



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12月
第24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：張豫立、何沁沁、王斯郁、陳奇良、周千濛、李婉詩、王苾如

版權所有
翻印必究

藥品評估

Drug evaluation

速效型Nifedipine不宜用於降血壓

鄒嘉玲

高血壓患者有時會出現血壓突然升高至收縮壓超過180 mmHg或舒張壓超過120 mmHg，稱為高血壓危象 (hypertensive crisis)，血壓過高將導致標的器官傷害，過去醫師經常給予病人短效型nifedipine (adalat[®], 5 mg)軟膠囊使血壓能在短時間內降低，但許多臨床研究已證實使用短效型nifedipine快速降血壓會增加重要器官急性缺血的副作用，導致心肌、腦部及腎臟等傷害。因此，美國FDA曾於1996年發出警告，JNC高血壓指引(Joint National Committee hypertension guideline)亦從第七版即建議不應使用短效型nifedipine降低血壓，且美國FDA也未核准短效nifedipine用於高血壓。然而，Chou等人發表的臺灣健保資料庫回顧性研究發現，自1997-2011年間，醫師開立需要時使用(pro re nata, PRN)短效nifedipine的門診處方量並未減少，估計全國有約22-39萬筆PRN處方，其中50%-57%是處方給大於65歲以上老人，顯見仍有醫師沿用舊習開立短效nifedipine以降血壓，因此再次撰文宣導。

短效型nifedipine為dihydropyridine類鈣離子阻斷劑，能使血管擴張而降低血壓。其起始作用時間快速，20分鐘內即有明顯降壓效果。由於口服投與方便且作用快速，此藥上市後即經常使用於高血壓病人。然而，上市後陸續發生

病人使用短效型nifedipine快速降壓後發生心肌及腦血管缺血，造成心肌梗塞及中風等不良反應。短效nifedipine造成器官缺血的可能機轉包括：(1)過度的降壓造成器官血液灌流不足，使重要器官因缺血而受損傷，容易發生在伴有心臟及腦血管疾病的病人上；(2)nifedipine使血管擴張後反而造成竊血現象(steal phenomenon)，尤其在伴有冠狀動脈疾病的患者身上更容易發生；(3)快速的血管擴張導致自主神經系統等神經荷爾蒙活化(neurohormonal activation)，導致反射性心跳加速及增加心臟負荷量。

急性高血壓之治療不建議使用速效型nifedipine，可改用其他短效口服降血壓藥品如captopril或labetolol等，或是藉由調整病人的降血壓藥品劑量或藥品組合來達到降壓效果。建議本國FDA宜再檢討核發短效nifedipine用於高血壓適應症的必要性；另也呼籲醫師開立此藥時仍須考量國際準則及警告風險。

參考資料：

1. Chou CL, Chou CY, Hsu CC, et al. Old habits die hard: a nationwide utilization study of short-acting nifedipine in Taiwan. PLoS One 2014;9:e91858.
2. Marwick C. FDA gives calcium channel blockers clean bill of health but warns of short-acting nifedipine hazards. JAMA 1996;275:423-4.
3. Opie LH, Messerli FH. Nifedipine and the mortality. Grave defects in the dossier. Circulation 1995;92:1068-73.



藥品諮詢

Question and Answer

傳統劑型Amphotericin B 與輸血交互作用

陳佳慧

問：使用amphotericin B需間隔多久才能輸血？

答：Amphotericin B (Fungizone[®], 50 mg) 於1984年在台灣上市，為結節鏈霉菌 (*Streptomyces nodosus*) 之發酵產物，主要用於治療嚴重或具致命危險之全身性黴菌感染。作用機轉為與黴菌細胞膜主要成份麥角醇 (ergosterol) 結合，導致細胞膜通透性改變，使黴菌細胞穿孔凋亡。Amphotericin B亦會與哺乳類細胞膜上的膽固醇結合，雖親和力較低仍會造成細胞毒性。傳統劑型amphotericin B投藥後與血漿蛋白結合率高 (>90%)，可分佈至肺、膽汁、腦脊髓液、肋膜液等，於輸注藥品完成後1小時達最高血中濃度，初始血漿半衰期約15-48小時，最終排除半衰期達15天。傳統劑型amphotericin B殺菌力與濃度呈正相關，然而腎毒性等副作用亦隨濃度增加而加劇；常見之輸注反應為發燒、呼吸急促、肌肉痛、噁心、嘔吐等，故至少需輸注2小時，應隨濃度增加而延長輸注時間以避免輸注速率過快產生高血鉀、致命性心律不整等嚴重不良反應，由於上述副作用和輸注速率衍生的不良問題使傳統劑型amphotericin B於臨床使用上受到限制。1995年結合脂質之amphotericin B新劑型問世 (lipid formulation of amphotericin B)，相較於傳統劑型，加入脂質外膜使腎毒性下降，臨床上更能以高劑量治療難治型黴菌感染或用於對amphotericin B感受性較低之菌種。

在以骨髓移植治療血液惡性腫瘤蓬勃發展時，amphotericin B常被用於預防伺機性黴菌感染，當時在這群骨髓抑制病人中發現，使用amphotericin B同時輸血小板會因amphotericin B和血小板細胞膜結合而降低血小板存活率。此種交互作用與amphotericin B劑量及接觸血小板時間長短有關，尤其對於使用放置較久之血小板影響更鉅。

Hussein等人以前瞻性研究將給藥和輸血錯開兩小時，降低amphotericin B與血小板接觸時間，欲瞭解是否能增加血小板存活率。該研究收錄81位臨床狀況穩定之病人，其中79位接受骨髓移植、2位接受化療藥品治療急性白血病，以10分鐘校正血小板增加量 (corrected count increment, CCI) 作為評估血小板恢復方法，當CCI ≥ 7500視為輸血小板成功。實驗結果顯示使用amphotericin B後兩小時輸血小板，與未使用amphotericin B者相比並不會影響血小板恢復 ($p=0.43$)；進一步分析，低劑量amphotericin B (0.1 mg/kg/day, <15mg/day) 與常規治療劑量相比對血小板恢復有改善之趨勢，但未達顯著差異 ($p=0.17$)。因此，作者認為在使用完amphotericin B後兩小時才輸血小板，是臨床上可避免兩者交互作用的方法。

除血小板外，根據Wright等人研究指出，同時給予amphotericin B與輸白血球後，64% (22/57) 病人產生急性呼吸惡化，相較於沒有使用amphotericin B之6% (2/35) 病人有顯著差異 ($p<0.01$)。Berliner等人經動物實驗指出可能原因為amphotericin B促使白血球聚集 (granulocyte aggregation) 進一步滯留於肺部導致急性呼吸惡化。根據amphotericin B仿單指出目前仍沒有確切證據證明同時使用amphotericin B和輸白血球會導致急性肺部反應，而輸血指引則建議欲輸白血球應與amphotericin B至少間隔8小時。

新一代微脂粒amphotericin B劑型 (liposomal amphotericin B, Ambisome[®])，至目前為止沒有與輸血小板產生交互作用之報告；另根據Sulis等人研究亦指出使用微脂粒amphotericin B劑型相較於傳統劑型能大幅降低造成白血球聚集之反應 ($0.33\% \pm 0.33\%$ vs. $54.33\% \pm 5.82\%$, $p<0.001$)，但是否造成肺部急性傷害則有待更多研究證實。

綜合目前之有限研究，臨床上如欲使用傳統劑型amphotericin B又必須輸血之病人，建議確認血品含血小板成份時須在amphotericin B完成給藥後兩小時輸血，而含白血球之血品則與

amphotericin B完成給藥至少須間隔8小時 (本院血品如附表)，以確保病人治療成效及維護病人用藥安全，至於微脂粒劑型目前則無此限制。

參考資料；

1. Hussein MA, Fletcher R, Long TJ, et al. Transfusing platelets 2 h after the completion of amphotericin-B de-

creases its detrimental effect on transfused platelet recovery and survival. *Transfus Med* 1998;8:43-7.

2. Sulis ML, Van de Ven C, Henderson T, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B +/- FMLP induces significantly less in vitro neutrophil aggregation with granulocyte-colony-stimulating factor/dexamethasone-mobilized allogeneic donor neutrophils. *Blood* 2002;99:384-6.

表、臺北榮總含血小板或白血球之血品種類

項次	品名	成份
1	全血 (Whole blood)	紅血球、血漿、白血球、功能差之血小板
2	紅血球濃厚液 (Packed RBC)	紅血球、減量血漿、白血球、功能差之血小板
3	洗滌紅血球 (Washed RBC)	紅血球、乏血漿、 $<5 \times 10^8$ 白血球
4	減除白血球之紅血球 (Leukocyte-reduced RBC)	紅血球、 $<5 \times 10^6$ 白血球
5	白血球濃厚液 (WBC concentrate)	$0.6-1.0 \times 10^{10}$ 白血球
6	分離術顆粒球 (Apheresis granulocytes)	4.0×10^{10} 白血球
7	血小板濃厚液 (Platelet concentrate)	3×10^{10} 血小板
8	分離術血小板 (Platelets pheresis = apheresis platelets)	$>3 \times 10^{11}$ 血小板
9	減除白血球之分離術血小板 (儲存前) (Apheresis platelets leukocytes reduced)	$>3 \times 10^{11}$ 血小板

藥品評估

Drug Evaluation

無症狀高尿酸血症應否使用Allopurinol?

林家潔

Allopurinol為黃嘌呤氧化酶 (xanthine oxidase, XO) 抑制劑，可減少尿酸生成，進而減低血清與尿液中之尿酸，適應症為痛風症、痛風性關節炎、尿酸結石、癌症或經化學治療產生之高尿酸血症，為痛風治療之首選用藥，但由於allopurinol存在致死性的皮膚過敏反應，蟬聯藥害救濟首位，如何審慎合理用藥，避免副作用為亟需重視的課題。

痛風是一種常見的慢性關節炎，病程及臨床表徵可分為下列四個階段：無症狀高尿酸血症、急性痛風性關節炎、不發作間歇期、慢性痛風石關節炎。高尿酸血症之定義為尿酸值大於7.0 mg/dL，尿酸值越高、持續高尿酸的時間越久，產生急性痛風的風險則越高，但非所有高尿酸血症病人都會演變成痛風，一項統計發現，美國男性患有高尿酸血症者約佔總人口數之5-8%，其中僅有5%最終會產生痛風，因此根據2012年American College of Rheumatology

(ACR) 治療指引，無症狀高尿酸血症之病人通常不需立即以降尿酸藥物治療，而是須先找出潛在原因並設法改善。部份研究指出高尿酸血症可能與心血管疾病、腎損傷及代謝功能異常相關，投予降尿酸藥品可能會降低上述風險，然而確切療效仍須待更多嚴謹的研究證實，由於廣泛使用allopurinol，其造成的不良反應已有許多案例被提出，輕則皮膚紅疹、搔癢，重則產生Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)、Stevens-Johnson syndrome (SJS) 及toxic epidermal necrosis (TEN) 等致死率高達26%的皮膚不良反應，根據Carnovale等人於2014年的研究發現，2012年9月至2013年9月之10件allopurinol導致SJS案例，其中竟有7位病患本身無須服用allopurinol，其中一名病患導致死亡，由此可知，倘若所有高尿酸血症病人皆投予allopurinol，恐把病人暴露在高危險之中，可能不僅未帶來好處反而招致嚴重不良反應。

對於無症狀性的高尿酸血症是否需要投予allopurinol治療，目前仍有爭議，現有證據僅建議下列三種無症狀性的高尿酸血症者使用allopurinol：(1)持續性的血中尿酸值男性大於13 mg/dL、女性大於10 mg/dL，以減少高尿酸導致腎毒性，減緩腎功能惡化；(2) 每日尿液尿酸排泄量大於1100 mg者，以避免尿酸結石；(3) 接受放射線或化療的病患，以防止急性尿酸腎病變(acute uric acid nephropathy) 及腫瘤溶解症候群(tumor lysis syndrome)。

因allopurinol導致過敏與HLA-B*5801基因高度相關，根據Hung等人於2005年之研究，基因陽性者服用allopurinol產生SJS的機率遠高

於基因陰性者(odds ratio 580.3, 95% CI 34.4-9780.9; $p=4.7 \times 10^{-24}$)，因此建議於使用allopurinol前先檢測HLA-B*5801基因，該研究亦發現慢性腎衰竭病人產生allopurinol過敏之風險較高(odds ratio 4.7, 95% CI 2.3-9.3; $p<0.0001$)，使用時應特別小心過敏反應，亦需依腎功能調整劑量。

參考資料：

1. Carnovale C, Venegoni M, Clementi E. Allopurinol overuse in asymptomatic hyperuricemia: a teachable moment. *JAMA Intern Med* 2014;174:1031-2.
2. Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:4134-9.

用藥新警訊

Medication Watch

2014年10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
10/06	因效期標示錯誤，Sagent Pharmaceuticals, Inc.主動回收3批Ketorolac Tromethamine Injection, USP, 30mg/mL single-dose vials (批號MP5021、MP5024、MP5025)，上述批號僅流通於美國境內。	Ketorolac為NSAIDs。疏失品項為Cadila Healthcare製造，由Sagent藥廠行銷，標示效期較實際效期長。至目前為止，該公司並未收到任何不良反應通報。本院現有同成份品項為永信藥廠生產之Keto inj 30 mg/1 ml。
10/08	因運送過程溫度過高，Hospira主動回收一批 Vancomycin Hydrochloride for Injection, USP, Equivalent to 1 g Vancomycin (Sterile Powder) (批號35-315-DD)，該批號僅流通於美國境內。	本次回收肇因於該批號運送過程溫度過高，雖未接獲不良反應通報，但由於缺乏高溫對於vancomycin安定性影響之資訊，亦不了解可能分解物之臨床特性、毒性，為慎重起見該公司仍主動進行回收。本院現有同成份品項為政德製藥生產之Vanco inj 1000 mg。
10/17	因有可見微粒，Hospira主動回收一批1% Lidocaine HCl for Injection, USP, 10 mg per mL, 30 mL Single-dose, Preservative-Free (批號40-316-DK)，該批號僅流通於美國境內。	Lidocaine為局部麻醉劑，本次回收肇因於使用者通報有可見微粒，經確認為人髮，相嵌及附著於瓶塞處。根本原因正在調查中。本院現有同成份品項為阿斯特捷利康之Xylocaine® inj 2% 5 mL，製造廠為Recipharm Monts。
10/22	因混裝Ibuprofen，Contract Packaging Resources藥品包裝公司主動回收11,640盒註冊商標為Assured之Naproxen Sodium Tablets 220 mg, 15 tablets/box (批號FH4102A)，該批號僅流通於美國境內。	Naproxen和 ibuprofen皆為NSAIDs，因包裝疏失，標示為Naproxen Sodium Tablets之部份紙箱中裝運的實為瓶裝Ibuprofen softgel 200 mg。該疏失品項流通於美國境內之Dollar Tree連鎖商店，或經由Dollar Tree網站販售。經查國內無此品項。