



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：林芳郁 出版：臺北榮民總醫院藥學部 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

103年5月

第24卷第5期

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

編輯：張豫立、何沁沁、蔡涵怡、陳奇良、王斯郁、周千濤、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

消息報導

News Watch

美國FDA將硫酸鎂針劑 懷孕風險分級由A級變更爲D級

林家潔

早產之定義為妊娠小於37週，為導致新生兒死亡或影響日後健康狀況的主因，目前已有各種不同機轉的藥品可用於安胎，包含 β -擬交感神經類似物(如ritodrine、terbutaline)、硫酸鎂針劑、前列腺素抑制劑(如indomethacin、ketorolac)、鈣離子阻斷劑(如nifedipine)及催產素受體抑制劑(如atosiban)等，其中硫酸鎂針劑被廣為使用，其可安胎之確切機轉目前尚未十分明瞭，推測可能為鎂離子能調節平滑肌細胞對鈣離子的吸收，減少平滑肌去極化，進而抑制子宮收縮，達到預防早產的效果。但硫酸鎂針劑用於預防孕婦早產為非適應症使用，其有效性及安全性仍尚未確立。

硫酸鎂針劑用於孕婦之適應症為預防子癩前症(preeclampsia)引發癲癇及治療子癩症(eclampsia)之癲癇發作。子癩前症為懷孕期間出現高血壓合併蛋白尿，可能導致胎兒生長異常及母體危險，而子癩症為子癩前症合併全身性抽搐，恐導致母體肝腎損傷、心肺衰竭及瀰漫性血管內凝血等多重器官異常而造成死亡，胎兒則會出現心跳減緩、缺氧、早產及死亡。而根據美國FDA之不良反應通報統計，共有18個案例使用硫酸鎂安胎後產生新生兒骨骼異常，如骨質缺乏症及肋骨、長骨多處骨折等，平均使用天數為9.6週，估計使用總劑量為3700克。根據Holcomb等學者於1991年之研究，硫酸鎂使

用7天以上發生新生兒骨骼異常比率顯著高於使用小於3天者，顯示此不良反應可能與硫酸鎂使用期間較長相關，但不知若更短期使用是否亦會造成胎兒傷害。Matsuda等人於1997年的研究發現，在11位因母親使用硫酸鎂針劑導致出生時骨骼異常的嬰兒中，在1歲及3歲時以放射線追蹤其骨骼生長情形皆未發現異常，但因至今尚無長期追蹤的資料，因此硫酸鎂是否會造成骨骼發展異常仍是未知。美國FDA於2013年5月30日發佈藥物安全警訊，硫酸鎂針劑用於預防胎兒早產時不建議使用天數超過5-7天，否則可能導致胎兒出現低血鈣及骨質減少、骨折等骨骼發育問題，並且將該藥品之懷孕風險分級由A級改至D級。美國FDA建議醫療專業人員應注意硫酸鎂針劑使用安全性，僅可用於有明確需要的孕婦，醫療照護人員亦應告知患者此藥品對胎兒的潛在傷害，並須在有專業的產科人員及設備完整的醫院使用此藥。

參考資料：

1. FDA Drug Safety Communication: FDA recommends against prolonged use of magnesium sulfate to stop preterm labor due to bone changes in exposed babies. Retrieved May 2013, from the world wide web: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm353333.htm>.
2. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, et al. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e6226.

藥物不良反應

Adverse Drug Reaction

疑似 Fusidic Acid 引起黃疸

林晉弘

案例：Y先生，51歲，患有糖尿病多年，未規律服藥控制，由於血糖控制不佳導致左小腿截肢及慢性腎病變。本次因顛骨膿胞住院治療，入院後給予靜脈注射經驗性抗生素piperacillin/tazobactam (Tazocin®) inj 2.25 g q6h 合併teicoplanin (Targocid®) inj 400 mg qod治療，並進行顛骨膿胞清創手術，術後膿胞細菌培養結果顯示為methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)，因此完成piperacillin/tazobactam 14天療程後即停藥並單獨以teicoplanin持續治療，隨感染情況好轉，醫師改成口服fusidic acid (Fucidin®) tab 250 mg 2# q8h治療。使用口服抗生素治療約兩週後，病人出現黃疸及食慾變差的情形，肝功能檢查顯示肝指數正常，ALT及AST值分別為18 U/l (參考值：0-40) 及13 U/l (參考值：5-45)，但總膽紅素升高至5.94 mg/dl (參考值：0.2-1.6) 且直接型膽紅素升高至5.04 mg/dl (參考值：0-0.2)，另排除是B型或C型肝炎感染且腹部超音波顯示肝臟並無異常，因此懷疑為藥物引起黃疸，故將fusidic acid停用並改用levofloxacin (Cravit®) tab 500 mg 0.5# qd治療，後續病人總膽紅素及直接型膽紅素皆下降至正常值範圍。本案例經評估後Naranjo Scale得分為7分，屬「可能」案例。

討論：Fusidic acid為類固醇類抗生素(steroidal antibiotic)，作用機轉為選擇性抑制細菌蛋白質合成，依藥物濃度不同呈現

抑菌或殺菌作用，抗菌範圍涵蓋大部份革蘭氏陽性菌及厭氧菌，尤其對葡萄球菌屬(*Staphylococcal species*) 特別有效，且fusidic acid對於含血管或無血管的組織皆有良好穿透效果，可廣泛地分佈於全身各器官，臨床上常用於治療金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 引起的皮膚、軟組織或骨頭感染，建議劑量為每日二至三次，每次服用250-500 mg。

使用fusidic acid的常見副作用包含胃腸道不適(如消化不良、噁心、嘔吐、腹瀉等)、頭痛及頭暈等，此外藥物相關的肝臟毒性亦時有所聞。這類肝臟毒性大多以單獨性黃疸(肝功能指數正常)作為主要表現，但少數病人亦可能表現為肝功能指數異常升高。過去曾有文獻指出fusidic acid引起黃疸的發生率與藥物劑型有關，靜脈注射劑型發生率為17-48%、口服劑型為6-13%，且副作用通常發生於給藥後的48小時內。目前fusidic acid引起黃疸的機轉尚未完全明瞭，推測與藥物代謝路徑有關，fusidic acid主要經由肝臟代謝後由膽汁排除，且由於fusidic acid的蛋白結合率高達91-98%，因此可能會競爭性地抑制膽紅素與白蛋白結合，而干擾膽紅素的運輸與分泌，最終導致直接型膽紅素升高。因此對於膽道不正常或同時使用其他經由相同排泄路徑的抗生素如lincomycin或rifampicin之病人，應小心使用fusidic acid並定期追蹤肝功能。所幸fusidic acid引起黃疸是可逆的，停止給藥後膽紅素的運輸與分泌就會恢復正常，總膽紅素通常在4天內回復正常。因此若懷疑為fusidic acid引起的黃疸，應立即停用fusidic acid並改用其他抗生素治療。

本案例病人在使用口服fusidic acid兩週後出現黃疸，排除其他可能因素後，懷疑為fu-

sidic acid引起黃疸，故立即停用fusidic acid並改用口服的levofloxacin治療，停藥後第四天總膽紅素及直接型膽紅素皆恢復正常，並於病情穩定後出院。本文藉此案例提醒醫療人員，使用fusidic acid治療時，應多加留意肝臟毒性並定期監測肝功能，此外在給予fusidic acid治療前應衛教病人，留意黃疸的徵兆如眼白變黃、

糞便顏色變淺、皮膚搔癢及尿液呈現深茶色等症狀，如感到任何不適，應儘速就醫。

參考資料：

1. Christiansen K. Fusidic acid adverse drug reactions. Int J Antimicrob Agents 1999;12:S3-9.
2. Kraus CN, Burnstead BW. The safety record of fusidic acid in non-US markets: a focus on skin infections. Clin Infect Dis 2011;52:S527-37.

處方討論

Rx Focus

使用Dabigatran出血時應監測aPTT

翁如潔

案例：H先生，88歲，先前因心房顫動使用warfarin發生多次INR超過治療目標(2012/4 3.81, 2012/5 3.98, 2012/8 3.27, 2013/6 6.5; INR治療目標2-3)，故自2013年12月改用口服dabigatran (Pradaxa®) 110 mg bid。3個月後(2014年2月)因噁心嘔吐入院，嘔吐物呈現咖啡渣狀，胃液潛血反應檢查4價，Hgb 9.7 d/dL (參考值：14-18)，與一個月前之抽血值Hgb 12.6 d/dL相比明顯下降，INR 2.51 (參考值：0.85-1.15)、PT 24.4 sec (參考值：8-12)、aPTT 60.6 sec (參考值：23.9-35.5)。入院後因出血故立即停用dabigatran。

討論：Dabigatran是新一代口服抗凝血劑，作用機轉為可逆性直接抑制thrombin。對於按時服藥且病情穩定的病患，目前建議不需要定期監測凝血功能，但在緊急狀況下，如病患發生出血或栓塞事件、需要接受緊急手術或急性肝腎功能惡化時，監測dabigatran療效及安全性則非常重要。口服dabigatran 1小時後即到達血中波峰濃度，若與食物併服，則延長至2小時，並在12-24小時後達波谷濃度。因此，dabigatran抽血與服藥的間

隔時間會顯著影響檢驗數值，服藥後3小時內抽血所得藥物濃度代表波峰濃度，服藥12-24小時後所得藥物濃度代表波谷濃度。

藥物動力學研究顯示，口服單一劑量之200 mg dabigatran，自波峰至波谷藥物濃度之INR及PT數值呈現平緩曲線，顯示INR及PT不適合用來定性及定量dabigatran之療效與安全性，惟dabigatran在體內蓄積造成血中濃度遠超過正常值時，INR及PT會開始延長。aPTT數值越高，代表dabigatran血中濃度上升，但兩者並非呈現直線正相關，故不能用aPTT的數值高低來調整dabigatran劑量，但長期使用dabigatran 150 mg bid之病患，對應波峰濃度之aPTT約為正常值2倍，對應波谷濃度(服藥12小時後抽血)之aPTT只有少於10%的病患會超過正常值2倍，可依此使用aPTT評估dabigatran之安全性。歐洲心臟協會(European Society of Cardiology, ESC)建議dabigatran波谷濃度(下次給藥前或服藥12小時後抽血)之aPTT若大於正常值上限2倍，顯示病患暴露於出血高風險。

H病患固定口服dabigatran 110 mg bid，入院時INR、PT及aPTT皆延長，顯示dabigatran已在體內蓄積造成出血事實。Dabigatran無反轉藥效之解毒劑，若只是輕微出血，病患應停藥並儘速諮詢醫療人員，監測aPTT評估病

患出血風險，並依腎功能預測dabigatran在體內的半衰期：Ccr \geq 60 mL/min約為14小時、Ccr 30-60 mL/min約為18小時、Ccr 15-30 mL/min約為28小時，但Ccr \leq 15 mL/min目前無體內半衰期之資料。可待出血事件過後，依腎功能調整劑量重新用藥。若為大出血，應立即停藥，並提供支持療法如補充膠體溶液，或輸血如新鮮冷凍血漿、紅血球或血小板濃縮液等。另使用適量的利尿劑幫助dabigatran排除，亦有初步資料顯示洗腎4小時後體內之dabigatran可以減少約65%，此外，使用tranexamic acid或desmopressin亦可輔助止血。本病例屬於大出血，故立即停藥並進行輸血，且根據病患尿量及腎功能給予間歇性furosemide inj 20 mg幫助dabigatran排除。後續病人病況穩定且胃部出血症狀趨緩。後因病患腎功能惡化Ccr $<$ 30 mL/min，故不再選用dabigatran預防中風及栓塞事

件。本病患使用warfarin時INR不穩定且有多次出血病史，加上此次胃部大出血，考量病患及家屬意願，降階選用抗血小板藥品clopidogrel (Plavix[®]) 75mg qd。

病患使用dabigatran若按時服藥且病情穩定，雖不需像使用warfarin要定期抽血監測，不過一旦發生出血等副作用，目前沒有解藥可用。為避免此困境，在開藥前需先確認病患腎功能穩定並且Ccr \geq 30 mL/min。若發生出血事件，可以監測aPTT評估出血風險。

參考資料

1. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings Marco, et al. European heart rhythm association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625-51.
2. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anti-coagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103:1116-27.

用藥新警訊

Medication Watch

2014年3月藥物安全警訊

王苾如、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
3/6	美國FDA核准更新doripenem (Doribax [®]) 藥品說明書，於警語加註用於治療呼吸器相關之肺炎可能增加死亡風險；並強調doripenem未核准用於治療任何類型肺炎。	Doripenem為carbapenem類抗生素。美國FDA分析doripenem臨床試驗資料顯示，doripenem和imipenem/cilastatin相比，用於治療呼吸器相關肺炎有較高之死亡率(23.0% vs. 16.7%)和較差之治癒率，該試驗因此提前於2011年終止。美國FDA及TFDA核准doripenem之適應症為複雜性腹腔內感染及複雜性泌尿道感染(包括腎盂腎炎)。本院現有品項為Finibax [®] inj 250 mg。
3/31	美國FDA澄清2012年8月發佈關於sildenafil (Revatio [®])不建議用於兒童之警語，強調Revatio [®] 雖未核准用於治療兒童肺動脈高壓，但兒童使用該藥品並非絕對禁忌，醫療人員於謹慎評估臨床效益與風險後，若無其他治療選擇時仍可於嚴密監控下使用。	Sildenafil為phosphodiesterase-5抑制劑，美國FDA核准用於治療成人肺動脈高壓。因臨床試驗觀察發現，長期使用兒童死亡風險隨使用劑量增加而升高，美國FDA 2012年8月於Revatio [®] 藥品說明書警語加註：不建議用於兒童，特別是長期使用。本院現有品項為Revatio [®] FC tab 20 mg。
3/6	因有黴菌污染，Baxter公司主動回收一批腹膜透析液DIANEAL PD-2 Peritoneal Dialysis Solution with 1.5% Dextrose 6000 ml (批號C903799)。	本次污染為於塑膠軟袋(flexible plastic containers)滲漏所致。該批產品僅流通於美國境內。本院無該產品，而現有Peritoneal Dialysis Solution with 1.5% Dextrose為2500 ml及5000 ml包裝。