臺北榮總藥訊
Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發 行 人：陳威明　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：馬　旭　地址：臺北市石牌路2段201號　電話：02-2875-7289
主　　編：張豫立　網址：https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?muid=4117&fid=3421
編　　輯：何沁沁、王斯郁、周千瀅、李婉詩、朱佩欣

111年1月
第32卷第1期

版權所有
翻印必究

藥品評估
Drug Evaluation

重症病人連續輸注 Vancomycin之安全性

黃偉倫

Vancomycin屬於糖肽類 (glycopeptides) 抗生素，可與D-alanyl-D-alanine結合，進而抑制細菌細胞壁的合成，對於大部分革蘭氏陽性菌具有殺菌效果，常用於對methicillin具抗藥性之金黃色葡萄球菌 (methicillin-resistant Staphylococcus aureus, MRSA) 感染之經驗性或確定性治療。由於vancomycin之治療區間狹窄，因此需定期監測血中濃度，以確保達到藥物動力學與藥物效力學之臨床療效指標及安全性。Vancomycin的傳統給藥方式為間歇性輸注 (intermittent infusion)，定期監測穩定狀態的波谷 (trough) 濃度並調整劑量或頻次，確保感染重症病人之波谷濃度介於15-20 mg/L。美國醫療機構藥師協會 (American Society of Health-System Pharmacists, ASHP)、美國感染症醫學會 (Infectious Diseases Society of America, IDSA)、兒童感染症醫學會 (Pediatric Infectious Diseases Society, PIDS) 與感染症藥師協會 (Society of Infectious Diseases Pharmacists) 於2020年共同更新治療指引，針對使用vancomycin治療懷疑或證實為MRSA感染者，於療劑監測 (therapeutic drug monitoring, TDM)、輸注方式、不同族群 (包括成人、孩童、肥胖病人、血液透析病人) 之劑量與治療指標等不同面向皆有建議。其中，對於療劑監測方式，建議需計算血中濃度曲面下面積 (area under the concentration-time curve; AUC)，除以最小抑菌濃度 (minimal inhibitory concentration, MIC) 之數值，以AUC/MIC目標介於400-600 mg·h/L取代以往只監測波谷濃度，以提升療效與安全性 (在尚無抗生素敏感性結果前，假設MIC為1 mg/L)；而針對輸注方式，建議重症病人 (critically ill) 可考慮以連續性輸注 (continuous infusion) 的方式投予vancomycin，速效劑量 (loading dose) 為15-20 mg/kg，維持劑量為30-40 mg/kg/day，穩定狀態血中濃度目標為20-25 mg/L。

Flannery等人2020年發表於Critical Care Medicine之系統性回顧與統合分析，總共收納11篇比較重症病人使用vancomycin連續輸注與間歇性輸注其安全性與臨床療效之研究 (包含2篇隨機分派試驗、3篇前瞻性觀察性研究、6篇回溯性世代分析研究)。其中，連續輸注組別達到穩定狀態血中濃度目標主要為20-25 mg/L，間歇性輸注組別之波谷血中濃度目標主要為15-20 mg/L，初始維持劑量分別約為30 mg/kg/day及15 mg/kg Q8-12H，療程約1至2週。該研究之主要分析目標為急性腎損傷 (acute kidney injury, AKI)，次要分析目標為死亡率及藥物動力學指標達成比例 (target attainment)。結果顯示，與間歇性輸注相比，連續輸注組別發生AKI之勝算比較低 (OR 0.47, 95%CI 0.34-0.65, I^2 15%)，以間歇性輸注組別不同波谷濃度目標 (15-20 mg/L與5-15 mg/L) 進行敏感性分析顯示，連續輸注組別發生AKI之

勝算比皆較低，分別為0.51 (95% CI 0.35-0.75, I^2 0%)、0.56 (95% CI 0.33-0.93, I^2 0%)。而進一步以不同AKI定義 (定義為血中肌酐酸與基準相比上升50%或增加0.3-0.5 mg/dL，及需要腎臟替代性療法) 進行敏感性分析顯示，連續輸注組別發生AKI之勝算比分別為 0.47 (95% CI 0.32-0.68, I^2 18%)、0.45 (95% CI 0.18-1.10, I^2 50%)。連續輸注組別藥物動力學指標達成比例之勝算比較高 (OR 2.63, 95% CI 1.52-4.57, I^2 45%)，兩組的死亡率相似 (OR 1.04, 95% CI 0.80-1.35, I^2 0%)，顯示連續輸注投予vancomycin在重症患者可提升血中濃度達標率及減少AKI等副作用。

由於重症病人的血行動力學不穩定，且可能同時併用其他具有腎毒性風險的藥物，因此在使用vancomycin時可考慮以連續性輸注的方式投予以降低AKI風險。連續輸注投予vancomycin的優點除了AKI風險較低外，還包括易達成藥物動力學之指標 (AUC/MIC介於400-600 mg·h/L)、計算AUC時較方便 (僅需抽取一次血中濃度乘以24)、劑量調整方便等，因此2020年新的vancomycin使用指引建議重症病人可考慮以連續輸注作為vancomycin之給藥方式。但在臨床實務操作上，連續輸注的給藥方式需佔據病人的給藥管路，且vancomycin與其他藥物可能會有相容性問題。而病人使用間歇性血液透析 (intermittent hemodialysis) 時，由於vancomycin清除率在透析日與非透析日之變動較大，因此可能仍以傳統間歇性輸注較為合適，並建議血液透析前血中濃度維持在15-20 mg/L以確保療效與安全性。此外，除了AUC/MIC之療效指標數值，醫療人員更應隨時根據病人臨床狀況 (例如：微生物培養證據、感染部位、檢驗數值、生命徵象、尿量、臨床改善情形等) 評估vancomycin使用之合理性。

參考資料：

1. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health Syst Pharm 2020 19;77(11):835-64.
2. Flannery AH, Bissell BD, Bastin MT, et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin and the risk of acute kidney injury in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med 2020;48(6):912-8.

藥品新知
Drug Update

短效Beta-agonists用於安胎之利弊

吳汶儒

根據WHO定義，早產 (preterm labor) 係指在妊娠20週至36週又6天之間，出現了足夠的強度及頻率的子宮收縮，造成子宮頸薄化 (effacement) 及擴張的變化。此現象除了使胎兒面臨死亡的威脅外，伴隨而來的各種急性、慢性問題，常使整個家庭難以應付。因此為防範早產的發生，醫師會適時給予孕婦緩解的藥品，包括乙型交感神經致效劑 (beta adrenergic, β-agonists)、類固醇、鈣離子阻斷劑、硫酸鎂 (magnesium sulfate, $MgSO_4$)、催產素抑制劑 (oxytocin antagonists)、抗生素等。安胎藥品應持續給藥至少48小時，目的是讓類固醇與硫酸鎂有足夠的時間刺激胎兒肺臟的發育。然而，目前對於長期使用安胎藥品並沒有強烈的證據支持。

β-agonists (如ritodrine) 用於安胎之作用機轉為與 β_2-adrenergic receptor結合後會增加細胞內的cAMP (cyclic adenosine monophosphate)，使肌球素輕鏈激酶 (myosin light chain kinase, MLCK) 不活化，因而抑制子宮肌肉的收縮。

Ritodrine可以口服、靜脈注射與肌肉注射等方式投予，靜脈注射初始劑量為0.05 mg/min，之後每10分鐘增加0.05 mg/min，直到宮縮停止或產婦心率大於120 beats/min，當劑量以150 μg/min給予1小時可達血中最高血中濃 約 40 ng/ml。一旦輸注停止，

相對血中濃 以6-9分鐘與1.7-2.6小時之半衰期雙向 (biexponentially) 下 ；肌肉注射10 mg作為單次劑量，如果需要，隨後在1小時內重複一次10 mg。每3-8小時重複給藥10-20 mg，持續12-48小時，最高血中濃 為20-33 ng/ml，排除半衰期約2小時。特別要注意的是靜脈與肌肉注射皆不可使用超過48小時。口服給藥主要用於靜脈與肌肉注射治療後的維持治療，在注射停止前30分鐘服用第一個劑量，每2小時口服10 mg，每日極量為120 mg。

美國FDA警示，若孕婦長期使用β-agonists可能會出現嚴重的心臟問題和死亡，而ritodrine是美國FDA唯一核准用於治療早產的β-agonists，因此藥品有嚴重副作用，美國自2003年起已不生產，很多醫院也不用於安胎，但卻是臺灣婦產科最常使用的安胎藥品之一。目前國內核准用於安胎的口服藥只有這一類，其他β-agonists用於安胎皆屬非適應症使用 (off-label use)。使用ritodrine可能對母體造成心跳過速、低血壓、顫抖、心悸、喘不過氣、胸部不適、低血鉀症、高血糖、肺水腫、心肌缺氧、甚至死亡，此外因其容易通過胎盤，也會對胎兒造成不良影響，例如: 增加動脈導管的收縮速度、胎兒心跳速率等，故使用這類藥品應對孕婦心血管功能做嚴密監測。2013年歐洲醫藥管理局 (European Medicines Agency, EMA) 的報告中提到有關ritodrine等短效型 β_2-agonists藥品療效及安全性的結果評估，認為注射劑型用於預防早產、流產時，若使用超過48小時，可能會對母親及胎兒造成嚴重的心血管副作用，其風險大於安胎效益，而口服劑型則不建議用於產科相關適應症。國內食藥署於2020年宣布將重新評估β-agonists類的口服藥用於安胎的效益與風險。

根據全國藥物不良反應通報中心資料庫統計，民國87年至103年共有9名個案使用口服、針劑ritodrine後，發生嚴重不良反應，其中3例危及性命，大多無法排除與藥品的關聯性，且使用天數均高於歐盟建議的48小時。2014年一項針對ritodrine用於早產的隨機，安慰劑對照試驗中，總共收錄28項試驗。其中12 項試驗收錄1367 名女性，將β-agonists與安慰劑進行比較，48小時內使用β-agonists組中，早產婦女人數減少(RR 0.68, 95% CI 0.53-0.88；10個試驗，1209名女性)，且7天之內的分娩人數下降 (RR 0.80, 95% CI 0.65-0.98；5項試驗，911名女性)。而新生兒產生呼吸窘迫綜合症沒有顯著差異 (RR 0.87, 95% CI 0.71-1.08；8個試驗，1239名嬰兒)，新生兒死亡率也無顯著影響 (RR 0.90, 95% CI 0.27-3.00；6個試驗，1174 名嬰兒)。常見的副作用包括震顫 (39% *vs*. 4%) 、心悸 (18% *vs*. 4%)、呼吸急促 (15% *vs*. 1%) 和胸部不適 (10% *vs*. 1%) 等。

為預防或降低使用β-agonists類藥品風險，使用前應先確認孕婦狀況，並遵守以下規定：(一) 禁用於孕期小於22週者；(二) 禁用於嚴重肺動脈高壓 (可能出現肺水腫) 或心臟疾病 (例如：主動脈瓣狹窄或心肌功能異常等)；(三) 審慎評估使用本藥品之效益大於風險，且於用藥期間應嚴密監視母親及胎兒發生心血管相關不良反應之風險，尤其是長時間的使用 (超過48小時)；(四) 應注意體液平衡及心肺功能，避免肺水腫及心肌缺血風險。

早產是懷孕時常見的臨床問題，專業醫療人員應權衡孕婦和胎兒的實際情形評估使用安胎藥品的利弊，並應遵守用藥規定，以降低發生不良反應之風險。

參考資料：

1. Neilson JP, West HM, Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2014; CD004352.
2. PRAC. PRAC recommends restricted use of short-acting beta-agonists in obstetric indicaitons. EMA; 2013.

用藥新警訊
Medication Watch

2021年9月藥物安全警訊

許櫻寶、周千瀅

表、美國FDA發佈藥物安全警訊

日期	摘要	說明
9/1	美國FDA發佈警訊，治療某些慢性炎症用藥JAK inhibitor (Janus associated kinase inhibitor) 恐增加心臟相關事件、癌症、血栓與死亡風險。	Tofacitinib (Xeljanz®、Xeljanz® XR)、baricitinib (Olumiant®) 及upadacitinib (Rinvoq®) 適用於治療某些嚴重慢性進展炎症疾病，tofacitinib為第一個於2012年獲得美國FDA核准的JAK inhibitor (Janus associated kinase inhibitor)，上述三者皆被核准單獨使用或與其它藥品併用於治療類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis, RA)，tofacitinib另可用於乾癬性關節炎 (psoriatic arthritis) 和潰瘍性結腸炎 (ulcerative colitis, UC)。美國FDA於首次核准tofacitinib時，要求製造商進行類風濕性關節炎患者使用methotrexate的安全性臨床試驗，評估使用tofacitinib兩種劑量 (核准治療RA劑量每日兩次5 mg，以及較高劑量每日兩次10 mg) 與同樣用於治療該疾病的腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 抑制劑相比，其對於心臟相關事件、癌症以及伺機性感染之風險。根據最終試驗結果顯示，接受兩種劑量tofacitinib治療的患者發生嚴重心臟相關事件 (例如心臟病發作、中風、癌症、血栓和死亡) 的比例較TNF抑制劑高。重要的是，服用兩種劑量tofacitinib治療的患者發生血栓和死亡率均較TNF抑制劑高，這與之前的期中報告結果顯示僅較高劑量存在此風險不同。其它JAK抑制劑雖尚未經大型安全性臨床試驗評估其風險，但具有相同作用機轉，因此美國FDA認為這些藥品可能具有相似風險，要求修訂此類藥品tofacitinib、baricitinib及upadacitinib的加框警語 (Boxed Warning)。另兩種JAK抑制劑ruxolitinib (Jakafi®) 及fedratinib (Inrebic®) 並不用於治療關節炎和其它炎症疾病，因此不屬於此次警訊對象。美國FDA提醒醫療人員，開立處方前應先評估患者用藥後的利益風險，尤其是目前或過去有吸菸習慣、具有其它心血管危險因子、罹患惡性腫瘤，以及除了完全治癒的非黑色素瘤皮膚癌以外有已知惡性腫瘤患者，且應限用於對一種或多種TNF抑制劑治療核准適應沒有效果或無法耐受者。美國FDA並呼籲病人應主動告知是否有吸菸習慣，或曾有過心臟病發作、其它心臟問題、中風或血栓等，服藥期間若有相關不適症狀，應盡速就醫。本院現有品項為Xeljanz® (tofacitinib) XR ER tab 11 mg、Olumiant® (baricitinib) tab 4 mg。