

# 成大醫院藥誌

## Pharmacy Forum

發行人：林炳文  
總編輯：周辰熹  
主編：藥品諮詢組  
地址：台南市勝利路 138 號  
電話：(06)2353535 轉 2515  
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>  
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

### 院內嚴重藥物不良反應通報 案例之探討

蕭淑華、高淑敏

#### 前言

藥物不良反應 (Adverse Drug Reaction, ADR) 一直是醫療院所評鑑之重點項目。由於藥物不良反應是在正確診斷、使用正確藥品及劑量下所發生，因此不是所謂的醫療疏失。成大醫院自 98 年開始執行網頁通報，當臨床疑似藥物造成的不良反應時，醫療人員皆可上網通報，並由藥師進行評估與追蹤。對於嚴重且具教育意義的 ADR 通報案例，進行定期之檢討並加強宣導，希望院內同仁透過經驗分享，以提高對 ADR 的警覺性，減少不必要的藥物傷害。

依據病人安全委員會 98 年第 4 次會議通過執行「禁止醫師開立」之規定，即病人使用藥物發生極嚴重 ADR，經藥師評估後應「禁止醫師開立」的藥物，將登錄於病人之過敏記錄檔，當醫師再處方該藥品時，電腦即自動檢核該病歷號禁止開立此藥物。自 98 年開始經由[網頁通報]方式以來，98 與 99 年共有 821 件通報案例，其中已執行「禁止醫師開立」之案例共有 36 例。其中 5 例懷疑是 Carbamazepine C.R 引起之過敏性症候群 (Drug Hypersensitivity Syndrome, DHS) 或 (Stevens-Johnson Syndrome, SJS)；4 例懷疑是 Sulfamethoxazole/Trimethoprim (Baktar)

引起之 DHS；2 例懷疑是 Allopurinol 引起 DHS 或 SJS；3 例懷疑是 Oxaliplatin 引起 DHS 或 anaphylactic shock；2 例懷疑是 Phenytoin 引起 DHS 或 SJS 以及 2 例懷疑是 Cefazolin 引起 anaphylactic reaction 等 (見表一)。此外，以下將探討院內通報之案例，提出值得注意的議題供醫療人員參考。

#### 藥物過敏性症候群

已執行「禁止醫師開立」之案例中，有 10 例為 DHS 個案。DHS 是一種特殊的藥物不良反應，通常並非於用藥後立即產生，而是在使用藥物後 1 至 8 週才發生。由於病患發生 DHS 的臨床表徵相當多樣化及複雜，常使醫療人員易與疾病混淆而延誤治療。若未能及時停藥，此傷害很可能危及病人生命。DHS 的特點是病人一開始會出現發燒的情形，同時 90% 以上會伴隨著皮膚病變 (輕微者可能只是出現紅疹，但嚴重者可能發展成多型性紅斑、SJS 或 TEN 之毒性表皮壞死)。另外約有 70% 病患可能出現淋巴病變與喉嚨發炎；除此之外，經常造成多重器官病變，包括肝臟 (肝炎)、腎臟 (腎炎)、血液 (血液惡病質)、肺臟 (肺炎) 與肌肉，其中肝炎是最為常見的併發症，約佔 50%。由此可知，病患的臨床表徵相當複雜及多樣性，醫療人員因而難以及時鑑別診斷，停止用藥。據文獻報導，有些病人在停藥後，病程仍持續惡化；臨床上若能及早停藥，大多數案例不至於會衍生嚴重的併發

症而造成死亡。若未及早診斷並停用相關藥物，其死亡率約為 10-20%。目前已知會引起 DHS 之藥物，主要是具有芳香環結構之抗癲癇藥物（如：Phenytoin、Carbamazepine、Primidone 與 Phenobarbital），但其他藥物如 Sulfonamides, Dapsone, Minocycline, Terbinafine, Azathioprine, Allopurinol, Gold derivatives, Cyclosporines, Captopril, Diltiazem, Felbamate, Metronidazole, Non-steroidal anti-inflammatory drugs 與 Anti-retrovirals 等藥物，亦會產生過敏性症候群。引發此副作用的機轉，目前尚未完全明瞭。一般推測有下列幾種可能：病人本身對藥物代謝物之解毒途徑不足或有遺傳性缺陷，或是有病毒的合併感染，特別是一種被激活的人類皰疹病毒 6（HHV6），被懷疑可能有相關性。總言之，能影響 T 細胞反應的因素，就可能影響 DHS 疾病之發生。值得注意的是，曾對某藥物發生 DHS 的患者，若再次給藥，則發燒、皮膚疹與淋巴病變等症狀，幾乎是服藥後立即發生，且反應可能更嚴重。因此當病患發生 DHS 時，應立刻停止懷疑之藥物，也不應再次投予。因 DHS 對病患可能產生嚴重的傷害，雖然其發生率並不高，但醫療人員仍應對此類 ADR 特別留意。唯有及早發現並立即停藥才能使 DHS 的傷害減至最低。院內通報 DHS 案例中，被懷疑的藥物有 Carbamazepine（2 例）與 Phenytoin（1 例）、Allopurinol（2 例）、Baktar（3 例）、Oxaliplatin（2 例）與 Sulindac（1 例）。

### 雙磷酸鹽藥物引發下顎骨壞死

雙磷酸鹽藥物所引發下顎骨壞死（Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws），簡稱 BRONJ。目前有幾個通報案例，疑似使用雙磷酸鹽藥物如：Alendronate、

Pamidronate、Zoledronic acid 而引起下顎骨壞死。雙磷酸鹽類藥物（bisphosphonates）是治療骨質疏鬆症的首選藥物，藉由與骨骼中之氫氧基磷灰石（hydroxyapatite）結合，抑制破骨細胞（osteoclast）的活性，以減少骨骼之溶蝕作用（bone resorption）。此類藥物之前被認為是安全性極高的藥物，但在 2003 年首次被報導會引起下顎骨壞死（osteonecrosis of jaw, ONJ）的 ADR 後，其安全性開始受到質疑。刊載在 2006 年新英格蘭醫學期刊（New England Journal of Medicine, NEJM）作者 Bilezikian 的評論認為：注射雙磷酸鹽藥物引起下顎骨壞死風險較高，口服雙磷酸鹽藥物的風險則很低。然而 2009 年 Sedghizadeh 等學者在研究中卻發現：208 位服用 Alendronate，平均 73 歲的女性患者，有 66 位曾經拔牙；其中有 9 位罹患 ONJ，包括 4 位是在拔牙處發生，5 位是在裝假牙處發生潰瘍，其罹患率約 4%（9/208）；相較於 4,384 位沒有服用 Alendronate 的拔牙患者中，沒有發生下顎骨壞死的個案。雖然 9 位罹患下顎骨壞死的患者有其他致病因素，包括第 2 型糖尿病、高血壓、高膽固醇、使用類固醇治療以及化療等，但仍無法排除 bisphosphonates 可能引起 ONJ 的關連性。Sedghizadeh 等學者提出警告，服用 Alendronate 和其他雙磷酸鹽藥物的患者可能會罹患下顎骨壞死，尤其是進行牙齒處置時，會增加發生的風險。

目前院內雙磷酸鹽類藥物包括：Alendronate（Fosamax Plus）、Ibandronate（Bonviva）、Pamidronate（Aredia）、Zoledronic acid（Zometa）等 4 種。建議醫生開立上述藥品時，應告訴病人有關顎骨壞死的風險。病人使用雙磷酸鹽類藥物期間，應定期（約半年）作口腔檢查，並且維持良好的口腔衛生。如果需進行任何牙科手術，應先告知牙

醫師正服用此藥。除了下顎骨壞死之 ADR 外，另美國 FDA 亦提出警告：這些藥物也可能會引起心房顫動（atrial fibrillation）。近來有一案例，疑似長期使用雙磷酸鹽類藥物而導致股骨之轉子骨下骨折（subtrochanteric fracture）。當然，這樣的相關性尚需更多的臨床觀察及研究加以証實。

### 藥物引起嚴重低血糖昏迷

因 ADR 導致住院之案例中，發現有不少個案是糖尿病患者使用降血糖藥物與胰島素之後，因減少進食、延後進食或增加運動量，而發生嚴重低血糖昏迷導致住院。這些個案使用的藥物有 Sulfonylureas（Glibenclamide, Glidiab, Glimepiride, Gliclazide）、Meglitinides（Repaglinide, Nateglinide），所以糖尿病患者低血糖之衛教是非常重要的課題。此外，有兩案例是藥物併用降血糖藥物，因藥物交互作用而造成低血糖案例：(1) 糖尿病患者因感染而使用 Quinolones 類抗生素（如 Ciprofloxacin、Levofloxacin 與 Moxifloxacin 等），因藥物交互作用可能引起血糖不穩定（高血糖或低血糖）。所以若有其他可替代抗生素，應儘可能避免使用 Quinolones，或絕對必要使用時，亦應加強衛教病人測量血糖的重要性，以避免發生低血糖之危險。(2) Repaglinide（Novonorm）與 Gemfibrozil（Lopid）併用造成嚴重低血糖。糖尿病病人因常伴隨血脂異常，而合併使用 Fibrates 類藥物。歐洲共同體藥物評審委員會（EMA），根據一篇 Niemi 等學者的研究報告及 5 例嚴重低血糖 ADR，於 2003 年 5 月將 Repaglinide 與 Gemfibrozil 併用列為禁忌。FDA 先提出警告，而後亦將兩藥物併用列為「禁忌」。衛生署也發文提醒醫療人員注意「Repaglinide 與 Gemfibrozil 併用屬於使用禁忌」，並要求廠商於仿單中增加此項警語。Repaglinide（Novonorm）為刺激胰臟  $\beta$  細胞

分泌胰島素之短效口服降血糖藥，用於控制飯後血糖；主要經肝臟 CYP2C8 及 3A4 酵素代謝。Gemfibrozil 為 Fibrate 類降血脂藥，為 CYP2C8 酵素之抑制劑。研究發現，健康受試者同時服用 Repaglinide 及 Gemfibrozil 兩藥品，Repaglinide 之最高藥品血中濃度增加 2.4 倍，半衰期由 1.3 小時延長至 3.7 小時，藥品濃度時間曲線下面積（Area under the concentration-time curve, AUC）增為原來的 8.1 倍。所以兩者併用可能會提高及延長 Repaglinide 降血糖的作用，造成嚴重低血糖的危險。目前院內電腦檢核系統已建置「限制」之功能，醫囑無法同時開立此兩藥物。此外，Repaglinide 與 CYP3A4 代謝酵素的抑制劑併用（例如：Clarithromycin、Itraconazole 及 Ketoconazole），可能也會造成嚴重低血糖的危險。

### 抗癲癇藥物與抗生素之交互作用

此類 ADR 是因發生藥物交互作用，造成患者原本治療藥物血中濃度降低，而使疾病再復發。院內有一通報案例，病人之癲癇原使用 Valproic acid（VPA）控制良好（血中濃度在療效範圍 50-100  $\mu\text{g/ml}$ ），但卻因感染疾病使用 Meropenem 治療，結果在併用數天後，病人因 VPA 血中濃度大幅降低導致痙攣發作。所以 VPA 與 Carbapenem 類抗生素如：Imipenem/cilastatin（Tienam）、Meropenem（Mepem）及 Ertapenem（Invanz）應避免併用。

根據個案報告資料，病人體內 VPA 濃度在併用 Carbapenem 類抗生素數天內，就可能低於治療濃度。根據 Spriet 等人的研究結果顯示，39 位患者併用 Meropenem 及 VPA，在 24 小時內，平均 VPA 血中濃度降低 66%。依多數研究報告資料，併用 1 天以上，就可能導致病人 VPA 血中濃度大幅降低。停止併用

表、98-99 年已執行"禁止醫師開立"案例

| 懷疑藥物                                        | 臨床表徵                                        | 懷疑藥物              | 臨床表徵                     |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|--------------------------|
| Allopurinol (3 例)                           | SJS, DHS                                    | Meperidine        | Anaphylactic shock       |
| Baktar (4 例)                                | DHS, Acute hepatitis with fever             | Methimazole       | Agranulocytosis          |
| Benzbromarone                               | Skin rash and increased liver enzymes       | Metronidazole inj | Polyneuropathy           |
| Carbamazepine C.R (5 例)                     | DHS, SJS                                    | Oxaliplatin       | Anaphylactic shock       |
| Cefazolin (2 例)                             | Anaphylactic Reaction                       | Oxaliplatin (2 例) | DHS                      |
| Cefpirome                                   | Anaphylactic Reaction                       | Phenytoin (2 例)   | DHS, SJS                 |
| Cephalexin                                  | Anaphylactic shock                          | Riluzole          | Hepatic impairment       |
| Cisplatin                                   | Hypersensitivity reaction                   | Sulindac          | DHS                      |
| Erythromycin                                | TEN                                         | Tazocin           | SJS                      |
| Isoflurane<br>Succinylcholine<br>Desflurane | Malignant hyperthermia                      | Telebrix 35       | Anaphylactic shock       |
| Isoniazid (2 例)                             | Acute Hepatitis, Acute renal failure, Edema | Zoledronic Acid   | Osteonecrosis of the jaw |
| Lamotrigine                                 | SJS                                         |                   |                          |

後，也須至少 2 天，甚至長達 10 天以上，VPA 血中濃度才能回復至治療濃度。因 VPA 主要由肝臟代謝，藉由 uridine 5'-diphosphate-glucuronosyltransferase (UGT) 催化葡萄糖醛酸反應 (glucuronidation) 將 VPA 接上 glucuronic acid 成為 VPA-Glu (valproate-glucuronide) 的親水性代謝物，再經由腎臟排除；代謝物 VPA-Glu 可再經  $\beta$ -glucuronidase 水解成 VPA。經動物實驗研究，推測 Carbapenem 類藥品減少 Valproic acid 血中濃度之機轉，可能是經由：(1)活化 UGT，加速 VPA 代謝成親水性 VPA-Glu，經由腎臟排除。(2)減少  $\beta$ -glucuronidase 之產生，而抑制 VPA-Glu 水解成 VPA，減少 VPA 血中濃度。(3)抑制紅血球上 MRP 4 (Multi-drug resistance-associated protein 4) 之運輸，將 VPA 留在紅血球內，使無法回到血漿，最後造成 VPA 血中濃度降低。以上機轉為動物實驗研究之結果，但在人體內 Carbapenem 是如何影響

Valproic acid 使其濃度下降，還需要更多臨床研究加以證實。

目前院內 Carbapenem 類藥物均有此交互作用的報告。所以當兩者必須併用時，醫師需增加 VPA 血中濃度監測頻次，必要時須增加 VPA 之治療劑量。若無法更換其他種類抗生素且病患癲癇亦難以控制時，建議改用其他類抗癲癇藥物來治療。

## 結論

藉由建構簡便的 ADR 通報網頁，利於同仁通報；院方給予獎勵 ADR 通報之措施，鼓勵同仁參與；加強宣導 ADR 通報之方式與目的，讓同仁瞭解通報 ADR 之意義；舉辦 ADR 個案討論會、通報個案及藥師評估結果之彙整報表，置於網頁供查詢，分享同仁臨床經驗。透過上述措施，希望能提醒醫事專業人員小心監測病患給藥後的反應，讓我們為病人的用藥安全盡到把關的責任。

## 參考文獻

1. 紹愛玫、徐麗娟。Repaglinide 與 Gemfibrozil 合併用藥須知。Drug Safety Newsletter. 2003; Sept. Vol. 3.
2. Sullivan JR, Shear NH. The drug hypersensitivity syndrome: What is the pathogenesis. Arch Dermatol. 2001; 137: 357-64.
3. Parish P, Sedghizadeh et al. Oral biphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: An institutional inquiry. J Am Dent Assoc. 2009; 140(1): 61-6.
4. Spriet I, Goyens J, Meersseman W, et al. Interaction between valproate and meropenem: a retrospective study. Ann Pharmacother. 2007; 41:1130-6.