



藥物安全簡訊

Drug Safety Newsletter



2010.Dec Vol.32

本期內容

最新消息

藥物安全資訊.....	2
藥品安全資訊.....	2
國內藥物不良品回收事件.....	4
醫材回收事件.....	4

專題報導

Sibutramine 成分藥品之心血管安全性探討.....	6
抗人類免疫缺乏病毒感染用藥－臺灣 ADR 案例分析.....	17

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

藥品安全資訊

1. 食品藥物管理局提醒：性腺激素釋放素（Gonadotropin-releasing hormone, GnRH）促進劑類藥品之安全資訊（2010年10月22日刊於ADR網站）

近日美國 FDA 發布有關治療前列腺癌藥品「性腺激素釋放素促進劑（Gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRH agonist），以下簡稱GnRH 促進劑」之藥品安全資訊。依據文獻發現，該類藥品可能會小幅增加病人糖尿病和某些心血管疾病（例如：心臟病發作、心臟猝死、中風）之風險，因此美國 FDA要求該類藥品仿單加刊相關警語及注意事項。美國 FDA同時提醒醫師應審慎評估病患之用藥風險，定期監控病人之血糖及/或糖化血紅素（HbA1c）以及心血管疾病之相關徵兆。經查，衛生署核准 GnRH 促進劑類藥品包括：leuprolide (leuprorelin)、goserelin、triptorelin、nafarelin 及buserelin 等成分。另查全國藥物不良反應通報資料，尚無疑似使用該類藥品引起糖尿病或心血管疾病之不良反應通報。除此之外，衛生署核准該類藥品仿單之「副作用」章節中也已刊載「...心臟血管系統：充血性心衰竭、周邊水腫、靜脈栓塞/靜脈炎、肺栓塞等...」。衛生署食品藥物管理局亦將儘速蒐集相關安全資訊，評估是否要求廠商修訂仿單內容。衛生署曾於98年再評估該類藥品之風險與效益，並於98年4月8日公告該類藥品應於仿單之「不良反應」處，增加刊載有關腦下垂體中風(pituitary apoplexy)之相關警語。衛生署食品藥物管理局並於99年5月5日發布新聞稿提醒醫師及民眾，該類藥品可能增加糖尿病和某些心血管疾病之風險。衛生署食品藥物管理局再次提醒醫師，處方該類藥品前，應謹慎評估其臨床效益及風險，同時嚴密監視病人不良反應之發生。病人倘若用藥期間有任何不適或疑問，應立即回診開立處方醫師，勿任意停藥。

摘自：

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm230359.htm>

<http://www.reuters.com/article/idUSTRE69J68D20101020>

2. 食品藥物管理局說明含 propoxyphene 成分藥品之用藥安全資訊 (2010 年 11 月 22 日於 ADR 網站)

美國 FDA 近期發布有關 propoxyphene 成分藥品之用藥安全資訊，依據研究發現，過量使用含該成分藥品可能產生心臟毒性之風險，引起心臟節律不正常，經評估其風險大於臨床效益，因此決議將含該成分藥品撤離市場。經查國內核准含該成分藥品許可證共計 5 張，均屬管制藥品，所核適應症為「輕度到中度疼痛之緩解」，其中 1 張為 propoxyphene 單方止痛劑屬於第二級管制藥品，其餘 4 張為與 paracetamol 組合之複方製劑屬於第四級管制藥品。衛生署曾於 98 年 7 月 1 日發布新聞稿，提醒醫療人員應注意含該成分藥品過量使用之風險，切勿超過仿單記載之治療劑量，並小心監控病人之心臟相關不良反應。另查，衛生署公告「醫師為非癌症慢性頑固性疼痛病人長期處方成癮性麻醉藥品注意事項」，規範 propoxyphene 單方止痛劑，醫師應在使用其他藥物及方式控制疼痛無效後，始得考慮為該類病人長期處方使用該成分藥品。此外，該類病人經主治醫師認定需長期使用該成分藥品治療時，應會診麻醉(或疼痛)、精神及相關科。另有關 propoxyphene 與 paracetamol 之複方製劑，仿單亦標示「病人應依醫師指示使用，不得過量使用。長期過量使用可能造成藥物依賴性」等警語。食品藥物管理局表示，我國對於 propoxyphene 成分藥品之管理相對於國外已較為嚴格，為確保病人用藥安全，食品藥物管理局將儘速收集國內、外相關臨床使用及安全評估資料後，儘速提藥物安全評估委員會，進行藥品安全再評估作業。食品藥物管理局同時提醒正在服用該成分藥品之病患，應遵從醫師指示使用含該成分藥品，切勿過量使用，若有任何疑問或不適，應儘快洽詢開立處方醫師。

摘自：

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm234389.htm>

3. 食品藥物管理局說明 benfluorex 藥品可能引起心臟瓣膜疾病之不良反應，衛生署自 77 年已廢止其許可證 (2010 年 11 月 23 日刊於 ADR 網站)

據媒體報導治療糖尿病藥品之 benfluorex 成分具有導致心臟病之風險，因此於歐洲下

市。經查該成分藥品，可能引起心臟瓣膜疾病，法國及葡萄牙均於 2009 年底將該藥品撤離市場，基於用藥安全考量歐盟 EMA 也建議其他會員國將該成分藥品撤離市場。衛生署曾於 70 年 9 月 2 日核准含 benfluorex 成分藥品許可證（衛署藥輸字第 009163 號，藥品名稱：減脂塞糖衣錠/ Mediaxal®），並於 77 年再評估該成分藥品，評估結果未獲通過而於 77 年 6 月 10 日廢止其許可證，原核准適應症為：「脂質代謝異常、碳水化合物代謝異常、引發粥瘤的脂肪及碳水化合物代謝異常」，目前國內無其他合同成分藥品許可證。衛生署曾於 98 年 12 月 22 日發布新聞說明「Benfluorex 藥品可能引起心臟瓣膜疾病之不良反應衛生署自 77 年已廢止其許可證」。

摘自：<http://tw.news.yahoo.com/article/url/d/a/101117/19/2ha6b.html>

國內藥物不良品回收事件

醫材回收事件

1. 貝克曼庫爾特權自動生化分析儀一級回收事件（2010 年 10 月 6 日刊於 ADR 網站）

醫材名稱：自動生化分析儀

製造商：Beckman Coulter, Inc.

受影響規格(型號及批號): AU5400、AU2700、AU400、AU400E、AU600、AU640、AU640E、AU680、AU480。All serial numbers。

警訊摘要：美商貝克曼庫爾特公司已收到產生不正確的結果之報告，結果是分析儀的透光管 (cuvette) 溢出。當前系統軟體無法及時完成監控，以確定透光管溢出反應的影響，此不正確的結果沒有任何標誌或警報來提醒操作人員。

國內情形：此事件原廠列管為 "correction" 事項，已對客戶進行口頭通知並告知對應處理流程。

摘自：

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/xls/compli-conform/recall-retrait/list/md-im_recall_s-retrait_july-sept_2010-eng.xls

2. 美國 FDA 發佈 VITEK 2 藥物敏感性試驗卡片一級回收事件 (2010 年 11 月 18 日刊於 ADR 網站)

醫材名稱：VITEK 2 藥物敏感性試驗卡片

製造商：bioMérieux, Inc.,

受影響型號/批號：所有目前可用及即將運銷之 TZP 的產品批號。未來將適時修正公告。

警訊摘要：

含有 Piperacillin/Tazobactam 的用來檢驗易感性大腸埃希菌(*Escherichia coli*)和克留氏肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)分離株這種藥物會產生不正確的結果報告。對於大腸埃希菌(*Escherichia coli*)而言，虛假性和假敏感兩者的結果已呈現在報告;對於克留氏肺炎桿菌分離株而言，只有虛假性結果被觀查到。不正確的結果有可能導致患者被有 Piperacillin/Tazobactam 不適當處置，這可能導致嚴重傷害或死亡。

對其他抗生素在 VITEK 2 藥物敏感性試驗卡片的藥敏結果是不受影響的。

FDA 建議事項：

該廠商已於 2010 年 9 月 16 日寄送通知信函給客戶，請其立即採取以下行動，直到完成更進一步的研究評估：

(1) 在報告下列抗生素/細菌組合的檢測結果前，必須用其它替代方法確認結果：

Piperacillin/Tazobactam (TZP): *Escherichia coli*

(2) 當下列抗生素/細菌組合的檢測結果為抗藥時，在報告結果前必須用其它替代方法確認：Piperacillin/Tazobactam (TZP): *Klebsiella pneumoniae* 未來運銷之產品將標示多國語言之相關警語，以提醒使用單位上述事項。

摘自：

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/RecallsCorrectionsRemovals/ListofRecalls/ucm233368.htm>

食品藥物管理局已建立藥物安全資訊主動監控機制，除有藥物不良反應通報系統之外，對於安全有關訊息，隨時進行瞭解，以保障民眾之用藥安全，提醒醫療人員或病患懷疑因為使用（服用）藥品導致不良反應發生時，請立即通報給衛生署所建置之全國藥物不良反應通報中心，藥物不良反應通報專線 02-2396-0100，網站：<http://adr.doh.gov.tw>。

專題報導

Sibutramine 成分藥品之心血管安全性探討

黃薇伊¹、陳文雯¹、謝右文^{1,2}、翁菟菲¹、顏秀瓊¹

¹財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心 ²中國醫藥大學附設醫院藥劑部

審稿：王榮添¹、蘇千田² (¹國泰綜合醫院心臟內科 主任、²台北醫學大學附設醫院家庭醫學科 主任)

前言

肥胖(obesity)，意即身體內脂肪囤積至危害健康程度的狀態，是現代社會中嚴重的公共衛生課題。根據衛生署 93-97 年國民營養健康狀況變遷調查計畫初步結果發現，肥胖盛行率已提升至百分之十七，另有約兩成女性、三成男性過重，較之前的調查結果有增加的趨勢。¹ 肥胖是許多慢性疾病的主要危險因子，包括糖尿病、心血管疾病及癌症，有效控制體重對於減少相關疾病的發生及改善生活品質等皆能有相當程度的助益。醫學上證實有效的減肥方法需以飲食控制和運動作為第一線治療，在效果不彰時才考慮另以藥物做為輔助。²

Sibutramine 是一種血清素與正

腎上腺素再吸收的抑制劑 (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)，經由中樞神經作用增加飽足感以及在周邊促使身體代謝率提升以達減輕體重的效果。³ 在國內，至 99 年 9 月 30 止衛生署核准含 sibutramine 成分藥品之許可證共 14 張，所核適應症為：「體重控制計畫之支持療法－BMI 大於或等於 30kg/m² 的營養型肥胖病人。BMI 大於或等於 27kg/m² 併有第二型糖尿病、高血脂等危險因子的營養型體重過重病人。」。主要的副作用為口乾、厭食、失眠和便秘等。此外，由於交感神經的刺激作用，使用 sibutramine 亦可能造成血壓及心跳速率的增加。⁴

2010年1月21日歐盟 European Medicines Agency(EMA)及美國食品藥物管理局(FDA)等先進國家前後發布 sibutramine 藥品安全資訊，依據 SCOUT Study (The Sibutramine Cardiovascular Morbidity/Mortality Outcomes in Overweight or Obese Subjects at Risk of a Cardiovascular Event)之初步研究結果，在有心血管疾病史的患者中，使用 sibutramine 顯著增加心血管事件風險。歐盟 EMA 於當天根據 SCOUT 研究資料，宣布對 sibutramine 成分藥品的回顧結果，The Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)的結論認為該成分藥品臨床使用的風險大於利益，因此當局建議暫停這些藥品在歐盟各國的行銷授權。⁵然而，當時美國 FDA 也根據研究資料之回顧發現，要求藥廠新增禁忌標示於仿單，指出 sibutramine 不應用於有心血管病史的病患，包括：冠狀動脈疾病，例如心臟病發作(heart

attack)或心絞痛(angina)、中風(stroke)或暫時性腦缺血(transient ischemic attack)發作、心律不整(heart arrhythmias)、鬱血性心衰竭(congestive heart failure)、周邊動脈疾病(peripheral arterial disease)以及未獲控制之高血壓(uncontrolled hypertension)，例如血壓高於 145/90 mmHg。⁶我國衛生署食品藥物管理局(TFDA)經進行 sibutramine 成分藥品之風險效益評估後於2月10日亦將上述心血管病史列為禁忌，並持續加強嚴密監測該成分藥品之安全性。⁷

有鑒於此成分藥品之藥品安全監視期屆滿及其心血管安全性疑慮，為加強藥品上市後之安全監視，因此本文回顧國內通報案例，並就心血管相關案件進行藥品不良反應之安全資訊分析。

國內不良反應通報案件分析

整體通報案件 - 敘述性資訊

經搜尋全國藥物不良反應資料庫，自 2002 年至 2010 年 10 月 05 日止，疑似因 sibutramine 引起之不良反應案件共 301 例。當中有 284 例為女性 (94.4%)、17 例為男性 (5.6%)。男女平均年齡 36.2 ± 10.8 歲 (mean \pm SD, range: <1-69 歲)，另有 67 例無法得知年齡。通報案例之身體質量指數 (body mass index, BMI) 小於 18.5 Kg/m^2 之體重過輕者共 8 例 (2.7%)，BMI 介於 $18.5\text{-}24.0$ 之體重正常者共 114 例 (37.9%)，BMI 介於 $24.0\text{-}27.0 \text{ Kg/m}^2$ 之體重過重者共 57 例 (18.9%)，BMI 介於 $27.0\text{-}30.0 \text{ Kg/m}^2$ 之輕度肥胖者共 25 例 (8.3%)，BMI 介於 $30.0\text{-}35.0 \text{ Kg/m}^2$ 之中度肥胖者共 15 例 (5.0%)，BMI 大於 35.0 Kg/m^2 之重度肥胖者共 3 例 (1.0%)，另有 79 例無法得知 BMI。

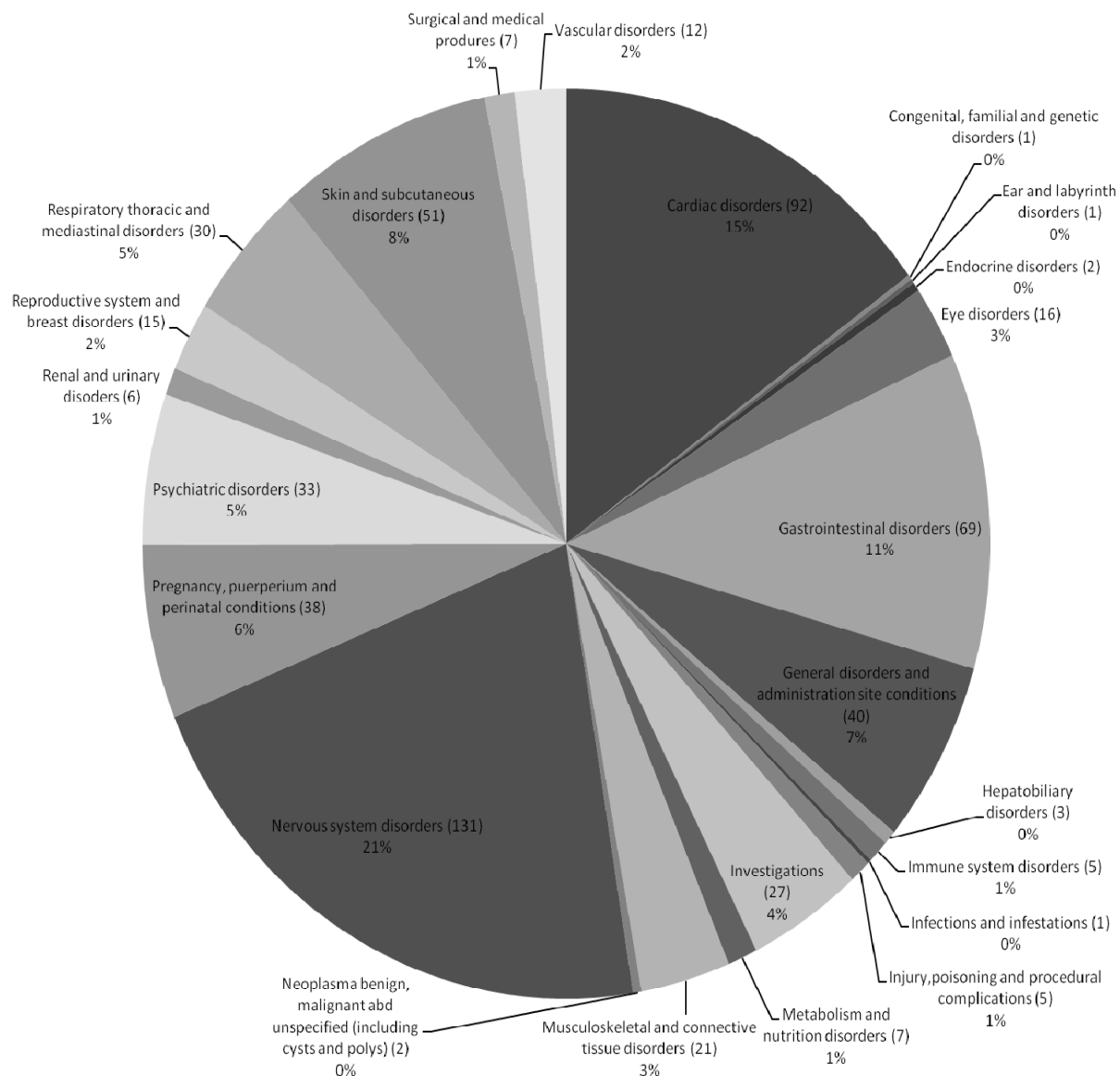
通報案例之不良反應結果中並無死亡或危及生命之嚴重不良反應

發生，有 7 例 (2.3%) 導致病人住院或延長病人住院時間，1 例 (0.3%) 為先天性畸形，31 例 (30.0%) 需作處置以防止永久性傷害，其餘有 258 例 (84.9%) 為非嚴重藥物不良反應或其他及 4 例 (1.7%) 未註明者。多數案例經評估為輕度不良反應 (165 例，54.8%)，而 101 例 (33.6%) 為中度不良反應，4 例 (1.3%) 為重度不良反應，另有 31 例無法評估嚴重度。

通報案例之症狀依 MedDRA 器官系統分類歸納後分佈如圖一所示。以神經系統異常 (Nervous system disorders) 症狀共 131 件 (21%)、心臟異常 (Cardiac disorders) 症狀共 92 件 (15%)、胃腸道異常 (Gastrointestinal disorders) 症狀共 69 件 (11%) 及皮膚與皮下組織異常 (Skin and subcutaneous tissue disorders) 症狀共 51 件 (8%) 為大宗。

心血管相關案件分析

依 MedDRA 器官系統分類歸納



圖一、Sibutramine 通報案例之症狀

(依 MedDRA 器官系統分類；括弧內數字表症狀之件數)

後，與心血管相關通報案件共 103 例，其中屬心臟異常(Cardiac disorders) 症狀共 92 件，血管異常(Vascular disorders)症狀共 12 件，另外調查研究(Investigations)症狀中與心血管相關者共 13 件。於上述共 117 件心血管相關症狀通報中，以心悸(palpitations)佔最多，共 64 件，其次為胸部不適(chest discomfort)，共 12 件。其餘通報症狀之分佈如圖二所示。

心血管相關不良反應案件中，通報個案基本資料如表一所示。女性計 98 例(95.1%)，男性計 5 例(4.9%)，男女平均年齡 37.3 ± 11.6 歲(mean \pm SD, range:20-69 歲)。通報個案之 BMI 有 2 例小於 18.5 kg/m^2 ，為體重過輕之個案，案件中並無死亡或危及生命之嚴重不良反應發生。不良反應案件的特性如表二所示。除一案件周邊血管疾病(peripheral vascular disorder)因通報敘述不清無法評估，另一案件心悸(palpitations)被懷疑與病人原有之高

甲狀腺素血症較為相關之外，其他案件症狀與 sibutramine 之相關性皆被評估為可能或極有可能。多數案件為輕度不良反應，症狀於停藥後緩解；少數案件須投與解藥或住院治療。

與血壓升高相關之 13 起案件中，有 4 例已知高血壓病史之病人在使用 sibutramine 後通報血壓升高或血壓控制不佳的情形，並皆於停藥後緩解。其餘通報未知或無高血壓病史之病人亦主訴服藥後血壓升高的情形。然大部分通報案例皆無清楚記錄服藥前後之血壓值，因此無法更進一步分析。而與心悸、心跳加快之相關案件多為症狀輕微之病人主觀描述，停藥後即緩解。另有少數服用 sibutramine 後心跳減慢及血壓降低之案件，雖然症狀發生符合時序性，但就通報敘述而言實難判斷僅單純為藥物所引起。

通報案件中，有 4 例疑似使用 sibutramine 後發生心絞痛之通報。第一例通報之病人的過去病史未知，每

日服用 sibutramine 15mg 4 天後產生心臟疼痛感，停藥後緩解，但再次服藥後又發生相同不良反應。第二例通報之病人患有第二型糖尿病併有神經疾病、高血壓及缺血性心臟病史，每日服用 sibutramine 10mg 一週後明顯心絞痛發生，停藥約一週後緩解。另一例之病人患有冠狀動脈疾病與氣喘，服用 sibutramine 期間出現心絞痛、心悸等症狀。除此之外，另有一通報案例之病人每日服用 sibutramine 10mg 約 1 個月，期間產生間歇的下肢水腫和心跳加快，停用 sibutramine 藥品後 10 天突然發生嚴重放射性胸痛、暈厥、呼吸急促及心跳加快等症狀，入院後使用 γ -TPA 治療，然確切診斷未知。其餘尚有一些關於胸痛，胸部不適和心臟不適等較不具特異性之描述的通報案件。

討論與結論

Sibutramine 的體重減輕效果能降低引發心血管疾病的危險因子，但其刺激交感神經所引起的血壓

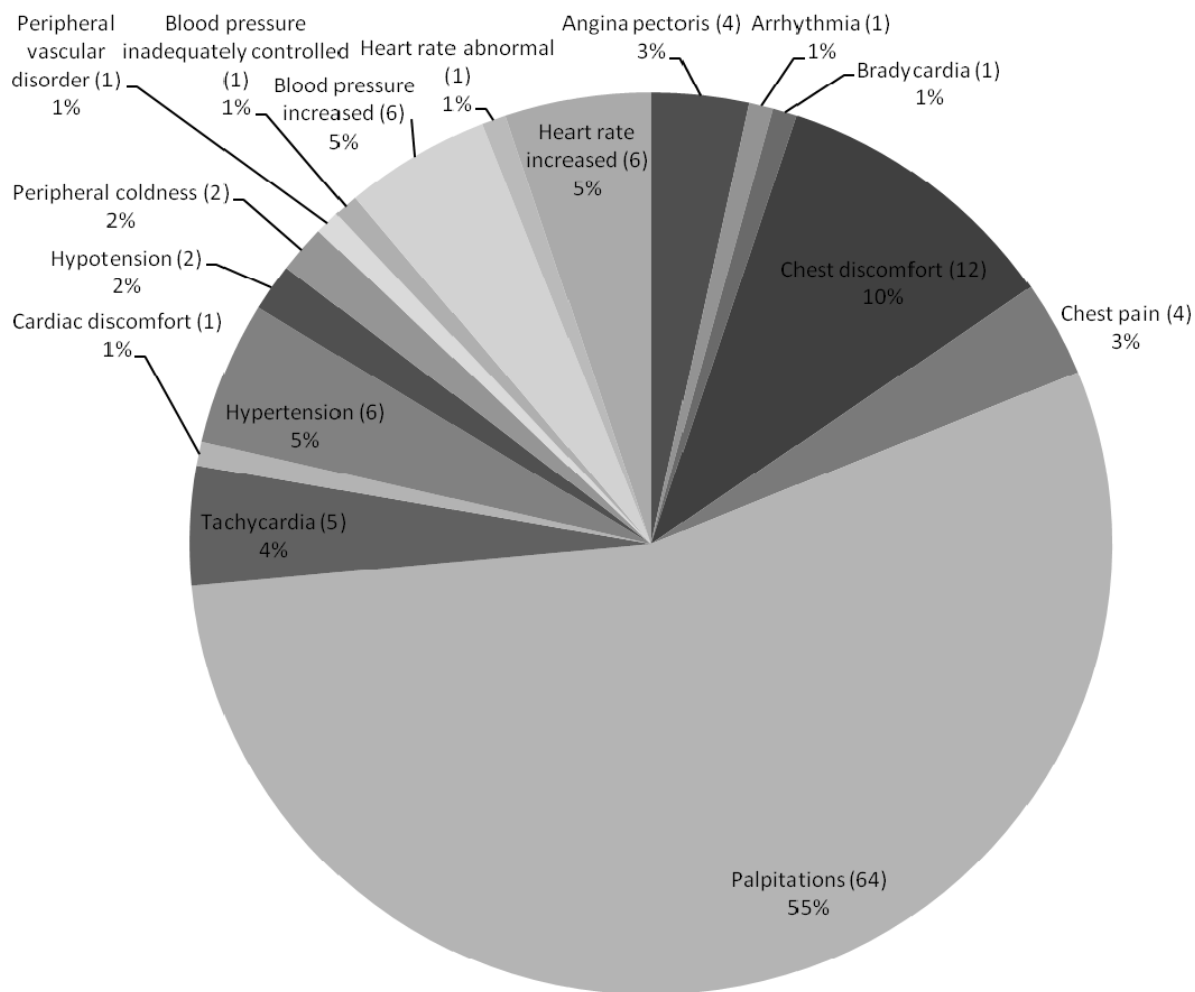
與心跳速率之增加，亦可能增加心血管疾病的危險性。⁸ 因此 sibutramine 對於心血管疾病之影響，一直都是頗受關心注意的議題。過去有研究顯示，正常血壓者或高血壓受藥物良好控制者，每日使用 5-20 mg 的 sibutramine 會使平均血壓增加 1-3 mmHg。⁹ 此外，另有一研究發現，在高血壓之肥胖病人投予 sibutramine，雖使平均減重約 5%，然其使舒張壓上升 2.0 mmHg 及心跳速率每分鐘增加 4.9 次的程度仍較安慰劑組(舒張壓下降 1.3 mmHg, 心跳速率不變)來的高($p < 0.05$)。¹⁰ 最新發表的 SCOUT 研究為一隨機分配，雙盲，安慰劑對照之多國臨床試驗，納入 10,744 名年齡 ≥ 55 歲的過重或肥胖病人，且均有心血管病史或第 2 型糖尿病加上 1 項額外的心血管危險因子。試驗的平均治療期為 3.4 年，在 6 周的單盲導入期間(lead-in period, 所有受試者皆服用 sibutramine 並參與體重控制計畫)之平均體重減輕為 2.6 公斤。隨機分

表一、心血管相關案件通報個案基本資料

項目	個數(%) n=103
性別	
男性	5 (4.9)
女性	98 (95.1)
年齡, 歲	
Mean ± SD	37.3±11.6
Range	20-69
BMI, kg/m²	
<18.5	2 (1.9)
18.5~24.0	44 (42.7)
24.0~27.0	20 (19.4)
27.0~30.0	11 (10.7)
>30.0	7 (6.8)
無法得知	19 (18.4)
不良反應後果	
死亡	0 (0.0)
危及生命	0 (0.0)
導致病人住院	1 (1.0)
需作處置以防永久傷害	3 (2.9)
其他	53 (51.5)
非嚴重藥物不良反應	46 (44.7)

表二、心血管相關案件不良反應特性

項目	個數(%) n=103
不良反應嚴重度	
輕度	71 (68.9)
中度	25 (24.3)
重度	0 (0.0)
無法評估	7 (6.8)
不良反應處置	
停藥	76 (73.8)
停藥，並投與解藥	13 (12.6)
減輕藥物劑量	1 (1.0)
未處理，密切觀察情況	4 (3.9)
其他	9 (8.7)
與可疑藥品相關性	
無法評估	1 (1.0)
存疑	1 (1.0)
可能	60 (58.3)
極有可能	41 (39.8)



圖二、Sibutramine 之心血管相關通報症狀分布(括弧內數字表症狀之件數)

配後，使用 sibutramine 組有額外的體重減輕 (maximum mean additional weight loss, 1.7 kg at 12 month)，而安慰劑組則有些微的體重增加(0.7 kg at 12 month)。試驗結果分析後發現使用 sibutramine 的病人，相較於安慰劑，顯著增加主要試驗終點(包括非致死性心肌梗塞、非致死性腦中風、突發性心跳停止後復甦與心血管病死亡)的發生率(11.4% vs. 10.0%; hazard ratio [HR], 1.16; 95% confidence interval [CI], 1.03 to 1.31; P = 0.02)，而此心血管事件風險只有在具有心血管疾病史的病人才顯著增加。¹¹ 然 SCOUT 研究裡納入的受試者超過 90% 為心血管疾病的患者，屬於現行仿單中 sibutramine 禁用之族群，且未遵循仿單的建議療程使用。

就國內通報之心血管相關不良反應症狀分析，心悸(palpitations)在通報症狀中佔最大比例，過去文獻中也記載此症狀導致 0.3% 的治療病人停藥，是停藥的極大原因。¹² 另國內仿

單未記載之不良反應如心絞痛(angina)、胸痛(chest pain)等於美國 FDA 公告仿單中上市後報告(post-marketing reports)中有相關描述(Entry for : Meridia® (sibutramine hydrochloride monohydrate) Capsules, Abbott USA)。¹³ 然而這些通報之不良事件雖然發生在 sibutramine 治療期間，但肥胖、本身疾病的狀態/風險因子或減重都可能增加其中某些事件的風險，因此這些不良事件與 sibutramine 的直接因果關係仍待確認。但另一方面，從國內通報案例之個案基本資料看出，有近六成通報個案之身體質量指數小於 27.0 Kg/m²，非屬肥胖之病人，顯示在國內 sibutramine 有可能未被合理地使用。

SCOUT 研究發表後，美國 FDA 召開了公開的諮詢委員會議確認是否要採取額外的管理行動來確保使用 sibutramine 的安全性，但美國 FDA 尚未做出最終的結論。¹⁴ 目前在 sibutramine 的使用上，建議醫療人員

定期監測病人的血壓和心跳速率，如果血壓持續上升或心跳速率異常，應停用 sibutramine。如果病人在開始治療後的 3-6 個月內，體重沒有比原本體重減輕至少 5%，也應停用 sibutramine，繼續使用不太可能有效且讓病人曝露於不必要的風險。⁶

減重行為應以飲食控制與運動為優先，在無法達到成效時再考慮輔以藥物治療。而另一方面，使用減肥藥物治療時也宜謹慎評估病人的相關健康危險因子。正確控制體重對於促進健康具有正面的效益，正確且合理地使用減肥藥物才能在減重過程中對健康有多一分保障。

備註：美國 FDA 於 2010 年 10 月 8 日公布，原廠藥商亞培公司自願將該成分藥品撤離美國市場。衛生署食品藥物管理局亦於 10 月 8 日、9 日立即召開會議，根據各國最新評估資料，確認 sibutramine 成分藥品之風險高於臨床效益，因此，自 99 年 10 月 11 日起廢止所有該成分藥品許可

證，並要求該成分藥品許可證持有藥商應於 1 個月內收回市售品；藥商、藥局、醫療機構應自 99 年 10 月 11 日起立即停止輸入、製造、批發、陳列、調劑、零售。另食品藥物管理局亦提醒正在使用該成分藥品之患者，應立即回診主治醫師，與醫師討論，調整處方，尋求其他替代治療。

參考文獻

1. 國民營養法草案. Available at: http://www.fda.gov.tw/people_laws.aspx?peoplelawssn=1162&classifysn=177
2. Rao G. Office-based strategies for the management of obesity. *Am Fam Physician*. 2010;81(12):1449-56
3. Luque CA, Rey JA. Sibutramine: a serotonin reuptake-inhibitor for the treatment of obesity. *Ann Pharmacother*. 1999;33:968-978.
4. Yanovski SZ, Yanovski JA. *Obesity*. *N Engl J Med* 2002; 346:591-602.
5. EMA. European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisation for sibutramine. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/01/news_detail_000985.j

- sp&jsenabled=true
6. FDA. Follow-Up to the November 2009 Early Communication about an Ongoing Safety Review of Sibutramine, Marketed as Meridia. Available at:
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm198206.htm>
 7. TFDA. 食品藥物管理局說明含 Sibutramine 成分藥品之風險效益再評估情形. Available at:
http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2_p01.aspx?class_no=25&level_no=1&doc_no=74825
 8. AJ Scheen. Controversy about the cardiovascular safety of sibutramine. *Drug Safety* 2010;33(7):615-618
 9. Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* 1999; 7:189-198.
 10. McMahon EG, Fujioka K, Singh BN, et al. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension. *Arch Intern Med* 2000; 160:2185-2191.
 11. James WP, et al. Effect of Sibutramine on Cardiovascular Outcomes in Overweight and Obese Subjects. *N Engl J Med* 2010;363:905-17.
 12. Lean MEJ. Sibutramine--a review of clinical efficacy. *Int J Obesity* 1997; 21(suppl 1):S30-S36
 13. Meridia (sibutramine hydrochloride monohydrate) [package insert]. *Abbott Laboratories*. 2010. Available at:
http://www.accessdata.fda.gov/drug_satfda_docs/label/2010/020632s034s0351bl.pdf
 14. Reuters. US FDA panel split over fate of Abbott diet drug. Available at:
<http://www.reuters.com/article/idUSN1513977620100915>

專題報導

抗人類免疫缺乏病毒感染用藥－臺灣 ADR 案例分析

陳怡珊、謝維清

佛教慈濟綜合醫院 藥劑部

審稿：黃政華¹、胡伯賢²（¹國泰綜合醫院感染科 副院長、²臺北市立聯合醫院和平院區感染科主任）

前言

自從1997年高效抗反轉錄病毒療法 (highly active antiretroviral therapy; HAART, 俗稱雞尾酒療法) - 一種合併三至四種不同作用機轉之抗人類免疫缺乏病毒 (Human Immunodeficiency Virus, HIV) 感染用藥組合療法 - 在國內開始使用後，臨床上觀察到 HIV 感染病患的血漿病毒量 (plasma HIV RNA load) 快速降低、CD4 淋巴球數升高，病患發生伺機性感染和腫瘤的機會也隨之降低，進而延長病患的存活期。¹ 然而，愛滋病並未如預想的因雞尾酒療法而從此被根除，隨著抗 HIV 用藥的長期使用反而觀察到更多上市前臨床試驗未見的藥物毒

性，所面臨的問題也由有效性逐漸兼顧更多安全性之考量，而藥物不良反應也成為愛滋病患服藥順從性改變或因而停止用藥的主要原因之一。²

抗 HIV 感染用藥依作用機轉不同分為：核苷酸反轉錄酶抑制劑 (nucleoside reverse-transcriptase inhibitors; NRTIs)、非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors; NNRTIs)、蛋白酶抑制劑 (protease inhibitors; PIs)、融合抑制劑 (fusion inhibitors; FIs)、嵌入酶抑制劑 (integrase inhibitors; IIs)。依前述分類，將目前國內使用之抗 HIV 感染用藥品項整理如表一。

表一、臺灣常用抗人類免疫缺乏病毒感染藥品

分類	學名	商品名	劑型
核苷酸反轉錄酶抑制劑 (Nucleoside/nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors; NRTIs)			
單方	Abacavir	Ziagen	口服
	Didanosine	Videx	口服
	Lamivudine	3TC	口服
	Stavudine	Zerit	口服
	Tenofovir	Viread	口服
	Zidovudine	Retrovir	口服
複方	Lamivudine + Abacavir	Kivexa	口服
	Lamivudine+zidovudine	Combivir	口服
	Tenofovir+emtricitabine	Truvada	口服
非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors; NNRTIs)			
單方	Efavirenz	Stocrin	口服
	Etravirine	Intelence	口服
	Nevirapine	Viramune	口服
蛋白酶抑制劑 (Protease Inhibitors)			
單方	Atazanavir	Reyataz	口服
	Darunavir	Prezista	口服
	Indinavir	Crixivan	口服
	Ritonavir	Norvir	口服
	Tipranavir	Aptivus	口服
複方	Ritonavir+ Lopinavir	Kaletra	口服
融合抑制劑 (Fusion Inhibitors)			
單方	Enfuvirtide	Fuzeon	注射
嵌入酶抑制劑 (Integrase Inhibitors)			
單方	Raltegravir	Isentress	口服

本次研究針對全國藥物不良反應通報案件中與抗 HIV 感染用藥相關案例的蒐集與分析，以了解臺灣地區因抗 HIV 感染用藥引起藥物不良反應之型態表現及相關資料統計，提供醫療人員及民眾參考。

資料分析

本研究收集了截至 2010 年 6 月 30 日止，全國藥物不良反應通報系統案件中疑似因使用抗 HIV 感染用藥引起之不良反應案例，個案基本資料詳見表二。調查期間全國疑似因抗 HIV 感染用藥引起之不良反應通報案件總計 186 例。依性別分析，男性計 140 例 (75.3%)，女性計 46 例 (24.7%)，男性約為女性的 3 倍。病患的年齡主要分佈於 20-39 歲，佔總通報案例的 59.7%，有 4 例年齡未記錄(2.2%)。

不良反應之特性整理於表三，依不良反應的結果分析，有 3 例為「死亡」：其中 2 例均疑似與 zidovudine/ lamivudine 複方製劑相

表二、通報個案基本資料

項目	個數	百分比(%)
通報總數	186	100.0
性別		
男性	140	75.3
女性	46	24.7
年齡分佈		
0-9	3	1.6
10-19	2	1.1
20-29	47	25.3
30-39	64	34.4
40-49	29	15.6
50-59	20	10.8
60-69	15	8.1
70-79	1	0.5
80-89	1	0.5
未記錄	4	2.2

關，其中一例造成病患中性球低下及貧血，可疑藥品未停用，於加護病房治療並給予濃縮紅血球(packed red blood cell, PRBC)、血漿及血小板，但病患仍因呼吸衰竭及敗血性休克而死亡，另一例則造成病患貧血及血小板低下，經停用 zidovudine/ lamivudine 改用 lamivudine(3-TC)以及 efavirenz，同時給予濃縮紅血球、血漿及血小板治療，病患仍因敗血症併多重器官

表三、不良反應特性

項目	個數	百分比 (%)
發生 ADR 的結果		
死亡	3	1.6
危及生命	1	0.6
導致病人住院	47	25.3
延長病人住院時間	6	3.2
需作處置以防永久性傷害	46	24.7
其他	64	34.4
非嚴重不良反應型態	19	10.2
A	81	43.5
B	105	56.5
藥物不良反應之處置		
停藥	26	14.0
停藥，並投與解藥	30	16.1
停藥、改變藥物治療	35	18.8
投與解藥，並改變藥物治療	24	12.9
未停藥，但投與解藥	16	8.6
減輕藥物劑量	1	0.5
未處理，密切觀察情況	6	3.2
急救	1	0.5
其他	44	23.7
未註明	3	1.6
嚴重度		
輕度	49	26.3
中度	120	64.5
重度	10	5.4
無法評估	7	3.8
相關性		

項目	個數	百分比 (%)
無法評估	2	1.1
資料不全	1	0.5
存疑	11	5.9
可能	113	60.8
極有可能	50	26.9
確定	2	1.1
不相關	7	3.8

衰竭死亡，此二案例之相關性均評為「可能」；第三例則因鬱血性心衰竭死亡，評為「不相關」。「危及生命」有 1 例，疑為 zidovudine/lamivudine 複方製劑相關之溶血性貧血，於停用可疑藥品改為 lamivudine 單方使用後不良反應緩解，相關性評為「可能」。47 例為「導致病人住院」，其中僅 9 例評為「極有可能」，不良反應症狀分別是：皮膚症狀(6 例：3 例皮疹、3 例史蒂文生氏強生症候群)、貧血(1 例)、急性胰臟炎(1 例)、黃膽(1 例)；22 例評為「可能」，總計 38 個不良反應症狀，其中有 11 個症狀為皮膚症狀(包括：2 例史蒂文生氏強生症候群、9 例皮疹)，另有 7 例為肝膽系統症狀，主要以肝炎、黃疸及肝功能損

傷表現，以及 7 例發燒之不良反應症狀，其餘則為神經系統(4 例)、血液系統(2 例)、胃腸道系統(2 例)、肌肉骨骼系統(2 例)以及呼吸系統(1 例)等之症狀通報。6 例為「延長病人住院時間」，通報症狀共 11 例，分別為：幻覺(2 例)、過敏反應(2 例)、史蒂文生氏強生症候群(1 例)、皮疹(1 例)、貧血(1 例)、骨髓抑制(1 例)、肝毒性(1 例)、高膽紅素血症(1 例)、發燒(1 例)，相關性評為「可能」或「極有可能」。以不良反應型態來分析：有 43.5%為型態 A (通常與藥品劑量及其藥理作用有關，為較常見之不良反應)，56.5%為型態 B (通常與病患體質特異性有關，而與劑量的關連性較低，為較罕見而不可預知之不良反應)。不良反應之處置以停藥或合併其他處置佔多數(n=115, 61.8%)，包括：「停藥」(n=26, 14.0%)、「停藥且投與解藥」(n=30, 16.1%)、「停藥且改變藥物治療」(n=35, 18.8%)及「投與解藥，並改

變藥治療」(n=24, 12.9%)。依不良反應的嚴重度分析：約一半以上的個案為「中度」(需治療、導致住院或延長住院時間至少一天)(n=120, 64.5%)；「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)有 10 例；另有：49 例「輕度」(無需治療、不用解藥)、7 例「無法評估」。依可疑藥品與不良反應的相關性分析：大多數個案與可疑藥品是有相關的，總計 165 例(88.8%)，分別為確定 2 例、極有可能 50 例以及可能 113 例。

表四將所有通報的不良反應症狀依系統加以分類，總計通報症狀有 257 例。由表列可看出有 69 例的不良反應症狀發生於皮膚，尤以皮疹最多，而史蒂文生氏強生症候群則有 9 例；其次為血液系統，總計 35 例，以貧血佔最多，另有白血球減少、中性球減少、血小板減少等；肝膽系統總計 28 例通報，其中肝

表四、抗人類免疫缺乏病毒感染用藥之不良反應症狀

不良反應症系統分類	案例數(%)	主要症狀(案例數)
皮膚系統	69 (26.8)	皮疹(60)、史蒂文生氏強生症候群(9)
血液系統	35 (13.6)	貧血(18)、全血球減少(4)、白血球減少(4)、淋巴結腫大(2)、嗜中性白血球減少(2)、顆粒性白血球缺乏症(2)、血小板減少(1)、骨髓抑制(1)、血色素減少(1)
肝膽系統	28 (10.9)	肝炎(11)、肝指數上升(4)、肝毒性(4)、高膽紅素血症(4)、黃膽(3)、肝功能損傷(1)、肝衰竭(1)
胃腸道系統	26 (10.1)	腹瀉(11)、噁心/嘔吐(9)、急性胰臟炎(2)、腹痛(2)、厭食症(1)、口腔潰瘍(1)
神經系統	22 (8.6)	暈眩(12)、多發性神經病變(2)、暈厥(2)、腳麻(2)、頭痛(1)、椎體外症候群(1)、步伐不穩(1)、下半身麻痺(1)
肌肉骨骼系統	10 (3.9)	肌肉無力(5)、肌肉痛(2)、骨質疏鬆症(1)、壞死性筋膜炎(1)、關節痛(1)
內分泌及新陳代謝系統	9 (3.5)	高脂血症(4)、高三酸甘油酯血症(2)、脂肪再生不良(2)、高乳酸血症(1)
呼吸系統	7 (2.7)	肺炎(2)、呼吸困難(2)、肺水腫(1)、喉嚨痛(1)、流鼻涕(1)
精神系統	6 (2.3)	幻覺(3)、嗜睡(1)、失眠(1)、自殺意圖(1)
其他	45 (17.5)	發燒(21)、感染(12)、過敏反應(4)、注射部位反應(1)、肛門周膿瘍(1)、男性女乳(1)、免疫重建症候群(1)、乳突性甲狀腺癌(1)、缺乏藥效(1)、葡萄膜炎(1)、鬱血性心衰竭(1)
總計	257 (100)	

說明:每一個個案可能有一個以上通報症狀,因此不良反應症狀案例數會大於個案總數。

炎、肝指數上升、肝毒性即佔了 19 個案例;胃腸道系統亦有 26 例,其中腹瀉及噁心/嘔吐則佔了 20 例,另有 2 例為急性胰臟炎;神經系統的症狀有 22 例,主要為暈眩;肌肉骨骼系統以肌肉無力及肌肉為主;9

例的內分泌及新陳代謝系統症狀,有 8 例為脂肪代謝異常之不良反應,僅 1 例為高乳酸血症。

討論

皮膚系統

皮膚方面之不良反應佔此次分

析案例中最多數，主要為皮疹，可疑藥品則多為 nevirapine，其次為 efavirenz，史帝文氏強生症候群有 9 例報告，然可疑藥品均判定為 nevirapine。Phillips 等人之報告指出，nevirapine 發生皮疹之比率約為 35%；若初始劑量為每天 200 毫克，於第三週才增量至每天 400 毫克，則皮疹發生率可降為 16%；若為嚴重不良反應且病患合併發燒、肝炎，則發生率約為 5%；嚴重致死性皮膚不良反應(如：史帝文氏強生症候群)約有 0.3% 之發生率。由於 nevirapine 之皮膚不良反應多在開始服藥後 10 天至 6 週出現，因此建議當病患出現皮疹時先不要提高劑量，而將治療劑量維持在每天 200 毫克，待皮疹緩解後才增量。³ 一般皮疹反應於停用可疑藥品後症狀多能緩解，然而當病患出現嚴重皮疹伴隨發燒、感冒症狀、黏膜潰瘍、水泡等史帝文氏強生症候群時，則需積極處置(如：加護病房照護、燒傷

處理、感染處置等)，且於症狀緩解後不得再使用可疑藥品。⁴

血液系統

血液學的異常，包括：貧血、白血球低下、嗜中性球低下、全血球減少症等亦是使用抗 HIV 感染用藥常見之副作用，此次的通報中則以貧血的個案佔多數。相較於其他抗 HIV 感染用藥，zidovudine 與貧血的相關性較常被討論，臨床上之發生率約 2~45%，而隨著使用劑量的增加或病患較低的 CD4 淋巴球數而有較高的發生率。⁵ DeJesus 等人比較了 abacavir / lamivudine / efavirenz 與 zidovudine / lamivudine / efavirenz 用於初次接受抗 HIV 藥物治療之病患，結果顯示使用 zidovudine 組發生貧血的比率略高於 abacavir 組(5% vs 2%)，但無統計學上差異。⁶ 也有學者推測，zidovudine 與 lamivudine 的併用會加重血液系統的抑制作用，因此建議初始用二劑合併治療之病患需加

強監測、觀察貧血之發生。⁷ 此次通報案中的 2 例死亡案例其可疑藥品均判定為 zidovudine/lamivudine，不良反應則為貧血合併血小板低下或嗜中性球低下，兩名個案之血色素分別降至 5.1g/dL 及 8.0g/dL，均給予輸血以期校正血液學之異常，可疑藥品 zidovudine/lamivudine 則使用建議劑量（zidovudine 300mg/lamivudine 150mg，每天 2 顆）。除了抗 HIV 感染藥物外，其他如愛滋病本身疾病之進程、何機性感染、其他骨髓抑制之藥物之併用等因子均可能與貧血之發生有關。⁷ 其他通報為貧血之不良反應個案，可疑藥品亦多為 zidovudine/lamivudine，僅一例為 atazanavir，而於停用可疑藥品或加上輸血之處置後不良反應均獲得緩解。

肝膽系統

抗 HIV 感染用藥相關的肝傷害，是造成病患死亡或停用抗 HIV

感染用藥之常見原因，一收集近 3,000 名病患之定群研究 (cohort study) 觀察到，最常見的第四級 (Grade 4) (嚴重或危及生命) 不良反應是與肝臟有關，而病患本身之慢性病毒性肝炎亦為一主要危險因子。⁸ 除此之外，酒精、古柯鹼以及使用高效能抗反轉錄病毒療法 (HAART) 前即有轉氨酶 (aminotransferase) 上升之病患也有較高的比率發生抗 HIV 感染用藥相關的肝傷害事件。⁹ 雖然抗 HIV 感染用藥相關的肝傷害未特定與某一藥品有關，但臨床上就不同作用機轉之藥物有如下觀察：一、核苷酸反轉錄酶抑制劑 (NRTI) — 早期的 NRTI 的確有較高比率的肝毒性，如 zidovudine 的 7%、stavudine 的 9-13%、didanosine 的 16%，而新一代的 NRTI，如 abacavir、tenofovir 發生率則較低。¹⁰ 二、非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (NNRTI) - nevirapine 和 efavirenz 之上市前安全性評估均

在可接受之範圍，然而上市後 nevirapine 卻因其嚴重及危及生命的肝毒性，包括肝衰竭、猛爆型肝炎、膽汁淤積型肝炎以及致死性肝壞死等而受矚目。¹¹ 更進一步的分析發現，女性且 CD4 淋巴球數 >250 cells/uL 之 HIV 感染病患其 nevirapine 相關之肝毒性相對也較為嚴重，而 nevirapine 藥品仿單上之“特別注意及預防”中亦註明『女性以及 CD4 數較高的病人發生肝臟不良反應的危險性較高』。¹² 此次分析肝膽系統案例中亦以 nevirapine 之件數居多。三、蛋白酶抑制劑 PI-上市前臨床試驗的資料顯示 PI 類藥物之肝毒性約 1-9.5%，但僅少數為嚴重案例。而 PI 中則以 ritonavir 之肝毒性比率較高，但於低劑量使用則相對安全。¹⁰

內分泌及新陳代謝系統

代謝及外觀的改變是 HIV 感染病患接受藥物治療後較常見的中、長期不良反應，包括：低密度脂蛋

白、總膽固醇以及三酸甘油脂上升，胰島素抗性的發生，以及因脂肪的重新分佈而導致病患外觀的改變等。¹³ 抗 HIV 感染用藥中則以 PI 類的藥物較常被討論此副作用，而 NRTI 則在近來亦有多多的報告，此次分析的案件亦均為 PI 類藥物。雖統稱為內分泌及代謝系統之異常，但因不同類藥物則有不同之表現，例如：PI 有關的反應主要為血脂異常、脂肪增生以及胰島素抗性，而 NRTI 則為脂肪萎縮以及高乳酸血症，NNRTI 未被證明會影響病患之身體組成和胰島素的敏感性，但可能會導致血脂異常。而同一類藥品中亦有不同的發生率，例如：PI 中的 ritonavir、NRTI 中 stavudine 與 didanosine 是發生率較高的藥品。⁵ 隨著病患年齡的增加，內分泌及新陳代謝系統之不良反應，以及生活習慣(如抽煙)之因素等，使該類病患成了心血管疾患之高風險族群，因此需提供病患藥物的控制(如降血

脂藥物、降血糖藥物)、適當的衛教(建議病患戒煙、適當運動等),或選擇較不易產生新陳代謝不良反應之藥物以期降低或控制此類不良反應之發生。¹另一較少見之不良反應為高乳酸血症,使用 NRTI 時發生有症狀高乳酸血症之比率僅約每 1,000 病人年(patient-years)1 例,死亡率卻高達 40-77%。¹⁴高乳酸血症之臨床症狀一開始為非特異性的胃腸道不適,之後則快速影響到各器官,如心搏過速、呼吸急促、換氣過度、黃疸、肌肉無力等,當病患血中乳酸濃度大於 10 mmol/L 時死亡率相對較高。雖然如此,並未建議臨床上規則監測病患之乳酸濃度,僅在出現相關症狀才監測。⁴此次通報案例中僅一例為高乳酸血症,評估為「輕度」,可疑藥品則為 stavudine 及 didanosine,均為 NRTI,血中乳酸濃度則未提供。

其他

Abacavir 相關之過敏反應(hypersensitivity reaction, HSR)為多重器官併發症,包含:發燒、皮疹、胃腸系統(噁心/嘔吐)、呼吸系統等症狀,通常在治療後 6 週內發生,然而若是為再次用藥(曾使用 abacavir 且發生過 HSR),則大約在數小時內就再次引發過敏反應。⁴根據研究指出,人類白血球對偶基因 HLA-B* 5701 與 abacavir 之 HSR 有相關性,因此 HLA-B* 5701 陽性之病患不建議使用 abacavir,然而要注意的是,即使病患的 HLA-B*5701 檢測呈現陰性反應,仍有可能出現 abacavir 相關 HSR。^{3,15}其他與單一或少數藥品較有專一性的不良反應如:efavirenz 相關的中樞神經症狀,通常於服藥初期就出現,主要以暈眩、睡眠障礙、注意力不集中等表現,發生率高達 50% 以上,建議服藥初期避免操作大型器械,通常於服藥 2-4 週後症狀逐漸消失;⁴而 didanosine、stavudine 則有周邊神

經病變的報告，大約在服藥後數週至數個月出現，症狀主要為腳趾麻、下肢疼痛等，停藥後症狀可停止惡化，但多為不可逆反應，建議可投與一些藥物以緩解不適（如：gabapentin, tramadol, narcotic analgesics 等止痛藥）。⁴

結語

由於 HIV 感染病患需長期服藥，以持續減少病毒的複製，當病患用藥遵囑性(adherence)不佳時則可能造成血中藥物濃度不足，進而造成病毒抗藥性的產生而導致治療失敗。為提高病患之遵囑性，除了研發較新的藥物、嘗試減少藥品之顆粒數外，對於病患已發生或可能發生之不良反應給予妥善處理及預防亦是一重要課題。對於抗 HIV 感染用藥之不良反應的認識、其他替代藥物的選擇、藥物交互作用以及愛滋病合併特殊病人族群（如：合併結核菌感染、慢性肝炎感染、靜脈毒癮）等之考量均影響了用藥之

選擇及組合，也與治療之成功與否息息相關。

參考文獻

1. 行政院衛生署疾病管制局。愛滋病檢驗及治療指引。第二版，台北市，行政院衛生署疾病管制局；2008.
2. O'Brien ME, Clark RA, Besch CL, et al. Patterns and correlates of discontinuation of the initial HAART regimen in an urban outpatient cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003; 34(4): 407-14.
3. Phillips E, Mallal S. Drug hypersensitivity in HIV. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 324-30.
4. <http://aidsinfo.nih.gov/Guidelines/GuidelineDetail.aspx?MenuItem=Guidelines&Search=Off&GuidelineID=7&ClassID=1>. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-Infected adults and adolescents. 2009
5. Micromedex® Healthcare Series, (electronic version). Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com> (cited: 12/09/2010).
6. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of

- antiretroviral-naïve HIV-infected adults. Clin Infect Dis. 2004; 39: 1038-46.
7. Tseng A, Conly J, Fletcher, et al. Precipitous declines in hemoglobin levels associated with combination zidovudine and lamivudine therapy. Clin Infect Dis. 1998; 27: 908-9.
 8. Reisler R, Han C, Burman W, Tedaldi E, Neaton J. Grade 4 events are as important as AIDS events in the era of HAART. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 34:379-386.
 9. Nuñez M, Lana R, Mendoza J, Martí n-Carbonero L, Soriano V. Risk factors for severe hepatic injury following the introduction of HAART. J Acquir Immune Def Syndr 2001; 27, 426-431.
 10. Soriano V, Puoti M, Garcia-Gasco P et al. Antiretroviral drugs and liver injury. AIDS 2008; 22: 1-13.
 11. Gonzalez de Requena D, Nuñez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. AIDS 2002; 16:290-291.
 12. 衛滋® 錠 200 公絲(Viramune® Tablets 200mg) 中文仿單
 13. Moyle G. Metabolic issues associated with protease inhibitors. J Acquir Immune Defic Syndr 2007; 45: S19-26.
 14. Bonnet F, Bonarek M, Morlat P, et al: Risk factors for lactic acidosis in HIV-infected patients treated with nucleoside reverse-transcriptase inhibitors: a case-control study. Clin Infect Dis 2003; 36:1324-1328.
 15. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm094302.htm>

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：行政院衛生署食品藥物管理局
發行人：蕭美玲
總編輯：謝右文
編輯委員：李炳鈺 吳明賢 陳文雯 陳本源 黃義侑 鄒玫君 劉麗玲 盧玲娟 謝右文 謝維清
執行編輯：鄧艷屏
顧問：林敏雄 高純琇 康照州 郭壽雄 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：龍藝科技有限公司
中華民國郵政台北雜字第1148號執照登記為雜誌交寄