

成醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：沈 孟 儒
總編輯：鄭 靜 蘭
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

藥物不良反應報告： Terlipressin-induced skin necrosis

葉品岑、陳弘益

案例

一位 60 歲男性患者，身高 161 公分，體重 75 公斤，BMI 28.9 kg/m²，具 tetracycline 藥物過敏史，無抽菸、喝酒及嚼檳榔等習慣。過去病史包括酒精性肝硬化(Child Pugh C，合併肝性腦病變、凝血功能障礙和低白蛋白血症)以及慢性阻塞性肺病—氣喘重疊症候群(Asthma-COPD overlap syndrome)。

107 年 6 月 26 日，病人因腹脹情況加劇、解黑便及呼吸短促被送進急診，當時血壓掉至 85/43 mmHg，檢驗報告顯示有自發性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)感染，另外，病人發生急性腎衰竭(SCr:1.22→5.16mg/dL BUN:33→78mg/dL)，懷疑可能是因為肝腎症候群(hepatorenal syndrome, HRS)所導致，於是於在 6 月 27 日開始給予 terlipressin 1g Q6H 進行治療。開始施打 terlipressin 後，病患陸續發生腹瀉，在 6 月 28 日打完第三劑 terlipressin 後(當時腹瀉累積次數約 10 次)，病患下肢開始出現血泡並感到疼痛，經過評估後，懷疑可能是因為使用 terlipressin 造成的缺血性皮膚壞死，便於當天立刻停用 terlipressin，改為使用

octreotide 1 amp Q8H 治療 HRS，此外，醫師從 6 月 29 日開始給予 sildenafil 100 mg 0.25 tab QD，並同時加上 povidone iodine 10% 藥膏 2 q.s. PRN 治療病患的缺血性皮膚壞死，7 月 2 日到 3 日，病患皮膚壞死的情況漸漸改善，除了傷口本身不再呈現濕潤狀態，周圍皮膚壞死的面積也有慢慢縮小的趨勢，可惜病人整體狀況越來越差，7 月 4 日發生咳血、心房顫動合併快速心室反應及意識改變，雖然立即給予 amiodarone 治療，但病人隔天進入昏迷狀態，伴隨血便及發燒，最後於 7 月 8 日死亡，Terlipressin 引起皮膚壞死可能性，以 Naranjo scale 評分為可能(4 分)。

討論

Terlipressin 為半合成血管加壓素(Vasopressin)類似物，會於體內代謝形成 lysine 血管加壓素，和 vassopressin 相比，修飾結構後提高了對於 V_{1a} receptor 的作用，具有更強的血管收縮效果，且半衰期較長並可直接靜脈注射，因此目前廣為使用，主要用來治療食道靜脈曲張出血(esophageal varices bleeding, EV bleeding)，也可以用在肝硬化情況惡化所引發的腎細胞損傷、腎臟灌注不足的第一型 HRS。

Terlipressin 常見的副作用有：腹部痙攣、頭痛、腹瀉及高血壓等；缺血性皮膚壞死較為少見，雖然為數不多，但近年來有越來越多臨床人員開始注意到這個議題，根據

整理，多數案例使用正常建議劑量，約 0.5-2 mg Q4-6H，仍發生皮膚壞死情形，發生時間點常發生在使用 terlipressin 後 1 到 5 天內，常見的部位包括腹部、大腿、陰囊及趾頭，據臨床觀察，部份病患在產生皮膚壞死副作用前常會有多次腹瀉或是腹痛的情況，若病人開始使用 terlipressin 後發生上述症狀，也許可以做為是否需要停藥或是換藥的評估依據。大部份案例於停止使用 terlipressin 後，皮膚壞死的情況即可得到緩解並改善，但對於 HRS 的病患來說，通常會因為肝腎功能越趨惡化並引發其他併發症，而導致最終仍走向死亡。

使用 terlipressin 導致病人發生缺血性皮膚壞死的相關危險因子包括具有糖尿病病史、肥胖、腿部靜脈或瓣膜回流效率不佳、缺血性心臟病、自發性腹膜炎感染以及休克或血容積過少等，此案例病人則同時有肥胖、自發性腹膜炎感染和休克三項危險因子。目前機轉並不明確，但以上狀況大多和血液循環不佳有些許相關性，推測可能因此導致末梢組織無法接收到充足的血液，進而造成皮膚組織產生缺血性壞死。

使用 terlipressin 產生缺血性壞死副作用時，處理的第一步驟為立刻停藥，並且盡快處理傷口，多數案例可自行恢復，若皮膚壞死過於嚴重或不見好轉，雖然目前並無明確證據指出哪些藥物可用於治療此副作用，但曾有兩則案例利用 sildenafil 能使血管擴張的特性來治療皮膚缺血性壞死，其中一則案例病患為 51 歲女性，以 terlipressin 4 mg/24 hr 治療 EV bleeding，使用至第 3 天，病患的腳趾頭開始產生發紺的現象，於是立即停用 terlipressin 並加上 sildenafil 50 mg BID，經過 3 天，病患的腳趾頭即有明顯的改善，並在 30 天後完全復原，雖然目前只有少數幾則案例報告，但未來或許可以當成其中一個治療

的選擇。另外，也有相關文獻指出將 terlipressin 從一般 IV bolus 改為 continuous IV infusion 能夠降低副作用發生的機率，但目前對於此說法仍有爭議，臨床上還是較常以 IV bolus 的方式進行注射。

至於該如何預防皮膚缺血性壞死發生，針對 HRS，病危的病人可使用的替代藥品有 norepinephrine 合併 albumin，非病危的病人在無法使用 terlipressin 時則可以 octreotide 或 midodrine 合併 albumin 做為替代藥品；針對 EV bleeding，可選擇 somatostatin 及其類似物 octreotide，或是和 terlipressin 同類的 vasopressin，雖然有上述替代藥品，但 terlipressin 在多數情況下仍為首選，尤其像 HRS 死亡率高的疾病，若因病人有危險因子就不用 terlipressin，很可能使死亡風險增加。因此，多監測病患的臨床症狀及發生副作用時立即停藥才是較理想且實際的方式。

結論

本案例的 Naranjo scale 總分 4 分，屬於可能。病人於 terlipressin 使用後第 2 天引發皮膚缺血性壞死副作用，停藥約 4-5 天後病患皮膚狀況漸漸好轉，但最後仍因其他併發症，包括出血、呼吸困難及昏迷而致死。

回顧此期間患者之治療用藥，有可能引起皮膚壞死副作用的藥品為 norepinephrine 及 terlipressin，雖然 norepinephrine 無法完全被排除，但依照過往的案例分析，本案病人不管是副作用發生的時間點或是持續的時間都和 terlipressin 較符合，故判斷此次不良反應較可能由 terlipressin 所引起。

針對具有使用 terlipressin 導致發生缺血性皮膚壞死相關危險因子的病人，在臨床上應該更注意且更積極進行監測，進一步達到預防的效果。

參考資料

1. Product Information GLYPRESSIN® Solution for Injection Drug information. (Accessed 02/25, 2019, at <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-terlipressin-acetate-121126-pi.pdf>)
2. Greenberg A. Kidney Int. 2006 ;69(12):2124-30.
3. Phulen Sarma et al. J Pharmacol Pharmacother 2018;9:76-85.
4. Bañuelos Ramírez DD et al. Reumatol Clin. 2011;7(1):59-60.
5. Cavallin M et al. Hepatology. 2016 ;63(3):983-92.