



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：許惠恆 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：馬旭 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

110年08月
第 31 卷 第 8 期

主編：張豫立 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?moid=4117&fid=3421>

編輯：周月卿、何沁沁、王斯郁、周千滢、李婉詩、朱佩欣

版權所有
翻印必究

藥品新知

Drug Update

Omalizumab用於Aspirin引起之加重性呼吸道疾病

樊心蓉

Aspirin加重性呼吸道疾病 (aspirin-exacerbated respiratory disease, AERD) 是服用aspirin或抑制 COX-1的非類固醇消炎止痛藥 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 後引起過敏反應，可能導致嚴重氣喘、慢性鼻竇炎合併鼻瘻肉 (chronic rhinosinusitis with nasal polyposis, CRSwNP) 和急性上下呼吸道症狀伴隨肥大細胞 (mast cell) 活化、過量半胱氨酸白三烯 (cysteinyl leukotrienes, CysLTs) 產生及部分病人出現IgE (Immunoglobulin E) 偏高情形。AERD的盛行率在成人氣喘約佔7%，嚴重氣喘病人的盛行率則倍增至14%，而在鼻竇炎合併鼻瘻肉病人則為9-10%。目前AERD的治療包含：(1) 根據治療指引以階梯式治療控制氣喘症狀；(2) 其他用藥治療；(3) 手術治療CRSwNP，並須避免病人使用aspirin或抑制COX-1的NSAIDs，除非經過aspirin減敏療法後持續每日服用NSAIDs治療。病人亦可使用選擇性抑制COX-2的NSAIDs (大劑量下依然會產生COX-1抑制效果)，如meloxicam或是高度抑制COX-2，沒有COX-1抑制效果的celecoxib，或是低劑量下輕微抑制COX-1的非鴉片類鎮痛藥和非乙醯水楊酸鹽，如acetaminophen。研究顯示，leukotriene-modifying agents (LTMA) 不

但可以解決潛在的白三烯生產失調，亦保護患者免於因突然服用NSAIDs而導致的急性氣喘症狀，建議可作為AERD的治療選項之一。目前臨床上常使用的口服藥物，如 leukotriene-receptor antagonists (LTRAs) 的montelukast和zafirlukast，以及抑制白三烯合成的zileuton。

Omalizumab是人源化anti-IgE單株抗體，作用為減少血液循環中的IgE與位於肥大細胞、嗜鹼性白血球 (basophil) 及樹突細胞 (dendritic cell) 上的高親和性IgE接受器 (high-affinity IgE Fc receptors) 結合，進而抑制組織胺 (histamine)、前列腺素 (prostaglandins, PGs) 及CysLTs 產生，改善氣喘相關症狀。

目前可用於過敏性氣喘已接受高劑量吸入性類固醇製劑及長效乙二型作用劑 (long-acting beta 2-agonist) 治療下仍有頻繁的日間症狀或夜間覺醒且具有多次重度氣喘惡化紀錄之重度持續過敏性氣喘成人、青少年及兒童之附加治療和慢性鼻竇炎併鼻瘻肉之附加療法。

建議劑量根據病人體重和治療前的血清IgE濃度而定，每2-4週皮下注射給予75 mg至 375 mg。過往研究指出，AERD病人給予omalizumab治療12個月可顯著改善上下呼吸道症狀，且尿

中 leukotriene E4 (LTE4) 和PGD2代謝物-tetranor-PGDM在治療後皆顯著下降到近似正常值。

日本Hayashi等人進一步以隨機分派、雙盲、單一中心、安慰劑控制及交叉試驗，針對AERD病人在口服aspirin激發試驗前或後給予3個月omalizumab治療，觀察aspirin過敏反應、尿液LTE4濃度及呼吸道症狀做為療效評估。Aspirin激發試驗初始劑量30 mg，之後每三個小時以一倍劑量累加給藥，最高至930 mg或出現陽性反應，如 (1) FEV1 (forced expiratory volume in one second) 下降超過20%、(2) FEV1下降10至20%並出現鼻充血、鼻出血、打噴嚏、鼻眼搔癢或眼睛發紅泛淚或 (3) 出現其他肺外症狀，包括難以忍受的鼻部症狀、胸腹部疼痛、噁心、腹瀉、皮膚潮紅或四肢瘙癢。研究共收錄16名AERD病人，結果顯示omalizumab治療期的尿液LTE4濃度對數下面積比時間曲線 [median (interquartile range, IQR) 51.1 (44.5-59.8)] 顯著低於安慰劑期 [median (interquartile range, IQR) 80.8 (65.4-87.8)] ($p<0.001$)。其中10名病人 (62.5%) 於omalizumab治療期可耐受口服aspirin試驗達最高劑量930 mg ($p<0.001$)。肺功能除了FVC (forced vital capacity) (% predicted) 和FeNO (fraction of exhaled nitric oxide) 外，FEV1 (% predicted)、FEV1/FVC和FEF (forced expiratory flow) $_{25-75\%}$ 於omalizumab三

個月治療期結束相較治療前皆顯著提升，且並無產生omalizumab相關之中重度副作用。根據研究結果，omalizumab在AERD病人給予aspirin激發試驗期間，抑制尿液中LTE4濃度並改善上下呼吸道症狀，可能成為AERD治療的方向之一。

AERD病人因氣喘合併CRSwNP導致生活品質下降、生產力減弱、提高憂鬱和睡眠障礙風險，需規律服用氣喘藥物或評估進行功能性內視鏡鼻竇手術 (functional endoscopic sinus surgery, FESS) 治療鼻瘻肉。過往研究已知針對29名AERD產生嚴重氣喘的病人使用omalizumab治療後，62%的病人可以縮減全身性類固醇療程 ($p=0.0014$) 和短效乙二型刺激劑 (short-acting beta 2-agonist, SABA) 使用量 ($p=0.0005$)，目前更進一步發現可顯著改善兩個發炎指標 (尿液LTE4和PGDM) 及氣喘相關症狀。唯omalizumab花費較一般氣喘治療及手術費用高昂數倍，其確切療效及經濟效益還須待更多大型且長期研究確認。

參考資料：

1. Hayashi H, Fukutomi Y, Mitsui C, et al. Omalizumab for aspirin hypersensitivity and leukotriene overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1488-98.
2. Workman AD, Bleier BS. Biologic therapies versus surgical management for aspirin-exacerbated respiratory disease: A review of preliminary data, efficacy, and cost. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2020.06.002>

藥品評估

Drug Evaluation

阿片酞vs.阿片樟腦酞 止咳藥水中的嗎啡含量

王怡晴

阿片 (opium) 自於希臘語opion或opos，係指罌粟科植物罌粟 (Papaver somniferum L.) 未成熟蒴果中採得之乳汁，於空氣中乾燥而得，含

約20種的生物鹼 (alkaloids)，但只有5-6種具有醫療效果。阿片類藥物 (opioid) 可用於緩解咳嗽，止咳機轉不明確，推測在中樞與 μ 和 κ 受體結

合以達到療效。常用的阿片類止咳藥水主要成分為甘草流浸膏 (glycyrrhiza fluid extract) 和阿片酊 (opium tincture) 或阿片樟腦酊 (opium camphor tincture)。依中華藥典記載，阿片酊為紅褐色澄清透明含酒 溶液，具有特異的臭與味，每1 ml 所含無水嗎啡 (morphine) 應為9至11 mg；而阿片樟腦酊是利用阿片酊加苯甲酸、樟腦及八角茴香油、乙醇製得，每1 ml所含無水嗎啡應為0.45-0.55 mg。二者具類嗎啡作用，是一種強力中樞鎮咳藥，作用在中樞神經和消化系統上，有鎮痛、鎮靜、止瀉等作用，但也會出現呼吸抑制、心律不整、血壓異常、嗜睡、噁心、嘔吐、便秘等不良反應。

美國用藥安全作業協會 (Institute for Safe Medication Practices, ISMP) 曾發布安全警訊提醒阿片酊與阿片樟腦酊二者morphine含量差異極大，因使用易造成混淆，誤用不當劑量可能造成致命的風險，應盡量謹慎處方。阿片樟腦酊國內核准適應症為鎮痛、鎮咳，在國外 (又名paregoric) 核准用於緩解兒童和成人的腹瀉，morphine含量僅為0.4-0.5 mg/ml，而阿片酊的morphine含量為10 mg/ml，每ml morphine含量相差20-25倍，因二者名稱極其相似，潛在發生嚴重用藥疏失的風險。ISMP曾有一個案報告，85歲腹瀉男性病人，醫師處方阿片樟腦酊5 ml口服一天2-3次，直到腹瀉停止，病人家屬發現藥瓶上標示為阿片酊0.6 ml 一天2-3次，該患者服藥

後晚上出現呼吸困難，反應遲鈍，3天後死亡。ISMP懷疑藥局誤將阿片樟腦酊調劑為阿片酊，在疏失發現前，病人已服用多次5 ml的劑量，極可能為morphine過量造成呼吸抑制。

本院含阿片類止咳藥水品項曾有二種：甘草止咳水 (Liquid Brown Mixture[®]) 主成分含甘草流浸膏和阿片酊，每ml含阿片酊0.012 ml，以阿片酊含morphine 10 mg/ml計算，即每1 ml含0.12 mg morphine，建議劑量為5 ml tid-qid；而另一品項複方甘草合劑 (Compound Glycyrrhiza Mixture[®]) 含甘草流浸膏及阿片樟腦酊，每ml含阿片樟腦酊0.12 ml，以阿片樟腦酊含morphine 0.5 mg/ml計，即每1 ml藥水含有morphine 0.06 mg，常用劑量2-10 ml tid-qid。國內沒有核准阿片樟腦酊作為止瀉用途，較不會發生類似國外的案例疏失，但Liquid Brown Mixture[®] 每ml含morphine量為Compound Glycyrrhiza Mixture[®] 二倍，常用劑量也不同，處方開立及審核時仍需特別留意。此外，此類止咳藥水含甘草二字，容易被誤認為是安全的普通咳嗽藥水，動輒隨意服用15-20 ml，造成morphine過量，需提醒病人謹遵醫囑服藥，切不可輕忽潛在危險。

參考資料：

1. 中華藥典第七版
2. Recurring confusion between opium tincture and paregoric. Pharmacy Times Retrieved November, 2020, from the World Wide Web:// www.pharmacytimes.com/publications/issue/2003/2003-06/2003-06-7241

表、阿片類止咳藥水之比較

英文藥品	Liquid Brown Mixture (with opium) [®]	Compound Glycyrrhiza Mixture [®]
中文藥名	甘草止咳水	複方甘草合劑
阿片種類/含量	Opium tincture (阿片酊) 0.012 ml/ml	Opium camphor tincture (阿片樟腦酊) 0.12 ml/ml
Morphine含量	0.12 mg/ml	0.06 mg/ml
常用劑量	5 ml tid-qid	2-10 ml tid-qid
其他主成分	甘草流浸膏 0.12 ml/ml 酒石酸銻鉀 0.24 mg/ml	甘草流浸膏 0.12 ml/ml 酒石酸銻鉀 0.24 mg/ml

用藥新警訊

Medication Watch

2021年3月藥物安全警訊

許櫻寶、周千滢

表、美國FDA發佈藥物安全警訊

日期	摘要	說明
3/25	美國FDA發佈警訊，濫用和誤用非處方藥解鼻充血劑propylhexedrine恐對人體造成嚴重傷害，包括心臟和精神問題或死亡。	Propylhexedrine屬非處方藥之解鼻充血噴劑，可減輕鼻腔黏膜內腫脹和發炎，短期使用於暫時緩解因感冒、花粉症或其它上呼吸道過敏引起的鼻塞，成人和6歲以上兒童的建議劑量為兩邊鼻孔各使用兩個按壓，但每兩小時不可超過一次，且不應連續使用超過3日，長時間使用可能導致鼻塞復發或惡化。美國FDA回顧全國傷害電子監視系統-不良藥物反應合作監視計畫 (NEISS-CADES)，自2000至2019年期間，美國毒物控制中心共收到460件有關propylhexedrine濫用案例，其中415例濫用，45例誤用。病例數從2011年11例增加到2019年74例，其中多屬於濫用案例，且大多數無使用其他藥品。報告中常見副作用包括心跳加速、躁動、高血壓、胸痛、顫抖、幻覺、錯覺、迷惑、噁心和嘔吐等，共21例出現危及生命的嚴重不良反應，其中13例需轉入加護病房照護。美國FDA要求廠商應考慮改變產品設計以提升用藥安全，例如增設防破壞鼻噴器裝置以增加使用者濫用內含藥物的困難度，另在被濫用或誤用的情況下，減少鼻噴劑所含藥量以降低嚴重副作用風險。美國FDA提醒醫療人員，應意識有些人會濫用或誤用propylhexedrine，尤其是藉由鼻孔吸入以外的其它途徑使用，可能會引起嚴重的心臟問題或死亡。在疑似使用過量情況下，應釐清是否併用其他藥物，目前尚無針對propylhexedrine急性中毒的解毒劑，僅能症狀治療和支持療法。美國FDA呼籲病人應遵照藥品說明書指示正確使用藥物，倘以非吸入方式使用恐會導致嚴重傷害。本院無此成份品項。
3/31	研究顯示患有心臟疾病患者服用癲癇和心理疾病用藥lamotrigine (Lamictal®) 可能會增加心律疾病風險，美國FDA要求同類藥物進行安全性研究。	Lamotrigine可單獨或與其它藥物併用於治療癲癇 (泛發性強直陣攣性發作及簡單性或複雜性局部發作) 成人與2歲以上兒童，亦可用於明顯鬱期之雙極性疾患情感症狀之治療、明顯鬱期或鬱-躁期循環之雙極性疾患之情感症狀之預防。美國FDA回顧研究報告顯示心臟疾病病人使用lamotrigine可能會增加心律疾病風險。美國FDA提醒醫療人員，開立處方前應先評估患者用藥後的利益風險，具有臨床意義的結構性或功能性心臟疾病患者服用lamotrigine會增加嚴重心律不整風險，而存在致命危險。結構性或功能性心臟疾病包括心臟衰竭、心臟瓣膜疾病、先天性心臟疾病、傳導系統疾病、室性心律不整、心臟離子通道異常 (如Brugada syndrome)、缺血性心臟疾病或存有多項冠狀動脈心臟疾病危險因子，若與其他阻斷心臟鈉離子通道阻斷劑併用，會提高心律不整風險。其他核准用於癲癇、雙極性疾患或其他適應症的鈉離子通道阻斷劑尚未證實為較安全的lamotrigine取代藥物。美國FDA呼籲病人切勿未經醫師指示擅自停藥，以免病情惡化，若感覺心律異常或不規則心跳，亦或出現心跳加快、心臟漏跳或心跳緩慢、呼吸急促、頭暈或暈厥等症狀，應立即儘速就醫。本院現有品項為Lamictal® chewable tab 5 mg、Lamictal® tab 50 mg和100 mg。