



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

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

發行人：張德明 出版：臺北榮民總醫院藥學部 中華民國82年3月創刊

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

108年5月 主編：張豫立 網址：www.vghtpe.gov.tw/-pharm e址：d-pharm@vghtpe.gov.tw 版權所有
第29卷第5期 編輯：周月卿、何沁沁、王斯郁、周千滢、李婉詩、朱佩欣 翻印必究

藥品評估

Drug Evaluation

Oxycodone合理使用及臨床安全性評估

林子瑄

Oxycodone是一種半合成鴉片類止痛藥 (semi-synthesis narcotic analgesic)，屬於二級管制藥品。Oxycodone和morphine藥理作用相似，主要作用於 μ 受體 (μ -opioid receptors, MORs)；MOR在成癮迴路 (addiction circuits) 中扮演重要角色。許多基礎藥理和動物研究顯示，MOR在中腦腹側被蓋區-伏隔核的多巴胺路徑 (ventral tegmental area-nucleus accumbens dopamine pathway) 表現甚多，此路徑是報償迴路 (reward circuit) 的一部份，活化後會刺激多巴胺釋放而引起藥物酬賞效應。MOR長期活化後，將使大腦依神經可塑性改變特性 (neuroplastic changes) 而降低藥物酬賞效果，提高耐受性 (即重複給予相同藥量的效果下降) 及依賴性 (即藥效結束後出現戒斷症狀)，形成藥物成癮並促進尋藥 (drug-seeking) 行為。由此可知，作用於MOR的鴉片類製劑學理上皆有成癮風險，應審慎使用。考科藍 (Cochrane) 資料庫系統性文獻回顧及統合分析結果顯示，oxycodone用於癌症疼痛及非癌症疼痛 (包括纖維肌痛症、神經性疼痛等) 患者時，成癮性、危險性和藥物相關副作用與其他鴉片類製劑沒有顯著差異。

近年來，許多國家的oxycodone用量呈現快速上升的趨勢，值得醫療專業人員提高警覺。以澳洲維多利亞省為例，2000年至2009年間oxycodone用量自每人7.5 mg快速攀升至每人67.5 mg，同時期疑義死亡中與oxycodone相關的比率自每十萬人0.08例上升至1.78例，其中53.8%確定與藥物毒性有關。2010年後澳洲維多利亞省

oxycodone用量上升速度更快，與鴉片類製劑中毒有關的住院事件亦以每年6.8%的速度成長。加拿大亦有類似的情形。1991至2007年間加拿大oxycodone用量增加8.5倍，且導入oxycodone緩釋劑型後，與oxycodone或鴉片類製劑相關之死亡率分別增加500%及41%；其中54.2%判定為非蓄意使用。由此可知，雖然oxycodone具有良好療效且劑型設計具有預防濫用的效果，但用量快速上升時仍可能有相對應的藥物安全性疑慮，值得長期觀察和深入探討。

Oxycodone常見副作用包括呼吸抑制、血壓降低、過度鎮靜等。美國紐約醫學中心統計資料指出，2009至2013年急診收治疑似藥物過量患者中，以oxycodone最多 (40.4%)，其中32.3%出現嚴重呼吸抑制致需要給予naloxone或氣管插管。老年人易同時存有多種共病症，虛弱或惡病質的風險也較高，使用oxycodone時需特別小心。韓國研究指出，老年男性接受oxycodone, morphine或codeine治療時，28%將出現一項以上鴉片類製劑相關副作用 (opioid-induced adverse reactions, OIARs)，包括處方四週內發生之腸胃道副作用、暈眩、尿液滯留、呼吸抑制等。相較於使用codeine者，使用oxycodone者發生OIARs的勝算比為3.75-5.25；其他達統計學顯著意義的風險因子包括使用超過12週 (OR 1.98-2.03) 及嗎啡相等劑量 (morphine milligram equivalents) 大於每日60 mg (OR 3.38-5.58)。併用其他影響中樞神經之藥物時，鴉片類製劑相關死亡率亦會提升。

美國FDA於1995年核准使用oxycodone，臺灣則於2014年起陸續引進速效 (immediate release, IR)、緩釋 (control release, CR) 及複方 (oxycodone + naloxone) 品項，核准用於需長期疼痛控制之癌症疼痛患者，或經類鴉片藥物治療而無法有效控制疼痛後的非癌症疼痛病患。本院備有奧諾美® (OxyNorm® IR) 5 mg和疼始康定® (OxyContin® CR) 10 mg兩項商品。疼始康定® 配方中含有非活性物質，避免緩釋效果遭外力破壞，能預防藥品不當使用或濫用。依商品仿單所述，口服oxycodone 10 mg止痛效果約相等於口服嗎啡20-30mg，建議初始劑量為奧諾美® 5 mg q6h 或疼始康定® 10 mg q12h，之後應小心調整劑量至達到有效止痛效果；最多每日調整一次，每次可提升當日總劑量之25-50%。大部份

病患每日所需劑量不超過400 mg，但實際使用劑量仍需依個別情況調整。

Oxycodone是強效的MOR促進劑，依其藥理作用模式，學理上具有提高病患成癮及促進尋藥行為的風險。近年來世界各國oxycodone用量快速增加，鴉片類製劑相關死亡率和副作用發生率亦隨之上升，值得醫療人員提高警覺。

參考資料：

1. Ruan X, Mancuso KF, Kaye AD. Revisiting Oxycodone Analgesia: A Review and Hypothesis. *Anesthesiology clinics* 2017;35:e163-e74.
2. Darcq E, Kieffer BL. Opioid receptors: drivers to addiction? *Nature reviews Neuroscience* 2018;19:499-514.
3. Gomes T, Juurlink DN, Antoniou T, Mamdani MM, Paterson JM, van den Brink W. Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: A population-based nested case-control study. *PLoS medicine* 2017;14:e1002396.

藥品交互作用

Drug Interaction

Tacrolimus與Clarithromycin併用引起Tacrolimus血中濃度上升

許櫻寶

案例：61歲女性，因快速進行性腎絲球體腎炎 (rapid progressive glomerulonephritis, RPGN) 造成末期腎病變，於95年在境外接受換腎手術，術後轉至本院門診定期追蹤，長期服用tacrolimus (prograf®)、mycophenolic acid (myfortic®)、prednisolone等免疫抑制劑以預防移植腎臟排斥，原本每日固定早上服用tacrolimus 1 mg及晚上0.5 mg，藥物血中濃度維持在5-8 ng/ml之間。近日門診病人主訴近3個月有尿量減少、體重上升及全身發癢等症狀，檢驗報告BUN 18 mg/dl (參考值 7-20 mg/dl)，Ccr 2.34 mg/dl (參考值 0.7-1.5 mg/dl)，K 3.3 mmol/l (參考值 3.4-4.7 mmol/l)，WBC 1700/cumm (參考值 4500-11000/cumm)，Hgb 9.3 g/dl (參考值14-18 g/dl)，tacrolimus藥物血中濃度 14.7 ng/ml (參考值 5-20 mg/dl)，檢視用藥紀錄後發現病人因胃痛至他科診治，經胃鏡檢驗出

幽門螺旋桿菌感染，4日前處方rabeprazole、amoxicillin、clarithromycin及metronidazole合併療法。因未察tacrolimus與clarithromycin具有交互作用，併用兩者造成tacrolimus血中濃度大幅上升，本科察覺後立即暫停服用tacrolimus，入院嚴密監控tacrolimus血中濃度及是否出現相關毒性症狀，後續再依藥物濃度調整tacrolimus劑量。所幸未造成腎功能惡化及嚴重副作用，暫停服用tacrolimus數日後藥物血中濃度恢復正常範圍，持續完成幽門螺旋桿菌治療療程，tacrolimus依血中濃度調整劑量，並衛教病人至他科就診時應告知醫師正在服用免疫抑制劑以防交互作用，病況穩定後出院持續門診追蹤。

機轉：腎臟移植為末期腎衰竭病人的治療首選，為預防器官移植後排斥反應造成移植腎功能喪失，病人需長期服用免疫抑

制劑，現行的免疫治療主要以三合一療法最為常見，治療藥品包含calcineurin inhibitor (CNI包括cyclosporine或tacrolimus)、antiproliferative agent (azathioprine或mycophenolate) 及類固醇，期望可增加療效及降低副作用的發生。Tacrolimus生體可用率低，源自於口服吸收差、腸道代謝及肝臟首渡代謝，其中腸道首渡代謝及藥物輸出幫浦 (drug efflux pump) 是決定口服生體可用率的主要決定因素。Tacrolimus廣泛地由肝臟CYP3A4代謝，也有證據顯示在腸壁由CYP3A4進行腸道代謝，若併用已知會抑制CYP3A4的物質可能會減少tacrolimus的代謝，進而提高tacrolimus的血中濃度，例如azole類抗黴菌劑 (如fluconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole)、macrolide類抗生素 (azithromycin除外)、HIV蛋白酶抑制劑 (如ritonavir, nelfinavir, saquinavir)、HCV蛋白酶抑制劑 (如telaprevir, boceprevir)、鈣離子阻斷劑 (如nifedipine, nicardipine, diltiazem)、bromocriptine、danazol、omeprazole、amiodarone、葡萄柚或葡萄柚汁等。其他可能增加tacrolimus血中濃度的包括腸胃蠕動刺激劑，如metoclopramide、cisapride，以及cimetidine、氫氧化鎂、氫氧化鋁等。若併用已知會誘導CYP3A4的物質，可能會促進tacrolimus的代謝，進而降低tacrolimus的血中濃度，例如rifamycins、carbamazepine、oxcarbazepine、phenobarbital、phenytoin、聖約翰草等。

Clarithromycin是一種macrolide類抗生素，藉由與細菌50S核糖體次單位結合及抑制蛋白質的合成達到抗菌效果，廣泛對好氧性、厭氧性葛蘭氏陽性菌和葛蘭氏陰性菌皆具有抗菌作用，適用於上下呼吸道、皮膚及軟組織等有感受性細菌所引起之感染症，亦可與質子幫浦抑制劑等藥併用於幽門螺旋桿菌的根除，減少十二指腸潰瘍的復發。Clarithromycin會抑制CYP3A4，當與其他主要經由CYP3A4代謝的藥品併用時，會導致這些併用藥品的濃度升高而增加或延長藥品的治療效果以及不良反應。

建議：Tacrolimus濃度過高可能會發生BUN上升、肌酸酐上升、噁心、手震顫、肝酵素上升等，故應密切監測tacrolimus血中濃度及採取適當措施，建議波谷濃度 (trough level) 應維持在20 ng/ml以下，腎臟移植病人通常維持於5-8 ng/ml。若tacrolimus超過30 ng/ml，應立即停藥，直到血中濃度降至建議治療濃度範圍內。過去曾有報告使用洗胃、口服活性炭、投予phenytoin等方式處置中毒反應，但相關證據及經驗尚不足，且tacrolimus脂溶性高且蛋白結合率高，故無法以血液透析移除tacrolimus，臨床處置主要為支持性及對症療法。

若臨床無法避免而必需併用已知會影響CYP3A4代謝或影響tacrolimus血中濃度的物質時，必須嚴密監測tacrolimus的血中濃度及副作用，如QT期間延長、腎臟功能損傷等，並做適當的暫時停藥或劑量調整，以維持適當的tacrolimus血中濃度。另外，若與已知有腎毒性或神經毒性的藥品併用可能會增加毒性作用，例如aminoglycosides、amphotericin B、nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) 等，應盡量避免併用；tacrolimus可能導致高鉀血症，因此應避免攝取富含鉀的食物或服用保鉀利尿劑 (如amiloride, triamterene, spironolactone)。

個案因幽門螺旋桿菌感染使用rabeprazole、amoxicillin、clarithromycin及metronidazole之合併療法，因一時未察tacrolimus與clarithromycin具有交互作用，造成tacrolimus血中濃度上升至過去的2-3倍，所幸未造成腎功能惡化及嚴重副作用，暫停服用tacrolimus一日後改以0.5 mg一日2次，4天後血中濃度恢復正常範圍，持續完成幽門螺旋桿菌治療療程，並持續依血中濃度調整tacrolimus劑量。

參考資料：

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 3:S1-155.
2. Christians U, Jacobsen W, Benet LZ, et al. Mechanisms of clinically relevant drug interactions associated with tacrolimus. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(11):813-51.

藥品諮詢

Question & Answer

救心[®]丸與耐絞寧[®]舌下錠有何不同？

翁如潔

問：60歲女性病人因噁心、嘔吐至急診求助，初步理學檢查發現心律過緩，心跳少於40 bpm。病人有高血壓病史，變換姿勢時常會頭暈，門診常規用藥為olmesartan (Olmetec[®]) 40 mg qn。入院後經詳細問診，病人透露經Line群組得知日本「救心丸」宣稱為救心強心好幫手，已自行購買並服用2週。醫師詢問救心丸與俗稱「救心」之耐絞寧舌下錠是否為類似的藥品呢？

答：救心丸 (Kyushin Pills) 與耐絞寧 (Nitrostat SL tab) 為成份和作用完全不一樣的處方藥。前者為中醫處方藥，用於強心；後者為西醫處方藥，為nitroglycerin，藉由舌下吸收可於1-3分鐘內快速舒張冠狀動脈血管，緩解或預防狹心症。兩者皆須經醫師評估後才能開立處方，不宜自行購買服用。

經查領有衛生福利部中藥許可證之救心丸[®]是複方生藥製劑，由日本製造輸入，需由中醫師處方使用。仿單敘明可用於心悸、氣促、眩暈，內含蟾酥、牛黃、鹿茸末等7種主要成份，其中蟾酥主要作用為增強心肌收縮力、促進血液循環、幫助排泄多餘的水份等；牛黃幫助改善末梢血液循環；鹿茸末可提升元氣。源於自然界動植物之強心配糖體 (cardiac glycosides) 主要有4種，其中digoxin、oleandrin及ouabain由植物萃取，bufalin則源自有毒蟾蜍之耳後腺及皮膚腺所分泌的白色漿液，經加工製成蟾酥，即為前述救心丸內含成份。強心配糖體的作用為抑制心肌鈉/鉀離子通道 (sodium/potassium ATPase pump) 以增強心肌收縮力，也能直接抑制房室結傳導 (AV node conduction) 以減緩心搏過快的心律不整。Digoxin源於毛地黃屬植物，是唯一經美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration) 核准用於治療心衰竭與心律不整

之強心配糖體，錠劑生體可用率60-80%，酏劑 (elixir) 則為70-85%。其餘強心配糖體之腸道吸收率低於50%，用於治療心衰竭與心律不整之療效與安全性尚未經臨床試驗完整研究，尤其是蟾酥內含多種成份，其作用機轉及心血管作用更為複雜。2005年中醫藥年報刊載高雄長庚中醫部之研究顯示，蟾酥為具毒性之中藥，其毒性成份為含強心甙體類化合物，中毒症狀含上腹部不適、噁心嘔吐、心悸、心律過緩等副作用，嚴重可能休克致死；心電圖呈現房室傳導阻滯 (atrioventricular block)、心律過緩等，均與毛地黃類似。再次強調含強心配糖體成份之中西藥如digoxin (Lanoxin[®] 隆我心[®])、蟾酥 (Chan Su) 其安全治療範圍狹窄，需經醫師評估後開立處方使用，也須定期監測療效與副作用，不應自行購買服用。本藥仿單亦強調避免併用其他強心藥，使用5-6天若症狀無改善或有噁心嘔吐症狀需立即停用且攜帶仿單就醫。

本例經藥師評估疑為病人服用救心丸導致噁心、嘔吐及心律過緩，建議持續監測心電圖、平衡電解質如血鉀、血鈣、血鎂以避免發生其他心律不整、給予輸液避免脫水等輔助治療。若超過一週心律過緩仍無法恢復，才需考慮積極治療如裝置心律調節器，或進一步的檢查。

建議所有醫療人員適時衛教民眾欲新使用處方藥、中草藥或保健產品等，可與醫師、藥師討論，由醫療人員把關後使用，方能維護自身用藥療效與安全。

參考資料：

1. Botelho AFM, Pierezan F, Soto-Blanco B, et al. A review of cardiac glycosides: Structure, toxicokinetics, clinical signs, diagnosis and antineoplastic potential. *Toxicol* 2019;158:63-8.
2. Hung Yu-Chiang. To investigate the ancient books or statute records of edible Chinese herbs. *Yearbook of Chinese Medicine and Pharmacy* 2005;23,339-432.