



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

102年9月
第23卷第9期

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

第23卷第9期

編輯：張豫立、何沁沁、蔡涵怡、陳奇良、王斯郁、周千澐、李婉詩、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

藥品諮詢

Question & Answer

更新Colimycin治療劑量建議

林子瑄

問：請問院內Colistin® (colimycin 66.8 mg/vial) 和colistin methanesulfonate (CMS) 劑量該如何換算？最新的治療建議劑量是多少？

答：Colimycin又被稱為polymyxin E，是一種由多黏芽孢桿菌(*Bacillus polymyxa* var *colistinus*)製造的環狀多肽(polypeptides)。其藥理作用是破壞細菌細胞膜通透性，造成細菌瓦解死亡，依藥理作用屬於濃度依賴型(concentration-dependent)抗生素。早期因colimycin有較高的腎毒性及神經毒性，加上許多廣效、安全性高的抗生素紛紛問世，便越來越少應用在臨床治療上。最近十年間，微生物抗藥性問題日益嚴重，醫療人員發現colimycin對醫院內常見的多重抗藥性菌株如*Acinetobacter baumannii*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Stenotrophomonas maltophilia*等有優異的治療成效，遂再使用於治療感染，作為對抗多重抗藥性菌株的利器之一。

Colistin有兩種型式可供臨床使用，包括colistin sulfate和colistin methanesulfonate (CMS)。CMS為前驅藥品(prodrug)，是colistin環狀多肽尾端加上數個sulfomethyl group而製成，進入人體後再以2.4：1比例水

解轉換為活性colimycin。目前本院品項為Colistin® (克痢黴素)，每瓶含有160 mg (2 MU)之CMS，等同66.8 mg colimycin效價。Colimycin經肌肉或靜脈注射給藥時擬分佈體積可達10.9-27 L，但由於分子量很大(約1,000 Da)，週邊注射給藥無法分佈到支氣管微泡或腦脊髓液中，若欲在肺部達到治療效果，需經吸入給藥才能達到最佳療效。

近年來，隨著colimycin使用量越來越大臨床發現它的藥物動力學資料其實相當匱乏。由於colimycin開發的時間很早，多數劑量建議是來自早期小規模的研究；用法多為66.8-133.6 mg (約1-2 vials) q8-12h靜脈注射。時至今日，Garonszik等人於2009-2010年間收集了美國及泰國三間醫院使用colimycin的重症患者共105人，其中包含12位接受常規血液透析、3位持續性靜脈透析(continuous venous-venous hemodialysis, CVVH) 和1位持續性靜脈過濾(continuous venous-venous hemofiltration, CVVHD)的患者，共計採血點851次，建立完整的藥物動力學資料，並推估藥物分佈模式、排除半衰期、清除率及與病人腎功能之關係，且能應用在重症與腎功能不良的病人。根據這些數據，研究團隊建議依欲達到之目標濃度(mg/L)估算colimycin劑量，負載劑量(loading dose)依體重調整，為目標濃度x 2.0 x體重(kg)；維持劑量則依腎功能調整(creatinine clearance，

Ccr)。未接受透析之病人，每日維持劑量為目標濃度 $\times (1.5 \times Ccr + 30)$ ，建議均分為8小時給予一次，若Ccr小於10 ml/min則均分為12小時給予一次。接受間歇透析之病人，目標濃度為1 mg/L時，於非透析日給予30 mg/day，透析日則於透析結束後給予9 mg補充。接受持續透析之病人，目標濃度為1 mg/L時，給予每日維持劑量192 mg，均分為8至12小時給藥一次。

臨床使用時，為確保colimycin有效性並避免抗藥性產生，以理想穩定態濃度為2.5 mg/L提出簡易使用劑量的建議。建議負載劑量為：體重60 kg以上者使用300 mg(約4.5 vials)，50-60 kg使用250 mg(約3.5 vials)，40 kg者使用200 mg(約3 vials)。每日維持劑量與腎功能之對照如附表。若為吸入給藥，建議劑量為66.8 mg q12h-167 mg q8h(約1 vial q12h-2.5

vials q8h)。目前唯一尚未更新研究數據者為接受腹膜透析病人，劑量依建議維持160 mg (約2 vials) qd。

Garonzik等人的研究補足了colimycin在重症及腎功能不良者的藥物動力學資料，使劑量建議有更完整的實證基礎。但此項研究未評估病人菌株清除率、感染症臨床治療效果或藥物相關副作用等；因此，在臨床使用時，建議應密切監測病人的療效與安全性，俾便進一步掌握此項新劑量建議的適用性。

參考資料：

1. Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:3284-94.
2. Couet W, Grégoire N, Marchand S, et al. Colistin pharmacokinetics: the fog is lifting. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:30-9.

表、Colimycin之建議維持劑量 (目標濃度為2.5 mg/L)

腎功能(Ccr, ml/min)	Colimycin劑量	Colistin® (Colimycin 66.8 mg/vial)劑量
Ccr > 70	375 mg/day	2.5 vials q12h
Ccr 50-70	300 mg/day	2 vials q12h
Ccr 20-50	150 mg/day	1 vial q12h
Ccr <20 or HD	75 mg/day	0.5 vial q12h
CVVH, CVVHD	480 mg/day	3.5 vials q12h

處方討論

Rx Focus

併用Leucovorin可能加重Capecitabine毒性

王怡凱

案例：C先生，64歲，診斷為第4期結腸癌，腫瘤阻塞腸道並多處轉移到肝臟、肺臟及腹腔內，經7次FOLFOX [folinic acid (leucovorin, folinate calcium)/fluorouracil (5-FU)/oxaliplatin] 術前化療後，以手術切除腸道腫瘤，再給予

5次FOLFOX術後化療。因病患出現雙手麻木的症狀，懷疑為oxaliplatin相關週邊神經毒性，遂改用口服capecitabine (Xeloda®, 截瘤達) 1500 mg q12h (療程為服藥2週，休息1週) 合併folinate calcium (Folina®, 芙琳亞) 15 mg qid治療，另開立gabapentin

(Neurontin[®], 鎮頑癲)100 mg tid以治療週邊神經病變及etodolac (Lacoxa[®], 樂夠效) 400 mg qdcc控制疼痛。病患於併用capecitabine及folinate calcium治療期間, 出現腹瀉症狀。

討論：Capecitabine為口服化療前驅藥，經由三種酵素代謝活化成5-FU，用於治療結腸直腸癌、乳癌及胃癌。首先，capecitabine經由肝臟carboxylesterase代謝成5'-DFCR (5'-deoxy-5-fluorocytidine)，再經cytidine deaminase轉換成5'-DFUR (5'-deoxy-5-fluorouridine)，最後再由thymidine phosphorylase活化為5-FU。由於後二種酵素在腫瘤組織之比例較正常組織高，因此理論上capecitabine能選擇性增加腫瘤組織中5-FU濃度，因而有效提升5-FU的抗癌作用，同時降低正常組織中5-FU濃度而減少其毒性。Schüller等學者在2000年針對大腸直腸癌病人所進行的研究顯示，使用capecitabine後，5-FU於腸道腫瘤組織的平均濃度分別為腸道正常組織及血漿的3.2倍及21倍($p < 0.05$)，於結腸直腸癌肝臟轉移組織的平均濃度分別為肝臟正常組織及血漿的1.4倍($p = 0.49$)及9.9倍($p < 0.05$)，此研究證實capecitabine可選擇性提高腫瘤組織內轉換為5-FU之比例，增加抗癌療效且降低毒性副作用。由於併用leucovorin可加強5-FU抑制thymidylate synthase的效果，增加其阻斷核酸合成之作用及抗癌療效，因此临床上常併用二藥；然而capecitabine併用leucovorin是否亦可增加療效？Cassidy等學者於1998年發表的第1期臨床研究指出，capecitabine

併用leucovorin會降低capecitabine的最大耐受劑量(maximum tolerated dose)。Van Cutsem等學者於2000年發表的臨床研究顯示，capecitabine併用口服leucovorin並無法增加治療反應，亦不能延長中位腫瘤惡化時間(median time to progression)，反而增加capecitabine之副作用發生率，特別是腹瀉及手足症候群(hand-foot syndrome)，由於此二種副作用皆為capecitabine的劑量限制性毒性(dose-limiting toxicity)，故目前临床上並不建議capecitabine與leucovorin併用。至於二藥併用造成capecitabine毒性增加的機轉，推測可能為leucovorin在體內無法如capecitabine可選擇性提高在腫瘤組織內的濃度，因此leucovorin加強capecitabine活性代謝物5-FU於正常組織之細胞毒性，因而增加副作用的發生。

本例C先生為末期結腸癌患者，給予12次FOLFOX後(oxaliplatin累積劑量達1020 mg/m²)，懷疑因發生oxaliplatin相關週邊神經毒性而造成雙手麻木，因此不宜再使用含oxaliplatin的化療組套；改用capecitabine時應避免併用leucovorin，以免未增加capecitabine療效卻加重該藥副作用，此病患於併用capecitabine及leucovorin期間曾發生腹瀉，建議應停用leucovorin。若換藥後病況未見改善，則應考慮改用其他化療組套 [如FOLFIRI(folinic acid/fluorouracil/irinotecan)等] 或加上標靶藥物 [如(bevacizumab[®], 癌思婷)或(cetuximab[®], 爾必得舒)等]，以延長病患存活期。

參考資料：

1. Schüller J, Cassidy J, Dumont E, et al. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000;45:291-7.
2. Van Cutsem E, Findlay M, Osterwalder B, et al. Capecitabine, an oral fluoropyrimidine carbamate with substantial activity in advanced colorectal cancer: results of a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2000;18:1337-45.



用藥新警訊

Medication Watch

2013年7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
7.02	因懷疑針劑瓶內玻璃脫層 (glass delamination)，導致針劑內有可見玻璃微粒，Fresenius Kabi藥廠回收4批流通於美國境內之benztropine mesylate (1 mg/mL，2mL)，藥碼為NDC 14789-300-02及NDC 63323-970-02，批號為030712、071212、090512及111412。	Benztropine mesylate為抗膽鹼劑，可用於治療帕金森氏症及藥物引起的錐體外症候群。若意外將玻璃微粒輸注體內，可能造成局部靜脈炎或栓塞，甚至產生肉芽腫 (granulomatous)。經查該藥品未取得台灣許可證。
7.03	美國FDA發佈olmesartan可能產生類似口炎性腹瀉腸病變 (sprue-like enteropathy)，症狀包括長期嚴重腹瀉伴隨體重下降，停藥可改善臨床症狀，並可考慮改用其他ARB類藥品，FDA已核准仿單列入此警訊。	Olmesartan (Olmotec [®]) 錠劑20 mg為angiotensin II receptor blocker (ARB)，台灣核准適應症為高血壓，用藥後數月至數年皆可能產生此種腸病變症狀，但其他ARB藥品尚未發現此類不良反應。
7.05	由於包裝疏失，美國Sandoz藥廠主動回收一批流通於美國境內之口服避孕藥Estarylla [®] (norgestimate and ethinyl estradiol)，藥碼為NDC 00781-4058-15，批號為LF01213A。	Estarylla [®] 為含一個月份量之口服避孕藥，因在排裝有效成分藥片中混雜一顆不含有效成分藥錠，可能影響避孕成效，故進行回收。
7.26	美國FDA發佈口服ketoconazole之仿單更新，包括：1. 急性或慢性肝病為使用禁忌。2. 腎上腺機能不全或身體承受壓力，如近期手術之病人應定期監測腎上腺功能。3. 更新藥品併用禁忌。4. 基於上述理由，ketoconazole不建議作為黴菌感染之首選治療藥品。	Ketoconazole為抗黴菌劑，亦為CYP3A4抑制劑，與dofetilide、quinidine、pimozide、cisapride為併用禁忌，以避免導致torsade de pointes之致命性心律不整。此則警訊只針對口服劑型，與局部使用劑型無關。本院品項有ketoconazole (Ketozol [®] tab 200 mg)，本院有關併用禁忌的藥品有quinidine cap。
7.29	美國FDA以加框警語的方式 (box warning) 發佈有關mefloquine之藥品警訊，強調可能導致下列副作用：神經方面如頭暈、失去平衡或耳鳴，精神方面如焦慮、偏執、憂鬱或產生幻覺。若發生上述副作用建議停藥且改行替代療法。該警示已列入仿單。	Mefloquine可治療及預防瘧疾。神經方面的副作用可在用藥任何期間產生，並持續數月至數年，甚至可能無法復原。經查mefloquine (Apo-Mefloquine [®] tab 250 mg) 為台灣核准之罕見疾病用藥。