

Quinidine 治療監測

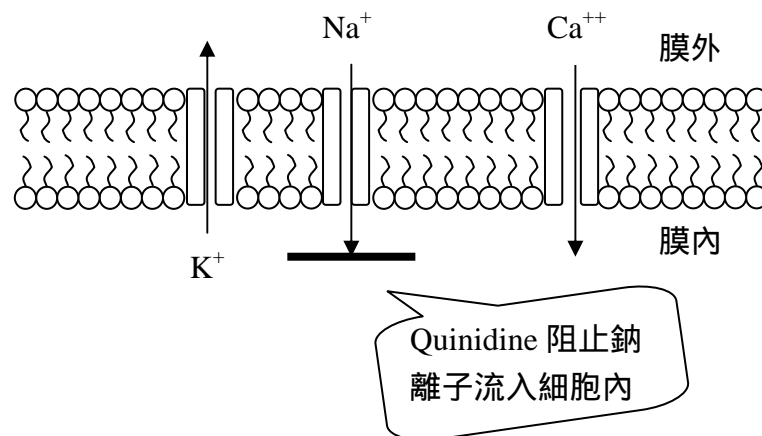
- 一、臨床用途與適應症
- 二、藥理作用機轉
- 三、藥物動力學參數及 TDM 資訊
- 四、用法與劑量
 - 4.1 起始劑量
 - 4.2 維持劑量
- 五、血中濃度之監測
 - 5.1 理想治療濃度
 - 5.2 藥物濃度監控原因
 - 5.3 抽血時間
- 六、影響血中濃度的因素
 - 6.1 疾病-藥物
 - 6.2 藥物-藥物
 - 6.3 食物-藥物
- 七、副作用
 - 7.1 劑量
 - 7.2 特異體質
- 八、過量/毒性處理
- 九、病患須知
- 十、參考資料

一、臨床用途與適應症^{1,2}

1. 心房或心室性早期收縮
2. 陣發性心室心博過速
3. 心房顫動
4. 陣發性心房纖維顫動
5. 可以有效對抗瘧原蟲 *Plasmodium falciparum malaria*

二、藥理作用機轉^{2,3}

Quinidine 是 Ia 類之抗心律不整藥物，其藥理作用主要是阻斷鈉離子快速的流入細胞內(圖一)，而減緩動作電位第 0 相快速之上升，它也會降低第四相自發性去極化的斜率。Quinidine 會降低細胞膜之反應性及延長有效不反應期。Quinidine 特別在低濃度時會阻斷鉀離子之傳導，它會藉由血管擴張作用(因為有 α -腎上腺素之阻斷作用)而反射性增加房室結之傳導。Quinidine 可能會輕微地降低鬱血性心衰竭病人之心收縮力，但因為它有類似 atropine 的作用，所以在正常人身上會引起心跳過快之情形。



圖一、Quinidine 藥理作用圖解

三、藥物動力學參數及 TDM 資訊^{3,4}

參數	數值
排除相半衰期	
孩童	2.5-6.7 小時
成人	4.5-7.2 小時
全身清除率	
正常人	0.28 L/kg/hr
慢性心衰竭	0.17-0.23 L/kg/hr
分布體積	
正常人	2.7 L/kg
慢性心衰竭	1.8 L/kg
血漿蛋白之結合率	
孩童	60-70 %
成人	80-90 %
生體可用率	
Sulfate	80 %
Gluconate	70 %
治療濃度範圍	2-5 µg/ml
代謝	大部分(約 50-90 %)經由肝臟代謝成無活性之產物
到達穩定狀態之時間	22-35 小時

四、用法與劑量⁴

4.1 起始劑量

鹽類劑型	給藥途徑	適應症	起始劑量
Quinidine Gluconate	IV	心臟傳導異常	800 mg 稀釋在 40 ml 5% 葡萄糖溶液，輸注速度為 16 mg/min
	IM	心臟傳導異常	600 mg 而後每 2 小時 400 mg； 降量隨病人之反應及耐受性作調整
Quinidine poygalacturonate	Oral	心臟傳導異常	275-825 mg/3-4 hr，在投予第 3-4 次劑量後節律仍無法恢復 到正常，可增加劑量到 137.5-275 mg。
Quinidine sulfate	Oral	維持正常竇結節律	200 mg/2-3 hr for 5-8 dose
		陣發性心室心跳過速 末期	400-600 mg/2-3hr 直到心律不 整之現象停止
		減少心房或心室早熟 性收縮	200-300 mg three or four times daily

4.2 維持劑量

鹽類劑型	給藥途徑	適應症	維持劑量
Quinidine Gluconate	Oral	維持正常竇結節律	324-600 mg/8-12 hr ; 評估 ECG 及濃度之後再給予較大之劑量或較多之頻率
Quinidine polygalacturonate	Oral	心臟傳導異常	275 mg 2-3 times a day
Quinidine sulfate	Oral	維持正常竇結節律	一般劑型： 200-400 mg/3-4 times a day 延長釋放劑型： 600 mg/8-12 hr ; 評估 ECG 及濃度之後再給予較大之 劑量或較多之頻率(最大劑 量：3-4 g/day)

五、血中濃度之監測^{2,4}

5.1 理想治療濃度

理想濃度：2-5 µg/ml

5.2 藥物濃度監控原因

Quinidine 在 ECG 上會產生濃度相關性的改變。當 Quinidine 濃度增加時，會減少心室間之傳導及延長心室再極化作用(QRS 間格變寬，增加 QT 間格)。濃度增加除了在 ECG 上有所變化之外，還可能會產生中樞及胃腸反面之毒性，尤其是金雞納中毒症狀(Cinchonism syndrome)。

5.3 抽血時間

1. 若病人出現毒性症狀及改變藥物動向之疾病(例如：鬱血性心衰竭和肝硬化)時，應抽血檢查其藥物濃度。
2. 在開始治療之 2-4 天時，需要每天監測 ECG 觀察 QT、QRS 或 PR 是否有延長之情形。然後每 3-6 個月再監測期 ECG。

六、血中濃度的因素^{1, 4, 5}

6.1 疾病-藥物

疾病狀態	影響 quinidine 之情形	影響機制
老年人	↑ Quinidine 之血中濃度	延長半衰期及減少清除率，而造成活性代謝產物之堆積
鬱血性心衰竭	↑ Quinidine 之血中濃度	延長半衰期及減少血中蛋白質之結合
肝臟疾病	↑ Quinidine 之血中濃度	延長半衰期及減少清除率及減少血中蛋白質之結合
腎臟疾病	↑ Quinidine 之血中濃度	延長半衰期而造成活性代謝產物之堆積，因此給藥頻率可以延長至 12 小時

6.2 藥物-藥物

藥物	影響 quinidine 之情形	影響機制
Aminodarone	↑ Quinidine 之血中濃度	未知，會造成心臟節律性障礙，需將 quinidine 之劑量減少 30-50 %。
Cimetidine	↑ Quinidine 之血中濃度	未知，需將 quinidine 之劑量減少 50 %
Verapamil	↑ Quinidine 之血中濃度	減少 quinidine 肝臟之清除率
Enzyme inhibitor Anti-fungal agents Cisapride Macrolides	↑ Quinidine 之血中濃度	藉由抑制 CYP3A4 酵素之作用，而增加 quinidine 之血中濃度，避免併用。
Enzyme inducer Barbituate Phenytoin Rifampin	↓ Quinidine 之血中濃度	藉由誘導 CYP3A4 酵素之作用，而增加 quinidine 之血中濃度。
Nifedipine	↑, ↓ Quinidine 之血中濃度	未知
Nelfinavir Ritonavir	↑ Quinidine 之血中濃度	抑制 quinidine 之代謝，避免併用。
Moxifloxacin Gatifloxacin Sparfloaxcin	延長 QT 間隔	皆為 Ia 類之抗心律不整用藥，會造成心室心博過速或心室顫動，避免併用。

6.3 食物-藥物

食物	影響 quinidine 之情形及機制
大量維生素 C 或果汁	↓ Quinidine 之血中濃度，降低尿液中之 pH 值而增加 quinidine 之清除率
鹼性食物	↑ Quinidine 之血中濃度，增加 quinidine 腎小管之再吸收作用
葡萄柚汁	↑ Quinidine 之血中濃度，抑制 CYP3A4 酵素作用，避免併用。
食鹽攝取之改變	↑ Quinidine 之血中濃度

七、副作用^{1,6}

7.1 劑量

心血管方面：因為會延長 QT 間隔及 QRS 間隔變寬而產生心絞痛、心悸及嚴重之心律不整。

中樞神經方面：金雞納症狀包括有耳鳴、眩暈、視力模糊及頭痛。

胃腸方面：腹瀉、噁心及食慾不振。

7.2 特異體質

肝炎、發燒、紅疹、紅斑性狼瘡及血小板減少症。

八、過量/毒性處理^{1,2}

因為 Quinidine 有較小的毒性/治療之比率，所以容易產生致死之中毒作用(成人急性毒性劑量為 1 g)；過量之症狀包括竇性之心博過慢，心博停止，PR、QRS 或 QT 間隔延長，心室心博過速及抑制心肌之收縮。α-交感神經或神經節阻斷作用則會產生低血壓及肺水腫。抗膽鹼性之作用有癱瘓、昏迷及呼吸停止。

過量處理方式是依照主要之症狀及反應來治療(例如：補充液體、升壓劑、抗癱瘓及抗心律不整藥物)。不要使用 Ia 或 Ic 之抗心律不整藥治療 quinidine 引起之心室心博過速。

Sodium bicarbonate 可以治療寬廣之 QRS 間隔或低血壓，以 1-2 meq/kg 迅速之靜脈注射治療，若有需要每 5-10 分鐘再給予一次。

九、病患須知¹

1. 不要將持續釋放之劑型咬碎。
2. 病患在服用 quindine 期間，若出現以下症狀時應立即告知醫生：
紅疹、發燒、非經常性出血或瘀血、耳鳴、視覺混亂或暈厥。
3. 若有出現心悸之症狀時，應立即掛急診。

十、參考資料

1. Drug Information Handbook. 9th ed., 1050 -1051. (2001-2002).
2. Quinidine. In: Drugdex Information System, Micromedex, Inc.; 2003.
3. Grace AA, Camm AJ. Quinidine. *New England Journal of Medicine* 1998; 338(1): 35-45.
4. Anderson DM, Tallian KB. Quinidine, 2nd ed. Murphy, JE: Clinical Pharmacokinetics Pocket Reference; 2001: 319-343.
5. . Damkier P, Hansen L & Broesen K. Effect of diclofenac, disulfuram, itraconazole, grapefruit juice and erythromycin on the pharmacokinetics of quinidine. *J Clin Pharmacol* 1999; 48: 829-838.
6. Kim SY, Benowitz NL. Poisoning due to class IA antiarrhythmic drugs. Quinidine, procainamide and disopyramide. *Drug Safety* 1990; 5:1264-7.