

圖一、Atomoxetine 結構式



Fluoxetine 結構式



表一、本院之注意力缺損/過動症用藥比較

學名	Atomoxetine	Methylphenidate HCl	Methylphenidate HCl
商品名	Strattera	Ritalin	Concerta ER
劑型	25 mg、40 mg/cap	10 mg/tab	18 mg/tab Extended-release
衛生署適應症	注意力缺損/過動症 (ADHD)	過動兒症候群、發作性嗜睡症	治療注意力不全的過動兒症狀
重要注意事項 (加框警語)及主要不良反應	1. 服用atomoxetine之幼童及青少年可能會增加自殺想法的危險性 2. 嚴重的肝毒性 3. 先天性心臟血管結構缺損或嚴重心血管疾病者會增加猝死機率 4. 新的精神病或狂躁症狀	1. 先天性心臟血管結構缺損或嚴重心血管疾病者會增加猝死機率 2. 抑制幼童的發育 3. 新的精神病或狂躁症狀 4. 藥物成癮	1. 先天性心臟血管結構缺損或嚴重心血管疾病者會增加猝死機率 2. 抑制幼童的發育 3. 新的精神病或狂躁症狀 4. 藥物成癮
特別藥品交互作用	1. Selective CYP2D6 inhibitor會增加atomoxetine血中濃度 2. β 2-agonist會增加心血管的副作用	none	none
食物影響	否	是，空腹服用	否
療效Onset	2-3 週	2 小時	2 小時
副作用	噁心、食慾下降、腹痛、心悸、血壓上昇	失眠、食慾下降、頭痛	失眠、食慾下降、頭痛
健保核價 (元)	90	2.04	54
每日藥價 (元)	90~180	6.12	54-108