

- 發行人：蔡春玉
- 主編：毛乾泰
- 發行所：基隆(情人湖)、台北、林口、桃園、嘉義、雲林、高雄、鳳山、長庚紀念醫院

2018年4月30日出版



藥學專業

用於局部型癲癇發作的輔助治療新藥-Brivaracetam

劉賢德¹、周心怡²、陳玉瑩¹、鄧新棠²

林口長庚紀念醫院藥劑科¹ 林口長庚紀念醫院藥劑部²

摘要

Brivaracetam 為新一代抗癲癇藥品，可結合突觸囊泡蛋白 2A (synaptic vesicle protein 2A, SV2A)，並調節降低神經傳導物質的胞吐作用，來減少對快速刺激的反應，遂而產生抗癲癇作用。針對 SV2A 受器親和力，brivaracetam 專一性比 levetiracetam 更高，結合力高出 15-30 倍。該藥於 2016 年先後於歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 及美國食品藥品管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 取得藥品許可證，用於治療 16 歲以上的局部型癲癇患者。本文將簡介 brivaracetam 藥品特性、局部型癲癇發作的應用以及新統合分析研究結果。

前言

癲癇 (epilepsy) 是一種慢性的神經性疾病，目前全球約有五千萬人罹患此疾病。而台灣方面，根據一份社區調查研究，30 歲以上患有癲癇的盛行率，經年齡校正後為千分之 2.77 人，其中局部性癲癇病人的比例約佔半數以上[1]。局部型癲癇發作 (partial-onset seizures) 起源於單側或局部性的腦部異常活動而造成暫時性的神經症狀，發作可依是否有意識改變，來細分成單純型或複雜型。而發作時腦部異常活動若延伸至兩側大腦時，將導致強直性癲癇與昏迷，又稱做次級大發作 (secondary generalization)[2]。新一代抗癲癇藥可用於局部型癲癇發作之輔助治療，包括 zonisamide、lacosamide 及 perampanel 等，但在臨床上約有 3 成多病人以現況用藥仍無法達到完全控制[3]，在 2016 年 2 月 FDA 核准的 brivaracetam (Briviact) 使得抗癲癇治療有新的用

藥選擇，本文將針對 brivaracetam 做進一步的介紹。

作用機轉

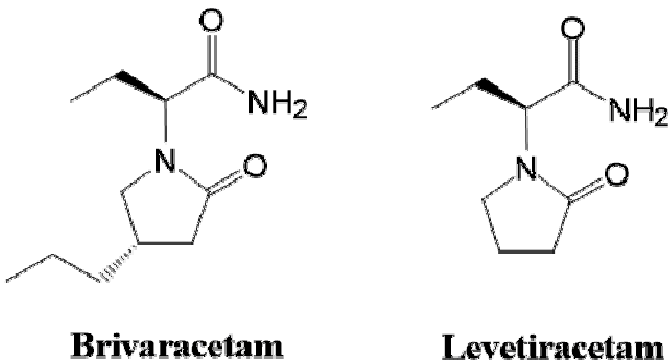
Brivaracetam 為第三代抗癲癇 racetam 藥品，其結構與 levetiracetam 相比，在 2-oxo-1-pyrrolidine 的 4 號位上多了丙烷 (圖一)，作用機轉與 levetiracetam 相似，屬於突觸囊泡蛋白 2A (synaptic vesicle protein 2A, SV2A) 配體[4]，而 SV2A 是在神經元及內分泌細胞的穿膜糖蛋白，主要調節突觸囊泡的胞吐作用與神經傳導物質的釋放，藥品結合 SV2A 後會降低神經傳導物質的胞吐作用，並減少對快速刺激的反應，值得注意的是針對 SV2A 受器，brivaracetam 比起 levetiracetam 更具選擇性，結合的親和力高出 15-30 倍[5]，顯示 brivaracetam 更能有效地減緩神經物質囊泡的運送。然而兩者雖藉由結合 SV2A 產生抗癲癇作用，但結合後如何調節神經傳導物質確切機轉目前尚未瞭解。

藥物動力學

Brivaracetam 藥物動力學呈線性關係，成人與兒童的藥物動力學相似[4-5]。藥品口服後能快地被吸收，平均約 1 小時達最高血中濃度 (C_{max})，高脂肪食物會延緩吸收速度，但並不影響血中藥物濃度-時間曲線下面積 (AUC)，分佈體積 (Vd) 約為 0.5 L/kg，與血漿蛋白結合率低僅 17.5%[4]。在代謝部分，該藥的乙醯胺 (acetamide) 基先經由肝臟水解成親水性羧酸代謝產物，再經由 cytochrome P450 isoenzymes 2C19 (CYP2C19) 羥基化 (hydroxylation) 及 β -氧化側鍊丙烷，轉換為不具活性的代謝物。健康受試者使用 brivaracetam 50 mg 後，藥品將於 72 小

2018年25卷1期

時內由尿液排除，平均半衰期 ($t_{1/2}$) 約為 9 小時 [5]。但嚴重肝功能不全者半衰期可能延長約至 17 小時，暴露量將再增加 5 至 6 成，建議此類病人可減少其 1/3 的日劑量；對於腎功能不全者無須調整劑量，然而末期腎臟疾病者目前並無相關臨床資料。



圖一 Brivaracetam 與 levetiracetam 之化學結構

適應症及用法用量

Brivaracetam 目前在 FDA 與 EMA 所核准的適應症為局部型癲癇輔助治療或次發型的全身性發作。一般成人建議劑量為 50 mg BID；兒童劑量依體重 2 mg/kg BID，最大劑量為 100 mg BID [5]。餐前或餐後使用對於藥品吸收影響不大，劑量可依病人的臨床反應與耐藥狀況調整至最高日劑量 200 mg [6]，國外目前有錠劑、水劑 (10 mg/mL) 與針劑 (50 mg/mL) 等三種劑型，錠劑有 (10、25、50、75 和 100 mg) 等規格，目前長庚院內現有專案品項為 10、25 與 50 mg。

臨床試驗相關統合研究資料

Brivaracetam 主要由三個臨床隨機對照試驗，證實在治療期間可降低癲癇發生頻率的有效性，爾後陸續有諸篇統合研究分析將其他臨床試驗納入，進一步探討對於其他藥品產生抗性的患者，brivaracetam 於局部型癲癇的輔助治療角色，其中在 Lattanzi 等人的研究中納入 6 個隨機對照試驗共 2,399 位受試者 (1,715 位接受 brivaracetam 及 684 位接受安慰劑)，主要試驗終點為癲癇的發作頻率是否降低 50% 以上，及在治療期間控制癲癇不發作的比率，統合結果的相對風險 (risk ratio, RR) 分別為 1.79、95% 信賴區間 (confidence

interval, CI) 為 1.51-2.12 及 4.74 (95% CI: 2.00-11.25)；該研究次分析指出針對癲癇發作頻率降低一半以上的患者，比較 brivaracetam 跟安慰劑組有服用 levetiracetam 的患者，兩者並無統計上顯著差異。而副作用則為易怒 (RR = 2.99 [95% CI: 1.28-6.97])、疲憊 (RR = 2.19 [95% CI: 1.44-3.33])、嗜睡 (RR = 1.97 [95% CI: 1.45-2.68]) 及暈眩 (RR = 1.66 [95% CI: 1.19-2.31]) 等 [7]。

在 Ma 等人研究的統合分析包含了 5 個單盲或雙盲隨機對照性試驗，納入 1,639 位難治型的局部型癲癇患者，主要試驗終點與前一研究相同，總結該試驗，在發作頻率降低一半以上的反應率，brivaracetam 不管在 20、50 及 100 mg 皆比起安慰劑有較好的效果 (20 mg: RR = 1.63, P = 0.003; 50 mg: RR = 2.00, P < 0.00001; 100 mg: RR = 1.80, P = 0.01)，而在 brivaracetam 三種劑量治療期間下，癲癇達到完全控制的比率皆比安慰劑高 (RR = 4.11 [95% CI: 1.39-12.21]; P = 0.01)，但在副作用方面卻也比安慰劑高，尤其是在嗜睡 (RR = 1.63 [95% CI: 1.08-2.45]; P = 0.02) 與疲憊 (RR = 2.05 [95% CI: 1.19-3.53]; P = 0.009) [8]。該統合分析確立 brivaracetam 在難治的局部型癲癇中的輔助治療效果，但副作用與耐受性尚需謹慎注意，仍需更多大型的臨床試驗與藥物上市後監視，來探討該藥長期使用的有效性與安全性。

副作用及注意事項

(一)、安全性部分

Brivaracetam 常見的副作用如嗜睡、暈眩、疲勞、頭痛及噁心等，而精神方面的副作用則有焦慮、亢奮、憂鬱及偏執等，其發生風險與 levetiracetam 相似 [6]，但仍須追蹤病人有無不正常的心理或行為改變。此外，病人服用 brivaracetam 後若有過敏情形，發生如血管性水腫及支氣管痙攣，應立即停藥。藥品賦形劑因含有山梨糖醇 (sorbitol) 故不適合果糖不耐者，內含有 methyl-parahydroxybenzoate 亦可能引起過敏反應。

(二)、特殊族群

1、孕婦及哺乳婦人 [6]

Brivaracetam 懷孕等級為 C 級，目前僅動物研究顯示有發育毒性，並無臨床人體對照試驗，故應考量其疾病控制的利益與所受風險做權衡；而哺乳部分，目前並無相關人類使用的研究資料，僅有動物實驗指出，大鼠投予 brivaracetam 後藥

2018年25卷1期

品會分泌至乳汁。

2、小孩[5]

有部分臨床試驗有收納兒童受試者，在一個第二期多中心、開放性的單臂 (single arm) 臨床試驗 (n = 99)，曾收錄 1 個月至 16 歲有癲癇的兒童，治療 3 周後引起的不良反應，最常見的為嗜睡 (7.1%) 及食慾不佳 (6.1%)，尤其是年齡介在 1 個月至 2 歲比起 ≥ 2 歲的兒童發生率較高。

3、老人[5]

由第三期臨床試驗整合得到 32 位年齡 ≥ 65 歲的老人每天使用 50-200 mg，最常被報導的副作用有頭痛 (安慰劑 25.0% 比實驗組 12.5%)、嗜睡 (安慰劑 50.0% 比實驗組 12.5%)，而嚴重不良反應在實驗組有 4.2% 位病人被報導 (安慰劑為 0%)。但收錄試驗的人數不足以評估老年族群的安全性，用藥的時候宜更加謹慎。

4、肝腎功能不全[6]

任何階段的肝功能不全患者，建議初始劑量為 25 mg BID，建議的最大極量為 75 mg BID；而腎功能不全患者無須調整劑量，但在末期腎臟病接受洗腎的患者不建議使用，因為目前並無這類型病人的臨床研究資料。

藥品比較

其他屬抗癲癇藥品，目前已獲得我國上市許可者，除 brivaracetam 外，有 gabapentin、topiramate、lamotrigine、zonisamide、pregabalin、levetiracetam、lacosamide 與 perampanel 等成分。鑒於 levetiracetam 與 brivaracetam 有相似的作用機轉與化學結構，在此將兩藥的核准適應症、用法、藥物動力學及不良反應等整理比較如表一 [5, 9]。而兩藥品進入中樞的速度比較方面，brivaracetam 能較快進入血腦屏障，在小鼠模型中具有快速的保護作用，在作為臨床緊急治療時十分有意義 [10]。而根據文獻搜尋結果，目前僅獲得 brivaracetam 與 levetiracetam 間接比較分析結果，其中 Zhu 等人研究結果，兩藥的療效與耐受性相當，但目前尚無直接比較分析結果可供參考 [11]。值得注意的是，在 Biton 等人的隨機分派試驗研究指出，brivaracetam 用於未曾服過 levetiracetam 的受試者，發作頻率降低一半以上的反應率最佳 (安慰劑 16.4% 比實驗組 40.3%)；而兩藥一併服用的療效反而比起安慰劑來的差 (安慰劑 15.8% 比實驗組 5.3%) [12]。如對於腎功能不全患者、緊急治療需求或對 levetiracetam 的副作用不耐之情形，可做為臨床選用 brivaracetam 的參考。而對於服

用 levetiracetam 已產生非精神病的行為不良反應時，藥品轉換上，有一開放性的小型臨床試驗指出，直接轉換 brivaracetam 目標劑量 200 mg/day，不需逐步調量，有 93.1% (n = 29) 患者得到顯著改善，其中 62.1% 為完全緩解 [13]，但因研究本身的限制，僅能指出轉換帶來好處的可能性，後續仍需更大研究確效。

結語

Brivaracetam 為一新興抗癲癇藥品，對 SV2A 親和性比起 levetiracetam 更加專一，可作為局部型癲癇輔助治療的新選擇，然而使用上須注意患者是否有嗜睡、暈眩及頭痛等副作用，對於精神症狀的發生風險雖低但仍需謹慎注意。跟其他的抗癲癇藥品類似，從低劑量起始有助於減少副作用發生並達到疾病控制之目的，進而提高患者的生活品質，然而長期使用的安全性與疾病控制情形，仍需有更多的研究與上市後藥物監視來證實。

表一、Brivaracetam 與 levetiracetam 藥品比較

	Brivaracetam	Levetiracetam
適應症	局部型癲癇	局部型癲癇、肌抽躍型發作、陣攣性癲癇
局部型癲癇建議劑量	起始劑量 50 mg BID，可下調劑量到 25 mg BID 或上調到建議最大劑量 100 mg BID	起始劑量 500 mg BID，可間隔兩周上調 500 mg 劑量，建議最大劑量 1,500 mg BID
生體可用率	100%	96%
食物影響藥品吸收	延遲吸收	延遲吸收
半衰期	約 9 小時	約 6 至 8 小時
達最高濃度所需時間	約 1 小時	約 1 小時
蛋白結合率	≤20%	<10%
代謝	主要由肝內及肝外酵素水解代謝	主要由血中酵素水解代謝
排除	主要為尿液 (<10%原型藥)	主要為尿液 (有 66%原型藥)
腎功能不全	無須劑量調整*	劑量需依體表面積校正後的肌酸酐清除率來調整
肝功能不全	起始劑量 25 mg BID，到建議最大劑量 75 mg BID	無須劑量調整
不良反應 (>10%)	暈眩、嗜睡、疲勞、行為或精神失常、無力及眼球震顫等	暈眩、嗜睡、疲勞、行為或精神失常、無力、感染及舒張型高血壓等

*除末期腎臟疾病外，目前並無相關臨床資料。

參考文獻

- Chen C, Chen T, Hwang Y, et al. Population-based survey on prevalence of adult patients with epilepsy in Taiwan (Keelung community-based integrated screening no. 12). *Epilepsy Res* 2006;72:67-74.
- Dennis Kasper, Anthony Fauci, Stephen Hauser, et al: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19th ed. McGraw-Hill Education. Chapter 445: Seizures and Epilepsy.
- Food and Drug Administration: Drug Approval Package: Briviact (brivaracetam). Summary Review [Date created: March 30, 2016]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/205836-205837-205838-Briviact-TOC.cfm
- Stephen LJ, Brodie MJ. Brivaracetam: a novel antiepileptic drug for focal-onset seizures. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:1756285617742081.
- Klein P, Diaz A, Gasalla T, Whitesides J. A review of the pharmacology and clinical efficacy of brivaracetam. *Clin Pharmacol* 2018;10:1-22.
- Khaleghi F, Nemeč EC, 2nd. Brivaracetam (Briviact): A Novel Adjunctive Therapy for Partial-Onset Seizures. *PT* 2017;42:92-6.
- Lattanzi S, Cagnetti C, Foschi N, Provinciali L, Silvestrini M. Brivaracetam add-on for refractory focal epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2016;86:1344-52.
- Ma J, Huang S, You C. Adjunctive brivaracetam for patients with refractory partial seizures: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Epilepsy Res* 2015;114:59-65.
- Kumar A, Kadian R. Levetiracetam. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing StatPearls Publishing LLC.; 2018.
- Finnema SJ, Mercier J, Naganawa M, et al. Brivaracetam enters the brain faster than levetiracetam: a PET study in healthy volunteers. *Neurology*. 2017;88(16 Suppl):P6.233.
- Zhu LN, Chen D, Xu D, Tan G, Wang HJ, Liu L. Newer antiepileptic drugs compared to levetiracetam as adjunctive treatments for uncontrolled focal epilepsy: An indirect comparison. *Seizure* 2017;51:121-32.
- Biton V, Berkovic SF, Abou-Khalil B, Sperling MR, Johnson ME, Lu S. Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2014;55:57-66.
- Yates SL, Fakhoury T, Liang W, Eckhardt K, Borghs S, D'Souza J. An open-label, prospective, exploratory study of patients with epilepsy switching from levetiracetam to brivaracetam. *Epilepsy Behav* 2015;52:165-8.



疑似 Pitavastatin 導致認知功能受損及產生自殺意念之案例報告

林雅恩¹、陳建佑²、吳明恭²、戴慶玲¹

高雄長庚紀念醫院藥劑部¹

高雄長庚紀念醫院精神科系²

背景

上市 30 年的 statin 類藥物 (HMG-CoA reductase inhibitor)，具有降低血中總膽固醇及低密度脂蛋白膽固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 的優越效果，近年研究在降低重大心血管事件 (major vascular events) 的發生率以及死亡率，不論作為次級預防或初級預防皆有重要角色。除了已知 LDL-C 下降幅度越大，減少的心血管事件越多，若病人發生心血管疾病的風險越高，從 statins 得到好處的證據越充分 [1]。然而，使用 statins 的安全性是不容忽視的議題。肌肉病變 (包括肌痛、肌炎及橫紋肌溶解症等) 是 statins 使用過程中的一項主要不良反應，高劑量使用時，發生率甚至上升到 10.5%；增加 statins 劑量也同時增加肝臟毒性的風險，高劑量使肝臟酵素上升的風險較常規劑量增加約 3~6 倍 [2,3]。

此外，近幾年的病例研究中也報導了神經及精神方面的藥物不良反應，包括認知障礙、記憶受損、混亂、失眠、憂鬱等，這些案例通常為非嚴重，且一般在停藥後可恢復正常 [4,5]。究竟何以造成此藥物不良反應，目前已有各種假說提出 statins 如何影響中樞神經系統。

基於膽固醇是組成細胞膜的主要成分，在維持細胞膜功能運作上扮演重要的角色，抑制膽固醇的合成將導致神經細胞的結構或功能受損。一些已知的重要機轉簡述如下：細胞膜上的脂筏 (lipid rafts，為膜上的雙層脂質與蛋白共同合成的區域) 被認為與細胞信號傳導通路的激活有關。脂筏中即含有豐富的膽固醇及神經鞘脂類及許多細胞受體蛋白，而有助於將細胞外的訊息傳遞到細胞內。脂筏對於正常突觸的密度和形態也有其重要性，一旦降低膽固醇的合成，也造成突觸受損，進而破壞細胞傳導 [6-8]。

此外，statins 在抑制內生性膽固醇的同時，也抑制了輔酶 Q10 (Coenzyme Q10, CoQ10) 的合成，CoQ10 在粒線體內參與能量的製造過程，在需要高能量及新陳代謝的組織，如心臟、腎臟、

肌肉組織與大腦，是參與粒線體膜電子傳遞及氧化磷酸化步驟的重要介質，少了 CoQ10 將無法供給細胞能量，與提供抗氧化保護作用，進而造成組織的損傷。研究也顯示，CoQ10 的消耗與肌肉病變、橫紋肌溶解症及心肌病變是相關的，遑論大腦中含有最多粒線體，會消耗最多能量以提供記憶、學習以及所有訊息傳遞所必須。

文獻也回顧了 statins 與憂鬱症的關係，膽固醇是製造體內荷爾蒙的主要原料。Statins 造成膽固醇耗竭，最終導致大腦缺乏重要荷爾蒙的調控，其中也影響了負責控制情緒和行為的神經傳導物質血清素 (serotonin) 受體的功能，導致焦慮和憂鬱的發生。尤其是對於已經合併憂鬱症狀或血清膽固醇濃度低的患者。

雖然大多數的隨機對照試驗 (randomized controlled trial, RCT) 顯示，statins 所導致的認知功能改變與安慰劑相較並無顯著差異 [9]，亦有少數影響認知功能的案例本身即患有情緒障礙，美國藥物食品管理局 (FDA) 在不斷累積收到的認知障礙不良反應通報事件後，即使發現副作用在停藥後是可逆的，仍然在 2012 年要求廠商必須在 statin 類藥物的仿單上加註副作用警語，提醒民眾這類藥物可能對認知功能造成影響 [10]。往後的幾年，也引發了 statins 與認知功能之間的熱烈討論 (不論是造成傷害或有望成為治療的曙光)，至於評估 statins 是否可作為阿茲海默症輔助治療的研究，至今仍無法證實有益處。

來自幾個大型流行病學的研究，並未證實認知功能障礙與使用 statins 之間存在強力的關聯，有些報告顯示 atorvastatin 有保護作用，simvastatin 會增加風險，而如 pravastatin, lovastatin 則沒有發現有相關性。另外，有回溯性研

究指出，幾乎目前臨床上使用的 statins (包括 simvastatin, atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin) 皆被報告過認知功能障礙。亦有少數病例系列報告與 statins 使用相關的記憶困難，但這些案例都在停用後症狀得到緩解[11]。

案例陳述

我們提出一例疑似使用 pitavastatin 後，發生認知功能受損及產生自殺意念，而在停藥後緩解的案例報告。52歲黃先生被診斷為低落性情感疾患(dysthymic disorder)及失眠，曾在診所及本院精神科就診，對精神藥物治療具有良好反應與耐受性(使用藥物為 duloxetine 60mg/cap 1pc hs, clonazepam 2mg/tab 2pc hs)，依病歷記載，情緒症狀能穩定獲得控制。黃先生曾因單側肢體疼痛與麻痺等問題在神經內科做過相關檢查。腦電圖與腦部核磁共振顯示，除稍有退化外並無異常發現。此外，因血脂異常(表一)，病患自2015/4/8起在神經內科開始自費使用 pitavastatin 2mg/tab 1pc qd。一個月後(2015/5/6)於精神科的定期回診時，向醫師抱怨憂鬱症狀又復發，約已兩周時間，甚至產生強烈的自殺傾向。此外，健忘愈趨嚴重。依病歷所述，病人的服藥配合度向來良好，且陳述近期內並無發生影響病情之事件，醫師遂安排心理測驗魏氏記憶力量表，(WMS-III，註一)及漢氏憂鬱量表(HAM-D-17，註二)，於2015/5/18執行的結果發現，其認知功能及憂鬱症狀皆顯示惡化。由於病人主觀察覺症狀是在服用降血脂藥物後逐漸發生的，當日便自行停藥。約10天後(2015/5/27)，在回診精神科時向醫師表示情緒症狀改善許多，醫師再一次安排相同測驗，約在病人停藥40天後執行(2015/6/29)，結果發現魏氏記憶力量表有顯著改善(圖一，兩次魏氏記憶力量表之結果比較)，而漢氏憂鬱量表(HAM-D-17)也從22分降至10分，顯示憂鬱症狀減輕50%以上，且已無自殺意念(表二)。根據此藥物不良反應事件進行評估，其Naranjo scale評估為4分，可能為 pitavastatin 導致認知功能受損及產生自殺意念(表三)

表一、生化檢驗報告

Date: 2015/03/17		
Laboratory Measure	Result	Normal (unit)
BUN	14	6-21 mg/dL
Creatinine	0.82	M:0.64~1.27 mg/dL F:0.44~1.03
Uric acid	7.9	2.7-8.3mg/dL
ALT	18	0-40 U/L
HDL-C	20	M: ≥ 40, F: ≥ 50 mg/dL
VLDL-C	55	<30mg/dL
LDL-C	86	<100 mg/dL
Non-HDL-C	141	<130 mg/dL
T-Cholesterol	161	<200 mg/dL
Triglyceride	275	30-150 mg/dL

文獻回顧與討論

2014年的一篇綜述文章表明，這樣的認知功能惡化很少見，這些案例報告多為觀察性研究，且納入各種認知功能基準上有差異的族群，並無有力的證據來區分究竟是 statins 或疾病本身的認知障礙[11]。

一份回顧了15個RCT(健康對照組與高膽固醇血症患者的隨機對照試驗)的研究顯示:多數 statins 與安慰劑之間的認知量表並無顯著差異[9]，但也有研究發現 simvastatin 與認知障礙似乎有相關。推測是因其親脂性高，能更有利於穿過血腦屏障(BBB)和細胞膜有關[12]。而 pitavastatin 與 simvastatin、atorvastatin 皆同為親脂性 statins，推測誘發認知障礙的原因相似。除了親脂性藥物比親水性藥物更容易誘發認知功能障礙之外，pitavastatin 因不經過 CYP 3A4 代謝，可減少藥物交互作用發生率，較適合服用多種藥物的病患使用，同時也具有優異的降血脂強度，2mg 的劑量即能降低 LDL-C 達 42.6% [13] 然而越強力抑制 HMG-CoA 還原酶，也間接影響到下游產物，例如 Rho GTPase 的形成，此酶在記憶編碼(memory encoding)中具有重要功能[14,15]。此外，已知憂鬱症與其造成認知缺陷的機轉，是與在大腦特定區域的神經元迴路失調及萎縮有關，海馬迴、杏仁核前額葉容量萎縮、代謝活動降低、大腦皮質與邊緣系統中神經突觸的數目、以及突觸信號蛋白皆有減少的趨勢[16]。再加

上前述 statins 影響大腦血清素調控之機轉，將更惡化記憶與認知功能的缺損，這或許可以解釋，為何本身有憂鬱症的患者對 statins 的認知障礙副作用更為敏感。

研究回顧發現，statins 相關認知障礙的發生中位數時間為 41 天 (range 4-420 天)，停藥後恢復的中位數時間為 14 天 (range 1-180 天)，中位年齡為 53 歲 (range 40-70 歲)[9]與本案例基本條件(52 歲，發生時間約 2 週，停藥後 10 天緩解) 都相當接近。

國內亦有探討 statins 與認知功能障礙、失智症及阿茲海默氏症發生之相關性研究，分析 2001-2010 年健保資料庫發現使用此類藥品者，發生認知相關疾病風險為未使用者的 1.37 倍。其中，年齡與發生認知相關疾病達顯著差異[17]。

回顧高雄院區 2012-2017 年間通報之 statins 相關 ADR，包括了：肌肉病變(含兩例橫紋肌溶解症)、肝臟酵素上升、腸胃症狀(噁心嘔吐、腹痛腹脹、便秘)、頭痛頭暈、倦怠和皮膚紅疹、過敏等。其中與神經精神相關之副作用僅有一例(使用 rosuvastatin 造成失眠)，本案例是院區近年第一例被通報的認知障礙病例，除了病人主觀的陳述外，也提供認知功能測驗的前後差異對照，做為評估藥物副作用客觀的證據。

且不論病人的血脂異常(HDL-C 20 mg/dL, Triglyceride 275 mg/dL) 選擇 statin 是否合理，statin 減少心血管疾病的好處，是與發生心血管疾病的風險有關的。若以 2013 年美國心臟科學會 (ACC/AHA) 心血管事件風險評估公式計算，病人無高血壓(BP: 136/82 mmHg) 與糖尿病，其 10 年風險為 8.6 % (圖二) [18] 具 1 個以上危險因子和 10 年風險大於 10% 者，建議提供治療，建議等級為 B；風險在 7.5%- 10% 者，使用相關治療藥物的建議等級為 C。儘管建議等級不強，醫師仍可在風險評估後，透過「醫病共享決策」來與病人討論是否給予 statins 治療。

結論

腦細胞失去膽固醇，將影響大腦釋放神經傳導物質(包括血清素)的功能，繼而導致認知功能受損、引起焦慮、憂鬱和非理性的行為。回顧文獻，不同的 statins (尤其是親脂性高者)皆有報告出現失憶、憂鬱、情緒波動(躁動、敏感易怒、緊張、易受挑釁...)

等副作用，多數案例原來都是溫和的人格特質，停藥後緩解的時間約在 2 天至 6 週[19]。Pitavastatin 仿單中亦有註明可能有認知障礙副作用。雖然當今的醫學證據並未建議將「認知功能」做為是否使用 statins 的考量，美國的預防服務工作小組 (US Preventive Services Task Force) 也在 2016 年發佈的「Statins 做為成人心血管疾病初級預防的建議聲明」中提及：未發現 statins 會降低認知功能的證據[1]。

然而過去的觀察性研究發現，statins 的神經精神副作用確實是被低估的。因為許多非特异性症狀，以及有精神疾病診斷等較高風險的病人，都被排除在隨機分派研究之外。因此，衛生福利部食品藥物管理署彙集國內外相關資料及臨床文獻報告，進行整體性評估後，於 2013 年 10 月公告：「Statin 類藥物應於仿單加註對發生可逆性認知障礙的警語，提醒民眾使用這類藥物與認知功能障礙(如：記憶力減退、健忘、記憶障礙及認知混亂等)可能有關。而該等認知功能問題通常是不嚴重的，且於停藥後可恢復，其症狀發生及緩解時間不定，症狀發生可為 1 天至數年，症狀緩解時間中位數為 3 週。」[20]

本案例也提醒醫療團隊，在 statins 治療期間應對情緒和認知狀況的變化持謹慎態度，對於少見嚴重的情緒改變，例如惡化憂鬱症狀、出現自殺傾向等，更不應被臨床醫師所忽略。若無及時發現與處置，病人因這些副作用所受的傷害，可能高過其對心血管的保護作用。若懷疑使用 statins 後發生認知障礙，可停用藥物，然後進行臨床觀察 1-3 個月，直到認知症狀恢復[11]。

註一

魏氏記憶力量表(WMS-III): 做為個人記憶力衡鑑之用，利於診斷記憶功能損傷和退化情況，提供一般臨床、神經心理、及復健評估時之治療參考

註二

漢氏憂鬱量表(HAM-D-17): (Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D)，憂鬱症研究中使用最廣泛的評量工具。最常使用的是 17 題版

2018年25卷1期

表二、病患用藥及事件記錄

日期	2015 03/24	2015 04/08	2015 05/06	2015 05/18	2015 05/27	2015 06/29
Duloxetine 60mg/cap	1pc hs					
Clonazepam 2mg/tab	2pc hs					
Pitavastatin 2mg/tab		1pc qd		DC (自行停藥)		
事件記錄			陳述憂鬱症 狀復發、產生 強烈自殺傾 向已兩周	第一次 心理測驗(WMS-III) 及漢氏憂鬱量表 (HAM-D-17) 顯著惡化認知功能 及憂鬱症狀 (HAM-D-17 分數: 22 分)	陳述憂鬱 症狀改善	第二次 心理測驗 (WMS-III)及 漢氏憂鬱量表 (HAM-D-17) 認知功能及憂鬱症 狀改善 (HAM-D-17 分 數: 10 分)
ADR 時序		服藥後約兩周出現 症狀		停藥後約 10 天症狀改善		

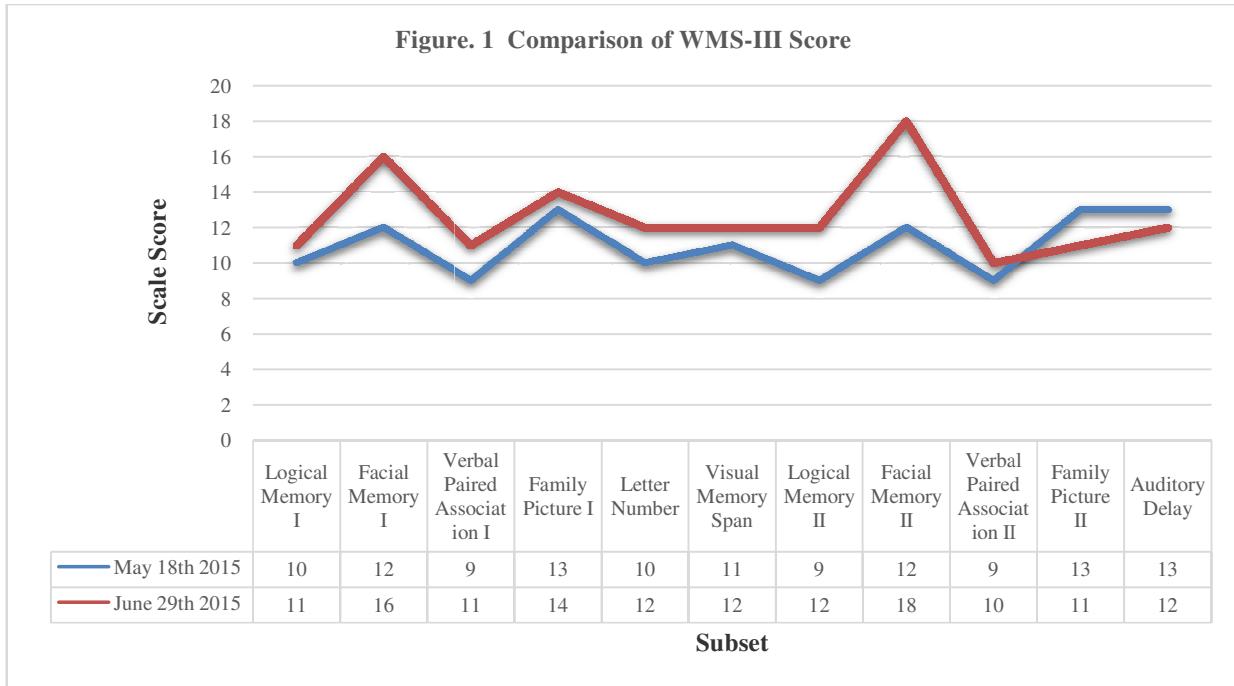
表三、不良反應與藥物相關性評估：Naranjo scale

	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	1
2. 此種不良反應是否發生於服藥後?	+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	0	0
5. 有沒有其他原因(此藥物以外)可以引起相同之不良反應?	-1	+2	0
6. 當給予安慰劑時，此項不良反應是否再度發生?	-1	+1	0
7. 此藥物的血中濃度使否達到中毒劑量?	+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. 病人過去對相同或類似藥物是否也產生相同的不良反應?	+1	0	0
10. 此項不良反應是否有客觀的證據證明是藥物引起的	+1	0	0

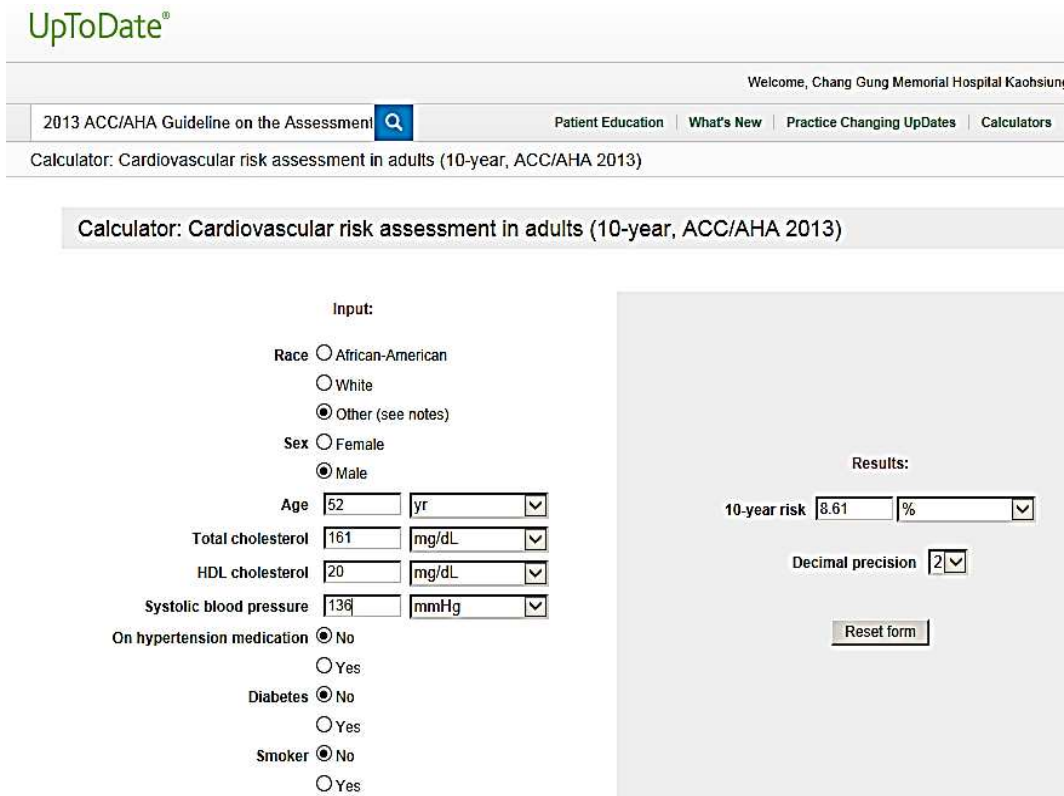
總分: 4

□<0 分存疑 ■ 1~4 分, 可能 □5~8 分, 極有可能 □>9 分, 確定

圖一、魏氏記憶力量表(WMS-III) 評估結果



圖二、病人依 Heart Risk Calculator 計算之十年風險



參考文獻

1. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2016; 316(19):1997-2007
2. 陳朝欽, 雷孟桓, 陳文鍾。在高心血管風險人群 statin 之外的降血脂新希望-深入檢視 IMPROVE-IT 試驗。內科學誌 2016 : 27 : 1-12
3. Alsheikh-Ali AA, Maddukuri PV, Han H, et al. Effect of the magnitude of lipid lowering on risk of elevated liver enzymes, rhabdomyolysis, and cancer. *J Am CollCardiol* 2007;50:409-18.
4. Tatley M, Savage R. Psychiatric adverse reactions with statins, fibrates and ezetimibe: implications for the use of lipid-lowering agents. *Drug Saf* 2007; 30(3): 195-201.
5. Tuccori M., Lapi F., Testi A., et al. Statin-associated psychiatric adverse events: a case/non-case evaluation of an Italian database of spontaneous adverse drug reaction reporting. *Drug Saf* 2008; 31(12): 1115-1123.
6. Hering H, Lin CC, Sheng M. Lipid rafts in the maintenance of synapses, dendritic spines, and surface AMPA receptor stability. *J Neurosci* 2003; 23(8): 3262-3271.
7. Littarru GP, Langsjoen P. Coenzyme Q10 and statins: biochemical and clinical implications. *Mitochondrion* 2007; 7 Suppl: S168-174.
8. You H, Lu W, Zhao S, et al. The relationship between statins and depression: a review of the literature. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14(11): 1467-1476.
9. Tuccori M, Montagnani S, Mantarro S. Neuropsychiatric adverse events associated with statins: epidemiology, pathophysiology, prevention and management. *CNS Drugs* 2014; 28(3) : 249-272.
10. FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs (2012). Rockville, MD: US Food and Drug Administration.
11. Kelley BJ, Glasser S. Cognitive effects of statin medications. *CNS Drugs* 2014; 28(5): 411-419.
12. Muldoon MF, Ryan CM, Sereika SM, et al. Randomized trial of the effects of simvastatin on cognitive functioning in hypercholesterolemic adults. *Am J Med* 2004; 117(11): 823-829.
13. Yokote K, Bujo H, Hanaoka H, et al. Multicenter collaborative randomized parallel group comparative study of pitavastatin and atorvastatin in Japanese hypercholesterolemic patients: collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study). *Atherosclerosis*. 2008;201(2):345-52.
14. Brandes RP. Statin-mediated inhibition of Rho: only to get more NO? *Circ Res* 2005; 96(9): 927-929.
15. Rex CS, Chen LY., Sharma A, et al. Different Rho GTPase-dependent signaling pathways initiate sequential steps in the consolidation of long-term potentiation. *J Cell Biol* 2009; 186(1): 85-97.
16. Duman RS, Aghajanian GK. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. *Science* 2012; 338(6103): 68-72.
17. 黃奕菁。Statins 類藥品與認知功能障礙、失智症及阿茲海默氏症發生之相關性分析。中國醫藥大學醫務管理學系碩士班學位論文；2013。
18. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:743-53
19. Golomb BA, Kane T, &Dimsdale JE: Severe irritability associated with statin cholesterol-lowering drugs. *Q J Med* 2004; 97:229-235.
20. TFDA 公告 statin 類藥品再評估結果相關事宜 (2013-10-11)<https://www.fda.gov.tw/TC/newsContent.aspx?id=10323&chk=698c0365-9618-42aa-9391-e9dad071ffa4¶m=pn>



藥物不良反應通報分析

2018年第一季藥品不良反應電腦醫囑登錄分析

林麗梅

基隆長庚紀念醫院藥劑科

2018年第一季(1-3月)全院區藥物不良反應共接獲443件通報,排除5件非藥物不良反應、24件重複通報、9件無法評估案例、6件資料不全案例,最後進行評估之案例為385件。通報個案之基本資料,如表一所示,通報來源以住診病患最多,佔53.39%;通報者以醫師最多,佔53.21%;通報個案平均年齡約57.65歲(範圍介於0-95歲),另年齡大於65歲者佔41.39%。

評估結果分析,如表二所示,嚴重度以中度最多,佔55.04%;造成原因以過敏最多,佔54.20%。

通報案件通報藥品分類統計,如表三所示,通報最多之前三類藥品依序為抗感染(不含J06及J07)(124件,佔34.57%)、抗腫瘤與免疫刺激劑(58件,佔15.76%)及心臟血管系統藥物(27件,佔7.34%)。

通報案件發生之部位,如表四所示,以發生在皮膚之比例最高(佔50.41%),其次為神經系統(佔13.22%);另發生症狀,如表五所示,以發生rash/eruption最多,有97件(佔27.02%),其次為itching有45件,未歸類症狀有45件、dizziness有16件。通報案件中有66件(佔16.97%)需通報至全國藥物不良反應中心;需連結至病患病歷首頁以提供系統警示功能之案件有266件(佔68.38%)。

第一季共通報31件重度藥物不良反應(包含導致死亡、危及生命、導致病人住院、延長病人住院時間、造成永久性殘疾及可能導致永久性傷害需做處置者),全部重度案例列,如表六。

第一季通報案件中以oxaliplatin案件最多,共24例,其次為iohexol16例與Ceftriaxone、vancomycin各12例,茲將前二十大通報藥品及發生之中重度症狀列,如表七。

表一、2018年度第一季通報個案基本資料表

變項名稱	個案數	%	
通報院區			
台北	4	1.03	%
林口	167	42.93	%
桃園	11	2.83	%
高雄	114	29.31	%
基隆	28	7.20	%
情人湖	2	0.50	%
雲林	8	2.06	%
嘉義	48	12.34	%
鳳山	7	1.80	%
通報來源			
住診	197	53.39	%
門院	164	44.44	%
急診	8	2.17	%
通報者			
醫師	207	53.22	%
藥師	128	32.90	%
護師	54	13.88	%
年齡(歲)			
年齡層			
<17	18	4.63	%
18-30	19	4.88	%
30-39	25	6.43	%
40-49	43	11.05	%
50-59	77	19.79	%
60-64	46	11.83	%
65-69	56	14.40	%
70-79	71	18.25	%
>=80	34	8.74	%
平均年齡		57.65±18.86	
性別			
男性	200	51.41	%
女性	189	48.59	%

2018年25卷1期

表二、2018年度第一季評估結果分析

變項名稱	個案數%		
不良反應嚴重度			
輕度	139	36.29	%
中度	213	55.62	%
重度	31	8.09	%
相關性			
確定	1	0.26	%
極有可能	42	10.97	%
可能	333	86.95	%
存疑	7	1.82	%
造成原因			
不希望之藥理反應	155	42.01	%
特異體質	14	3.79	%
過敏	200	54.20	%
處理方式			
未停藥但投與解藥	44	11.92	%
未停藥僅密切觀察	11	2.98	%
投與解藥並改變藥物治療	63	17.07	%
急救	5	1.36	%
停藥	82	22.22	%
停藥，改變藥物治療	64	17.34	%
停藥並投與解藥	96	26.02	%
減低藥物劑量	3	0.81	%
減低藥物劑量並投與解藥	1	0.27	%

表三、通報案件通報藥品分類統計

藥品分類	通報件數	%	
Analgesics 止痛	16	4.35	%
Anesthetics 麻醉	2	0.54	%
Nervous 神經	14	3.80	%
Psycholeptics 精神	22	5.98	%
心臟血管系統	27	7.34	%
代謝	12	3.26	%
皮膚製劑	1	0.27	%
肌肉骨骼系統 (不含 NSAIDs: M01A)	6	1.63	%
血液製品與造血系統 相關用藥	6	1.63	%
免疫	3	0.82	%
抗寄生蟲、驅蟲劑	1	0.27	%
抗感染 (不含 J06, J07)	127	34.57	%
抗腫瘤與免疫刺激劑	58	15.76	%
抗過敏	2	0.54	%

其他 14 3.80 %

藥品分類	通報件數	%	
呼吸系統	8	2.17	%
泌尿道與性荷爾蒙製劑	7	1.90	%
胃腸道	14	3.80	%
眼、耳製劑	2	0.54	%
荷爾蒙製劑(不含性荷爾 蒙製劑、胰島素)	3	0.82	%
診斷用藥	23	6.25	%

註：每件通報案件可能通報兩種以上藥品

表四、通報案件藥品不良反應發生部位分析

部位分類	通報件數%		
心臟血管	18	4.93	%
代謝、內分泌	3	0.82	%
皮膚	184	50.41	%
血液	34	9.32	%
肝臟系統	6	1.64	%
其他	19	5.21	%
呼吸系統	14	3.84	%
泌尿生殖系統	1	0.27	%
神經系統	45	12.33	%
骨骼肌肉關節	7	1.92	%
眼耳口鼻	8	2.19	%
腸胃系統	25	6.85	%
精神系統	1	0.27	%

註：每件通報案件可能發生在兩種以上部位

表五、通報案件藥品不良反應發生症狀分析

症狀分類	通報件數*	%	
Rash/ Eruption	97	27.02	%
Itching	45	12.53	%
Others	45	12.53	%
Dizziness	16	4.46	%
Urticaria	13	3.62	%
Neutropenia	10	2.79	%
Thrombocytopenia	10	2.79	%
Diarrhea	8	2.23	%
Edema	7	1.95	%
EPS	6	1.67	%
Headache	6	1.67	%
Seizure	6	1.67	%
Leukopenia	5	1.39	%

*僅列出通報症狀件數≥5 的案件

表六、2018 年度第一季 ADR 重度案例

案件代號	藥品成分	重度案例之症狀	造成原因
重度 1	Rifampin, INAH , EMB, PZA	Liver dysfunction	不希望之藥理反應
重度 2	Azithromycin	DRESS	過敏
重度 3	Sulfasalazine	Rash/ Eruption	過敏
重度 4	Lamotrigine	Others	過敏
重度 5	Rifampin, INAH , EMB, PZA	DRESS	特異體質
重度 6	Rifampin, INAH , EMB, PZA	Hepatotoxicity, Thrombocytopenia	不希望之藥理反應
重度 7	Levamisole	Agranulocytosis	特異體質
重度 8	Sulfasalazine	SJS, TEN	特異體質
重度 9	Valsartan	SJS	特異體質
重度 10	Teicoplanin	DRESS	過敏
重度 11	Quetiapine	Others	不希望之藥理反應
重度 12	Sulfamethoxazole and trimethoprim	Hypersensitivity	特異體質
重度 13	Aspirin	SJS	過敏
重度 14	Lamotrigine	SJS	過敏
重度 15	Bevacizumab	Others	不希望之藥理反應
重度 16	Methotrexate	Pancytopenia, Tissue necrosis	特異體質
重度 17	Paclitaxel	Others	過敏
重度 18	Clozapine	Leukopenia, Drug fever	不希望之藥理反應
重度 19	Sorafenib	Itching	過敏
重度 20	Oxcarbazepine	DRESS	過敏
重度 21	Vancomycin, Flomoxef	DRESS	過敏
重度 22	Cefazolin	Others	過敏
重度 23	Amoxicillin and beta-lactamase inhibitor	Others	過敏
重度 24	Phenytoin	DRESS	過敏
重度 25	Fentanyl, Lidocaine, Propofol, Cisatracurium, Sevoflurane	Rash/ Eruption, Hypotension, Tachycardia	過敏
重度 26	Iohexol	Anaphylactic shock	過敏
重度 27	Iohexol	Anaphylactic shock	過敏
重度 28	Paclitaxel	Pulmonary edema, Respiratory distress	不希望之藥理反應
重度 29	Fentanyl, Lidocaine, Propofol, Cisatracurium,	Rash/ Eruption, Hypotension, Tachycardia	過敏
重度 30	Iohexol	Anaphylactic shock	過敏
重度 31	Cisplatin	Rash/ Eruption,	過敏

表七、2018年度第一季 ADR 通報前二十大藥品與中重度臨床反應

排名	Drug	總通報件數	嚴重度	臨床反應	件數				
1	Oxaliplatin	24	中度	Itching	14				
				Rash/ Eruption	13				
				Chest tightness	3				
				Chills	3				
				Others	3				
				Dyspnea	2				
				Angioedema	1				
				Cough	1				
				Disorientation	1				
				Hypotension	1				
				Nasal discharge	1				
				2	Iohexol	16	中度	Rash/ eruption	7
								Itching	5
Urticaria	3								
Dyspnea	2								
Red eyes	1								
Nausea	1								
Vomiting	1								
3	Ceftriaxone	12	重度	Anaphylactic shock	3				
			中度	Rash/ Eruption	9				
			Itching	4					
			Dyspnea	1					
			Nausea	1					
			Others	1					
4	Vancomycin	12	中度	Thrombocytopenia	1				
				Rash/ Eruption	10				
				Itching	3				
				Drug fever	1				
				Nausea	1				
5	Piperacillin and Beta-lactamase inhibitor	10	重度	DRESS	1				
			中度	Rash/ Eruption	6				
			Thrombocytopenia	2					
			Urticaria	2					
6	Teicoplanin	9	中度	Angioedema	1				
				Itching	1				
				Rash/ Eruption	5				
				Itching	2				
				Thrombocytopenia	2				
				Eosinophilia	1				
				Liver dysfunction	1				
				Leukopenia	1				
重度	DRESS	1							

排名	Drug	總通報件數	嚴重度	臨床反應	件數				
7	Amoxicillin and Beta-lactamase inhibitor	7	中度	Rash/ Eruption	2				
				Itching	2				
				Alopecia	1				
				Dyspnea	1				
				Hypersensitivity	1				
				Others	1				
8	Cefoperazone/d Beta-lactamase inhibitor	5	重度 中度	Rash/ Eruption	3				
				Coagulation disorder	2				
				Itching	1				
				Thrombocytopenia	1				
				Rash/ Eruption	3				
				Abdominal pain	1				
9	Levofloxacin	5	中度	Hypersensitivity	1				
				Itching	1				
				Anaphylactic shock	1				
				Rash/ Eruption	3				
				Itching	2				
				Cough	1				
10	Cisplatin	5	中度	Dyspnea	1				
				Rash/ Eruption	1				
				Urticaria	2				
				Rash/ Eruption	1				
				Itching	1				
				Others	1				
11	Cefazolin	4	重度 中度	Itching	1				
				Others	1				
				Itching	1				
				Hepatotoxicity	2				
				DRESS	1				
				Thrombocytopenia	1				
13	Isoniazid	3	中度	Rash/ Eruption	3				
				14	Salfasalazine	3	中度	Rash/ Eruption	1
								Rash/ Eruption	1
15	Valsartan	3	中度	Rash/ Eruption	1				
				SJS	1				
				TEN	1				
				Itching	2				
				Rash/ Eruption	2				
				SJS	1				
16	Cefepime	3	重度 中度	Rash/ Eruption	1				
				Seizure	1				

排名	Drug	總通報件數	嚴重度	臨床反應	件數
17	Sulfamethoxazole and trimethoprim	3	中度	Rash/ Eruption	1
				Others	1
				Urine retention	1
				Hypersensitivity	1
18	Sorafenib	3	重度	Itching	2
			中度	Rash/ Eruption	2
			重度	Itching	1
19	Ibuprofen	3	中度	Rash/ Eruption	1
				Itching	1
				Others	1
20	Moxifloxacin	3	中度	Rash/ Eruption	3
				Itching	1

註：重度：導致死亡；危及生命；導致病人住院；延長病人住院時間；造成永久性殘疾及可能導致永久性傷害需做處置者；中度：需治療。



衛福部公告

2018年3月藥物安全警訊

衛福部公告含 clarithromycin 成分藥品安全評估相關事宜(摘自 2018/3/21 衛福部食藥署公告)

2018/2/22 美國 FDA 發布含 clarithromycin 成分藥品使用於有心臟疾病之病人可能會增加心臟疾病或死亡的風險之安全性資訊。

- 一項大型前瞻性隨機分派臨床試驗 (CLARICOR) 結果顯示，曾使用含 clarithromycin 成分藥品兩週療程之冠狀動脈心臟病病人，經追蹤一年或更長時間後發現，相較於使用安慰劑者，死亡率較高。目前尚無法確知其機轉為何。
- 因 CLARICOR 試驗僅涵蓋冠狀動脈心臟病病人，且目前並無前瞻性隨機分派試驗針對非心臟疾病病人使用含 clarithromycin 成分藥品之長期安全性進行評估，故無法確知其結論是否適用於非心臟疾病病人。
- 美國 FDA 已更新仿單包括上述安全資訊。

我國食品藥物管理署說明：國內核准含 clarithromycin 成分藥品之中文仿單已於「警語及注意事項」刊載『clarithromycin 可能有造成 QT 延長的風險，因此，用於病患患有冠狀動脈疾病、嚴重心臟功能不全、低鎂血症、心搏徐緩 (<50 次)，或併用其他可能造成 QT 延長相關的藥物時，須謹慎使用。Clarithromycin 不應使用於患者有先天性或記錄曾有 QT 間隔延長

或心室性心律不整的病史。』，惟未完全涵蓋上述安全資訊內容。

針對是否更新含 clarithromycin 成分藥品之中文仿單以包含上述安全資訊，本署現正評估中。

醫療人員應注意事項：1. 處方含 clarithromycin 成分藥品前，應謹慎評估病人使用該藥品之臨床效益與風險，尤其是使用於有心臟疾病之病人，可以考慮使用其他替代抗生素，即使僅為短期使用。2. 應告知有心臟疾病的病人有關心血管問題相關的症狀與徵兆，並提醒病人如出現不適症狀，應儘速回診就醫。

衛福部公告 Esmya® (ulipristal acetate) 藥品安全評估相關事宜(摘自 2018/3/26 衛福部食藥署公告)

2018/2/9 歐盟 EMA 發布針對 Esmya® (ulipristal acetate) 藥品與肝損傷風險評估期間的臨時管控措施。

- 歐盟 EMA 因接獲數件使用 Esmya® (ulipristal acetate) 藥品後發生嚴重肝損傷之通報案例(包含發生肝衰竭而需進行肝移植之案例)，目前正針對該藥品進行效益風險評估，評估期間建議採取下列臨時管控措施：(1) 使用 Esmya® 藥品治療期間應至少每月進行一次肝功能檢查，並於停止治療後 2 至 4 週再進行一次肝功能檢查。治療期間若肝臟酵素(轉氨酶 transaminase) 檢測值超過正常值上限的 2 倍，應立即停藥並密

2018年25卷1期

切監測病人。(2)禁止新病人開始使用 Esmya[®] 藥品治療。(3)已完成 Esmya[®] 藥品療程的病人禁止再次開始新的療程。

2.另 Ulipristal acetate 亦是緊急事後避孕藥的有效成分(商品名為 Ella[®])，目前並未接獲與 Ella[®] 藥品相關的嚴重肝損傷通報案例。

我國食品藥物管理署說明：我國核准 Esmya[®] 藥品之中文仿單已於「特殊警語及使用注意事項」刊載：「Ulipristal acetate 目前並無使用於肝功能不全病患的治療經驗。預期肝功能不全會改變 ulipristal acetate 的排除，造成暴露量增加。不過，在患有輕度肝功能不全的病患身上，這種情況則不具有臨床相關性。Ulipristal acetate 不建議使用於中度或嚴重肝功能不全的病患，除非病患接受密切監測。」。截至 2018 年 3 月 1 日止，我國並未接獲使用該

成分藥品導致肝損傷相關不良反應通報。本署現正評估是否針對該藥品採取相關風險管控措施。

醫療人員應注意事項：1.使用 Esmya[®] 藥品治療期間應定期監測病人之肝功能(至少每月一次)。若病人之肝臟酵素(轉氨酶 transaminase)檢測值超過正常值上限的 2 倍，應立即停藥並密切監測病人。2.應於停止治療後 2 至 4 週再次檢測病人的肝功能。3.若病人出現肝損傷相關徵兆及症狀，如噁心、嘔吐、右側腹痛、厭食、虛弱、黃疸等，應立即檢測肝功能，若肝臟酵素(轉氨酶 transaminase)檢測值超過正常值上限的 2 倍，應立即停藥並密切監測病人。4.應告知病人肝損傷相關徵兆及症狀，並提醒病人如出現不適症狀，應立即回診就醫。



藥局大小事

「青海之心」義診心得

王國倫

基隆長庚紀念醫院藥劑科

我所參與的「青海之心」義診團，是由基隆長庚醫院與中國青海紅十字醫院互相合作，至中國青海省藏、回、色拉族等弱勢族群地區，進行醫療服務及義診活動；此活動每年辦理一次、且已有多年的歷史，皆由謝文斌榮譽副院長擔任領團。青海是位於中國青藏高原東北部的一個省，我們今年所服務的地點是玉樹州藏族自治州。玉樹人民的病痛與飲食習慣、生活作息及工作型態息息相關；當中也有一部分病人是創傷後壓力症候群的災民。2010 年發生大地震後，結古鎮滿目瘡痍，經過救災與房屋重建，如今已恢復面貌；只是對玉樹人民而言，那天仍舊是難以從記憶中抹去的夢魘，陰影與痛失吞噬了心靈。青海之心義診團，宗旨就在於透過醫療照護、關懷義診，把信仰中上帝的愛，以福音鼓舞玉樹人民。

出發前我不停詢問自己，以一名藥師而言，我可以為災民提供什麼幫助？在團隊裡扮演什麼角色？後來我發現，其實在出發之前，藥師需要準備的幕後工作，既偉大又重要，諸如募集捐贈藥品、蒐集分類、盤點效期、分裝預包、整合清單、備註用法用量、製作藏語標籤與衛教單張、儲備急救藥品及團員常備藥品，以上這些行前工作，除了為接受義診的民眾用藥安全把關之外，也為我們團員守護健康，替團隊做好萬全準備，讓大家有健康的體魄面對接下來的挑戰。

義診過程中，感觸最深刻的是讓我體會到每個人在自己的專長領域，都有無可取代的能力，透過一己之力，結合團隊合作精神，將力量發揮到最大！

連續四天，我們在結古鎮、巴塘草原上玉樹人民提供服務的場所裡，搭起臨時護理站、診間、藥局、等候區及禱告室。大家齊心協力，分工合作，打造一個安心看病與放心傾訴的地方。現場沒有多樣又複雜的藥物、牢靠的醫藥學資料庫、電腦支援系統，也沒有藥包機、研鉢，但我們提供的醫療服務不打折；護師耐心檢傷病歷建檔，醫師看診、手寫診斷書和處方，藥師審核處方、手寫藥袋再逐筆手配每一包藥品交付給病人，最終透過翻譯人員一字一句，或比手劃腳傳達用藥知識。

雖然聽不懂藏語，但我聽懂情緒、語氣。印象仍然深刻，當藥品交付予玉樹人民手中，牧師為他們祈福禱念，眉頭深鎖的凝重神情頓時如釋重負笑顏逐開，含笑點頭答謝。也許，有過匱乏才知滿足！

玉樹人民感激我們的貢獻，我感恩玉樹人民帶給我的感動。