



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：高壽延 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

106年1月
第27卷第1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

藥物不良反應

Adverse Drug Reaction

疑似Paliperidone長效針劑 引起之猝發型心血管事件

李珮甄

案例：H女士，32歲，為情感思覺失調症 (schizoaffective disorder)，陸續使用flupenthixol depot inj 20 mg/ml 1 amp q2w、flupenthixol tab 3 mg/day、aripiprazole tab 10-30 mg/day、valproate tab 1000-1200 mg/day、lithium tab 600-750 mg/day等藥品，另有高血脂與糖尿病長期服用atorvastatin及metformin。此次因持續一周出現睡眠時間減少、不斷自語、易怒等症狀，於3/2入院，住院後改用paliperidone (Invega[®]) ER tab 9-12 mg/day，且續用valproate及lithium，並分別於3/4及3/11肌肉注射paliperidone (Invega Sustenna[®]) PR suspension 150 mg及100 mg，共兩劑，3/6監測lithium血中濃度為0.99 (參考值0.6-1.2 mmol/L)、valproic acid為95.3 (參考值50-125 ug/mL) 均屬正常。3/14發現嗜睡、呼吸緩慢，心電圖顯示asystole，經急救心搏恢復後轉入加護病房繼續治療。本例Naranjo scale 2分，屬「稍有可能」案例。

討論：Invega Sustenna[®]為atypical antipsychotics長效針劑，為思覺失調症、情感思覺失調症急性治療的單一治療藥品或情緒穩定劑與抗憂鬱劑的輔助用藥，其成份為paliperidone palmitate，屬benzisoxazole類衍生物，於體內水解成活性成份paliperidone (即9-OH-risperidone，為risperidone

的活性代謝物)，對於 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、D2、H1、5-HT2A等受體有較高的親和力，而對muscarinic receptors親和力較低。施打後126天內會緩慢釋放，13天達血中濃度高峰值，排除半衰期為25-49天。其與risperidone口服錠劑、液劑及長效針劑risperidone (Risperdal Consta[®])、Invega[®]持續錠等藥品屬同類藥，但Invega Sustenna[®]每月只需注射1次，可增加病人服藥順從性，另有3個月注射1次的Invega Trineo[®]。

Invega Sustenna[®]之起始劑量共兩劑，應注射於上臂三角肌，第1劑為234 mg (相當於150 mg paliperidone)，7天後注射第2劑 156 mg (相當於100 mg paliperidone)，每月一次的維持劑量可注射於上臂三角肌或臀肌，用於思覺失調症為39-234 mg (相當於25-150 mg paliperidone)，情感思覺失調症則為78-234 mg (相當於50-150 mg paliperidone)，最大劑量是 234 mg。曾使用Invega[®]持續錠者，可依照兩品項達相似paliperidone穩定濃度狀態所需劑量進行轉換：Invega[®] 12 mg qd = Invega Sustenna[®] 234 mg qm，Invega[®] 6 mg qd = Invega Sustenna[®] 117 mg qm，Invega[®] 3 mg qd = Invega Sustenna[®] 39-78 mg qm。目前尚無研究說明如何由其他口服抗思覺失調症藥品轉換為此長效針劑，亦無與其它藥品併用之相關研究，使用其他長效針劑者可依照原定療程直接轉換為此藥品，且不需給予起始劑量，可直接以維持劑量治療。

Invega Sustenna[®]為atypical antipsychotics，

雖較typical antipsychotics不易發生錐體外症候群的副作用，但可能會有心血管副作用 (如心搏增加、姿勢性低血壓、心搏減慢，QTc間期延長等)。使用此藥前應先監測肝腎功能、心電圖 (以評估是否有QTc間期延長的問題)、全血球、血脂及血糖控制情況，並於用藥後3個月及1年再次追蹤上述臨床數值。

而此藥相關的猝發型心血管相關事件可由以下兩篇大型研究及上市後的不良反應事件進行評估。Wayne等人於2009年發表的大型回溯性世代研究發現，使用typical antipsychotics (n=44,218，包含haloperidol及thioridazine) 及atypical antipsychotics (n=46,089，包含clozapine、olanzapine、quetiapine及risperidone) 相較於未使用者 (n=186,600) 較易發生猝發型心因致死事件，incidence rate ratio (IRR) 分別為1.99 (95% CI 1.68-2.34) 及2.26 (95% CI 1.88-2.72)，使用高劑量antipsychotics者會有較高的猝發型心因致死事件風險。Gopal等人於2013年收集64個隨機分派雙盲試驗，針對risperidone及paliperidone與猝死事件、心血管事件及腦血管事件之關聯性進行事後歸因分析 (post hoc analysis)，發現相對於安慰劑組，使用risperidone或paliperidone者較易發生昏厥 (OR 2.8；95% CI 1.2-6.8)、心搏增加 (OR 2.4；95% CI 1.5-36)、心悸 (OR 3.1；95% CI 1.1-8.7)、周邊型水腫 (OR 1.6；95% CI 1.1-2.4)、語言衰退 (OR 3.7；95% CI 1.7-8.2)、暫時性腦中風 (OR 3.6；95% CI 1.2-10.7)。使用risperidone或paliperidone者 (n=11,096) 發生與心血管相關之致死事件共21例 (cerebrovascular accident 5例、cardiac arrest 4例、cardiac failure 4例、acute myocardial infarction、arteriosclerosis coronary artery、atrial fibrillation、cardiac failure、chronic cardiac failure、cardio-respiratory arrest、cerebrovascular disorder、deep vein thrombosis、pulmonary embolism、sudden death 各1例)、安慰劑組 (n=3,517) 共4例、使用其他精神科藥品者 (n=3,227) 共8例。上市後的不良反應事件則以2014年間日本發生約20例猝死事件最為嚴重，病人在施打此長效針劑3-107天後發生猝死，死因包括心肌梗塞及肺炎，藥廠分析資

料後表示無直接證據顯示長效針劑與此事件之因果關係。

目前仍不清楚造成此不良反應之機轉，推測可能與paliperidone對於心肌細胞的作用有關，包括阻斷鉀離子通道、延長再極化期或影響血小板之凝集效應等。雖然無充分證據可說明長效針劑與猝發型心血管事件之關聯性，但為了維護病人用藥安全，使用Invega sustenna[®]應注意：(1) 對於未曾口服paliperidone或risperidone及施打risperidone (Risperdal Consta[®]) 者，使用本藥前務必先確認病人對口服藥品之耐受性；(2) 由於paliperidone是risperidone的活性代謝物，使用針劑並併用口服paliperidone或risperidone者需特別謹慎，且在開始使用針劑後，可逐漸停用原先的口服藥品；(3) 由於paliperidone會使QTc間期略為延長，應避免與已知會延長QTc的藥品併用，包括第IA類抗心律不整藥品 (如quinidine、procainamide) 或第III類抗心律不整藥品 (如aminodarone、sotalol)、抗思覺失調症藥品 (如chlorpromazine、thioridazine)、抗生素 (如gatifloxacin、moxifloxacin) 等；(4) 臨床上針對心搏徐緩、低血鉀、低血鎂、併用會延長QTc間期藥品、有先天性QTc間期延長現象者應特別謹慎用藥，以免發生Torsades de Pointes或增加猝死風險。(5) 此藥與強效CYP3A4及P-gp誘導劑 (如carbamazepine、rifampin) 併用時，可能需增加Invega sustenna[®]的劑量。相反地，當停用強效誘導劑時，可能需要降低劑量。

本病例使用Invega Sustenna[®]僅兩劑，使用後4天內發生猝發型心血管事件，Naranjo scale僅2分，屬「稍有可能」案例。由於猝發型心血管事件危險性高，臨床上醫療人員處方此藥品時，宜遵照藥品說明書之使用方式，並監測可能副作用，以保障病人安全。

參考資料：

1. Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009;360:225-35.
2. Gopal S, Hough D, Karcher K, et al. Risk of cardiovascular morbidity with risperidone or paliperidone treatment: analysis of 64 randomized, double-blind trials. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33:157-61.

藥品新知

Drug Update

時間依賴型抗生素延長輸注療效探討

陳慶鴻

抗生素的療效依據藥動學及藥效學(pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD)可分為濃度依賴型(concentration-dependent)與時間依賴型(time-dependent)。濃度依賴型抗生素之抗菌效力與尖峰濃度成正比，其理想殺菌效果為尖峰濃度(C_{max})與最小抑菌濃度(minimum inhibitory concentration, MIC)比值(C_{max}/MIC)應介於10-12之間，此類抗生素包含fluoroquinolones、aminoglycosides、daptomycin及metronidazole。時間依賴型抗生素之抗菌效力與抗生素濃度高於MIC的時間是成正比，其理想的殺菌效果為抗生素血中濃度超過MIC的時間必須大於50%的給藥間隔($50\% fT > MIC$)，嚴重感染則需要75% $fT > MIC$ ，此類抗生素包含penicillins、cephalosporins及carbapenems；另有一類抗生素亦屬於時間依賴型，但其理想殺菌效果與每日總劑量(AUC_{24})及MIC的比值(AUC_{24}/MIC)有關，此類抗生素包含clindamycin、macrolides、tetracyclines、tigecycline、vancomycin及linezolid。以vancomycin為例，治療MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)時， $AUC_{24}/MIC \geq 400$ 有較好的成功率，故對於 $MIC \leq 1$ mg/L的菌種，為使 $AUC_{24} \geq 400$ ，建議劑量為15-20 mg/kg q8-12h且血中濃度trough值須介於15-20 mg/L才能達到治療目標。

傳統上，抗生素一般輸注時間約30-60分鐘，為使時間依賴型抗生素的血中濃度超過MIC的時間大於50%的給藥間隔，可延長給藥輸注時間以增加治療成功率，依據其輸注時間長短可分為連續輸注(continuous infusion)及延長輸注(extended infusion) (輸注時間約3-4小時)。根據2014年Teo等人發表之統合分析(meta-analysis)結果顯示，piperacillin-tazobactam、cephalosporins及carbapenems使用延長輸注相較於一般輸注給藥可明顯降低死亡率(relative risk 0.66, 95% CI 0.53-0.83)，其中又以piperacillin-tazobactam延長輸注用於中重度*Pseudomonas aeruginosa*感染治

療成效最為顯著。依據2015年Yang等人發表之meta-analysis資料顯示，使用piperacillin-tazobactam延長輸注相較於一般輸注給藥可明顯增加臨床治癒率(odds ratio 1.88, 95% CI 1.29-2.73)及降低死亡率(odds ratio 0.67, 95% CI 0.50-0.89)。此外，根據許多研究資料顯示，延長輸注carbapenems相較於一般輸注給藥雖然不會降低死亡率，但對於臨床治癒率仍有意義。然而根據另一項2012年Kollef等人研究結果顯示，對於革蘭氏陰性菌感染之呼吸器相關性肺炎，以doripenem 1 g q8h (輸注4小時)治療7天與imipenem 1 g q8h (輸注1小時)治療10天相比，doripenem組反而因高死亡率與治療失敗率而使該研究提早結束，並於仿單中加註警語，提醒醫療人員若用於治療呼吸器相關細菌性肺炎會增加死亡率，故未核准用於治療革蘭氏陰性菌感染之呼吸器相關性肺炎。進一步分析doripenem治療失敗原因可能與治療天數過短與未給予速效劑量(loading dose)有關。第3、4代cephalosporins以延長輸注方式治療*P. aeruginosa*感染，相較於一般輸注給藥可明顯降低死亡率(3% vs. 20%)及加護病房住院天數(8天vs.19天)。若以藥物經濟學的角度來看延長給藥輸注時間，可因減低給藥劑量及增加給藥間隔，減少藥費支出和醫護人員負擔。

綜合上述研究結果顯示，對於革蘭氏陰性菌嚴重感染病人，具下列條件者建議延長給藥輸注時間，包括(1) 構造異常性肺部疾病，如cystic fibrosis；(2) 醫療照護機構頻繁住院者；(3) 重複使用相同抗生素治療者；(4) 嚴重感染者，如中樞神經系統感染、燒傷、necrotizing fasciitis及neutropenic fever等；(5) 高度抗藥性菌種，如*P. aeruginosa*、*Burkholderia cepacia*及*Acinetobacter baumannii*等。此外，為確保抗生素經配製後的安定性，應慎選輸液以避免抗生素降解，以ertapenem為例，若使用含糖輸液於室溫3、6、20小時，其濃度分別降低5%、10%、

27%，故carbapenems類抗生素應避免選用含糖輸液。依據2016年熱病的劑量資料(詳如表)，需給予起始速效劑量之抗生素，應確實依據病人體重及肌酸酐清除率(creatinine clearance, CrCl)選擇適當之延長輸注劑量，以避免carbapenems或cefepime因劑量不當引發癲癇。

參考資料：

1. Teo J, Liew Y, Lee W, et al. Prolonged infusion versus intermittent boluses of β -lactam antibiotics for treatment of acute infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2014;43:403-11.
2. Kollef MH, Chastre J, Clavel M, et al. A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2012; 16:R218.

表、本院適用延長給藥輸注之抗生素成人建議劑量及用法

藥名	Loading dose	延長輸注劑量(CrCl: ml/min)	輸注時間(小時)
Cefepime	15 mg/kg (輸注30分鐘)	CrCl >60 : 6 g/day	24
		CrCl 30-60 : 4 g/day	24
		CrCl 11-29 : 2 g/day	24
Ceftazidime	15 mg/kg (輸注30分鐘)	CrCl >50 : 6 g/day	24
		CrCl 31-50 : 4 g/day	24
		CrCl 10-30 : 2 g/day	24
Doripenem	無*	CrCl \geq 50 : 500 mg q8h	4
		CrCl 30-49 : 250 mg q8h	4
		CrCl 10-29 : 250 mg q12h	4
Meropenem	無	CrCl \geq 50 : 2 g q8h	3
		CrCl 30-49 : 1 g q8h	3
		CrCl 10-29 : 1 g q12h	3
Piperacillin-tazobactam	4.5 g (輸注30分鐘)	4 hrs later start prolong infusion	
		CrCl \geq 20 : 3.375 g q8h	4
Vancomycin	15-20 mg/kg (輸注30-60分鐘)	CrCl <20 : 3.375 g q12h	4
		30 mg/kg (Target trough level: 20-25 mcg/ml)	24

* Reference: *Crit Care Med* 2008;36:1089

用藥新警訊

Medication Watch

2016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
11/21	因無法確保無菌，Cantrell Drug Company 主動回收其調製之部份效期內之無菌製劑。相關品項僅流通於美國境內。	本次回收肇因於公司設備檢查後之預防性回收，目前並未接獲任何不良反應通報。
11/21	因無法確保無菌，Tri-Coast Pharmacy Inc 主動回收其於2016/5/17至2016/11/17間調製及效期內之所有無菌製劑。相關品項僅流通於美國境內。	本次回收肇因於FDA稽核時認為Tri-Coast Pharmacy Inc之製程無法確保其製劑之無菌性，因此進行相關回收。然截至目前為止，並未接獲任何不良反應通報，亦未發現任何非無菌品項。