



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

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

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6月
第24卷第6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、周千滢、李婉詩、王苾如 版權所有 翻印必究

藥品諮詢

Question & Answer

新生兒不可同時併用

Ceftriaxone 靜脈注射劑與含鈣靜脈注射劑

朱佩欣

問：Ceftriaxone靜脈注射劑與含鈣靜脈注射劑能否併用？

答：美國FDA於2007年曾因新生兒併用後產生ceftriaxone-calcium沉澱造成肺及腎臟損傷的死亡案例(大多數案例為使用Y型管同時投予此二種藥品)，要求廠商需於藥品說明書加註「ceftriaxone注射劑在任何年齡病人都不可與含鈣注射劑合併使用，倘因治療需要，也必須在注射ceftriaxone 48小時後才可再給予含鈣靜脈注射劑」之說明。但近年來，由於兩個利用新生兒及成人血漿的體外試驗，在不同藥物濃度下(包含比一般劑量下更高的藥物血中濃度)均未找到兩藥產生沉澱的直接關聯，因此美國FDA於2009年4月更新對於兩藥併用的建議，綜合整理如下：(1) 新生兒(年齡 \leq 28天)禁止同時併用ceftriaxone與含鈣靜脈注射溶液，若新生兒有該兩藥之治療需要，則應依2007年建議於注射ceftriaxone 48小時後再給予含鈣靜脈注射劑。(2) 新生兒以外的病人，若在兩次輸注之間，以可相容的溶液徹底

沖洗輸注管路，則可以相繼使用兩藥。(3) 所有年齡層病人，均不可透過Y型管併用ceftriaxone與含鈣靜脈注射溶液，以免產生藥物沉澱。目前對於ceftriaxone靜脈注射劑與口服含鈣藥品、ceftriaxone肌肉注射劑與含鈣靜脈注射劑或口服含鈣藥品之間，是否產生類似藥物交互作用，仍無資料。

本院現有含鈣輸注液及含鈣注射劑整理如下：Covorin[®](克廢崙)，Glycal-amin[®](力卡安命)，Lactated ringer's[®](乳酸林格氏乙)，Oliclinomel[®](歐諾美)，Ringer's[®](林格兒)，Vitacal[®](美達加祿)及含鈣之全靜脈營養(total parenteral nutrition, TPN)或週邊靜脈營養(peripheral parenteral nutrition, PPN)輸液等，提供醫療人員用藥參考。

參考資料：

1. FDA Information for Healthcare Professionals: Ceftriaxone. Retrieved April, 2014, from the World Wide Web: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm109103.htm>.
2. Steadman E, Raisch DW, Bennett CL, et al. Evaluation of a potential clinical interaction between ceftriaxone and calcium. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:1534-40.



藥物不良反應

Adverse Drug Reaction

疑似Cefepime引起非抽搐型持續性癲癇

姚舒婷

案例：H女士，91歲，49.3公斤，有高血壓、心房顫動、中風等病史，此次因吸入性肺炎入院治療。住院後持續低溫度發燒(約37.6°C)且痰液培養出綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)，遂將抗生素由amoxicillin/clavulanate (Augmentin[®]) 1.2 g q8h IV改為cefepime (Maxipime[®]) 2 g q8h IV加上metronidazole (Medazole[®]) 500 mg q8h IV治療，使用5天後開始出現嗜睡、意識不清等症狀，血氨及鈉、鉀、鈣離子均正常，腎功能Ccr 34.8 ml/min (SCr 0.82 mg/dl)，腦部電腦斷層報告除年老組織萎縮及過去中風遺留之病兆外無新增異狀，腦電波(electroencephalography, EEG)顯示額葉及枕葉間歇節律性 δ 波 (intermittent rhythmic delta activities)、雙側頻繁銳波 (sharp configuration)及瀰漫性背景慢波 (diffuse background slowing) 4-6 Hz，疑似為cefepime引起非抽搐型持續性癲癇 (nonconvulsive status epileptics, NCSE)，因此停用cefepime改以levofloxacin (Cravit[®]) 500 mg qd IV治療，病人於停藥後48小時意識恢復正常。本例Naranjo scale評分為5分，屬「可能」案例。

討論：Cefepime為第四代頭孢菌素(cephalosporin)，抗菌範圍廣泛包含革蘭氏陽性菌、陰性菌，特別可對抗綠膿桿菌。在藥動學方面，85%經腎臟排除，半衰期約2小時，腎臟功能不佳時半衰期延長，洗腎者半衰期延長至13.5小時。正常成人只有低濃度可穿過血腦屏障至腦脊髓液中，若感染發炎時通透性增加，CSF與血中濃度比值可達到1:10，在使用高劑量藥物及病人腎功能不佳之情況下，cefepime在體內蓄積量增加，故穿透至CSF濃度亦上

升。較常見副作用包括肝指數異常、過敏、腹瀉等，但發生機率均小於3%，而導致癲癇機率則小於1%。

疑似cefepime引起神經毒性案例於文獻中常被報告，其他同是beta-lactam類的頭孢子菌素與盤尼西林也曾被報導可能產生神經毒性，症狀包括意識不清、幻覺、腦昏迷、躁動、癲癇發作等。NCSE為其中一種神經毒性，為持續30分鐘以上非抽搐表現的癲癇，主要症狀為影響精神狀態包括意識不清、精神混亂等，且於EEG上出現持續性癲癇發作銳波，由於藥物濃度與神經毒性成正相關，大多發生於未依據腎功能調降cefepime劑量之病人，且通常停藥後可恢復意識。可能機轉為cefepime競爭抑制腦中 gamma aminobutyric acid (GABA) 接受體，使神經閾值降低而易激發活化。

本例為高齡偏瘦女性，依Cockcroft-Gault公式計算Ccr為34.8 ml/min，故建議頻次需調降至q12h，原使用劑量較高，可能為導致NCSE發生之因，本例在停用cefepime 48小時後恢復意識。由於美國FDA藥物不良反應通報系統接獲許多cefepime導致NCSE案例，且多發生在未使用適當劑量之病人，於停藥或血液透析後可恢復，故2012年美國FDA發佈警訊，提醒醫療人員在使用cefepime時，應依據腎功能調降劑量，減少病人發生NCSE風險，若癲癇發作則應停藥或調降劑量，腎功能不良病人劑量對照如下表。

參考資料：

1. Lam S, Gomolin IH. Cefepime neurotoxicity: case report, pharmacokinetic considerations, and literature review. *Pharmacotherapy* 2006;26:1169-74.
2. FDA Drug Safety Communication: Cefepime and risk of seizure in patients not receiving dosage adjustments for kidney impairment. Retrieved June, 2012, from the World Wide Web: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm309661.htm>.

表、腎功能不良者使用Cefepime劑量對照

Ccr (ml/min)	感染情形			
	輕至中度 泌尿道感染	輕至中度 非泌尿道感染	嚴重感染	非常嚴重或 有生命危險之感染
> 60	500 mg q12h	1 g q12h	2 g q12h	2 g q8h
30-60	500 mg qd	1 g qd	2 g qd	2 g q12h
11-29	500 mg qd	500 mg qd	1 g qd	2 g qd
<11	250 mg qd	250 mg qd	500 mg qd	1 g qd

註: Intermittent hemodialysis: 0.5-1 g qd或1-2 g qod-q3d (洗腎後給藥); Peritoneal dialysis: 0.5-2 g qod; CVVH: 1-2 g q12h

藥品新知

Drug Update

新機轉中重度乾癬治療新藥 Ustekinumab (Stelara®)

王怡晴

乾癬 (psoriasis) 是一種慢性、免疫相關之發炎性皮膚疾病，不具傳染性，但會反覆發作，典型症狀包含紅斑性丘疹伴隨斑塊狀銀色脫屑 (silver scale)。依據統計乾癬影響全球約2-3%人口數，男女發生比例相當，且任何年齡都可能發生，台灣發生率約0.4%。成因可能與遺傳、環境及生活型態有關，誘發及惡化因子包括吸菸、肥胖、感染、壓力、藥物及荷爾蒙等。其發生可能也和人體自體免疫反應有關，包含先天及後天免疫反應，樹突狀細胞、T細胞等過度活化，進一步促使 cytokine 如 interferon- α 、tumor necrosis factor (TNF)- α 、interleukin (IL)-12、IL-17A、IL-22及IL-23等釋放，引起發炎反應，進而導致角質細胞過度增生。

乾癬的嚴重度依據侵犯面積、發紅程度、增厚及脫屑等面向評估，以乾癬面積暨嚴重度指數 (Psoriasis Area Severity Index, PASI) 表示，分數越高越嚴重。病灶面積較小時以外用藥品治療，包括保濕劑、類固醇、vitamin D analogs (calcipotriol、calcitriol)、焦油製劑 (Tar)、retinoid類 (tazarotene)、calcineurin inhibitors (tacrolimus、pimecrolimus)、anthralin等；當侵犯範圍 $\geq 10\%$ 體表面積(一個手掌約1%體表面積)或PASI ≥ 10 屬中重度乾癬，此時應加上紫外光照光療法(UVA、UVB)或全身性治療(methotrexate、cyclosporine、acitretin等)及生物製劑。美國

FDA核准用於治療乾癬的生物製劑包括 (1) 抗腫瘤壞死因子藥物如etanercept (恩博，Enbrel®)、infliximab、adalimumab (復邁，Humira®)；(2) 作用在T細胞的alefacept；(3) Anti-IL-12/23單株抗體ustekinumab (喜達諾，Stelara®, 45 mg/0.5 ml/prefilled syringe)。

Ustekinumab是針對乾癬治療所研發的生物製劑，2011年在台灣上市，適應症為適合接受光療法或全身性治療的18歲以上中至重度斑塊性乾癬患者。其為一種人 IgG1 κ 單株抗體，以高親和力及專一性和IL-12與IL-23的p40蛋白次單元相結合，阻斷IL-12與IL-23相關之發炎及免疫反應，進而控制乾癬。

根據一項針對766位中至重度乾癬患者的第三期、平行、雙盲研究，隨機分成3組，其中二組於第0週、第4週及之後每12週接受ustekinumab 45 mg或90 mg，第三組於第0週、第4週施打安慰劑，在第12週轉換成ustekinumab。主要療效指標為第12週PASI分數至少改善75% (PASI 75) 之受試者比例，ustekinumab 45 mg、90 mg和安慰劑相比，分別為67.1%、66.4%、3.1%。2010年Christopher等人直接比較ustekinumab和etanercept治療乾癬之療效，收錄903位中至重度乾癬患者，隨機分派接受ustekinumab 45 mg (第0、4週) 或90 mg (第0、4週) 及etanercept 50 mg biw (共12週)，主要療效指標為第12週時達PASI

75的受試者比例，ustekinumab 45 mg、90 mg和etanercept相比，分別為67.5%、73.8%、56.8%，ustekinumab組皆明顯優於etanercept；不良事件比率則相當 (66% vs. 69.2% vs. 70%)。而對etanercept無反應者交叉轉換成ustekinumab 90 mg有48.9%患者可達PASI 75之療效。

Ustekinumab給藥方式為皮下注射，劑量依體重調整，小於100公斤，劑量為45 mg；大於100公斤者，劑量為90 mg，於治療開始、第4週及之後每12週投予。常見副作用如感染、上呼吸道感染、頭痛、虛弱，嚴重的如過敏反應、惡性腫瘤或可逆性後側白質腦病候群 (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome) 等。如抗腫瘤壞死因子藥物，ustekinumab同樣會升高感染及潛伏性感染再度活化的風險；然ustekinumab排除半衰期長達15至45天，屬長效

型生物製劑，使用上相對方便；健保給付規定與抗腫瘤壞死因子藥物相同，為經照光治療及其他系統性治療無效，或無法接受其他系統性治療之全身慢性中、重度乾癬或頑固掌蹠性乾癬，且影響功能之患者。目前生物製劑已大幅提升乾癬治療成效、改善生活品質，然而開始使用ustekinumab前，應先評估病人是否有結核病、B型肝炎或C型肝炎感染之可能性並確實執行風險管理計畫。

參考資料：

1. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008;371:1665-74.
2. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010;362:118-28.

用藥新警訊

Medication Watch

2014年4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
4/23	美國 FDA 警告，硬膜外腔 (epidural) 注射類固醇可能引起罕見且嚴重之神經損傷，包括：失明、中風、癱瘓甚至死亡，並要求於藥品說明書警語加註此風險。因硬膜外腔注射類固醇之有效性及安全性均未確立，FDA 並未核准此用法。	硬膜外腔注射類固醇常用於治療頸背部疼痛、手臂及腿部放射性疼痛 (radiating pain)。FDA 建議病人在治療前應先與醫療人員討論硬膜外注射類固醇的好處和風險，並同時了解其他治療選擇之益處和風險；亦提醒病人，治療後若發生神經損傷症狀，如視覺改變、四肢刺痛、頭暈、嚴重頭痛、癲癇發作和顏面、四肢、身體任一側突然無力麻木等，應立即就醫。
4/18	因有可見微粒，Cubist 藥廠主動回收一批 Cubicin® (daptomycin for injection) 500 mg (批號 280453F)，該批產品僅流通於美國境內。	Daptomycin 為抗生素，本次回收肇因於使用者通報藥品中有可見微粒，經確認為玻璃微粒。本院現有品項為 Cubicin® inj 500 mg (救必辛注射劑)，國外許可證由 Cubist 藥廠持有，國內許可證由台灣東洋藥品持有，委託製造商為 Hospira 藥廠，委託包裝廠為台灣東洋藥品工業股份有限公司。
4/18	因瓶頸內部玻璃有可見金屬顆粒嵌入，Hospira 藥廠主動回收 7 批 Propofol Injectable Emulsion, 1%, 200 mg/20 mL (批號 29-614-DJ、29-615-DJ、29-616-DJ、29-617-DJ、29-628-DJ、29-629-DJ、29-630-DJ)，相關產品僅流通於美國境內。	Propofol 為全身麻醉劑，該缺失於樣品稽核時發現，Hospira 藥廠針對嵌入之金屬已行進一步分析，並針對此疏失進行製程修正措施。本院無該產品，而現有同成份品項為濟生化學製藥製造之 Anesvan® inj 500 mg/50 mL。
4/18	因有可見微粒，Hospira 藥廠主動回收 1 批 1% Lidocaine HCl Injection, USP, 10mg/mL, 30 mL single dose, preservative - free (批號 31-427-DK)，相關產品僅流通於美國境內。	Lidocaine 為局部麻醉劑，本次回收源於使用者通報藥品溶液中有橘色及黑色可見微粒，該微粒亦嵌於玻璃瓶身中，經確認為 iron oxide。針對此疏失 Hospira 已進行調查及根本原因分析。本院無該產品，而現有同成份品項為阿斯特捷利康之 Xylocaine® inj 2% 5 mL，製造廠 Recipharm Monts。
4/22	因有可見微粒，Hospira 藥廠主動回收 1 批 0.25% Marcaine® (Bupivacaine HCl Injection, USP), 10 mL, single-dose vial, preservative - free (批號 34-440-DD)，相關產品僅流通於美國境內。	Bupivacaine 為局部麻醉劑，本次回收源於使用者通報藥品溶液變色且有可見微粒嵌於玻璃瓶身中，此瑕疵肇因於玻璃供應商。經查上述品項未取得台灣許可證。