



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：李偉強 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

111年7月
第32卷第7期

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、周千滢、李婉詩、朱佩欣

版權所有
翻印必究

消息報導 News Watch

住院醫令新增Vancomycin 24-hr AUC (peak & trough) 醫囑功能

張立人、林家潔、王斯郁、張豫立

病人接受vancomycin治療需監測藥品血中濃度，以確認療效及避免腎毒性，本藥院內治療濃度監測 (TDM) 醫囑原僅有單一時間點監測之選項。由於美國醫院藥師協會、美國感染科學會、兒童感染症醫學會於2020年3月更新vancomycin用藥指引，對於疑似或確診嚴重抗藥性金黃色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 感染者，建議臨床療效指標為24小時之濃度-時間曲線下面積 (area under the concentration-versus-time curve, AUC) 與最小抑菌濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 之比值 (AUC/MIC)，理想療效範圍為400-600 mg·hr/L (預設MRSA對vancomycin MIC=1 mg/L)。故本部因應臨床需求，自2022年3月22日起於住院醫令系統新增監測「Vancomycin 24-hr AUC (peak & trough)」醫囑項目。

此組套內含vancomycin AUC-peak與vancomycin AUC-trough兩項抽血項目之醫囑輸入頁面 (如圖1)，於vancomycin AUC-peak頁面輸入：①給藥劑量、給藥間隔、預定給藥時間、輸注時間 (預設1小時)。②點選確認後，程式會以相同資料自動代入vancomycin AUC-trough醫囑輸入頁面，再次點選確認。③為確保AUC計算正確性，系統將依醫師輸入之預定給藥時間自動代入預檢日期時間 (peak為預定給藥時間加輸注時間再加上1小時；trough為預定給藥時間加一個給藥間隔再減去30分鐘)，醫師亦可依照臨床需求手動修改預檢日期時間，惟若超出預定給藥時間前後一個給藥間距則由系統警示攔截，並引導修正該抽血醫囑。醫囑開立完成後將同步將完整資訊呈現於條碼輔助檢體採集

作業系統 (BCST)，提供護理師正確抽血時間之依據 (如圖2)，以確保最終AUC計算正確。檢驗值報告內建AUC計算連結，點選後可自動產生計算結果，同時提供建議治療範圍及參考文獻，醫師可快速依試算結果和臨床病情斟酌調整給藥劑量 (24-hr AUC與每日總劑量成正比)。

本功能藉由便捷的醫囑開立模式，友善的防護機制及智慧運算AUC結果，有效提升治療監測品質，促進病人用藥安全。謹此特別感謝院部長官支持、醫檢部、資訊室與相關臨床部科協助，使相關功能順利上線。

參考資料：

1. Rybak MJ, Le J, Lodise T 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



圖1、Vancomycin濃度監測醫囑開立畫面



圖2、Vancomycin濃度監測醫囑於條碼輔助檢體採集作業系統 (BCST) 呈現畫面

Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Soci-

ety of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health Syst Pharm 2020;77:835-64.

藥品新知

Drug Update

Brexipiprazole用於思覺失調症

陳靜玫

依全民健保資料庫分析，因精神相關疾病就醫人數110年達145.4萬人，較十年前成長54.8%，年成長率約3.3-6.6%，而領有慢性精神病重大傷病卡近20萬病人中，約有50%為思覺失調症病人，初次發病年齡通常為青少年時期，罹病時可能出現正向症狀，如幻覺、譫妄、缺乏語言邏輯組織等，亦可能產生負向症狀，如社交冷漠、對事物缺乏興趣等，有些病人則伴隨情緒方面的症狀，主要治療方式包含藥物治療、心理治療跟復健治療等，其中藥物治療主要以抗精神病藥物 (antipsychotics) 為主，依作用機轉分為第一代及第二代，第一代又稱傳統型抗精神病藥物 (typical antipsychotics) 以多巴胺受體拮抗為主，較容易出現靜坐不能、肌肉僵硬、運動困難等錐體外症候群，而第二代非典型抗精神病藥物 (atypical antipsychotics) 與第一代相比較不易發生錐體外症候群等副作用，但較易導致體重增加、血糖或血脂異常等代謝方面的問題，因此開發療效較佳並減輕副作用的藥品為近年來研究趨勢。

Brexipiprazole於2018年3月經衛福部食藥署核准用於思覺失調症，屬於第二代抗精神病藥物，目前已知其具有5-HT_{1A}、D₂受體的部分致效活性及5-HT_{2A}受體的拮抗作用，對於減輕思覺失調症病人的精神症狀在1310位受試者、為期6週的臨床試驗中被證實具有顯著效果，另外也在收錄1046位受試者、為期6週的臨床試驗中發現合併使用brexpiprazole與抗憂鬱藥，能夠減輕重度憂鬱症病人的憂鬱症狀，而因brexpiprazole與aripiprazole的結構相似，在临床上時常被拿來比較，2016年一篇回溯性研究顯示brexpiprazole的D₂受體致效活性較aripiprazole弱，故有較少的內在活性 (intrinsic activity)，且其5-HT_{1A}和5-HT_{2A}的受體親和性較aripiprazole強，這些差異促使brexpiprazole具有較好的服藥耐受性，且較少出

現靜坐不能與錐體外症候群等副作用，對於負性症狀的病人效果很好。成人的起始劑量為前4日每日使用1 mg，第5日開始可上調至2 mg，並依病人的耐受性與臨床反應，可於第8日將劑量調整至上限4 mg，中重度肝功能不全 (Child-Pugh score ≥ 7) 或中重度及末期腎功能不全 (Ccr < 60 ml/min) 的病人，其每日最大建議劑量為3 mg，可單獨或與食物併服。雖然常見的副作用發生機率並不高，但临床上仍須謹慎評估，中樞神經系統方面須注意靜坐不能 (4-14%)、頭痛 (9%)、錐體外路副作用 (5-6%) 等；內分泌與代謝方面包含三酸甘油脂升高 (參考值: < 500 mg/dL: 8-13%; ≥ 500 mg/dL: $< 1\%$)、體重增加 (3-11%)、泌乳素增加 ($\geq 1\%$)；其他副作用為消化不良 (3-6%)、食慾增加 (3%)、便秘 (2-3%)、腹瀉 (2%)、泌尿道感染 ($\geq 1\%$)、震顫 (2-5%)、肌酸酐上升 (2-4%)、肌肉痠痛 ($\geq 1\%$)、鼻炎 (3-7%) 等。另外，brexpiprazole可能會增加心血管事件，如暫時性腦缺血 (TIA)、中風等，特別是患有失智相關精神疾病的老人，此外，對於青少年可能會造成自殺想法或行為的風險增加，故特殊族群及相關禁忌症的病人務必小心使用。

藥品對每個人的效果不盡相同，特別是精神科的藥物更是需要進行個人化的評估再開立，故擁有多樣的治療選擇對精神疾病病人來說非常重要，雖然目前衛福部核可的適應症僅能用於治療思覺失調症，但美國FDA已核准作為重鬱症的輔助治療，其它用途也在進行臨床試驗當中，能夠預期未來在临床上的使用將更加廣泛，相信有了brexpiprazole的加入，對精神疾病病人而言，在治療上也多了一個較少副作用的用藥選擇。

參考資料：

1. 藥品仿單
2. Stahl SM. Mechanism of action of brexpiprazole: comparison with aripiprazole. CNS Spectr 2016; 21:1-6.

表、本院同類藥品比較

學名	Brexiprazole	Aripiprazole
英文商品名	Rexulti®	OTSUKA Abilify®
中文商品名	銳思定	安立復
規格/含量	2 mg/tab	5 mg, 15 mg/tab; 400mg/syringe
用法用量	2-4 mg QD Max: 4 mg	10-15 mg QD Max: 30 mg
適應症	思覺失調症	1. 成人和青少年 (13-17歲) 的思覺失調症 2. 成人和兒童 (10-17歲) 的雙極性疾患之躁症發作及混合型發作，可單獨使用或作為鋰鹽或 valproate 的輔助治療 3. 第一型雙極性疾患維持治療之鋰鹽或 valproate 的輔助治療 4. 重鬱症之輔助治療 5. 兒童 (6-17歲) 的自閉性疾患伴隨之急躁易怒 6. 妥瑞氏症
是否有長效針劑	否	是，Abilify Maintena 400 mg/syringe，每月施打一次
肝/腎功能調整劑量	中重度肝功能 (Child-Pugh score ≥ 7) 或腎功能不全 (Ccr <60 ml/min): 每日最大劑量3 mg	不需調整
起始作用時間	1-2 週	
生體可用率	95%，食物不影響吸收	87%
蛋白結合率	> 99%	$\geq 99\%$
內在活性	較低	較高
5-HT1A及5-HT2A	較高	較低
受體親和力		
代謝	CYP3A4、CYP2D6	
排除	糞便46%、尿液25%	糞便55%、尿液25%
半衰期	91 hr	75 hr
懷孕/哺乳	無法排除對胎兒或嬰兒造成的風險，應權衡利弊後再使用	

藥品交互作用

Drug Interaction

疑似Paxlovid® 引起Tacrolimus血中濃度過高

翁如潔

案例：38歲女性因兒童類風濕性關節炎 (juvenile rheumatoid arthritis) 合併末期腎臟病而洗腎，前後於2003、2008年接受腎移植，於本院門診長期領用免疫抑制劑Prograf® (tacrolimus) 3 mg q12h po、

Cellcept® (mycophenolic acid) 250 mg q12h po、prednisolone 5 mg qod po。Tacrolimus血中濃度長期控制於4-6 ng/mL，2022年5月14日之tacrolimus血中濃度為5.5 ng/mL，crea 0.82 mg/dL，Ccr 69 ml/min。同日因新冠肺炎

(coronavirus disease 2019, COVID-19) 確診，考量該病人具慢性病史故收住院並開立口服抗病毒藥Paxlovid® (nirmatrelvir 300 mg+ritonavir 100 mg) bid po。5月16日監測tacrolimus血中濃度驟升為48 ng/mL，立即停用Prograf®。5月18日再次監測tacrolimus血中濃度為47.4 ng/mL，評估病人COVID-19症狀輕微且胸部X光無顯著變化，然對照4月25日單次尿蛋白檢驗（尿液白蛋白除以肌酸酐比值）從<0.138上升至0.813（參考值：<0.2）。為避免交互作用導致tacrolimus濃度上升而進一步損害腎功能，停用Paxlovid®。之後每日監測tacrolimus血中濃度逐日下降，5月23日之tacrolimus血中濃度為3.5 ng/mL，恢復使用tacrolimus 2 mg q12h po，於5月25日病況穩定後出院改門診追蹤。5月31日門診tacrolimus血中濃度為3.5 ng/mL，故醫師調整tacrolimus劑量至3 mg q12h po，6月28日回診追蹤之tacrolimus血中濃度為4.8 ng/mL，回復往常穩定控制範圍；腎功能crea 1.12 mg/dL，相較COVID-19確診前之腎功能基準略高。Tacrolimus血中濃度變化如圖。

機轉：Tacrolimus屬calcineurin inhibitor免疫抑制劑，常用於器官移植預防排斥，其主要經由肝臟cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) 代謝，亦為P-glycoprotein (P-gp) 受質。Paxlovid® (nirmatrelvir 300 mg+ritonavir 100 mg) 為複方口服抗病毒藥品，適用於發病5天內且具有重症風險因子之輕度至中度COVID-19病人。其中nirmatrelvir為擬肽抑制劑 (peptidomimetic inhibitor)，藉由抑制新型冠狀病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) 之主要蛋白酶而抑制病毒複製，也是CYP3A4與P-gp的受質，必須與CYP3A4強效抑制劑如ritonavir併用提升血中濃度以達療效。故tacrolimus與Paxlovid®併用時，ritonavir會抑制CYP3A4與P-gp導致tacrolimus濃度上升。

建議：有一案例報告為34歲男性於9年前接受腎移植，穩定使用tacrolimus 2 mg q12h po，血中濃度介於4-6 ng/mL，crea介於1.2-1.5 mg/dL。因COVID-19確診使用Paxlovid® (nirmatrelvir 150 mg+ritonavir 100 mg) bid po，併用後2天tacrolimus血中濃度驟升

超過30 ng/mL。病人主訴噁心想吐，立即停用tacrolimus與Paxlovid®。停藥後8天tacrolimus濃度下降至8.8 mg/dL，恢復使用tacrolimus 2 mg q12h po。然病人腎功能急性損傷，停藥後8天之crea為1.79 mg/dL，後續tacrolimus血中濃度逐漸穩定，腎功能亦恢復基準。

另有案例報告為23歲女性於9年前接受腎移植，穩定使用tacrolimus 2 mg q12h po，血中濃度界於8-10 ng/mL，crea 0.9 mg/dL。COVID-19確診使用Paxlovid® (nirmatrelvir 300 mg+ritonavir 100 mg) bid po，並將tacrolimus劑量減少為0.5 mg q12h po，併用2天tacrolimus血中濃度驟升至48.5 ng/mL遂立即停用Paxlovid®。停用2天後，tacrolimus血中濃度達頂峰92.4 ng/mL，病人當時crea上升至1.3 mg/dL，遂降低tacrolimus劑量，並於停用Paxlovid®的第5天停用tacrolimus。兩藥皆停用2天後tacrolimus血中濃度降低至14.9 ng/mL。

美國移植協會 (American Society of Transplantation) 對於使用tacrolimus之器官移植病人感染COVID-19時若需選用抗病毒藥的建議如後：(1) 輕症且無需住院，若選用Paxlovid®則需停用tacrolimus，後續若恢復用藥需監測血中濃度以調整劑量；現有臨床研究顯示molnupiravir用於此族群之療效不佳，故不建議選用。(2) 若不選用口服抗病毒藥品治療者，可依現行實證資料與給付規定選用remdesivir。

參考資料：

- Prikis M and Cameron A. Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) and tacrolimus drug-drug interaction in a kidney transplant patient with SARS-2-CoV infection: a case report. *Transplant Proc* 2022;54:1557-60.
- Berar Yanay N, Bogner I, Saker K, et al. Paxlovid-tacrolimus drug-drug interaction in a 23-year-old female kidney transplant patient with COVID-19. *Clin Drug Investig* 2022;42:693-5.
- American Society of Transplantation. AST statement on oral antiviral therapy for COVID-19 for organ transplant recipients. Accessed June 01, 2022.

