



# 臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

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

107年12月  
第28卷第12期

主編：張豫立 網址：www.vghtpe.gov.tw/-pharm e 址：d-pharm@vghtpe.gov.tw

編輯：周月卿、何沁沁、王斯郁、周千滢、李婉詩、王苾如

國內郵資已付  
北投郵局證  
許可  
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

## 藥品諮詢

### Question & Answer

# 含鐵針劑之過敏測試並非必要

胡藜方

問：過去院內含鐵針劑Atofen<sup>®</sup> (ferric chloride hexahydrate) 因容易過敏，所以用藥前都會告知病人該藥之過敏風險且請病人填寫同意書，並使用測試劑量，請問現有品項Sucrofer<sup>®</sup> (喜鐵福注射液，ferric hydroxide sucrose complex)是否仍須比照辦理呢？

答：靜脈注射鐵劑適用於缺鐵性貧血 (iron deficiency anemia, IDA) 或失血病人，其常見成分有iron dextran、ferric gluconate、iron sucrose、ferric carboxymaltose、iron isomaltoside、ferumoxytol，其中iron dextran因具高致敏性、過敏反應發生率高達40%，甚至曾發生致死案例，故過去建議施打iron dextran前應給予測試劑量25 mg，給藥後一小時若無過敏反應發生，再繼續給予剩餘劑量。Iron dextran之致敏機轉推測為大分子dextran形成抗原而導致過敏反應，其他成分因不含致敏原dextran，過敏機率低、安全性較佳且療效相當，已逐漸取代iron dextran。

然而根據2013年歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 發表的二年期靜脈注射含鐵針劑安全報告顯示，所有含鐵針劑皆可能引起嚴重過敏反應且可能致死。已知曾對含鐵針劑過敏者為使用禁忌；病人若具過敏或免疫相關病史如嚴重氣喘、濕疹、異位性皮膚炎等，可能增加過敏風險，須謹慎使用；第一孕期之婦女亦不建議使用。更重要的是，該報告指出

給藥前以測試劑量確認是否引起過敏反應並不可靠，給予測試劑量時沒有發生不良反應，並無法排除之後不會發生，因此測試劑量並非必要。

臺灣食品藥物管理署 (Taiwan Food and Drug Administration, TFDA) 於同年跟進發佈含鐵成分針劑藥品安全資訊風險溝通表，要求我國核准含鐵成分針劑藥品仿單刊載有關過敏反應之風險；並提醒醫療人員即使測試劑量並非必要，含鐵針劑應由受過處理過敏反應訓練之醫療人員並於具有立即急救設備之醫療環境下才可給藥，給藥後須觀察病人是否有產生過敏反應至少30分鐘，一旦發生過敏反應，應立即停藥並採取適當處置。

院內現有含鐵針劑為Sucrofer<sup>®</sup>，使用前不須給予測試劑量，病人使用前是否需填寫同意書，建議由各部科評估風險後決定，但給藥後應密切監測病人是否出現頭暈、臉部腫脹、呼吸困難等過敏反應，並給予治療。

## 參考資料：

1. European Medicines Agency: New recommendations to manage risk of allergic reactions with intravenous iron-containing medicines. Retrieved 28 June, 2013, from the World Wide Web: <https://www.ema.europa.eu/news/new-recommendations-manage-risk-allergic-reactions-intravenous-iron-containing-medicines>.
2. Wang C, Graham DJ, Kane RC, et al. Comparative risk of anaphylactic reactions associated with intravenous iron products. JAMA 2015;314:2062-8.

## 藥品評估

## Drug Evaluation

# 抗腫瘤藥品引起之心臟毒性

趙凡琇

根據近5年衛福部公告國人十大死因，惡性腫瘤及心臟疾病分別連續蟬連第一及第二名，隨著臺灣邁入高齡化社會，癌症的發生率亦隨年紀增長而增加。近年來，癌症治療快速進展，有效延長病人存活期，其中部分抗腫瘤藥品(如表所列)具心臟毒性，如左心室射出分率(left ventricular ejection fraction, LVEF)下降造成心衰竭、高血壓、心律不整、QT波延長、心肌梗塞及血栓栓塞併發症，成為影響癌症病人存活及預後的重要因素。

抗腫瘤藥品引起之心毒性從病理生理學上可分為兩種類型，第I型為直接破壞心肌細胞而造成不可逆之心衰竭毒性，通常以anthracyclines類為主，推測與增加細胞內氧化壓力(oxidative stress)有關且與累積劑量相關，故投與此類藥品須留意終生使用劑量之限制。第II型心毒性為抑制心肌生理功能，造成嚴重心肌抑制，但最終為可逆性，與累積劑量無關，常以HER2(human epidermal growth factor 2)受體抑制劑如trastuzumab為代表。透過適當之心臟超音波及生物標記如troponin-I、BNP(brain natriuretic peptide)與NT-pro BNP等監測，可及早偵測及預防發生。

Fluoropyrimidine如5-fluorouracil(5-Fu)及其前驅物capecitabine等可能引起缺血性心臟病。不論心電圖上是否有ST波段改變或伴隨心絞痛或急性冠心症，可能在5-FU輸注72小時內或口服capecitabine 6天內發生心毒性。5-Fu與capecitabine亦曾發生因左心室功能異常引起急性心衰竭及心碎症候群(Tako-tsubo syndrome)，嚴重者可引發心室心律不整和猝死。一旦發生fluoropyrimidine引發之狹心症，應立即停止輸注，給予硝酸鹽類藥品緩解，必要時並施行心導管處置，若須再度使用相同藥品，應謹慎緩慢給與減半之劑量。其他VEGF抑制劑如bevacizumab及TKIs(tyrosine kinase inhibitors)如axitinib、pazopanib、regorafenib、sorafenib、sunitinib，亦有因破壞心肌內皮細胞、高凝血症

及血栓形成等導致缺血性心臟病之案例報告。

癌症病人常因代謝異常、電解質不平衡及併用抗組織胺、止吐劑、抗感染及神經精神藥物等而引發心律不整。Paclitaxel因干擾His-Purkinje system、thalidomide活化副交感神經而使心跳變慢，arsenic trioxide因抑制鉀離子通道、TKI類藥品因氧化壓力導致鈣離子負荷過載而造成QT波延長。建議投藥前應以心電圖監測並校正鈣、鎂、鉀離子之血中濃度且避免併用易誘發QT波延長之藥品，開始投藥後若發生心跳異常，特別是QT波> 500 ms時則建議停藥或改用其他藥物治療。有關高血壓併發症常與癌症治療中使用之類固醇、非類固醇類消炎止痛劑及荷爾蒙療法等有關，建議根據病人之共病症，給予ACEIs、ARBs、 $\beta$ -blockers及dihydropyridine CCBs控制血壓。

動脈血栓併發症與使用抑制血管新生的藥品、cisplatin、VEGF抑制劑及荷爾蒙用藥有關，當病人合併心房顫動時會提高血栓栓塞事件發生機率。靜脈血栓如深部靜脈血栓與肺栓塞為癌症病人最常發生之栓塞事件，為造成癌症病人死亡之次因。根據2016歐洲心臟醫學會癌症治療與心臟毒性之治療指引，建議高風險病人可預防性連續4週投予低分子量肝素以降低靜脈血栓風險。當不幸發生栓塞事件時首選藥品亦為低分子量肝素持續治療3-6個月，因warfarin之交互作用、反覆抽血監測凝血時間與INR不易維持在治療目標等，加上現階段尚無足夠證據支持DOACs(direct oral anticoagulants)作為預防或治療癌症引起靜脈血栓事件用藥，故不建議以口服抗凝血劑當作第一線治療。

保持健康之生活型態是降低癌症風險的主要因素，癌症病人合併高齡或已知具有心血管風險病史者，制定癌症治療計畫時，應根據病人心血管疾病或抗腫瘤藥品導致心臟毒性風險等因素進行綜合評估。若須接受心臟毒性高風險之抗腫瘤藥品，應於治療前及治療後每3個

月定期監測心臟超音波，一旦異常，可給予心衰竭治療用藥、降低抗腫瘤藥品劑量或以其他藥品替代等，以降低治療引起之心臟毒性併發症。

參考資料：

1. Koutsoukis A, Ntalianis A, Repasos E, et al. Cardio-oncology: a focus on cardiotoxicity. Eur Cardiol 2018;13:64-9.
2. O'Hare M, Sharma A, Murphy K, et al. Cardio-oncology Part I: chemotherapy and cardiovascular toxicity. Expert Rev Cardiovasc Ther 2015;13:511-8.

表、抗腫瘤藥品與心臟毒性併發症發生率

藥理分類 學名	心臟毒性併發症					
	心律不整	QT波延長	心衰竭	高血壓	心肌梗塞	血栓栓塞
<b>Anthracyclines</b>						
Daunorubicin	++/+++	Δ	+	-	-	-
Adriamycin	+ / ++	Δ	++/+++	-	-	Δ
Epirubicin	-	Δ	+ / ++	-	-	Δ
Idarubicin	++/+++	Δ	++/+++	-	-	Δ
Mitoxantrone	++/+++	Δ	++/+++	++	++	-
<b>Alkylating agents</b>						
Cisplatin	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	++
Cyclophosphamide	-	-	Δ	-	-	+
Ifosfamide	Δ	-	+++	-	-	+
<b>Antimicrotubules</b>						
Docetaxel	+ / ++	Δ	++	++	++	Δ
Paclitaxel	++	Δ	+	-	+	-
<b>Antimetabolites</b>						
Capecitabine	Δ	Δ	Δ	-	++	+ / ++
5-Fluorouracil	Δ	Δ	+	-	++/+++	Δ
<b>Hormone therapy</b>						
Abiraterone	++	-	++	++/+++	++	-
Anastrozole	-	-	-	++/+++	++	++
Exemestane	-	-	-	Δ	++	+
Letrozole	-	-	-	++	++/+++	++
Tamoxifen	-	Δ	-	++/+++	++	++
<b>Monoclonal antibody</b>						
Bevacizumab	++	Δ	+ / ++	++/+++	+ / ++	++/+++
Brentuximab	-	-	-	-	+	++
Cetuximab	++	-	Δ	++	Δ	-
Ipilimumab	-	-	-	-	-	-
Panitumumab	Δ	-	-	++	++	+
Pertuzumab	-	-	++	-	-	-
Rituximab	Δ	-	-	++	++	++/+++
Trastuzumab	++	-	++/+++	++	-	+ / ++
<b>Small molecules</b>						
Bortezomib	+	-	+ / ++	+	+	+
Dasatinib	++/+++	+ / ++	++	++	++	+ / ++
Erlotinib	Δ	-	-	-	++	++
Gefitinib	Δ	Δ	-	-	+ / ++	Δ
Imatinib	-	-	+ / ++	-	+++	+
Lapatinib	Δ	+++	++	-	-	-
Nilotinib	++	++	++	++	Δ	+
Pazopanib	-	-	+	+++	+ / ++	++
Sorafenib	+	Δ	+	+++	++	++
Sunitinib	+	+	++/+++	+++	++	+ / ++
Vemurafenic	++	Δ	+	++	++	++
<b>其他</b>						
Everolimus	-	-	++	++	-	+
Lenalidomide	+ / ++	+	++	++	++	++/+++
Temsirolimus	-	Δ	-	++	+++	++

註：+：<1%，++：1-10%，+++：>10%，Δ：未載明，-：未發生

## 預防用藥疏失

## Medication Error Alert

# Advagraf<sup>®</sup> vs. Avodart<sup>®</sup>

## (抗排斥、調節免疫) (攝護腺肥大)

陳俐婷

案例：75歲女性病患於肝臟移植後，長期使用抗排斥藥品Advagraf<sup>®</sup>(tacrolimus, 1 mg/tab) 2# PO QDAC預防排斥。調劑藥師於配方時誤調劑為Avodart<sup>®</sup>(dutasteride, 0.5 mg/tab)，複核藥師發現錯誤且更正。根據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, NCCM ERP)用藥疏失分類為B級，疏失未達病人端。

討論：Tacrolimus屬於CNI (calcineurin inhibitors) 類免疫抑制劑，與FKBP (FK-binding protein) 結合後抑制calcineurin活性，使NF-AT (nuclear factor of activated T-cells) 無法去磷酸化，也無法進入細胞核參與cytokine的轉錄，從而抑制免疫細胞的活化。Advagraf<sup>®</sup>為緩釋劑型的tacrolimus 1 mg，一天服用一次，院內另有同成份短效劑型Prograf<sup>®</sup> 0.5 mg及1 mg，通常一天服用兩次。用於肝臟移植抗排斥，起始建議劑量為0.1-0.2 mg/kg，每天早上空腹服用一次，根據血中濃度監測結果調整劑量，通常需長期(可能終身)服用。若原先使用Prograf<sup>®</sup>一天兩次欲轉換成Advagraf<sup>®</sup>一天一次治療，建議應依Prograf<sup>®</sup>每日總劑量1：1轉換，轉換後應密切監測tacrolimus波谷血中濃度以調整劑量。除定期監測藥物血中濃度外，還需評估

病患免疫狀態、共病症及藥物耐受性來調整最合適的劑量。Advagraf<sup>®</sup>在腎功能不全或老年患者不需調整劑量，嚴重肝功能不全的患者可能需要減低劑量。此外Advagraf<sup>®</sup>主要經由肝臟中的CYP3A4代謝，故須注意藥物交互作用，且避免和葡萄柚汁併用。常見副作用以腎臟毒性及神經毒性為主，如腎功能異常、顫抖、頭痛等。Avodart<sup>®</sup>成分為dutasteride 0.5 mg，為5 $\alpha$  reductase inhibitors (5-ARIs)，可抑制攝護腺細胞的第一型 (type I) 及第二型 (type II) 5 $\alpha$  reductase，阻斷dihydrotestosterone (DHT) 的生成，抑制攝護腺細胞增生，縮小攝護腺體積，並改善下泌尿道症狀。Avodart<sup>®</sup>建議劑量為一天一粒，可以單獨使用或與 $\alpha$ -blockers併用，腎功能不全或老年患者不需調整劑量，肝功能不全劑量調整尚無資料。常見副作用有性慾降低、勃起功能障礙與射精障礙。此外，5-ARIs會大幅降低PSA (prostate specific antigen) 的血中濃度，而血清PSA濃度是偵測攝護腺癌的指標之一，故對服藥病人的PSA數據判讀須格外謹慎。5-ARIs禁用於懷孕或可能懷孕女性，因5-ARIs會抑制體內DHT，可能抑制男性胎兒外生殖器發育，有致畸胎之虞，又Avodart<sup>®</sup>可經由皮膚吸收，因此懷孕或可能懷孕女性及小孩應避免接觸到裂損的膠囊。Advagraf<sup>®</sup>與Avodart<sup>®</sup>兩者商品名字型相似，但成分及臨床用途完全不同，藥師調劑時應確認處方藥品與適應症是否相符，以避免類似疏失發生。

表、Advagraf<sup>®</sup>與Avodart<sup>®</sup>對照

英文商品名	Advagraf <sup>®</sup>	Avodart <sup>®</sup>
中文商品名	安瑞福	適尿通
學名	Tacrolimus	Dutasteride
規格含量	1 mg/cap	0.5 mg/cap
藥理分類	Calcineurin inhibitor	5 $\alpha$ reductase inhibitor
臨床用途	抗排斥	改善攝護腺肥大症狀
用法用量	0.1-0.2 mg/kg QDAC或以Prograf <sup>®</sup> 每日總劑量1：1轉換	0.5 mg QD