

臨床藥學

從現代臨床研究觀點探討大建中湯

王芬郁 郭姮均
高雄長庚醫院 中醫藥劑部

典籍記載

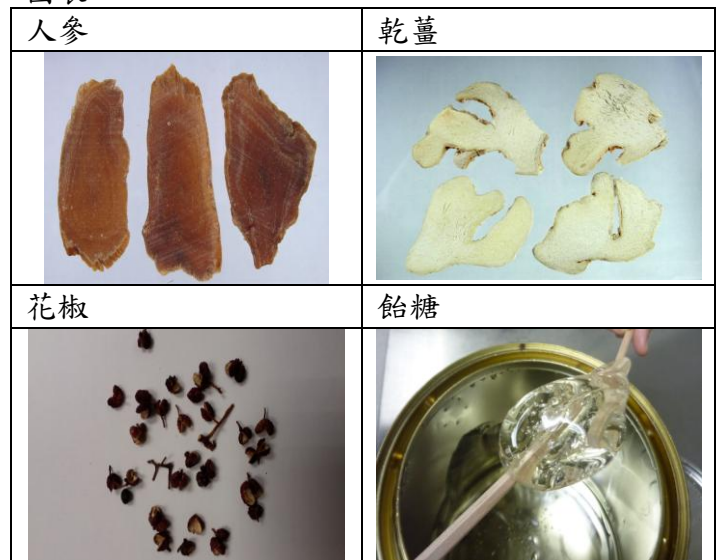
《金匱要略·腹滿寒疝宿食病脈證治》“心胸中大寒痛，嘔不能飲食，腹中寒，上衝皮起，出見有頭足，上下痛而不可觸近，大建中湯主之。”大建中湯為臨床治療脾胃虛寒症的有效方劑之一¹。病機為脾胃陽虛、陰寒內盛。此症患者平常脾胃虛寒，偶感外寒而誘發，多喜好生冷食物或腹部受寒，寒邪直達胃腸而發作。功用為溫中祛寒，降逆止痛。主治為中陽衰弱、陰寒內盛、脘腹劇痛、手不可近、腹滿嘔吐、納呆或腹中漉漉有聲、脾胃陽衰、中焦寒甚的腹滿痛症。在臨床應用方面為胃腸痙攣、慢性胃炎、腸炎和消化性潰瘍引起的腹痛、嘔吐、下痢，也可以用在蛔蟲引起的腸阻塞。

藥物介紹

大建中湯方劑在《金匱要略·腹滿寒疝宿食病脈證治》原方提到的組成劑量為蜀椒二合去汗(微炒去悶氣)、乾薑四兩、人參二兩、飴糖一升(約現今200ml)²。換算為現今的重量比例(1:2:1:5)¹¹後約為蜀椒6克、乾薑12克、人參6克，水煎去滓，加入飴糖30克³溶化，分兩次溫服，藥材圖片(如圖表一)。其中蜀椒別名川椒、秦椒、山椒、大椒、花椒或大紅袍等，為芸香科植物 *Zanthoxylum bungeanum* Maxim.。藥用部位為成熟果皮，作為芳香辛味劑，成分中含 Hydroxy- α -sanshool、Hydroxy- β -sanshool、xanthoxylin、Limonene、Cumic alcohol、Geraniol。有文獻指出花椒水抽物明顯抑制胃腸運動，其中花椒成分中的牻牛兒醇(geraniol)，低濃度對家兔的小腸作用有興奮作用，高濃度則抑制腸運動，具有雙向調節作用。花椒稀醇液有強烈麻醉作用，對家兔結腸平滑肌有抑制收縮的作用⁴。總結花椒有鎮痛、局部麻醉、抗發炎，抑制腸胃收縮運動，在大建中湯組成裡扮演一個很重要的角色。乾薑，薑科植物 *Zingiber officinale*

Rosc.的根莖去除木栓層，外表直接乾燥稱生薑，若經過蒸後乾燥叫乾薑，成分中有 β -bisabolene、 α -curcumene、 β -sesqui-phellandrene 及姜醇(zingiberol)，枸橼醛(citral)、zingiberene 及辛味成分〔2〕-，〔4〕-，〔6〕-，〔8〕-shogaol等，其中〔6〕-shogaol有自發運動的抑制作用、可增強解熱及鎮痛等，是其主要的藥理活性。人參是五加科植物 *Panax ginseng* 的根莖，成分中含人參皂苷 ginsenoside Ra、Rb、Rc、Rd、Rg、Rh、Rs等。臨床上用於疲勞、強壯、鎮靜、胃腸衰弱、遲緩性下痢、消化不良、食慾不振等。飴糖又稱麥芽糖、膠飴、錫糖，是禾本科植物糯米、粳米、麥麵、粟或玉米等經過蒸煮，加入麥芽經發酵糖化製成的糖類食品，有軟、硬二種，入藥以軟飴糖為主，作為補脾益氣、虛寒腹痛、緩急止痛作用⁵。

圖表一



方藥配伍探討

臨床上“嘔家”是指經常嘔吐患者，通常為急性發作。此症常為平素脾胃虛寒，偶感外寒而誘發，多是因為食生冷或腹部受涼，寒邪直中腸胃而發作¹³。病患病變主要在腸，腸道寒氣攻沖，上下游走而疼痛劇烈，有時可見氣聚而形成腫塊。大建中湯方劑中的蜀椒、乾薑主要作用為溫中散寒、止痛，而人參、飴糖溫補脾胃而緩急。飴糖在《名醫別錄》中記載味甘、性溫，能補、甘潤、養血，故用飴糖一是補益脾胃，二是緩急止痛，用來補虛建中氣，恢復化源。而加上少量人參作補氣健脾，最主要目的是防止辛散太過而傷正，再加上蜀椒與乾薑配伍則有促進上消化道運動的功效。

藥理機轉研究

有文獻指出大建中湯確實為治療脾胃虛寒、脾陽虛疼痛有效方劑，脾陽虛腹痛是胃腸道平滑肌痙攣導致疼痛，體內跟疼痛有密切相關是腦組織中 COX-2 mRNA 及蛋白和 CaMKII mRNA 異常有關，CaMKII (Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II: 依賴於 Ca²⁺/鈣調蛋白的激酶-II)，CaMKII 參與痛覺過敏的形成，是一種多功能 Serine/Threonine 蛋白激酶，在急性、慢性疼痛占很重要的作用。大建中湯能抑制大鼠腦組織中 COX-2 mRNA，提高 CaMKII mRNA 來達到治療疼痛效果⁶。另外，脾陽虛腹痛出現病理基礎中發現，血中 NO 含量明顯增加，β-EP (β-內啡肽：體內鎮痛因子)含量明顯降低。研究實驗中發現，大建中湯有顯著降低體內 NO、增加 β-EP 作用³。

在日本漢方學研究中更明白說明，大建中湯成分蜀椒主要成分 Hydroxy-α-sanshool、乾薑主要成分 [6]-shogaol 能刺激腸道黏膜，使腸道血流增加。這種腸道血流增加的作用機制與起源於神經組織的降鈣素基因相關肽 CGRP (calcitonin gene related peptide) 和非神經組織，特別是與腸道上皮細胞分泌腎上腺髓質素 ADM (adrenomedullin) 有密切的關聯。ADM 和 CGRP 一樣，是降鈣素家族肽的一種，具有很強的微血管舒張作用和利尿作用，同時也有抗炎作用，抗細胞因子作用很強，尤其對腫瘤壞死因子(TNF-α)與干擾素(INF-γ)有很強的抑制作用。雖然 ADM 和 CGRP 產生的部位不一樣，但是都有舒張微小血管作用、抗炎症作用及抗細胞因子作用等生理活性，這些證據說明了大建中湯具有腸道血流增加的作用機制。大建中湯的主要組成藥物蜀椒和乾薑對消化道有強烈的刺激收縮作用，刺激腸道壁內的膽鹼機動性神經和 5-HT₃ 受體促進胃動素分泌、增加腸道蠕動作用⁷。另有文獻指出大建中湯也有治療脾陽虛引起腸梗阻免疫

失調的作用。一般發生粘黏性腸梗阻時會出現嘔吐、食欲不振、便溏、腹瀉及腸沾粘等症狀，當體內受到創傷、缺血、感染等因素會加重腸道平滑肌損傷，會造成腸黏膜免疫功能失調，影響腸黏膜免疫系統中 CD4⁺、CD8⁺ T 細胞數量及腸黏膜中 SIgA (分泌型免疫球蛋白：維持腸道黏膜穩定) 含量，投與大建中湯能提高 SIgA、CD4⁺、CD8⁺ T 細胞數量¹¹，進而增強腸黏膜免疫功能，發揮腸黏膜的保護作用。脾陽虛腹痛主要是體內 TXB₂/6-Keto-PGF_{1α} 比例失調 (TXB₂ 是促進血小板凝集導致潰瘍作用，6-Keto-PGF_{1α} 具有抑制血小板凝集舒張血管和保護胃腸黏膜作用)，導致胃腸黏膜系統造成循環障礙，造成黏膜糜爛及潰瘍形成⁸。文獻提到大建中湯可降低血漿中 TXB₂ 含量，具收縮血管和減弱血小板凝集作用，藉由提高血漿中 6-Keto-PGF_{1α} 含量，使舒張血管和抑制血小板凝集功能加強，促進潰瘍癒合，進而改善胃腸系統微循環¹²。更進一步有文獻研究大建中湯治療脾陽虛腹痛的藥理機轉，調節下丘腦組織中 Bc1-2 及 Bax 的表現，調升 Bc1-2/Bax 的比值，抑制細胞凋零作用 (Bc1-2/Bax 比值數字越高，代表抑制細胞凋亡)⁹。Bc1-2 (B-cell lymphoma-2) 是第一個被確認有抑制凋亡作用的基因，通過抑制凋亡而增加細胞生存。Bax 是 Bcl-2 家族中最具促進細胞凋亡的基因，有拮抗 Bcl-2 的功能¹⁰。總結來說，大建中湯的藥理作用探討一方面是增加腸道血流及抗細胞凋零作用，二方面是促進腸道運動及調解免疫功能機制，因此大建中湯的藥理作用機制是多方面的表現。

臨床應用

在臨床應用上對腹部冷痛和腹部膨脹感有很好的療效，用於胃腸、慢性胃炎、腸炎及消化性潰瘍引起的腹痛、嘔吐、下痢，也用於腸梗阻，是因為方中組成藥物蜀椒，有增強鬆弛組織收縮能力，促進停滯在腸道氣體排出，雖然在腹部手術後造成的粘黏性腸梗阻治療上不能減少其發病率，但對改善術後的腹痛和排便異常是有效的，並且有效縮短病患手術後住院時間。另外，在小兒外科治療方面也可以改善小兒便秘、直腸肛門畸形術後排便損害及慢性便秘⁷。

結論

大建中湯在臨床治療主要用於消化系統方面的疾病，治療脾胃虛寒、腹滿痛。對於胃腸系統脾胃氣虛、中焦虛寒等症狀有顯著治療效果，是臨床治療脾胃虛寒的有效方劑。在用藥注意事項方面，

方中蜀椒約 6g 左右，若用之過量，容易引起皮炎、不眠等藥物不良反應¹²。在一般用藥指導方面應提醒患者三餐飯後服用，在飲食方面應盡量食用容易消化，兼補養胃氣的食物並以清淡為主，不能食用堅硬難以消化的食物，以防刺激胃腸，再一次誘發劇烈疼痛。居家護理方面要叮嚀病患平常注意腹部保暖¹³。

參考資料

1. 蔡春江、王清賢等：淺論建中系列方。中國中醫藥現代遠程教育。2011;9(9)：1-2。
2. 張尊如、陳建國、韓紅偉：大建中湯証應是實寒證。2006；12(10)：723-724。
3. 王俊霞、陳維婷：大建中湯對脾陽虛大鼠疼痛模型血中 NO、β-EP 影響的實驗研究。遼寧中醫藥大學學報。2008；10(12)：170-171。
4. 鄭瑾、張麗娟等：花椒藥用研究進展。遼寧中醫藥大學學報。2008；10(11)：69-71。
5. 高木敬次郎、木村正康：漢方藥理學。文光圖書有限公司，1997；138-141、326-328、424-425。
6. 武靜：大建中湯對脾陽虛疼痛大鼠 COX-2 mRNA 及蛋白

CaMKII mRNA 的影響。廣州中醫藥大學學報。2016；33(1)：71-75。

7. 高鵬飛、沈楨巍、雷撼：日本漢方大建中湯在消化道外科領域的基礎與臨床研究進展。世界中西醫結合雜誌。2011；6(3)：261-264。
8. 陳繼婷、陳學習：大建中湯對脾陽虛大鼠 TXB2/6-Keto-PGF1α 的影響。江蘇中醫藥。2003；24(2)：49-50。
9. 蔣鶴飛：大建中湯對脾陽虛腹痛大鼠下丘腦 Bax、Bcl 基因影響的實驗研究。2013；15-22。
10. 吳成翰、丁喜艷、葉小包等：人腦出血血腫周圍神經元凋亡及部分調控基因的研究。內科學誌。2009；20：440-446。
11. 陳學習、陳清陽：大建中湯對粘黏性腸梗阻大鼠腸黏膜免疫系統中 CD4⁺、CD8⁺ 及 SIgA 表達的影響。遼寧中醫藥大學學報。2014；16(10)：24-27。
12. 陳清陽、許展帥、陳學習：大建中湯臨床選用與現代研究概況。亞太傳統醫藥。2014；12(10)：58-60。
13. 陶漢華、齊麗娟等：大、小建中湯方証解析及臨床應用。山東中醫雜誌。2010；29(11)：798-799。

藥物治療

癌症標靶藥物之皮膚相關副作用及其處理

藍國芳 鄭吉元 陳琦華
林口長庚醫院臨床藥學科

前言^{1,2}

隨著分子生物學的進步，發現癌細胞內某些特異蛋白質相較於正常細胞有過度活化現象，而癌症標靶治療機轉之一就是抑制這些特異蛋白質的活性。傳統的化療易有全身性副作用，例如：骨髓抑制、噁心、嘔吐；然而標靶藥物常會引起皮膚相關副作用，例如：皮膚乾燥、手足皮膚反應 (hand-foot skin reaction；以下簡稱 HFSR)、痤瘡樣 (acne-like) 皮疹、甲溝炎。本文將探討癌症標靶藥物常見皮膚相關副作用及其處理方式。

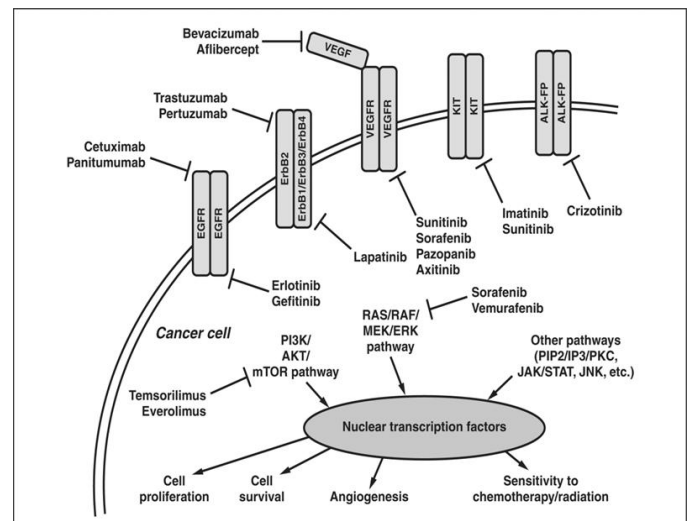
常會引起皮膚相關副作用的標靶藥物

一、人類表皮生長因子受體 (human epidermal growth factor receptor，以下簡稱 HER) 抑制劑^{3,4}

HER 家族包括 HER1 (即 EGFR—epidermal growth factor receptor)、HER2、HER3、HER4。其中阻斷 EGFR 的標靶藥物會引起皮膚相關副作用。例如：EGFR 單株抗體藥物—cetuximab、panitumumab 以及酪胺酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor，以下簡稱 TKI) —gefitinib、erlotinib、afatinib (圖一之 EGFR 處)。

二、多重激酶抑制劑 (Multi-kinase inhibitor)³⁻⁵

藉由抑制多種細胞表面接受體而阻斷酪胺酸激酶路徑，可誘發癌細胞凋亡。Sorafenib、sunitinib 即屬於此類藥物。它們與其作用的接受體之詳情見表一。其中作用於血管內皮生長因子接受體 (vascular endothelial growth factor receptor，以下簡稱 VEGFR) 會引起皮膚副作用 (圖一之 VEGFR 處)。



圖一、癌症標靶藥物作用機轉⁴

三、mTOR (mammalian target of rapamycin) 抑制劑^{3,4}

mTOR是細胞內的訊號蛋白，它可接收來自上游PI3K/AKT的訊息(圖一之mTOR pathway處)，經由mTOR轉運後來啟動下游的訊息傳遞。一旦此訊號傳遞失控，則會導致細胞異常增生進而引起癌症。mTOR抑制劑即是針對mTOR所設計的標靶藥物，例如：temsirolimus、everolimus。使用mTOR抑制劑者有相當比例會引起皮疹。

表一、多重激酶抑制劑及其作用之接受體³⁻⁵

藥物	作用之接受體
Sorafenib	VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR-β、Flt3、c-Kit、RAF
Sunitinib	VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR-α、PDGFR-β、c-Kit

PDGF : platelet derived growth factor



圖二、Cetuximab 引起瘡瘡樣皮疹¹⁰



圖三、Cetuximab 引起甲溝炎¹⁰



圖四、Sorafenib 引起手足皮膚反應 (HFSR)¹⁰



圖五、Everolimus 引起皮疹¹¹

標靶藥物常見皮膚相關副作用^{2,6-9}

標靶藥物引起皮膚相關副作用的真正機轉並不明確，可能的機轉為：(1) EGFR 抑制劑 (例如：cetuximab) 在阻斷癌細胞的訊息傳遞時，也阻斷了正常皮膚 EGFR 的訊息傳遞，造成表皮生長與分化受到干擾，而引起皮膚乾燥、甲溝炎、瘡瘡樣(acne-like) 皮疹。使用此類標靶藥物的患者會在臉、頭皮、前胸或後背出現大面積類似瘡瘡的皮疹(圖二)。此外，手指或腳趾也可能會出現甲溝炎(圖三)。(2) 由於多重激酶抑制劑 (例如：sorafenib) 干擾到 VEGF 的生理功能，如此會影響到手與腳部的微循環，甚至損害其微小血管導致手足皮膚反應(HFSR) 的發生。HFSR 的發生部位常是在手指前端或腳底位置，輕者患處會起繭，重者出現水泡(圖四)。(3) mTOR 抑制劑 (例如：everolimus) 抑制 mTOR 的訊息路徑可能會中斷表皮生長因子的傳遞，使得角質層的分化受到干擾而引起前胸、上臂、下肢皮疹(圖五)。

表二、癌症標靶藥物之皮膚相關副作用依嚴重程度分級⁸

CTCAE V4.0	1級	2級	3級	4級
瘡瘡樣皮疹	皮疹覆蓋範圍小於體表面積的10%，所形成之丘疹和膿包可能伴有搔癢或觸痛的症狀	皮疹覆蓋範圍占體表面積的10-30%，所形成之丘疹和膿包可能伴有搔癢或觸痛的症狀且限制了患者的日常活動	皮疹覆蓋範圍大於體表面積的30%，所形成之丘疹和膿包可能伴有搔癢或觸痛的症狀且患者生活自理能力受限；此外患處有局部性重複感染，建議搭配口服抗生素	皮疹覆蓋面積不定，所形成之丘疹和膿包可能伴有搔癢或觸痛的症狀；此外患者有全身性重複感染導致生命威脅，須注射抗生素
手足皮膚反應	皮膚出現紅斑、水腫、過度角質化但不痛	皮膚出現中等程度的剝落、水泡、出血且疼痛；影響日常生活	嚴重皮膚剝落、水泡、出血，個人自理能力受限	---
甲溝炎	指甲周圍皮膚腫或發紅	指甲周圍皮膚腫或發紅伴有疼痛，指甲從甲床分離，影響日常生活	病患自我照護的生活能力因此而受限	---

依據常見不良事件評價標準第四版(common terminology criteria for adverse events version4.0, 以下簡稱 CTCAE V4.0)，(1)瘡瘡樣皮疹的程度分級，隨著級數的增加，皮疹所形成之丘疹和膿包覆蓋的體表面積也越來越大(表二)；(2)手足皮膚反應(HFSR) 副作用方面，嚴重時會引起水泡、出血和

皮膚剝落而影響日常生活甚鉅(表二);(3)甲溝炎則會使指甲周圍皮膚慢慢紅腫、痛，進而影響生活品質(表二)。至於 mTOR 抑制劑引起皮疹的程度分級在文獻中並沒有明確交代，不過一般而言隨著級數的增加，皮疹的面積會越來越大。

發生率方面，EGFR 抑制劑引起瘡瘡樣皮疹，無論在整體或是 3/4 級(嚴重副作用)發生率皆是以 cetuximab 最高(整體發生率 90%，3/4 級發生率 10%)(表三)。而 EGFR 抑制劑引起甲溝炎的發生率則明顯比瘡瘡樣皮疹來得低，全部發生率為 14-25%(表三)。多重激酶抑制劑引起手足皮膚反應之發生率，sorafenib 比 sunitinib 常見(sorafenib 34%，sunitinib 19%)；mTOR 抑制劑則以注射劑型的 temsirolimus 易引起皮疹，其全部發生率為 46%(表三)。

表三、癌症標靶藥物之皮膚相關副作用發生率⁷⁻⁹

藥物	發生率							
	瘡瘡樣皮疹		甲溝炎		手足皮膚反應		皮疹	
	全部	3/4級	全部	3級	全部	3級	全部	3/4級
EGFR抑制劑								
Cetuximab	90%	10%	14%	0.3%	---	---	---	---
Panitumumab	57%	7%	25%	2%	---	---	---	---
Erlotinib	76%	9%	14%	N/A	---	---	---	---
Gefitinib	25%	N/A	N/A	N/A	---	---	---	---
多重激酶抑制劑								
Sorafenib	---	---	---	---	34%	9%	---	---
Sunitinib	---	---	---	---	19%	6%	---	---
mTOR抑制劑								
Everolimus	---	---	---	---	---	---	25%	<1%
Temsirolimus	---	---	---	---	---	---	46%	3%

標靶藥物常見皮膚相關副作用的處置^{1,8-10}

癌症標靶藥物之皮膚相關副作用有瘡瘡樣皮疹、甲溝炎、手足皮膚反應、皮疹等，接下來我們將敘述其處置方式。

瘡瘡樣皮疹治療初期可用類固醇、抗生素藥膏，嚴重時必須搭配口服抗生素和類固醇(表四)。

在手足皮膚反應(HFSR)副作用方面，其治療需要使用尿素(urea)乳膏和強效類固醇clobetasol藥膏(表四)。

在甲溝炎第1、2級時，使用局部抗生素和silver nitrate即可，但第3級則必須使用全身性抗生素(表四)。

至於其他皮膚副作用的治療，乾燥症可用含低過敏源的乳霜，而乾性皮膚應避免塗擦A酸，也不要泡熱水澡；搔癢用口服抗組織胺；龜裂可用liquid glue塗在患處以減輕疼痛，並減少皮膚摩擦的機會

除此之外，患者平日可使用乳霜作為皮膚保養，以及於戶外使用防曬係數>30的防曬乳液來預防皮疹的發生；此外，使用ammonium lactate 12% cream或凡士林每日2次也能預防手足皮膚反應；而預防甲溝炎發生，應避免穿很緊的鞋子及不可指甲彩繪。

表四、癌症標靶藥物之皮膚相關副作用處置⁸

CTCAE V4.0	1級	2級	3級	4級
瘡瘡樣皮疹	Hydrocortisone 2.5% cream和 clindamycin 1% gel	Hydrocortisone 2.5% cream和 doxycycline 100mg (或minocycline 100mg) 每日2次，3/4級再加上 prednisone (0.5mg/kg/day)		
手足皮膚反應	urea 20% cream每日2次和 clobetasol 0.05% cream 每日1次。疼痛控制再加上NSAIDs /GABA作用劑/鴉片類止痛藥		Clobetasol 0.05% cream 每日2次和 NSAIDs/GABA 作用劑/鴉片類止痛藥	---
甲溝炎	局部抗生素；doxycycline 100mg每日1次和vinegar soaks (浸泡手指或腳指在白醋:水=1:1 每天15分鐘)；2級再加上每週一次silver nitrate		手術治療或全身性抗生素和每週一次silver nitrate	---

結論

癌症標靶藥物引起的皮膚相關副作用常見，雖不致於危害生命，但卻會影響病人生活品質，造成許多不便。當發生嚴重皮膚反應時，則需要調整劑量或是暫停使用標靶藥物，以避免造成不可逆的傷害。

參考資料

- Grace K. Dy, MD; Alex A. Adjei, MD, PhD. Understanding, Recognizing, and Managing Toxicities of Targeted Anticancer Therapies. CA A Cancer Journal for Clinicians 2013; 63(4):249-279
- Chien-Ping Chiang, MD. Hsiu-Ling Chou,RN,PhD. Yeu-Chin Chen,MD. Clinical Signs and Management of Targeted Therapeutic Drugs Related Cutaneous Complications. The Journal of Oncology Nursing 2009; 9(2):1-11
- Chang-Chen Tang, Shih-Yung Su, Tong-Rong Tsai. Target Therapy and Gene Therapy. Formosan J Med 2011; 15(1): 95-112
- Richard G. Abramson, Vandana G. Abramson, Emily Chan, et al. Complications of Targeted Drug Therapies for Solid Malignancies: Manifestations and Mechanisms. American Journal of Roentgenology 2013; 200(3): 475-483
- Claire Marie Reyes-Habito, MD, Ellen K. Roh, MD. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer. Journal of the American Academy of

- Dermatology 2014;71(2):217.e1–217.e11
- Ramirez-Fort MK, Case EC, Rosen AC, et al. Rash to the mTOR inhibitor everolimus: systematic review and meta-analysis. American Journal of Clinical Oncology 2014;37(3):266-271
 - Anna Liza C. Agero, Stephen W. Dusza, Cristiane Benvenuto-Andrade, et al. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. Journal of the American Academy of Dermatology 2006; 55(4):657–670
 - Yevgeniy Balagula, MD, Mario E. Lacouture, MD, and Jonathan A. Cotliar, MD. Dermatologic Toxicities of Targeted Anticancer Therapies. The journal of supportive oncology 2010;8(4):149-161
 - Yevgeniy Balagula, Alyx Rosen, Belinda H. Tan, et al. Clinical and histopathologic characteristics of rash in cancer patients treated with mammalian target of rapamycin inhibitors. Cancer 2012;118(20):5078-83
 - Siegfried Segart, Gabriela Chiritescu, Liesbeth Lemmens, et al. Skin toxicities of targeted therapies. European journal of cancer 2009; 45(Suppl 1):295-308
 - <http://www.cancernetwork.com/cancer-management/dermatologic-adverse-events-associated-systemic-anticancer-agent>

藥物安全簡訊

肝功能不良病患抗癲癇藥物之使用

康玉嬋

長庚醫療財團法人高雄長庚紀念醫院 藥劑部臨床藥學科

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.10(8)

前言

抗癲癇藥物大部分經由肝臟代謝，肝功能不良的病患可能因為肝臟中進行代謝的酶活性降低、低白蛋白血症或白蛋白與藥品的親合力降低...等原因，導致藥品在體內累積而造成肝毒性，症狀可從輕微的肝酵素上升至嚴重的肝衰竭[1]，因此臨床使用上需要特別的小心謹慎。

藥物個論

(一) 主要經由肝臟代謝的藥物：

1. Carbamazepine:

約有 25-61% 的病患會發生暫時性且無症狀的肝酵素升高。此藥造成的肝毒性一是屬於過敏性反應(hypersensitivity reaction)的肉芽腫性肝炎(granulomatous hepatitis)，症狀為發燒及肝功能檢查異常；另一為急性肝炎及肝細胞壞死，症狀包括發燒、紅疹、肝炎、淋巴結腫大膽道感染(lymphadenopathy simulating biliary tract infection)。約在使用後的 3-4 週發生，與藥物血中濃度無關，停藥後通常會緩解，但仍有致死的案例發生[2]。

2. Phenobarbital:

半衰期在肝硬化病患明顯延長，臨床表現通常無症狀及輕微的鹼性磷酸酶(alkaline phosphatase; ALP)及 γ -谷氨酰轉胺酶(gamma-glutamyl transferase; GGT)上升。但少數的人會發生全身性過敏反應(generalized hypersensitivity)或特異質反應(idiosyncratic reaction)，臨床表現可能以肝臟本身的毒性及/或膽汁鬱積來呈現，其它的症狀尚有發燒、暫時性的皮膚紅疹、嗜酸粒細胞增多、淋巴結腫大[2]。

3. Phenytoin:

由於在治療劑量下就有可能讓肝臟內代謝此藥物的酵素呈現飽和狀態(零階次動力學模式)，尤其是患有肝臟疾病患者特別明顯，因此需要緩慢的增加劑量[2, 3]。Phenytoin 造成的肝臟受損屬於過敏反應，發生的時間大部分在開始治療的 1-6 週後，雖不常發生，但一旦發生，約有 10-38% 的案例有致命的危險，症狀包括發燒、紅疹、淋巴結腫大、黃疸、肝脾腫大...等，亦有相當多的病患會有出血性的併發症。在生化值部分通常可見到血清膽紅素、轉氨酶(transaminases)、ALP 異常、嗜酸粒細胞增多、白血球增多，處理方式為儘早停藥[2]。

4. Valproic acid:

血漿蛋白結合率 80~90%，在某些研究中，其可能造成肝臟轉氨酶(aminotransferase)、ALP、乳酸脫氫酶(lactate dehydrogenase; LDH)與 GGT 的上升，但若僅為中度的上升(\leq 基礎值的兩至三倍)且病患無症狀，毋需停藥，除非出現症狀才需停藥[2]。此藥偶爾會可能造成不可逆之肝衰竭，屬於特異質反應，約在剛開始治療的兩到三個月發生，症狀包括警覺性降低、嘔吐、出血、厭食、黃疸、水腫、腹水，尤其好發於兩歲以下、多重用藥的兒童[2, 4]；在成人儘管較少見，仍有案例報告，由於其亦有可能發生在肝臟酵素檢驗正常的病患，因此臨床上只能靠提高警覺性[2]。此藥不建議用在有肝臟疾病的病患[2, 4, 5]。

5. Ethosuximide:

主要的副作用雖非肝臟毒性，但用於有肝臟

疾病的病患仍需小心使用[1, 2]。

6. Lamotrigine:

肝臟受損的程度與其清除率有關，肝功能不佳的病患需減量[2]。

7. Oxcarbazepine:

肝臟疾病對 oxcarbazepine 及其活性代謝物的藥物動力學皆無影響。此藥會造成中等程度的肝酵素上升[2]。

8. Tiagabine:

屬於高度蛋白結合藥物，在肝功能不良的病患需降低劑量及延長給藥間隔以避免其產生神經毒性，不建議用在嚴重肝功能不良的病患[2]。

(二) 部份經由肝臟代謝的藥物：

1. Topiramate:

約 20% 經由肝臟代謝。在中度及嚴重肝功能不良的病患，血中濃度約上升 30%，此時病患會發生中樞神經系統症狀，如：精神運動遲緩、言語問題、混亂...等，必需調整劑量[2, 5]。此藥較不常造成肝臟酵素的上升[2]。

2. Zonisamide:

約有 70% 經由肝臟代謝[3]，由於半衰期較長，使用時建議做生化檢測以監測病患的肝功能[2]。

3. Levetiracetam:

小部分（約 27%）經由肝臟代謝成無活性的代謝物，且不與血漿蛋白結合，輕度至中度肝功能不良的病患不需調整劑量，嚴重肝功能不良 (Child-Pugh Class C) 的病患清除率下降 57%[2]，

需減半劑量使用[1, 2, 3, 5]。

(三) 非經由肝臟代謝的藥物：gabapentin、vigabatrin

兩者皆以原型從尿液中排泄，gabapentin 不經由肝臟代謝，與蛋白結合的比例不高[1, 3]；vigabatrin 則是經由肝臟代謝的比例非常少，不與血中蛋白結合，因此適用於肝功能不良的病患[1, 3]。

結論

由此可知，儘管大部分抗癲癇藥物經由肝臟代謝，有些藥品甚至有肝毒性，但並非每項藥品對於有肝臟疾病的病患都是絕對禁忌，臨床工作者需了解每項藥品可能產生的副作用，提高警覺並小心監測病患是否有相關症狀的發生，一旦發現立即停藥，才能使病患產生嚴重副作用的機率降至最低。

參考資料

1. Glenda Corrêa Borges de Lacerda. Treating Seizures in Renal and Hepatic Failure. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2008; 14(Suppl 2):46-50.
2. Ahmed SN, Siddiqi ZA. Antiepileptic drugs and liver disease. *Seizure*. 2006 Apr;15(3):156-64.
3. Anderson GD, Hakimian S. Pharmacokinetic of antiepileptic drugs in patients with hepatic or renal impairment. *Clin Pharmacokinet*. 2014 Jan;53(1):29-49.
4. Asconapé JJ. The selection of antiepileptic drugs for the treatment of epilepsy in children and adults. *Neurol Clin*. 2010 Nov;28(4):843-52.
5. Ruiz-Giménez JI, Sánchez-Alvarez JC, Cañadillas-Hidalgo F, Serrano-Castro PJ; Andalusian Epilepsy Society. Antiepileptic treatment in patients with epilepsy and other comorbidities. *Seizure*. 2010 Sep;19(7):375-82.

藥物安全簡訊 疑似 levofloxacin 造成 torsades de pointes

之案例報告

鄭雅芳 鄭吉元 陳琦華
林口長庚紀念醫院 臨床藥學科

前言

Fluoroquinolone 類抗生素於 1980 年代問世，具有廣泛的殺菌效果，包括革蘭氏陰性菌、陽性菌、非典型細菌甚至厭氧菌，而且組織穿透力極佳，亦應用於許多不同部位的感染症，包括皮膚及呼吸道感染。此外因其可以口服給予，故

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.10(9) 使用範圍廣泛。Fluoroquinolone 類抗生素於一般臨床使用上相當安全，仍會見到一些副作用發生。以中樞神經及胃腸系統方面較為常見。其他方面包括：皮膚過敏、心臟毒性(QT 波間隔延長)、肝毒性及肌肉骨骼病變等則較為少見。但較為致命性的心臟 QT 間隔延長易誘發 torsades de

pointes(TdP)的心室性心律不整，造成病患的猝死，是所有 fluoroquinolone 類抗生素的副作用中，最嚴重的副作用。本案例報告為一老年末期腎病患者疑似因 levofloxacin 導致 torsades de pointes 之不良反應，並藉由文獻回顧，討論其預防措施。

案例簡述

一位 72 歲女性有陣發性夜間呼吸困難 (paroxysmal nocturnal dyspnea)、充血性心衰竭 (NYHC class III; 左心室射出分率:44%)、高血壓及高血脂病史，定期於本院心臟內科治療並追蹤，因末期腎臟病自 2003 年起開始洗腎，過去無任何藥物過敏史。於 2013 年 11 月 16 日因為咳嗽及中度呼吸窘迫持續一天而被送至急診，於急診安排胸部 X 光檢查，發現兩側肺葉有浸潤現象，血液檢查有白血球增多(leukocytosis)現象，疑似社區型肺炎感染。於 2013 年 11 月 16 日晚上 11 點 30 分給予經驗性抗生素 levofloxacin 750mg 之速效劑量及 levofloxacin 750mg QOD 之維持劑量，當時血鉀濃度為 3.4mEq/L。11 月 17 日大約早上 9 點，病人正在食用早餐時突然發生昏厥(sudden collapse)，心電圖監測呈現 torsades de pointes，立即進行心臟電擊，隨後心跳回復，此時血鉀濃度為 3.6mEq/L，血鎂濃度為 1.7 mEq/L。回溯病人近三個月之用藥史包括：famotidine 20mg/tab 1 # QD，bisoprolol 1.25mg/tab 1 # QD，valsartan 160mg/f.c tab 1 # QD，atorvastatin 10mg/tab 1 # QD，sennoside 12mg/tab 1 # HS，無其他引起 QT 波間延長之藥物。於急診治療之合併用藥為 acetaminophen 1 # QID 及 dextromethorphan 1 # QID，亦無引起 QT 波間延長之文獻報導。住院期間並未因 pulmonary congestion or peripheral edema 使用利尿劑而引起電解質異常(低血鉀、低血鎂)。經由心臟科醫師會診，病人可能因使用 levofloxacin 引起 QT 波間延長，因而建議停止使用 levofloxacin，改為 ceftriaxone 及 metronidazole 治療社區型肺炎，並轉住第二加護病房追蹤。於加護病房期間，心電圖監測偶而呈現 QT 波間延長，11 月 19 日由於病人情況穩定，轉住心臟內科病房，隨後於 11 月 28 日出院並定期於心臟內科追蹤。

討論

Fluoroquinolone 是廣泛使用的抗生素，其安全性與其他抗生素相似，但仍須警惕可能產生危

及生命之副作用。使用 fluoroquinolone 可能產生 QT 波間延長(QT prolongation)之副作用，其作用為阻斷心臟電位之鉀離子通道(voltage-gated potassium channels)，延長心室細胞的再極化(repolarization)，而產生嚴重的心律不整，如 torsades de pointes¹。Torsades de pointes 是一種多型性心室心搏過速(polymorphic ventricular tachycardiac)，其 EKG 之特色為 QRS complex 呈現振幅改變甚至在相等電位附近產生扭轉的情形(beat to beat variation)，而導致心跳每分鐘至 200~250 下²。Torsades de pointes 除了心跳過快，其他臨床表徵包括，暈眩、昏厥、甚至心跳停止。研究發現，病患若使用可能導致 QT 延長的藥品，一般不會發生 torsades de pointes，除非合併其他危險因子，包括有女性、心電圖 QT 間期過長症候群(long QT syndrome)之家族史，結構性心臟病(organic heart disease)、心衰竭、心搏過緩，電解質異常(如:低血鉀、低血鎂及低血鈣)、腎衰竭、肝功能異常及藥物交互作用等³。

所有 fluoroquinolone 是鉀離子通道的拮抗劑，但其阻斷鉀離子通道的效力是與劑量相關。在許多大型隨機分派的研究結果顯示，moxifloxacin 是最易發生 QT 延長的 fluoroquinolone。Levofloxacin, ciprofloxacin 及 ofloxacin 抑制鉀離子通道的效力較 moxifloxacin 弱，而且 ciprofloxacin 的影響最小⁴。此外，亦有許多案例報告指出，levofloxacin 合併使用其他可能引起 QT 延長的藥物，例如:imipramine, fluoxetine, fluconazole 等，或是使用於低血鉀的病人，易誘發 QT 延長⁵。因此專家建議對於可能發生 torsades de pointes 的病人需謹慎使用 fluoroquinolone，其建議劑量如下: moxifloxacin 400mg QD，levofloxacin 500mg QD，ciprofloxacin 500mg Q12H，所產生 QT 延長的影響最小²。

整體而言，使用 fluoroquinolone 產生 QT 延長的發生率很低，但臨床醫師應避免合併使用其他 QT 延長之藥物，如此可以減少產生 QT 延長的現象。Katritsis 及 Camn 等學者建議，若病人有發生 QT 延長或 torsades de pointes 之風險，在使用 fluoroquinolone 前應先進行 EKG 之監測⁶。

本案例可能是合併多重原因包括藥物、心衰竭、低血鉀、腎衰竭等，導致發生 torsades de pointes 之案例，levofloxacin 僅為其中原因之一，因此 Naranjo scale 3 分(表一)，屬於可能的藥物不良反應。由於此患者為老年人、女性、充血

性心衰竭及末期腎病患者，並且當時血鉀濃度為 3.4mEq/L，略低於正常範圍，因此屬於高危險族群。治療指引指出，對於高危險族群病人，應矯正病人之異常電解質，建議血鉀濃度至少維持在 4.5~5 mEq/L(證據等級 class IIb, level of evidence: C)⁷。故高危險族群在使用 fluoroquinolone 前應先進行 EKG 之監測，並且維持血鉀濃度至少在 4.5~5 mEq/L，以預防 torsades de pointes 之發生。

參考資料

1. Bischoff U, Schmidt C, Netzer R, Pongs O. Effects of fluoroquinolones on HERG currents. *Eur J Pharmacol* 2000; 406(3):341-343
2. Matthew E. Falagas, Petros I. Rafailidis, Evangelos S. Rosmarakis. Arrhythmias associated with fluoroquinolone therapy. *International Journal of Antimicrobial Agents* 29 (2007) 374-379
3. Gupta A, Lawrence AT, Krishnan K, Kavinsky CJ, Trohman RG: Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. *Am Heart J* 2007; 153(6): 891-899.
4. Demolis JL, Kubitz D, Tenneze L, Funck-Brentano C. Effect of a single oral dose of moxifloxacin (400 mg and 800 mg) on ventricular repolarization in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68:658-66.
5. Nykamp DL, Blackmon CL, Schmidt PE, Roberson AG. QTc prolongation associated with combination therapy of levofloxacin, imipramine, and fluoxetine. *Ann Pharmacother* 2005; 39:543-6.
6. Katritsis D, Camm AJ. Quinolones: cardioprotective or cardiotoxic. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26:2317-20.
7. Barbara J. Drew, Michael J. Ackerman, Marjorie Funk: AHA/ACCF Scientific Statement Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings. *Circulation*. 2010; 121: 1047-1060.

表一、不良反應與藥物相關性之評估：Naranjo scale

	是	否	不知
1. 以前是否有關於此種不良反應確定的研究報告？	+1	0	0
2. 此種不良反應是否發生於服藥之後？	+2	-1	0
3. 當停藥或服用此藥之解藥，不良反應是否減輕？	+1	0	0
4. 停藥一段時間再重新服用此藥，同樣的不良反應是否再度發生？	+2	-1	0
5. 有沒有其他原因(此藥物以外)可以引起同樣之不良反應？	-1	+2	0
6. 當給予安慰劑時，此項不良反應否會再度發生？	-1	+1	0
7. 此藥物的血中濃度是否達到中毒劑量？	+1	0	0
8. 對此病人而言，藥物劑量與不良反應的程度是否成正向關係？	+1	0	0
9. 病人過去對同樣或類似藥物是否也產生同樣的不良反應？	+1	0	0
10 此項不良反應是否有客觀的證據證明是藥品引起的？	+1	0	0

總分 3；判斷屬於下列何者

□ ≤0 分存疑，V 1-4 分可能，□ 5-8 分極有可能，□ ≥9 分確定