

藥物治療

第二型糖尿病病人
在血糖控制與心血管疾病預後之最佳治療策略

洪嘉謙 陳一伶
高雄長庚紀念醫院 藥劑部

在流行病學，高血糖引發心血管危險因子的關聯已經被確定。¹⁻⁴長期血糖控制的指標，糖化血色素 (HbA1c)與心血管疾病的風險及死亡有直接關係 (圖1)³。UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)以新罹患糖尿病病人為對象的研究中，發現HbA1c每低於平均值1%，可減少14%心肌梗塞 (myocardial infarction, MI)發生的風險²。同樣的在一個為期2年多對48444位無心血管疾病的第二型糖尿病病人的研究發現，HbA1c平均值每升高1%會增加8%MI風險及9%中風的發生。⁴

這些研究雖然顯示血糖控制的益處，但關於是否需將糖尿病病人的HbA1c積極地降到7%以下，以及糖尿病病人服用降血糖藥物是否會增加心血管事件等仍有爭議。

隨機分組為使用sulfonylurea或insulin治療的積極治療組，與主要以飲食控制的傳統治療組來做比較。結果顯示HbA1c平均值在積極治療組為7%，傳統治療組為7.9% (註:理想值為7%以下)。積極治療組的微血管併發症比傳統治療組少25%。雖然結果無統計差異，但後續10年的追蹤發現，積極治療組發生的MI風險比傳統治療組低15%(p=.01)，死亡率也降低13%(p=.007)。⁵

另一個UKPDS的研究也認為HbA1c值低有較佳的結果。研究針對肥胖的第二型糖尿病病人，隨機分為metformin治療組與傳統治療組，結果metformin治療組的死亡率較低。⁶HbA1c的中位數在metformin治療組為7.4%，傳統治療組為8.0%。⁶對新診斷為第二型糖尿病病人的後續10年追蹤當中，糖尿病相關死亡率及所有原因死亡率，metformin治療組也比較低。雖然metformin在降低HbA1c的效果不如使用sulfonylurea或insulin的積極治療組，但服用metformin發生死亡、中風，以及低血糖的風險都比較低 (圖2)。⁶可是在UKPDS研究中，對已使用最高劑量sulfonylurea的病人，增加服用metformin反而會增加死亡率，但因病人數太少，所以這個結果仍有所爭議。⁶

不同於UKPDS的結果，最近三個大型隨機試驗研究顯示，第二型糖尿病病人的治療，積極治療組的心血管事件反而沒有比傳統治療組低。這可能是病人的糖尿病病史較長，追蹤的時間又較UKPDS短所致。^{7,8,9}在ACCORD(Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)的隨機對照研究中，試驗開始的3.5年後發現積極血糖控制組的死亡率遠高於傳統治療組，因此迫使ACCORD血糖控制試驗的部分提早終止。後續分析資料發現，積極治療組中HbA1c值較高，死亡風險會增加，尤其是積極治療後HbA1c仍高的病人。此外，在沒有心血管疾病的患者群的分析，發現積極血糖控制和減少心

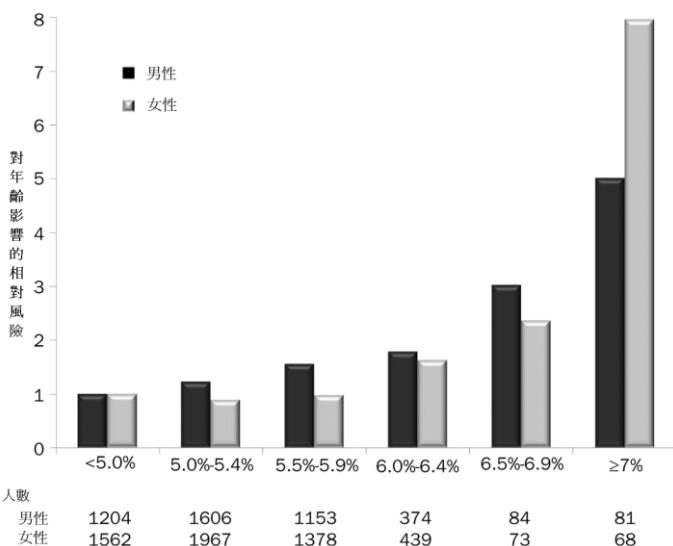


圖 1. Norfolk study, 與 HbA1c 相關心血管事件與年齡的相對風險。

糖化血色素越低就越好嗎?

UKPDS針對3867位新診斷為糖尿病的患者，

血管事件風險有關。⁷

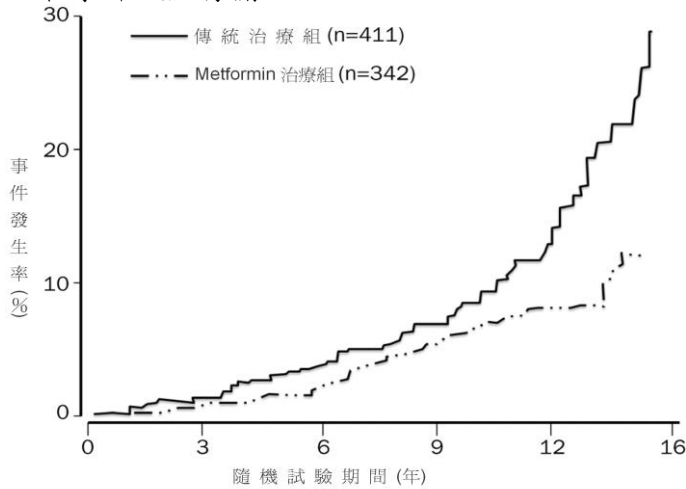


圖 2. 比較 Metformin 與傳統治療的 Kaplan - Meier 生存曲線。

VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) 在為期 5.6 年的追蹤研究發現，第二型糖尿病病人的積極治療組與標準治療組，兩者間的心血管事件在統計學上無明顯差異。積極治療組的 HbA1c 為 6.9%，標準治療組為 8.4%。發生一次以上低血糖的比率在積極治療組為 8.5%，標準治療組則只有 3.1%。⁸ VADT 的另一分組研究中沒有明顯冠狀動脈粥狀硬化的病人在接受積極治療後的心血管事件比傳統治療少。¹⁰ 雖然這不是絕對，但 ACCORD 與 VADT 都顯示：積極的血糖控制可以降低新診斷糖尿病與先前無冠狀動脈疾病病人的心血管事件發生。⁶

最近由 Mannucci 等人所做的統合分析，匯集了 UKPDD、ACCORD、ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation)、VADT 與 PROACTIVE (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events) 的資料，評估積極血糖控制對心血管的影響。這個統合分析研究中顯示，在積極治療組的 HbA1c 下降了 0.9%，稍微減少了心血管事件 (OR, 0.89; 95% CI, 0.83-0.95) 與 MI 的風險 (OR, 0.86; 95% CI, 0.78-0.93)，但是沒有明顯減少所有原因或心血管的死亡率和中風的發生率。¹¹ 另一個由 Ray 等人所做的統合分析研究顯示，積極治療組的非致命性心肌梗塞比保守控制組減少 17%，但沒有同時降低死亡率。¹² 最近一個由英國一般科執業醫生的研究資料庫所做的回溯性世代研究，分析 47970 位第二型糖尿病人由單一口服藥到合併口服藥 (metformin 與磺脲類) 或給與基礎胰島素療法。研

究顯示，HbA1c 7.5% 時的死亡率最低。¹³

統合上述研究資料顯示，積極治療組的好壞取決於開始治療時是否有明顯的動脈粥狀硬化。對於年老者或有心血管疾病與長期糖尿病的病人 (這些病人常合併嚴重的冠狀動脈粥狀硬化)，若將 HbA1c 控制目標訂在 7.0% 到 7.5% 之間會比較好。相反的，年輕的第二型糖尿病病人且無心血管疾病者，比較適合積極的血糖控制。^{7,8,9,14}

低血糖的心血管毒性

第二型糖尿病病人選用胰島素或磺脲類藥物治療時，低血糖是一個常見的問題，在 ACCORD、ADVANCE、VADT 和 UKPDS 等，積極治療組更常有低血糖的發生。^{7,8,9,14} 低血糖，特別是嚴重低血糖，會強烈興奮交感神經系統，可能引發不良心血管事件，如心律不整、突發性心臟驟停、急性心肌梗塞。QT 波延長、室性心律不整，和自主神經功能受損。¹⁵ 低血糖症也會促進發炎反應，進而增加動脈斑塊發炎、破裂和心血管事件的風險。^{16,17}

由 Mannucci 等人對血糖控制和心血管事件的統合分析，提出積極治療組和發生嚴重的低血糖與心血管事件的死亡是有關聯的。¹¹ 最近一項研究顯示，與對照組相比，第一次發生 MI 的第二型糖尿病病人，在發生的前一年即發生了嚴重的低血糖，尤其是在 MI 前 2 週期間。¹⁸

儘管只是推測，但積極的血糖控制策略 (尤其是使用胰島素或磺脲類藥物) 所引起的反覆或嚴重的低血糖，可能會取代改善血糖控制對心血管的好處。尤其是患有明顯動脈粥樣硬化與/或結構性心臟疾病的人，左心室肥厚或收縮和/或舒張功能障礙的不良心血管事件的病人。因此長期罹患第 2 型糖尿病 (與動脈粥樣硬化和心肌結構和功能異常有關的) 和/或已患有心血管疾病的患者，當然更容易因低血糖引起心臟毒性。

餐後高血糖的心臟毒性

降低血糖以改善心血管疾病預後的另一個失敗的原因，可能是因為這些降血糖藥物在降低空腹和餐前血糖值比降低餐後血糖值更多。過去已證實無論病人是否有第二型糖尿病，餐後的高血糖與增高心血管風險有關聯。¹⁹⁻²² 尤其是伴隨有餐後高三酸甘油脂時，在病理生理學上會增加氧化壓力、全身發炎反應和血管內皮功能障礙，而這些因素都與增加動脈粥樣硬化及心血管事件有關。^{23,24} 更重要的是，即使空腹血糖受控制，餐後的高血糖依然會明顯增加動脈粥樣硬化及心血管疾病的發生。

一項針對患有冠狀動脈疾病 (coronary artery

disease, CAD) 但無糖尿病的停經婦女的 3 年追蹤研究, 以定量冠狀動脈攝影分析最小血管直徑的變化, 發現管徑變化與飯後兩小時血糖而非空腹血糖值成反比 (圖 3)。²⁵ 事實上, 若餐後 2 小時血糖值小於 87 mg/dL 能減緩動脈粥樣硬化。

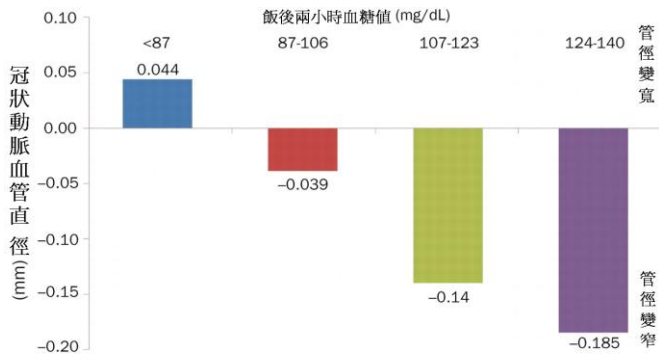


圖 3. 餐後血糖和冠狀動脈粥樣硬化的進展

在藥理學上, 降低餐後血糖值已被證實能減少心血管事件發生。²⁶ STOP-NIDDM 研究 (STOP Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus) 是一個大型的隨機安慰劑對照試驗, 評估 acarbose 用於預防對葡萄糖耐受性不佳的第二型糖尿病病人之效果。Acarbose 是 α -葡萄糖苷酶抑制劑能減緩澱粉和蔗糖消化分解成葡萄糖, 因此主要是影響餐後血糖。在 3.3 年的隨機試驗中, 它不僅減少 25% 第二型糖尿病的惡化, 也降低 49% 心血管事件 (圖 4)。²⁶ 雖然因脹氣等胃腸道的不良反應提高了積極治療組的停藥率, 但結果仍有統計學意義。²⁶

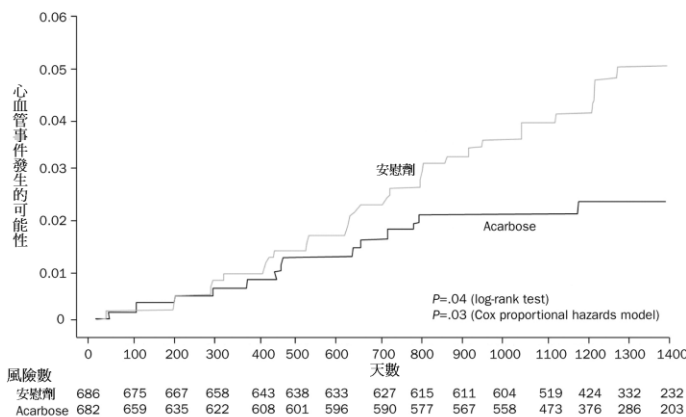


圖 4. Acarbose 對心血管事件及其他心血管疾病的影響

進一步調查 acarbose 對心血管事件是否有益, 在 acarbose 治療第二型糖尿病病人的統合分析研究顯示, 相較於其他藥物 acarbose 可降低 35% 的心血管事件的相對風險, 在統計學上有意義,

主要是大大降低了心肌梗塞風險 (OR, 0.36; 95% CI, 0.16-0.80)。此外, 一個 STOP-NIDDM 的分析顯示, 與安慰劑相比, acarbose 減緩了 50% 頸動脈內膜中層增厚, 但其效益會在停藥後逐漸消失。²⁷

然而並非所有降低餐後血糖的藥物都能有效減少心血管事件。在“NAVIGATOR” (nateglinide 和 valsartan 的血糖耐受性結果研究) 試驗顯示, ²⁸ sulfonylurea-like 藥物 nateglinide 能降低餐後血糖, 但在改善對葡萄糖耐受性不佳的第二型糖尿病人的惡化是無效的, 且在降低心血管事件上沒有顯著的影響。令人不解的是在 NAVIGATOR 試驗中, 使用 nateglinide 的患者並未降低服用葡萄糖後的血糖值。

胰島素抗性的心臟毒性

胰島素抗性與增加 CAD 的危險因子群有關, 包括高血壓, 高密度脂蛋白 太低, 三酸甘油脂與低密度脂蛋白過高, C-reactive protein 過高, 降低纖維溶解, 血管內皮功能障礙等。流行病學上, 胰島素抗性也被證明與增加動脈粥樣硬化及心血管事件有關。²⁹ 降低胰島素抗性, 也會減少動脈粥樣硬化與心血管事件。

有效改善第二型糖尿病病患心血管疾病預後的方法

綜合以上結果, 改善第二型糖尿病病人的心血管疾病預後最有效的方法是: (1) 改善血糖並避免發生低血糖; (2) 有效地降低餐後的血糖值 (或同時降低空腹及餐後血糖); (3) 降低胰島素抗性。

事實上, 經前瞻性研究證明使用具備這 3 種功效藥物的治療策略, 可減少心血管事件。這些藥物包括 metformin, acarbose, 膽酸結合劑, 腸泌素類似物和 DPP-4 酵素抑制劑。雖然 pioglitazone 可以改善心血管風險, 提供我們另一種選擇, 但它可能有體液滯留、體重增加和妨礙骨骼健康的問題。³⁰ 降血糖藥物對餐後血糖、胰島素抗性, 和降低血糖這三項的效果比較參見表一。

雖然使用胰島素需要注射, 並可能導致低血糖, 許多第 2 型糖尿病病人, 特別是罹病有十年或以上者, 需要靠胰島素治療保持合理的血糖控制。在這些病人, 如果像第一型糖尿病病人, 使用最新的胰島素劑治療, 配合定期的血糖監測與醫療專業人員密切追蹤下, 已證實能有效改善預後。

Metformin

Metformin 的降血糖作用主要是降低肝、腎對胰島素的阻抗，進而減少生產葡萄糖。此外也可能是其抑制食慾和/或它造成體重減輕的作用，metformin 能降低週邊胰島素阻抗性，且低血糖的風險也較低。但它對降低餐前餐後的血糖的影響並不大。³¹

由英國一般執業研究資料庫，最近 Tzoulaki 等人所做的回顧性研究表示，metformin 的所有原因死亡率比 sulfonylureas 低，與低風險的首發性心肌梗塞無關。metformin 和 sulfonylureas 之間的差異是發生低血糖的風險較低。⁶ 另一個原因可能是，sulfonylureas 阻斷可抑制心肌缺血的三磷酸腺苷敏感鉀離子通道，加重心肌缺血，導致更多的心肌壞死，發生嚴重的心律不整與心臟衰竭。但因為 sulfonylureas 比較便宜，較常被使用，特別是對那些支付糖尿病藥物費用上有困難的患者。

表一. 降血糖藥物作用之比較

藥物	降低餐後血糖	減少胰島素阻抗性	避免低血糖發生
Sulfonylureas	+	-	-
Metformin	-	+	+
Thiazolidinediones	+	+	+
Incretin-based therapies	+	-	+
Bile acid sequestrants	+	-	+
α -Glucosidase inhibitors	+	-	+

Thiazolidinediones

Thiazolidinediones (TZDs) 可降低胰島素阻抗性，升高脂聯素 (adiponectin) 值，進而改善心血管危險因素 (包含：發炎反應，血管內皮功能障礙，蛋白尿，高密度脂蛋白膽固醇數值，三酸甘油酯值，纖維蛋白溶酶原活化抑制劑數值，血小板凝集)。Rosiglitazone 和 pioglitazone 都被證明，能減少頸動脈內膜中層增厚，但經血管內超音波評估只有 pioglitazone 顯示出能減緩冠狀動脈粥樣硬化的形成。³¹⁻³⁴

更重要的是，pioglitazone 對心血管危險因素及動脈粥樣硬化的效益，是否能反應在心血管事件的減少上。一項前瞻性隨機試驗，針對 5238 例有心血管疾病及控制不理想的第二型糖尿病患者，在他們現有的治療加入 pioglitazone 或安慰劑。³⁵ 3 年後發現，pioglitazone 組的不良心血管事件和周邊動脈疾病並沒有比較好的結。pioglitazone 組改善所有原因死亡率、非致命性心肌梗塞和中風約 16% (圖 5)，³⁵ 也可減少心肌梗塞和中風的復發。但是心衰竭的發生和因心衰竭入院的頻率，pioglitazone 組比安慰劑組來的多。

雖然 rosiglitazone 已被證明可以降低一些心血管風險和限制頸動脈而非冠狀動脈粥樣化的形成，但並沒有被證明可以減少心血管事件。rosiglitazone 在 RECORD、ACCORD、VADT 和 BARI- 2D 研究 (Bypass Angioplasty Revascularization) 的隨機對照試驗中對心血管事件沒有明顯的不利影響。但在 Nissen 和 Wolski 眾所周知的統合分析與一些大型回溯數據庫研究指出，rosiglitazone 可能與增加 MI 的風險有關。³⁶⁻³⁸ 近日歐洲藥品管理局裁定，pioglitazone 可能再過不久就要在歐洲停止銷售或使用，美國食品藥物管理局規定，pioglitazone 只有在無法使用其他藥物達到血糖控制的條件下才可被使用。

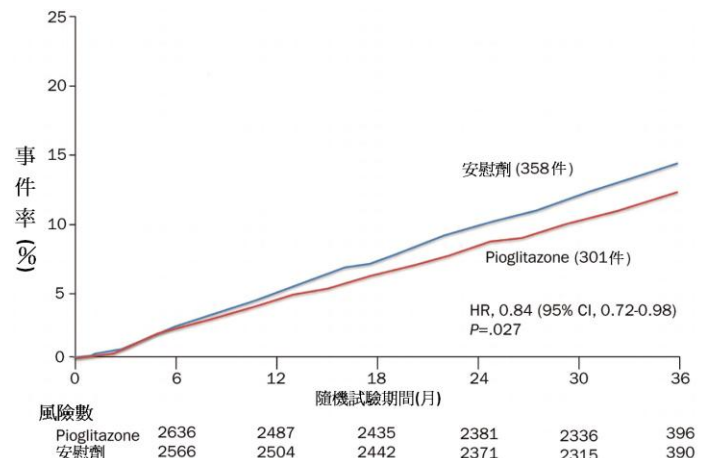


圖 5. pioglitazone 在大血管事件的 Kaplan - Meier 生存曲線

TZD 類藥物的治療會增加血漿量高達 5%，外顯的症狀為低心部位水腫和體重增加。然而，第二型糖尿病患者中，70% 的人有左心室肥大，有 50% 至 60% 病人有舒張功能不良，這些由 TZD 類藥物造成的體液增加可能促發心衰竭。Aldosterone 接受器阻斷劑，包括 spironolactone 和 eplerenon 是最能有效改善 TZDs 引起的體液滯留的利尿劑。雖然 TZDs 類藥物對左心室功能的影響是無益亦無害，但它增加血漿量的傾向，卻可能引發心衰竭。³⁷⁻³⁹

綜上所述，pioglitazone (而不是 rosiglitazone)，似乎有助於減緩頸動脈和冠狀動脈粥樣硬化的進展，並可能減少心血管事件。然而，TZD 類藥物明顯的增加心衰竭的風險，亦可能會增加骨折的風險。³⁰ pioglitazone，預計可在 2012 年通用，可能對某些第二型糖尿病患者有益，尤其是併用 metformin。但心衰患者不應該使用 TZD 治療。由於有心血管安全性上的疑慮，rosiglitazone 不應該被使用。

α -Glucosidase Inhibitors

經由阻斷 α -葡萄糖苷酶的活性， α -葡萄糖苷酶抑制劑能延緩澱粉及雙糖消化轉化為葡萄糖，而降低餐後血糖和高三酸甘油酯血症。正如上述，acarbose 的治療能延緩頸動脈內膜和中膜增厚，並降低心肌梗塞和其他心血管事件的發生。^{26,27} α -葡萄糖苷酶抑制劑已被證明能改善心血管事件，這可能與它降低餐後血糖和三酸甘油酯有關。此外， α -葡萄糖苷酶抑制劑並不會導致低血糖。²⁷

Bile Acid Sequestrants

膽酸結合劑是非全身吸收性藥物，能降低 LDL-C 和血糖值，這雙重效果剛好對兩個主要的心血管危險因子都有益處。有一種膽酸結合劑 (cholestyramine) 已被證實可減少不良心血管事件。在 3800 例患者的 7 年的隨機安慰劑對照組的主要預防試驗，cholestyramine 降低 24% 的心血管死亡和 18% 的心肌梗塞的風險，儘管只有降低 12.6% 的 LDL-C。⁴⁰ colesevelam 是一種更新的，耐受性更好的膽酸結合劑，已被證明有降低血糖，此外也有降血脂和抗炎的作用，尤其和 statin 類藥物併用效果更好。因此美國食品藥物管理局 (FDA) 核准 colesevelam 可用於第二型糖尿病的治療，並被證明可降低餐後血糖，且不會造成低血糖。但 colesevelam 用在第二型糖尿病病患的長期心血管事件隨機試驗還沒有被研究過。

Incretin Mimetics and DPP-4 Inhibitors

調控腸泌素系統的藥物，如腸泌素類似物 (exenatide 和 liraglutide)，減緩胃排空，抑制昇糖素的生產，並增加葡萄糖刺激胰島素的釋放，從而有效地降低餐後血糖值，同時減少低血糖的風險。DPP-4 酵素抑制劑 (sitagliptin 和 saxagliptin) 也增加葡萄糖刺激胰島素釋放和抑制昇糖素的生產，但不減少胃的排空，因此能有效降低餐後血糖值卻不誘發低血糖。控制腸促胰島素系統的藥物有望改善與第 2 型糖尿病有關的 CV 事件的預後。通過增加類升糖激素勝肽 (GLP-1) 值或模仿其作用，這些藥物顯示出能改善左心室功能和一些心血管危險因素。結果顯示，連續 5 週靜脈輸注 GLP-1，能改善第三四級心衰竭患者 LVEF 與左心室的功能。此外，血管成形術完成後 72 小時內靜脈輸注 GLP-1，能改善發生過急性心肌梗塞和嚴重左心室功能不全 (LVEF<40%) 患者的左心室血量射出率 (LVEF)。最近一項 41 個隨機對照試驗的統合分析，研究使用 DPP-4 抑制劑與心血管事件

的關聯，研究指出這些藥物並沒有增加心血管危險或總死亡率，並有利心血管事件的降低。一項 sitagliptin 的 CV outcomes 的研究，目前正在進行 (ClinicalTrials.gov identifier: [NCT00790205](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00790205))，並預計在 2015 年完成。

腸降糖素類似物和 DPP-4 抑制劑藉由改善餐後高血糖，心血管危險因素，和 LV 功能，同時不造成低血糖，可能被證明能有效地減少心血管事件，然而，這種潛在的利益，在這一點上仍然只是推測。

結論

第二型糖尿病是冠狀動脈疾病的主要風險因子。預防冠狀動脈疾病的主要標的，仍是嚴格的控制與第二型糖尿病群聚的心血管相關風險因子，特別是高血壓與高血脂。血糖控制對微血管併發症，像是視網膜病變腎病變與神經病變的預防相當重要。血糖控制的好對大口徑的心血管也有益，尤其是那些剛開始又沒有確定有冠狀動脈疾病的第二型糖尿病患及使用降低飯後血糖卻不會導致低血糖的藥物治療時。降低胰島素阻抗的治療也可以降低心血管事件。

遵照美國糖尿病協會、美國心臟學院，美國心臟協會目前第二型糖尿病患理想的 HbA1c 值是要低於 7%。現有的資料顯示，積極的把 HbA1c 控制到低於這個標準不僅無益還可能有害，由其是年紀大，得病時間久，及已有心血管疾病的患者。相反的，年紀輕，最近才得病，無心血管疾病的患者，更積極的血糖控制則更有幫助。

在控制血糖對改善心血管事件的最大因素是能達到良好控制的治療。較好的治療有賴於不會導致低血糖的藥物 (像是 metformin、pioglitazone、 α -glucosidase inhibitor、incretin mimetics, bile acid sequestrants) 而非極易導致低血糖的胰島素與 sulfonylureas。當要使用胰島素時，也使用比較不會導致低血糖的胰島素類似物。還有，盡量使用對胰島素阻抗、飯後血糖值、動脈粥狀硬化、心血管事件有益的藥物。對某些人來說 pioglitazone 的心血管益處超過其缺點，但絕不要使用在心臟衰竭者。rosiglitazone 因其心血管顧慮，絕不要使用。第二型糖尿病患的心血管預後，取決於治療的方法多於 HbA1c 的值。

參考資料

1. O'Keefe JH, Abuannadi M, Lavie CJ. Role of oral agents in improving cardiovascular prognosis in diabetes mellitus [letter reply]. Mayo Clin Proc. 2010;85(1):99-101.

2. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-412.
3. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. *Ann Intern Med*. 2004;141(6):413-420.
4. Elley CR, Kenealy T, Robinson E, Drury PL. Glycated haemoglobin and cardiovascular outcomes in people with type 2 diabetes: a large prospective cohort study. *Diabet Med*. 2008;25(11):1295-1301.
5. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-1589.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352(9131):854-865.
7. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-2559.
8. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129-139.
9. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-2572.
10. Piarulli F, Sartore G, Ceriello A, et al. Relationship between glyco-oxidation, antioxidant status and microalbuminuria in type 2 diabetic patients. *Diabetologia*. 2009;52(7):1419-1425.
11. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19(9):604-612.
12. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;373(9677):1765-1772.
13. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2010;375(9713):481-489.
14. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) [published correction appears in *Lancet*. 1999;354(9178):602]. *Lancet*. 1998;352(9131):837-853.
15. Curtis BM, O'Keefe JH Jr. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. *Mayo Clin Proc*. 2002;77(1):45-54.
16. Dotson S, Freeman R, Failing HJ, Adler GK. Hypoglycemia increases serum interleukin-6 levels in healthy men and women. *Diabetes Care*. 2008;31(6):1222-1223.
17. Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem*. 2008;54(1):24-38.
18. Miller DR, Fincke G, Lafrance JP, et al. Hypoglycaemia and risk of myocardial infarction in U.S. veterans with diabetes [abstract]. Presented at: European Association for the Study of Diabetes 45th Annual Meeting; Vienna, Austria; September 29, 2009-October 2, 2009.
19. Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(3):813-819.
20. O'Keefe JH, Gheewala NM, O'Keefe JO. Dietary strategies for improving post-prandial glucose, lipids, inflammation, and cardiovascular health. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(3):249-255.
21. Bell DS, O'Keefe JH, Jellinger P. Postprandial dysmetabolism: the missing link between diabetes and cardiovascular events? *Endocr Pract*. 2008;14(1):112-124.
22. O'Keefe JH, Bell DS. Postprandial hyperglycemia/hyperlipidemia (postprandial dysmetabolism) is a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol*. 2007;100(5):899-904.
23. Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006;295(14):1681-1687.
24. Ceriello A, Quagliaro L, Piconi L, et al. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes*. 2004;53(3):701-710.
25. Mellen PB, Bittner V, Herrington DM. Post-challenge glucose predicts coronary atherosclerotic progression in non-diabetic, post-menopausal women. *Diabet Med*. 2007;24(10):1156-1159.
26. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003;290(4):486-494.
27. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J*. 2004;25(1):10-16.
28. Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, et al. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2010;362(16):1463-1476.
29. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med*. 1996;334(15):952-957.
30. Habib ZA, Havstad SL, Wells K, Divine G, Pladevall M, Williams LK. Thiazolidinedione use and the longitudinal risk of fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):592-600.
31. Lonn EM, Gerstein HC, Sheridan P, et al. Effect of ramipril and of rosiglitazone on carotid intima-media thickness in

- people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: STARR (STudy of Atherosclerosis with Ramipril and Rosiglitazone). *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(22):2028-2035.
32. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA*. 2006;296(21):2572-2581.
33. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(13):1561-1573.
34. Gerstein HC, Ratner RE, Cannon CP, et al. Effect of rosiglitazone on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the assessment on the prevention of progression by rosiglitazone on atherosclerosis in diabetes patients with cardiovascular history trial. *Circulation*. 2010;121(10):1176-1187.
35. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279-1289.
36. Lipscombe LL, Gomes T, Levesque LE, Hux JE, Juurlink DN, Alter DA. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. *JAMA*. 2007;298(22):2634-2643.
37. Nissen S, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality [published online ahead of print June 28, 2010]. *Arch Intern Med*. doi:10.1001/archinternmed.2010.1207.
38. Graham DJ, Ouellet-Hellstrom R, Macurdy TE, et al. Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly Medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone [published online ahead of print June 28, 2010]. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2010.1920.
39. Bell DS. Heart failure: the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(8):2433-2441.
40. Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Investigators. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results, I: reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA*. 1984;251(3):351-364.

案例討論

復發性類鼻疽治療的案例討論

高惠珍¹ 劉建衛² 王郁青¹ 項怡平¹

¹高雄長庚紀念醫院藥劑部 ²高雄長庚紀念醫院感染科

前言

大多數類鼻疽的感染，主要是經由破損的皮膚接觸到受類鼻疽伯克氏菌污染的土壤及汗水而被感染[3,4]。治療的方式除了足夠的輸液來改善敗血性休克造成的低血容休克之外，早期給予有效的抗生素治療是當務之急。但漫長的治療，常因病患醫囑性不佳而導致治療失敗，因此病人對於藥物的遵從性及環境的改善，均有利於根絕類鼻疽的復發。

案例報告

本案例為 79 歲女性病患，失語、體重 47kg 居住南台灣居家環境潮濕髒亂，有高血壓、心房顫動的病史，曾於 2013 年 5 月 8 日被確診為類鼻疽伯克氏菌感染，門診治療給予口服抗生素 amoxicillin-clavulanate 1gm q12h，合併 TMP80mg/SMX400mg 2pc bid。2013 年 10 月 11 日病患因急性發燒、畏寒、輕微咳嗽、白痰、嘔吐且腹部瀰漫性疼痛到本院急診尋求治療。血液學檢驗呈現 WBC: $22.4 \times 10^3/uL$ 、CRP: 182.8mg/L，尿液分析:輕微膿尿，肺部 X 光:多樣微小斑點，血液細菌培養:革蘭氏陰性桿菌感染，懷疑類鼻疽的復發。於急診給予抗生素注射 Piperacillin 2gm+Tazobactam 0.25gm/vial 2pc q8h，10 月 14

日改用 cefazolin 1gm q8h，依尿液及血液細菌培養證實，10 月 15 日更改抗生素給予 Ceftazidime 2gm q8h，10 月 23 日電腦斷層發現腹部有兩處分別為 1.57 公分及 2.06 公分的動脈瘤，懷疑因血行性感感染引起，10 月 31 日白血球 WBC: $10 \times 10^3/uL$ 回復到正常值，且病患症狀獲得改善沒有再發燒。持續給予 Ceftazidime 治療至少 8 周，但病患對漫長的治療計畫不配合，執意出院。11 月 9 日持續追蹤 CRP 下降至正常值以內 3.7mg/L，白血球回復到 $7.5 \times 10^3/uL$ ，11 月 13 日再度安排腦部斷層：發現在左側基底膜神經節有些許陳年的栓塞。醫師與藥師告知病患家屬須了解停止治療的風險，為避免類鼻疽再度復發，病人藥物順從性非常重要，請務必規則性於門診持續追蹤，病人同意並答應遵從醫囑，固定回診接受長時間的藥物治療。11 月 16 日改為口服抗生素 amoxicillin-clavulanate 1gm q12h，合併高劑量 TMP80mg/SMX400mg 3pc bid 持續治療，11 月 19 日追蹤門診治療，CRP 維持在 3.7mg/L，顯示病情持續改善中。

討論

類鼻疽伯克氏菌屬假單孢革蘭氏陰性桿菌，該菌通常寄生於腐生的土壤或水中，主要發生在澳洲

東南部、澳大利亞北方包含印度、中國。在泰國、馬來西亞、新加坡、澳洲北方、巴布亞新幾內亞和新喀里多尼亞均有案例發生[5,6]。而慢性類鼻疽在泰國和澳大利亞的案例大約 8-12%，泰國東北方和澳大利亞北方相較於南方此案例更多[7]。台灣是類鼻疽流行的地區，尤其是台灣南部有風災、水災或土石流發生時，由於暴露於淤泥和污水的機率增加，感染類鼻疽伯克氏菌的機率也相對增加。

臨床上類鼻疽的症狀表現差異極大，從無症狀到僅局部皮下膿瘍，或經由血行性的散播造成極嚴重的敗血性休克，嚴重的程度與病人暴露的類鼻疽伯克氏菌的數量及菌株的毒性有關。病人一但發病常有畏寒及發熱症狀，肺部是最常被波及的器官。病人通常會有濃痰、胸部 X 光影像呈多樣化，急性期可能出現雙側肺葉出現瀰漫性結節、開洞或以多葉性肺炎[3,4,8,9]。慢性期其胸部 X 光影像與肺結核相似，造成診斷不易，診斷方法除仔細詢問病史、旅遊史外可經由胸部放射線檢查、腹部超音波檢查並採集病患檢體做血清學檢查，確定的診斷還是以細菌培養為依據。此菌潛伏期可能只有一天或長達數十年之久，所以病程的發展可能極快，但也可能像結核菌般潛伏多年伺機再活動[4,6,9,10]。病患為失語病人在表達病況時即有困難，故仔細的了解其相關病史、居住史、旅遊史及其職業就相對重要，再配合相關的檢查來作先行給藥的依據。在急性期治療的藥物建議可使用：

- (1) ceftazidime(50mg/kg, 2gm q6h)
- (2) meropenem(25mg/kg, 或 1gm q8h)
- (3) imipenem(25mg/kg, 或 1gm q6g)

靜脈注射的時間需視病人感染的部位及臨床症狀而定，治療期限至少十天以上且不可小於兩周，症狀改善後改以口服抗生素持續治療[11,12]。持續治療以 chloramphenicol、doxycycline 和 TMP80mg/SMX400mg 為主，chloramphenicol 只給予前 4 周，TMP/SMX 則需給予高劑量(8mg/kg trimethoprim-40mg/kg sulfamethoxazole，或 2# bid[320mg/1600mg]，可合併 doxycycline(2.5mg/kg，或 100mg bid)治療或單獨使用 TMP80mg/SMX400mg 作為根除的治療，可是須注意 doxycycline 單獨使用作為根除的治療，常因產生抗藥性而造成治療失敗[11,12,13]。懷孕婦女及小孩可以 amoxicillin-clavulanate 來替代，持續治療最少須 3 個月，嚴重的感染有時要持續到 6 個月[14]。

結論

本案例曾有類鼻疽的病史，今又確診為類鼻疽復發，優先選擇 ceftazidime 2gm q8h 若病況獲得

控制，再改為口服抗生素 amoxicillin-clavulanate 1gm q12h，合併高劑量 TMP80mg/SMX400mg 3pc bid 持續治療，門診追蹤病況已獲得控制。但另一個隱憂問題，在於病患醫囑性極差，因此教育病患藥物順從性，也是根絕類鼻疽復發的重要因素。肺炎是類鼻疽最常見的臨床表現，而且病程可能在短時間惡化致呼吸衰竭，如果病人本身又有糖尿病、酗酒或慢性腎病等危險因子更會增加惡化的危險。因此針對嚴重的肺炎時，除一般的致病菌外，也應把類鼻疽列為考慮，尤其是相關病史的詢問特別是職業史及旅遊史均有助於診斷。由此案例報告希望經由類鼻疽的了解提供給醫療人員熟悉此感染症，及時投予有效的抗生素治療可減低併發症的發生及避免死亡。

參考資料

1. Chen YS, Chen SC, Kao CM, Chen YL. Effects of soil pH, temperature and water content on the growth of *Burkholderia pseudomallei*. *Folia Microbiol* 2003; 48: 253-6
2. Chen YS, Lee SSS, Liu YC, et al. Melioidosis: an emerging new life-threatening infectious disease in Southern Taiwan. Oral presentation in Annual meeting of The Infectious Disease Society of the Republic of China. December 15, 1996. P41
3. White NJ. Melioidosis. *Lancet* 2003; 361: 1715-22.
4. 行政院衛生署暨疾病管制局。傳染病資訊，類鼻疽。<http://www.cdc.gov.tw>
5. Currie BJ, Fisher DA, Howard DM, et al. Endemic melioidosis in tropical northern Australia: a 10 year prospective study and review of the literature. *clin infect Dis* 2003; 31: 981.
6. Currie BJ, Fisher DA, Howard DM, et al. The epidemiology of melioidosis in Australia and Papua New
7. Citation Nandi T, Tan P. 2013. Less is more: *Burkholderia pseudomallei* and chronic melioidosis. *mBio* 4(5):e00709-13. doi:10.1128/mBio.00709-13
8. Currie BJ, Fisher DA, Anstey NM, et al. Melioidosis: acute and chronic disease, relapse and re-activation. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94: 301-4.
9. Currie BJ. Melioidosis: an important cause of pneumonia in residents of and travelers returned from endemic regions. *Eur Respir J* 2003; 22: 542-50
10. Dance DA. Ecology of *Burkholderia pseudomallei* and the interactions between environment *Burkholderia* spp. and human-animal hosts. *Acta Tropica* 2000; 74: 159-68.
11. Writing Group: Melioidosis. In: Therapeutic Guidelines: antibiotic, 14th ed, Therapeutic Guidelines Ltd, North Melbourne, 2010.
12. Jenney AW, Lum G, Fisher DA, Currie BJ. Antibiotic susceptibility of *Burkholderia pseudomallei* from tropical northern Australia and implications for therapy of melioidosis. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 109
13. Chaowagul W, Chierakul W, Simpson AJ, Short JM, Stepniewska K, Maharjan B, Rajchanuvong A, Busarawong D, Limmathurotsakul D, Cheng AC, Wuthiekanun V,

Newton PN, White NJ, Day NP, Peacock SJ Antimicrob Agents Chemother. 2005;49(10):4020.

14. Cheng AC, Chierakul W, Chaowagul W, et al. Consensus guidelines for dosing of amoxicillin-clavulanate in melioidosis Am J Trop Med Hyg. 2008;78(2):208.

藥物安全簡訊

疑似 lamotrigine 造成 Stevens-Johnson syndrome 之案例報告

王嘉珍 陳芳婷

高雄長庚紀念醫院 臨床藥學科

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.9(3)

前言

史蒂文生-強生症候群 (Stevens-Johnson syndrome) 是一種罕見但危及生命的急性皮膚黏膜過敏反應，通常與藥物有關。雖然黴漿菌和其它病原菌等感染亦可能導致兒童和青少年之 Stevens-Johnson syndrome，然而藥物一向被認為是引起成人 Stevens-Johnson syndrome 最主要原因。非類固醇抗發炎藥 (non-steroid anti-inflammatory drugs)、抗瘧藥 (antimalarials)、青黴素 (penicillin)、抗癲癇藥物 (antiepileptic drug)、磺胺類藥物 (sulfonamides) 是最常見致病因子。lamotrigine 能抑制腦部突觸前鈉離子和鈣離子通道活性，進而減少麩胺酸 (glutamate) 釋放，可以單獨使用或與其它癲癇藥物一起併用以治療多種類型的癲癇症。分別於 1991 年及 1994 年在歐洲和美國上市，我國衛生署核准之適應症包括：(1) 癲癇 (泛發性強直陣攣性發作及簡單性或複雜性局部發作) 成人與 12 歲以上兒童之單獨用藥治療；(2) 成人與 2 歲以上兒童之輔助性治療；(3) Lennox-Gastaut syndrome 徵候群之治療；(4) 處於明顯鬱期之雙極性疾患情感症狀之治療，有明顯鬱期或鬱-躁期循環之雙極性疾患之情感症狀之預防等。本案例懷疑是 lamotrigine 併用 valproate 引起 Stevens-Johnson syndrome 之藥物不良反應。

案例報告

79 歲女性，身高 148 公分，體重 54 公斤，有高血壓和中風病史，持續在本院神經內科門診追蹤治療，病患自 2008 年 8 月開始接受 valproate 2ml BID 治療中風後癲癇症，2009 年 5 月 21 日因為腦波圖 (Electroencephalography) 持續出現癲癇波，所以加上 lamotrigine 25mg HS 治療。同年 6 月初病人右小腿出現紅斑樣丘疹，逐漸擴展至身體、上肢及臉部，數天後紅斑上出現水泡，開始口腔潰瘍和眼睛發紅，病人因上述症狀於 6 月 8 日至本院皮膚科就診，疑似藥物引致 SJS，因此轉至燒燙傷中

心住院接受進一步治療。在燒燙傷中心，停用 valproate 和 lamotrigine，給與全身性類固醇 methylprednisolone 40 mg Q12H、經驗性抗生素 cefazolin 1g Q8H 治療，經上述治療後病人皮膚黏膜症狀逐漸改善，6 月 15 日轉床至神經科病房，6 月 20 日出院。

討論

藥物所引起的皮膚過敏反應是臨床上常見的不良反應之一，許多抗癲癇藥物如 phenytoin、carbamazepine、phenobarbital、valproate 和 lamotrigine 在治療初期 (2-8 週) 都可能引起皮膚過敏反應，多數病人症狀輕微不需住院治療，可是少數病人會產生嚴重的 Stevens-Johnson syndrome 與毒性表皮壞死症 (toxic epidermal necrolysis)，前者表皮受損範圍低於體表面積 10%，其特徵為發燒、疲倦、唇部腫脹、全身性紅斑、水泡，眼睛、口腔、生殖器黏膜發炎及潰爛等^{1,2}。研究指出病人服用 phenytoin、carbamazepine、phenobarbital 和 lamotrigine 後，出現 Stevens-Johnson syndrome 或 toxic epidermal necrolysis 的機率分別為 0.083%、0.014%、0.081% 和 0.025%³。此外，Schlienger 等人研究發現 lamotrigine 治療後出現 Stevens-Johnson syndrome 或 toxic epidermal necrolysis 的平均時間是 17 天，每日平均使用劑量為 50mg，其中有 74% 病人併用 valproate⁴。Hirsch 等人進一步指出病人過去有其他抗癲癇藥物過敏記錄或年齡小於 13 歲者都較容易引起 lamotrigine 皮膚過敏反應⁵。

回顧本案，病人因腦波圖呈現癲癇波，醫師於 5 月 21 日加上 lamotrigine 25mg 每日一次，二週後開始出現紅疹，回溯病人當時使用的藥物有 amlodipine、clopidogrel、valproate 和 lamotrigine，這些藥品除了 lamotrigine 是近期初次使用，其他均已服用超過一年以上，未曾發生類似過敏反應。依據文獻記載 lamotrigine 過敏反應可能出現在治療初期 2-8 週，如果併用 valproate 將增

加過敏反應發生機率。此病患同時併用 valproate 和 lamotrigine，且皮膚症狀出現在 lamotrigine 治療後二週，與文獻符合，由藥物使用的時序性和不良反應之關係，經 Naranjo score 評分結果為 7 分，為極有可能案例。

雖然 lamotrigine 引起 Stevens-Johnson syndrome 的機轉尚未確定，然而學者認為 lamotrigine 經過肝臟 cytochrome P 450 (CYP 450) 代謝成為 LTG-arene-oxide intermediate 中間產物，此中間產物可能引致與 T 細胞有關的免疫反應，而導致過敏反應。此中間產物若進一步與 glutathione 作用，就可減少過敏反應發生。lamotrigine 代謝路徑除了經肝臟 CYP 450 之外，還會藉由 UGT(UDP-glucuronosyltransferase)1A4 路徑形成 LTG N-glucuronide 代謝物，此路徑不會產生上述中間產物而引起過敏反應。但是當病人同時併用 lamotrigine 和 valproate 時，因為 valproate 抑制 UGT1A4 路徑而導致較多的 lamotrigine 經由肝臟 CYP 450 代謝，進而使 LTG-arene-oxide intermediate 中間產物增加，而增加出現過敏反應的機率⁶。除此之外，病患初期使用 lamotrigine 之劑量為 25 mg QD，較文獻建議劑量(25 mg qod) 為高，可能也是加重病人發生 Stevens-Johnson syndrome 的原因之一。Wang 等人研究發現降低 lamotrigine 初始劑量及減慢劑量調升速度能夠改善 LTG 引起的嚴重皮膚過敏反應⁷；藥廠及許多學者一致建議，當 lamotrigine 加入至已使用其他抗癲癇藥物治療計劃時應調整 lamotrigine 劑量，建議劑量調整如下^{8,9}：

一、已使用 valproate：(1)初始劑量：第一~二週 25 mg 每二日一次、第三~四週 25 mg 每日一一次；(2)維持劑量：100~200mg 每日一一次(每 1~2 週增加 25~50 mg，以達到維持劑量)

二、已使用 phenytoin、carbamazepine 或 phenobarbital：(1)初始劑量：第一~二週 50 mg 每日一一次、第三~四週 100 mg 每日一一次；(2)維持劑量：300~500mg 每日一一次(每 1~2 週增加 100 mg，以達到維持劑量)。

結語

Lamotrigine 併用 valproate 可增加癲癇治療效果，但也可能增加藥物過敏反應機率，因此當二者合併使時應由小劑量慢慢增加至維持劑量；此外，醫療人員應詳細詢問病患是否曾發生抗癲癇藥物過敏史，因為芳香環類抗癲癇藥物間存在 70~80% 交叉過敏反應，因此在選擇藥物時應特別小心。雖然 Stevens-Johnson syndrome 發生率不高，但是對病人可能產生嚴重影響，病患使用此類抗癲癇藥物時，醫療人員應對此類藥物不良反應特別注意，因為唯有及早發現並立即停藥才能使此藥物不良反應的傷害減至最低。

參考資料

1. Rzany B, Correia O, Kelly JP, et al. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. *Lancet* 1999; 353: 2190-2194.
2. Tennis P, Stern RS: Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: a record linkage study. *Neurology* 1997; 49:542-546.
3. Messenheimer J, Mockenhaupt M, Tennis P, et al. Incidence of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis among new users of antiepileptic drugs. *Neurology* 2004;62(Suppl 5):S41.
4. Schlienger RG, Shapiro LE, Shear NH. Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reaction. *Epilepsia* 1998;39(Suppl. 7):S22-S26.
5. Hirsch LJ, Weintraub DB, Buchsbaum R, et al. Predictors of lamotrigine-associated rash. *Epilepsia* 2006;47(2):318-322.
6. Anderson GD. Children versus adults: pharmacokinetic and adverse-effect differences. *Epilepsia* 2002;43(Suppl. 3):53-59.
7. Wang IC, Mawer GE, Sander JW. Factors influencing the incidence of lamotrigine-related skin rash. *Ann Pharmacother* 1999;33:1037-1042.
8. GlaxoSmithKline. Lamotrigine Package Insert, 2005.
9. Matsuo F. Lamotrigine. *Epilepsia* 1999;40(Suppl. 5):S30-S36.

藥物安全簡訊

對 cephalosporin 過敏的病人 其後續的抗生素選用

鄭維仁

林口長庚紀念醫院 藥劑部

前言

屬於最常使用的抗生素類型之一的

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.9(5)
cephalosporins，在使用後容易引起多種的過敏反應 (hypersensitivity reactions)，依發生時程可區

分為以下兩種：

一. 立即性反應 (Immediate reactions)

反應在一小時內發生，通常與 IgE 有關，以蕁麻疹、血管性水腫、支氣管痙攣並可能伴隨低血壓表現。

二. 非立即性反應 (Non-immediate reactions)

反應時間大於一小時，可能是數小時甚至是數天之久。常見的表現有斑狀丘疹 (maculopapular rash) 和遲發性 (delay-onset) 蕁麻疹。少見的類型則有 serum sickness-like reactions、drug-induced hypersensitivity syndrome 及藥物熱。

曾對於特定的 cephalosporin 發生過敏的患者，其日後的醫療若需要使用抗生素時，仍可考慮使用不同的 cephalosporins 或 penicillins、carbapenems 及 monobactams。本文主要在探討相關病人在臨床上的用藥選擇。

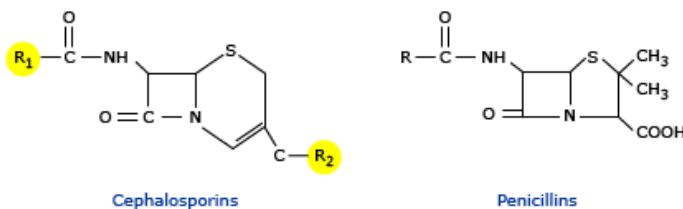
過去曾發生快速反應者，需使用 cephalosporins 時

在尚未確認造成立即反應的原因前，貿然使用任何可疑的藥物可能會引發更嚴重的過敏反應甚至致命的過敏性休克。

一. 交叉反應

而過敏是否存在於 cephalosporins 之間或是 cephalosporins 與 penicillins 之間的交叉反應 (cross-reactivity)，通常是由以下兩種因素所決定：

(一) 結構相似的 R1 或 R2 側鏈基團 (side chain groups) (圖一)。



圖一：Cephalosporin 與 penicillins 的結構比較⁹

(二) 母核 (β -lactam ring) 或是其代謝物。其中以結構相似的 R1 側鏈基團(圖二)，最能決定交叉過敏反應是否有所關連^{1,2,3,4}。

二. 貼膚測試

基於以上不同的交叉反應，醫師可以利用藥物貼膚測試 (prick/puncture, intradermal skin testing) 以找出可能的交叉過敏模式。其測試的藥物必須包含：

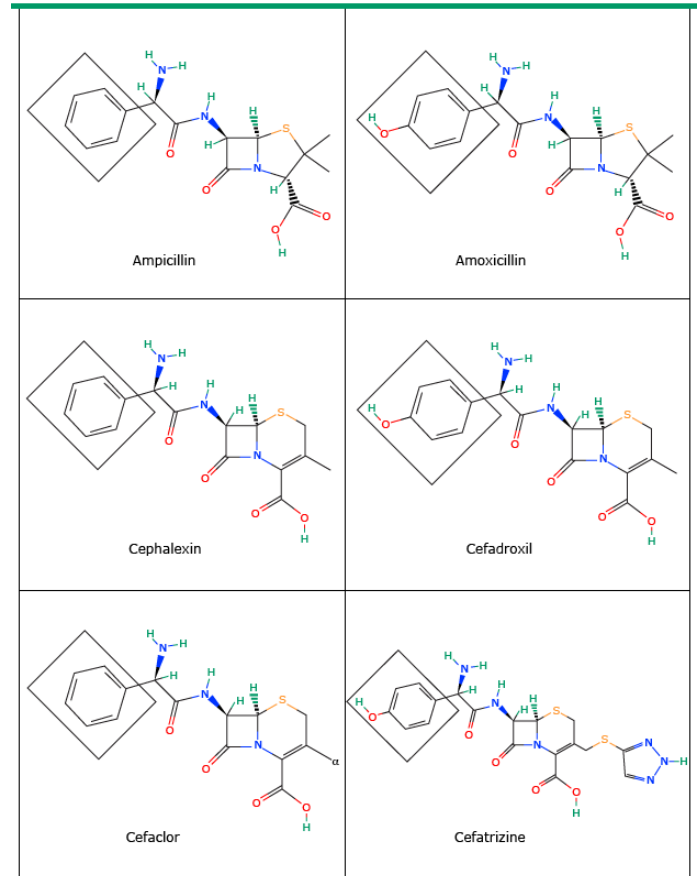
(一) Penicillin skin test：可區分對 β -lactam

ring 及其代謝物是否過敏。

(二) Ampicillin 與 amoxicillin：區分部份具有相同 R1 側鏈基團的 penicillins 與 cephalosporins 所可能產生的交叉反應。

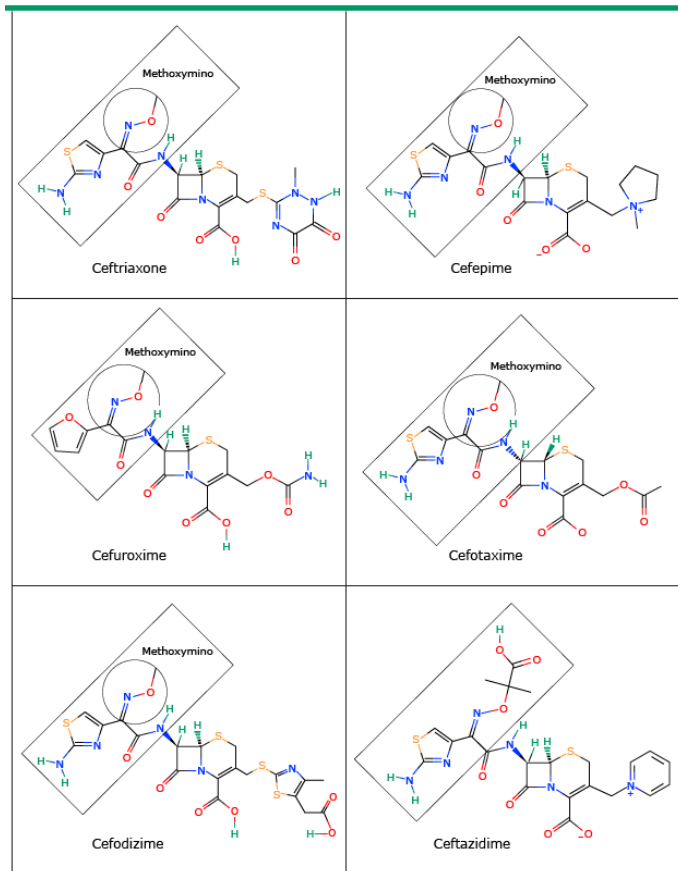
(三) 曾引起立即性反應的 cephalosporins。

(四) 病患可能會使用到的具不同 R1 側鏈基團的 cephalosporins。



圖二：Cephalosporins 與 penicillins 間共有的 R1 側鏈基團。結構愈相似，其交叉過敏的機率愈高⁹

必須要記得的是，單靠相似的側鏈基團並不能準確地預測交叉反應^{2,3}；相反地，可以利用不同的側鏈基團，特別是 R1 側鏈基團，來避免大部分交叉反應的發生。此外，雖然機率很低，但不同的側鏈基團亦有可能發生交叉反應，如 ceftriaxone 與 ceftazidime^{1,2}。由於道德與安全的考慮，使得大部分的藥物貼膚測試在呈現陽性後，無法以重新投藥的方式 (rechallenge) 來確認其交叉反應的存在。因此，一旦貼膚測試呈現陽性，該藥物即被認為可能造成病人過敏；當貼膚測試呈現陰性時，建議的作法是以分級增加濃度的方式(如：1/100 -> 1/10 -> 1，每 30 到 60 分鐘給予) 以監測藥物是否可以安全地使用在病患身上⁴。



圖三：Cephalosporins 間側鏈基團的差異。R1 側鏈基團愈相似，交叉過敏的機率愈高。圖中可見 Ceftazidime 的 R1 側鏈基團 (alkoxy-imino) 不同於其他 cephalosporins 所具有的结构 (methoxy-imino)，因此交叉過敏的機率較低⁹。

三. 評估

最後，當要評估一位曾經歷 cephalosporin 過敏的病人要再次使用同類藥品時，應依下列步驟進行⁵：

(一) 選擇具不同側鏈基團 (特別是 R1) 的 cephalosporins。

(二) 就選用的藥物進行貼膚測試。

(三) 選用的藥物測試結果為陽性者，則認定病患對該藥物過敏；測試結果為陰性者，則以分級增加濃度的方式來確認藥物是否可以安全地使用在病患身上。

過去曾發生快速反應者，需要使用 penicillins 時

大部分無 penicillin 過敏紀錄的病人，在發生 cephalosporin 過敏後，仍可安全地使用 penicillins，然而，兩者間是否存在交叉反應，至少由下列三種因素決定：相同的側鏈基團³、兩者間

共同具有的小分子⁶及 β -lactam ring²。其中，penicillin skin test 可區分後兩項因素^{2,6}。

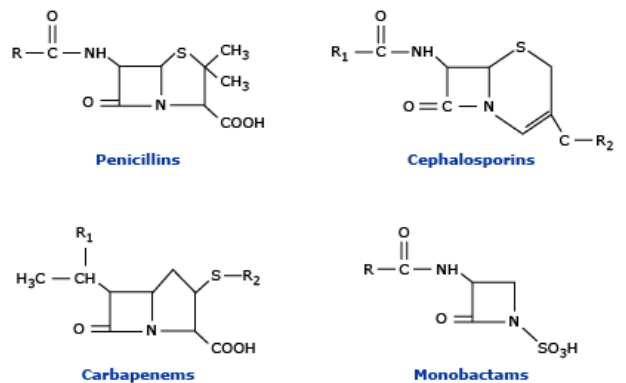
因此，評估這類病人對於 penicillins 的使用，須視 penicillin skin test 結果而定⁹：

一、結果為陰性

代表病患對於特定的 cephalosporins 或其部分結構過敏，而非 cephalosporins 與 penicillins 間共有的小分子或 β -lactam ring。因此，可考慮使用具不同側鏈基團的 penicillins。

二、結果為陽性

代表病患可能對於 β -lactam 過敏，使用 penicillins 可能有危險。因此，可考慮使用減敏的程序給予 penicillins 或使用非 β -lactam 類的抗生素。



圖四：Penicillins 與其他具 β -lactam 抗生素的結構⁹

過去曾發生快速反應者，需要使用 carbapenems 或 monobactams 時

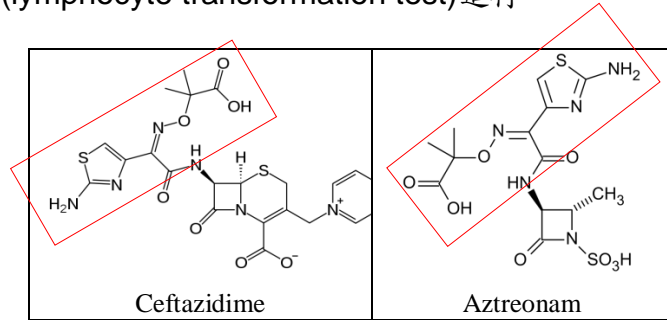
雖然 carbapenems、monobactams 與 cephalosporins 皆具相似的 β -lactam (圖四)，臨床上的交叉反應也很低。這類病患通常可安全地使用 carbapenems 或 monobactams³。唯一要注意的是，當病患曾發生 ceftazidime 過敏，使用具相同 R1 側鏈基團的 aztreonam (圖五) 時需小心交叉反應的可能性⁷。

相關評估方式如同 cephalosporins 的貼膚測試，視結果來決定是否使用 carbapenems 或 monobactams。

過去曾發生非快速反應者

處理這類病人的方式須視反應的類型而定。常見的表現為斑狀丘疹，次為遲發性 (delay-onset) 蕁麻疹或血管性水腫及少見的 serum sickness⁸。大部分的病人仍可沿用原本的 cephalosporins，只要排除 IgE 誘發的遲發性蕁麻疹或血管性水腫或是

選用不同的 cephalosporins 即可⁵。若是發生的類型包含了發燒、皮膚出現水泡、黏膜的侵犯甚至是全身性反應時，表示該類型屬於嚴重的過敏反應，原來的 cephalosporins 則不應再使用⁹。此時可考慮使用結構不同的 cephalosporins，相關的評估方式則可利用貼膚測試與體外淋巴球活化試驗 (lymphocyte transformation test) 進行⁵。



參考資料

1. Romano A, Mayorga C, Torres MJ, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: cross-reactivity and selective responses. *J Allergy Clin Immunol* **2000**; 106:1177.
2. Romano A, Guéant-Rodriguez RM, Viola M, et al. Diagnosing immediate reactions to cephalosporins. *Clin Exp Allergy* **2005**; 35:1234.
3. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, et al. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams, and carbapenems. *J Allergy Clin Immunol* **2010**; 126:994.
4. Disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. *Ann Allergy* **1999**; 83(suppl):S665-S700.
5. Romano A, Blanca M, Torres MJ, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* **2004**; 59:1153.
6. Zhao Z, Baldo BA, Rimmer J. beta-Lactam allergenic determinants: fine structural recognition of a cross-reacting determinant on benzylpenicillin and cephalothin. *Clin Exp Allergy* **2002**; 32:1644.
7. Moss RB. Sensitization to aztreonam and cross-reactivity with other beta-lactam antibiotics in high-risk patients with cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* **1991**; 87:78.
8. Kearns GL, Wheeler JG, Rieder MJ, Reid J. Serum sickness-like reaction to cefaclor: lack of in vitro cross-reactivity with loracarbef. *Clin Pharmacol Ther* **1998**; 63:686.
9. Antonino R, N Franklin A, Anna M F. Cephalosporin-allergic patients: Subsequent use of cephalosporins and related antibiotics. *UpToDate*, accessed on May **2013**.