



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：張德明 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：劉建麟 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

104年4月
第25卷第4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、周千滢、李婉詩、王苾如

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

版權所有
翻印必究

處方討論

Rx Focus

Moxifloxacin 不建議用於治療泌尿道感染

陳慶鴻

案例：T女士，81歲，42公斤，因發燒（約39.8°C）、寒顫伴隨頻尿、排尿困難等症狀至急診就醫，抽血結果發現WBC 16300 /mm³（參考值4500-11000）、CRP 7.9 mg/dl（參考值0-0.5）、BUN 20 mg/dl（參考值7-20）、SCr 1.2 mg/dl（參考值0.5-1.5），尿液檢驗結果呈現Nitrite（2+）、WBC（3+）、WBC/PUS（1+）、Bacteria（2+）且有潛血反應，初步診斷為泌尿道感染，先留存尿液進行細菌培養後，給予帶回經驗性抗生素moxifloxacin（Avelox[®]）400 mg qd po三天量治療。病人因病況無明顯改善於三天後至門診複診。

討論：泌尿道感染是最常見感染性疾病，根據2011年IDSA（Infectious Diseases Society of America）guidelines指出，無併發症膀胱炎及腎盂腎炎（uncomplicated cystitis and pyelonephritis）之致病菌以*Escherichia coli*（*E. coli*）為主（佔75-95%），其次為*Proteus mirabilis*、*Klebsiella pneumoniae*及*Staphylococcus saprophyticus*。在台灣，根據2004年Chang等人發表之社區型泌尿道感染而住院的資料顯示，致病菌亦以*E. coli*為主，其次以*Klebsiella pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa*及*Proteus mirabilis*居多。以泌尿道感染部

位可分為下泌尿道（如膀胱炎、尿道炎、前列腺炎）及上泌尿道（如腎盂腎炎、腎膿瘍），其臨床表現會因病灶位置不同而有所差異。下泌尿道感染常見症狀包括解尿疼痛、灼熱感、頻尿、尿急感、恥骨上酸痛等，而上泌尿道感染症狀常合併全身性症狀（如發燒、顫抖）及後腰部敲痛。有臨床症狀的泌尿道感染應給予抗生素治療，依2011年IDSA guidelines建議，泌尿道感染第一線用藥為trimethoprim-sulfamethoxazole及fosfomycin，其次可選用fluoroquinolones及amoxicillin-clavulanate，然而並非所有的fluoroquinolones皆可用於泌尿道感染。

Quinolones類抗生素依不同抗菌活性分成四代，第一代nalidixic acid因抗菌範圍狹窄，只具革蘭氏陰性菌抗菌活性，臨床上僅用於泌尿道感染。隨著化學結構修飾於C-6加一個氟原子，增加革蘭氏陽性菌不同抗菌活性，因而衍生出第二、三、四代fluoroquinolones類抗生素。Fluoroquinolones可藉由細胞膜外的膜孔蛋白（porins）通道，以被動擴散方式進入細胞內，抑制細菌DNA gyrase或topoisomerase IV活性，進而抑制細菌DNA的複製及轉錄，產生殺菌作用。根據2005年Bambeke等人針對ciprofloxacin、levofloxacin及moxifloxacin抗菌活性比較的研究資料顯示，moxifloxacin對革蘭氏陽性菌（如*Streptococcus pneumoniae*及*Staphylococcus aureus*）最具殺菌效力，而泌尿道感染常見菌種為革蘭氏陰

性菌，故moxifloxacin並不適用於經驗性治療，而應選擇對*Pseudomonas aeruginosa*抗菌效果最好的ciprofloxacin。

Fluoroquinolones其藥效動力學屬於濃度依賴型（concentration-dependent），殺菌效力決定於尖峰濃度（Cmax）與最低抑菌濃度（minimum inhibition concentration, MIC）之比值，當比值（Cmax/MIC）愈高時殺菌能力愈強，一般建議該比值應介於10-12；因此當Cmax降低時，可能增加臨床治療的失敗率，甚至造成抗藥性的發生。雖然fluoroquinolones具有高口服吸收率及生體可用率之特性，但在藥物動力學方面，各藥品間卻有顯著差異，為達有效治療泌尿道感染，藥品於尿液中的濃度乃顯得十分重要，fluoroquinolones類抗生素以levofloxacin尿中濃度最高（約佔給藥量92%），其次為ciprofloxacin（約30-50%），而moxifloxacin尿中濃度最低（約20%），因此若選用moxifloxacin治療泌尿道感染，可能因尿液中Cmax/MIC比值過低而造成

治療失敗。

本例經口服三天moxifloxacin後於門診複診，病人主述泌尿道感染症狀無明顯改善，查詢其尿液細菌培養結果為extended-spectrum beta-lactamase（ESBL）*E. coli*，故依據抗生素敏感性測試報告，入院給予ertapenem（Invanz[®]）inj 500 mg qd iv（病人的Ccr 24 ml/min），治療十日完成療程後，病人經檢驗無泌尿道感染症狀後予以出院。

參考資料:

1. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52:e103-20.
2. Lau SM, Peng MY, Chang FY. Resistance rates to commonly used antimicrobials among pathogens of both bacteremic and non-bacteremic community-acquired urinary tract infection. *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37:185-91.

表、本院Fluoroquinolones之藥品比較

學名	Ciprofloxacin	Levofloxacin	Moxifloxacin
英文商品名	Ciproxin [®] , Seforce [®]	Cravit [®]	Avelox [®]
中文商品名	速博新 [®] , 賜保欣 [®]	可樂必妥 [®]	威洛連 [®]
規格含量	Vial, 200 mg (C) 400 mg (S) Tab, 250 mg	Vial, 500 mg Tab, 500 mg	Vial, 400 mg Tab, 400 mg
抗菌範圍	G (-), 對 <i>P. aeruginosa</i> 抗菌效果最好	G (+) G (-)	G (+), 對 <i>Strep. pneumoniae</i> 及 <i>Staph. aureus</i> 抗菌效果最好 G (-) Anaerobes
用法用量	IV: 400 mg q8-12h PO: 250-750 mg q12h	IV/PO: 250-750 mg qd	IV/PO: 400 mg qd
腎功能不全	Ccr>50: 100% 50≥Ccr≥10: 400 mg qd Ccr<10: 50%	Ccr≥50: 750 mg qd 49≥Ccr≥20: 750 mg qod Ccr<20: 500 mg qod	No adjust
FDA懷孕分級	C	C	C
口服吸收	~50-85%	~99%	~90%
排除	Urine: 30-50% Feces: 15-43%	Urine: ~92% Feces: <4%	Urine: 20% Feces: 25%
每日藥費	2202-4332元 (inj) 25-74元 (tab)	1131-2262元 (inj) 61-122元 (tab)	892元 (inj) 113元 (tab)

藥品新知

Drug Update

Hydromorphone長效緩釋錠 癌末嚴重疼痛之止痛藥

陳宜芝

疼痛是癌症最常見也是最令人害怕的症狀，70-80%末期癌症的病人都會出現疼痛，每個癌症病人對疼痛的敏感度、藥物治療的反應和耐受性皆不同。目前臨床上最廣泛使用的癌症疼痛治療原則是1986年世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 所提出的三階梯式疼痛治療 (pain relief ladder)，對於輕度疼痛的病人，可優先使用acetaminophen或非類固醇消炎止痛藥 (non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID) 治療，中度疼痛者或在給予 acetaminophen 或 NSAID 類止痛藥治療後疼痛仍持續或增加時，應加上弱效鴉片類止痛藥如 codeine 或 tramadol。若仍無法改善疼痛或為嚴重疼痛者，則將弱效鴉片類止痛藥換成強效鴉片類止痛藥，morphine 是最常被使用的藥品，而上述三個階段皆可視病人情況再加上輔助性藥物。

Hydromorphone是半合成的嗎啡類似物，最早於1921年被合成出來，1926年開始應用於臨床疼痛治療至今已超過80年，一直被世界衛生組織視為嚴重疼痛治療的第二線用藥。其機轉與嗎啡一樣，與中樞神經系統的 μ 接受體結合後產生止痛效果，並對 κ -及 δ -接受體有微弱的親和力。與口服嗎啡相比，口服hydromorphone的效力約為嗎啡的五倍，止痛作用開始 (onset) 時間較短約30分鐘，維持止痛效果 (duration) 約3.6小時，主要在小腸前段吸收，生體可用率為22-26%，經由肝臟葡萄糖醛酸化 (glucuronidation) 代謝而由腎臟排出，短效hydromorphone之血中半衰期約2.3小時，但長效劑型可長達約11小時。台灣食品藥物管理署於2014年7月核准hydromorphone長效劑型OROS[®]-hydromorphone (Jurnista[®] PR，釋通緩釋錠，8 mg/tab) 上市。

Hydromorphone以滲透壓控制釋放口服送藥系統 (osmotic-controlled release oral delivery system, OROS) 雙層錠劑之方式設計，可以延長作

用時間到12甚至24小時，由具有半滲透性之醋酸纖維酯包衣，控制吞服後水份吸收進入錠劑內之速度。當藥物通過胃腸道時，溶離的藥品經由錠劑藥物層上之雷射鑽孔的孔洞以穩定的速率釋放出來，當藥品完全釋出後，空外殼將經由糞便排出體外。Jurnista[®]被核准用於癌症末期病患之嚴重疼痛，病患已使用口服嗎啡且劑量已達穩定 (不再變動) 至少兩週，而有更換其他鴉片類止痛藥物止痛的需求。在療效方面，根據Hanna等人所做的隨機雙盲研究，收納200位具有中至重度慢性癌症疼痛的病人，分成兩個階段，第一階段使用短效的morphine或hydromorphone 2-9天達到穩定止痛劑量，之後轉換成第二階段長效劑型，一天兩次長效morphine或一天一次的OROS[®]-hydromorphone使用約10-15天，比較兩組的止痛效果。結果顯示在第一階段使用短效的morphine或hydromorphone，兩組皆能降低疼痛但無統計學上的差異；但在第二階段評估晚間疼痛，OROS[®]-hydromorphone明顯比長效嗎啡降低疼痛指數且具有統計學上的意義 ($p=0.0372$)，顯示可以提供較穩定的24小時疼痛控制。次要療效評估如身體活動、睡眠、心情、社交能力等，兩個長效製劑皆沒有差別。在常見副作用方面與其他鴉片類止痛劑相似，包括噁心 (20-35%)、便秘 (18-32%)、嗜睡 (10-25%)、暈眩 (14-16%) 等。其禁忌症包括曾動過手術或有潛在疾病而使胃腸道變窄，或有胃腸道盲管 (blind loops) 或腸胃道阻塞的病人、手術後急性疼痛之照護、持續性氣喘病人、兒童或懷孕、分娩、生產期間之婦女。Jurnista[®]起始劑量應根據先前鴉片類藥物的每日劑量等止痛比換算，對口服嗎啡之劑量為1:5方式換算 (8 mg hydromorphone=40 mg morphine)，每24小時不應服用超過一次以上，若疼痛增加或止痛效果不足時，每次調整劑量應至少間隔兩天以上，

每次調整應以增加現行Jurnista[®]每日劑量的25-100%為考量。中度肝功能 (Child-Pugh B)或腎功能不全者 (Ccr=40-60 ml/min)，應降低起始劑量並在調整劑量時小心監測副作用。

OROS[®]-hydromorphone是一個長效且比嗎啡更強效的鴉片類止痛藥，一天只需使用一次，以水吞服整粒錠劑，切勿咀嚼、剝半或磨粉。目前臨床試驗已證實此藥品用於癌症中重度慢性疼痛有良好的止痛效果和耐受性，但須先使用過其他鴉片類止痛劑達穩定劑量後才能轉

換，本藥無特殊健保給付規範，給付價每粒13.5元。另外，由於Jurnista[®]錠劑在胃腸道中釋放藥品後，錠劑外形不變且不會崩解，故若病人在糞便中發現含Jurnista[®]藥錠外殼無需擔憂，此為正常現象。

參考資料:

1. Goforth HW. Hydromorphone-OROS formulation. Expert Opin Pharmacother 2010; 11:1207-14.
2. Hanna M, Thippawong J, 118 Study Group. A randomized, double-blind comparison of OROS[®] hydromorphone and controlled-release morphine for the control of chronic cancer pain. BMC Palliat Care 2008;7:17.

用藥新警訊

Medication Watch

2015年2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
2/11	因有可見微粒，Hospira公司主動回收58批ketorolac tromethamine injection, USP，該品項流通於美國及新加坡。	本次回收肇因於使用者通報有可見微粒，經確認為calcium-ketorolac結晶。本院現有同成份品項為永信藥品製造之Keto [®] inj 30 mg/ml。
2/24	因無法確保藥品之無菌性，Sagent Pharmaceuticals公司主動回收2批atracurium besylate injection, USP, 50 mg/5mL single-dose vials (批號VATA012、VATA015)和4批atracurium besylate injection, USP, 100 mg/10mL multi-dose vials (批號VATB012, VATB013, VATB014, VATB017)，上述品項均僅流通於美國境內。	回收品項由Emcure藥廠製造、Sagent行銷。本次回收肇因於美國FDA稽核Emcure藥廠發現其無菌製造過程拙劣且不符合GMP規範。目前Sagent公司已不再委託Emcure藥廠，改為自行生產atracurium besylate injection。經查上述品項未取得台灣許可證。
2/25	因無法確保藥品之無菌性，Heritage Pharmaceuticals公司主動回收10批Colistimethate for Injection, USP, 150 mg Single-Dose vial (批號VCOA002-VCOA011)、3批Rifampin for Injection, USP, 600 mg Single-Dose vial (批號VRIA002、VRIA003、VRIA004)，上述品項均僅流通於美國境內。	回收品項由Emcure藥廠製造、Heritage行銷。本次回收肇因於美國FDA稽核Emcure藥廠發現其無菌製造過程拙劣且不符合GMP規範。經查上述品項未取得台灣許可證。本院無rifampin for injection，現有colistin methanesulfonate為台灣東洋委託政德製藥生產之Colimycin [®] inj 66.8 mg (colistin base)。
2/25	為降低共用多劑量筆型糖尿病製劑所導致的嚴重感染，美國FDA要求所有糖尿病筆型用藥或筆型注射裝置均須標示「僅供個人使用」，強調不得與他人共用，即使更換針頭後共用仍為不當使用行為。	自2008至今美國FDA已發現數千名病患可能因與他人共用糖尿病筆型用藥或注射裝置而經由血液傳染疾病，並多次與其他組織共同發佈安全警訊，提醒共用筆型注射劑之危險。本院糖尿病筆型用藥包括胰島素製劑Apidra [®] 、NovoRapid [®] 、Lantus [®] 、Levemir [®] 、NovoMix 30 [®] 、HumaLog Mix25 [®] 、HumaLog Mix50 [®] 及liraglutide (Victoza [®] inj 6 mg/ml 3 ml/pen)。