

👉 藥物治療

## 抗憂鬱劑的黑盒子警示：十年後的現在

施羽桓 林雅恩

高雄長庚紀念醫院 藥劑部

2004年美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)發布使用抗憂鬱劑的黑盒子警示(black box warning)。這項警示指出抗憂鬱劑與年輕族群增加自殺的想法及行為有關。而這項警示立刻引起諸多爭議，許多醫療團體的成員憂心這項警示會讓抗憂鬱劑的使用弊大於利；此外，也造成許多憂鬱症病人因此打消尋求幫助的念頭，同時讓醫師在需要開立抗憂鬱劑時多了一層阻礙<sup>1</sup>。

FDA發布此警示主要根據一系列的統合分析(Meta-analyses)，包含近10萬個受試者，一共372個關於抗憂鬱劑的隨機臨床試驗，結果指出有自殺的想法或自殺行為的比率，服用抗憂鬱劑的病人占4%，而服用安慰劑的病人為2%，但在這兩組中，都沒有任何自殺意圖顯示會致命<sup>2</sup>。若以年齡層分組的研究顯示：只有在兒童及小於18歲的青少年，導致自殺的風險是有顯著差異的；沒有證據顯示在大於24歲以上，以及在65歲以上的成人因服用抗憂鬱劑而導致自殺風險增加。抗憂鬱劑對於有自殺意念及自殺行為的病人還是有明顯的保護作用<sup>2</sup>。

在一個大型的世代研究(cohort study)中，包含110萬名成人、140萬名青少年、500萬名老年人，研究者調查從2000~2010年自11個美國精神健康研究網(U.S. Mental Health Research Network)的健康計劃中所取得的資料庫數據<sup>3</sup>，這項研究顯示當FDA發布抗憂鬱劑的黑盒子警示後的兩年之內，抗憂鬱劑的使用比率有非常明顯的降低：在青少年、青年及成人的下降比率分別是31.0%、24.3%、14.5%。即使後來在2008年，青少年族群使用抗憂鬱劑的比率有回升，但比率仍較2004年低。自從FDA發布警訊後，各個年齡層的抗憂鬱劑使用率似乎仍然低於發佈警訊前<sup>3</sup>。

早期的研究<sup>4-8</sup>有相似的趨勢：研究顯示開立選

擇性血清素再回收抑制劑(selective serotonin-reuptake inhibitors, SSRI)給與孩童的比例在2003年及2005年之間下降了約20%；相同的，在這段期間成人患有憂鬱症卻沒有接受抗憂鬱劑治療的比例也從20%增加到30%。在黑盒子警示發布之前，基層醫師(primary care physicians)開立抗憂鬱劑處方的比例是持續增加的(每年約增加4.97%)，但在警示發布之後卻開始明顯的降低(每年約降低4.61%)。因此，即使FDA所發布的建議是針對孩童及青少年而非成人，但對患有憂鬱症的成人族群來說，縱使抗憂鬱劑在成人族群的使用有強力的證據顯示具降低自殺風險的效果，但似乎仍受到這個警示的影響<sup>4</sup>。警示發布之後不只抗憂鬱劑處方的比例下降，連新診斷為憂鬱症的病人比例也降低。一個全國的代表性研究顯示新診斷為憂鬱症的病人比例在警示發布之後有明顯降低：孩童降低了44%、青少年降低37%、成人降低29%。造成這些趨勢的原因明顯是由於警示造成，並非因為實際憂鬱症盛行率的改變。雖然抗憂鬱劑的開方比例下降，然而憂鬱症的替代療法，如心理治療(psychotherapy)或是其他精神藥物的處方並沒有增加<sup>5</sup>。

除了被診斷為憂鬱症和開立處方比例降低之外，另一個讓人憂心的現象是：精神藥物的中毒呈現統計學上有意義的增加。精神藥物在一項研究中發現被用來做為自殺的替代手段<sup>3</sup>。就在警示發布之後的第二年，精神藥物中毒的比例在10~17歲的青少年增加了21.7%，在18~29歲的年輕成年人增加了33.7%。這樣的中毒現象，不論是蓄意或者意外發生，都可以合理推測：可能因為抗憂鬱劑的使用降低，而導致有自殺意圖的病人增加了<sup>3</sup>。

針對FDA所發布抗憂鬱劑的黑盒子警示以及相關研究，國內的醫師又怎麼看待呢？國內精神科醫師從臨床上觀察：每個人體質不同，同一顆藥

物，在不同人身上常有截然不同的反應。如有人服用抗憂鬱劑會瘦，有些人會變胖。有些人吃了心情馬上變好，有些人吃了反而煩躁。對於原本就有些精神狀況的病人，藥物副作用造成的身體不舒服，本來就有可能讓自殺意念增加。再者，美國與台灣相比，服用抗憂鬱劑比例遠高於台灣，在台灣，對精神科的心理排斥，以及對藥物的不信任，病人服藥後若出現讓人不舒服的副作用，通常很快就自行停藥了。所以忍著副作用，一直服藥到想自殺，在台灣比較不會出現。精神科醫師認為：治療憂鬱症，藥物是途徑，也是目前健保體制下最節省資源的方法之一。藥物並不是每個人都有效，也可能會惡化少數人的病情。服藥治療很難十全十美，不管對醫師或對病人來說，都是考量「利大於弊」是否成立<sup>11-12</sup>。

綜合以上，了解憂鬱症若未被治療所造成的風險是極為重要的，與其所造成的風險相比，抗憂鬱劑治療的風險實在微乎其微。縱使無法忽視抗憂鬱劑的風險，只要在藥物治療過程中小心監測病人，權衡用藥的風險與效益（尤其是憂鬱症治療初期，當症狀逐漸好轉時，最容易出現自殺之念頭與行為），兒童與青少年仍可安全的使用這些藥物<sup>1</sup>。

因此，回歸憂鬱症的治療，增加憂鬱症患者對於抗憂鬱劑的服藥順從性才是最該努力的方向。由藥師主導、介入抗憂鬱劑使用的衛教研究發現，憂鬱劑效果不如預期的主要原因，是因為病人自行過早停止治療<sup>9</sup>。國內憂鬱症防治協會張家銘醫師以健保資料分析，也顯示近三分之一個案在首次憂鬱症診治後，就無第二次治療；一個月後治療僅剩下不到一半<sup>10</sup>。另外發現，持續治療超過90天者，與小於90天的復發比率相差將近7倍，顯示持續治療可降低憂鬱症復發機率。因此，憂鬱症治療的前90天是黃金關鍵期。藉由藥師對憂鬱症患者詳細說明抗憂鬱劑的治療時間、知識、藥物副作用發生時如何處理、及遵守醫囑完成療程的重要性，研究結果發現：在初次使用抗憂鬱劑的病人可提升服藥順從性及回診率，繼而可提高治癒率，也期望能同時降低因憂鬱症共病與身體症狀所耗用的醫療資源。表一為藥師針對使用抗憂鬱劑的病人所執行的衛教內容，及介入過程中所提供的相關藥事服務<sup>9</sup>。

FDA 發布抗憂鬱劑黑盒子警示後十年的現在，雖然無法忽視抗憂鬱劑的風險，但相較憂鬱症未被治療所帶來的不論是醫療資源的消耗、或是社會成本的付出，使用抗憂鬱劑仍是利大於弊的。提升抗憂鬱劑的服藥順從性是藥師在醫療團隊中可以努力的目標，讓憂鬱症病人清楚了解藥物的相關知識、抗憂鬱藥物的治療時間、發生副作用時該如

何解決、增加治療信心並降低疑慮，如此才是在健保體制考量下憂鬱症治療的最佳方式。

表一 藥師衛教表<sup>9</sup>

編號	衛教內容	病歷號	備註
1	憂鬱症介紹及抗憂鬱藥物作用說明		
2	順從性強調		
3	副作用處理		
4	停藥症狀衛教		
5	安眠藥物衛教、睡眠衛生指導		
6	併用藥物之說明及特殊藥物衛教		
7	特殊病人(如腎移植、腫瘤科病人)的特殊用藥衛教		
8	共病症狀的疾病衛教(如：恐慌症、經前症候群、焦慮)		
9	交互作用提醒		
10	介入過程中協助轉介其他專科治療		

### 參考資料

1. Richard AF, M.D. Antidepressants' black-box warning-10 years later. *N Engl J Med* 2014; 371:1666-8.
2. Hamad T. Relationship between psychotropic drugs and pediatric suicidality: review and evaluation of clinical data. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration
3. Lu CY, Zhang F, Lakoma MD, et al. Changes in antidepressant use by young people and suicidal behavior after FDA warnings and media coverage: quasi-experimental study. *BMJ* 2014;348: g3596.
4. Valuck RJ, Libby AM, Orton HD, et al. Spillover effects on treatment of adult depression in primary care after FDA advisory on risk of pediatric suicidality with SSRIs. *Am J Psychiatry* 2007;164:1198-205.
5. Libby AM, Brent DA, Morrato EH, Orton HD, Allen R, Valuck RJ: Decline in Treatment of Pediatric Depression After FDA Advisory on Risk of Suicidality With SSRIs. *Am J Psychiatry* 2007; 164:884-891
6. Libby AM, Orton HD, Valuck RJ. Persisting decline in depression treatment after FDA warnings. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66: 633-9.
7. Rosack J: New data show declines in antidepressant prescribing. *Psychiatr News* 2005; 40:1
8. Olfson M, Marcus SC, Shaffer D: Antidepressant drug therapy and suicide in severely depressed children and adults: a case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:865-872
9. 戴慶玲、林雅恩、溫軒琳、李浩銓。藥師介入門診憂鬱症治療之初步評估。藥學雜誌 2012, 28(2): 40-44
10. 張家銘。憂鬱症的就醫特徵、趨勢、持續性與其復發。憂鬱症防治協會。 <http://www.depression.org.tw/>
11. 張家銘。正視憂鬱症所造成的社會經濟負擔。憂鬱症防治協會。 <http://www.depression.org.tw/>

12. 陳豐偉。年輕人吃抗憂鬱藥物容易自殺？學者說，不是

這樣。<http://blog.eroach.net/?p=1081>

## 藥物治療

# Thiazide 類利尿劑用於高血壓的治療探討

林佩姿 林育昱  
嘉義長庚醫院藥劑科

## 前言

Thiazide 類利尿劑在 1950 年上市，可以單獨或合併其他藥品用在高血壓的治療，降低高血壓相關的死亡率和共病症。此外，也可應用在體液超載 (volume-overload) 疾病的治療，例如心衰竭或腎功能不佳的病人。

ALLHAT<sup>1</sup> 研究顯示，thiazide 類利尿劑 (chlorthalidone (CTD) 12.5 to 25 mg/d) 在預防心血管、腦血管疾病上優於其他治療高血壓藥品 (amlodipine 和 lisinopril)，且價格上有相對優勢，建議可以使用在高血壓第一線的治療。後續研究也發現，使用低劑量的利尿劑當作高血壓的第一線治療藥物，和其他類的抗高血壓藥相較之下，的確可以降低心血管相關事件的發生<sup>2</sup>。因此 JNC7<sup>3</sup> 建議，thiazide 類利尿劑可以用在沒有強制性適應症 (compelling indication) 或非複雜型 (uncomplicated) 高血壓的治療。2014 年更新版的 JNC8<sup>4</sup>，thiazide 依然有重要的治療角色，建議

表一。整體而言，口服吸收良好 (> 60% 以上)，有廣大的分布體積，起始作用時間為 2-3 小時，效果可以持續 10 個小時以上，半衰期較 loop 類利尿劑長，大部分的藥物半衰期為 12 小時左右，但是 CTD 因分布體積較大，有最長的半衰期 50 小時左右，因此藥物使用頻率為一天一至兩次。

食物會增加 hydrochlorothiazide (HCTZ) 的吸收，但有心臟衰竭的病人會降低 50% 的吸收。CTD 99% 結合在 erythrocyte carbonic anhydrase 上，會形成一個組織儲存槽，會慢慢地釋放藥物到血漿中，這種補給站的效應 (depot effect) 在忘記服用藥物的時候是有優點的。

## Thiazide 類利尿劑於血壓調控的機轉

Thiazide 類利尿劑僅在高血壓的病人上使用有降壓效果，且降壓效果較 loop 類利尿劑好，推測可能除了增加體液排除和降低細胞外液容量 (extracellular volume) 外，thiazide 類利尿劑用於血壓的調控還有其它血管擴張的機轉。

Thiazide 類利尿劑在血液動力學的影響 (hemodynamic effect) 可以分成短期和長期兩部分，如表二所示。

在非慢性腎臟病患者的高血壓上治療上皆可以使用。2015 年台灣高血壓治療指引<sup>5</sup>，則建議 thiazide 類利尿劑可以用於有心衰竭、中風和單純收縮期高血壓的治療。顯示 thiazide 類利尿劑在高血壓的控制上有一定的角色。

## 機轉

Thiazide 類利尿劑作用於遠曲腎小管 (distal convoluted tubule) 的頂端細胞膜 (apical membrane)，藉由阻斷  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  cotransporter (NCCT)，造成鈉、氯的再吸收被抑制，增加水分排除，達到改善血壓的效果，但同時也會抑制鎂、鉀再吸收，促進鈣的再吸收，因此會有電解質代謝異常的問題。

Thiazide 類利尿劑有數種藥品，依據結構可再細分成 thiazide-type (TT) 和 thiazide-like (TL) 兩類藥品，各個藥品在藥物動力學和藥效學上有些許差異，如

短期效應，因為降低細胞外容積和血漿容積，降低心臟的前負荷和輸出，而達到血壓控制效果，但亦會反向調節活化交感神經系統和 renin-angiotensin-aldosterone-system (RAAS)，短暫的增加周邊阻力，但整體而言血壓是呈現降低的狀態。在此時期給予 dextran，血漿容積和血壓會恢復到治療前狀態，也可以說明血壓降低是因為減少血漿容積的關係。並用 angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACEIs) 或 angiotensin II-receptor blockers (ARBs)，可以降低 RAAS 活化的程度，增加降血壓的效果。

長期效應則和血漿容積減少沒有相關性，因為服用一段時間 (一個月以上) 後血漿容積會恢復到治療前的狀態，在此時期給予 dextran，血壓並不會恢復到治療前狀態，且血壓的降低和劑量使用沒有正向關係。因此目前最可能解釋的機轉為降低週邊血管的阻力，但是此機轉也尚未被正式確立，此外尚有直接血管擴張、可逆性的自動調節現象、外膜的結構性改變、活化鉀離子通道和經由平滑肌細胞的鈣離子減敏 (desensitization) 作用，減弱 norepinephrine 或 angiotensin II 對血壓的調控<sup>6</sup>的機轉被提出討論<sup>7</sup>。可逆的自動調節現象，是指在體液和細胞外液降低後，人體會自動重新調節，降

低血流達到血壓降低的目的，但目前有限的證據並沒有辦法證實<sup>8</sup>。

Thiazide 對於血壓的調控有殘餘效應，如

表二所示，在停藥後會降低 renin 的值、快速的體液擴充和體重增加，血壓會慢慢上升，不會馬上達到治療前的血壓。若病人有生活方式的調控，70%的病人在停藥一年後，可能不需要其它降血壓藥物的治療。

### 利尿劑耐受性問題<sup>7,9</sup>

人體為了降低體液減少造成的危害，會有短期和長期耐受性的產生。

短期的耐受性，是起因於服藥後大量降低細胞外體液，降低藥物在血漿和腎小管液的濃度，因此降低抗利尿鈉 (antinatriuresis) 效果。此時也會活化 RAAS 和交感神經活性，抑制心房利鈉肽 (atrial natriuretic peptide) 和腎前列腺素 (renal prostaglandin)，一連串的作用導致了短期耐受性的產生。此時限制鈉的攝取，可以促進 thiazide 類藥物的療效。

長期利尿劑的使用，會慢慢恢復氯化鈉的平衡，但持續的體液移除，RAAS 會被長期活化，增加鈉在近曲小管的再吸收，降低遠曲小管鈉的濃度，導致長期耐受性的產生。但除體液導致的相關耐受性發生外，遠端腎元的肥大和活化鈉在作用部位下游的運輸可能也有影響。

預防耐受性的發生，可以使用高劑量的利尿劑或合併不同種類的利尿劑使用，但是腎功能不佳或電解質異常的病人需要特別小心。

### 臨床效果

Thiazide 類利尿劑可以降低 10-15 mmHg 的收縮壓和 5-10mmHg 的舒張壓，在 renin 值低和對鹽比較敏感 (salt-sensitive) 的高血壓患者上反應佳，例如老年人、黑色人種、心輸出量大的 (例如肥胖的病人)，這類族群可以優先考慮使用。

臨床研究發現，使用降血壓藥物治療後，血壓降低的程度和心血管事件發生率得相關性較大，根據一統和分析研究結果顯示單獨使用 thiazide 類利尿劑、beta-blocker、ACEIs 和 calcium channel blocker，分別可以降低 7.3mmHg、9.3mmHg、6.8mmHg、8.4mmHg<sup>10</sup>。因此 thiazide 類利尿劑可以降低心血管和腦血管事件的發生，效果也和其他降血壓藥品相似<sup>11</sup>。因為結構上差異再區分的 TL 和 TT 兩類，雖然 TL 和 TT 兩者降血壓的程度沒有差異，但 TL 有較長的半衰期，能將 24 小時的血壓控制在更穩定的狀態，此外還有降低血小板凝集的

功能，導致在臨床治療效果上有差異，TL 在降低心血管事件和心衰竭的部分顯著優於 TT<sup>12</sup>。

早期認為 thiazide 類利尿劑效果和劑量成正相關，雖然 80-90% 的高血壓患者須使用 50mg HCTZ 才能有效控制血壓，但後續研究發現此類利尿劑有平坦的劑量較果反應曲線 (flat dose-response curve) 現象，即在高劑量不會明顯加強降血壓的效果，但會有顯著的電解質異常和代謝異常的副作用。最大的鈉排泄量在每天 12.5-25 mg 的 HCTZ 可達最大效果，劑量再增加僅會輕微增加鈉排泄，降壓效果只會再增加 20%<sup>7</sup>。使用低劑量 thiazide 類利尿劑可以明顯降低心血管事件 (RR=0.72)，但高劑量則無法 (RR=1.01)<sup>2</sup>。因此考量效果和副作用關係後，建議使用低劑量 thiazide 類利尿劑在高血壓的治療，而 HCTZ 12.5mg-25mg 或等劑量效果的 thiazide 類利尿劑已經變成低劑量的代名詞。但須注意的是 HCTZ 每天劑量小於 6.25mg，不會有顯著降血壓效果。

### 腎功能不佳的效果

腎絲球過濾率介於 30~50 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 時，thiazide 類利尿劑在體液排除的效果上會漸減，但可能仍然還有血壓控制的效果。當腎功能進一步惡化小於 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 時，thiazide 類利尿劑則無法產生預期利尿的效果，會建議轉換成 loop 類利尿劑使用<sup>13</sup>。KDIGO 則建議，高血壓的病人由慢性腎臟疾病第四期進展到第五期時，若沒有明顯水腫和高血壓的情況下，可以繼續服用 thiazide 類利尿劑當作高血壓的控制，若有上述症狀出現，則可以合併或轉換成 loop 類使用。可以推測，降血壓的機轉可能還有來自於利尿之外的效果<sup>14</sup>。

兩個早期使用 thiazide 類利尿劑在慢性腎功能不全的研究顯示，使用 chlorothiazide 針劑多次劑量給予<sup>15</sup>，可以降低體重但沒有血壓部分相關結果被記載，且為未提及參與研究這腎功能狀態，而在單次給予<sup>16</sup>的研究中發現，可以增加尿量和尿鈉的排除，但在嚴重腎功能不全 (inulin 清除率為 11 和 6 mL/min) 的兩個參與者上，則無顯著差異，且也未說明對血壓的影響。

在兩個隨機、雙盲的交叉試驗中，針對有高血壓的慢性腎功能病患上 (平均 diethylene triamine pentacetate 清除率 clearance 25 mL/min)，在短期 (30 天)<sup>17</sup> 和長期 (60 天)<sup>18</sup> 研究上發現，單獨使用 HCTZ 或 furosemide 和兩者併用的情況下都可以降低血壓和增加尿鈉排除，但在兩藥物併用的效果較明顯，平均動脈壓可

以降低 15 mmHg。但是研究的樣本數僅有 7 和 23 人，稍嫌不足。

Cirillo 等人<sup>19</sup>，在 14 個平均年齡為 67.5 歲、使用 3.8 個高血壓藥品和腎功能 27 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 的血壓控制不良患者上，增加 CTD 的使用，在治療 12 星期後，血壓降低 10.5 mmHg，體重降低 1.2kg，顯著降低蛋白尿，平均 CTD 使用劑量為 51mg。Agarwal 等人<sup>20</sup>，在 60 個平均使用 1.8 個高血壓藥品和腎功能 39 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 的患者上，使用低劑量的 CTD (25 mg/day)，8 星期後血壓降低 19 mmHg，體重降低 0.88kg，但對蛋白尿沒有影響。在這兩個非對照的小型試驗中發現，CTD 可以改善慢性腎臟功能不全患者的血壓的控制。

在一個使用 3 種降血壓藥腹膜透析的患者<sup>21</sup>，使用 6.25mg HCTZ 協助血壓的調控，使用數星期後血壓降低 40/10 mmHg，尿量增加 300 ml/day。在 12 個執行血液透析患者使用 50 mg HCTZ 四星期後，血壓沒有明顯變化<sup>22</sup>。

Thiazide 類利尿劑在腎功能不佳的患者上，結果仍是不一致的。這些研究發現或許可以用在慢性腎功能不全的患者上，研究樣本數少和研究設計的關係，在建議常規使用前需要更多的資料加以佐證。其實 loop 類利尿劑，亦可以有效的降低血壓，但是長期使用的效果較 thiazide 類利尿劑差<sup>7</sup>，現階段多保留給腎功能不佳的病人或體液過剩的病人（心衰竭、腎病症候群）使用。

表一：本院及常見 thiazide 類利尿劑比較表

	身體可用率 (%)	起始作用時間 (hours)	尖峰作用時間 (hours)	半衰期 (hours)	分布體積	蛋白質結合率 (%)	排泄途徑	作用時間 (hours)	常用劑量 (mg)
<b>Thiazides</b>									
Hydrochlorothiazide (HCTZ)	60-70	2	4-6	3-10	2.5 l/kg	40	95% 腎排泄	12-18	12.5-50 qd or bid
<b>Thiazide like</b>									
Chlorthalidone (CTD)	65	2.5	2-6	24-55	3-13 l/kg	99	65% 腎排泄	24-72	12.5-25 qd
Indapamide	93	1-4	-	6-15	25 l	75	肝代謝	24-36	1.25-2.5 qd

表二、Thiazide 類利尿劑對血液動力學的影響<sup>7</sup>

項目	使用狀態	短期使用 (<4 星期)	長期使用 (>4 星期)	藥品停止使用後
心輸出量		降低	增加 (恢復到治療前狀態)	沒有改變
血漿容積		降低	增加 (恢復到治療前狀態)	增加 (可能大於治療前狀態)
血漿 renin 活性		增加	增加	降低 (恢復到治療前狀態)
週邊血管阻力		短暫增加	逐漸降低	增加 (恢復到治療前狀態)
血壓		降低	降低	增加 (不會恢復到治療前狀態)

## 副作用

Thiazide 類利尿劑的副作用大多和使用劑量和持續時間 (duration) 有關係。但是在低劑量使用下，這些副作用較不常見，且可以藉由改善疾病的控制達到較好的生活品質。

常見副作用主要為電解質的異常，會造成低血鉀、低血鎂、低血鈉、高血鈣。建議可以在治療前先測量電解質的基礎值 (baseline)，以利後續追蹤。

維持血鉀的平衡是很重要的，血鉀維持在 4 至 4.5 mEq/l 較不易有心血管事件和葡萄糖耐受異常事件發生<sup>23</sup>。每天使用 HCTZ 25mg 至 50mg，血鉀會降低 0.06 至 0.5mEq/l<sup>24</sup>，可藉由併用 ACEIs 或 ARBs、在血鉀值小於 3.8mEq/l 時併用保鉀利尿

劑，或限制鹽分攝取以降低血鉀的流失，亦可以採取鉀離子補充的方式，改善低血鉀現象，但在矯正低血鉀前必須先校正鎂離子的濃度。

此外 thiazide 類利尿劑會抑制尿酸排泄，導致高尿酸現象。可以治療前先監測基礎值，治療後有痛風事件發生或尿酸值上升，可以考量病患實際狀況更換其他高血壓治療藥物或評估是否須要使用降尿酸藥品。

Thiazide 類利尿劑使用會有胰島素阻抗和葡萄糖血糖耐受不良的現象，進一步可能導致糖尿病產生或惡化糖尿病患者的血糖控制。容易導致糖尿病發生的危險因子有 thiazide 類利尿劑的使用劑量、糖尿病家族史、腹部肥胖和代謝症候群。代謝症候群被視為糖尿病前期，即使是低劑量也不建議

此類藥品的使用。可藉由併用 ACEIs 或 ARBs，維持血鉀的穩定降低血糖耐受異常的事件發生。

另外也會增加 5~7% 的總膽固醇和低密度脂蛋白。藥物交互作用方面，NSAIDs 因為會導致鈉的滯留，會降低 thiazide 類利尿劑的作用，併用上需要特別注意。

## 結論

Thiazide 類利尿劑已被廣泛使用將近五十年，目前建議可以使用低劑量單獨或合併其他藥物用於高血壓的治療。低劑量多建議和 ACEIs 或 ARBs 並用，降低電解質和代謝異常的副作用，現在也有許多此類的複方劑型可以供治療上的選擇。Thiazide 類利尿劑除了增加利尿效果減少體液的降血壓的機轉外，還有降低血管周邊阻力的機轉，因此腎功能不佳的患者使用可能也有血壓調控的作用，但因為相關研究資料有限，目前不建議常規使用於腎臟功能不佳的患者上。

## 參考資料

1. The AO, Coordinators for the ACRG. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *Journal of the American Medical Association* 2002;288:2981-97.
2. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *Journal of the American Medical Association* 2003;289:2534-44.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. *Journal of the American Medical Association* 2003;289:2560-71.
4. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (JNC 8). *Journal of the American Medical Association* 2014;311:507-20.
5. Chiang C-E, Wang T-D, Ueng K-C, et al. 2015 Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology and the Taiwan Hypertension Society for the Management of Hypertension. *Journal of the Chinese Medical Association* 2015;78:1-47.
6. Karadsheh F, Weir MR. Thiazide and thiazide-like diuretics: an opportunity to reduce blood pressure in patients with advanced kidney disease. *Current hypertension reports* 2012;14:416-20.
7. Ernst ME, Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. *New England Journal of Medicine* 2009;361:2153-64.
8. Hughes AD. How do thiazide and thiazide-like diuretics lower blood pressure? *Journal of Renin-angiotensin-aldosterone system* 2004;5:155-60.
9. Wood AJ, Brater DC. Diuretic therapy. *New England Journal of Medicine* 1998;339:387-95.
10. Tamargo J, Segura J, Ruilope LM. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 1: thiazide and thiazide-like diuretics. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2014;15:527-47.
11. Law M, Morris J, Wald N. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
12. Engberink RHO, Frenkel WJ, van den Bogaard B, Brewster LM, Vogt L, van den Born B-JH. Effects of Thiazide-Type and Thiazide-Like Diuretics on Cardiovascular Events and Mortality Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension* 2015;65:1033-40.
13. Sinha AD, Agarwal R. Thiazide Diuretics in Chronic Kidney Disease. *Current hypertension reports* 2015;17:1-6.
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012;2:337-414.
15. Schreiner GE. Chlorothiazide in renal disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1958;71:420-9.
16. Reubi F, Cottier P. Effects of reduced glomerular filtration rate on responsiveness to chlorothiazide and mercurial diuretics. *Circulation* 1961;23:200-10.
17. Dussol B, Moussi-Frances J, Morange S, Somma-Delpero C, Mundler O, Berland Y. A randomized trial of furosemide vs hydrochlorothiazide in patients with chronic renal failure and hypertension. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2005;20:349-53.
18. Dussol B, Moussi-Frances J, Morange S, Somma-Delpero C, Mundler O, Berland Y. A pilot study comparing furosemide and hydrochlorothiazide in patients with hypertension and stage 4 or 5 chronic kidney disease. *The Journal of Clinical Hypertension* 2012;14:32-7.
19. Cirillo M, Marcarelli F, Mele AA, Romano M, Lombardi C, Bilancio G. Parallel-group 8-week study on chlorthalidone effects in hypertensives with low kidney function. *Hypertension* 2014;63:692-7.
20. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Ammous F. Chlorthalidone for Poorly Controlled Hypertension in Chronic Kidney Disease: An Interventional Pilot Study. *American journal of nephrology* 2014;39:171-82.
21. Kuriyama S, Otsuka Y, Ueda H, et al. Augmented antihypertensive effect of a fixed combination formula of candesartan and hydrochlorothiazide combined with furosemide in a patient on peritoneal dialysis. *Clinical and experimental nephrology* 2011;15:175-8.
22. Bennett W, McDonald W, Kuehnel E, Hartnett M, Porter G. Do diuretics have antihypertensive properties independent of natriuresis? *Clinical pharmacology and therapeutics* 1977;22:499-504.
23. Carter BL, Einhorn PT, Brands M, et al. Thiazide-Induced Dysglycemia: Call for Research From a Working Group From the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Hypertension* 2008;52:30-6.
24. Cushman WC, Khatri I, Materson BJ, et al. Treatment of

hypertension in the elderly: Iii. response of isolated systolic hypertension to various doses of hydrochlorothiazide: results of a department of veterans affairs cooperative study.

Archives of Internal Medicine 1991;151:1954-60.

## 藥物安全簡訊

# Oxaliplatin 引起之周邊神經病變

王美迪

基隆長庚紀念醫院 藥劑科

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.10(2)

## 前言

Oxaliplatin 廣泛用於腸胃道腫瘤之治療，有將近九成癌症病人接受治療後會產生手腳麻木、感覺異常等周邊神經病變，連日常生活之簡單動作皆難以進行，嚴重影響病人日常活動及生活品質，甚而導致病人因畏懼此副作用而不願意接受化療，加速疾病惡化。有鑑於此，本文將針對 oxaliplatin 引起周邊神經病變之機轉、預防方法、處置方式與用藥指導進行討論，期望能降低病人對 oxaliplatin 所致周邊神經病變之恐懼並儘量避免其造成不可逆的傷害。

## 機轉

Oxaliplatin 抗癌作用機轉主要為嵌入去氧核醣核酸雙股螺旋，導致分裂中的細胞凋亡，但其引起周邊神經病變的機轉仍未十分明確。當神經麻木症狀發生於 oxaliplatin 輸注的同時，稱之為「急性神經毒性」，其症狀可持續數小時至數日，可能是 oxaliplatin 干擾神經細胞之訊息傳遞，影響膜電位興奮性，有遇冷加重的特性，有研究指出其發生率高達 86%，可能與單次 oxaliplatin 輸注劑量相關<sup>1</sup>；除此之外，oxaliplatin 與周邊神經細胞具有高度親和性，常在脊椎的背根神經節及感覺神經內沉積，累積至 750-850 mg/m<sup>2</sup> 以上而造成神經細胞損傷，此種遲發性反應稱之為「慢性神經毒性」或「累積性神經毒性」<sup>2,3</sup>，神經細胞若破壞不嚴重則有機會回復正常，一旦神經細胞受損嚴重將導致永久性神經病變。Oxaliplatin 引起之急性與慢性神經病變症狀特點整理如表一。

## 預防方式

針對 oxaliplatin 引起之神經毒性，其預防方法及藥物治療至今仍存有相當多之爭議。Oxaliplatin 引起之周邊神經毒性與神經細胞膜上的鈣離子通道及鈣離子濃度有關，因此，臨床上常使用鈣及鎂離子進行輸注以減少周邊神經病變發生比率，許多研究顯示其有一定的防治作用；但近期亦有研究指出鈣及鎂離子輸注無法有效預

防 oxaliplatin 引起之周邊神經毒性，且有可能降低化學治療之反應率<sup>4</sup>。Glutamine 為存在於體內之胺基酸，具有組織修復功能，有研究指出接受高劑量 paclitaxel 治療時，若同時給予 glutamine 可明顯減少感覺及運動方面之周邊神經損害，因此，臨床上亦使用 glutamine 以減少 oxaliplatin 引起周邊神經毒性<sup>3</sup>。目前惟有 amifostine 及 glutathione 被部分研究證實在 cisplatin 引發周邊神經病變上確有神經保護之臨床意義，但在 oxaliplatin 之周邊神經病變上則較少大規模之臨床實驗驗證<sup>3,5</sup>。

## 處置方式

Oxaliplatin 引起之神經毒性至今仍是臨床上棘手之難題，病人若已發生周邊神經病變，其治療方式與神經痛之處置方式略同，藥物治療則以非固醇類止痛藥、鴉片類止痛藥合併抗癲癇藥，如 gabapentin、pregabalin 或抗鬱藥，如 duloxetine 進行緩解<sup>4</sup>。

## 用藥指導

因 oxaliplatin 所引起之急性周邊神經病變遇冷則會加重，因此需針對此特點提醒病人於使用此藥治療後 5 天內須避免暴露於冰冷處及進食冰冷的食物，如應避免使用冷水洗手、避免碰觸冰冷的東西或物體；從冰箱中拿取食物時，最好穿戴手套；在冷空氣中，可使用口罩或圍巾保護口、鼻；注意保暖，感覺冷時，可穿戴毛衣、圍巾、手套；在室內時可用溫水、熱敷袋來溫暖雙手。

## 結論

對於 oxaliplatin 引發之周邊神經病變，鈣及鎂離子輸注經由大規模臨床試驗發現其效益與控制組相去不多<sup>4</sup>；有許多零星研究顯示口服 glutamine 或靜脈輸注 glutamine 顯示可能有效<sup>5</sup>，口服 venlafax 亦有效果，但均缺乏大規模臨床試驗驗證，仍需要更多研究找出最佳預防方案；在此同時藥師可以對病人進行用藥指導，讓病人能預先知道藥物可能的副作用並減低病人發生急

性神經病變後遇冷加重的情形發生，以期能減少發生。  
病人恐懼其副作用而拒絕治療使疾病惡化的情況

表一：Oxaliplatin 引起之急性與慢性神經病變症狀特點<sup>3</sup>

特性	急性神經病變	慢性神經病變
發生率	1. 85%-95% 2. 發生率與單次輸注劑量相關	1. Grade 3/4 in 12%-18% 2. 發生率與累積劑量相關
劑量限制性毒性	非	是
觸發因素	冰冷刺激	無
感覺神經症狀	感覺異常、感覺遲鈍	感覺異常、感覺遲鈍、感覺失調
運動神經症狀	肌肉痙攣較為少見	無
起始時間	急性	遲發

### 參考資料

- Argyriou AA, Cavaletti G, Briani C, et al. Clinical pattern and associations of oxaliplatin acute neurotoxicity: a prospective study in 170 patients with colorectal cancer. *Cancer* 2013; 119:438.
- Argyriou AA, Polychronopoulos P, Iconomou G, et al. A review on oxaliplatin-induced peripheral nerve damage. *Cancer Treat Rev.* 2008 Jun;34(4):368-77.
- Neurologic complications of platinum-based chemotherapy. Retrieved November 26, 2013, from Up TO Date: <http://www.uptodate.com/contents/neurologic-complications-of-platinum-based-chemotherapy>
- Wen F, Zhou Y, Wang W, et al. Ca/Mg infusions for the prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with colorectal cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol.* 2013 Jan;24(1):171-8.
- Wolf S, Barton D, Kottschade L, Grothey A, Loprinzi C, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. *Eur J Cancer.* 2008 Jul;44(11):1507-15.

### 藥物安全簡訊

## 癲癇患者使用 macrolide 類抗生素 導致 carbamazepine 中毒之案例報告

陳秋如<sup>1</sup> 蕭淑珍<sup>1</sup> 王郁青<sup>1</sup> 李炳鈺<sup>1</sup> 莊曜聰<sup>2</sup>  
高雄長庚紀念醫院 藥劑科<sup>1</sup> 神經內科<sup>2</sup>

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.10(3)

高導致中毒的風險。

### 前言

Carbamazepine 為強力肝臟酵素 (cytochrome P 450) 代謝誘導劑，特別是 CYP3A4，還包含 CYP1A2、CYP2C9 與 CYP2C19 [1,2,3]。可促進某些抗癲癇藥物 (例如，lamotrigine、topiramate、tiagabine 等) 或其他非抗癲癇藥物 (例如，oral contraceptives、antidepressants、warfarin 等) 的代謝速率，進而降低其藥物的血清中的濃度及藥效[3,4]。然而，Carbamazepine 若與肝臟酵素代謝抑制劑併用，carbamazepine 的代謝會被抑制而增加 carbamazepine 的血清中濃度導致中毒[5]。因此，對於須長期使用 carbamazepine 的病患，在藥物治療有所調整時，宜監測血中濃度，且須特別注意病患臨床表徵變化，以避免血清中濃度過

### 案例報告

個案為 35 歲女性癲癇患者，自 2005 年 2 月 28 日長期以 carbamazepine CR 200 mg/tab 1.5 顆 tid，與 lamotrigine 100 mg/tab 1 顆 tid 控制病情，並定期回神經內科門診追蹤，carbamazepine 藥物血中濃度皆控制在治療範圍內(血液中治療範圍參考值: 8-12 ug/mL)。2012 年 8 月 8 日因眩暈、噁心、嘔吐、疲勞、視力模糊及步態不穩而至屏東基督教醫院就診，醫師懷疑是 carbamazepine 中毒，而轉診至高雄長庚醫院急診。病患於此次住院一個星期前曾有腸胃炎有腹痛、腹瀉現象，住院前一天因牙痛而移除牙套，醫師處方 erythromycin 250 mg/cap 1 顆 qid 控制



感染。於本院急診檢驗 carbamazepine 血中濃度，高達 22.6 ug/mL，醫師調整 carbamazepine CR 200 mg/tab 劑量為 1 顆 tid。2012 年 8 月 10 日抽血追蹤，carbamazepine 血清中濃度已降為 12.05 ug/mL。病患於治療期間之 carbamazepin 血清中濃度請參見 Table 1。

## 討論

此病患因服用 erythromycin 250 mg/cap 共 4 個劑量後，產生眩暈、噁心、嘔吐、疲勞、視力模糊及步態不穩現象，由檢驗數據得知 carbamazepine 血清中濃度高達 22.6 ug/mL。醫師隨即降低劑量為 carbamazepine CR 200 mg/tab 1 顆 tid，病患很幸運的在停用 erythromycin 兩天後，carbamazepine 血清中濃度則降為 12.05 ug/mL。依據藥物交互作用可能性評估表 (Drug Interaction Probability Scale, DIPS) [6] 顯示，carbamazepine 產生藥物交互作用可能性總分為 7 分，表示其引起交互作用之程度為可能，請參見 Table 2。

Carbamazepine 經由肝臟酵素 CYP3A4 與 CYP2C8 氧化成 carbamazepine-10,11-epoxide 活性代謝產物，接著代謝成 trans-10,11-dihydroxy-carbamazepine，以未結合型態排除於尿液中 [7]。

Erythromycin 為一強的肝臟酵素 CYP3A 抑制劑 [2]，與 carbamazepine 並用會抑制 carbamazepine 代謝成 carbamazepine-10,11-epoxide，使血中 carbamazepine 濃度增加，carbamazepine-10,11-epoxide 濃度減少 [5]。可能引發毒性作用的表現，如嗜睡、頭暈、噁心、嘔吐、複視、眼球震顫、少尿等 [2]。中毒症狀通常發生在給予 erythromycin 後 24 小時內發生，但停藥後 48 至 72 小時即可緩解；若服用 carbamazepine 高達每天 24 克，可能會產生致命性中毒 (例如，昏迷、癲癇發作、呼吸抑制、呼吸驟停等) [9]。

文獻研究顯示 carbamazepine 併用 clarithromycin，比起併用 erythromycin 有較低之 carbamazepine 中毒風險，因 erythromycin 同時抑制 CYP3C4 與 CYP1A2，而 clarithromycin 僅抑制 CYP3C4 [2]。新一代 azithromycin 雖為一半合成之 macrolide 類抗生素，但研究結果顯示 azithromycin 仍會有意義提升 carbamazepine 血清中濃度 [10]。

有文獻提出若併用 lamotrigine，可能會導致 carbamazepine 血清中濃度增加，引起神經毒性

症狀 [4,11]。抗精神藥物 risperidone 及 haloperidol [12] 與葡萄柚汁 [13]，併用 carbamazepine 亦會升高 carbamazepine 血清中濃度。然而，金絲桃 (St. John's wort, hypericum perforatum)、phenytoin、phenobarbital 會經由 CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19 誘導 carbamazepine 代謝，使 carbamazepine 血清中濃度減少 [14]。

臨床上，藥物動力學依據其血清中濃度改變之大小與臨床意義可區分為三種不同等級，請參見 Table 3。Carbamazepine 與 macrolide 類抗生素 (clarithromycin、erythromycin、troleandomycin) 之交互作用屬於等級 1 (Level 1) [3]，macrolide 會抑制 carbamazepine 代謝，升高藥物血中濃度，導致嚴重的毒性，應避免合併使用會抑制 CYP3A4 之 macrolide 類抗生素，建議可改用 azithromycin 或 spiramycin。

## 結論

對於需長期使用 carbamazepine 之癲癇患者，應避免處方肝臟酵素代謝抑制劑藥物，尤其是 CYP3A 抑制劑。如果臨床狀況非得合併使用 carbamazepine 與 macrolide 類抗生素時，可選擇 macrolide 類中較低交互作用之 azithromycin，同時需密切監測 carbamazepine 血中濃度及病患臨床表現變化，以防止不良反應發生。血清中 carbamazepine 濃度過高時，可先降低 carbamazepine 劑量，及選擇與 carbamazepine 無交互作用之抗生素 [15]。

## 參考資料

1. Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM, Gidal BE, Vecht CJ, Schmidt D. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia*. 2013; 54: 11-27.
2. Pauwels O. Factors contributing to carbamazepine-macrolide interactions. *Pharmacol Res*. 2002; 45: 291-8.
3. Johannessen SI, Landmark CJ. Antiepileptic drug interactions - principles and clinical implications. *Curr Neuropharmacol*. 2010; 8: 254-67.
4. Patsalos PN, Fröscher W, Pisani F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia*. 2002; 43: 365-85.
5. Micromedex® 2.0 Truven Health Analytics: carbamazepine drug interactions.
6. Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother*. 2007; 41: 674-80.
7. Potter JM, Donnelly A. Carbamazepine-10,11-epoxide in therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit*. 1998; 20: 652-7.

8. Fisman S, Reniers D, Diaz P. Erythromycin interaction with respiridone or clomipramide in an adolescent. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1996; 6: 133-8.
9. Schmidt S, Schmitz-Buhl M. Signs and symptoms of carbamazepine overdose. *J Neurol* 1995; 242: 169-73.
10. Product Information: Zithromax(R), azithromycin. Pfizer Labs, NY, NY, 2001.
11. Perucca, E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2006; 61: 246-55.
12. Besag FM, Berry DJ, Pool F, Newbery JE, Subel B. Carbamazepine toxicity with lamotrigine: pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction? *Epilepsia.* 1998; 39: 183-7.
13. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet.* 2000; 38: 41-57.
14. Zhou S, Chan E, Shen-Quan P, Huang M, Lee EJD. Pharmacokinetic interactions of drugs with St. John's Wort. *J. Psychopharmacol.* 2004; 18: 262-76.
15. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol.* 2003; 2: 473-81.

Table 1、Carbamazepine serum concentration during treatment

Drug/Date	Unit	Therapy range	2005/5/3	2005/9/26	2006/1/23	2007/5/21	2008/8/4	2009/3/26	2012/1/27	2012/8/8	2012/8/10
carbamazepine	ug/mL	8-12	11.97.	8.83	11.05	8.43	9.38	9.55	9.76	22.6	12.05

Table 2、The Drug Interaction Probability Scale

	Yes	No	Unknown
1. Are there previous <i>credible</i> reports of this interaction in humans?	+1	-1	0
2. Is the observed interaction consistent with the known interactive properties of precipitant drug?	+1	-1	0
3. Is the observed interaction consistent with the known interactive properties of object drug?	+1	-1	0
4. Is the event consistent with the known or reasonable time course of the interaction (onset and/or offset)?	+1	-1	0
5. Did the interaction remit upon dechallenge of the <i>precipitant</i> drug with no change in the object drug?	+1	-2	0
6. Did the interaction reappear when the precipitant drug was readministered in the presence of continued use of object drug?	+2	-1	0
7. Are there reasonable alternative causes for the event?	-1	+1	0
8. Was the object drug detected in the blood or other fluids in concentrations consistent with the proposed interaction?	+1	0	0
9. Was the drug interaction confirmed by any objective evidence consistent with the effects on the object drug?	+1	0	0
10. Was the interaction greater when the precipitant drug dose was increased or less when the precipitant drug dose was decreased?	+1	-1	0
Highly Probable: Score >8; Probable: Score 5-8; Possible: Score 2-4; Doubtful: Score <2 Total : 7			

Table 3、The level of pharmacokinetic interactions in clinical setting

Level of interactions	Precautions
Level 1	may result in potentially serious clinical consequences, and the combination should be avoided
Level 2	usually imply cautiousness and possible dosage adjustments, as the combination may not be possible to avoid
Level 3	refer to interactions where dosage adjustment are usually not necessary, and clinically relevant changes in serum concentrations are not expected