

# 高雄 榮總 藥訊

藥劑部出版

中華民國 80 年 10 月 創刊

中華民國 95 年 5 月

## 本期要目：

- ★ 藥物諮詢問與答
- ★ 藥名列印順序更改
- ★ 每期專欄：經鼻鴉片類止痛噴劑---Butorphanol
- ★ 醫藥文獻摘要選粹

## 藥物諮詢信箱

問：Streptomycin 是否可用於靜脈注射？

答：Streptomycin 為 Aminoglycoside 類抗生素，用於細菌性心內膜炎、結核菌感染及其它中至重程度之細菌感染疾病。Streptomycin 一般是經由深部肌肉注射，並不建議以靜脈注射方式給藥；但對於病情需要此藥卻又無足夠肌肉供注射的患者，可用下列方法給予：將 Streptomycin 溶於 100ml 的 Normal saline 或 5% Dextrose，注射時間為 30~60 分鐘。(葉明欽 藥師)

問：ALANYL GLUTAMINE INJ. 可否自週邊靜脈給藥？

答：本院所備之 ALANYL GLUTAMINE INJ. 為 20% DIPEPTIVEN® 濃縮溶液，每瓶 100ML，含 8.20g L-alanine, 13.46g L-glutamine；理論滲透壓 (osmolarity) 為 921 mosmol/L，故不做為直接輸注給藥，需以其它相容之溶液稀釋後才能輸注；調製方法為一份體積的 DIPEPTIVEN® 至少加入 5 份體積的相容之溶液(如 100ml 的 DIPEPTIVEN® 加入至少 500ml 的胺基酸溶液)；至於是從中央靜脈給予或是自週邊靜脈注射則需看最後調製成溶液的滲透壓而定；一般週邊靜脈可耐受的最低上限約為 900 mosmol/L，但仍需視患者年齡、病情及週邊血管本身情況而定。(葉明欽 藥師)

## ※※ 藥品名稱列印更改公布欄 ※※

為配合新進藥品及減少調劑、給藥疏失，本部將不定期全盤考量現有藥品之藥名、品名，並把部份藥品於藥袋上的列印方式加以改變；護理站列印之給藥記錄(eMAR)所列印藥品名稱亦將隨之更動，更改原則：1) 因應護理部 eMAR 藥品核對需要。2) 多重規格含量者，將含量前移。3) 不同廠牌相同成分，改以商品名為主。4) 學名較長者，改以商品名為主。每次更改後，除以電子郵件通知外，並將於每期藥訊公告。最近更改之品項下：

更改前	更改後
藥名：Meperidine HCl Inj 50mg/cc 品名：Pethidinae	藥名：Pethidinae HCl Inj 50mg/cc 品名：Meperidine
藥名：Prochlorperazine Inj 5mg/cc 品名：Novamin	藥名：Novamin Inj 5mg/cc 品名：Prochlorperazine
藥名：Diclofenac Sodium Tab 50mg 品名：Voren E.C	藥名：Voren E.C Tab 50mg 品名：Diclofenac Sodium
藥名：Insulin Regular HM 100IU/cc 10cc 品名：Actrapid HM Inj	藥名：Actrapid HM Inj 100IU/cc 10cc 品名：Insulin Regular HM
藥名：Isepamicin Sulfate Inj 200mg/2cc 品名：Exacin	藥名：Exacin Inj 200mg/2cc 品名：Isepamicin Sulfate
藥名：Insulin Zinc Susp HM 100IU/cc 10cc 品名：Insulatard HM Inj	藥名：Insulatard HM Inj 100IU/cc 10cc 品名：Insulin Zinc Susp HM
藥名：Somatostatin Acetate Inj 3mg 品名：Somatosan inj. 3mg	藥名：Somatosan Inj 3mg 品名：Somatostatin Acetate
藥名：Serratiopeptidase Tab 5mg 品名：Danzen	藥名：Danzen Tab 5mg 品名：Serratiopeptidase
藥名：30mg Nifedipine OROS Tab 品名：Adalat OROS	藥名：Adalat OROS Tab 30mg 品名：Nifedipine
藥名：Nabumetone F.C. Tab 500mg 品名：No-Ton	藥名：No-Ton F.C. Tab 500mg 品名：Nabumetone
藥名：Theophylline Anhydrous Tab 250mg 品名：Euphyllin Retard Film-Coated	藥名：Euphyllin Retard F.C. Tab 250mg 品名：Theophylline Anhydrous
藥名：Cefotaxime Inj 2gm 品名：Claforan	藥名：Claforan Inj 2gm 品名：Cefotaxime
藥名：Benzbromarone Cap 100mg 品名：Narcarin	藥名：Narcarin Cap 100mg 品名：Benzbromarone
藥名：Methylphenidate HCl Tab 10mg 品名：Ritalin	藥名：Ritalin Tab 10mg 品名：Methylphenidate HCl
藥名：Mycophenolate Mofetil Cap 250mg 品名：CellCept	藥名：CellCept Cap 250mg 品名：Mycophenolate Mofetil

### 一、前言

Opium 的化學衍生物叫 opiates。而 opiates 和其他能刺激 opioid receptors 的化學物質都叫做 opioids。它們都是作用在中樞神經系統的 opioid receptors 上。麻醉性止痛藥 (opiate agonists) 的作用機轉相當複雜，而且還未完全確立。butorphanol 是一種合成的鴉片類麻醉止痛劑，自 1978 年上市以來，其藥理作用與治療效果已建立完整檔案<sup>2</sup>。butorphanol 若經口服投與吸收後大部份會在肝臟進行 First-pass metabolism。<sup>3,4</sup> 而噴鼻劑型不經腸胃道吸收代謝，其生體可用率與注射劑型相類似，提供注射途徑外的另一種選擇。是目前唯一鼻噴劑型麻醉止痛劑，其止痛效果比傳統止痛劑強；副作用(例如身體依賴性、呼吸抑制、便秘、噁心、嘔吐)比傳統止痛劑弱，經黏膜吸收，15 分鐘後便可產生止痛作用<sup>5</sup>。

### 二、藥理作用

鴉片類藥物的藥理作用(止痛作用及其他副作用)來自於 opioid 接受器( $\mu$ -,  $\delta$ -,  $\epsilon$ -,  $\kappa$ -, 及  $\sigma$ -接受器)的活化。這些接受器可再進一步細分成數種亞型，如  $\mu_1$ ,  $\mu_2$ ,  $\delta_1$ ,  $\delta_2$ ,  $\kappa_1$ ,  $\kappa_2$  及  $\kappa_3$  等。刺激  $\mu_1$  接受器會產生脊髓上的止痛，而刺激  $\mu_2$  接受器可能會造成副作用如呼吸抑制、欣快感、便秘及生理依賴等，某些  $\kappa$ ,  $\delta$ -,  $\epsilon$  接受器也可能會產生止痛作用，而活化  $\sigma$  接受器則導致焦慮及幻覺。

Butorphanol 屬於鴉片生物鹼之  $\mu$  型感受器拮抗劑，故較不易出現呼吸抑制的副作用。亦為  $\kappa$  型鴉片生物鹼感受器之協同劑。它與中樞神經系統中的這些感受器產生交互作用，具有低內因性作用—協同拮抗混合的效果 (agonist-antagonist narcotic analgesic)，調控包括止痛在內的藥理作用。止痛之外，對於中樞神經系統的作用還有自發性呼吸及咳嗽的抑制、刺激嘔吐中樞、瞳孔縮小、鎮靜作用。可能藉非中樞神經機制的影響，包括心血管阻力與容量的改變，支氣管緊張、胃腸道的分泌與運動，以及膀胱括約肌的活動。

### 三、藥物動力學

受到投予途徑影響，butorphanol 的止痛效果不同，見表一。口服 butorphanol tartrate 生體可用率約 17%，吸收後大部份會受肝臟首渡代謝。噴鼻給藥生體可用率約 70%，吸收劑量並不受過敏性鼻炎 rhinitis 或併用其他鼻血管收縮藥物影響(吸收時間延長並不影響吸收量)。藥物分佈方面，藥品吸收後，蛋白結合率約 80-83%，與濃度高低無關，分佈體積約 10-13L/kg。此藥物能通過血腦及胎盤障蔽，與進入母乳中。主要在肝臟代謝，其代謝物 hydroxybutorphanol 與 norbutorphanol 在人體的藥理作用尚未被研究，而在動物實驗中顯示 butorphanol 的代謝物具有止痛效果。排除路徑是經由尿液及糞便排泄，其中 75% 由腎臟排除，15% 由糞便排除，

11-14%由膽汁排除。其藥物代謝半生期約 4-7 小時。butorphanol 的藥物動力學在高齡者與青壯年患者有所不同，高齡女性使用噴鼻給藥其生體可用率（48%）低於高齡男性（75%）、青壯男性（68%）青壯女性<sup>6</sup>（70%）。高齡者的半衰期也相對提高（6.6 小時，青壯年者為 4.7 小時）。

表一 不同投予途徑的 butorphanol 止痛效果比較表

	Oral	IM	IV	Nasal
Onset Initial response		10 min	1 min	15 min
Peak response		30-60 mins	4-5 mins	1-2 hours
Duration (dose-dependent)	5-6 hours	3-4 hours	3-4 hours	
Bioavailability	17%			70%

資料來源：Product Information: Stadol(R), butorphanol. Bristol-Meyers Squibb Company, Princeton, NJ, 1996.

#### 四、 臨床作用

鴉片類止痛劑對不同的疼痛部位會有不同的效果，表二列出常見鴉片類止痛藥強度比較。butorphanol 噴鼻給藥用於治療中度到重度的手術後疼痛及偏頭痛，每一噴可提供 1mg 劑量，一般建議初始劑量為 1mg，若是在 60-90 分鐘內沒有充分得到疼痛紓解可以追加 1mg。在第二次用藥之後視需要得以 3-4 小時為間隔反覆使用，每日最大劑量為 6 Sprays<sup>7</sup>。對於重度疼痛的處理，初始劑量 2mg 得用於能夠維持躺臥的患者以防嗜睡或暈眩的發生。腎功能不良的患者，須調整使用劑量，一般 glomerular filtration rate (GFR) 若介於 10 to 50 mL/min，則使用一般劑量的 75%，每日最大劑量為 4 次，每次間隔 6 小時。若 GFR 小於 10 mL/min 則使用一般劑量的 50%，每日最大劑量為 3 次，每次間隔 8 小時<sup>8</sup>。由於 butorphanol 大部份經由肝臟代謝，肝功能不佳的患者使用需特別留意，必要時須調低劑量。

表二 常見鴉片類止痛劑強度比較及如下表：

Drug	Equianalgesic Doses (mg)		Half-life	Duration
	IM/IV	PO		
Codeine	120-130mg	180-200mg	2.5-3hr	4-6hr
Fentanyl	0.1mg	100mcg/hr (transdermal)	4.7hr	48-72hr (transdermal), 1-2hr(IV)

Meperidine	75-100mg	300mg	3.2-17hr	2-4hr
Morphine	10mg	30mg	2.3hr	4-6hr
Propoxyphene	NA	180-240mg	3 hr	2-3hr
Tramadol	100mg	120mg	6.3 hr	4-6hr
AGONIST-ANTAGONISTS:				
Buprenorphine	0.2-0.4mg	0.4-0.8mg	2hr	4-6hr
Butorphanol	2-3mg	2mg(Nasal)	4-7hr	3-5hr

### 五、副作用

幾乎所有使用 butorphanol 的人都出現鴉片類止痛劑會發生的副作用。被報告最多的不良反應有：嗜睡（43%）、暈眩（19%、）噁心嘔吐（13%）。噴鼻給藥的長期試驗則是以鼻充血（13%）失眠（11%）最多。

表三 常見鴉片類止痛劑的副作用

Drug	Sedation	Emesis	Respiratory Depression	Constipation	Physical Dependence
Morphine	**	**	***	***	**
Codeine	*	*	*	*	*
Fentanyl	*	*	*	*	*
Meperidine	*	**	**	*	**
Propoxyphene	*	*	*	*	*
Tramadol	*	*	*	*	*
AGONIST/ANTAGONISTS:					
Buprenorphine	**	***	**	**	*
Butorphanol	**	**	**	***	*

\* Least \*\* Moderate \*\*\* Most

## 六、 交互作用

butorphanol 與某些中樞神經系統的抑制劑(如酒精、barbiturates、tranquilizers、antihistamine)共同使用時，可能會增加中樞神經系統的抑制效果。故當與這些藥物同時使用時，butorphanol 需降低至最低有效劑量，並且與鴉片類作用之藥物一同使用時，儘可能減少 butorphanol 投與的次數。

## 七、 結論

適當選擇患者、劑量與限制、正確的使用方法以及頻繁的監測都是降低麻醉性止痛藥藥物濫用與依賴之風險的要點。對於有藥物依賴病史，或須長期使用藥物的患者，在投予 butorphanol 時應謹慎。在傳統的止痛藥無法達到減輕患者疼痛的效果時，噴鼻劑型 butorphanol 則提供另一種選擇，可迅速解除疼痛。

## 參考文獻

1. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Integrated Index : Butorphanol
2. Gillis JC, Benfield P, Goa KL : Transnasal butorphanol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute pain management. *Drugs* 1995 Jul; 50(1):157-75
3. Ameer B & Salter FJ: Drug therapy reviews: evaluation of butorphanol tartrate. *Am J Hosp Pharm* 1979; 36:1683-1691.
4. Pachter IJ & Evens RP: Butorphanol. *Drug Alcohol Depend* 1985; 14:325-338
5. Abboud TK, Zhu J, Gangolly J, et al: Transnasal butorphanol: a new method for pain relief in postcesarean section pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991a; 35:14-18.
6. Shyu WC, Morgenthien EA, Pittman KA, et al: The effects of age and sex on the systemic availability and pharmacokinetics of transnasal butorphanol. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 47:57-60.
7. Product Information: Stadol(R), butorphanol. Bristol-Meyers Squibb Company, Princeton, NJ, 1996.
8. Bennett WM, Aronoff GR, Golper TA, et al: Drug Prescribing in Renal Failure, American College of Physicians, Philadelphia, PA, 1994

## 醫藥文獻新知摘要選粹

本專欄選自藥劑部及圖書館當期或近期的期刊資料，每期摘要據有臨床啓發性之文章，或藥理治療新知等。供醫藥同仁參考，希望有興趣者，多多利用這些期刊。

中文標題: Clozapine 與口服避孕藥可能引起的交互作用

英文標題: Clozapine and oral contraceptives: A possible drug interaction

原文出處: Journal of Clinical Psychopharmacology 2002; 22(6): 621-622

### 摘要內容:

Clozapine 爲一 tricyclic dibenzodiazepine 衍生物，結構類似 olanzapine。藥理作用與 olanzapine 相似，兩者均被歸類於非典型 (atypical) 的抗精神病藥物，用於精神分裂症的效果與傳統的抗精神藥物(如: haloperidol)比較之下較少引起錐體外路症候群。Clozapine 與 olanzapine 相同，爲 dopamine (D) 及 serotonin (5-HT) 拮抗劑，兩者於體內阻斷 serotonin (5-HT) 的強度優於對抗 dopamine (D)。FDA 核准用於精神分裂症的負向及正向症狀。Clozapine 與 D1, D2, D4, S2A, S2C, S3, histamine-1, alpha-1 adrenergic 及 muscarinic 亦具高親合力。其優於 Haldol 及 Chlorpromazine 之處在於對血中 prolactin 不造成持續性的升高，且較少有 EPS 副作用。但長期使用造成顆粒性白血球減少的機率較高。故仍歸爲第二線用藥。在體內的代謝途徑爲完全於肝臟代謝爲活性的 N-desmethylozapine(norclozapine)。

本文描述一位 47 歲女性病例，有抽煙史及 30 年的精神分裂症。住院多次，Clozapine 已慢慢增加至每天 550 mg，精神症狀控制良好。然而最近突然有昏睡、虛弱、頭暈、心跳加快等現象。連續兩個月測得血中濃度爲 736、770、792 ng/ml (clozapine 血中治療濃度爲 300-700 ng/ml)。該病患長久以來一直服用的口服避孕藥(norethinidrone 0.5mg + ethinyl-estradiol 0.035mg)因而停用。數天後，clozapine 引起的不良反應慢慢消失，停用口服避孕藥 7 天後，再測得 clozapine 血中治療濃度爲 401 ng/ml，6 週後再分別測得血中濃度爲 378、389 ng/ml，因此懷疑口服避孕藥可能與 clozapine 有交互作用，結果是造成 clozapine 血中濃度的增加。Clozapine 因完全經由肝臟 cytochrome P 450 (P3A4 或 P1A2 或 P2 C19) 的酵素代謝。而口服避孕藥的 estrogen 及 progestin 均是 CYP3A4 或 P1A2 或 P2 C19 的受質，會競爭性的抑制 CYP3A4 或 P1A2 或 P2 C19 代謝 clozapine 的量。因此口服避孕藥可說是肝酵素的輕微抑制劑，因而抑制 clozapine 在肝臟的酵素代謝。

(曾淑鈺藥師)

中文標題: 高劑量的 Statin 治療用於緩解冠狀動脈硬化

英文標題: Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis

原文出處: The Journal of American Medical Association 2006; 295(13): jpc60002

摘要內容:

動脈硬化以往被視為不可逆的病變,但最新研究發現,使用高劑量的 STATIN 類降血脂藥物,將壞膽固醇控制在 70 毫克以下,血管硬化斑塊可減少 7%~9%,高達六、七成患者的血管病變都有改善跡象。這項研究由美國心臟學院主席 Steven Nissen 主持,共在 53 個醫學中心(分佈在美國、加拿大、歐洲、澳洲)、蒐集 507 名冠心病患,經超音波證實,這些人都有動脈粥狀硬化斑塊,再每日服用 rosuvastatin 藥物 40 毫克,為一般慣用劑量的四倍,24 個月後,再追蹤同一部位的血管變化。結果發現,受試者的低密度脂蛋白 (LDL)、即俗稱的壞膽固醇,平均由 130.4 毫克降至 60.8 毫克,降幅 53.2%,而高密度脂蛋白 (HDL)、即好膽固醇,由 43.1 毫克增至 49.0 毫克,增幅為 14.7%;且整體血管硬化斑塊減少 6.8%~9.1%,總計 64%~78% 患者的病情有改善。以往醫界認為,動脈硬化即使用藥治療,頂多阻止病情進展,無法讓已狹窄的血管再回復;但新研究顯示,高劑量的積極治療,不僅可停止病情的惡化、甚至能變好,可見目前的治療方向有調整必要。STATIN 類藥物不僅可降低血脂,還兼有抗發炎的作用,而血塊硬化、產生斑塊,主因即血管內皮細胞發炎、增生;這可能是高劑量用藥可改善堵塞情形的關鍵。但這類藥物引發副作用的機率雖不高,仍可能出現肌肉病變、影響肝功能、噁心嘔吐、腹痛腹脹、便秘、頭痛頭暈等問題,提高劑量是否會增加副作用發生,也還有待驗證。(曾淑鈺藥師)

中文標題: Sertraline 用於嚴重的耳鳴的療效研究

英文標題: The effect of Sertraline on severe tinnitus suffering—A randomized, double-blind, placebo-controlled study

原文出處: Journal of Clinical Psychopharmacology 2002; 22(6): 621-622

摘要內容:

Sertraline 是一作用在腦內,選擇性抑制突觸前 serotonin 的再攝入,對 dopamine 及 norepinephrine 的作用很小。藉由對 serotonin 的回收來增加神經突觸間隙之 serotonin 效力以維持正常的神經傳導。屬於非典型或第二代的抗憂鬱藥。這類的 SSRIs 因具有較輕微的 anticholinergic effect,對姿態性低血壓及心臟傳導的影響也較輕。故比傳統的三環抗憂鬱藥較適用於有身體疾病或年老者。但療效和作用速度並不比傳統的三環抗憂鬱藥好。焦慮及憂鬱病人常伴隨有嚴重難治療的耳鳴症狀,本文是研究 sertraline 用於嚴重耳鳴的療效。方法是設計一隨機雙盲的研究,取 76 位病患分為兩組,一組給予空白藥,一組給予 sertraline,第一週 每天 25mg,第 2 至 16 週每天 50mg,16 週後比較兩組的療效。結果是 sertraline 組比空白組有效,對於緩解耳鳴的吵度及困擾度。耳鳴的評估方法是設計一耳鳴嚴重度問卷分數表,焦慮及憂鬱的評估方法是根據 Hamilton rating scale。(曾淑鈺藥師)