



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：林芳郁 出版：臺北榮民總醫院藥劑部 中華民國82年3月創刊

副發行人：陳天雄 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

101年5月

第22卷第5期

主編：周月卿 網址：www.vghtpe.gov.tw/~pharm e址：d-pharm@vghtpe.gov.tw

編輯：何沁沁、張豫立、鄭淑妃、蔡涵怡、王苾如

國內郵資已付
北投郵局
許可證
北台字第2395號
新聞紙類
新聞局出版業
登記證局版台誌
第10352號

版權所有
翻印必究

藥品評估

Drug Evaluation

低劑量秋水仙素 用於早期急性痛風發作之探討

林晉弘

秋水仙素 (colchicine) 用於治療或預防急性痛風發作已有數十年臨床經驗，其作用機轉推測可能係經由影響嗜中性白血球的微小管聚合而中斷其細胞分裂，抑制發炎細胞的活性及吞噬作用，藉此降低尿酸沈積所造成之發炎反應。秋水仙素的傳統投藥方式為起始劑量0.6-1.2 mg，接著每1至2小時再投予0.6 mg直至關節疼痛緩解或出現噁心、嘔吐或腹瀉等毒性症狀，然而高比例的胃腸道副作用常為人詬病，因此近來許多學者專家紛紛提出以低劑量秋水仙素治療急性痛風之觀點，此種治療方式之疼痛緩解效果預期與傳統投藥方式相似，卻可大幅降低胃腸道副作用發生率，2006年歐洲風濕學會 (European League Against Rheumatism, EULAR) 雖將低劑量秋水仙素 (每日3次，每次0.5 mg) 納入急性痛風治療建議，然而尚無任何臨床試驗可支持此理論，直至2010年AGREE (Acute Gout Flare Receiving Colchicine Evaluation) 試驗發表才證實低劑量秋水仙素之臨床效用。

AGREE試驗係以不同劑量之秋水仙素治療早期急性痛風發作患者，評估其療效與安全性。該研究共收錄575位曾依美國風濕學會 (American College of Rheumatology, ACR)

標準診斷為痛風且近12個月內發作2次以上之病人，隨機分配至高劑量秋水仙素 (起始劑量1.2 mg，之後6小時內每小時再投予0.6 mg，總劑量4.8 mg)、低劑量秋水仙素 (起始劑量1.2 mg，1小時後再投予0.6 mg，總劑量1.8 mg) 或安慰劑三組。受試者須於急性痛風發作12小時內向試驗中心通報，經確認發作時間、關節疼痛評估在4分以上且出現紅腫熱痛等發炎症狀才給予試驗藥物。高劑量秋水仙素組、低劑量秋水仙素組及安慰劑組最終分別有52人、74人及59人於試驗期間發生急性痛風並服用藥品，三組的治療反應率 (第24小時疼痛降低50%以上且未使用任何止痛藥) 分別為32.7%、37.8%及15.5%，高劑量組 (OR 2.64；95% CI 1.06-6.62, $p=0.034$) 及低劑量組 (OR 3.31；95% CI 1.41-7.77, $p=0.005$) 皆較安慰劑組顯著降低急性痛風發作的疼痛，其中低劑量組的反應率較高劑量組高。在不良反應方面，三組的整體不良反應發生率分別為76.9%、36.5%及27.1%，高劑量組較低劑量組 (OR 5.8；95% CI 2.6-12.9) 或安慰劑 (OR 9.0；95% CI 3.8-21.2) 顯著增加整體不良反應發生率，而低劑量組與安慰劑組間無統計差異 (OR 1.5, 95% CI 0.7-3.2)。在所有不良反應中以腹瀉最為常見，

三組發生率分別為76.9%、23.0%及13.6%，高劑量組腹瀉發生率最高且其中有19.2%屬於嚴重腹瀉，反觀低劑量組皆為輕微腹瀉。此試驗結果支持低劑量秋水仙素能有效治療早期急性痛風發作，且較傳統投藥方式具較高的安全性及耐受性。

雖然AGREE試驗成為第一個支持使用低劑量秋水仙素的強力證據，使其得以取代傳統投藥方式成為治療早期（12小時內）急性痛風發作的新趨勢。但該試驗仍有些許限制如下：(1) AGREE試驗設計須於急性痛風發作的12小時內服藥，但臨床上許多病患無法在12小時內察覺急性痛風發作而開始服藥治療；(2) AGREE試驗觀察終點為服藥後的32小時，然而在多數情況中，關節疼痛與發炎現象很可能會持續超過32小時；(3) AGREE試驗只在急性痛風發作當日給予治療，並未探討病患在第二天後若仍有

疼痛之臨床處置；(4) 國內供應秋水仙製劑的劑量多為每錠0.5 mg，以其取代該試驗所用之0.6 mg是否可達相同療效仍有待評估。AGREE試驗已證實低劑量秋水仙素能有效治療早期急性痛風發作且具較高的安全性及耐受性，但此種治療方式（起始劑量1.2 mg，1小時後再投予0.6 mg，總劑量1.8 mg）目前尚未納入任何國內外治療準則，仍待更多的大型試驗證實低劑量秋水仙素之臨床療效。

參考資料：

1. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, et al. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum* 2010;62:1060-8.
2. Becker MA. Low-dose oral colchicine in the treatment of patients with acute gout flares—a commentary. *US Musculoskeletal Review* 2010;5:23-8.

藥物不良反應

Adverse Drug Reaction

疑似 Duloxetine 引起低血鈉

李珮甄

案例：S先生，82歲，有高血壓、攝護腺肥大、壓迫性骨折等病史，近二個月來出現食慾不佳及體重減輕等症狀，入院後診斷為重鬱症且伴有焦慮症狀，醫師開立duloxetine (Cymbalta®) 30 mg qd，服藥4天後病人表示有噁心、頭暈的症狀，血鈉值由138 mmol/L降為126 mmol/L（參考值135-147），其他相關檢驗數值為血清滲透壓 272 mOsm/kg（參考值：> 60歲 280-301）、尿液滲透壓 206 mOsm/kg（參考值 300-900），TSH 1.28 uIU/ml（參考值 0.4-4.0），free T4 1.6 ng/dl（參考值 0.8-1.9），Cortisol 26.02 ug/dl（參考值 5-22），診斷為等容

積低張性低血鈉 (euvoletic hyponatremia)，在排除甲狀腺功能低下、腎上腺功能不足、腎性耗鹽症候群等情況後，懷疑為duloxetine引起之抗利尿激素分泌不當症候群 (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)，由於病患憂鬱症狀嚴重，醫師決定繼續使用抗憂鬱劑，並囑予口服補充鈉鹽且每天限制飲水1公升，之後噁心、頭暈的症狀逐漸改善，血鈉值於8天後回升至131 mmol/L。此案例經評估後Naranjo scale得分為4分，屬稍有可能案例。

討論：低血鈉為住院病人常見的電解質異常，

盛行率約為 2.48%，罹病率與死亡率高於無低血鈉者60倍。輕微低血鈉症狀如頭痛、易怒、注意力不集中、憂鬱、情緒改變等；中度低血鈉症狀如噁心、困惑、方向感喪失、心智狀態改變等；嚴重低血鈉症狀如嘔吐、癱瘓、遲鈍 (obtundation)、呼吸衰竭、昏迷 (coma)等。臨床上須經由鑑別診斷釐清造成低血鈉的真正原因及類型。

藥品引起的低血鈉多屬等容積低張性低血鈉 (血鈉 <135 mmol/L，血清滲透壓 <275 mOsm/kg)，依機轉分為四類，(1) 影響鈉離子與水分子的平衡：如thiazide及loop類利尿劑。(2) 增加下視丘ADH的分泌，導致水份滯留或鈉離子排除過多：如三環類抗憂鬱劑 (tricyclic antidepressants, TCA) 等。(3) 增加ADH的效力：如抗癲癇藥品carbamazepine及抗癌藥品 (如vinca alkaloids、含鉑抗癌藥、alkylating agents、methotrexate)等。(4) 使腦部滲透壓受器重新設定：如venlafaxine 及carbamazepine等。不過，仍有藥品如氫離子幫浦阻斷劑、amiodarone、theophylline 等，因發生低血鈉案例較少，目前仍不清楚機轉為何。

若懷疑藥品引起之低血鈉，為避免引起高齡患者注意力不集中、步態不穩造成意外，甚至發生永久性的腦部傷害、腦幹疝脫 (brain stem herniation) 等併發症，宜先評估症狀嚴重度，並進行以下處置：(1) 停用懷疑引起的低血鈉的藥品，或以其他相同適應症藥品替代。(2) 靜脈滴注 3% 食鹽水 (每公升含513 mmol鈉離子)，嚴重低血鈉症靜脈滴注補充速度需小於0.05 mL/kg/min，治療第一天血鈉濃度增加幅度應控制在 12 mmol/L，前兩天應控制在18 mmol/L，並避免在48小時內將血鈉過度校正至 140 mmol/L。(3) 非急性低血鈉或血鈉值高於 120 mmol/L者，可用每天限水1公升校正血鈉值。(4) 飲食增加鹽份與蛋白質攝取，以增加水份由腎臟的排除。(5) 若以上方式皆無法改善

低血鈉症狀，可考慮給予傳統藥物治療如口服 lithium carbonate 300 mg bid-qid抑制ADH在腎小管的作用，或給予新一代AVP (arginine vasopressin) 受體拮抗劑 tolvaptan等藥品抑制ADH在腎小管水份再吸收的作用。

一般而言，抗憂鬱劑中以TCA、SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors)、MAOI (monoamine oxidase inhibitors) 三類較易引起SIADH，而非典型抗憂鬱劑如SNRI (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors)、多巴胺回收阻斷劑、 α 2腎上腺素受體拮抗劑則較少引起SIADH。Duloxetine 為SNRI，臨床上發生SIADH的機率很低，且機轉未明，目前僅有數個病例報告，該些病人多使用較高劑量之duloxetine (90-120 mg/day)，用藥後3天至三個月病人抱怨有疲勞、頭痛等副作用，血鈉值由正常值降至118.2-123 mmol/L之間，血清滲透壓 252-269 mOsm/kg。該些案例在停藥或減低劑量、限水或增加鈉鹽攝取後，血鈉值皆恢復到正常值。本病患服用duloxetine劑量偏低 (30 mg/day) 4天後出現低血鈉症狀，因臨床上有使用必須性，醫師未調整劑量，在限水及增加鹽份攝取後，血鈉值於8天後回升至131 mmol/L，雖未恢復至正常範圍，但臨床上噁心、頭暈的症狀漸趨緩解。

對於高齡患者、併用利尿劑或體容積減少等引起低血鈉之高風險族群而言，低血鈉可能延長住院天數、增加相關併發症。臨床上使用抗憂鬱劑除了需監測病人情緒改善幅度，應注意可能引起低血鈉副作用，並適時進行相關檢查及適當處置，切勿輕忽。

參考資料：

1. Reddy P, Mooradian AD. Diagnosis and management of hyponatraemia in hospitalised patients. *Int J Clin Pract* 2009; 63:1494-508.
2. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2008; 52:144-53.

預防用藥疏失

Medication Error Alert

LEUPLIn[®] Depot vs LEUProLide Acetate[®] (每月注射LH-RH致效劑) (每日注射LH-RH致效劑)

鄭卓明

案例：調劑藥師誤將Leuplin[®] depot (柳菩林, leuprorelin acetate, 3.75 mg/vial) 配成Leuprolide acetate[®] (柳菩林, leuprorelin acetate, 14 mg/2.8 ml/vial)，經核對藥師發現後更改為正確藥品，依美國國家用藥疏失通報與預防統籌委員會 (National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention, NCC MERP) 用藥疏失分類為B級，疏失未達病人端。

討論：Leuplin[®] depot與Leuprolide acetate[®] 成份均為leuprorelin acetate (又名leuprolide acetate)，為高活性的促黃體激素釋放荷爾蒙之致效劑

(luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) agonist)，為人工合成之LH-RH衍生物，對蛋白質分解酵素的抵抗性較天然的LH-RH高，能夠強力抑制gonadotropin分泌，進一步導致女性estradiol降至停經期的血清濃度，男性testosterone降至去勢的血清濃度。Leuplin[®] depot為微膠囊緩釋型注射劑，每月皮下注射一次即可，用於前列腺癌、停經前乳癌等性腺激素血清濃度異常相關疾病之治療。Leuprolide acetate[®]為一般注射劑型，用於治療前列腺癌，每日皮下注射一次。Leuplin[®] depot與Leuprolide acetate[®]藥名相似，劑型與劑量不同，藥師調劑時，應審慎核對商品名、劑量、劑型，才能避免發生此類疏失。

用藥新警訊

Medication Watch

2012年3月藥物安全警訊

翁如潔、張豫立、周月卿

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
3.1	FDA更新protease inhibitors類藥品和statins類藥品之交互作用。上述兩類藥品併用會增加statins藥物血中濃度，使肌肉損傷的風險增高，最嚴重為橫紋肌溶解症 (rhabdomyolysis)，恐導致腎衰竭死亡。該交互作用列入上述兩類藥品仿單，Statins類藥品仿單亦更新併用藥品建議劑量。	該警訊提及用於治療愛滋病毒和治療C型肝炎病毒之兩類protease inhibitors，皆為CYP3A4抑制劑。Lovastatin和simvastatin (Zocor [®]) 均經CYP3A4代謝，故仿單建議與protease inhibitors為併用禁忌。Rosuvastatin (Crestor [®]) 建議併用上限劑量為每日10 mg。Atorvastatin (Lipitor [®]) 因臨床數據不足，故建議以最小劑量併用protease inhibitors。
3.28	Citalopram (Cilopa [®]) 使用劑量越高，產生QT區間延長之心電圖異常風險越大，可能導致Torsade de Pointes、心室心搏過速，甚至猝死。FDA更新2011年8月發佈有關citalopram之安全警訊，詳述使用劑量及警示。為避免產生禁斷症狀，不建議患者驟然停藥；若發生心跳不規則、心悸、呼吸急促、頭暈或昏倒等症狀，應儘速就醫。	Citalopram為selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) 類的抗憂鬱藥品，主要代謝途徑為CYP3A4及CYP2C19。患者若有先天性long QT syndrome、心搏過慢、低血鉀、低血鎂、近期曾急性心肌梗塞發作、非代償性心衰竭或使用其他引發QT區間延長藥品，不建議使用此藥品。若有肝功能損傷、年紀超過60歲、使用CYP2C19 inhibitors建議使用劑量為每日不超過20 mg。若患者持續QTc超過500 ms，應停用此藥。一般患者則建議每日使用劑量不高於40 mg。用藥期間需定期監測心電圖、適當控制血鉀及血鎂。