



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：林芳郁 出版：臺北榮民總醫院藥劑部 中華民國82年3月創刊

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

101年12月
第22卷第12期

主編：周月卿 網址：www.vghtpe.gov.tw/~pharm e址：d-pharm@vghtpe.gov.tw

編輯：何沁沁、張豫立、蔡涵怡、王斯郁、王苾如

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

版權所有
翻印必究

藥品評估

Drug Evaluation

陽離子交換樹脂併用Sorbitol 可能引發結腸壞死

林家潔

高血鉀為臨床常見的電解質異常問題，發生的原因可能為急性或慢性腎衰竭導致排除降低，或使用抑制renin-angiotensin-aldosterone路徑的藥物如angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs)、angiotensin II receptor blockers (ARBs) 及保鉀型利尿劑等。血鉀值正常範圍為3.4-4.7 mEq/L，輕微高血鉀可能不會有症狀出現，然而嚴重時 (>7.0 mEq/L) 可能會導致肌肉無力或麻痺、心臟傳導異常及致命性的心室心律不整，因此需儘快處理，治療方式包含穩定高血鉀造成的細胞膜電位異常(如使用 calcium gluconate)、驅使鉀離子進入細胞內(如使用regular insulin + glucose、 β_2 agonist)、以及增加鉀離子的排除(如使用陽離子交換樹脂、loop或thiazide利尿劑及血液透析)。

Sodium polystyrene sulfonate (SPS) 為一種陽離子交換樹脂，口服或直腸投予後皆不被人體吸收，藉由交換樹脂中的鈉與腸道中的鉀互換，其後隨糞便排出而達降低血鉀的效果，美國FDA已於1958年核准用於治療高血鉀症，且已廣泛使用至今。相較於美國境內僅有的SPS (Kayexelate® powder)，其它陽離子樹脂

另有calcium polystyrene sulfonate (Kalimate® powder)，作用機轉與SPS相同，然而因為鈣離子，故較不會如鈉離子易引起水腫之副作用。由於陽離子交換樹脂藥物皆易產生便秘之副作用，嚴重時更可能導致腸阻塞，因此早期常與滲透型瀉劑sorbitol併用，此外因陽離子交換樹脂藥物口感不佳，與sorbitol混合後投予亦有矯味效果，美國FDA亦曾核准Kayexelate®與sorbitol併用之給藥建議，更於1982年核准兩者混合之懸浮液劑上市。然而在2009年9月，美國FDA發表了一項藥物安全警訊，多項案例顯示Kayexelate®使用後發生腸壞死和其他嚴重的胃腸道不良反應(如出血、缺血性結腸炎及穿孔)，且其中多數案件皆與sorbitol併用，顯示兩者併用可能增加腸壞死之風險，因此美國FDA重申不建議Kayexelate®與sorbitol併用。根據Gerstman等人於1992年之研究，住院病人併用SPS及sorbitol出現腸壞死之發生率為0.27%，對於手術後病患更提高至1.8%。2013年Harel等人發表之系統性回顧亦指出，在使用SPS後產生胃腸道不良反應者中，併用sorbitol導致結腸壞死之發生率顯著高於未併用sorbitol者(73%

vs 41%, $p=0.01$)。多項病理研究發現，病患腸黏膜缺血部位出現SPS結晶，推測可能為導致腸壞死之原因，此外sorbitol本身可能會影響腸黏膜血流分佈，也會增加前列腺素之製造，皆可能進一步導致腸黏膜損傷。由於類似案件亦發生於同類藥Kalimate[®]，因此亦不建議其與sorbitol併用，給藥時可改以其它基劑如水或含糖飲料取代，但須避免高鉀的果汁或飲料。此外，若需治療或預防此類藥品導致便秘，可短

期使用緩瀉藥，但不宜選用sorbitol，亦不建議給予含鎂的瀉劑，以避免導致代謝性鹼中毒。

參考資料：

1. FDA Safety Information: Kayexalate (sodium polystyrene sulfonate) Powder. Retrieved August, 2012, from the World Wide Web: <http://www.fda.gov/Safety/Med-Watch/SafetyInformation/ucm186845.htm>.
2. Sterns RH, Rojas M, Bernstein P, et al. Ion-exchange resins for the treatment of hyperkalemia: are they safe and effective? *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:733-5.

藥品新知

Drug Update

Bendamustine治療癌症

王怡凱

Bendamustine (Innomustine[®]，普癌汰，100 mg/vial) 為mechlorethamine衍生物，包含一個類嘌呤 (purine) 的benzimidazole環，及同時具有烷化劑 (alkylating agent) 結構。細胞研究顯示bendamustine會與DNA形成共價鍵結，導致DNA鏈之間的交聯 (crosslink)，此具雙重功能的穩定共價結合不僅可造成DNA更持久的損壞，且對靜止和分裂中的細胞都有作用，故癌細胞之DNA損傷修復力相對於其他使用傳統烷化劑 (如cyclophosphamide、melphalan及carmustine) 較差。另有細胞研究顯示在對其他烷化劑產生抗藥性之癌細胞株，bendamustine仍然有效。

因數個細胞研究顯示bendamustine可能可應用於治療已對傳統烷化劑產生抗藥性之癌症。故學者嚐試於觀察其臨床效用，對於首度接受化學治療的病患方面，根據Knauf等人在2007年所發表的研究，收納298位75歲以下，未曾接受治療的Binet分類stage B及C之慢性淋

巴球白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 患者，比較bendamustine與chlorambucil (Leukeran[®]) 的治療效果。Bendamustine組於每28天療程的第1天與第2天給予100 mg/m²，chlorambucil組則於每28天療程的第1天與第15天給予口服0.8 mg/kg，兩組分別最多接受6次的28天療程後，bendamustine組之整體反應率高於chlorambucil組 (59% vs 26%， $p < 0.0001$)，無惡化存活期中位數分別為18個月與6個月 ($p < 0.0001$)，顯示對於首度接受化學治療的患者而言，bendamustine組之治療效果較佳，但其發生骨髓抑制、白血球低下、血小板減低下及貧血的比率皆高於chlorambucil治療組。另在已接受過化學治療，甚至已對傳統烷化劑產生抗藥性之患者，根據Friedberg等人在2008年所發表的研究，收納76位平均接受過2次化療的非何杰金氏淋巴瘤患者 (non-Hodgkin lymphoma)，年齡介於38-84歲，其中32%對化療 (包括烷化劑及fludarabine) 反

應不佳，80%為和緩性非何杰金氏淋巴瘤，於每21天療程的第1天與第2天給予120 mg/m²的bendamustine，目標是至少完成6次的21天療程，結果顯示整體反應率為77%，完全緩解率為34%，無惡化存活期中位數為7.1個月，大幅延長病患無惡化存活期，顯示對於此類已接受過化療甚至反應不佳的患者，bendamustine仍可有其治療效果。

因臨床研究顯示bendamustine於臨床治療的確有其效果，美國食品藥物管理局遂於2008年核准bendamustine用於以下二種癌症之治療，包括(1)Binet分類stage B及C之慢性淋巴球白血病。(2)曾接受至少一種化療且六個月內曾以rituximab (Mabthera[®]) 治療失敗之和緩性非何杰金氏淋巴瘤。2011年9月衛生署也核准bendamustine以相同的適應症在台灣上市，目前健保僅給付bendamustine用於治療慢性淋巴球白血病，然用於治療和緩性非何杰金氏淋巴瘤時，病患仍需自費使用。Bendamustine用在慢性淋巴球白血病與和緩性非何杰金氏淋巴瘤的劑量與療程略有不同，使用劑量皆需依血液毒性發生的等級而調整 (如表)，年齡、輕度肝腎功能不全並不影響bendamustine的給藥劑量，但若在AST或ALT高於2.5倍以上正常值、

總膽紅素高於1.5倍以上正常值及Ccr小於40 ml/min的病患，均不建議使用。Bendamustine的分佈體積約25 L，血漿蛋白結合率約94-96%，半衰期約40分鐘，主要經由肝臟代謝，約90%由糞便排除，種族對bendamustine藥物動力學的影響還未確立。常見副作用包括噁心、嘔吐、發燒及過敏反應等。嚴重不良反應則包括骨髓抑制、感染、肺炎及腫瘤溶解症候群等，使用時需留意監測病患的血球值、血鉀值、尿酸值及發炎指數等生化數據。

目前National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 治療指引已將bendamustine與chlorambucil及fludarabine同列為CLL第一線治療用藥選項，此外，bendamustine用於難治的和緩性非何杰金氏淋巴瘤後線治療時，可大幅延長病患無惡化存活期，提升病患生活品質。隨著有關bendamustine的臨床試驗陸續正在進行中，相信未來能提供癌症病患更多的治療選擇。

參考資料：

1. Kalaycio M. Bendamustine: a new look at an old drug. *Cancer* 2009;115:473-9.
2. Friedberg JW, Cohen P, Chen L, et al. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: results from a phase II multi-center, single-agent study. *J Clin Oncol* 2008;26:204-10.

表、Bendamustine之劑量調整(依血液毒性發生等級)

血液毒性等級	慢性淋巴球白血病	和緩性非何杰金氏淋巴瘤
第0-2級血液毒性	100 mg/m ² (每28天療程的第1天與第2天)	120 mg/m ² (每21天療程的第1天與第2天)
第3級血液毒性(第1次)	劑量調降為50 mg/m ²	劑量調降為90 mg/m ²
第3級血液毒性(第2次)	劑量調降為25 mg/m ²	劑量調降為60 mg/m ²
第4級血液毒性	應延遲給藥，待ANC*恢復 ≥1,000及血小板≥75,000，劑 量調降為50 mg/m ²	應延遲給藥，待ANC*恢復≥1,000及血 小板≥75,000，劑量調降為90 mg/m ² 或 60 mg/m ² (發生第2次第4級血液毒性)

註：ANC：absolute neutrophil count

用藥新警訊

Medication Watch

2012年10月藥物安全警訊

翁如潔、張豫立、周月卿

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
10.06	因發現美國麻州新英格蘭藥品調製中心 (New England compounding Center, NECC) 製造之methylprednisolone acetate (80 mg/mL) 有真菌污染，美國疾管局及FDA建議暫時停用由該中心製造之所有產品。	使用污染的製劑進行硬膜外類固醇注射(epidural steroid injection)的病人截至10月初有35例感染麴菌病性腦膜炎(<i>Aspergillus meningitis</i>)，其中有5例死亡。注射後病人若有發燒、頭痛、頸部僵硬、噁心嘔吐、畏光或意識改變等腦膜炎症狀，需儘速就醫。美國疾管局建議以voriconazole治療該感染，若病況嚴重或使用voriconazole無效，可併用liposomal amphotericin B。台灣食品藥物管理局已發函通知各醫院應注意調製作業流程以避免污染事件發生。
10.06	因點滴軟袋的加藥入口及末端封口處滲漏及黴菌污染，Hospira製藥公司自主性回收一批Lactated Ringer's and 5% dextrose輸注液，批號NDC 0409-7929-09。	點滴軟袋的加藥入口末端若有滲漏，可能成為污染的來源使輸注液不再無菌(sterile)。將黴菌污染的輸注液施打至人體可能會造成敗血症(septicemia)，嚴重時可能導致休克，其相關症狀包括輸注部位不良反應、發燒、呼吸急促、心跳過快及噁心嘔吐。該批輸注液只供應美國地區，未輸入台灣。
10.25	美國FDA警示兒童若誤食眼藥水或鼻噴劑等成藥可能引發嚴重不良反應。消費者應將此類藥品儲存在兒童不能取得之處，若不慎誤食，應儘速就醫。	引發此類不良反應之眼藥水或鼻噴劑含tetrahydrozoline、oxymetazoline或naphazoline等成份，有局部血管收縮作用，可消除輕微不適引起的紅腫、過敏及充血。五歲以下的兒童不慎誤食1-2毫升即可能導致噁心、嘔吐、昏睡、心律不整、呼吸下降、血壓不穩、鎮靜、嗜睡、反應遲緩、體溫下降、流口水或昏迷等嚴重不良反應。

