



藥物安全簡訊

Drug Safety Newsletter



全國藥物不良反應通報系統
National Reporting System of Adverse Drug Reactions in Taiwan

2007.Dec. Vol.20

本期內容

最新消息

藥物安全資訊.....	2
一、藥品安全資訊.....	2
二、醫材安全資訊.....	5
國內藥物不良品回收事件.....	11
醫材回收事件.....	11

專題報導

ADR 通報之藥品分析-配西汀 (Meperidine)	12
藥物引發之肝毒性-案例分析	20

財團法人藥害救濟基金會
Taiwan Drug Relief Foundation

全國藥物不良反應通報中心
National Reporting Center of Adverse Drug Reactions in Taiwan

最新消息

藥物安全資訊

全國藥物不良反應通報中心

一、藥品安全資訊

1. 衛生署提醒：由於 mycophenolate 成分藥品可能增加流產及胎兒先天性異常之風險，孕婦應避免使用（2007 年 10 月 30 日刊於 ADR 網站）

美國食品藥物管理局 (FDA) 於 2007 年 10 月 30 日發布含 mycophenolate mofetil 成分藥品之用藥安全資訊。依據 United States National Transplantation Pregnancy Registry 之上市後安全資料顯示及上市後之不良反應報告，婦女於懷孕期間服用含 mycophenolate 成分藥品之懷孕等級將由原來 C 級（無法排除對胎兒的危害）改為 D 級（有證據顯示對胎兒會造成傷害）。其因於懷孕前期使用該藥品可能造成流產及增加先天性異常之風險，特別是外耳、臉部異常（包括顎裂及兔唇），及上肢、心臟、食道和腎臟異常。

衛生署核准含 mycophenolate 成分藥品之許可證有 5 張，衛署藥輸字第 021757, 024215 及 024623 號山喜多 (Cellcept) 膠囊 250 公絲、膜衣錠 500 公絲及注射劑 500 毫克，所核適應症為「與 cyclosporin 和類固醇合併使用，以預防或緩解腎臟移植之急性器官排斥、預防心臟和肝臟移植之急性器官排斥」；及衛署藥輸字第 023737, 023738 號睦體康 180, 360 公絲腸衣錠，所核適應症為「併用以 cyclosporin 的微乳劑型(microemulsion)和皮質固醇以預防腎臟移植病患之患性排斥現象發生」須醫師處方使用，該許可證持有藥商將於近日向本署提出仿單更新之申請，衛生署亦會加強監視該藥品之用藥安全。

衛生署呼籲醫師為婦女病患處方該藥品時，應小心注意病患是否懷孕，及中止或停止治療時須提醒病患於 6 週內應避免懷孕。

摘自：http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/CellCept_dearhcpt07.pdf

2. 衛生署提醒：醫師使用抗血栓溶解藥物 aprotinin，應小心避免發生大出血之情形（2007 年 11 月 06 日刊於 ADR 網站）

美國 FDA 於 2007 年 11 月 5 日要求拜耳公司暫停供應含 aprotinin 成分藥品。二週前 FDA 曾要求拜耳公司就 BART 臨床試驗停止繼續收受試者，該臨床試驗的執行目的係欲證明 aprotinin 是否可降低心臟手術伴隨大出血的發生率，是否較優於其他抗血栓溶解藥品 epsilon-aminocaproic acid 和 tranexamic acid。現依美國 FDA 日前分析該臨床試驗之初步資料發現，aprotinin 可能較其他抗血栓溶解藥品 epsilon-aminocaproic acid 和 tranexamic

acid 有較高的出血機率而導致死亡，目前美國 FDA 已先要求廠商暫停供應，進行該藥品臨床上使用之風險與效益之整體評估，尚未作出進一步決定。衛生署核准該藥品（衛生署藥輸字第 021440 號，卡脈噴靜脈注射液/輸注液）之適應症為「預防心臟手術使用體外循環所造成之大出血」。

摘自：<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01738.html>

3. 衛生署提醒：使用抗精神病藥品 haloperidol 宜小心監視心臟不良反應（2007 年 11 月 14 日刊於 ADR 網站）

美國曾有病患使用抗精神病藥品 haloperidol 後發生QT波延長與 Torsades de Pointes 之嚴重不良反應，甚至危及生命，因此美國FDA要求含 haloperidol 成分藥品之仿單應加強刊載警語部分。新的仿單警語需刊載曾有病患接受 haloperidol 治療而導致QT波延長與 Torsades de Pointe 之發生，尤其是以靜脈注射方式給予病患治療，或是治療劑量高出建議劑量時，將增高其風險。

經查，衛生署核准含 haloperidol 成分藥品許可證共有66張，包括注射與口服劑型，所核適應症為：「躁病、精神病狀態、噁心、嘔吐、攻擊性與破壞性之行為障礙、舞蹈病」，均為需醫師處方使用之藥品。為加強病患用藥安全，衛生署將於近日針對該成分藥品之臨床效益與風險進行再評估，屆時將公告評估結果。

衛生署呼籲醫師在衛生署尚未有進一步評估結果之前，醫師為病患處方含 haloperidol 成分藥品時宜審慎評估其風險，並監視病患之心電圖。對於有下列情形之病患更應小心使用本藥品，包括：電解質不平衡（特別是低血鉀及低血鎂）、心臟功能不正常、甲狀腺功能低下、或有QT 波延長的家族史、服用其他可導致QT 波延長的藥品。

摘自：<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/haloperidol.htm>

4. 衛生署呼籲醫療專業人員應依所核准之適應症給藥途徑給藥（2007 年 11 月 15 日刊於 ADR 網站）

Midazolam 係苯二氮平衍生物（Benzodiazepines），衛生署核准其注射劑型之適應症為：「知覺鎮靜、急救加護病房鎮靜、麻醉誘導及維持、手術前給藥」，投藥途徑為靜脈或肌肉注射，在類別上屬於第四級管制藥品且限由醫師使用。衛生署特別呼籲，含 midazolam 成分藥品係強效鎮靜劑，需緩慢投藥且其劑量需依個體狀況（包括體質、年齡及併用之藥物）加以調整治療劑量。另外，衛生署提醒醫療人員及病患，使用含

midazolam 成分藥品可能引起中樞或周圍神經系統與精神性失調（如：嗜睡、警覺性降低、精神錯亂、幻覺、頭痛、暈眩、運動失調等），其他可能引起之不良反應詳載於藥品仿單中。醫師為病患處方含 midazolam 成分藥品時宜謹慎監視病其可能出現之不良反應。

摘自：

http://drug.doh.gov.tw/bulletin_cnt.php?PHPSESSID=nussh074h50p084i1s2m2eec07&Pact=bulletin&id=202

5. 衛生署提醒：巴金森氏症治療藥物多巴胺促進劑可能引起不良反應（2007年12月10日刊於 ADR 網站）

多巴胺促進劑（dopamine agonist）是治療巴金森氏症（Parkinson's disease）之藥物之一。多巴胺（dopamine）是一種神經傳導物質，製造多巴胺之細胞退化，導致多巴胺分泌不足可能導致 Parkinson's disease，致使患者動作不協調，四肢顫抖或情緒異常等症狀，因此醫師多以多巴胺促進劑處方治療巴金森氏症病患，以補充其不足之多巴胺。國內教學中心醫院常用的多巴胺促進劑為 ropinirole hydrochloride（商品名：Requip，力必平）、pramipexole（商品名：Mirapex，樂伯克錠）、pergolide mesylate（商品名：Celance，協良行錠）等，衛生署核准該些藥品的仿單中均已載明「...以 dopamine 作用劑治療巴金森氏症患者，特別是在高劑量下，曾有增加性慾及產生病態性嗜賭之報告出現，一般為可逆現象，只要降低劑量或停藥，此副作用大多會消失...」。衛生署已行文各醫療機構、相關醫學會請其轉知所屬會員，提醒醫師為巴金森氏症病患處方多巴胺促進劑時，應審慎評估其用藥之風險效益，並告知病患，服藥後可能出現之副作用，倘若出現強迫行為等之副作用宜儘速回診處方醫師。國內目前尚無前述不良反應之案例，衛生署仍會加強監視 dopamine agonist 類藥品之用藥安全，並提醒藥商加強該類藥品可能出現之不良反應訊息之提供並嚴密監視。

摘自：

http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2_p01.aspx?class_no=25&level_no=1&doc_no=51973

6. 衛生署再次提醒醫師為病患處方抗癲癇藥物 carbamazepine 時應謹慎監視嚴重皮膚傷害之不良反應並注意患者是否為人類白血球抗原 HLA-B*1502 基因型陽性者（2007年12月14日刊於 ADR 網站）

美國 FDA 於 2007 年 12 月 12 日發布藥品安全資訊，癲癇治療藥物 carbamazepine 可能

導致史蒂文生氏強生症候群/中毒性表皮溶解症 (Stevens-Johnson Syndrome/ Toxic epidermal necrosis; SJS/TEN) 之嚴重皮膚過敏不良反應，尤其是帶有人類白血球抗原 HLA-B*1502 基因型之病患，這種人類白血球抗原的對偶基因多出現於亞洲人種，包括印度人。衛生署曾針對該藥品邀集專家進行再評估，基於該藥品之臨床效益仍高於其風險，因此衛生署於今年 9 月要求所有該成分藥品均應加刊相關注意事項，並嚴密監視其安全性。

衛生署核准含 carbamazepine 成分藥品核適應症為：「癲癇症 (Epilepsy)、三叉神經痛 (Trigeminal neuralgia)、腎原性尿崩症 (Diabetes insipidus, nephrogenic) 及雙極性疾患 (Bipolar disorder)」，有關其導致 SJS/TEN 之嚴重皮膚不良反應與人類白血球抗原對偶基因 HLA-B*1502 有關之藥物安全訊息，衛生署先於美國，早在 96 年 9 月 17 日發布新聞，並於 96 年 9 月 19 日公告 (衛署藥字第 0960329455 號公告) 含 carbamazepine 成分藥品仿單應加刊下述注意事項：「從回溯性研究報告得知，臺灣病患使用 carbamazepine 引起史蒂文生氏強生症候群/毒性表皮溶解症 (Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis, SJS/TEN) 之嚴重藥物不良反應與具 HLA-B*1502 基因型在統計學上有高度相關性 (Odds Ratio 為 1357, 95% C.I. 為 193-8838)，研究結果顯示帶有 HLA-B*1502 基因的病人服用 carbamazepine 發生 SJS/TEN 的風險較未帶有 HLA-B*1502 基因的病人至少高出 193 倍，而臺灣約有 5% 的人帶有 HLA-B*1502 基因，因此應小心使用本藥品」。衛生署呼籲醫師為病患處方含 carbamazepine 成分之藥品時，應謹慎評估其用藥之風險與效益。

摘自：<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/carbamazepineHCP.htm>

二、醫材安全資訊

1. 人工電子耳 (Cochlear Implants) 相關重要警訊 (2007 年 10 月 26 日刊於 ADR 網站)

2003 年 FDA 及 CDC 發表針對孩童接受人工電子耳後兩年的追蹤研究報告。這份研究顯示如果人工電子耳附帶有定位器，則孩童感染細菌性腦膜炎的機會高於植入無定位器人工電子耳的孩童或者未使用人工電子耳的孩童。

定位器 (positioner) 是一個小的橡膠楔子，它可幫助醫師將植入物固定在正確的位置。僅有 Advanced Bionics Corporation 販售具有定位器的植入物，而在 2002 年 7 月以後不再使用。

細菌性的腦膜炎是腦以及脊髓神經周圍的腦脊髓液受到嚴重的感染，可能致死。這份研

研究的來源在(NewEngJMed, 349.5: 435-445)。在2006年2月 FDA 與 CDC刊載小兒科的研究報告，標題為“Bacterial Meningitis Among Children With Cochlear Implants Beyond 24 Months After Implantation”，其中追蹤孩童兩年以上，在植入人工電子耳後兩年，感染腦膜炎的風險會增加。強調具有人工電子耳的孩童，持續監控中耳感染與腦膜炎徵象的重要性。並強調只要孩童有植入人工電子耳就需要監控。

近日 FDA 發覺在有兩名孩童在一年內植入帶有定位器的 Advanced Bionics 人工電子耳因腦膜炎死亡。他們兩位皆未遵照 CDC 建議的接種日程表，接受完整的疫苗接種。這兩名孩童分別是九歲以及十一歲，他們只完成了部分建議的二階段肺炎雙球菌預防接種（兩歲前為第一階段，兩歲後為第二階段）。這些孩童當中至少有一名是因為血清型（serotype）鏈球菌肺炎導致腦膜炎，這個狀況可以因接受完整的疫苗接種而獲得預防。約翰霍普金斯大學的 John Niparko 醫師最近針對大學內的人工電子耳使用者做了一項調查。調查發現在兩歲以下的人工電子耳使用者中，有 29% 的父母或者監護人並不清楚他們的小孩是否接種了疫苗。兩歲以上的病患中，有 43% 的比例未能清楚接種的狀況，且顯示其中的 12% 並未正確的接種。

本訊息主要是公告疫苗接種可減少危及生命風險的重要性。FDA 與（美國）CDC 及專業社團同聲請家長注意接種疫苗對於人工電子耳使用者的重要性。

FDA建議事項：

- 與醫師檢閱您小孩的接種疫苗紀錄（immunization records），確認所有適當的疫苗都已經接種。
 - 檢查患者對照美國 CDC 建議的接種紀錄，包括人工電子耳使用者應接受何種疫苗以及何時應接種疫苗。
 - 至美國 CDC 網站參閱接種建議。
- 對於有人工電子耳的孩童持續嚴密監控腦膜炎與中耳感染的狀況
 - 如果您小孩的植入物有定位器，風險會增加。
 - 如果您無法確認您小孩的人工電子耳是否有定位器，請與醫師聯絡。

如果患者有任何腦膜炎或者中耳感染的症狀，請立即與醫師聯絡。包括：發燒、頭痛、頸僵硬、噁心、嘔吐、易怒、畏光、倦怠感、神智不清、耳痛、聽力喪失、胃口不佳、提醒醫師您的小孩使用人工電子耳、謹慎地遵照醫師開立的抗生素處方，患者持續遵照處方服用抗生素是非常重要的，如此才能發揮藥效。

摘自：<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#cochlear>

2. 電子醫材設備清潔工作之注意事項 (2007年12月17日刊於 ADR 網站)

FDA 警訊摘要：在某些電子醫療設備使用過量的清洗及消毒液的危害；並建議避開這些危害的方法。FDA(美國食品和藥物管理局)、CDC(美國疾病管制局)、EPA(美國環境保護局)、OSHA(美國職業安全與健康部) 共同合作發展此一通告。

背景：當前的感染控制策略，主要是聚焦在，清洗及消毒經常接觸的，可能提供交互傳染的表面。

而受污染的表面可能包括：

- ◇ 血液或其它潛在傳染物質的表面及設備。
- ◇ 以戴有手套之手碰觸病患後碰觸之表面。
- ◇ 病患碰觸過後之表面及被浮質粒子及飛沫接觸過的表面或其鄰近的表面。
- ◇ 醫護人員對潔淨的狀態，不是很明確之表面。

污染物質可能包含： 血液、精液、陰道分泌物、呼吸的分泌物、排泄物、腦脊髓液、關節液、肋膜液、心包液、腹膜液、羊膜液、牙科處理的唾液、可能藏有潛在病原體之體液、明顯受血液污染的體液、無法或很難識別是否為體液之體液。

過去兩年，有關的聯邦機構已獲悉並共同合作指出關於不當的使用液體在電子的醫療設備上問題，包含設備起火及其它損害、設備故障、及健康照護人員的灼傷。這些問題包含輸液幫浦、呼吸器、病患控制之止痛幫浦、連續壓縮裝置幫浦、無線生理訊號發射及接收器、注射液加溫器、及嬰兒抗外展(anti-abduction)感知器。然而，此通告，不是僅限制在這些類型的設備；它可能是與任何未封口的電子電路或零件的設備有關：如電腦工作站、手提式的裝置及其它監測設備。設備故障可能引起病患生命的威脅：如藥物治療中輸入過量之劑量、喪失支持生命之藥物治療及病患呼吸之通氣。

上面所提問題的根本原因，很可能是電子電路被穿過設備外殼之消毒或清洗溶液腐蝕；健康照護工作人員常規性地，以消毒液噴灑設備外殼或以浸泡消毒液的毛巾包裹設備外殼。這些作法，通常與設備製造商的使用說明並不一致；設備製造商典型的設備外殼擦拭建議，是以軟布用溫和的洗潔劑及水弄濕擦拭。

建議：為避開上述危害，重新檢討在設備管理的設施政策並對管理上的關鍵任務指派責任。相關聯邦機構建議以下事項與設施設備管理方針結合：

● 確認此通告適用之設備

- 取得廠商之仿單、隨設備而附之說明書(如使用手冊)、及在廠商網站資訊。
- 重新審視有關設備受潮濕、浸沒或浸泡仿單上的警語、警告、注意事項。
如果發現任何這些狀況，那麼將此通告貼於該設備。
 - ◇ 重新審視廠商關於設備清洗保養的說明書並且確認所有工作人員都受過訓練，且將遵守這些用法說明。
 - ◇ 無論何時，盡可能保護設備避免受污染。
- 利用工程控制且小心操作以避免污染到設備；此類操作通常包含：
 - ◇ 設備在照護傳送期間，避免不必要的碰觸，尤其有污染的手或手套。
 - ◇ 把設備放在適當的位置，避免接觸到可預期的濺污。
 - ◇ 避免放置受污染的品項在未受保護設備表面上。
- 在預期可能用受污染的手碰觸到設備表面，或當噴濺接觸到設備表面無可避免時，可設防污染障礙物在設備表面上。
 - ◇ 如果懷疑設備有受微生物的污染，其可能造成在健康照護環境中，病菌傳播的風險（也就是需接觸的警示預防措施），實行以下步驟：
 - ✓ 依照設備廠商及清潔劑廠商說明書方式清潔設備表面。
 - ✓ 如果消毒是必須的，那麼與設備廠商諮詢及探討，改變策略，以避免設備潮濕。
- 確實黏貼所有化學藥品廠商的警告、警語、注意事項，並小心謹慎地遵循用法說明。
- 在消毒劑的使用上，廠商的用法說明為主要的資訊來源(所有相關聯邦規定、建議、及指引，都支持此立場)；該資訊包含，如何在設備使用消毒劑及完成消毒所需時間。
- 所有醫療設備及消毒劑廠商的管理，必須包含適當的產品使用說明；如果使用說明書中未包含設備或消毒劑，請由廠商處取得相關使用說明。
- 使用與標籤所提不一致的消毒方式，是違返聯邦法；此外，如果標示為浸沒式消毒劑被用擦的或噴灑的方式消毒，其可能達不到消毒的效果；尤其是未達建議使用狀況（如：要求接觸時間仍保持潮濕）。
 - ◇ 如果設備是被血液或其它其潛在傳染物質污染，該設備必須依照 OSHA 之規定，去污淨化。
- 依照設備廠商的指示清洗，以去除污物。

- 為徹底清洗及消毒，設備由工作中下線，可能是必須的。(參見：備註)

備註：

除清洗說明外，一些設備廠商的仿單，列出設備外殼可容忍之消毒劑，及使用者可使用在設備上消毒劑的標籤；FDA 允許這類的標示，因為對每一受管理器材提供特定的、目前所有相容的消毒劑說明書，其管理將過於繁重。

詮釋此類的標示及相關設備的消毒之聯邦規定及指引中，要求使用者了解感染控制原理及健全使用判斷。

標籤及規定之相關語言，考慮到使用者個別的情況，故意不設特定規格。相關聯邦機構不打算以此通告更改目前監管機構；取而代之的是，此通告打算闡明這些機構先前所發佈的聯邦規定及指引。

避免損壞設備最好的策略是，使用最小需求量之消毒劑，達到避免設備污染；使用控制工作習慣及建置防止污染之障礙在設備上，可避免設備的污染。健康照護機構內建置障礙避免設備污染，是被 OSHA 規定認可作為污染控制的方法，亦為 CDC 在環境傳染控制指引中所認可。在設備防止感染控制作業施行上，要讓在病患照護環境中，使所有微生物（包含抗藥性微生物，如抗萬古黴素有抗藥性腸球菌(VRE).)之污染減到最小。

OSHA 的血液感染性病原體標準【Bloodborne Pathogens Standard (29 CFR 1910.1030)】要求，在受污染設備上，使用適當的化學消毒劑。

OSHA 認為，如果一品項或表面有以下情況就是受污染的：有血或其它潛在感染物在上面或合理預期在涉及血液或其它潛在感染物接觸程序期間，被血液或其它潛在感染物污染。所有符合 OSHA”適當的”定義之消毒劑，包含，說明為了保持該設備品項或表面潮濕的詳細接觸時間。如果受污染設備，無法忍受暴露到此消毒液體之下，可能需要從使用中移開，另行特殊的處理。為避免電路潮濕，該受污染的設備外殼可能需先被拆解、清洗、及浸泡在消毒液中；而拆解過的電子醫療設備，在設備回到可重新使用之前，可能需要受過技術訓練的同仁或設備廠商的保養檢修。這過程，可能需要運送該設備受影響部分到另一場所。而健康照護設施必須依從 OSHA 處理、維修、或運送受污染設備之規定；此包含盡可能在運送前除去污物及將其標示為受污染的設備。一旦清洗完成，為了修理或準備運送到別的地方時，考慮運送安全，將設備打包。如果設備為消毒及檢修，而被送離現場；將標籤貼於該設備包裝上，以提醒相關處理人員，該設備可能含有聯邦及地方相關機關所規定之潛在的傳染物質。維修時，請按照廠商之建議方式寄送。這些

建議將指出，設備是否被直接寄送到廠商或被寄送到授權維修服務處。請注意，一些維修可能需要使用者，在設備被拆開後，提供去除污染及處理之用法說明。仔細思考，並非所有處理或與病患接觸的設備，是需要消毒；從有關之聯邦機構文件中，沒有一分文件是打算要求沒有被污染的設備要消毒。

摘自：<http://www.fda.gov/cdrh/safety/103107-cleaners.html>

3. "韋倫" 自動體外心臟電擊器重要警訊 (2007年12月17日刊於 ADR 網站)

受影響醫材：Automatic external defibrillator-Welch Allyn AED 20

英國警訊摘要：該醫材發生無法電擊情形。製造商正回收該批電擊器並確認原因。廠商免費提供備機給有發生此問題之使用單位使用。該問題導因於導線的針腳與內部電路板的腳座瞬間接觸時產生，AED 20本身有自我監測的功能，當偵測到上述動作時螢幕會顯示"Defib Comm"；這個問題常常發生在使用者測試或是正準備對病患進行電擊前。2006年7月該儀器曾經因為類似的問題而回收，該批儀器於2003年10月至2005年1月製造生產；廠商已於2007/08/29發佈回收信。該批機器之序號列於下方。建議處理程序：

- (1) 確認該電擊器的序號。
- (2) 與廠商聯絡，盡可能請廠商於短期內進行維修與更新之動作。
- (3) 如果該系列產品已維修但需等待更新，使用者可考慮以其他電擊器替代使用該有問題之電擊器。
- (4) 若該系列產品維修後在等待廠商更新的這段期間內，於使用過程中出現"Defib Comm"之錯誤訊息時，廠商建議關掉機器然後重新開啟，該錯誤訊息會被清除。
- (5) 當此更新之儀器被送回時，此有問題之儀器的維修紀錄必須上傳。

摘自：

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2032948&ssTargetNodeId=365

4. 拜耳康 2.0 抗 Le 血清(LE1)試劑安全警訊 (2007年12月17日刊於 ADR 網站)

受影響醫材：Blood Grouping Reagent Anti-Lea BioClone 2.0

受影響編號：715280

受影響批號：LAB129A (使用期限到 2008 年 3 月 10 日)、LAB130A (使用期限到 2008 年 6 月 29 日)、LAB131A (使用期限到 2008 年 12 月 27 日)

FDA 警訊摘要：JOHNSON & JOHNSON 公司出產的拜耳康 2.0 抗 Le 血清(LE1)試劑

[Anti-Le (LE1)(Murine Monoclonal) BioClone 2.0 (Clone 17A5G8) For Tube Test]，因試劑活性減弱，並檢驗易出現偽陰性的結果，原廠建議停止使用此產品。

摘自：<http://www.fda.gov/cber/recalls/bgrorth103007.htm>

國內藥物不良品回收事件

醫材回收事件

1. 美敦力公司停售史賓特導線，衛生署已請代理商通知醫師暫停使用該導線，並對患者加強門診追蹤檢查（2007年10月26日刊於ADR網站）

美敦力公司（Medtronic, Inc.）於10月15日宣布，將主動全球停售「史賓特導線（Sprint Fidelis Lead）」的4款型號（6930、6931、6948及6949）並將尚未售出者全數收回，因為曾有少數產生裂痕，可能因此而導致心臟去顫器無法正常給予電擊。

據美國食品藥物管理局（U.S. FDA）及美敦力公司指出，資料顯示導線產生裂痕的機率小於百分之一，但因為更換新的導線有其風險存在，因此不建議患者將導線取出，惟建議醫師將去顫器重新調整設定，以讓去顫器發現導線有裂痕情形時，能及早向患者示警。經衛生署查證，該導線在國內的販售品名為「"美敦力"史賓特導線」（衛署醫器輸字第009656號），衛生署已要求代理商依照美敦力公司之建議及指示，通知醫師暫停使用該款型號的導線，並請其對相關患者加強門診追蹤檢查，確認導線功能有否異常。

摘自：

http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2_p01.aspx?class_no=25&level_no=1&doc_no=51421

衛生署呼籲各醫療院所密切注意已使用回收藥物不良品之病患，是否發生不良反應，請利用下列專線或網址通報藥物不良反應通報中心，通報專線 02-2396-0100，網站：www.adr.doh.gov.tw。

專題報導

ADR 通報之藥品分析-配西汀 (Meperidine)

湯念湖¹、陳俊源²、吳明芬¹、陳本源¹

¹ 台中榮民總醫院 ² 國軍台中總醫院

審稿：孫維仁¹、姜紹青² (¹ 台大醫院麻醉部 主任、² 財團法人辜公亮基金會和信治癌中心醫院藥劑科 組長)

前言

麻醉性止痛劑 meperidine 於 1939 年合成，和 fentanyl、diphenoxylate、loperamide 屬於同類結構。最初，meperidine 是作為解痙攣劑；之後，才用為麻醉性止痛劑。原先，計劃以 meperidine 取代 morphine，因為認為可以避免 morphine 所引起，如呼吸抑制，便秘，運動失調等副作用。但是，經過比較，meperidine 所表現的止痛作用並不會優於其他的鴉片類麻醉劑；同時，他表現的耐受性、成癮性及藥物交互作用等特性，類似其他的鴉片類麻醉劑。¹

通訊作者：吳明芬

聯絡地址：台中市 40705 台中港路三段 160 號 藥

劑部。電子郵件：mfenwu@vghtc.gov.tw

Meperidine 曾被認為是外科加護病房最容易發生不良反應的三種藥物之一，每次的不良反應可能會導致住院時間延長達 3.39 天。² 文獻指出如因 meperidine 過量中毒，在動物產生 meperidine 相關的副作用發生的頻率，會因為劑量的累積及使用頻率的增加，而提高；短期間內，如連續給藥會造成震顫、瞳孔放大，最後會引起全身性痙攣。³

Meperidine 在體內經由兩條不同路徑代謝，最主要由肝臟的 carboxylesterase 分解成 meperidinic acid 及不具活性的代謝物；另一路徑的代謝產物是 normeperidine。Meperidine 的副作用，部分可能是因 normeperidine 所引起；normeperidine 仍具生理活性，止痛作用減弱一半，

表一 通報個案基本資料及不良反應特性

項目	個數	項目	個數
總通報件數	25	不良反應之結果	
通報來源		危及生命	5
醫學中心	7	死亡	0
區域醫院	3	延長病人住院時間	1
地區醫院	1	需作處置以防永久性	6
其他	12	傷害	
未註明	2	導致住院	1
通報者		其他：12	12
醫師	2	說明書記載	
藥師	16	是	16
護理人員	3	否	5
其他醫療人員	2	未註明	4
未註明	2	不良反應的型態	
平均年齡(歲)(範圍)	48歲(1-86歲)	A	13
性別		B	20
男性	12	未註明	2
女性	13	不良反應的型態	
給藥方式		A:該藥物在一般治療劑量時，正常的藥理作用過度增強的現象	
靜脈注射	12	B: 該藥物在一般治療劑量正常服用時，產生非已知藥理作用的其他副作用	
靜脈輸注	1	C:未註明	
靜脈推注	1		
肌肉注射	9		
未註明	2		

但是中樞神經興奮作用增強 2-3 倍；normeperidine 會造成行為的改變，引起如瞻妄、精神病、肌陣性發作。⁴ Normeperidine 的排除半衰期平均 48 小時，因為半衰期長，所以很容易在身體累積大量的藥物，3-6 天血中濃度才會達到穩定狀態，腎功能受損的病人更容易在身體累積大量的 normeperidine。⁵

本次報告分析近 5 年來台灣正式報告關於使用 meperidine 引起不良反應的結果、嚴重度、相關性、症狀及處置方式；同時，與相關文獻作一比較；期望對於 meperidine 安全使用提出建議。

資料來源及分析方法

本報告是分析民國 90 年 7 月至民國 96 年 4 月間通報至全國不良反應中心，使用 meperidine 後產生的藥物不良反應案例，共計 25 件。按照不良反應紀錄表登錄數據和審查結果分類，運用敘述性統計方式呈現事件之基本資料。不良反應結果分為死亡、危及生命、導致病人住院、延長病人住院時間、需作處置以防永久

性傷害及其他等。不良反應嚴重度則分為重度、中度及輕度三個等級通報。

結果與案例分析

通報個案的來源如以單位來區分有醫學中心 7 件、區域醫院 3 件、地區醫院 1 件；以通報者的身分區隔，最多是藥師 16 件、其次是護理人員 3 件（如表一）。

被通報者女性佔 13 位，男性 12 位；通報個案的年齡分佈的範圍為 1 歲到 86 歲，平均 48 歲，其中 11 位超過 60 歲；給藥方式包括靜脈注射（12 例）、肌肉注射（9 例），如表一。

發生不良反應的案例中，危及生命有 5 件，延長病人住院時間 1 件，需作處置以防永久性傷害 6 件，導致住院 1 件，其他 12 件；以不良反應嚴重度區分，重度的有 4 件、中度有 15 件、輕度 4 件，其中有 2 件無法評估；評估不良反應與藥物相關性的分析中，以極可能的 11 件為最多，其次有 10 件，無法評估的件數為 4 件（如表二）。25 例不良反應發生後採取的處置方式，最常用的是停藥（15

表二 Meperidine 藥物不良反應之結果、不良反應嚴重度與藥物相關性之分析

不良反應之結果	通報案數	不良反應之嚴重度				不良反應與藥物相關性評估				
		重度	中度	輕度	無法評估	確定	極有可能	可能	存疑	無法評估
危及生命	5	4	1				3	2		
死亡	0									
造成永久性殘廢	0									
延長病人住院時間	1		1				1			
需作處置以防永久性傷害	6		5	1			3	2		1
導致住院	1		1					1		
其他	12		7	3	2		4	5		3
總通報件數	25	4	15	4	2		11	10	0	4

例)，有 2 例必須急救的（如表三）。

被通報患者中，呼吸系統方面的不良反應有 3 件，症狀包括有呼吸減慢及呼吸停止；心臟血管系統的不良反應有 7 例，例如有心跳減慢、心跳停止、低血壓及脈管炎；另外，噁心嘔吐的案例中有 4 件，過敏性休克也有 4 件，引起癲癇及瞻妄各有一例。

討論

西元 1987 年前後，meperidine

在美國是最常用的鴉片類止痛劑，60%被用於治療急性痛，另外，22%用於治療慢性痛。⁶ Meperidine 的口服吸收效果不好，較常以靜脈注射或是肌肉注射方式給藥。Meperidine 起始作用為 10-15 分鐘，肌肉注射的排除半衰期平均是 3.6 小時，15-60 分鐘後血中濃度達到尖峰。⁷ 與 morphine 比較，meperidine 的起始作用較快，作用期間較短。⁵

表三 Meperidine 通報案例不良反應症狀與藥物不良反應之處置分析

不良反應症狀		不良反應嚴重度				藥物不良反應之處置					
特性	通報 件數	重度	中度	輕度	無法 評估	1	2	3	4	9	10
不希望的藥理作用 (症狀：盜汗、低 血壓、靜脈炎、呼 吸減慢、呼吸停 止、昏迷)	12		9	2		2	5	1		1	2
過敏反應 (症狀： 皮疹、休克、胸悶、 噁心、嘔吐)	10	3	5	1	1	2	2			1	3
特異體質 (症狀： 休克)	2	1	1				1		1		
劑量過高 (症狀： 呼吸停止，心跳停 止)	2	1	1								
生理功能障礙 (症 狀：血管炎)	3		1	2		2			1		

附註：

藥物不良反應之處置：1. 停藥； 2. 停藥，並投與解藥； 3. 停藥，改變藥物治療； 4. 投與解藥，並改變藥物治療；9. 急救；10. 其他

曾有研究探討列出醫師為住院的病患開立 meperidine 的原因，按照重要性遞減的順序分別是，醫師專長、劑量、醫院的地理位置、患者的種族、年齡、保險的類別及醫師的性別；比較起來，醫師比較會開立

meperidine 給重複使用麻醉性止痛劑機率較低的患者，另外一種是需要使用麻醉性止痛劑的時間較短的病人。⁸

以下三類的病患如使用 meperidine 較容易產生藥物不良反

應，第一類是腎功能不良(肌氨酸酐清除率小於或等於 50 ml/min)；第二類是連續多天靜脈注射 meperidine 並且每天超過 200 mg；第三類 meperidine 使用患者以病患自我疼痛控制方式給藥。報告指出使用 meperidine 高危險群的患者身上發生藥物不良反應的比率是 14%。如果患者年紀愈大，同時併服 benzodiazepine 或是住院時間越長則發生的可能性提高。⁹ 本次所收集的例子中，3 例腎功能檢驗(血中尿素氮、肌氨酸酐)不正常，1 例連續注射 meperidine 8 天，3 例是以病患自控式給予 morphine，也有 2 例併服 benzodiazepine 並且年齡超過 60 歲。

Meperidine 以非腸道方式給藥引起的常見副作用有噁心、嘔吐、失去定向力、產生幻覺，感覺奇怪、便秘、嗜睡、尿液滯留、注射部位疼痛、呼吸抑制、眩暈；⁷ 其中，中樞神經系統的相關的不良反應有 1.2%。¹⁰ Meperidine 經過非腸道方式給藥引起噁心副作用的比率是 12.8%，但是，相同給藥方式，morphine 所引起的噁

心機率遠低於 meperidine。¹¹

Meperidine 如用於腸胃道的內視鏡檢查引起不良反應的比率是 2.7%，而發生噁心、嘔吐的比率是 5.6%；同一個研究比較 fentanyl，不良反應的比率是 2.3%，而產生噁心、嘔吐的比率是 9.1%。因此如果在以達到鎮靜的前提下，meperidine 和 fentanyl 所引起不良反應的比率兩者之間沒有差別。¹² 口服 meperidine，噁心、嘔吐是最常見的腸胃道副作用，發生率約為 2.7%-5%，另外也可能引起嗜睡。¹⁰

Meperidine 是減輕疼痛作用的後線選擇，但因為它的成癮性及危險性限制他的使用範圍。西元 1995，便有學者提出，meperidine 應該作為第二線鴉片類麻醉性止痛劑。⁷ 另有文獻，建議用其他藥物，例如以 morphine 或是 acetaminophen 加上 codeine 取代 meperidine 用於疼痛控制。^{13、14}

本次 25 件的通報案例中，5 件危及生命，其中 3 件的症狀是過敏性休克，一件是呼吸停止，而第 5 件則引

起胸悶；並且，危及生命中的 4 件屬於重度嚴重；25 例中，2 例需要急救。這樣的結果也顯示出，meperidine 使用上的危險性及特殊管理的必要性；可以採取 Raymo et al. 等學者的建議，對於 meperidine 採用較嚴謹的監控措施以減少毒性的產生，可能要比完全禁止使用，醫師接受度較高。^{14、15}

參考資料

1. Chalverus Clinically important meperidine toxicity. J Pharma Care Pain Symp Cont 2001;9:37-55.
2. Vargas E., Terleira A, Hernado F, Perez E, Cordon C , Moreno A, Portoles A. Effect of adverse drug reaction on length of stay in surgical intensive care units. Crit Care Med 2003;31:694-698.
3. Weinstein ML. Demerol hydrochloride: a new drug in the practice of surgery. Am J Surg 1943;15:267-269.
4. Mather LE, Meffin PJ. Clinical pharmacokinetics pethidine. Clin Pharmacokinet 1978;3:352-368.
5. Latta KS, Kenneth S, Ginsberg B, Barkin RL. Meperidine: A critical review. Am J Thera 2002;9:53-68.
6. Eisendrath SJ, Goldman B, Douglas J. Meperidine-induced delerium. Am J Psychiatry 1987;144:1062-1065.
7. Clark RF., Wei EM., Anderson PO. Meperidine:therapeutic use and toxicity. J Emerg Med 1995;13:797-802.
8. Mukta P, Norman , Neema D, Scott Sheldon. Determinants of prescribing meperidine compared to morphine in hospitalized patients. Pain 2004; 110:337-342.
9. Seifert CF, Kennedy S. Meperidine is alive and well in the new millennium : Evaluation of meperidine usage patterns and frequency of adverse drug reaction. Pharmacotherapy 2004;24:776-783.
10. Miller RR, Jick H. Clinical effects of meperidine in hospitalized medical patients. J Clin Pharma 1978;18:180-189.
11. Silverman ME, Shih RD, Allegra J. Morphine induces less nausea

- than meperidne when administered parenterally. J Emerg Med 2004;27:241-243.
12. Patel M, Mohan P, Chang Gene, Oriordan K. Comparison of meperidine versus fentanyl for GI procdcedure sedation. Gastr Endos 2007;65:326-335.
 13. Jordan-Marsh M, Hubbard J, Watson R, Deon HR, Miller P, Mohan O. The social ecology of changing pain management: do I have to cry. J Pediatr Nurs 2004;19:193-203.
 14. Raymo LL, Madeline C, Fudin J. Eradicating analgesic use of meperidine in a hospital. Am J Health-Syst Pharm 2007;64:1148-1152.
 15. Franklin G A new direction in pain control: Meperidine reduction at a community medical center. Pain Manag Nurs 2005;6:113-114.

藥物安全簡訊已編輯成藥物安全電子報，藉由網路訂戶之 email 傳送給醫療人員與民眾，且藥物安全簡訊每期皆刊載於 ADR 網站，故自 97 年度的藥物安全簡訊贈閱寄送的份數將減少。如果各醫療單位或個人想定期收到 ADR 通報中心的藥物安全資訊的電子報，請將各單位或個人的基本資料（姓名、服務單位、職稱、聯絡地址、聯絡電話、及 E-mail）以 E-mail 的方式（主旨請寫：索取藥物安全簡訊）寄到 adr@tdrf.org.tw，您就可以定期收到我們的藥物安全簡訊囉！！

藥物引發之肝毒性-案例分析

陳怡珊、謝維清

佛教慈濟綜合醫院藥劑科

審稿：吳明賢¹、黃以信²（¹台大醫院胃腸肝膽科 醫師、²台北榮民總醫院胃腸肝膽科 醫師）

前言

藥物引起之肝毒性並不常見，發生率大約萬分之一至十萬分之一，¹然而其嚴重性卻不容小覷。據統計，在美國有高達 50% 的急性肝衰竭被認為是與藥物有關，而肝毒性亦是藥物不良反應主要的致死原因之一，也是藥物自市場上撤回的主要原因。²自西元 1956 年至 2000 年，美國食品藥物管理局就因嚴重肝毒性之考量而從市場上撤回了 iproniazid (1956 年)、ticrynafen (1979 年)、benoxaprofen (1982 年)、bromfenac (1998 年)、troglitazone (2000 年) 等五個藥品。³

藥物引起肝毒性之臨床症狀與其他肝臟疾病並無顯著的差別，主要

仍是以肝功能指數（包括 Alanine transaminase-ALT、Aspartate transaminase-AST、Alkaline phosphatase-Alk-P、 γ -glutamyl transferase- γ -GT、膽紅素等）上昇、黃疸等型態來表現，也因此需仔細詢問病患的完整用藥史，排除其他可能因子，例如：病毒性肝炎、肝臟病史、是否酗酒，以釐清藥物的相關性，如此方可有效的處理並改善病患的症狀。⁴

本次研究針對全國藥物不良反應通報案件中與肝毒性相關案例的蒐集與分析，以進一步了解國人因藥物引起肝毒性之型態表現及相關可疑藥物統計，提供醫療人員及民眾參考。

表一、通報個案基本資料

項目	個數	百分比(%)
通報總數	562	100.0
性別		
男性	325	57.8
女性	236	42.0
未知	1	0.2
年齡分佈		
0-9	13	2.3
10-19	10	1.8
20-29	32	5.7
30-39	51	9.1
40-49	69	12.3
50-59	85	15.1
60-69	81	14.4
70-79	116	20.6
80-89	73	13.0
≥90	9	1.6
未知	23	4.1

資料分析

本研究收集了自民國八十七年至九十六年八月的全國藥物不良反應通報案件中不良反應為肝毒性相關之案例，個案基本資料詳見表一。調查期間全國疑似因藥物引起肝毒性之不良反應通報案件總計 562 例。通報案例依性別分析，男性計 325 例

(57.8%)，女性計 236 例 (42.0%)，男性高於女性，有一例性別未知。發生肝毒性不良反應病患的年齡主要分佈於 40-90 歲，約佔總通報案例的 75.4%，有 23 例年齡未知 (4.1%)。不良反應的特性分析整理於表二，其中依不良反應的結果分析：有 32 例為死亡，其中一例為病患服用大劑量 acetaminophen 意圖自殺，雖送至急診，並以解毒劑 acetylcysteine 針劑治療，之後仍因肝衰竭死亡，相關性評為確定，另有 2 案例相關性評為極有可能，可疑藥品均為抗結核病用藥 (Rifampin + Isoniazid + Pyrazinamide、Rifampin + Isoniazid + Ethambutol)，14 例評為可能，7 例存疑，1 例資料不全，2 例無法評估，5 例未評估。以不良反應型態來分析：有 53.4% 為型態 A (該藥物在一般治療劑量時，正常的藥理作用過度增強產生的現象)，45.4% 為型態 B (該藥物在一般治療劑量正常服用時，產生非已知藥理作用的其他副作用)，1.2% 未知。不良反應之處置以停藥 (69.6%) 佔最大數，其中停藥佔 37.9%、停藥且投與解藥有 14.1%、停藥且改變藥物治療佔 15.5%、停藥改變藥物治療且投與解藥則有 2.1%；1.6% 以減輕劑量處理，有 2.1% 以急救處置，僅有 1.8%

表二、不良反應特性

項目	個數	百分比 (%)
發生 ADR 的結果		
死亡	32	5.7
危及生命	22	3.9
導致病人住院	146	26.0
造成永久性殘廢	2	0.4
延長病人住院時間	51	9.1
需作處置以防永久性傷害	130	23.1
先天性畸形	1	0.2
其他	171	30.4
未知	7	1.2
型態		
A	300	53.4
B	255	45.4
未知	7	1.2
藥物不良反應之處置		
停藥	213	37.9
停藥，並投與解藥	79	14.1
停藥、改變藥物治療	87	15.5
投與解藥，並改變藥物治療	12	2.1
未停藥，但投與解藥	1	0.2
減輕藥物劑量	9	1.6
未處理，密切觀察情況	10	1.8
急救	12	2.1

其他	126	22.4
未註明	13	2.3
嚴重度		
輕度	82	14.6
中度	377	67.1
重度	86	15.3
無法評估	8	1.4
未知	9	1.6
相關性		
A.無法評估	20	3.6
B.資料不全	5	0.9
C.存疑	15	2.7
D.可能	215	38.1
E.極有可能	246	44.0
F.確定	11	2.0
G.不相關	3	0.5
未評估	47	8.4

未處理但密切觀察情況。依不良反應的嚴重度分析，一半以上的個案為中度（需治療、導致住院或延長住院時間至少一天）（67.1%），重度（導致死亡、危及生命、需加護病房治療或需七天以上才能復原、造成永久性殘疾或先天性畸形）與輕度（無需治療、不用解藥）比例相近分別為 15.3% 及 14.6%，8 例無法評估，9 例未知。

依可疑藥品與不良反應的相關性分析：大部份的案例其相關性為極有可能，共 247 例 (44.0%)，可能的有 214 例 (38.1%)，11 例評為確定，有 15 例存疑，20 例無法評估，5 例資料不全，3 例不相關，以及 47 例未評估。依可疑藥品之藥理分類分析整理於表三，以抗感染用藥之比例最高，計 334 例 (59.4%)，其次為神經系統用藥，共 88 例 (15.7%)，心臟血管用藥亦有案例通報 (6.6%)，荷爾蒙類藥物、抗腫瘤藥物、代謝與營養用藥、免疫調節用藥等有少數案例通報。通報件數前十名的藥品中，抗結核病製劑佔了 6 名，包含 rifampin、isoniazid、pyrazinamide 的單方及複方製劑與 ethambutol，總計 222 例 (39.5%)，其他用藥還有 phenytoin (5.3%)、terbinafine (2.1%)、ketoconazole (2.0%)、acetaminophen (1.8%) (詳見表四)。

討論

抗結核用藥

目前結核病治療的建議用藥就包含了三個具肝毒性的藥品：rifampin、isoniazid 以及 pyrazinamide。在美國及英國統計發現，服用

rifampin/isoniazid 的病人中約 3-4% 有發生肝毒性的報告，^{5,6} 而本次分析結果主要亦以 rifampin、isoniazid 以及 pyrazinamide 的肝毒性報告佔多數，與文獻記載相符。而根據全國藥物不良反應的分析資料，肝毒性亦是抗結核藥物通報比率最高的不良反應 (45.3%)。⁷ Rifampin 因為與體內膽色素競爭進入肝細胞，因此導致病患

表三 可疑藥物藥理分類分析

藥品分類	個數	百分比(%)
抗感染製劑	334	59.4
神經系統用藥	88	15.7
心血管-腎臟用藥	37	6.6
荷爾蒙類製劑	23	4.1
抗腫瘤用藥	21	3.7
代謝、營養製劑	14	2.5
免疫系統用藥	13	2.3
血液系統用藥	8	1.4
未分類藥品	7	1.2
呼吸道用藥	6	1.1
胃腸道用藥	4	0.7
抗過敏、抗組織胺製劑	2	0.4
牙科、皮膚科、耳鼻	2	0.4
喉科、眼科用藥		
診斷用藥	1	0.2
未知	2	0.4

表四 通報件數前十名藥物排名分析

藥物	個數	個案比例 (%)
Rifampin	138	24.6
Isoniazid	79	14.1
Pyrazinamide	75	13.3
Rifampin + Isoniazid + Pyrazinamide (複方製劑)	66	11.7
Ethambutol	54	9.6
Phenytoin	30	5.3
Terbinafine	12	2.1
Ketoconazole	11	2.0
Acetaminophen	10	1.8
Rifampin + Isoniazid (複方製劑)	10	1.8

出現黃疸的症狀，大多在 2-3 週內緩解。Isoniazid 引起的肝異常主要為 AST/ALT 上升，大多發生於服藥後的前 2 個月內，通常會自動回復正常。Pyrazinamide 的肝毒性與使用劑量有關，每天每公斤體重使用 60mg 與 20-40mg 的病人群，其出現肝毒性的比率分別為 60% 及 2%。併用抗結核用藥，特別是 rifampin 與 isoniazid，會有較高的比率發生肝損傷

(2.7-10%)，同時肝炎的 222 例使用抗結核病藥物的案例中，使用複方製劑或併用治療者佔大部份，計 173 例，佔 77.7%，僅僅 49 例為單方治療，其中 rifampin 有 35 例、isoniazid 有 7 例、pyrazinamide 有 4 例、ethambutol 則有 3 例。分析結果發現疑似抗結核用藥引起肝毒性導致死亡案例計 7 例，其中 5 例使用 rifampin、isoniazid、pyrazinamide 的併用或複方製劑，有一例除上述三種成份外再加上 ethambutol，僅有一例為 isoniazid 與 rifampin 併用。死亡的案例多出現肝衰竭之情形，僅一例有慢性 B 型肝炎之病史。除了 3 個案例因症狀輕微未停藥，絕大多數的案例均以停藥或減輕藥物劑量處置。

Phenytoin

除了抗結核藥物之外，phenytoin 是本次分析中通報案例次多的藥物。Phenytoin 為一治療癲癇的老藥，主要用於全身性強直-陣攣性 (generalized tonic-clonic) 發作及癲癇重積 (status epilepticus) 之治療。文獻上記載 phenytoin 引起的肝毒性

包括：肝炎、肝損壞，而 phenytoin 的代謝物 arene oxide 則被認為可能與其肝毒性有關。⁹ Phenytoin 引起肝毒性的症狀大約出現於服藥後 1 到 8 週，除了肝功能指數上昇、黃疸等異常之外，通常還會伴隨以下症狀，包括：發燒（75%）、紅疹（62.5%）、嗜伊紅性白血球過多症（eosinophilia）（89%），以及白血球增多症（leukocytosis）（100%）。¹⁰ 此次分析中，有 3 例為死亡案例，病患於服用 phenytoin 後均出現急性肝臟衰竭之後死亡，其中兩例評為可能，一例則未評估，其餘案例之嚴重性為輕、中度，於停用 phenytoin 後症狀緩解。其中有一例併用 valproic acid，此藥品屬抗癲癇用藥，亦有肝毒性相關之報告，發生率約為 11%，¹¹ 另有兩例則併用抗黴菌製劑（fluconazole 及 ketoconazole），此類藥品亦是容易引起肝毒性的藥物，因此同時併用數種易導致肝毒性之藥物亦是評估藥物引起肝毒性時需列入考量的危險因子。

Terbinafine, ketoconazole

Terbinafine 和 ketoconazole 皆屬於抗黴菌製劑。Terbinafine 引起的肝毒性包括：自體免疫性肝炎（Autoimmune hepatitis）、膽汁鬱積（Cholestasis）、肝功能指數上昇、黃疸、肝衰竭等，而致死性的肝衰竭案例亦有報告，且會導致較嚴重的肝疾患。^{13、14} Ketoconazole 所引起的肝毒性主要則以猛爆型肝炎、肝功能指數上昇、黃疸等來表現，肝毒性的發病時間短則於服藥後 1-3 週即出現症狀，長則可至 12-15 個月後才出現，停藥後症狀通常可回復。¹³ 值得注意的是，本次分析中有兩個案例是因自行服藥而出現肝毒性，其中一個案因灰指甲而自行服用家人的 terbinafine，之後出現黃疸、疲倦等症狀而住院治療，經診斷為急性肝炎；另一個案則自行至藥局購買 ketoconazole 服用以治療其青春痘（acne vulgaris），於服藥一個月後發生猛爆型肝炎而死亡，相關性存疑。

Acetaminophen

Acetaminophen 是臨床上十分普遍使用的鎮痛解熱藥，屬於指示用

藥，然而過量使用 acetaminophen 卻會有致命的危險。Acetaminophen 的肝毒性與服用劑量有直接的關聯性，一般建議劑量為每天 1-4 公克，當服用過量時，acetaminophen 之氧化毒性代謝物 N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI) 也會增加。在正常情況下，NAPQI 可被肝臟中的 glutathione 代謝掉，但過量服用 acetaminophen 後所製造的大量 NAPQI 卻無法完全被代謝，進而直接傷害肝細胞，造成肝臟壞死。Acetaminophen 中毒時可以給予解毒劑 acetylcysteine 治療，建議於服藥後 8-10 小時內儘速投與解藥，以達較佳之效用。在英國 acetaminophen 是藥物引起肝毒性排名第一的藥品，也造成每年 200 例的死亡率，其中也有案例是蓄意以 acetaminophen 自殺。¹⁵ 本次分析中有兩個案例即是服用 acetaminophen 意圖自殺，其中一個案一次吞服 60 顆 acetaminophen，雖經送醫治療且投與 acetylcysteine 急救，但病患仍因肝衰竭死亡，另一個

案則吞服了大約 30-40 顆的 acetaminophen，之後發生急性肝衰竭，送醫後亦投與 acetylcysteine 解毒，但無後續追蹤的資料。有 4 個案例則因自行服用過多劑量而出現肝毒性。

結語

藥物引起肝臟異常之臨床表現從無症狀的肝功能指數異常、肝衰竭乃至死亡皆有，然而多數案例於停用可疑藥品之後肝功能多能逐漸回復。因此若於不良反應發生時甚或發生之前能即時介入及提供適當處置，例如：處方易導致肝毒性之藥物於給藥前先評估病患之肝臟功能、於服藥後亦定期監測肝指數，以於肝功能異常時適時處置，當可扼止許多不幸事件的發生。由此次的分析亦可觀察到，國人自行服藥的習慣仍是導致藥物不良反應發生的原因之一，因對服用藥物的不熟悉及對本身狀況的未知，乃至服藥後對身體功能異常的輕忽等均是造成不良反應發生的人為因子。希望藉由此次的分析結果，

能呈現國人服藥發生肝毒性之表現，也提醒醫護同仁及民眾對易導致肝毒性之藥物有多一層認識，以期能更加合理且安全的使用藥物。

參考文獻

1. Navarro VJ, Senior JR. Current concepts: Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006; 354: 731-9.
2. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003; 349: 474-85.
3. Temple RJ. Hepatotoxicity through the years: impact on the FDA.
(<http://www.fda.gov/cder/livertox/Presentations/im1389/tsld002.htm>)
4. Dossing M, Sonne J. Drug-induced hepatic disorders. Incidence, management and avoidance. *Drug Safety* 1993; 9: 441-9.
5. Snider DE, Long MW, Cross FS, et al. Six months isoniazid and rifampin therapy for pulmonary tuberculosis: report of a USPHS cooperative trial. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 573-9.
6. British Thoracic Association. A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. First report: results during chemotherapy. *Br J Dis Chest* 1981; 75: 141-53.
7. 陳映容、陳燕惠。抗結核藥物之藥物不良反應通報現況。藥物安全簡訊 2005; 10: 19-28.
8. Davis M. Hepatic disorders. In: Davies DM, Ferner RE, de Glanville H, editors. *Davies's textbook of adverse drug reactions*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1998; 275-338.
9. Speidel BD & Meadow SR: Epilepsy anticonvulsants and congenital malformations. *Drug* 1974; 8: 354-65.
10. Mullick FG & Ishak KG: Hepatic injury associated with diphenylhydantoin therapy. *Am J Clin Pathol* 1980; 74: 442-52.
11. Powell-Jackson PR, Tredger JM and Williams R. Hepatotoxicity of sodium valproate: a review. *Gut* 1984; 25, 673-81.
12. Agarwal K, Manas DM, Hudson M, et al: Terbinafine and fulminant hepatic failure (letter).

- N Engl J Med 1999; 340: 1292-3.
13. Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System (electronic version). Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com> (cited: 11/24/2007).
14. Paredes AH & Lewis JH: Terbinafine-induced acute autoimmune hepatitis in the setting of hepatitis B virus infection. Ann Pharmacother 2007; 41:880-4.
15. Forrest E. Hepatic disorders. In: Lee, A. Adverse Drug Reactions. 2nd ed. Pharmaceutical Press 2006; 196-216.

發行單位：財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心
指導單位：行政院衛生署藥政處
發行人：蕭美玲
總編輯：高純琇
編輯委員：王兆儀 李炳鈺 林美淑 林慧玲 高純琇 陳本源 陳智德 張上淳 謝右文 謝維清
執行編輯：鄧艷屏
顧問：回德仁 林敏雄 胡幼圃 陳恆德 廖繼洲 顏秀瓊
地址：台北市中正區羅斯福路一段 32 號 2 樓
電話：(02) 2358-7343 (02) 2396-0100 (通報中心專線)
傳真：(02) 2358-4100
網址：<http://www.tdrf.org.tw> <http://adr.doh.gov.tw>
印刷者：承印實業股份有限公司
臺灣郵政台北雜誌字第 1148 號執照登記為雜誌交寄