



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

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

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：陳威明 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

107年9月 主編：張豫立 網址：www.vghtpe.gov.tw/-pharm e址：d-pharm@vghtpe.gov.tw 版權所有
第28卷第9期 編輯：周月卿、何沁沁、王斯郁、周千滢、李婉詩、陳奇良、王苾如 翻印必究

處方討論

Rx Focus

Tranexamic Acid 未依腎功能調整劑量 可能引起視覺障礙或中樞神經副作用

林于瑄

案例：W先生，82歲，體重68.5公斤，有慢性腎臟病、冠狀動脈疾病（曾放置支架）等病史，規律服用clopidogrel (Plavix[®], 75 mg/tab) 1# qd等藥品。本次因半年內腎功能持續惡化 (SCr 4.14升至5.12 mg/dL)，醫師建議入院放置血管通路並接受血液透析治療。住院接受透析治療期間，W先生陸續出現咳血痰、解黑便等症狀，懷疑為尿毒症導致出血 (uremic bleeding)，醫師處方PPI (proton pump inhibitor)、epinephrine吸入治療、輸血及EPO治療，並將口服抗血小板藥物使用頻次調降為1# tiw，但是咳血痰情況未改善，血紅素由8.7降至5.9 g/dL且呼吸型態不穩定，於是轉入加護病房治療。醫師欲處方tranexamic acid (Transamin[®], 250 mg/5 ml/amp) 2 amp q6h (約30mg/kg/day)靜脈注射加強止血效果，但因W先生正在接受血液透析治療，臨床藥師建議更改劑量為5 mg/kg qd或10 mg/kg qod，並審慎注意可能的副作用 (如：視覺模糊、說話不清、肢體震顫等)。

討論：嚴重腎功能不良的患者易併有凝血功能異常，而有較高的出血傾向。目前認為病理機轉包括 (1) 尿毒素 (uremic toxin)；如：guanidinosuccinic acid, methylguanidine) 影響血小板凝集功能；(2) 促進血

小板和血管內皮細胞製造一氧化氮 (nitric oxide, NO)，抑制血小板凝集；(3) 貧血和血比容較低，使血小板較不易聚集於血管壁週邊，導致內皮細胞受傷時血小板黏附及作用的起始時間較長；(4) 血小板需靠 von Willebrand factor (vWF) 與內皮細胞相互作用以啟動初級凝血，但尿毒症患者血清內vWF卻是有缺陷的，使血小板黏附效果較差。尿毒症出血的主要治療方式包括透析、校正貧血、輸注冷凍沉澱品 (cryoprecipitate)、使用抗利尿激素 (desmopressin) 或雌性素 (estrogen)，其他較少建議使用如抑制纖維蛋白溶解的藥物，常見藥品包括tranexamic acid (TXA)。

TXA主要作用機轉為競爭性抑制plasminogen活性，降低plasminogen轉變為可分解凝血纖維塊的plasmin，高劑量TXA亦可直接抑制plasmin活性，達到緩和出血的效果。TXA可用於減少術後或外傷出血、腸胃道出血、泌尿道出血等，一般建議劑量為靜脈注射10-15 mg/kg，一日3-4次。TXA可分佈至中樞神經系統、關節及全身各器官內，95%以原型經尿液排出體外，腎功能不佳者需調整劑量，一般建議如下：SCr 1.36-2.83 mg/dl者為10 mg/kg bid，SCr 2.83-5.66 mg/dl者為10 mg/kg qd，而SCr 25.66 mg/dl者為10 mg/kg qod或5mg/kg qd。

一般而言，TXA的副作用相當輕微且少見。較常發生的副作用為皮疹、搔癢，長時

間、連續輸注或過量使用則可能引起視力模糊、癲癇發作等。分子及動物研究發現，TXA化學結構近似g-aminobutyric acid (GABA)，會阻礙GABA與GABA_A受器結合，且靜脈注射給藥後，中樞神經系統可測得相當於血清濃度10%的TXA，可能與TXA誘發癲癇的機轉有關。2017年一篇香港研究提出4個腎功能不佳使用TXA造成嚴重不良反應的案例，同時回顧1972至2015年發表的5個案例報告，希望提高臨床人員對腎功能不佳者使用TXA的警覺。該研究統整共9個案例，TXA用量皆高於建議劑量，發生副作用包括癲癇或肢體震顫(5例)、視覺喪失或結膜炎(3例)、說話不清或意識紊亂(2例)、毒性表皮壞死(1例)與血塊堵塞造成水腎(1例)，發生時間介於第一次給藥後6小時至5週內。7例於停藥後完全緩解，1例造成永久視力喪失，1例因合併多重器官衰竭而死亡。該篇作者建議，腎功能

不佳者使用TXA應特別注意調整劑量，且應審慎用於嚴重、危及生命之出血情形。

嚴重腎功能不良者的出血傾向較高，建議主要治療方式包括透析、校正貧血、輸注冷凍沉澱品、使用抗利尿激素或雌性素。若需使用TXA加強止血效果，應審慎用於嚴重或危及生命之出血情形，並依腎功能調整劑量，以降低發生藥物副作用的機率。

參考資料：

1. Ma TK, Chow KM, Kwan BC, et al. Manifestation of tranexamic acid toxicity in chronic kidney disease and kidney transplant patients: A report of four cases and review of literature. *Nephrology (Carlton)* 2017;22:316-21.
2. Lecker I, Wang DS, Whissell PD, et al. Tranexamic acid-associated seizures: Causes and treatment. *Ann Neurol* 2016;79:18-26.
3. Tengborn L, Blomback M, Berntop E. Tranexamic acid-an old drug still going strong and making a revival. *Thromb Res* 2015;135:231-42.

藥品新知

Drug Update

Eculizumab 陣發性夜間血紅素尿症治療新藥

吳建興

陣發性夜間血紅素尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH) 為罕見複雜血液疾病，因後天性造血幹細胞基因突變，導致無法合成幹細胞膜上的醣脂質，使得調節補體反應的蛋白無法結合在細胞膜上，使紅血球遭受到補體系統破壞，補體蛋白C5斷裂成C5a與C5b，造成末端補體調節之血管內溶血，成為慢性溶血性疾病，一旦確診後存活期約10至15年。PNH傳統治療為支持性療法，包括輸血、血栓治療等症狀治療，並無有效治療方式，造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 是患者最後的希望。Eculizumab為單株抗體，與補體蛋白C5具高度親和性，可抑制C5斷裂成C5a與C5b，進而阻斷末端補體調節之血管內溶血。

適應症為用於治療陣發性夜間血紅素尿症伴隨需要輸血或曾有血栓併發症的患者，或對血漿治療反應不佳之非典型溶血性尿毒症候群。隨著eculizumab (Soliris[®]，舒立瑞，300 mg/vial)上市，使得PNH治療停滯許久的窘境露出一線曙光。

Hillmen等人於2006年針對eculizumab進行多中心、隨機分派、雙盲型之第3期臨床試驗，共納入87名18歲以上、過去一年至少4次以上輸血、PNH type III紅血球比例至少10%、血小板數目至少10萬及乳酸脫氫酶 (lactic dehydrogenase, LDH) 至少1.5倍正常值上限的PNH患者，男性佔40%，以1比1隨機分配接受eculizumab (43人) 或安慰劑 (44人) 治療。Eculizumab組患者前

4週每週靜脈輸注eculizumab 600 mg，第5週900 mg，之後每2週900 mg，療程共計26週。研究結果顯示相較於安慰劑，eculizumab能顯著增加在有症狀病人血紅素濃度維持在9 g/dl以上，無症狀病人血紅素濃度維持在7 g/dl以上 (49% vs. 0%, $p<0.001$)、減少紅血球輸注需求 (中位數: 0 單位 vs. 10 單位, $p<0.001$) 及降低血管內溶血 (LDH下降85.8%, $p<0.001$)。另外，Brodsky等人於2008年針對eculizumab治療PNH患者，也同樣看到類似的結果。因臨床試驗效果顯著，美國食物藥品管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 於2007年3月核准eculizumab用於治療PNH，臺灣於2012年4月通過其健保給付，但採專案進口，而食品藥物管理署則至2016年12月才核准其臨床應用。

Ecuzumab建議劑量為前4週每週靜脈輸注600 mg，第5週900 mg，之後每2週900 mg。此藥使用前須冷藏保存，使用時以NS、1/2 NS、D5W 或Ringer's solution稀釋至最終濃度5 mg/ml後給藥，稀釋後之藥品置於室溫或冰箱可保存1天。Ecuzumab不可直接靜脈推注或快速靜脈輸注，成人應以靜脈輸注給藥輸注超過35分鐘，孩童應輸注1-4小時，給藥期間若出現不良反應，應停藥或減緩輸注速率，成人輸注最多可延長至2小時，輸注完畢後，病人應留院觀察至少1小時，監測是否有輸注反應的相關症狀。Ecuzumab作用時間為一週內，分佈體積為7.7公升，排除半衰期為8-15天，肝腎功能不全者不需調降劑量，懷孕分級為C級。Ecuzumab

表、Ecuzumab 現行健保給付規定簡述

- 一、限用於PNH患者且PNH 顆粒球經兩種抗體確認大於50% (排除有高危險之骨髓化生不良症候群)，並符合下列條件之一者使用:
 - (1) 有溶血性貧血，血紅素濃度至少有兩次低於7 g/dl或有心肺功能不全症狀且血紅素濃度低於9 g/dl，並須長期大量輸血。
 - (2) 有發生危及生命之血栓並導致明顯器官功能受損者。
 - (3) 發生因血管內溶血導致的進行性腎功能衰竭。
- 二、每6個月須重新評估治療結果。
- 三、若符合下列條件之一，則不予同意使用。
 - (1) 接受治療的患者用藥後病情沒有改善者。
 - (2) PNH 顆粒球 $\leq 50\%$ 。
 - (3) 發生嚴重再生不良性貧血者。

常發生的副作用包括頭痛 (37-50%)、腹瀉 (32-47%)、周邊水腫 (20-29%)、鼻咽炎 (18-55%)、尿路病變 (18%)、白血球低下 (16-24%)、嘔吐 (15-47%)、泌尿道感染 (15-35%)、腹痛 (15-30%)、噁心 (12-40%)、咳嗽 (12-36%)、低血壓 (12-20%)、皮膚紅疹 (12-18%)、眼睛疾病 (10-29%)、失眠 (10-24%)、低血鉀 (10-18%)、關節痛 (6-17%)、上呼吸道感染 (5-40%)、蛋白尿 (5-12%)及奈瑟氏菌腦膜炎感染等。另因eculizumab會增加奈瑟氏菌腦膜炎 (*Neisseria meningitides*) 感染，禁用於奈瑟氏菌腦膜炎感染症尚未痊癒者及最近未施打奈瑟氏菌腦膜炎疫苗者，除非延後給予eculizumab的危險性遠大於出現奈瑟氏菌腦膜炎感染的風險性，應在治療前至少2週完成疫苗接種才可給予本藥。

Ecuzumab為目前唯一核准用於治療PNH之新藥，健保給付規定簡述如表。雖然此藥有健保給付，但其價格昂貴 (一劑約18萬元)，每名病人一年藥費約1400萬，使得事前申請審查標準非常嚴格，若不符合資格仍須自費，故臨床使用應同時考量患者經濟負擔能力。

參考資料：

1. Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006;355:1233-43.
2. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2008;111:1840-7.

用藥新警訊

Medication Watch

2018年7月藥物安全警訊

王苾如、周千澗、張豫立

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
7/10	美國FDA發佈警訊，使用全身性fluoroquinolones (ciprofloxacin、moxifloxacin、gemifloxacin、levofloxacin、ofloxacin) 治療可能造成低血糖和精神障礙，要求廠商更新仿單相關訊息。	美國FDA表示，現行多數全身性fluoroquinolones (FQ) 仿單均已標示可能造成血糖障礙，包括高血糖或低血糖，依各類FQ而有不同；而關於精神障礙亦已依各別藥物而有不同描述。本次仿單更新內容包括，新增低血糖之副作用，及統一標示所有全身性FQ之精神副作用，如注意力不集中、迷失方向、躁動、神經緊張、記憶障礙及譫妄。FDA提醒，FQ造成之低血糖較容易發生於高齡者及使用口服降血糖藥或胰島素治療之糖尿病患者，應衛教病人低血糖之症狀、監測血糖值及發生低血糖時之緊急處置。至於精神副作用，可能發生於首次使用FQ之後，如果發生精神副作用或低血糖，應立即停用FQ，並盡可能改用其他類之抗生素治療。此外，若病人發生嚴重之肌腱、肌肉、關節和神經副作用，亦應立即停藥並改用其他類之抗生素治療。FDA再次強調，因治療風險大於其臨床效益，FQ不應用於鼻竇炎、支氣管炎和非複雜性泌尿道感染。經查本院現有全身性fluoroquinolones包括：ciprofloxacin (Ciproxin [®] tab 250 mg；Ciproxin [®] inj 200 mg/100 ml；Seforce inj 400 mg/200 ml)、levofloxacin (Cravit [®] tab 500 mg；Cravit [®] inj 500 mg/100 ml)、moxifloxacin (Avelox [®] tab 400 mg；Avelox [®] inj 400 mg/250 ml)。
7/19	因使用含NDMA之原料藥，美國FDA宣布回收部分valsartan藥品，相關調查仍持續進行中。	本次回收源於中國浙江華海藥業所製造的valsartan原料藥中檢驗出微量雜質NDMA (N-Nitrosodimethylamine)，動物實驗證實NDMA具致癌性，但未有人體試驗證實，IARC (international agency for research on cancer) 將其歸類為2A級致癌物，因此FDA針對使用浙江華海藥業生產valsartan原料藥之相關產品均進行全面回收。FDA認為NDMA非預期的存在於valsartan原料藥中應與製程改變有關，推估藥廠生產含NDMA之valsartan製劑已長達4年。FDA的審查持續進行中，包括回產品中NDMA的含量，評估對服用後對患者可能產生的影響，以及可採取哪些措施來減少NDMA。針對此事件TFDA清查所有該成分之製劑品許可證，發現其中有6項藥品部分批號使用該原料藥，分別為"生達" 舒心樂膜衣錠160毫克、"生達" 舒心樂膜衣錠80毫克、"瑪科隆" 科適壓膜衣錠80/12.5毫克、"永信" 樂速降膜衣錠160毫克、"永信" 樂速降膜衣錠80毫克及凡內膜衣錠160毫克，並於107年7月7日要求相關藥品立即下架及啟動回收作業。依據原料藥業者調查報告及國際藥政管理單位的推論，該不純物產生原因可能與製程相關，推測類似製程的原料藥也可能產生NDMA，TFDA全面調查後發現中國大陸珠海潤都製藥公司生產的valsartan原料藥檢出NDMA不純物，而該原料藥使用於我國生達化學製藥股份有限公司4項藥品，包括"生達" 舒心樂膜衣錠160毫克、"生達" 舒心樂膜衣錠80毫克、得平壓膜衣錠5/80毫克、利壓舒膜衣錠80/12.5毫克，生達自主送驗原料藥，亦檢出含有NDMA，遂於8月2日主動進行該等藥品全面回收作業。本院進用"生達" 舒心樂膜衣錠 (Valsart FC * tab 160 mg)，亦全面配合回收作業。