

臨床藥學

降低 B 型肝炎病毒抗藥性的探討

張瀨月¹、李榮明¹、戴慶玲¹、李炳鈺¹、陳治謙²
高雄長庚紀念醫院¹藥劑科²中藥組

前言

世界衛生組織(WHO)估計，目前全世界有慢性 B 型肝炎的人口約 3.5 億，其中 75% 在亞洲，台灣約有八成人口罹患過慢性 B 型肝炎，大多數可痊癒產生抗體，但仍有一成五至二成人口成為病毒帶原者¹。有慢性 B 型肝炎者會增加肝硬化、肝癌的風險，慢性 B 型肝炎發病率及死亡率都與病毒 DNA 持續複製及其病程進展為肝硬化或肝癌有密切直接關係，因此使 HBV DNA 複製持續抑制、及 ALT 回復正常範圍值之內，以預防疾病衍生為肝硬化(Liver cirrhosis)、肝細胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)甚至死亡作為治療目標。

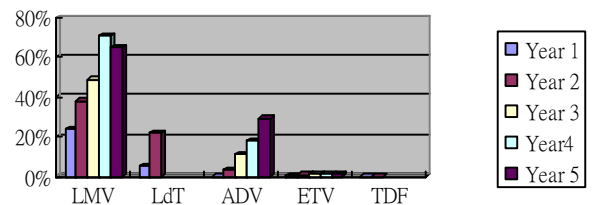
HBV 抗藥性突變種機轉

治療 B 型肝炎口服藥核苷(酸)類肝安能(lamivudine, LAM)、肝適能(adefovir, ADV)、貝樂克(entecavir, ETV)及喜必福(telbivudine, TLV)，它們抑制病毒複製的作用點位在細胞質內，雖作用於 HBV 聚合酶/反轉錄酶(Polymerase/reverse transcriptase, POL/RT)上，但對於肝細胞核內的 HBV 複製模板(template)-cccDNA (covalently closed circular)卻無作用，儘管 HBV DNA 很快減少，但穩定的 cccDNA 轉譯 HBV 蛋白的功能仍存在，這也就是為什麼口服抗病毒藥的 e 抗原(HBeAg)轉陰率很低，及停藥後容易復發和易產生抗藥性的原因。

慢性 B 型肝炎與血清 HBV DNA 量關係

B 型肝炎侵入肝細胞後，病毒本身並不會直接損傷肝細胞，而是藉由肝細胞的 DNA 來複製病毒的 DNA，在複製過程中，而啟動免疫攻擊，造成肝細胞損傷，慢性 B 肝患者肝臟反覆發炎，最後就發展成肝硬化、肝癌。由 Hoe Je 等人的研究 Risk Evaluation Viral Load Elevation and Associated Liver Disease(REVEAL)指出 HBV DNA ≥ 4 log copies/ml(1 copies/ml:每毫升含一個複製體)，易使

慢性 B 肝患者成為肝硬化、肝癌高危險群^{2,3}，HBV DNA 濃度越高，表示 B 肝病毒的複製越活躍。HBV 患者經抗病毒藥治療後，其 HBV DNA 必需能降至儘可能低的病毒量，ALT 要能恢復正常、病理組織改善、疾病進展得到緩解，達到 HBeAg 陽性患者血清轉陰，HBeAg 陽性及 HBeAg 陰性患者 HBsAg(表面抗原)血清轉陰的可能性。持續保持 HBV DNA 低至檢測不到的病毒量是降低病毒對核苷(酸)類產生抗藥性的關鍵之一。



(LMV=lamivudine; LdT=telbivudine; ADV=adefovir; ETV=entecavir; TDF=tenofovir.)

圖一 慢性 B 型肝炎患者抗病毒口服藥抗藥性發生率²

HBV 抗病毒藥抗藥性命名^{4,5}

透過臨床上分析 B 肝病毒量、生化檢測和 HBV 基因檢定，HBV 患者及臨床醫師可知道在治療中是否出現抗藥性。

一、Treatment failure (治療失敗)

HBV 患者接受 NAs 治療六個月後，血清 HBV DNA 量減少未達 ≥ 2 log IU/ml。

二、Virologic breakthrough (病毒量突破)

治療期間原已穩定的低 HBV DNA 突然發生 10 倍以上的升高。此意味 HBV DNA 已有基因學上的改變。

三、Viral rebound (病毒量反彈)

在持續藥物治療期間，血清中病毒量已超過治療之前的病毒量。

四、Biochemical breakthrough (生化指標突破)

治療期間血清 ALT 原已正常, 突然出現上升現象。這種情形常發生在有病毒量突破的患者身上, 代表患者肝臟受到破壞。

五、Genotypic resistance (基因型抗藥性)

HBV 基因組出現某種特定的突變, 這些突變點與抗藥性有密切相關。

六、Phenotypic resistance (表型抗藥性)

在體外藥敏檢測體系中, 基因變異引起病毒株

對藥物的敏感性顯著下降。

七、Cross resistance (交叉抗藥性)

由一種藥物引起的表型抗藥性導致對其它同類抗病毒藥物產生表型抗藥性。

想要知道服用 NAs 抗病毒藥是否產生抗藥性, 必須仰賴定期的病毒量檢測、基因診斷、生化檢查, 才能及早發現在藥物治療期間是否產生抗藥性, 並儘速更改治療計劃, 防止肝臟進一步損傷。

表一 最常見 HBV 突變株藥敏摘要^{10,17}

| HBV variants | Nucleoside analogs | | | Nucleotide analogs | |
|---------------------|--------------------|-------------|-----------|--------------------|-----------|
| | lamivudine | telbivudine | entecavir | adefovir | tenofovir |
| Wild-type | S | S | S | S | S |
| M204V/I (±L180M) | R | R | I | S | S |
| A181T/V | R | I | S | R | S |
| N236T | S | S | S | R | I |
| I169T+M250V+M204V/I | R | R | R | S | S |
| T184G+S202I+M204V/I | R | R | R | S | S |
| A194T | R | S | S | NA | R |

S = sensitive; I = intermediate; R = resistant; NA = not available.

抗病毒藥抗藥性的預防**一、避免不必要的治療**

要預防抗病毒藥抗藥性的發生, 最重要的是避免不必要的治療。在年輕個體 HBV 患者, 其免疫耐受期長, 血清 HBV DNA 量較高, 而 HBeAg 大多呈現陽性, 但 ALT 處於正常範圍, 此時病毒屬於不活動性, 若服用抗病毒藥 NAs 常無法得到預期的效應⁶, 且容易對 NAs 產生抗藥性。AASLD.EASL.APASL 三大世界性肝病協會指出, 年輕個體到了成年期後才逐漸進入所謂的免疫廓清期, 臨床上認為 ALT 值大於兩倍正常值上限以上時, 是接受抗病毒藥治療最佳時機⁷。

二、選用抗藥性低、抗病毒性高之 entecavir 或 tenofovir

病毒突變株的發生是在病毒複製時, 抗病毒藥 NAs 的治療, 最終目標是在於快速且儘可能抑制病毒的複製, 因此許多指引認為抗藥性低、抗病毒性高的 entecavir 或 tenofovir 可作為口服抗 HBV 的第一線用藥^{8,9}。

三、轉換或合併治療

如果 HBV 患者在使用 NAs 治療 24 週後, 病

毒量(HBV DNA) < 60IU/ml 或 < 300 copies/ml, 則繼續相同的藥物治療, 若患者只有部份反應(partial response), 病毒量 < 2000 IU/ml 或 < 4 log copies/ml, 應考慮換藥或加入另一種沒有交叉抗藥性(cross-resistant)的其它 NAs 的藥, 避免病毒突破(viral breakthrough)的發生¹⁰。

四、定期檢測 HBV DNA 量

由血清中 HBV DNA 量可以判斷在使用 NAs 治療後是否產生抗藥性, 慢性 B 型肝炎患者在開始規則服藥後三個月應作一次病毒量檢測, 與治療前的檢測數據比較是否病毒量有降低 10 倍以上, 目前亞太肝病學會的建議是連續三次測不到 HBV DNA、且其間隔至少六個月, 可考慮停藥。之後定期追蹤 HBV DNA 量, 一般是三個月可以追蹤一次¹¹。及早發現抗藥性的產生, 才能儘速更換治療策略, 預防肝臟進一步損傷。

抗病毒藥抗藥性措施**一、合併療法**

B 型肝炎抗病毒口服藥 NAs 目前有二類, 一類核苷 Nucleoside analogs 包括 (lamivudine、telbivudine、emtricitabine、entecavir), 二類核苷

酸 Nucleotide analogs 包括 (adefovir、tenofovir)，這兩大類組成結構有所差異，彼此並無共通的抗藥性。當 HBV 患者服用 NAs 治療期間，臨床醫師若發現患者 HBV DNA 有基因抗藥性或病毒突破 (HBV DNA 量持續增加) 和生化突破，醫師應儘早改變治療策略，以防抗藥性的發生¹²。有一研究指出當患者產生 lamivudine 抗藥性時，使用合併療法 (Combination therapy) 加入 adefovir 與直接轉換 (Switch) adefovir 比較，兩者在病毒反應與生化反應相似，但在治療 15-18 個月後，adefovir 單一療法 21% 產生抗藥性，而合併療法抗藥性為零¹³，持續性的合併療法顯示有良好的抗病毒結果。另外由 Yang 等人所作的一項研究，對於已產生 lamivudine 抗藥性患者在轉換單一療法 adefovir 後，又對 adefovir 產生抗藥性，分別以合併療法 lamivudine 100mg 加 adefovir 10mg 及轉換療法 entecavir 1mg 予以治療，結果發現經 18 個月的治療後，entecavir 單一療法 55% 產生病毒突破，但合併療法 lamivudine 加 adefovir 病毒突破發生率為零¹⁴。這些研究都顯示當病患產生 NAs 抗藥性時應採用

合併療法較不易再產生抗藥性。

二、Tenofovir

Tenofovir disoproxil fumarate 是屬於類核苷酸 Nucleotide analogs，結構式與 adefovir 接近，近來已被核准用於慢性 B 型肝炎的治療，tenofovir 原本用於 HIV 的治療，因為 HIV 和 HBV 病毒為同一屬，所以被拿來試驗作為治療 B 型肝炎，它對於 wild-type 野生型 (非突變株) 或 lamivudine 有抗藥性突變株有強力的抗病毒作用¹⁵。在一研究中針對 lamivudine 有抗藥性的患者，投予 tenofovir 或 adefovir 單一療法作為抗病毒反應的比較，結果顯示在治療 48 週後，投予 tenofovir 組病毒反應 (< 300 copies/ml) 達 100%，而投予 adefovir 組只達 44%，同時也觀察到 tenofovir 在持續治療 130 週後，沒有基因型抗藥發生¹⁶。此研究結論對於 Nucleoside 類有抗藥性的患者，合併 tenofovir 治療其抗病毒反應及抗藥性發生率都較 adefovir 來的好。

表二 HBV 患者抗病毒藥 NAs 抗藥性治療準則^{2,10,13}

| Resistance to | AASLD 2007 | Panel of US hepatologists 2008 | EASL 2009 |
|-------------------|---|---|--|
| lamivudine (LMV) | Add ADV or TDF. Stop LMV, switch to Truvada. | Add ADV or TDF. Switch to Truvada. | Add TDF (add ADV if TDF not yet available). |
| telbivudine (LdT) | Add ADV or TDF. Stop LdT, switch to Truvada. Stop LdT, switch to ETV. | Add ADV or TDF. Switch to Truvada. | Add TDF (add ADV if TDF not yet available). |
| entecavir (ETV) | Switch to or add ADV. Switch to or add TDF. | Switch to or add ADV or TDF. Switch to Truvada. | Add TDF |
| adefovir (ADV) | Add LMV. Stop ADV, switch to Truvada. Switch to or add ETV. | Add LMV or LdT. Switch to or Add ETV (if no prior LMV resistance). Switch to Truvada. | It is recommended to switch to TDF, if available, and add a second drug without cross resistance. If an N236T is present, add LMV, ETV or LdT or switch to Truvada. If an A181T/V is present, add ETV or switch to Truvada |
| tenofovir (TDF) | Not mentioned. | Not mentioned. | TDF resistance has not been described. It is recommended to perform genotyping and phenotyping to determine the cross-resistance profile. ETV, LdT, LMV or emtricitabine could be added. |

Truvada is a combination pill with emtricitabine 200 mg and TDF 300 mg. AASLD = American Association for the study of the liver. EASL = European Association for the study of the liver.

結論

慢性 B 型肝炎在使用 NAs 治療上，目標著重於能快速且儘可能抑制病毒的複製，近十年來雖然 NAs 對 B 肝病毒複製有強力的抑制作用，但長期的治療易發展成對 NAs 有抗藥性的病毒，而使治療失敗。因此為了預防抗藥性的發生，首先應避免治療不需要治療的患者，例如病毒是屬於不活動性的 B 肝帶原者就不需要治療。其次在服藥期間必需持續

監測抗藥性的發生，一旦發生則迅速採用合併療法。最後病患用藥的順從性亦是影響抗藥性發生的重要因素之一。未來由治療 HIV 的抗病毒藥中，找尋作用在 B 肝病毒不同部位和不同機轉的抗病毒藥，是一項重要的發展。近些年來分子生物醫學突飛猛進，加速了抗病毒藥的開發，在不久的將來仍會有新藥不斷的研發，嘉惠慢性 B 型肝炎患者。

參考資料

1. 劉鑑慰 淺談 B 肝 中醫肝病醫學雜誌 vol.3 No1 February. 2007; 22-24.
2. Byung-Cheol Song. Overcoming Antiviral-Resistant Hepatitis B Virus. Intervirology 2010; 53: 29-38.
3. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 2006; 295: 65-73.
4. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. Hepatology 2007; 46: 245-265.
5. Pawlotsky JM, Dusheiko G, Hatzakis A, et al. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach. Gastroenterology 2008; 134: 405-415.
6. Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. Gastroenterology 2006; 130: 678-686.
7. Andreani T, Serfaty L, Mohand D, et al. Chronic hepatitis B virus carriers in the immunotolerant phase of infection: histologic findings and outcome. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 636-641.
8. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. Hepatology 2006; 43: S173-S181.
9. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 1315-1341; quiz 1286.
10. European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2009; 50: 227-242.
11. 王嘉齊 慢性 B 行肝炎治療之進展 健康世界 2009; 282: 9-14.
12. Keeffe EB, Zeuzem S, Koff RS, et al. Report of an international workshop: roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 890-897.
13. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2007; 45: 507-539.
14. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, et al. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. Hepatology 2007; 45: 307-313.
15. Yang HJ, Lee JH, Kim YJ, et al. Lamivudine and adefovir dipivoxil versus entecavir 1.0 mg alone for the treatment of adefovir-resistant mutation which developed during sequential adefovir monotherapy in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. Kor J Hepatol 2009; 15: S50.
16. van Bommel F, Wunsche T, Mauss S, et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. Hepatology 2004; 40: 1421-1425.
17. Amini-Bavil-Olyae S, Herbers U, Sheldon J, et al. The rtA194T polymerase mutation impacts viral replication and susceptibility to tenofovir in hepatitis B e antigen-positive and hepatitis B e antigen-negative hepatitis B virus strains. Hepatology 2009; 49: 58-1165.

臨床藥學

化療藥品引起的腹瀉

(Chemotherapy induced diarrhea, CID)

呂慧媛

林口長庚紀念醫院藥劑科

前言

使用化療藥品治療期間，病人發生各種等級的腹瀉機率可以達到 82%，而等級三到四的嚴重腹瀉機率更佔了其中的三分之一¹。腹瀉對於癌症病人除了會影響生活品質，營養攝取狀況不佳，嚴重等級的腹瀉更可能為後續的化學治療帶來負面的影響：包括藥物是否需要調整劑量，化學治療的療程是否需要延後，甚至是否需要停止化療藥物的使用，都進而影響了癌症的治療計畫及其癒後的結果^{2,3}。

腹瀉分級

(National Cancer Institute, NCI) 美國國家癌症研究院將因使用化療藥物而引起的腹瀉分成五個等級(表一)⁴。

危險因子

CID 的危險因子¹包含了下列幾項：

1. 是否有未切除的腫瘤

2. 有使用過化療藥品且有引起腹瀉的情況
3. 在夏季的時候接受化療藥物治療
4. 接受 5-FU 及 Leucovorin 和 Oxaliplatin 的合併療法
5. 病人的年齡(老人的機率比年輕人的發生率來得高)
6. 病人的性別(女性的發生機率也比男性來的高)

表一 Common Toxicity Criteria⁴

| 等級 | 未接受腸切除手術之病人發生腹瀉情形 |
|----|------------------------------|
| 1 | 一天的排便次數小於四次 |
| 2 | 一天增加四到六次的排便 |
| 3 | 一天增加大於七次的排便；有夜間排便的情況；或需要住院治療 |
| 4 | 有危及生命的情況發生 |
| 5 | 死亡 |

流行病學

在化療藥品當中，使用 modulated (Fluorouracil, FU) regimen、單一使用 Irinotecan，

或是合併 FU 及 Irinotecan 的 regimen，發生 CID 的機率可以高達 50 到 80%(表二)，且有 30% 以上的病人可能會經歷等級三到四的嚴重腹瀉²。

以下的部分就以最容易發生 CID 的 Fluoropyrimidine 及 Irinotecan 兩類藥品做介紹。

表二 化療藥品及其發生腹瀉的機率³

| 抗癌藥物 | 發生腹瀉機率 |
|--|--------|
| Daunorubicin、Doxorubicin、 Dactinomycin、Cyclophosphamide | > 10% |
| Epirubicin | 7-25% |
| Etoposide | > 10% |
| Fluorouracil | 10-80% |
| Irinotecan | 50-80% |
| Mitoxantrone | 20% |

Fluoropyrimidine : 5-FU

5-FU 的化學毒性對於腸道細胞損害的機轉，在於誘使腸黏膜當中的隱細胞(crypt cell) 有絲分裂停止，大量不成熟的隱細胞具有分泌能力，當分泌的水分流經小腸，相對之下成少數但具有吸收功能的絨毛細胞，因無法完全的吸收水分便造成了嚴重的腹瀉^{5,6}。

5-FU 所引起的腹瀉，和投藥的方式也有關⁶。在常使用的 5-FU/Leucovorin regimen 當中，若是以 bolus 給藥方式給予藥品，病人會有較高的機率發生腹瀉^{5,6}。在臨床的使用上也發現，使用含有 5-FU 的合併化療藥物治療中，以一小時的點滴輸注方式所發生的腸胃道毒性反應會比五分鐘的輸注投予來的輕微許多⁷。

5-FU 引起的腹瀉和病人所居住的區域也有關⁶。研究發現，美國人使用 5-FU 所能接受的毒性耐受性遠小於亞洲人，這可能和日常生活中的葉酸攝取量有關：研究發現，在尚未使用 5-FU 藥品的病患血液中若有較高的葉酸含量，在使用 5-FU 後可能會有較高的機率發生腹瀉⁶。

另外，若是病人本身為 Dihydropyrimidine dehydrogenase 不足(Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency,DPYD deficiency)，使用 5-FU 藥品後會有較高的機率發生嚴重且致命的腹瀉^{1,5,6}。由於 Dihydropyrimidine dehydrogenase 是代謝 5-FU 的 catabolic pathway 過程中三個轉化酶中的第一個酶，此酶若有缺損，會因無法將 5-FU 代謝完全，造成 5-FU 在體內的濃度變高，副作用發生的機率變高，除了腹瀉外，也有可能引起嚴重且致命的併發症，如嚴重的腸炎，及全血球減少症^{5,6}。雖然發生全部的 DPYD deficiency 相當少，但是在黑人及女性中，較易發現此酶的能力減少或部分缺損的情況⁶。目前已經發現如果基因中的

DPYD*2A 或 DPYD*13 有變異，使用 5-FU 後，非常容易發生腸胃道副作用^{5,6}。

Irinotecan

Irinotecan 引起的腹瀉可以分為早發型(early onset)及遲發型(late onset)⁶。

早發型的腹瀉是屬於劑量相關的不良反應，約有 40 到 50% 的發生率。和交感神經的調控有關，通常伴隨著交感神經興奮的副作用，包括了肚子絞痛，唾液分泌旺盛，流鼻水等症狀⁶，這可能與藥物的化學結構和 acetylcholine 相似有關⁶。早發型的腹瀉通常在輸注藥品，或是剛使用完藥品的時候發生，症狀可以持續五到七天⁷。為了要避免早發型腹瀉的發生，在給予 Irinotecan 藥品之前我們可以給予 0.25mg 到 1mg Atropine I.V 或 S.C 作為預防藥物或是治療藥物，都有相當好的效果^{6,7}。

遲發型的腹瀉則是屬於藥品的毒性直接對腸黏膜造成傷害。這一類型的腹瀉情況是屬於嚴重且有可能危及生命的⁶。使用 Irinotecan 藥物發生遲發型腹瀉的機率為 50% 到 88%，發生嚴重腹瀉的機率則為 9% 到 31%⁶，發生的時間通常在藥品輸注完 24 小時之後^{6,7}。遲發型腹瀉無法預測也和劑量的蓄積無相關，任何劑量使用下皆有可能發生，但使用高劑量發生的機率較大⁶。此類型的腹瀉在高劑量的 Loperamide 使用下可以得到良好的治療效果，但是必須在腹瀉發生的初期或是發現有軟便的現象就投予，才會有較好的療效^{6,7}。需要注意的是，若病患是年紀大於 64 歲的老人或是曾經有接受過腹部或是子宮頸的放射線治療的患者，都要更密切的監控腹瀉情況及給予積極的治療⁶。

Irinotecan 引起腹瀉的主要原因為：有抗癌作用的活性代謝物 SN-38 大量的蓄積在腸道，誘導及促使腸黏膜細胞凋零，造成上皮細胞空泡化；goblet cell 過度增生促使黏蛋白過度分泌，造成分泌型的腹瀉^{6,7}。正常情況下，SN-38 在肝臟會經由 glucuronidation 共價結合成為 SN38-G 再經由膽汁排出，SN38-G 不會造成腹瀉，但是當存在於腸道細菌的 β -glucuronidase 將 SN38-G 去共價成為了 SN-38，雖具有抗癌作用但卻也會引起腹瀉，因此若是 SN-38 在腸道中累積，便會引起嚴重的腹瀉⁶。

另外，在北美約有 10% 的人口，在基因 UGT1A1*28 的地方發生變異，使得肝臟進行 glucuronidation 的能力下降，體內的 SN-38 濃度上升，便容易有嚴重的腹瀉發生^{5,6}。

為了預防因使用 Irinotecan 而發生嚴重腹瀉，目前的研究方向主要在兩方面

1. 增加肝臟對 SN-38 行 glucuronidation 共價的能

力：藉著口服給予 Phenobarbital⁶。

2. 降低腸道細菌對 SN-38G 行去共價的作用：可以口服給予腸道不吸收的抗生素，或是具有天然 glucuronides 的日本草藥 Kampo，可以抑制細菌的 glucuronidases⁶。

評估腹瀉狀態

對出現 CID 症狀的病人，依照腹瀉等級，評估病人的腹瀉嚴重程度，再做出治療建議^{1,6}。

評估的內容有：

1. 病人出現腹瀉症狀的時間及持續的時間(onset and duration)。
2. 請病人紀錄排便的次數及自我評估糞便的狀態，如水瀉或糞便中是否有血絲，或者夜間是否也出現腹瀉。
3. 評估病人是否出現發燒，頭暈，腹痛，或者是虛弱；需要排除是否有敗血症、腸阻塞的發生，及是否有脫水的現象。
4. 病人的用藥紀錄：評估是否有使用可能引起腹瀉的藥物。
5. 病人的飲食紀錄：評估是否有可能會造成腹瀉的食物，如乳糖。

治療

CID 的治療主要是根據 Canadian Working Group 所發表的治療建議書¹。

1. 對於等級為一或二的腹瀉，若沒有複雜的併發症出現，歸類為不複雜型的病人²。除了實行飲食控制之外，可以給予 Loperamide 4mg 起始劑量，並且在之後每次腹瀉再給予 2mg，一天不超過 16mg。
2. 如果病人是等級一或二的腹瀉，合併有下列的危險因子，則歸類為複雜型病人，必須要積極的觀察及治療：如嚴重的腹絞痛，等級二以上的噁心或嘔吐，活動力降低，發燒，有敗血症，白血球減少，有出血或是脫水的症狀，或者評估後需要進一步觀察者²。等級三或四腹瀉的病人也是屬於複雜型的病人²。
3. 何時需到醫院住院治療？
腹瀉等級為三或四的病人(嚴重腹瀉者)，或者是等級一或二但有可能會惡化成等級三或四者，或是接受 Loperamide 治療大於 24 小時但腹瀉仍沒有緩解者，建議必須到醫院接受 Octreotide 100mcg 到 150 mcg 的注射治療及體液的輸注補充，以改善脫水的情況和體內電解質不平衡狀態。
4. 使用抗生素的原因？

口服抗生素可以避免因持續的腹瀉造成病人受感染的機會增加²。嚴重的腹瀉會造成病人脫水，電解質不平衡，白血球降低，發燒，提高受感染的機會，甚至出現敗血症，而增加死亡率²。因此若是接受止瀉藥物 24 小時都沒有緩解的話，可以在之後的止瀉治療中加入口服的 Fluoroquinolone^{1,2,6}。假若腹瀉同時合併有白血球減少或是發燒，口服的 Fluoroquinolone 也必須要給予，避免惡化成敗血症，造成病人的死亡^{4,5}。

5. IFL regimen (Irinotecan +bolus 5-FU/Leucovorin) 是目前治療大腸直腸癌的第一線療法，但會引起嚴重腹瀉的機率非常高，且和其他化療藥物相比，因治療而造成死亡的機率(treatment-related mortality)也很高⁶。因此對於接受 IFL regimen 的病人，若發生了腹瀉，NCI 也有建議治療的準則^{2,6}(表三)。
6. 通常在發生嚴重腹瀉的症狀之前，會出現嚴重的腹絞痛^{2,6}，可以視此為先兆而提早給予 Loperamide 做預防⁶。不只是 IFL regimen，若是 regimen 中有使用了高劑量 Leucovorine+FU，都有可能會出現嚴重的腹瀉²。若發生了嚴重的腹瀉則需要先停止目前的療程直到腹瀉症狀完全解除 24 小時之後(在不使用止瀉藥物的狀態下)。

表三 NCI 建議 IFL regimen induced diarrhea 治療準則^{2,6}

| 臨床症狀 | 給予的藥物建議 |
|--|--|
| 任何程度等級的腹瀉 | Oral loperamide(2mg every 2 hours) Continue until diarrhea-free≥ 12hours Oral fluoroquinolone ×7days |
| 口服 loeramide 但腹瀉仍持續 24 小時以上 | Stop loperamide; hospitalize patients; administer IV fluids |
| 口服 loperamide 但腹瀉仍持續 48 小時以上 ANC< 500 cell/μL，無論是否有發燒或腹瀉的情形 可能無 neutropenia 的情形，但有腹瀉且伴隨著發燒 | Oral fluoroquinolones(continue until resolution of neutropenia) Oral fluoroquinolones (continue until resolution of fever and diarrhea) |

止瀉藥物

1. Loperamide

Loperamide 是最常被使用的，止瀉機轉為：可以增加腸胃道的停滯時間讓水分可以在腸道充分的再吸收，增加糞便的硬度⁵。其標準的起始劑

量為 4 mg，每小時或是每一次排便後可以再給 2 mg。若是 Irinotecan 所引起的腹瀉通常都需要更高劑量的 Loperamide (起始劑量 4 mg，每 2 小時 2mg 或每 4 小時 4mg，以一天 16mg 為限，直到腹瀉症狀完全消失達 12 小時才可停藥)^{2,5,6}。

2. Octreotide

Octreotide 是一合成的長效 somatostatin analog，使用在 CID 引起的腹瀉有良好的治療效果，作為二線治療⁶。

Octreotide 止瀉的機轉主要為：減少具有分泌能力的 hormones 的量，如 vasoactive intestinal peptide、gastrin、glucagon⁵；可以延長腸道的停滯時間，減低腸道的分泌能力並增加腸道對水分及電解質的吸收^{5,8}。Octreotide 的副作用，大部分是輕微的腹脹，肚子絞痛，消化不良⁶，但在高劑量下則可能有過敏現象及低血糖的情況發生^{6,8}。

常用的起始劑量為 100mcg 到 150 mcg，皮下注射，一天三次，若有需要也可增加劑量到 500 mcg，一天三次^{2,6}。

Loperamide 使用在等級三或四腹瀉的效果較不好，改使用 Octreotide 及合併使用抗生素的治療有時是必要的²。在臨床試驗中發現，對等級三到四的嚴重腹瀉，接受 Octreotide 100mcg 到 150 mcg 皮下注射一天三次，達到止瀉的效果可以高達 60 到 95%¹。

3. 其他止瀉藥物

除了 Loperamide 及 Octreotide，也可以使用 oral budesonide 及 tincture of opium^{3,6}。有不只一篇的研究報告指出 oral budesonide 用於 Irinotecan 及 5-FU 引起的等級三到四的腹瀉，有很好的治療效果⁶，不過仍需要更多大型的實驗來證明。

吸附劑 Absorbents，(如: pectin、aluminum hydroxide)，Adsorbents(如:kolin、charcoal)對於腹瀉也有好的輔助治療的效果⁶。

Anticholinergic agents 因為副作用大，並不常用在止瀉，但是對於腹瀉時出現的絞痛有很好的效果⁶。

非藥物治療

1. 飲食

對於尚未發生 CID 的病人，飲食上是不需要預先做調整的，但是若發生了 CID，在飲食上要避免刺激性的，辛辣的，油炸類的，或是本身就帶有豐富油脂的食物³。對於牛奶或是奶類的製品，也應該在腹瀉的期間，甚至是腹瀉緩解的一個禮拜內都不要食用，因為 CID 引起的腹瀉會造成腸內短暫的流失乳糖酶(lactase)，因而造成短暫的乳糖不耐症

(lactose intolerance)^{3,5}。

腹瀉緩解期的病人飲食可以從香蕉 banana，米飯 rice，蘋果汁 apple juice，吐司 toast，BRAT 開始，再搭配清流質飲料(如現打果汁濾渣)，逐漸慢慢的增加食物的份量及種類，如雞肉(不帶皮)，義大利麵麵條(不加醬)等易消化的食物^{3,5}。但是蔬菜類如十字花科的甘藍菜，因為在體內會產生氣體，造成腹脹及腹絞痛，則要避免食用⁵。

2. 液體的補充

補充足夠的水分是治療腹瀉的重要關鍵⁵。在急性腹瀉時，飲食的補充都沒有充足的電解質和水分的補充來的重要⁵。嚴重腹瀉的病人一天要補充的量可能高達 3 到 4 升⁵。通常補充的量可以為 50 ml/kg 甚至到 75ml/kg³。這裡所指的水分，不單單只是水而已，而是含糖分、電解質、礦物質的飲料，也就是 oral rehydration solution，ORS。若光是只有大量的水，反而會造成身體低血鈉及低血鉀³。

脫水的病人若出現口乾，尿液減少，噁心，厭食而無法喝水或進食的情況，甚至出現胃炎，則需要靠點滴輸注以補充流失的體液。需要補充的量可以高達 100ml/kg 或者更多，通常可以使用 Lactated Ringer solution³。Normal saline 通常較不適合，因為它沒有辦法改善體內因為腹瀉流失鉀離子造成的酸中毒的情況^{3,5}。

CID 的預防

嚴重的 CID 會影響後續的化學治療，而藥物的減量對於癌症的治療會帶來負面的結果。因此對於腹瀉高危險群的病人應該要預防 CID 的發生或是降低腹瀉的嚴重程度，希望能夠用完整的化療藥物劑量完成之後的後續療程，避免影響了病人的癒後結果⁹。

目前已有幾個藥物對於預防 CID 有不錯的效果。但仍須要有更多且大型的臨床試驗的報告來證明⁶。

1. 活性碳 (Activated charcoal)

活性碳對於 Irinotecan 所引起的腹瀉有不錯的止瀉效果。研究中發現使用活性碳做為預防療法者，得到等級三到四的腹瀉者較少且需要使用 Loperamide 的量也較小⁶。

2. 益生菌(Probiotics) 如 Lactobacillus species

在使用 5-FU based regimen 的隨機試驗中，將病人分為補充 Lactobacillus rhamnosus GG 組及補充植物纖維(fiber)兩組。發現補充 Lactobacillus 的組別發生等級三或四的腹瀉比另一組有明顯的減少，且需要住院或是需要降低化學治療劑量的情況也較少，不過也發現 Lactobacillus

的這一組有較高的機率發生 neutropenia 的併發症⁶。

3. Octreotide LAR

Octreotide LAR 是一長效且具有緩慢釋放能力的 Octreotide 製劑，其使用方法為一個月使用一次、肌肉注射。有研究報告指出使用起始劑量為 20mg，每月再給予 20mg 到 30mg 的劑量對預防下一次療程的腹瀉及腹瀉嚴重度的改善有不錯的效果⁶。對於曾經發生過 CID 且腹瀉等級為三或四的大腸直腸癌病人，若不希望後續治療的化療藥物劑量降低，或許可以考慮使用 Octreotide LAR 30mg 每 28 天肌肉注射一次⁶。

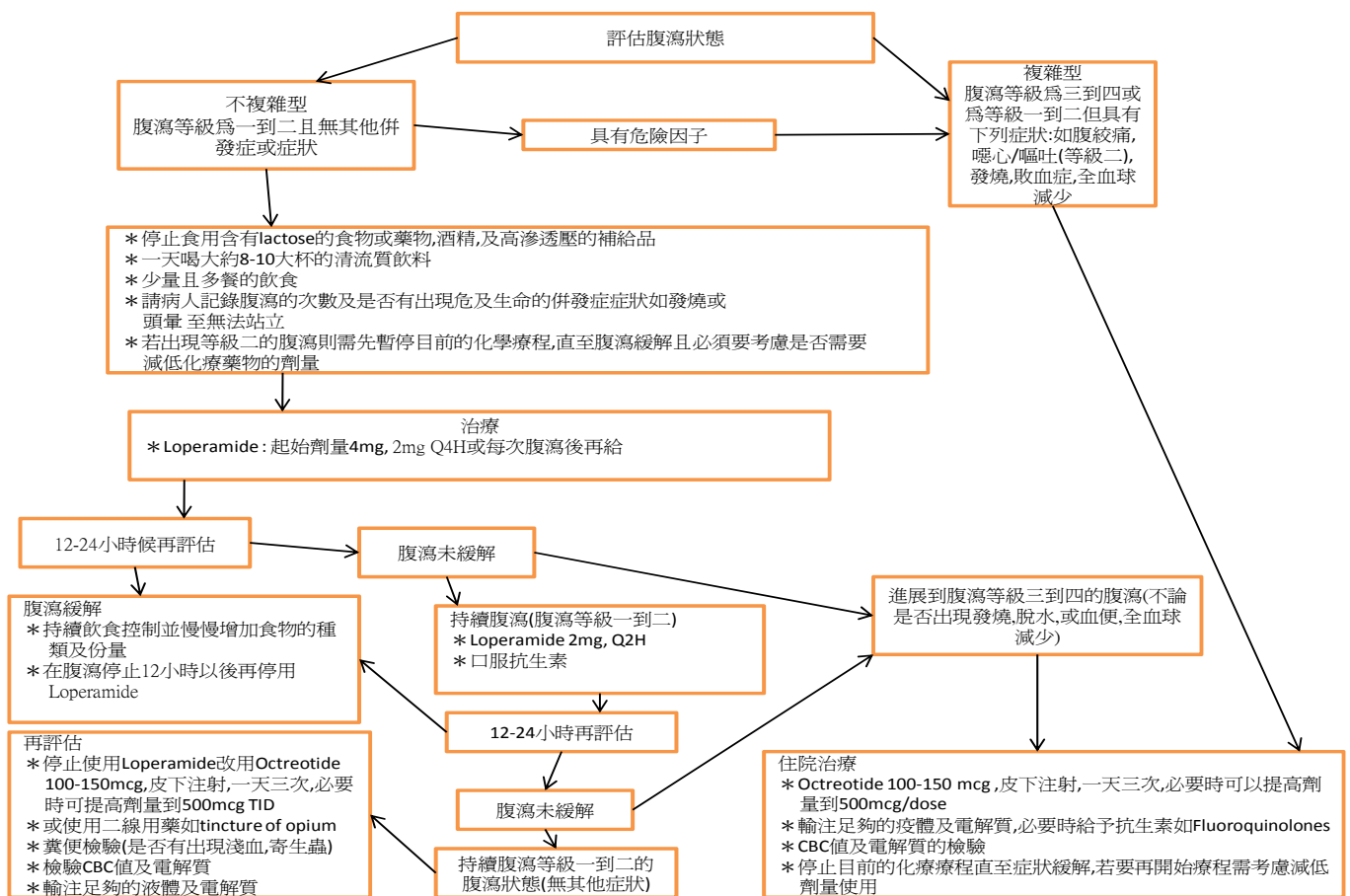
有多個研究報告說明，長效的 Octreotide 製劑在對於有 Loperamide-refractory 或中到重度的

CID 的病人皆有不錯的預防效果⁹，但 Octreotide 對於 CID 的預防卻是沒有效果的^{1,2,6}。

結論

化學治療而引起的腹瀉通常是被認定為較危險且有可能會危及生命的一項腸胃道副作用，因此需要密切的觀察及治療，以避免嚴重的腹瀉引起病人感染或是發生嚴重的併發症，造成病人死亡。在腹瀉期間的補充液體是重要的，不論是口服或者是點滴注射給予。藥物的治療上，需考量腹瀉嚴重度，來選擇止瀉藥物，或者是否需要加入抗生素的使用。目前專家們已有幾個方向在研究是否可以利用藥物來預防 CID 的發生，以避免影響後續的化學治療療程、而影響了病人癌症治療的結果。

圖一 CID 的治療流程⁶



參考資料

1. Maroun JA, Anthony LB, Blais N, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced diarrhea in patients with colorectal cancer: a consensus statement by the Canadian Working Group on Chemotherapy-Induced Diarrhea. *Curr Oncol* 2007;14(1): 13-20.
2. Benson AB 3rd, Ajani JA, Robert B. Catalano, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol* 2004;22(14): 2918-26
3. Tisdale JE, Miller DA : Drug -Induced-Disease, U.S. Bethesda, Maryland. American Society of Health-System Pharmacist . 2005, Ch.36

4. CTCAE http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE4.03/2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
5. Leonard BS. Understanding and Managing Chemotherapy-Induced Diarrhea. Support Oncol 2003;1:35-46
6. Krishnamurthi SS. Enterotoxicity of chemotherapeutic agents. http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=genl_onc/6507&selectedTitle=1%7E10&source=search_result, January, 2010
7. Fluorouracil. In DRUGDEX® System. Thomson Reuters (Healthcare) Inc. [http://www.thomsonhc.com/DRUGDEX/DRUGDEX® System](http://www.thomsonhc.com/DRUGDEX/DRUGDEX%20System). (accessed October 25, 2010)
8. Goumas P, Naxakis S, Christopoulou A, et al. Octreotide Acetate in the Treatment of Fluorouracil-Induced Diarrhea. Oncologist 1998;3:50-53
9. Lowell Anthony. New strategies for the prevention and reduction of cancer treatment induced diarrhea. Semin in Oncol Nurs 2003;19(4): 3:17-21

藥物安全簡訊

疑似 vancomycin 引起之嗜中性白血球減少 (neutropenia)

張菁文

嘉義長庚紀念醫院藥劑科

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.6(3)

前言

Vancomycin 是屬於 glycopeptide 類的抗生素，臨床上常使用治療於對 oxacillin 有抗藥性之金黃葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*, ORSA) 或表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*, ORSE) 之感染。

Vancomycin 較常見之副作用為過敏反應、腎毒性及與輸注速率有關之紅人症候群 (red man syndrome)；較少見副作用有嗜中性白血球減少 (neutropenia)、血小板減少 (thrombocytopenia) 等血液方面不良反應¹。

案例報告

陳先生，49 歲，身高 165 公分、體重 57 公斤，病患過去病史記錄：第二型糖尿病，慢性 B 型肝炎。病患自述對藥物無過敏，近三個月未至國內外旅行。病患此次主訴因左腳踢到鐵釘形成傷口，一個禮拜來傷口持續地有滲出物、腫脹及易觸痛感，之後並發現腳趾有壞死現象且疼痛有加重之現象，而於 2009 年 6 月 2 日至急診求診。醫師臨床臆斷為糖尿病足 (diabetic foot) 併發壞死性筋膜炎 (necrotizing fasciitis)，建議病患開刀住院並且先給予經驗性抗生素 oxacillin 與 gentamicin 治療。於急診室時，患者的生化檢驗數值為：SrCr 0.64 mg/dL；ALT 15 U/L；Na 124.5 meq/L；K 4.54 meq/L。血液學檢查結果是：WBC 21.8×1000/uL；RBC 3.69×milon/uL；HCT 11.0%；HGB 31.3 g/dL；Segment 54.0%。病患入院後，經開刀切除第二、第三腳指，傷口細菌培養結果為：*Escherichia coli*、*Enterobaceae aerogenes* 與 *Viridans streptococcus*，醫師將抗生素治療更換為 ceftriaxone，並安排病患接受高壓氧治療。6 月 9 日，因病患第四腳指開始出現

發黑，再次安排病人接受傷口清瘡並切除第四腳指且病患於手術後開始出現發燒現象；此期間病患持續接受高壓氧治療並積極控制其血糖值以利傷口復原。6 月 23 日傷口細菌培養結果為：*oxacillin-resistant Staphylococcus aureus*、*Enterococcus faecalis* 與 *Escherichia coli*，並於 6 月 24 日會診感染科醫師後將抗生素治療更換為 vancomycin 與 gentamicin 治療壞死性筋膜炎併發慢性骨髓炎。病人於 6 月 24 日至 7 月 30 日期間，接受 vancomycin、gentamicin 抗生素及高壓氧治療，並持續照護病患傷口之癒合且監測病患感染相關指標與傷口細菌培養結果；但於 7 月 30 日血液學檢查結果發現 WBC 3.8×1000/uL；Segment 37.0%。經會診感染科醫師後懷疑為長期使用 vancomycin 而引起之嗜中性白血球減少，故於 7 月 31 日改用 teicoplanin 繼續完成其治療療程。8 月 3 日此病人嗜中性白血球已恢復至正常，血液學檢查結果為 WBC 7.0×1000/uL；Segment 56.1%。此病人在接受完整抗生素治療後，於 9 月 4 日康復出院。

討論

發生率及病理機轉

Vancomycin 引起之嗜中性白血球減少發生率約 2~8%^{3,4}，而 vancomycin 引起之嗜中性白血球減少發生機轉尚未完全明瞭，目前最有可能病理機轉是因免疫反應產生抗體所引起，有文獻指出，在發生疑似 vancomycin 引起嗜中性白血球減少之病人的血液中測出含有 antineutrophil antibody，同時亦發現在停止使用 vancomycin 後血中 antineutrophil antibody 活性隨之降低，故認為應是與免疫有關^{5,6}。

不良反應評估與處置

此藥物不良反應常發生於長期使用之病患，通常發生時間在使用 vancomycin 後 15 至 40 天時發生⁷，

並且發現嗜中性白血球減少與 vancomycin 的藥物血中濃度並無相關性；但有文獻觀察發現，vancomycin 引起之嗜中性白血球減少與累積使用總量有關，在累積劑量達 25~30 克後會發生⁸。此位病人在使用 vancomycin 第 4、5 週後出現嗜中性白血球減少，使用累積劑量約 28~35 克，與文獻報告相符。

當疑似發生此藥物不良反應時，應立即停用 vancomycin 並更改其藥物治療，並且密切監測病患之血液檢查值。此藥物不良反應是屬於可逆性反應，一般在停藥後 3 至 5 天白血球即可漸漸回復至正常值。文獻指出，vancomycin 引起之嗜中性白血球減少大部分不需要使用 G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor)，直到目前為止並沒有證據足夠能證明 G-CSF 在藥物引起的嗜中性白血球減少症有使用的效益，所以 G-CSF 使用的角色仍有待評估³。此位病人並未使用 G-CSF，並在停藥後 4 天白血球數目即恢復至正常。

當病人發生疑似 vancomycin 引起之嗜中性白血球減少時，文獻建議更改不同化學結構抗生素治療，但當感染細菌為 ORSA，可以更換 teicoplanin 繼續完成其治療療程，雖然 teicoplanin 與 vancomycin 同屬於 glycopeptide，但是，目前並無文獻指出 teicoplanin 與 vancomycin 引起嗜中性白血球減少或其他不良反應會有 cross-reaction 之報告；並有文獻報告當病人發生疑似 vancomycin 引起之嗜中性白血球減少或過敏時，將抗生素更換成 teicoplanin 時，並無發生惡化嗜中性白血球減少或過敏之狀況⁹。此位病人在更換 teicoplanin 治

療後，白血球即恢復至正常。

結論

Vancomycin 引發之嗜中性白血球減少通常與長期使用及累積劑量有關，尤其是金黃葡萄球菌感染所致之心內膜炎、骨髓炎，因其所需治療療程較長，所以發生藥物不良反應之機率也較高。當 vancomycin 必須長期使用時，建議每週定期監測病人之血球計數以利副作用之監測。

參考資料

1. Drug Information Handbook. 18th ed. 1665-1667
2. Andres E, Maloisel F. Antibiotic-induced agranulocytosis: a monocentric study of 21 cases. Arch Intern Med 2000; 161(21): 2619.
3. Andersohn F; Konzen C; Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. Ann Intern Med. 2007; 146(9): 657-65
4. Koo KB et al. Vancomycin-induced neutropenia. Drug Intell & Clin Pharm 1986; 20(10):780-2.
5. Morris A, Ward C. High frequency of vancomycin-associated leucopenia and neutropenia in a cardiothoracic surgical unit. J Infect 1991; 22(3): 217-23.
6. Schwartz MD. Vancomycin-induced neutropenia in a patient positive for an antineutrophil antibody Pharmacotherapy 2002; 22(6): 783-788
7. Smith PF, Taylor CT. Vancomycin-induced neutropenia associated with fever: similarities between two immune-mediated drug reactions. Pharmacotherapy 1999; 19:240-4.
8. Henry K, Steinberg I, Crossley KB. Vancomycin-induced neutropenia during treatment of osteomyelitis in an outpatient. Drug Intell Clin Pharm 1986; 20(10): 783-5.
9. SE Sanche. Vancomycin-Induced Neutropenia Resolves after Substitution with Teicoplanin CID 2000; 31: 824-5

藥物安全簡訊

疑似正常劑量 olanzapine 導致猝死之案例報告 及其心血管副作用之討論

林雅恩

高雄長庚紀念醫院藥劑部

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.6(5)

前言

Olanzapine 為一非典型抗精神病藥物 (Atypical antipsychotic agents)，於 1991 年在台灣上市，對於精神分裂症之正、負性症狀皆有良好療效，此類藥物比傳統抗精神病藥物有較少之錐體外徑路副作用，可增加病患配合度，但體重增加、血糖異常及高脂血症等代謝症候群副作用，是近年極備受重視的議題。然而抗精神病用藥與心血管疾病之關係，並非只侷限在代謝症候群，每種藥

物所造成包括 QTc prolong 及心律不整的危險性都不盡相同，^{1,3,4,6}但在臨床上卻較少被討論。本案例報告提出一服用 olanzapine 大於七年的病患，無任何心血管病史，卻在調高劑量後不幸猝死，雖然已服藥多年，且過去治療反應良好、未見抱怨任何副作用，但就時序上仍無法排除與藥物的相關性。本文藉由文獻報告與回顧，探討 olanzapine 與心血管不良反應的相關性。

案例

個案為 54 歲男性病患，診斷為慢性精神分裂症，過去七年在本院以 olanzapine 5mg 治療，對藥物有良好順從性及治療反應，此次入院前一週因症狀惡化，出現異常行為及心智功能遲滯，醫師將劑量調高至 10mg，入院後以此劑量繼續使用，三天後調整為 20mg，當天下午的心電圖報告雖顯示竇性心搏過速 (sinus tachycardia) 及些微 QTc prolong: 462 msec (一般定義 QTc prolong 在男性為 ≥ 450 msec) (表一)，由於此種心律不整在焦慮緊張的人較易發生，並不算為異常發現。護理人員卻於隔日清晨查房時，發現病患無自發性呼吸，測不到脈搏及血壓，體溫已降至 31.9 度 C，經急救後仍無生命徵象，於上午九時宣告死亡。診斷為 Sudden cardiac death, cause to be determined, suspect cardiac related disease: r/o Drug induced cardiac arrhythmia. 由於病患並無任何重大內外科及心血管病史，亦無藥物濫用史，僅有三年前曾因 Mild obstructive ventilatory impairment 在本院治療，半年之後恢復良好即未再追蹤，另外入院的理學檢查除了血壓稍偏高 (BP: 142/90mmHg) 及體型稍胖 (BMI: 24) 之外，無任何異常發現。醫師在無法排除藥物的可能性之下通報了 ADR，但於通報內容上說明「此案例的死亡原因可能與藥物無強烈之關聯」

表一 正常的 QTc interval (Bazett correction) (suggested by the Committee For Proprietary Medicinal Products)

| | Women (msec) | Men (msec) |
|------------|--------------|------------|
| Normal | < 450 | < 430 |
| Borderline | 451-470 | 431-450 |
| Prolonged | > 470 | > 450 |

a These values assume the absence of any drug or disease.

討論

根據仿單資料，在臨床試驗中，olanzapine 治療之患者出現具意義的 QTc 期間延長 (QTc > 500 ms 情形，其基準值為 QTc < 500 ms) 並不常見 (0.1-1%)，相較於安慰組發生心臟方面不良事件並無顯著差異，這些案例多數伴隨危險因子如：已存在的心血管疾病 (如先天性 QT 期間延長)，或先前已發生過抗精神病藥物所致的 QT 期間延長。心室心搏過速/纖維顫動和猝死更是非常罕見 ($< 0.01\%$)，目前亦沒有報告 olanzapine 曾導致 torsades de pointes 或其他致命性的心律不整。對於像本案例一樣、猝死前並無心臟功能或結構缺損的病人而言，猝死機率是每年百萬分之 1.69 (0.169 cases per 100,000 patient-years)。^{8,9,11}

表二 當服用抗精神病用藥以考慮 QTc 為基準之實用的規則

| |
|--|
| 當推測有可能涉及心臟 QTc 異常時，基本的 ECG 是需要的。著重在 QTc，將病人歸類於以下三種： |
| A. Short QTc : ≤ 0.41 sec B. Borderline QTc : $= 0.42 \sim 0.44$ sec C. Prolonged QTc : ≥ 0.45 sec |
| Type A : Short QTc 病人 (QTc ≤ 0.41 sec) QTc ≤ 0.41 病人不太可能產生 proarrhythmia 當使用新的抗精神病用藥單一治療時，不需要做 ECG 當可能藥物與藥物之間交互作用時 (像是會影響離子通道或作用在相同的肝臟代謝酵素路徑或是與其他抗精神病用藥併用)，可能需要額外的 ECG 檢查 |
| Type B : Borderline QTc 病人 (QTc $= 0.42 \sim 0.44$ sec) QTc $= 0.42 \sim 0.44$ sec 病人產生 proarrhythmia 的機率非常低 當第一次使抗精神病用藥及下一次穩定狀態時，需要做 ECG。QTc > 0.45 的病人如果有使用或是併用藥物的話，建議減少劑量或是併用不會引起 QTc 的藥物，再繼續遵照類型做 ECG 的檢查。 當可能藥物與藥物之間交互作用時 (像是會影響離子通道或作用在相同的肝臟代謝酵素路徑或是與其他抗精神病用藥併用)，可能需要額外的 ECG 檢查。 |
| Type C : Prolong QTc 病人 (QTc ≥ 0.45 sec) QTc ≥ 0.45 sec 病人比較容易產生 proarrhythmia 當第一次使抗精神病用藥及下一次穩定狀態時，需要做 ECG。QTc > 0.5 的病人如果有使用或是併用藥物的話，建議換不會引起 QTc 的藥物，再繼續遵照類型做 ECG 的檢查。 當可能藥物與藥物之間交互作用時 (像是會影響離子通道或作用在相同的肝臟代謝酵素路徑或是與其他抗精神病用藥併用)，可能需要額外的 ECG 檢查。 如果有低鉀及低鎂 (像是噁心或腹瀉) 的情形產生時，應該要小心監測鉀及鎂的濃度，因為有可能會惡化 QTc 延長的情形。 |

就台灣的通報案例來看，2006 年出版之藥物安全簡訊中分析了 olanzapine 在 88 年至 95 年 8 月之全國 ADR 通報案件，依不良反應的結果分析：心臟的不良反應僅有一例為 QTc 期間延長。所有案例中雖有 6 例為死亡，但有 4 例與 olanzapine 之相關性均存疑 (死因分別為呼吸衰竭、心肺衰竭、腦溢血及自殺)。⁷

另根據在最近一個大型的回溯性文獻中 (N Engl J Med 2009) 報導，比較了使用與不使用 Atypical antipsychotic agents，發生猝死的發生率比 (incidence-rate ratio)，研究包含了 olanzapine、clozapine、quetiapine、risperidone 四種藥物，結果顯示使用 olanzapine 發生猝死的發生率比為 2.04; 95% confidence interval (CI) 1.52 - 2.74; $p < 0.001$ 。並非所有藥物中最高，但所有藥物的發生率比皆與劑量成正相關 (從低劑量的 1.59 到高劑量的

2.86, $p=0.01$)。(圖一)然而本案例使用的是治療範圍內的劑量。²

此外，就疾病的角度而言，精神分裂症患者相較一般人口，有高於三倍的猝死機率，部分原因為長期的功能下降導致不健康的生活習慣、藥物治療也可能增加罹患心臟血管疾病之危險(其中除了QT期間延長，尚包括長期自主神經系統失調而導致的心律不整)。¹⁰

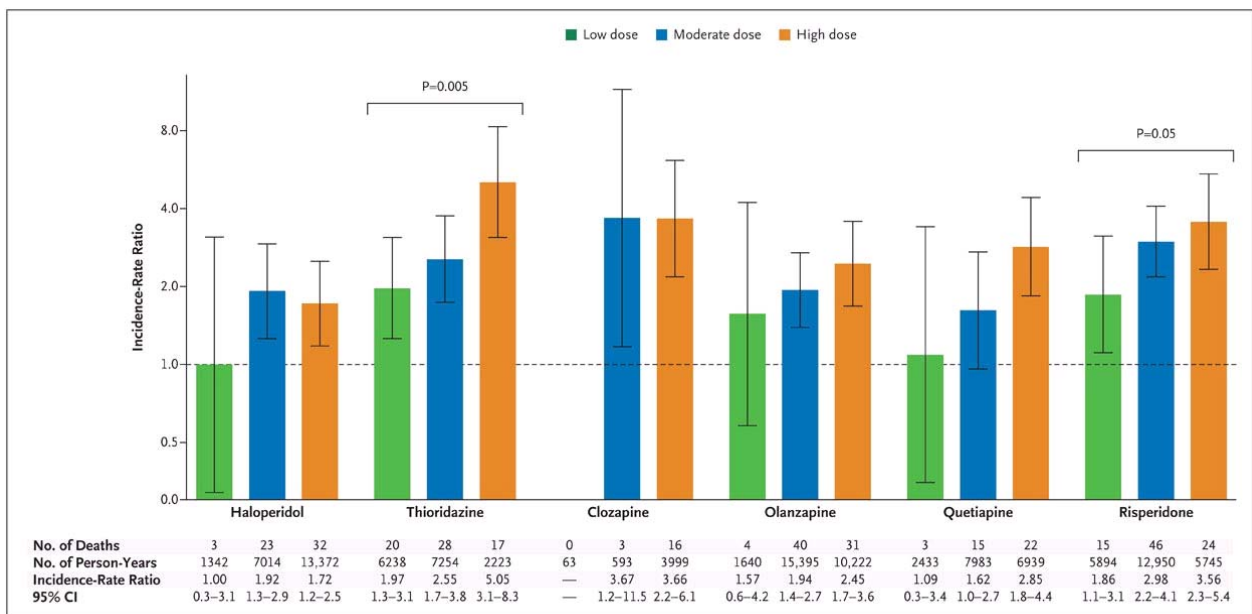
結論

不同的抗精神病藥物對於QTc prolong及心律不整的危險性都不盡相同，有研究指出當使用抗精神病用藥時，應針對測量的QTc數值之不同分為A,B,C三種類型而有不同須注意的事項(表二)。⁵目前精神科治療團隊已將心電圖檢查列為住院照護的標準流程，且擬出治療共識：

1. 病人均應被詳細評估心臟疾病的危險性(特別家

族史中是否有人40歲以下曾發生暈厥，尤其是父母都猝死)

- 當使用的藥物與其他已知會造成QTc間隔延長的藥物併用時，尤其在老年人、先天性QT期間延長，充血性心衰竭、心臟肥大、電解質異常之患者，必須監測並穩定血中鉀、鎂與鈣離子濃度。
- 當臨床上需要明顯調高劑量時，務必再執行心電圖檢查，若發現QTc >500 msec、或較基礎值高於60 msec時，應立即停藥。由於病患用藥單純，未併用任何已知會造成QTc間隔延長的藥物，與其他藥物之間亦無交互作用(僅併用estazolam)，Naranjo score評估為3分。
- 本案例經過精神科治療團隊的討論，團隊評估死因可能是多因素所致，但由於病患未經解剖，無法對死因有更進一步的確認，其主治醫師認為藥物的相關可能性仍無法排除。



圖一

參考資料

- Lieberman JA, Merrill DM, Parameswaran S, et al. APA Guidance on the use of antipsychotic drugs and cardiac sudden death. 2009.
- Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. N Engl J Med. 2009;360(3):225-235.
- Agelink MW, Majewski T, Wurthmann C, et al. Effects of newer atypical antipsychotics on autonomic neurocardiac function: a comparison between amisulpride, olanzapine, sertindole and clozapine. J Clin Psychopharmacol. 2009;21(1):8-13.
- Tan HH, Hoppe J, Heard K. A systematic review of cardiovascular effects after atypical antipsychotic medication overdose. Am J Emerg Med. 2009;27 (5):607-616.
- 余政穎. 抗精神病用藥與QT prolong及心血管疾病的探討。藥學雜誌。2008；第24卷(第4期)。
- CF Hung, TY Huang, PY Lin. Hypothermia and rhabdomyolysis following olanzapine injection in an adolescent with schizophreniform disorder. Gen Hosp Psychiatry. 2008 ;31(4) :376-378
- 陳怡珊、謝維清。ADR 通報之藥品分析: Olanzapine。藥物安全簡訊 2006; Dec. Vol.16
- Cardiac safety parameters of olanzapine: Comparison with other atypical and typical antipsychotic. Journal of Clinical Psychiatry. Vol 62(Suppl2),2001.
- Lilly Postmarketing Spontaneous Adverse Event Database : QTc INTERVAL CHANGES & SUDDEN CARDIAC DEATH.
- Schizophrenia and sudden cardiac death—A review. Nord J Psychiatry. 2008;62:342-345.