



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：李發耀 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

105年1月

第26卷第1期

主編：周月卿

網址：www.vghtpe.gov.tw/~pharm

e 址：d-pharm@vghtpe.gov.tw

版權所有

編輯：張豫立、何沁沁、王斯郁、陳奇良、周千澄、李婉詩、王苾如

翻印必究

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

消息報導

News Watch

腎功能不良調降劑量自動查核系統

周月卿

本院疑義處方通報資料顯示藥品劑量問題排名第一，其中又以腎功能不良忽略調降劑量為主。因此藥學部繼開發單次劑量、頻次、每日劑量、終生劑量自動攔截查核功能後，再新開發腎功能不良調降劑量自動查核警示系統，以更確保處方合理性。

藥學部參照Micromedex、Lexicomp、Sanford Guide (熱病)等相關文獻資料完成撰寫及建置全院所有需依腎功能調整劑量之藥品知識庫，共400餘項藥品，並規劃查核架構，分述如下：(1) 查核確認為 ≥ 18 歲成年病人；(2) 檢查需

依腎功能調降之藥品，若是，再檢查病人洗腎或腎功能檢驗數值 (門診近二年、住院近六個月)，若最近一次Ccr < 50 ml/min，則系統會自動檢核處方，若超過限量設定值 (單次劑量、頻次、每日劑量)，則出現調整建議及說明供參考 (如圖)；(3) 若年齡 ≥ 65 歲且門診近二年或住院近六個月無腎功能檢驗值，則出現提示訊息提醒醫師應確認高齡病人腎功能；(4) 遇非僅依腎功能作為劑量調整依據之藥品，無法自動給予調降劑量建議，僅提供說明 (例如teicoplanin需加計體重、cytarabine需加計BSA、acyclovir不同適應症之劑量不同、hydroxyurea不同文獻之劑量不同、risperidone無Ccr對應調降劑量之資料等)。

本系統具全國最完備之腎功能劑量查核警示功能 (不攔截)，預期上線後可有效促使醫師留意腎功能不良患者之劑量調整，然在此特別叮嚀本系統提供之建議劑量與頻次僅供參考，請醫師務必依據臨床病況再次確認，以確保病人用藥療效與安全。最後特別感謝張院長德明、劉副院長建麟與黃副院長信彰的支持、資訊室協助程式設計、全體臨床藥師共同撰寫知識庫，使本系統於105年1月7日順利上線。

成人(≥ 18 歲)腎功能不良劑量查核警示

目前處方 **Ciproxin FC tab 250 mg (Ciprofloxacin)**
2 TAB BID PO

Under hemodialysis (HD)

日期	Scr (mg/dl)	Ccr(C-G) (ml/min)	eGFR(M) (ml/min/1.73m ²)	24HR Urine Ccr(ml/min)
2015-12-18	3.52	11.9	12	
2015-12-15	2.70	15.6	17	
2015-12-07	4.38	9.5	10	
2015-12-04	3.93	10.8	11	

說明
Ccr 10-50: 250-500 q12h
Ccr < 10 : 500 mg qd
HD: 500 mg qd
PD: 250 mg q8h

建議 ☐ 調降為 2 TAB QD 每日最多2TAB

聯絡人邱藥師 請務必依病情確認劑量及頻次!

分機8911, 8#0470。

圖、腎功能不良調降劑量自動查核之警示螢幕

藥品新知

Drug Update

Beta-3 Agonist: Mirabegron

膀胱過動症新機轉藥品

王怡晴

依據國際尿控協會 (International Continence Society, ICS) 和國際婦女泌尿醫學會 (International Urogynecological Association, IUGA) 定義，膀胱過動症 (overactive bladder, OAB) 為膀胱過度敏感，於貯尿過程中極易產生不自主收縮，臨床症狀表現在急尿、頻尿與夜尿現象，甚至出現急迫性尿失禁 (urge urinary incontinence)。盛行率調查顯示全球約10.7%人口受OAB影響，超過40歲的病患OAB盛行率有上升的趨勢。OAB雖不會危及生命，但對生理功能、心理健康及生活品質等造成影響。OAB的治療包括行為治療、藥物及手術等，行為治療包括膀胱訓練、膀胱控制策略、骨盆底肌肉訓練和水分攝取控制等。藥物治療主要以抗膽鹼藥物 (antimuscarinic agent) 為主，包括oxybutynin (Oxibutynin[®])、propiverine (Urotrol[®])、tolterodine (Detrusitol[®]) 及solifenacin (Vesicare[®])，可抑制膽鹼接受體進而減少膀胱逼尿肌 (detrusor muscle) 不自主收縮，並藉由阻斷尿路上皮和膀胱皮下肌纖維細胞之膽鹼接受體，減少膀胱傳入 (感覺) 的活動，進而改善OAB症狀。抗膽鹼藥物相較於安慰劑可明顯改善症狀，然而卻有口乾，便秘、視力模糊、尿液滯留、認知或睡眠障礙等副作用。

膀胱中逼尿肌除與膽鹼接受體有關係外， β 腎上腺素受體 (adrenoceptor) 也佔有一席之地。 β 腎上腺素受體有三種亞型 ($\beta_1, \beta_2, \beta_3$)，在人類膀胱的逼尿肌上97%都是 β_3 亞型，藉由活化 β_3 腎上腺素受體，可讓膀胱放鬆。新作用機轉藥物 mirabegron (Betmiga[®]，貝坦利，25 mg/tab) 即是與 β_3 受體結合，造成膀胱逼尿肌放鬆，增加膀胱儲尿量，進而改善OAB之症狀。

2013年Nitti等人進行一項多中心、雙盲、平行之安慰劑對照試驗，針對1329位OAB症狀至少三個月之患者，隨機分派至mirabegron 每日50 mg、每日100 mg與安慰劑三組，探討治療12週後症狀改善情形，評估療效指標從基準值至治療結束的變化。Mirabegron 50 mg及100 mg組的每24小時平均尿失禁發生次數分別減少1.47及1.63次，顯著優於安慰劑組的減少1.13次 ($p<0.05$)；每24小時平均排尿次數分別減少1.66及1.75次，顯著優於安慰劑組的減少1.05次 ($p<0.05$)；mirabegron 50 mg及100 mg組之每次排尿的排尿量 (volume voided) 平均變化分別為 18.2 ± 2.44 及 18.0 ± 2.47 ml，與安慰劑 (7.0 ± 2.41 ml) 相比亦達統計上顯著差異。在副作用方面 mirabegron造成高血壓、頭痛、泌尿道感染、咽喉炎、或口乾的比例與對照組相當。

同年Khullar等人在歐洲和澳洲多中心執行為期12週的雙盲、平行、安慰劑與tolterodine (Detrusitol[®]) 為對照之試驗，共收錄1978位OAB症狀至少三個月之成人患者，隨機分為安慰劑組、mirabegron 每日50 mg、每日100 mg及tolterodine ER 每日4 mg，比較mirabegron與安慰劑及tolterodine與安慰劑，分析各項評估指標從基準值至治療結束的變化。Mirabegron 50 mg及100 mg組的每24小時平均尿失禁發生次數分別減少1.57及1.46次，顯著優於安慰劑組的減少1.17次 ($p<0.05$)；每24小時平均排尿次數分別減少1.93及1.77次，顯著優於安慰劑組的減少1.34次 ($p<0.05$)。而每次排尿平均排尿量的變化等次要療效指標及生活品質，mirabegron與安慰劑相比亦達統計上顯著差異。不良反應的發生率則相似。試驗雖沒有比較mirabegron與tolterodine治療

效果，但研究顯示使用mirabegron確實可以改善OAB。

2015年Kosilov等學者發表一項評估mirabegron併用solifenacin治療OAB療效及安全性之試驗結果，共收錄239位平均年齡71.2歲之OAB病人，隨機分派接受每日mirabegron 50 mg、solifenacin 10 mg、併用mirabegron 50 mg及solifenacin 10 mg與安慰劑，藥物使用為期6週。結果顯示單用mirabegron或solifenacin組皆顯著減少每日尿失禁次數 ($p \leq 0.05$)，併用組減少尿失禁次數更為顯著 ($p \leq 0.01$)。其他如每日排尿次數等單用mirabegron、solifenacin組及併用組皆有明顯改善。副作用部份併用組與單用mirabegron或solifenacin組相比則無顯著差異。研究指出短期併用不同機轉藥物治療OAB可達療效且沒有增加副作用之風險。

臺灣衛生福利部於2014年3月核准mirabegron用於治療伴有急尿、頻尿和/或急迫性尿失禁症狀的OAB。起始劑量為25 mg每日一次，約八週可出現療效，依療效與耐受性可增加劑量至每日50 mg。在重度腎功能不全 (Clcr 15-29 ml/min) 或中度肝功能不全 (Child-Pugh Class B) 的患者，建議每日劑量不可超過 25 mg，然對於末期腎病或重度肝功能不全患者，臨床試驗並未收錄相關資料，對此類患者不建議使用。本藥之懷孕風險分級為C，兒童患者之有效性和安全性尚未確立。Mirabegron可隨餐或空腹服用，口服吸收約3.5小時達到最高血漿濃度，需注意此藥劑型為持續性藥效錠，不可切割或磨粉；蛋白結合率約71%，分佈體積1670 L；代謝經由肝臟CYP3A4和CYP2D6外，尚有butylcholinesterase、uridine diphospho-glucuronosyltransferases及alcohol dehydrogenase參與代謝；本藥主要經腎排除，半衰期50小時。在交互作用方面，由於mirabegron為中度CYP2D6抑制劑，與經由

CYP2D6代謝之藥物併用時需適當監測與劑量調整，尤其是治療指數狹窄之藥物如thioridazine (Thirizine[®])、flecainide (Tambocor[®]) 和propafenone (Rytmonorm[®]) 等。常見副作用包含高血壓、咽喉炎、泌尿道感染、頭痛、便秘及腹瀉等。健保署於2015年2月將mirabegron納入給付，限用於每天排尿次數超過八次之頻尿；病患自述經常有一種很突然、很強烈想解尿之急尿；對於尿急的感覺無法控制，並於24小時內至少也有一次漏尿情形之急迫性尿失禁病患，且每日限使用1錠。

2013年英國NICE Guideline建議mirabegron作為對抗膽鹼藥物有禁忌、臨床無效或無法耐受副作用之OAB病人之另一用藥選擇。而2014年美國AUA/SUFU Guideline (美國泌尿科醫學會, American Urological Association/美國尿流動力及婦女泌尿學醫學會, Society for Urodynamic and Female Urology) 建議mirabegron可作為替代抗膽鹼藥物之第一線藥物。此外，研究也指出mirabegron併用抗膽鹼藥物可用於治療OAB且沒有增加副作用之風險。綜合上述，OAB之藥物治療除抗膽鹼藥物外， β_3 腎上腺素受體致效劑亦是另一選擇，目前臺灣已通過核准上市及健保給付，為OAB患者帶來治療新契機。

參考資料：

1. Nitti VW, Auerbach S, Martin N, et al. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. J Urol 2013;189:1388-95.
2. Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a β_3 -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. Eur Urol 2013;63:283-95.
3. Kosilov K, Loparev S, Ivanovskaya M, et al. A randomized, controlled trial of effectiveness and safety of management of OAB symptoms in elderly men and women with standard-dosed combination of solifenacin and mirabegron. Arch Gerontol Geriatr 2015;61:212-6.



用藥新警訊

Medication Watch

2015年11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
11/06	美國FDA回顧相關文獻後提出，長期使用clopidogrel (Plavix [®])治療，不會影響死亡風險，亦不會增加罹癌或癌症死亡風險。	2014年11月16日DAPT (The Dual Antiplatelet Therapy) 試驗初步資料顯示，植入塗藥支架之病人使用雙重抗血小板治療30個月，較12個月的治療更能有效降低心臟病發及支架血栓形成，但非心血管疾病死亡風險顯著增加，整體死亡風險雖未達顯著差異，仍有較高趨勢。該試驗使用之雙重抗血小板治療藥品包括aspirin和clopidogrel或prasugrel，其中僅有使用clopidogrel者顯著增加死亡風險。FDA針對上述發現進一步統合分析另12個試驗，結果顯示長期使用 (12個月以上) clopidogrel和短期使用 (6個月內) 相較，整體死亡率並無顯著差異。另外兩個統合試驗結果亦顯示，長期使用clopidogrel並未顯著增加罹癌及癌症死亡風險。
11/17	美國FDA警告，嬰兒使用含碘顯影劑(iodinated contrast media, ICM)可能造成罕見之甲狀腺功能低下(underactive thyroid)，並要求所有含碘顯影劑仿單加註此不良反應。FDA將持續評估此事件，並要求藥廠執行相關試驗以進一步了解此安全問題。	美國FDA不良反應通報系統資料顯示，自1969至2012有10例年齡小於4個月的嬰兒使用含碘顯影劑造成甲狀腺功能低下。相關個案多為早產或具嚴重健康問題，部份個案除使用含碘顯影劑外，亦使用局部外用含碘製劑 (目前已不再建議用於嬰兒)，也可能是導致甲狀腺功能低下之原因。所有個案皆於使用含碘顯影劑後一個月內被診斷甲狀腺功能低下。現有證據顯示通常為暫時性低下，一般不須治療即可自動緩解，無持續反應。甲狀腺功能低下的嬰兒通常沒有明顯之徵兆，醫師應依臨床判斷決定適時檢測甲狀腺功能。本院現有含碘顯影劑包括Iopamiro-370 [®] inj 100 ml, 200 ml (Iopamidol)、Omnipaque [®] inj 100 ml (Iohexol)、Optiray-320 [®] inj 200 ml (Ioversol)、Telebrix 30 [®] inj 100 ml (Sodium/meglumine ioxtalamate)、Ultravist-370 [®] inj 100 ml (Iopromide)、Urografin [®] inj 50 ml (Sodium/meglumine diatrizoate)、Visipaque [®] inj 100 ml (Iodixanol)、Xenetix [®] inj 100 ml (Iobitridol)。
11/25	因vitamin D3 (Cholecalciferol) 含量過高，Glades Drugs藥廠主動回收其所調製之multivitamin capsules，相關品項流通於美國境內。	本次回收肇因於FDA接獲多起案例因服用該綜合維他命造成不良反應。體內vitamin D濃度過高初期可能沒有症狀，病人若已服用該綜合維他命膠囊應立即停藥並就醫。短期vitamin D中毒之症狀為高血鈣導致，包括意識混亂、增加排尿、口渴、食慾減低、嘔吐、肌肉無力等。急性高血鈣可能增加心律不整、癲癇之發作，並可能增加某些心臟藥品的作用。長期毒性可能引起腎功能衰竭，增加血液、軟組織鈣沉積，骨質脫鈣和疼痛。有肝臟疾患或慢性腎衰竭之病人可能增加維生素D中毒風險。