



# 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7月  
第27卷第7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

藥品新知

Drug Update

## Peramivir 注射劑 用於治療A型及B型流行性感

施立于

根據衛福部疾管署統計，2016年7月至2017年5月初累計445例流行性感( influenza，簡稱流感)併發重症確定案例，其中61例死亡(含0-6歲幼童計14例，1例死亡)。流感常見症狀包括發燒、頭痛、肌肉痛、疲倦、流鼻水、喉嚨痛及咳嗽等，主要致病原為流感病毒，可分為A、B、C三種型別，其中A型及B型可引起季節性流行，台灣主要季節性流感有A型H3N2與H1N1亞型及B型流感病毒等三類。流感主要經由飛沫傳播，多數病人感染後可自行痊癒，少數可能出現嚴重併發症，其中以肺炎最為常見，併發重症高危險群包括老人、嬰幼兒及慢性病人。併發重症病人需給予抗病毒藥品治療，目前以neuraminidase inhibitor (NAI) 為主(如附表)，包括oseltamivir (Tamiflu<sup>®</sup>，克流感，75 mg/cap)及zanamivir (Relenza<sup>®</sup>，瑞樂沙，5 mg/puff)，症狀出現後48小時內投藥可達最佳療效，對於症狀嚴重或有併發症等高危險群，超過48小時給藥仍有效益；而peramivir (Rapiacta<sup>®</sup>，瑞貝塔，300 mg/60 ml) 是目前唯一靜脈注射抗流感病毒藥品，對於重症無法口服或吸入的病人可給予其治療。2009年因流感疫情告急，美國FDA發布緊急使用授權，核准peramivir用於治療具生命危險的H1N1流感住院病人，直到2014年底才正式核可peramivir用於治療18歲以上之成人流感；台灣疾管署亦於2010年專案進口，供醫療院所緊急用於因流感重症昏迷致無法吞服或吸入抗

毒藥品之病人。

流感病毒表面有兩種蛋白質，分別為hemagglutinin及neuraminidase，hemagglutinin與宿主細胞接受器之sialic acid結合，使病毒進入細胞內而造成感染；neuraminidase可切除病毒與sialic acid之聯結而散播病毒。Peramivir屬於NAI，可選擇性抑制A型及B型子代流感病毒自感染細胞游離出來，防止病毒擴散進而抑制病毒增殖。

2008年Shigeru等人進行多中心、隨機、雙盲、第三期臨床試驗，納入1091位20歲以上、體溫 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 、兩種以上流感症狀，經快篩結果為A型或B型流感，症狀發生48小時內以1:1:1隨機接受peramivir 300 mg或600 mg單次靜脈輸注15-60分鐘，或口服oseltamivir 75 mg bid共5天療程。結果顯示，流感症狀緩解時間中位數分別為78.0、81.0及81.8小時，使用peramivir 300 mg或600 mg與oseltamivir之風險比(hazard ratio)分別為0.946 (97.5% CI 0.793-1.129)及0.970 (97.5% CI 0.814-1.157)，即peramivir的治療效果不劣於(noninferior)於oseltamivir。NAI治療後24小時內發燒緩解人數比例，投與peramivir 300 mg (59.3%)及600 mg (57.9%)之組別顯著高於oseltamivir (49.7%) ( $p=0.0272$  &  $0.0326$ )。而病人回復正常生活的時間與併發症發生率，兩組均無顯著差異。2009年Shigeru等人針對兒童進行多中心、開放、無控制組臨床試驗，納入115位年齡介於28天至16歲，流感快篩陽性之病人，症狀

出現48小時內給予peramivir 10 mg/kg，投與第2天後若仍有症狀則可連續投與。結果顯示，症狀緩解時間中位數為29.1小時，發燒緩解時間中位數為20.6小時，且沒有流感併發症發生，其中以較低年齡層副作用發生率較高但可自行緩解，顯示peramivir對於各年齡層兒童皆有效安全。

Peramivir可治療A型或B型流感病毒感染，建議於症狀發生後48小時內使用。成人建議劑量為單次300 mg，靜脈輸注15分鐘以上，伴隨併發症惡化之病人，可調整劑量為600 mg並依症狀連續多日投與。中度腎功能不全者 (Ccr 30-50 ml/min) 須調降劑量為100 mg，嚴重腎功能不全者 (Ccr 10-30 ml/min) 則調降為50 mg，重症病人可依其腎功能給予雙倍劑量；peramivir可藉由血液透析清除，建議於透析後給藥，但目前尚未有建議劑量。兒童建議劑量為10 mg/kg/day單次投與，最高劑量為600 mg，可依症狀連續多日投與，但目前尚未有用於小兒腎功能不全之經驗。主要副作用為腹瀉及嗜中性白血球減少；投與隔天可能出現早期肝功能不良及黃疸

等現象，給藥後須進行肝功能檢查，一旦發現異常應立即停藥並做適當處理；因賦形劑含氯化鈉，心臟、循環器官功能不良或腎功能不良之病人需慎重使用。此外，peramivir或其他NAI藥品可能有行為異常之風險，須密切觀察。對於孕婦或可能懷孕之婦女，應評估利弊後再決定是否給藥，而哺乳婦女應避免哺餵母乳。

台灣已於2016年8月核准peramivir上市，惟目前需符合疾管署公告之新型A型流感通報定義，並經醫師評估且經傳染病防治醫療網區指揮官審核同意後才可向疾管署申請公費使用。Peramivir對於兒童或成人因流感重症無法口服之病人，皆具療效及安全性，有助於控制併發症及死亡率。

#### 參考資料：

1. Kohno S, Yen MY, Cheong HJ, et al. Phase III randomized, double-blind study comparing single-dose intravenous peramivir with oral oseltamivir in patients with seasonal influenza virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:5267-76.
2. Sugaya N, Kohno S, Ishibashi T, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous peramivir in children with 2009 pandemic H1N1 influenza A virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:369-77.

#### 表、本院Neuraminidase inhibitor藥品之比較

學名	Peramivir	Oseltamivir	Zanamivir
英文商品名	Rapiacta <sup>®</sup>	Tamiflu <sup>®</sup>	Relenza <sup>®</sup>
中文商品名	瑞貝塔	克流感	瑞樂沙
規格含量	Inj, 300 mg/60 ml/bag	Cap, 75 mg	Inh, 5 mg/puff
投與途徑	靜脈注射	口服	經口吸入
適用年齡	兒童(非早產兒與新生兒)及成人	兒童(足月新生兒)及成人	5歲以上
治療劑量	成人：300 mg once (輸注>15 mins) 重症者：600 mg qd，可依症狀連續多日給藥 兒童：10 mg/kg once，最大劑量600 mg，可依症狀連續多日給藥	療程5天 >13歲：75 mg bid 1-13歲： ≤15 kg：30 mg bid 15-23 kg：45 mg bid 23-40 kg：60 mg bid >40 kg：75 mg bid <1歲：3 mg/kg bid	療程5天 2 puff bid
腎功能不全劑量調整	Ccr 30-50：100 mg Ccr 10-30：50 mg HD：post HD	Ccr 30-60：30 mg bid Ccr 10-30：30 mg qd HD：30 mg stat, then 30 mg post HD CAPD：30 mg once	無須調整
自費價格	1980元/bag	105元/cap	不提供自費購買

## 處方討論

## Rx Focus

# Erythromycin用於胃輕癱

吳建興

案例：A先生，85歲，50公斤，胃輕癱 (gastroparesis) 急性發作，入院時有噁心、腹痛、嘔吐、腹脹、體重減輕等症狀，醫師原處方erythromycin每6小時500 mg靜脈輸注，經臨床藥師評估後，建議將劑量改為每8小時靜脈輸注 3 mg/kg (150 mg)，病患治療數日後，獲得改善。

討論：胃輕癱俗稱胃下垂，指在無胃出口阻塞或潰瘍的情況下，食物於胃中停留過久，造成延遲性胃排空，根據發病緩急可分為急性與慢性兩種。

胃輕癱最常見發生原因為原發性 (36%)、糖尿病 (29%)、術後 (13%)，女性發生率及盛行率約是男性4倍。致病機轉包括胃竇收縮降低，增加餐後胃竇直徑造成蠕動缺陷，改變胃內容物分佈，幽門收縮時機、強度或持續時間不正常造成痙攣，不正常的餐後空腸收縮和自主神經病變等。臨床症狀包括噁心、腹痛、提早飽足感、嘔吐、腹脹、餐後飽脹、體重減輕等。目前胃輕癱治療方式包括飲食調整、補充水份和營養、控制血糖和投予胃腸蠕動促進劑等。

治療慢性胃輕癱時，胃腸蠕動促進劑第一線用藥為metoclopramide，此藥同時為dopamine 2 receptor antagonist、5HT<sub>4</sub> receptor agonist及5HT<sub>3</sub> receptor antagonist，藉由增加胃竇收縮及降低餐後胃底舒張來改善胃排空。起始劑量為口服 5 mg每天4次，飯前30分鐘服用，最大劑量為每天40 mg。若不能口服，可使用注射劑型5-10 mg 每天3次。除非病人治療好處優於風險，不然療程最多為12週。Domperidone為dopamine 2 receptor antagonist，用於對metoclopramide治療無效或產生副作用時，起始劑量10 mg每天3次，飯前30分鐘服用，若症狀持續可增加至20 mg每天4次。而mosapride為5HT<sub>4</sub> receptor agonist，可刺激胃蠕動及排出，也可助於治療慢性胃輕癱，劑量為口服5

mg每天3次，若症狀兩週內未改善，治療則應中止。Erythromycin為motilin receptor agonist，會誘導高振幅胃推進收縮增加胃排空，也會刺激胃底收縮或抑制近端胃的調節反應，erythromycin口服劑型可用於對metoclopramide及domperidone治療無效時之慢性胃輕癱，劑量為40-250 mg每天3次於餐前服用。因為會產生快速耐受性造成erythromycin效果降低，療程最多為4週。一篇使用口服erythromycin治療慢性胃輕癱的系統性回顧顯示43%病人症狀改善。

而在急性胃輕癱發作，應使用靜脈輸注erythromycin，快速緩解急性胃滯留，建議劑量為每8小時靜脈輸注 3 mg/kg超過45分鐘 (避免靜脈硬化)，改善胃排空。Czarnetzki等人於2015年發表一篇靜脈輸注 erythromycin 3 mg/kg用於治療胃輕癱急性發作的療效比較，研究納入132人，結果顯示erythromycin組相較安慰劑組能改善胃排空 (80% vs. 64%, RR 1.26; 95% CI 1.01-1.57)。但值得注意的是，erythromycin可對抗格蘭氏陽性菌、陰性菌與非典型菌種，過度使用可能導致細菌抗藥性的增加。2002年Farell的研究發現*Streptococcus pneumoniae*對macrolides的抗藥性約5.7%。所以若需使用仍需評估其在胃輕癱治療與可能產生抗藥性間之利弊得失。

Erythromycin的角色已不再只是傳統的抗菌劑，臨床上常應用於抗發炎及免疫調節，亦被應用於治療胃輕癱，但目前皆無適應症。治療胃輕癱藥品之比較如附表。本文藉此案例提醒醫療人員，慢性胃輕癱的erythromycin劑量為口服餐前40-250 mg每天3次，而針劑劑型用於急性胃輕癱發作，可快速緩解急性胃滯留，劑量則為每8小時靜脈輸注 3 mg/kg。

## 參考資料：

1. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, et al. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:18-37.
2. Czarnetzki C, Elia N, Frossard JL, et al. Erythromycin for gastric emptying in patients undergoing general anesthesia for emergency surgery: a randomized clinical trial. *JAMA Surg* 2015;150:730-7.

表、治療胃輕癱藥品之比較

學名	Metoclopramide		Domperidone	Mosapride	Erythromycin	
英文商品名	Primperan <sup>®</sup>	Promeran <sup>®</sup>	D.M.P. <sup>®</sup>	Mopride <sup>®</sup>	Erymycin <sup>®</sup>	Erythrocin <sup>®</sup>
中文商品名	腹寧朗	普克胃	通平	摩舒胃清	毅力黴素	威黴素
規格含量	Tab, 5 mg	Inj, 3.84 mg/ ml 2 ml	Tab, 10 mg	Tab, 5 mg	Cap, 250 mg	Inj, 500 mg
作用機轉	Dopamine 2 antagonist 5HT <sub>4</sub> agonist 5HT <sub>3</sub> antagonist		Dopamine 2 antago- nist	5HT <sub>4</sub> agonist	Motilin receptor agonist	
用法用量	PO: 5 mg tidac & hs	IV, IM, SC: 5-10 mg tid	PO: 10 mg tidac , 症狀持續可增加至 20 mg tidac & hs	PO: 5 mg tid	PO: 40-250 mg tidac	IV: 3 mg/kg q8h (急性 發作使用)
健保價(元)	2 /tab	15 /amp	1.5 /tab	2.17/tab	1.99 /cap	165 /vial

## 用藥新警訊

## Medication Watch

## 2017年5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
5/16	美國FDA發佈警訊，警告canagliflozin可能增加下肢截肢風險。FDA同時要求canagliflozin仿單新增此風險於最高風險警示(boxed warning)。	Canagliflozin核准用於治療第二型糖尿病，屬sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors。2016/5/18美國FDA曾發佈警訊指出，臨床試驗期中報告顯示服用canagliflozin可能增加下肢截肢風險，其中以腳趾影響最劇，並持續評估此安全事件。本次FDA根據CANVAS 和 CANVAS-R兩個大型臨床試驗結果對此風險做出結論，研究結果顯示canagliflozin組之下肢截肢風險為安慰劑組之兩倍，其中以腳拇趾、中趾最為常見，部份病人截肢部位不止一處。FDA提醒正在服用canagliflozin之病人，若下肢出現新的疼痛、觸痛、潰瘍、感染應立即就醫。而醫師處方canagliflozin前，應評估病人本身是否具有截肢危險因子，包括，具截肢病史、周邊血管疾病、神經病變和糖尿病足潰瘍。患者若出現上述症狀和併發症，應停用canagliflozin。本院現有SGLT2 inhibitors為empagliflozin (Jardiance <sup>®</sup> FC tab 25 mg)，尚未進用canagliflozin (Canaglu <sup>®</sup> ) 和 dapagliflozin (Forxiga <sup>®</sup> )。雖empagliflozin 和 dapagliflozin目前尚未發現增加下肢截肢風險，然礙於目前資料有限，無法排除該兩藥亦可能存在相同風險，歐盟EMA於2017/2/24發佈警訊，表示將更新所有含SGLT2 inhibitors藥品仿單，新增可能增加下肢截肢風險。TFDA表示國內現有SGLT2 inhibitors藥品仿單均尚未刊載下肢截肢相關風險，是否更新仍在評估中。
5/22	美國FDA後回顧相關資料表示，截至目前為止均未顯示gadolinium蓄積於體內會造成相關不良反應，現階段FDA並未限縮含gadolinium類顯影劑 (gadolinium-based contrast agents, GBCAs)之使用，且將持續評估此安全事件。	含gadolinium類顯影劑 (gadolinium-based contrast agents, GBCAs)係用於磁共振造影(magnetic resonance imaging, MRI)。2015/7/27美國FDA發佈警訊，指出重複使用含GBCAs導致gadolinium蓄積於腦部之情形，但尚不清楚gadolinium蓄積是否會造成不良反應，FDA並針對相關風險進行評估。本次回顧文現後，FDA發現gadolinium可能蓄積於腦部、骨頭、和皮膚；且發現化學結構為線狀 (linear)之GBCAs較巨環狀 (macrocytic) GBCAs蓄積較多gadolinium於腦部，但截至目前為止並未發現相關不良反應。本院現有巨環結構GBCAs包括Dotarem <sup>®</sup> 、Gadovist 1.0 <sup>®</sup> ，線狀結構GBCAs包括Magnevist <sup>®</sup> 、Multihance <sup>®</sup> 、Omniscan <sup>®</sup> 和Primovist <sup>®</sup> 。