



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

107年4月
第28卷第4期

主編：張豫立 網址：www.vghtpe.gov.tw/-pharm e址：d-pharm@vghtpe.gov.tw

編輯：周月卿、何沁沁、王斯郁、陳奇良、周千濛、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

藥品諮詢

Question & Answer

Sulfonamides 造成結晶尿之預防與處置

陳慶鴻

問：如何預防Sulfonamides造成結晶尿？

答：當重症病人因腎功能缺損合併脫水現象時，可能因併用多種藥物治療造成結晶尿 (crystalluria)，大量結晶阻塞腎小管進而引發急性腎衰竭，主要危險因子為血管內血液容積 (intravascular volume) 不足，進一步導致腎臟灌流不足而降低尿液流速，故在短時間內使腎小管累積藥物濃度過高，延長藥物與管腔的接觸時間，因此容易形成藥物結晶而導致急性腎衰竭。此外，尿液酸鹼值的改變亦易造成腎小管內藥物結晶，例如sulfonamides在酸性尿液環境下會增加結晶沉澱的機會。文獻指出常見造成結晶尿進而導致急性腎衰竭的藥物包括acyclovir、sulfonamides、methotrexate與triamterene，相關危險因子、預防方法及治療策略詳如附表，以下針對sulfonamides形成藥物結晶而引發急性腎衰竭進行探討。

常見造成結晶尿之sulfonamides類藥物為sulfadiazine及sulfamethoxazole，因sulfamethoxazole靜脈注射時需以大量輸液稀釋所以不易產生結晶，故高劑量口服投予sulfonamides為造成結晶尿之危險因子。口服sulfonamides生體可用率為100%，可與血中白蛋白結合，其原型藥物與代謝產物會在尿液中大量分泌出來而在腎小管內沉澱，因藥物屬弱酸性故在酸性尿液環境

($\text{pH} \leq 5.5$)中會增加結晶的機會，因此容易在遠曲小管內沉澱而發生阻塞性腎病變。當病人合併低白蛋白血症時，會提高血液與尿液中未結合型態之sulfonamides濃度，恐增加急性腎衰竭發生的機會。若使用較大劑量sulfamethoxazole (50-100 mg/kg/day) 治療時，大量sulfonamides結晶沉澱亦可能造成腎臟間質腫脹與出血，進而使腎臟血流不足而促成急性腎衰竭的發生。若在腎盂發現sulfonamides砂狀沉澱，也易使尿液流速減緩而造成阻塞性腎衰竭。

Sulfonamides造成的腎毒性是可逆且可以預防的，首先給予生理食鹽水靜脈輸液治療來矯正低容積血症 (hypovolemia)，合併利尿劑治療可預防結晶尿產生。使用loop diuretics (如furosemide) 尤其可促進遠曲小管有較快的尿液流速以預防腎小管內結晶沉澱。此外，維持尿液鹼性可增加sulfonamides溶解度。對於已發生寡尿性急性腎衰竭的病人，應停止使用sulfonamides並給予適量輸液與利尿劑治療，當病人排尿量增加後，再設定尿液鹼化目標 ($\text{pH} \geq 7.15$)。當病人的排尿量增加，遠曲小管尿液流速穩定提升且尿液鹼化達到目標值後，才可考慮繼續使用sulfonamides。此外，文獻顯示，血液透析可有效去除sulfonamides原型藥，且可降低相關疾病的死亡率。

根據上述內容，為避免sulfonamides造成結晶尿，應特別注意病人尿液檢驗結果與每日水

分平衡狀況，每次口服sulfonamides時應至少飲用230毫升的水量，而男女每日水分攝取量應分別為3公升及2.2公升；此外，應根據病人腎功能調整sulfonamides劑量。藉由矯正血液容積、增加尿液流速、鹼化尿液與調整劑量都是避免sulfonamides結晶引發急性腎衰竭的重要方法。

參考資料：

1. Simon DI, Brosius FC 3rd, Rothstein DM. Sulfadiazine crystalluria revisited. The treatment of Toxoplasma encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Arch Intern Med 1990;150:2379-84.
2. Sasson JP, Dratch PL, Shortsleeve MJ. Renal US findings in sulfadiazine-induced crystalluria. Radiology 1992;185:739-40.

表、造成結晶尿引發急性腎衰竭之常見藥物

藥名	危險因子	預防方法	治療策略
Acyclovir	高劑量靜脈注射 體內水分不足 腎功能缺損	避免快速靜脈注射 依腎功能調整劑量 攝取充足水分 增加尿液流速	降低劑量或停藥 補充適量水分 增加尿液流速 血液透析
Sulfonamides	高劑量口服投予 體內水分不足 酸性尿液 腎功能缺損 低蛋白血症	依腎功能調整劑量 攝取充足水分 鹼化尿液	降低劑量或停藥 補充適量水分 改善尿路阻滯以增加尿液流速 鹼化尿液 血液透析
Methotrexate	高劑量靜脈注射 體內水分不足 酸性尿液 腎功能缺損	依腎功能調整劑量 攝取充足水分 增加尿液流速 鹼化尿液	降低劑量或停藥 補充適量水分 增加尿液流速 鹼化尿液 高效率血液透析 Leucovorin拯救療法
Triamterene	劑量過量 體內水分不足 酸性尿液 合併使用NSAIDs 腎功能缺損	依腎功能調整劑量 鹼化尿液	降低劑量或停藥 補充適量水分 鹼化尿液 改善尿路阻滯以增加尿液流速

預防用藥疏失

Medication Error Alert

Eligard[®] vs. Leuplin[®] Depot 主成份相同但適應症不同

鄭伊璇

案例：42歲嚴重痛經女性，醫師處方leuprorelin inj 22.5 mg (Eligard[®]，癌立佳，22.5 mg/syringe) 皮下注射，經藥師審核時發現，建議更改為leuprorelin inj 3.75 mg (Leuplin[®] Depot 1M，柳菩林，3.75 mg/syringe) 皮下注射治療。根據美國國家用藥疏失

通報與預防統籌委員會 (National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention, NCC MERP) 用藥疏失分類為B級，疏失未達病人端。

討論：Leuprorelin acetate為高活性的LH-RH (lutinizing hormone-releasing hormone)衍

生物，具有強力的腦下垂體－性腺機能抑制作用。當反覆投予高劑量LH-RH或高活性LH-RH衍生物leuporelin acetate時，首次投予後不久即可觀察到暫時性腦下垂體－性腺刺激作用(此為急性作用)，之後腦下垂體促性腺激素的形成及釋出皆會降低，進而使得卵巢及睪丸對促性腺激素的反應性也會降低，導致estradiol及testosterone形成的能力降低(此為慢性作用)。由於leuporelin acetate比LH-RH對蛋白質分解酵素的抵抗性較強，同時也對LH-RH接受體具有高度親和性，而leuporelin acetate釋出LH的活性約為LH-RH的100倍，且因Leuplin[®] Depot為緩釋性製劑，可將leuporelin acetate持續釋放到血液中，有效導致卵巢及睪丸的反應性降低。Leuporelin acetate用於臨床疾病及用法：(1)子宮內膜異位、子宮肌瘤、停經前乳癌患者，用法為每4週3.75 mg或每12週11.25 mg皮下注射一次，血清estradiol濃度大約可降低至接近停經期的濃度，被認為具有卵巢機能抑制作用；(2)前列腺癌患者，每4週3.75 mg或每12週11.25 mg皮下注射一次，血清testosterone濃度會持續降低至去勢濃度，被認為具有藥物去勢作用；(3)中樞性早熟的女孩及男孩，每4週皮下注射一次，劑量依

患者體重而調整，則血清性腺賀爾蒙的濃度可降低至青春期前的濃度，可延後第二性徵的發展。本院現有leuporelin藥品包括Leuplin[®] Depot 1M、Leuplin[®] Depot 3M及Eligard[®]等三項。Leuplin[®] Depot適應症為子宮內膜異位、子宮肌瘤、停經前乳癌患者、中樞性早熟及前列腺癌紓解治療，建議劑量為每4週3.75 mg或每12週11.25 mg皮下注射一次；而Eligard[®]適應症是用於晚期前列腺癌紓解治療，及與放射治療併用於高風險的局部和局部晚期賀爾蒙依賴型前列腺癌治療，建議劑量為每12週皮下注射一次，但婦女禁用，因Eligard[®]進行臨床試驗時，收案對象皆為男性前列腺癌的患者。本例醫師處方leuporelin為治療該病患因子宮內膜異位引起的嚴重痛經，因此應選用Leuplin[®] Depot 1M 或 3M。Eligard[®]和Leuplin[®] Depot兩種藥品雖成份相同，但劑量、適應症均不同，leuporelin用於子宮內膜異位症等女性疾病的建議劑量為3.75-11.25 mg，遠低於22.5 mg。選用錯誤品項可能也因劑量過量而使病患產生其他的不良反應，因此，醫師處方及藥師調劑時務必確認處方藥品與適應症是否相符，以避免此類疏失案件發生。

表、Eligard[®]與Leuplin[®]之對照

英文商品名	Eligard [®]	Leuplin [®] Depot 1M/3M
中文商品名	癌立佳	柳菩林
學名	Leuporelin	Leuporelin
規格含量	Syringe, 22.5 mg	Syringe, 3.75 mg/11.25 mg
適應症	1. 晚期前列腺癌紓解治療 2. 與放射治療併用於高風險的局部和局部晚期荷爾蒙依賴型前列腺癌治療	1. 前列腺癌紓解治療 2. 子宮內膜異位 3. 因子宮肌瘤引起之經血過多及貧血而預計進行手術切除者 4. 停經前乳癌 5. 中樞性早熟症(限Leuplin [®] Depot 1M)
用法用量	SC, 22.5 mg q3m	SC 前列腺癌、子宮內膜異位、子宮肌瘤手術切除前及停經前乳癌：3.75 mg/qm或11.25 mg/q3m 中樞性早熟：體重≤20 kg, 1.88 mg-3.75 mg； 體重≥20kg, 3.75mg-7.5mg
健保單價	9724元/syringe	1M：4157元/syringe；3M：9724元/syringe

用藥新警訊

Medication Watch

2018年2月藥物安全警訊

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

王苾如、張豫立

日期	摘要	說明
02/01	為確保使用正確劑量和降低嚴重肝臟損傷風險，美國FDA闡明目前關於中重度肝功能不良PBC患者使用Ocaliva® (obeticholic acid) 的相關建議，並要求廠商於仿單最高風險警示 (Boxed Warning)加註劑量資訊，制訂病患用藥指南以提供病人相關資訊。	Ocaliva® (obeticholic acid) 用於治療primary biliary cholangitis (PBC)，一般建議劑量為每天一次每次5 mg，最大建議劑量為每日10 mg；中重度肝損傷病人 (Child-Pugh B和C) 建議起始劑量為每週一次每次5 mg，如有需要可再逐漸調增至最大建議劑量，每週2次 (兩次服藥間隔至少3天)、每次10 mg。美國FDA於2017/9/21發佈警訊，提醒中重度肝損傷PBC病人之服藥頻次應為每週一次，若誤用為每日一次可能造成嚴重肝臟衰竭甚至致死。本次FDA再次提醒醫療人員應依循仿單建議劑量給藥，並於給藥前評估Child-Pugh Score，以確定起始劑量。治療期間應經常監測疾病惡化情形及是否出現肝臟損傷，並依肝功能狀態調降用藥頻次，若發生肝損傷應立即停藥，待病人狀況穩定後，權衡利弊決定是否重新開始用；同時應衛教病人自我監測肝臟損傷之相關症狀，包括新發生的或惡化的疲勞、腹瀉、體重減輕、腹痛、食慾降低、噁心和嘔吐、行為改變或混亂、腹部腫脹、眼睛或皮膚泛黃、血便、或焦慮不安等。作為核准條件，FDA要求Ocaliva製造商Intercept Pharmaceuticals繼續針對進展性PBC病人之使用進行研究，相關試驗正進行中，預計將於2023年收到試驗結果。FDA將持續監測本藥，並將持續更新相關資訊。經查Ocaliva® 尚未取得衛福部之許可證。
02/22	美國FDA審閱CLARICOR研究10年追蹤結果後提醒醫師，有心臟疾患之病人服用clarithromycin數年後可能會顯著增加心臟問題或死亡風險，為這類病人處方clarithromycin前應審慎權衡利弊，並儘可能選用其他抗生素治療。FDA同時要求廠商將該試驗結果更新於仿單警語。	2005/12美國FDA依據CLARICOR臨床試驗結果首次針對本議題發佈警訊，CLARICOR試驗為一大型隨機對照試驗，研究結果顯示冠心症病患接受為期2週之clarithromycin治療後死亡風險增加，追蹤一年以後風險更為顯著。本次FDA根據CLARICOR研究之10年追蹤結果再次發佈警訊。目前clarithromycin比安慰劑導致更多的死亡之原因尚未確立，根據現有研究FDA亦仍無法確立為何心臟病患者有較高之死亡風險。FDA將持續監測及更新相關安全性資訊。本院現有品項為Klaricid tab 500 mg。
02/02	因可能遭微生物汙染，Kareway Products主動回收60,000批Gericare Eye Wash, Sterile Eye Irrigation Solution, 4 fluid ounces。該品項批號僅流通於美國境內。	該藥品為洗眼液。
02/13	因藥品混裝，Apace Packaging主動回收一批 Acyclovir Tablet, USP, 400mg, 50 ct Unit Dose (批號：19900)。該品項批號僅流通於美國境內。	本次回收肇因於泡殼包裝卡內混裝Acyclovir Tablets, 400 mg和Torsemide, 20 mg Tablets。該產品全數銷售予R&S Northeast，其再進一步銷售至全美各地。
2/23	因藥瓶瓶口邊緣破裂，Hospira主動回收3批 Labetalol Hydrochloride Injection, USP, 100 mg/20 mL Vial (批號：74370DD、75035DD、75115DD) 及一批 Labetalol Hydrochloride Injection, USP, Novaplus (批號：74230DD)。相關品項流通於美國及波多黎各。	回收品項玻璃破裂部位為瓶口邊緣，為瓶塞及封口覆蓋處。