

- 發行人：陳玉瑩
- 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7月31日出版



藥學專業

顯影劑併用 SGLT2 抑制劑誘發急性腎損傷與酮酸中毒的風險

蘇建豪¹ 李浩銓¹ 陳建仁²

高雄長庚紀念醫院臨床藥學科¹ 高雄長庚紀念醫院心臟內科²

前言

繼 2005 年美國 FDA 發布糖尿病人可能因使用鈉-葡萄糖共同轉運蛋白 2 (sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT2i) 導致糖尿病酮酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA) 警訊後，一項大型保險資料分析(n=50,220)顯示每 1,000 位第二型糖尿病人使用 SGLT2i 有 4.9 位發生 DKA，其風險為 DDP4 抑制劑使用者的兩倍^[1]。本案例是 SGLT2i 使用者疑似因放射顯影劑引起急性腎損傷(acute kidney injury, AKI)，同時併發 DKA，藉以提醒藥師注意 AKI 對 SGLT2i 使用者的用藥風險。

案例

79 歲婦女，無抽菸、喝酒與嚼檳榔的習慣，過去病史有左肋骨骨折、16 年第二型糖尿病以及冠狀動脈疾病史。2017 年 4 月 15 日因急性呼吸困難、進展性心智混亂以及低血壓被送至 A 院急診。血液檢驗結果(表一)顯示 Scr 6.6 mg/dL、K 6.3 mEq/L、PH 6.6、BNP(brain natriuretic peptide) 4,000 pg/mL，心電圖顯示 hyper T，被診斷 AKI 併發高血鉀與代謝性酸中毒而轉至本院治療。病人家屬陳述前一天病人抱怨排尿困難但無發燒，曾服用抗生素。當日早上並無感覺不適也有進食。病人近期服用藥品(表三)包括 empagliflozin 10 mg qd (4/10, 4/12-4/15)與接受診斷性經皮冠狀動脈介入 (Percutaneous coronary intervention, PCI) PCI 使用 50 mL 顯影劑 iohexal (4/11)。

在本院急診時，該病人否認有胸痛、腹部疼痛、嘔吐、下痢、頭痛與發燒等症狀。然仍抱怨排尿困難與全身無力。當時體溫 36°C、心率 49

beats/min、呼吸速度 18 breaths/min、血壓 66/35 mm Hg、血糖 502 mg/dL 與 BMI 16.3 kg/m²。血紅素與血比容分別為 8.6 g/dL 與 29%，白血球與 segment 分別為 19,600 /mL 與 78%，白蛋白為 3.2 g/dL。動脈血氣體分析為 pH 6.91、pO₂ 171.3 mmHg、pCO₂ 10 mmHg 與 HCO₃ 2.0 mmol/L，其它相關檢驗數值如表一。尿液分析顯示膿尿且未培養出顯著致病菌(如表二)。心電圖顯示 wide QRS with QT prolongation 與 diffuse ST depression。隨即進行緊急透析、輸注 sodium bicarbonate 矯正代謝性酸中毒與電解質異常，以及經驗性給與 ceftriaxone 治療；所有口服降血糖藥品轉為 regular insulin 與 dextrose 5%矯正血糖。六天後病人病情穩定出院，以皮下注射胰島素控制血糖。2017 年 4 月 24 日回診，再度使用 empaglifloxain 10 mg qd (表三)，6/13(2 個月後)再度出現輕微 AKI (Scr 由 0.98 至 1.49 mg/dl, 上升 67%)，沒有明顯 DKA 而持續使用 empagliflozin。持續追蹤發現病人 Scr 2.10 mg/dl (9/11)，在停用 empagliflozin 後 Scr 回至 1.44 mg/dl (9/20)，目前仍在本院持續追蹤治療。

討論

DKA 是威脅生命的糖尿病潛在併發症，因胰島素缺乏導致高血糖、體液喪失、脂肪酸氧化、酮體生成與代謝性酸中毒。DKA 最常發生於第一型糖尿病人，年發生率估計每 1,000 位有 121.11 人，第二型糖尿病人則是 1.69-1.83 人^[2,3]，當血糖控制不佳且胰島素使用不足的病人在壓力或急性病症如感染發生 DKA 風險較高，且以高血糖(血糖>250 mg/dl)、血液或尿液出現酮體(血清酮體值>5 mEq/L)以及動脈 PH<7.3，症狀包

括噁心、嘔吐、腹痛、心智混亂與下痢等；然而 SGLT2i 造成 DKA 時其血糖值可能僅輕微上升或正常^[4,5]。

SGLT2i 引起 DKA 的可能機轉有二：一、由於它降低血糖使得胰島素製造下降，當血液中胰島素濃度明顯不足時會導致脂肪開始分解產生游離脂肪酸 (free fatty acid, FFA)，而 FFA 增加會造成肝臟肝醣合成增加以及酮體生成；二、SGLT2i 本身就會直接促進肝臟肝醣合成以及酮體生成^[4,5]。誘發因子包括外源性胰島素劑量不足、壓力（如尿路敗血症、創傷與手術）、過多酒精攝取與運動、碳水化合物飲食太少或攝食減量等^[5,6]。此外 SGLT2i 具有利尿鈉排除與滲透壓利尿作用；估計 0.5-3.4% 的病人有血容積不足的副作用，老年人、腎功能不全、低收縮壓或使用利尿劑（特別是 loop 利尿劑）者有較高風險。脫水可能加速 DKA 發展併發腎功能不全，而降低腎臟酮體的清除^[7]。若併用顯影劑，可能會進一步惡化腎臟灌注不足與腎髓質缺血而增加急性腎損傷與 DKA 發生風險^[7]。

本個案使用 empagliflozin 後，可能因為多重機轉誘發 DKA（圖一）。以 Naranjo score 評估極有可能為使用 empagliflozin 引起急性腎損傷（7分），因顯影劑加重 AKI 嚴重程度，而可能進一步誘發 DKA 發生（4分）（如表四、五、六）。

根據 Ferrannini E 等人研究腎功能正常的第二型糖尿病人使用 empagliflozin，4 周內腎功能雖會短暫變差，但腎臟排除葡萄糖與酮體也會顯著正比增加，故認為血酮增加應與酮體過度產生有關。而當病人 eGFR < 45 ml/min 時，由於葡萄糖尿液排泄速率也顯著降低，可以解釋本案例 DKA 是以高血糖而非正常血糖表現^[8]。

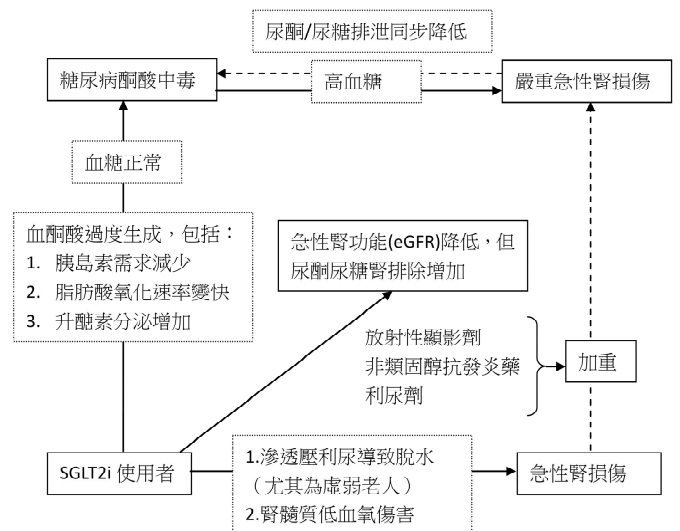
當 SGLT2i 處方在誘發 DKA 潛在環境下及時處置為最好的預防策略，首先 SGLT2i 並未被核准於第一型糖尿病人使用。對使用胰島素的第二型糖尿病人，使用前需先確定已達穩定胰島素使用劑量，使用過程中應避免過度減少或省略胰島素劑量。當病人接受排程處置或侵入性手術時，應建議術前 24-72 小時暫時中斷 SGLT2i 使用以降低急性腎損傷與 DKA 風險^[6,9]，治療期間也應衛教病人適當補充水分以減少脫水風險，並盡可能避免與 NSAID 與顯影劑併用^[10]。當 DKA 發生時應中斷 SGLT2i，並開始給予靜脈點滴輸注、胰島素與碳水化合物。是否可以再度給與 SGLT2i 應取決於是否已經恢復日常飲食與醫師臨床判

斷^[6]。

本案例進行 PCI 過程中因使用顯影劑後 3 天開始抱怨排尿困難症狀，並於隔日出現急性呼吸困難與意識混亂情形。急診時也注意到有低血壓與急性腎損傷情形。首先，排程 PCI 被認為是低侵入性處置，不太可能為本案例 DKA 的誘發因子。血容不足、急性腎損傷並合併不適當胰島素使用可能為導致該病人酮酸中毒的主要誘發因子。而在 DKA 矯正後的 2 個月再度使用 empagliflozin 後雖再度出現急性腎功能降低然而沒有 DKA 相關表徵與症狀發生。綜合以上發現，我們認為 SGLT2i 治療過程中若暴露顯影劑，可能會提高 AKI 發生風險，增加 DKA 與 AKI 兩者相互影響的嚴重度（如圖一）。

結論與建議

SGLT2i 並未被核准於第一型糖尿病人使用。對使用胰島素的第二型糖尿病人，使用前需先確定已達穩定胰島素使用劑量，使用過程中應避免過度減少或省略胰島素劑量。當病人接受排程處置（顯影劑）或侵入性手術時，應建議術前 24-72 小時暫時中斷 SGLT2i 使用、評估病人體液狀態以降低 AKI 與 DKA 發生風險。治療期間也應衛教病人適當補充水分以減少脫水風險，並盡可能避免或嚴密監控的使用 NSAID 等具腎毒性的藥物^[10]。



圖一、SGLT2 抑制劑併用顯影劑導致糖尿病酮酸中毒的可能機轉^[7,8,10]

表一、病人抽血檢驗報告

	2017							Hx(4/15-4/20)					
	Reference	04/03	04/04	04/05	04/06	04/08	04/15	04/15	04/16	04/18	04/21	04/24	06/13
Biochemistry	Reference												
Sugar	70-100			743	272			502	219				
Hb-A1c			7.5									8.1	8.3
Creatinine	0.44~1.03	0.91		1.36	1.16	1.10	6.6	8.46	5.48	2.55	1.17	0.98	1.49
BUN (B)	6-21	11		30	30.0	34.0		88	59	30	15		
Osmolality(B)	275-295			319	301			374					
Na	134-148	139		134	139	140		145	140	139	138		
K	3.6-5.0	3.9		6.0	5.3	3.9	6.3	6.3/5.8	5.7	2.8	5.1		4.7
Cl	102-112							96					
Albumin	3.5-5.2				3.05			3.2		2.7			
pH	F7.35-7.45	7.495	7.508	7.496	7.461		6.6	6.912	7.401	7.458			
HCO ₃	F20-24	21.5	24.5	28.9	29.1			2.0	9.0	21.1			
Lactate (B)	4.5-19.8		9.6					210.7	69.5	6.4	10.7		
Ketone (B)	<0.6			0.3				5.7	6.7	0.3			
BNP	<100	7,032					4,000						
CK-MB	0.6-6.3	5.5	2.4					4.7					
Troponin-I	WHO<0.3	0.072	0.065					0.065					
WBC	F3.5-11							19.6^H	14.8^H		8.6		6.3
Segment	42-74							78.0^H	84.8^H		68.2		
CRP	<5	23.4				29.48		22.3					

表二、病人尿液分析

	Reference	02/22	04/03	04/15
pH	5.0 - 8.0	5.0	6.0	6.0
Leukocyte	Negative	1+	Negative	3+
Nitrite	Negative	Negative	Negative	Negative
Protein ¹	Negative	Negative	Trace ¹	3+
Glucose ²	Negative	Negative	2+ (500)	Negative
Ketone ³	Negative	Negative	Negative	Trace (5)
Blood	Negative	Negative	Negative	3+
WBC	<15		0	>500
Squamus Epi	<15		0	3

1. Proteinuria: trace (15 mg/dL), 3+ (300mg/dL); 2. Glucose: 2+ (500mg/dL); 3. Ketone: trace (5)

表三、病人用藥史

	Hx (4/15-4/20)							
	04/07	04/08	04/09	04/10	04/11	04/12-04/15	04/20-04/23 At home	4/24-06/14 At home
Iohexol					50 ml			
Sitagliptin	100 mg QD	100 mg QD	100 mg QD					
Empagliflozin				10 mg QD		10 mg QD		10 mg QD
Metformin			750 mg BID	750 mg BID	750 mg	750 mg BID		750 mg BID
NovoMix 30	10U	No use	No use	No use	No use	No use		
Insulin Glargine		20U HS	No use	No use	No use	No use		
Insulin Aspart NovoMix 50		16-16 U	10-10U	10-10-4 U	4U(16:42)			
Aspirin	100 mg QD	100 mg QD	100 mg QD	100 mg QD	100 mg QD	100 mg QD	100 mg QD	100 mg QD
Ticagrelor		90 mg BID	90 mg BID	90 mg BID	90 mg BID			
Valsartan			80 mg QD	80 mg QD	80 mg QD	80 mg QD		80 mg QD
Bisoprolol	1.25 mg QD	1.25 mg QD	1.25 mg QD	1.25 mg QD	1.25 mg QD	1.25 mg QD	1.25 mg QD	1.25 mg QD
Furosemide	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD	40 mg QD		40 mg QD
Rosuvastatin	5 mg QD	5 mg QD	5 mg QD	5 mg QD	5 mg QD	5 mg QD	5 mg QD	5 mg QD
Famotidine	20 mg QD	20 mg QD	20 mg QD	20 mg QD	20 mg QD	20 mg QD	20 mg QD	20 mg QD

表四、Empagliflozin 相關急性腎損傷可能性評估 (Naranjo score)

項目	是	否	不知	說明
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	Re-challenge: 4/24-6/13, Scr 提高至 1.49 (6/13)
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	顯影劑使用
6. 當給予安慰劑時, 此項不良反應是否再度發生?	-1	+1	0	改用 insulin 期間(4/20-4/23), Scr 逐漸回到 0.98 (4/24)
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	

□<0 分 存疑 □1~4 分,可能 ■ (7) 5~8 分,極有可能 □>9 分,確定

表五、顯影劑相關急性腎損傷可能性評估 (Naranjo score)

項目	是	否	不知	說明
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	

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

表六、Empagliflozin 相關酮酸中毒可能性評估 (Naranjo score)

項目	是	否	不知	說明
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	門診再度使用未再發生 DKA
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	潛在風險因子: 不適當調降胰島素使用劑量
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 檢驗數值顯示為酮酸中毒
- <0 分 存疑 ■(3)1~4 分,可能 □ 5~8 分,極有可能 □>9 分,確定

參考文獻

1. Fralick, M., S. Schneeweiss, and E. Paterno, et al: Risk of diabetic ketoacidosis after initiation of an SGLT2 Inhibitor. *N Engl J Med* 2017; **376**(23):2300-2.
2. Ou HT, Lee TY, and Li CY, et al: Incidence of diabetes-related complications in Chinese patients with type 1 diabetes: a population-based longitudinal cohort study in Taiwan. *BMJ Open* 2017; **7**(6): e015117.
3. Wang Y, Desai M, and Ryan PB, et al: Incidence of diabetic ketoacidosis among patients with type 2 diabetes mellitus treated with SGLT2 inhibitors and other antihyperglycemic agents. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; **128**: 83-90.
4. Taylor SI, Blau JE, and Rother KI: SGLT2 Inhibitors may predispose to ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; **100**(8): 2849-52.
5. Burke KR, Schumacher CA, and Harpe SE: SGLT2 Inhibitors: A Systematic review of diabetic ketoacidosis and related risk factors in the Primary Literature. *Pharmacotherapy* 2017; **37**(2): 187-194.
6. Goldenberg RM, Berard LD, and Cheng AY, et al: SGLT2 Inhibitor-associated diabetic ketoacidosis: clinical review and recommendations for prevention and diagnosis. *Clin Ther* 2016; **38**(12): 2654-2664.
7. Qiu H, Novikov A, and Vallon V: Ketosis and diabetic ketoacidosis in response to SGLT2 inhibitors: Basic mechanisms and therapeutic perspectives. *Diabetes Metab Res Rev* 2017; **33**(5): doi: 10.1002/dmrr.2886.
8. Ferrannini E, Baldi S, and Frascerra S, et al: Renal handling of ketones in response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 inhibition in patients with type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017; **40**(6):771-776.
9. Handelsman Y, Henry RR, and Bloomgarden ZT, et al. American association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the association of SGLT2-inhibitors and diabetic ketoacidosis. *S. Endocr Pract* 2016; **22**(6): 753-62
10. Heyman SN, Khamaisi M, and Rosen S, et al: Potential hypoxic renal injury in patients with diabetes on SGLT2 Inhibitors: caution regarding concomitant use of NSAIDs and iodinated contrast media. *Diabetes Care* 2017; **40**(4):e40-e41



藥學專業

疑似 Sorafenib 引起手足皮膚反應之案例報告

蔡盈億 林佩姿 林育昱

嘉義長庚紀念醫院藥劑科

前言

Sorafenib (Nexavar[®]) 是一種口服酪胺酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI), 抑制細胞內 Raf 阻斷 RAF/MEK/ERK 信息傳導路徑與細胞表面激酶 (VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR-β) 之雙重作用, 因此具有抗增殖和抗血管生成作用^[1-3]。目前台灣衛生福利部食品藥物管理署所核准的適應症為: 轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之晚期肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC); 晚期腎細胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 且已接受 interferon-α 或 interleukin-2 治療失敗, 或不適合以上兩種藥物治療之病患; 放射性碘治療無效之局部晚期或轉移性的進行性分化型甲狀腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC)^[4]。在治療上, sorafenib 建議劑量為 400 mg, 早、晚服用一次, 最佳服藥時間為飯前 1 小時或飯後 2 小時

^[4,5]。使用 sorafenib 常見的不良反應包括了手足皮膚反應 (21%~69%)、皮疹 (19%~40%) 及腹瀉 (43%~68%) 等。雖然這些副作用並不會對生命造成威脅, 但卻會影響患者的生活品質, 且可能因為此不良反應需將劑量降低而導影響癌症的治療^[1,3]。

案例簡述

一位的 81 歲女性, 患有慢性 C 型肝炎、肝上皮細胞癌合併右腎上腺的轉移 (cT4N0M1), 於 2017 年 7 月 19 日於門診開始使用 sorafenib 200 mg 一天兩次治療肝癌。由於病患沒有出現藥物相關副作用, 兩週後 (8 月 1 日) 回診, 將治療劑量增加至 400 mg 一天兩次。然而幾天後, 患者表示出現了口腔潰瘍、手和腳有輕微疼痛感的脫皮現象。在 8 月 8 日時因發燒而來到急診求助, 醫師懷疑是膽道感染或皮膚感染所引起, 而安排至

病房做進一步的治療。為了不讓皮膚狀況惡化，住院期間醫師暫停了 sorafenib 的治療，並開立 Betaderm[®]藥膏（betamethasone + gentamicin 0.1% cream, 10gm/tube）治療皮膚損傷、開立 Ultracet[®] tab（tramadol 37.5mg + acetaminophen 325mg）控制患部疼痛。經過治療，病患發燒的情形獲得控制，皮膚狀況也在藥膏的使用下獲得改善，安排於 8 月 15 日出院並回門診持續追蹤。從患者的用藥以及皮膚狀態改變的時序來分析，加上彙整搜尋相關資料後，懷疑此患者可能是 sorafenib 相關的手足皮膚反應，以 Naranjo Scale（如表一）評估，分數為 6 分（極有可能），並通報至全國藥物不良反應通報中心。

手足皮膚反應

TKIs 是用於治療多種實體瘤的標靶抗癌藥物。由於 TKIs 能阻斷惡性細胞增殖特異性分子的途徑，因此能降低化療藥物引起細胞毒性副作用的發生率。然而，使用 TKIs 卻產生了比例不少的皮膚副作用，例如：手足皮膚反應（hand-foot skin reaction, HFSR）、脂溢性皮炎樣疹（seborrheic dermatitis-like eruption）、指甲下線狀出血（subungual splinter hemorrhages）等，其中以 HFSR 發生的比率（21%~69%）最高，而使用不同的 TKIs 發生 HFSR 的機率也不盡相同^[3,4]。（如表二）

HFSR 確切的致病機轉目前尚未清楚，但一般認為可能跟 TKIs 抑制血管內皮生長因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）和血小板衍生生長因子受體（platelet-derived growth factor receptors, PDGFR）有關。HFSR 最常發生在開始使用 TKIs 治療後的二到五週內，發病的範表一、藥物不良反應相關性評估（Naranjo Score）

量？			
8. 劑量與不良反應的程度是否有關？	+1	0	0
9. 病人過去對同樣結構或類似藥物，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？	+1	0	0
結果：	<input type="checkbox"/> <0 分：存疑 <input type="checkbox"/> 1~4 分：可能 <input checked="" type="checkbox"/> 5~8 分：極有可能 <input type="checkbox"/> >9 分：確定		

表二、酪胺酸激酶抑制劑的目標受體以及引起 HFSR 的發生率^[3]

TKI	目標受體	HFSR 發生率 (%)	嚴重 HFSR 發生率 (%)
Axitinib	VEGFR-1, 2, and 3	29.2	9.6
Cabozantinib	VEGFR-2, c-MET, RET, c-KIT, FLT3, Tie-2	35.3	9.5
Pazopanib	RAF, VEGFR-2 and 3, PDGFR-beta, c-KIT, FLT3, RET	4.5	1.8
Regorafenib	VEGFR-1, 2, and 3; Tie-2; FGFR-1; PDGFR-alpha and beta; c-KIT; RET; RAF; p38 MAPK	60.5	20.4
Sorafenib	VEGFR-2 and 3, PDGFR, A-RAF, B-RAF, C-RAF, FLT3	33.8	8.9
Sunitinib	VEGFR-2, PDGFR, c-KIT, FLT3	18.9	5.5

TKI: tyrosine kinase inhibitor, HFSR: hand-foot skin reaction

圍大部分會出現在手掌以及腳掌，或是其他容易產生摩擦的部位（例如：指間、腳的側面等）。典型的患部外觀是在容易受到壓力或摩擦的區域（如指尖、腳跟、蹠骨以及關節上方）產生紅斑基部的局灶性角化過度、癒傷組織樣損傷，這些病變會以大泡或水皰開始^[3,6]。

目前會影響 HFSR 發生比率的風險因子還未完全明瞭。在 Dranitsaris 等人作的一篇研究文獻中指出：（一）使用 sorafenib 治療腎細胞癌的女性；（二）存在有肺、肝的癌轉移；（三）白血球數量大於 5.5×10^9 cells/L，有較高的機率會有 Grade 2 以上的 HFSR 發生，其中發生在服藥開始後第五週的風險最高^[7]。

為了讓皮膚科醫生和腫瘤科醫生在溝通上能

	是	否	不知
1. 關於此種不良反應，以前是否有確定之研究報告或參考資料？	+1	0	0
2. 此種不良反應是否發生於服用/使用了所懷疑的藥品之後？	+2	-1	0
3. 當停用一段時間或服用解藥，不良反應是否減輕？	+1	0	0
4. 停用一段時間後再次使用，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，此項不良反應是否也會再度發生？	-1	+1	0
7. 此種藥物的血中濃度是否達到中毒劑	+1	0	0

夠清楚了解患者的 HFSR 嚴重程度，可採用美國國家癌症研究所的不良事件通用術語標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 4.0 版中，「肢端紅腫症 (palmo plantar erythrodysesthesia)」來評級 HFSR^[8]。(如表三)

表三、美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準 (CTCAE) 針對手足皮膚反應之分級^[8]

嚴重程度分級	肢端紅腫症 Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome
Grade 1	少量的皮膚變化或皮炎 (例如：紅斑、水腫、過度角質化)，且不帶有疼痛感
Grade 2	帶有疼痛感的皮膚變化 (例如：脫皮、水皰、出血、水腫或過度角質化)，並對日常生活產生輕微影響
Grade 3	帶有疼痛感的嚴重皮膚變化 (例如：嚴重的水皰、出血、水腫或過度角質化)，並對日常生活產生嚴重影響 (無法自理)

儘管 HFSR 造成生命危險的機率很低，但由於患部為與外界接觸最多的皮膚，對患者的生活品質影響很大，甚至會因為劑量減低而影響癌症治療的療程。因此，在開始用 TKIs 治療之前，可指導患者採用能降低 HFSR 可能性或嚴重程度的預防措施，例如：檢查手和腳是否存在厚繭、在洗澡後使用溫和的潤膚乳或局部用尿素乳膏來保持手腳皮膚的滋潤、避免劇烈運動而對手掌或足底施加過度的壓力 (特別是在治療的第一個月)^[7,9]。

在 HFSR 的治療方面，患部的嚴重程度、對日常生活的影響、TKIs 所治療的癌症皆不相同，因此目前並沒有一個針對 HFSR 治療的準則，主要的處理方式為降低劑量或是停藥，症狀通常會在一至兩週內有所改善。其他的處理方式則以控制症狀為目標，可針對皮膚狀況、疼痛感做個別化的治療。使用局部角質軟化劑 (例如：10%~40%的尿素、5%~10%的水楊酸等) 能夠用來治療皮膚過度角質化的情形；如果要治療更嚴重的皮膚炎症 (Grade 2 或以上)，使用高效價的局部皮質類固醇藥膏 (例如：betamethasone dipropionate 0.05%、clobetasol propionate 0.05%) 會是一個不錯的選擇。在疼痛的治療上，可選用局部的 2%~6% lidocaine 來緩解 Grade 1 和 Grade 2 的疼痛^[3,7,9]。(如表四)

表四、TKIs 引起 HFSR 的預防和處理^[3,9]

嚴重分級	處理方式
無 HFSR/ Grade 0	* 向醫師諮詢 * 患部每天保濕兩次 (例如：含尿素成分的藥膏) * 避免患部的壓力及摩擦 * 避免使用過熱的水刺激患部
Grade 1	* 持續目前的抗癌藥物劑量治療，並密切注意患部是否有變嚴重 * 持續進行上述 Grade 0 的建議 並且 * 使用角質層保濕霜 (Urea 10~40%、Ammonium lactate 5~12%或 Salicylic acid 5~10%) 以及局部止痛藥膏 (例如：Lidocaine 軟膏) * 兩週後重新評估，若症狀沒有改善甚至更差，則進入 Grade 2 治療流程
Grade 2	* 持續目前的抗癌藥物劑量治療，並密切注意患部是否有變嚴重 * 持續進行上述 Grade 0 和 Grade 1 的建議 並且 * 使用高效價的局部類固醇藥膏 (例如：Clobetasol propionate 0.05%) 以及口服止痛藥 * 兩週後重新評估，若症狀沒有改善甚至更差，則進入 Grade 3 治療流程
Grade 3 或無法忍受 的 Grade 2	* 暫停使用 TKI 一週，或是直至 HFSR 症狀緩解，再從低劑量恢復 TKI 治療 * 持續進行上述 Grade 0~Grade 2 的建議 * 若症狀沒有改善甚至更差，則建議停止 TKI 的療程

討論

本案例在開始使用 sorafenib 約兩週後發生 HFSR，病歷記載中並無特別提及病患 HFSR 的嚴重分級相關診斷。進一步回顧病患發生 HFSR 時間之前後用藥，並無發現會導致 HFSR 相似症狀的藥品。在 HFSR 控制方面，經過 sorafenib 停藥，並使用含高效價局部皮質類固醇 betamethasone 的藥膏 Betaderm[®] 進行治療後，皮膚狀況得到改善；而皮膚疼痛的控制上，由於患者在住院期間有右上腹疼痛的主述，因此依照病患的狀況選用口服止痛藥 Ultracet[®] tab 一併治療。在病患出院後，若需持續使用 sorafenib，則須著重在皮膚保護的衛教，以免未來發生 HFSR 而造成生活上的不便。

結論

目前，在亞太地區使用 TKIs 進行癌症的標靶治療有著不錯的效果，但引起的 HFSR 副作用的比例也不少^[2]。除了在日常生活上注意手腳皮膚的保濕、避免摩擦，也要隨時觀察皮膚的變化，

以免因為此副作用，影響癌症的治療。

參考文獻

1. Brose MS, Frenette CT, Keefe SM, et al: Management of Sorafenib-related adverse events: A clinician's perspective. *Seminars in Oncology* 2014, 41(2): 01-16
2. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al: Efficacy and safety of Sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology* 2009; 10: 25-34
3. Lacouture ME, McLellan BN: Hand-foot skin reaction induced by multitargeted tyrosine kinase inhibitors. In: *UpToDate*, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on March 23, 2018.)
4. Product Information: Nexavar (sorafenib) [prescribing information]. Whippany, NJ: Bayer HealthCare Pharmaceuticals; December 2017
5. Liu SC, Huang CC, Tsai PC, et al: Clinical approach to Sorafenib in cancer treatment. *The Journal of Taiwan Pharmacy* 2012; 28(4): 88-90
6. Miller KK, Gorcey L, McLellan BN: Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: A review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2014; 71(4): 787-94
7. Dranitsaris G, Vincent MD, Yu J, et al: Development and validation of a prediction index for hand-foot skin reaction in cancer patients receiving Sorafenib. *Annals of Oncology* 2012; 23: 2103-8
8. Chen AP, Setser A, Anadkat MJ, et al: Grading dermatologic adverse events of cancer treatments: the common terminology criteria for adverse events version 4.0. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2012; 67(5): 1025-39
9. McLellan B, Ciardiello F, Lacouture ME, et al: Regorafenib-associated hand-foot skin reaction: practical advice on diagnosis, prevention, and management. *Annals of Oncology* 2015; 26: 2017-26



藥物不良反應通報分析

2018年第二季藥品不良反應電腦醫囑登錄分析

蘇建豪

高雄長庚紀念醫院臨床藥學科

2018年第二季(04-05月)院內藥物不良反應共接獲295件通報,排除13件非藥物不良反應、10件重複通報、14件無法評估案例、24件資料不全,進行評估案例為234件。通報來源及通報案件基本資料如表一所示,通報來源以住院最多,佔52.38%;通報端以醫師最多,佔49.57%;通報個案平均年齡約59.00歲(range:1-93),另年齡大於65歲者佔41.45%。

評估結果分析如表二所示,其中造成重度藥物不良反應者(包含導致死亡、危及生命、需加護病房治療治療需7天以上能恢復、造成永久性殘疾)第二季共通報12件,全部重度案例表列如表六。

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,J07)(68件,佔30.22%)、抗腫瘤與免疫刺激劑(31件,佔13.78%)及診斷用藥(各22件,佔9.78%)。

通報案件發生之部位(如表四),以發生在皮膚之比例最高(佔49.20%);另發生症狀(如表五)以發生rash/eruption最多有97件(佔32.44%),itching48件、緊接著others有23件、dyspnea9件以及headache7件。案件中有30件(佔12.82%)需通報至全國ADR中心案例,有152件(佔64.96%)連結至病患病歷首頁,提供系統警示功能。

第二季通報案件中以iohexol案件最多,共21例,其次依序為oxaliplatin17件與ceftriaxone14件,茲將前二十大通報藥品其發生之中重度症狀表列如表七所示。

表一、2018年度第二季通報個案基本資料表

變項名稱	2018年04-05月 n=234	
	個案數	%
通報院區		
台北	8	3.42
林口	88	37.61
桃園	5	2.14
高雄	59	25.21
基隆	21	8.97
情人湖	2	0.85
雲林麥寮	3	1.28
嘉義	41	17.52
鳳山	7	2.99
通報來源		
門診	101	43.72
住院	121	52.38
急診	9	3.90
通報者		
醫師	116	49.57
藥師	73	31.20
護師	45	19.23
年齡(歲)		
年齡層		
<17	6	2.56
18-30	7	2.99
30-39	12	5.13
40-49	27	11.54
50-59	61	26.07
60-64	24	10.26
65-69	31	13.25
70-79	47	20.09
>=80	19	8.12
平均年齡	59±16.63	
性別		
男性	117	50
女性	117	50

表二、2018年度第二季評估結果分析

變項名稱	2018年04-05月	
	個案數	%
不良反應嚴重度		
輕度	95	41.13
中度	124	53.68
重度	12	5.19
相關性		
存疑	2	0.87
可能	208	90.04
極有可能	21	9.09
造成原因		
過敏	134	59.82
不希望之藥理反應	86	38.39
特異體質	4	1.79
處理方式		
未停藥但投與解藥	20	9.05
未停藥僅密切觀察	11	4.98
投與解藥並改變藥物治療	35	15.84
急救	6	2.71
停藥	53	23.98
停藥，改變藥物治療	40	18.10
停藥並投與解藥	51	23.08
減低藥物劑量	4	1.81
減低藥物劑量並投與解藥	1	0.45

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	18	8.00
Anesthetics 麻醉	2	0.89
Nervous 神經	7	3.11
Psycholeptics 精神	7	3.11
心臟血管系統	17	7.56
代謝	9	4.00
皮膚製劑	1	0.44
肌肉骨骼系統(不含 NSAIDs:M01A)	5	2.22
血液製品與造血系統相關用藥	10	4.44
免疫	1	0.44
抗寄生蟲、驅蟲劑	3	1.33
抗感染(不含 J06,J07)	68	30.22
抗腫瘤與免疫刺激劑	31	13.78
抗過敏	1	0.44
其他	8	3.56
呼吸系統	3	1.33
泌尿道與性荷爾蒙製劑	4	1.78
胃腸道	5	2.22
診斷用藥	22	9.78
營養、電解質	3	1.33

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	6	2.40
代謝、內分泌	5	2.00
皮膚	123	49.20
血液	13	5.20
肝臟系統	9	3.60
其他	13	5.20
呼吸系統	17	6.80
泌尿生殖系統	3	1.20
神經系統	27	10.80
骨骼肌肉關節	3	1.20
眼耳鼻口鼻	10	4.00
腸胃系統	18	7.20
精神系統	3	1.20

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	32.44
Itching	48	16.05
Others	23	7.69
Dyspnea	9	3.01
Headache	7	2.34
Vomiting	7	2.34
Dizziness	6	2.01
Nausea	6	2.01

*僅列出通報症狀件數>5的案件

表六、2018 年度第二季 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	Celecoxib、Sulfamethoxazole and Trimethoprim	Rash	過敏
重度 2	Sulfamethoxazole and Trimethoprim	Urticaria、Rash/Eruption	過敏
重度 3	Levamisole	Agranulocytosis	不希望之藥理反應
重度 4	Levamisole	Pancytopenia	過敏、特異體質
重度 5	Carbamazepine	Rash/Eruption	過敏
重度 6	Acemetacin、Paracetamol	Hepatotoxicity、Jaundice、Rash/Eruption	過敏
重度 7	Cefazolin、Rocuronium bromide、Cisatracurium	Anaphylactic shock	過敏
重度 8	Sevoflurane	Anaphylactic shock	過敏
重度 9	Cisatracurium	Anaphylactic shock	過敏
重度 10	Phytomenadione	Dyspnea、Others	過敏
重度 11	Salbutamol and Sodium cromoglicate	Dyspnea、Others	過敏
重度 12	Propofol	Pulmonary edema、SOB、Chest tightness	不希望之藥理反應

表七、2018 年度第二季 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.	Iohexol	21	中度	Urticaria	1
				Rash/Eruption	3
				Nausea	1
				Vomiting	1
				Itching	1
				Periorbital edema	1
				Hypotension	1
				Angioedema	1
				Itching	10
				Dyspnea	1
2.	Oxaliplatin	17	中度	Cough	2
				Abdominal pain	1
				Diarrhea	1
				Others	2
				Rash/Eruption	11
3.	Ceftriaxone	14	中度	Leukopenia	1
				Rash/Eruption	9
				Others	1
4.	Vancomycin	7	中度	Itching	3
				Rash/Eruption	5
5.	Ciprofloxacin	5	中度	Itching	2
				Rash/Eruption	4
				Dyspnea	1

6.	Piperacillin and Beta-lactamase inhibitor	4	中度	Rash/Eruption Itching	3 1
7.	Cefazolin	4	中度 重度	Rash/Eruption Itching Anaphylactic shock	3 1 1
8.	Teicoplanin	4	中度	Rash/Eruption Hypersensitivity	3 1
9.	Metoclopramide	3	中度	Tremor EPS	2 3
10.	Acetylsalicylic acid	3	中度	Others	1
11.	Cefepime	3	中度	Rash/Eruption Itching	2 1
12.	Ertapenem	3	中度	Others	3
13.	Levofloxacin	3	中度	Rash/Eruption	1
14.	Diclofenac	3	中度	Rash/Eruption Itching	2 2
15.	Phenytoin	3	中度	Hepatotoxicity Rash/Eruption	1 1
16.	Levamisole	3	中度 重度	Pancytopenia Agranulocytosis Pancytopenia	1 1 1

註：1. 重度：導致死亡；危及生命；需加護病房治療或需 7 天以上才能恢復；造成永久性殘疾；中度：需治療；導致住院或延長住院時間一天



衛福部公告

2018 年 4-5 月藥物安全警訊

衛福部公告 Methotrexate 成分藥品安全評估相關事宜(摘自 2018/05/14 衛福部食藥署公告)

2018/4/13 歐盟 EMA 發布，因仍持續接獲含 methotrexate 成分藥品用藥過量之通報，其中亦包含死亡案例。該藥品可用於治療發炎性疾病（如牛皮癬等）及癌症（如：白血病等），用於治療發炎性疾病時，大多是每週服藥一次；而用於治療癌症時，通常會給予較高的劑量並增加用藥頻率，若應每週服藥的病人錯誤地每天服藥，將造成過量而發生嚴重的後果。

經查中文仿單已於「警語」項刊載「應明確告訴病人治療牛皮癬大部份都是一個禮拜服藥一次，處方可規定服藥日。若錯誤的每天服用會造成嚴重的毒性反應」。

醫療人員應注意：1. 處方及調劑該藥品前，應確認處方之用法用量是否符合病人之適應症及仿單建議劑量。2. 應明確告知病人正確之用法用量，若為一個禮拜服藥一次，可於處方規定服藥日。3. 該藥品過量常見症狀為胃腸與血液反應，可能會引起口部潰瘍、噁心、嘔吐、胃腸潰瘍及骨髓抑制等，須注意病人之血液檢查結

果，並且應告知病人 methotrexate 過量可能出現的症狀。

衛福部公告 Lamotrigine 成分藥品安全資訊風險溝通表(摘自 2018/5/16 衛福部食藥署公告)

2018/04/2 美國 FDA 發布 lamotrigine 可能導致罕見但嚴重的免疫系統過度活化反應-噬血球形淋巴組織球增多症（Hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH）。HLH 屬罕見但嚴重且可能危及生命之不良反應，典型的 HLH 會出現持續性發燒（通常會高於 38.5°C），且可能導致血球減少和全身器官（如肝、腎、肺等）出現嚴重問題，若未即時診斷及治療可能造成多重器官衰竭而需住院甚至死亡。而美國 FDA 從不良事件通報資料庫（FAERS）及醫學文獻中發現 8 件與使用 lamotrigine 相關之 HLH 的通報案例，該等通報案例中 HLH 發生於開始服藥後 8 至 24 天內。

醫療人員應注意：1. 開始服用 lamotrigine 後幾天至幾週內可能發生 HLH，若能即時診斷及治療，將可改善病人的預後並降低死亡率。2. 若病人出現下列 8 項症狀中的 5 項以上，即

可被確診為 HLH：(1)發燒與皮疹；(2)脾腫大；(3)血球減少；(4)高三酸甘油酯血症或低纖維蛋白原血症；(5)血鐵蛋白數值過高；(6)由骨髓、脾臟或淋巴結切片鑑定出血球吞噬現象 (Hemophagocytosis)；(7)自然殺手細胞 (Natural killer cell) 活性降低或消失；(8)CD25

血中濃度升高顯示免疫細胞活化時間延長)。當病人出現發燒或皮疹，應儘速進行評估，倘懷疑為 HLH 或其他嚴重免疫相關不良反應，應立即停藥並進行相關檢測以確診，且應由血液科醫師進行評估。



藥局大小事

當藥物諮詢碰上~麻煩症

蔡淑貞 許茜甯 藥師
高雄長庚紀念醫院藥劑部

清明節連假的前夕，正當大家掙扎著要熬過連假前的忙碌時段，諮詢電話鈴聲響起：

電話的哪一頭：「藥師!您好!我可以請問一下，我長期使用可化凝錠(Cofarin®)用藥，昨天晚上坐在椅子上，嘴巴突然冒血，因為已經很晚了，我馬上去貴院急診，醫師幫我打了一針，且讓我帶了 3 天口服止血藥物回家。因為主治醫師說我不能隨便停藥，也不能隨便使用任何止血藥物，我現在已經沒有流血了，請問還要吃急診開給我的藥物嗎？接下來醫院就要放連假了，萬一我又像昨天那樣出血怎麼辦？」

許多使用抗凝血藥物的病人，經常會遇到出血的問題，這位蔡先生其實已經使用可化凝錠(warfarin, Cofarin®)超過半年了，經過 2 個月劑量的調整，使用 2.5mg 已經有 4 個月，也都很有穩定，碰上突然冒血？病人心中最大的疑問是，怎麼會這樣？出血該怎麼辦？像這樣遇到連假，我會不會成為抗凝血藥物使用的孤兒呢？

透過 24 小時諮詢專線接到這位病人電話時，可以從電話聲中感覺他的不安與焦躁。第一時間要穩住病人情緒，了解他最近的就醫情形與原因。同時查詢病歷了解病人藥歷、INR 等生化數值。發現這位病友 INR 最近一次是 3.15 (之前數值都保持在 2 以下)。同時詢問最近飲食與生活作息是否有變動。

考量剛因出血到急診就醫，聯絡開方的主治醫師，說明病人現況，確認是否需要藥物減量、繼續服用止血劑的必要性。因為 warfarin 已經停用數劑、也不再流血，經與醫師討論，轉知醫師的建議：不需調整可化凝錠，止血藥也

可以停用。

回覆時，蔡先生又提及已預約即將拔牙，很擔心這樣出血會不會影響牙齒治療之療程？詢問了解病人看牙醫的時間，經過電話解說可化凝錠的藥效作用時間以及相關注意事項，並告知我們 24 小時諮詢專線後，病人才放心的掛了電話。

過了 4 天連假，藥師電話聯絡病人，詢問這 4 天的狀況，蔡先生開心的表示沒有再出血，並且表示要來會一會藥師，因為有這次經驗，他才認識藥師的角色與功能，重點是他表示一定跟藥師做朋友。

果然在回診當日，蔡先生來到藥物諮詢櫃台，提及他患有罕見疾病-馬凡氏症(Marfan syndrome)，曾因感染心內膜炎，在他院開刀與死神搏鬥多天，轉送長庚醫院的過程。當醫師告訴他要長期使用抗凝血劑時，原本偶而有的夜生活、跟三五好友小酌的日子，因為這個疾病與抗凝血劑，讓他覺得人生瞬間變黑白的。此時病人也娓娓道來家族當中，爸爸與兄弟姊妹都是馬凡氏症。靜靜聽著他的故事，可以感受他的無奈，突然他問：你知道「甚麼是馬凡氏症？」，哈哈.....就是「麻煩症」啦!

其實我還真不知道甚麼是馬凡氏症，但我們都認識一位名人~誠品創辦人吳清友先生。2017年7月18日，誠品生活發出聲明：「吳清友先生因心臟舊疾辭世，享壽68歲。」吳先生生前動過三次大手術、最後還是不敵死神的先天性心臟病就是馬凡氏症。

馬凡氏症候群 (Marfan syndrome, MFS)

一種遺傳性結締組織疾病。是因為第15對體染色體上的 fibrillin-1 (FBN1) 基因發生突變所造成。基因突變點位置對病人的衝擊影響差異很大，嚴重的可能剛出生就死亡，也有早期一點都看不出來，但絕大多數是在三、四十歲時才會有明顯的心臟問題，甚至某些病人是到了主動脈破裂（俗稱心臟破掉），才被發現是罹患馬凡氏症。

MFS 可能影響全身組織，雖然不同人的特徵會有些微差異，明顯的特徵包括：手腳與指頭都很長，因為身體結締組織的異常，常造成特殊的蜘蛛狀指、身長高而細，關節過度伸展，造成脊椎側彎、脊椎滑脫；另外深度的近視，眼內水晶體脫位，甚至造成視網膜剝離而雙眼失明亦為常見之症狀；然而，其最嚴重之併發症為二尖瓣脫垂，心臟的主動脈剝離破裂而造成病人的猝死

治療與照護

目前仍無有效治療方法，早期診斷後藉由內科藥物治療能大大改善其預後與延長患者的生命品質。若能早期診斷，避免劇烈運動，將可延緩併發症的發生。

馬凡氏症患者應定期進行心臟超音波以及主動脈血管的檢查和監測，同時也要定期監測與檢查眼睛功能。關於水晶體異位的治療，通常只有針對其造成的視力不良以眼鏡矯正，除非異位情況嚴重才需要進行手術摘除。另外骨骼發展嚴重程度也會隨年齡而增加，尤其是孩童時期與青少年時期應仔細監測骨骼系統，細心觀察骨骼系統發展，如脊柱側彎情形嚴重或胸骨有嚴重異常壓迫心肺正常功能時，都必須適時進行手術矯治。

大部分馬凡氏症患者都能長壽，只要他們盡可能減少情緒壓力，避免競爭碰撞性運動，例如：籃球、足球或舉重等劇烈運動，減少主動脈剝離的機率，另外病患在執行工作或運動時也要盡量保護眼睛避免受傷，定時心臟超音波檢查就能維持良好的生活品質且擁有適當的休閒娛樂活動。



藥局大小事

長庚藥師的點點滴滴

許茜甯¹ 陳貴福²高雄長庚紀念醫院臨床藥學科¹ 行政中心藥材管理部²

2018年2月接獲推薦擔任新創刊的「長庚學報」醫事類編輯委員，並規劃6月「長庚學報-藥事職類最新發展」專題的出刊準備，因而有機會瞭解由藥材管理部系統性彙整2015-2017年各院區藥師的服務、教學、研究成果與獲獎事蹟。為延伸「共享學習、追求卓越」精神，重新將成果資料分類並邀請獲獎人引言，包括：實證醫學的學習、實證轉譯的藥事照護、優良師資與優良服務人員獲獎與表揚事蹟在本期「長庚藥學學報」同步刊載。希望藉由這次雙刊特稿，讓彼此更了解與欣賞長庚藥師的多才多藝、樂於學習並能從工作當中獲得身為藥師的專業成就感。

實證醫學的扎根與學習之旅

吳承誌

高雄長庚紀念醫院臨床藥學科

臨床情境千變萬化，醫學中心強調團隊照護處理各類病人的問題，藥師透過文獻查證取得答案或較佳的治療或處置方式。隨著資訊爆炸與科技蓬勃發展的脚步，透過文獻資料庫的搜尋所獲得廣泛相關的文獻，可發現許多研究探討相似的臨床問題，卻不見得每篇研究都得到相同的結論。實證醫學(patient, intervention and comparisons, outcome, and time, PICOT)的邏輯訓練，幫助醫療人員評讀文獻品質的標準，了解不同研究設計的比較，解讀各篇研究結果的潛在差異，並根據證據強度的差異將研究文獻進行分級。

資訊科技的進步，帶動各類大型電子化醫療資料(electronic medical records, EMR)的成熟，有助於執行觀察性研究。近年實證醫學的主題，由過去的文獻搜尋與評讀，逐漸強調證據整合技巧與解讀的重要性與實證健康照護(evidence-based practice)。透過證據整合，能夠化繁為簡，統整臨床問題的結論，作為建置臨床治療指引(clinical practice guideline)有力的證據；實證健康照護即是根據整合後的結論持續探討如何有效應用於臨床照護面向，真正將實證醫學的過程與成果，體現於病患照護的價值。

藥師接受實證醫學培訓成果，從近3年藥師參與人數以及競賽表現、參與組別的廣度(表一至表三)，可以看出競賽的培訓內容已轉化為教學能量，建立PGY或UGY藥師對於實證醫學的認知與基礎，強化藥事照護技能與解決問題

的能力。透過持續向下紮根，逐步將實證訓練成果發揮在臨床照護應用，競賽成績由用藥組金獎、臨床組金獎、菁英組金獎，延伸至臨床應用組金獎。期許全體藥師持續透過實證手法，精進藥事照護提升醫療品質。

由臨床藥事照護走向實證轉譯

蕭淑珍

高雄長庚紀念醫院臨床藥學科

評估與解決用藥相關問題是臨床藥師日常的工作之一，2017年高雄長庚藥劑部以「導入實證醫學探討建置Valproate與Carbapenem類抗生素交互作用提示機制改善成效」為主題，榮獲第18屆醫療品質獎「實證醫學類臨床運用組」金獎，其根基便是由日常的臨床藥事照護開始奠定的。

藥師於臨床藥事照護過程中，發現病患若同時併用此兩類藥品，會因藥物交互作用導致valproic acid血中濃度偏低，致使癲癇再發作，在集結回溯性病例系列研究結果後，由高雄院區藥劑部提案，經藥委會決議後，自2013年起，已於全體系醫囑開方系統上線提示，但於近幾年之臨床觀察，發現仍陸續有類似案例，為保障病患用藥安全，幾經努力之下，再依仿單標示將valproate與meropenem併用列為使用禁忌(管制同時開方)，同時進一步蒐集更多的臨床研究證據，提醒臨床醫療人員正視valproate與carbapenem類抗生素併用對癲癇患者臨床結果產生的不良影響，以及監控建議。

從表一至表三的獲獎記錄與事蹟，可知近年來藥劑部門屢次以不同主題於各領域獲獎，

對於藥師將日常工作成果轉為醫療品質具體改善的努力，無疑是最大肯定。

模式，並獲社會各界的肯定與表揚（表四，服務貢獻榮譽事蹟；表五，院內獲獎表揚事蹟）。

多元藥事服務— 就從資訊創新應用齊步走

龐琇綾

高雄長庚紀念醫院藥劑科

在台灣海洛因成癮個案可接受衛生福利部提供的美沙冬減害治療，為能精確控管美沙冬使用量、了解戒癮成效，我們從美沙冬給藥的流程做進一步的精實介入，透過高雄長庚補助的跨院校合作計畫，開發「美沙冬給藥及時管理系統應用程式」。

以雲端運算概念整合美沙冬給藥管理作業系統，透過智慧手機 APP 可以即時上傳給藥劑量資料於雲端資料庫，提供美沙冬團隊人員即時檢測給藥正確性、加速核對作業以及減少誤差值，不僅落實投藥劑量的準確性，更可有效率地執行美沙冬給藥並兼顧庫存管理作業。

此項創新作法在 2017 年分別獲市府與同儕醫院的認可，將可外推其他醫療機構並供政府擬定管理政策之參考；此外，食藥署對於藥師積極推動反毒以及長期的宣導正確用藥的貢獻也提出多項表揚。藥師本著同理心，設想社會大眾的需求，實踐 PDCA(plan, do, check, action) 於日常藥事作業，突破現況、結合創新思維與資訊科技的運用，將能提供更多元化藥事服務

「e」點書就通— 打造學習與教學的互動系統

龐琇綾

高雄長庚紀念醫院藥劑科

醫院藥事技能的傳承是長庚藥師的職責之一，為協助藥師在工作之餘能持續精進藥事照護技能，數位化學習被認為有效方式之一。長庚醫院也透過專案計劃推動了許多數位化學習方式，例如數位化學習(e-learning)、互動式電子書平台（長庚醫學 e-book），不僅提供各職類同仁線上學習機會，也鼓勵師資人員教學技能與教具創新。開設「互動式電子書的製作課程」讓大家輕鬆的學習如何製作電子書，也經由專家的技巧指導，就可製作與平時衛教相關或是提升專業課程的電子書，請參考表六、最佳優良教師與教學創新的獲獎藥師，可以看出藥師的巧思與源源不絕的創意。

我們獲得高雄長庚教學型研究補助，除了互動式「e」化學習，將搭配數位化履歷 (e-portfolio)，結合教學、學習歷程與學習評估於同一系統上，透過系統記錄每位藥師的學習過程與成效，讓資料收集更有效率，預期可作為提升學習成效的重要工具。

表一、全國性醫療品質實證醫學競賽 (依序年代的競賽組別與得獎名次)

獎項名稱	組別	院區	得獎名次	參與藥師	
醫院評鑑暨醫療品質策進會					
2017 年第 18 屆 醫療品質獎實證醫學類	文獻查證新人組	嘉義	佳作	蔡宜璇	
		高雄	潛力獎	蔡孟軒 洪婉瑄	
	文獻查證臨床組(北區場)	基隆	金獎	王國倫	
		基隆	銅獎	劉賢德	
		高雄	銅獎	吳承誌、王詩瑋	
		嘉義	潛力獎	蔡盈億	
	文獻查證菁英組	高雄	銅獎	吳承誌、王詩瑋	
		高雄	潛力獎	蘇建豪	
	2016 年第 17 屆 醫療品質獎實證醫學類	文獻查證新人組	基隆	金獎	張雅庭、蔡雨駒
		文獻查證用藥組	高雄	銀獎	吳承誌、王詩瑋
林口			潛力獎	李淨芬、黃素慧	
嘉義			佳作	張美枝	
文獻查證臨床組		基隆	銀獎	邵時傑	
		高雄	銅獎	吳承誌	
文獻查證菁英組		高雄	銅獎	蘇建豪	

2015年第16屆 醫療品質獎實證醫學類	文獻查證用藥組	林口	潛力獎	陳家揚
		林口	銀獎	黃致云、林秋滿
	文獻查證臨床組	基隆	銅獎	邵時傑
		林口	潛力獎	黃雅蓮
		高雄	金獎	吳承誌
		高雄	銀獎	蘇建豪
文獻查證菁英組	嘉義	潛力獎	翁玟雯	
	教學技能創新			
2017年SNQ國家品質標章-醫院醫事服務組	「學貫中西-建構創新中藥教學模式與優質學習環境」	嘉義	標章認證	嘉義藥劑科中藥組
2017年臨床醫事人員訓練成果暨教學博覽會	海報競賽	嘉義	海報優等獎	許志明、謝智程、林育昱
2016健康照護聯合學術研討會	論文競賽	嘉義	海報人氣獎	許志明、謝智程、林稜傑、林育昱
2016年第17屆醫療品質獎智慧醫院	教學研究組	高雄	銀獎	康玉嬋、王嘉珍、許育涵、李浩銓
台灣實證醫學學會				
2017台灣實證醫學學會	優良海報評選	基隆	佳作	王國倫
		台北	佳作	尤若綺
2017全國實證健康照護	「Cochrane review 改變了我的行動」徵文比賽	林口	佳作	游佳玲、江俐慧、蔡慈貞
2016全國實證健康照護	「考科藍話家常」徵文比賽	林口	金獎	游佳玲、江俐慧、陳琦華
	「圖像視覺輔助解說工具」	高雄	銅獎	王詩瑋
2015全國實證醫學學會	「證據幫幫忙!!」神探比賽	基隆	銀獎	邵時傑
		高雄	金獎	蘇建豪、蔡佳真
	「最佳問題情境」設計競賽	高雄	銅獎	蘇建豪、蔡佳真

表二、全院實證醫學競賽 (依序年代與由北至南院區)

年度	獎項名稱	院區	得獎名次	參與藥師
2017	全院性實證醫學競賽	基隆	第二名	宋依倩、鄭仲涵
	全院性實證醫學競賽	基隆	第三名	林憶涵、王國倫
	全院性實證醫學競賽用藥組	林口	第一名	蘇煜尊、陳彥儒
	全院性實證醫學競賽	嘉義	第三名	陳柏帆、李怡萱、陳詩涵
	全院性實證醫學競賽	嘉義	佳作	蔡盈億、邱瓊嬋、蔡宜璇
	全院性實證醫學競賽進階組	高雄	第一名	李佩樺、王詩瑋、方瑄蔚
	全院性實證醫學競賽用藥組	高雄	第三名	童郁琇、洪婉瑄、蔡孟軒
2016	全院性實證醫學競賽	基隆	第三名	李儀慧、楊惠瑄
	全院性實證醫學競賽用藥組	高雄	第一名	簡紹紋、吳承誌、張淑玲
	全院性實證醫學競賽用藥組	高雄	第三名	王詩瑋、孫偉慈、楊凱婷
2015	全院性實證醫學競賽初階組	基隆	第一名	邵時傑、許葦莉
	全院性實證醫學競賽初階組	基隆	第三名	謝伯豪、張雅庭
	全院性實證醫學競賽進階組	高雄	第一名	洪照輝
	全院性實證醫學競賽進階組	高雄	第二名	陳秋如、李浩銓
	全院性實證醫學競賽用藥組	高雄	第三名	陳一伶

表三、實證應用、創新與轉譯研究 (依序年代與獎項)

年度	獎項名稱	院區	獎項	參與藥師
2017	SNQ 國家品質標章-醫院醫事服務組 (主辦:社團法人國家生技醫療產業策進會)	高雄	標章認證	高雄藥劑部
	第18屆醫療品質獎實證醫學類- 臨床運用組 (主辦:醫院評鑑暨醫療品質策進會)	高雄	金獎	吳承誌、王詩瑋、蕭淑珍、 王郁青
	第18屆醫療品質獎主題類- 主題改善菁英組 (主辦:醫院評鑑暨醫療品質策進會)	高雄	金獎	李榮明
2016	第一屆醫療品質改善競賽-建構健康照護相關性肺炎 整合性照護流程(主辦:台灣醫療品質協會)	基隆	銀獎	陳佳亮/胸腔科綠肺園
	E起守護化療用藥安全	嘉義	標章認證	嘉義藥劑科
	第17屆醫策會醫療品質獎 (主辦:醫院評鑑暨醫療品質策進會))	基隆	潛力獎	陳玉瑩、吳銀祝、陳信凱、 張芮綺、王韻茹
2015	2015年抗生素管理計畫認證醫院 (負責單位:衛福部疾病管制署)	基隆	符合	羅嘉盈、林麗梅
	經濟部工業局第28屆全國團結圈競賽 (主辦:經濟部工業局)	桃園	桃園 區會長獎	湯怡芬、毛箴言、李鳳玲、 李慧珠、陳貴福、劉佩如、 陳彥霖、顏裕哲、徐瑞攻
	第16屆醫療品質獎主題類- 主題改善組 (主辦:醫院評鑑暨醫療品質策進會)	林口	潛力獎	吳智遠、于心潔、蘇煜尊、 彭智誠、官于靖、曾琨華、 陳惠玉、盧志魁
		高雄	潛力獎	林雅恩、劉偉祥、黃雪美
國內外學術研討會				
2017	2017 台灣臨床藥學會學術研討會論文競賽	台北	壁報發表第三 名	林子鈺
2016	2016 International Pharmaceutical Federation (FIP, 世界 藥學年會)	林口	壁報論文醫院 藥局組-首獎	黃致云、李嘉惠、鄧新棠、 陳家揚
	2016 台灣臨床藥學雜誌年度優良文章案例報告	高雄	第一名	陳怡瑾、郭光哲、陳文嘉、 林雅玲、李榮明
	2016 ISQua (International Society for Quality in Healthcare) International Conference	高雄	Best Quality Improvement Poster	許茜甯
2015	2015 台灣臨床藥學會學術研討會論文競賽	林口	壁報發表第一 名	鄭雅芳
		高雄	口頭發表第一 名	許茜甯
	2015 ISPE 9th Asian Conference on Pharmacoepidemiology	高雄	Rising Star Award	許茜甯
	2015 台灣臨床藥學會優秀投稿機構	高雄	學術優良獎	高雄藥劑部
院內研究獎勵				
2017	研究成果臨床應用獎勵	嘉義	第一名	戴俊典
2016	研究成果臨床應用獎勵	高雄	佳作	蕭淑珍
	醫事人員論文獎勵	高雄	佳作	邱春吉
2015	研究成果臨床應用獎勵	高雄	第一名	陳一伶
專利:「自動包裝機補藥條碼稽核系統」(林口長庚陳惠玉), 專利編號(09211168)				

表四、服務貢獻榮譽事蹟(依序由北至南院區)

年度	主辦單位	獎項	院區	獲獎藥師
各地組織團體				
2017	台北市藥師公會	醫院年輕優良藥師	台北	鄧惠珉、黃竹君
2015	工商時報	台灣服務業大評鑑-服務尖兵個人獎	台北	李慧容
2017	桃園市衛生局	整合型高齡友善藥事服務計畫-藥事服務貢獻獎	林口	林口藥劑部
2015	桃園市衛生局	整合型高齡友善藥事服務	林口	林秋滿
2015	桃園藥師公會	績優藥師	林口	李嘉惠、林秋滿
2017	嘉義縣藥師公會	醫院優良藥師	嘉義	林佩姿、汪品瑜
2017	高雄市衛生局	「開發美沙冬給藥及時管理系統應用程式」提供美沙冬替代治療醫院運用	高雄	龐琇綾
2017	高雄市藥師公會	讀書會課程演講	高雄	龐琇綾
2017	國立成功大學醫學院附設醫院	參訪臨床藥學科感謝狀	高雄	高雄藥劑部
2017	高雄市長立凱旋醫院	藥癮戒治機構暨替代治療執行標準學習參訪活動	高雄	高雄藥劑部
2017	Truven health analytics	感謝狀	高雄	吳承誌
2017	Pharmixperience	研究所分享工作坊演講感謝狀	高雄	吳承誌
全國政策與臨床藥學會				
2015	衛福部食藥署	「校園正確用藥教育計畫」績優藥師	林口	陳偉立、陳惠玉、李嘉惠、黃致云、陳家揚、蕭琇文、賴冠好
2015	衛福部健保署	正確用藥資源中心-熱忱勤敏獎盃	林口	林口藥劑部
2016	衛福部食藥署	「校園正確用藥教育計畫」績優藥師	嘉義	陳政圻、戴俊典、林慧媚、黃雅淇、邱瓊嬋、沈政翰
2016	衛福部健保署	健康 21 新紀元-健康快樂逗陣走	嘉義	林佩姿、陳雅真、蔡盈億、張堯婷、謝于華
2016	衛福部健保署	用藥五大核心宣導、拒菸拒酒拒檳榔宣導-過路國小偏鄉社區	嘉義	黃雅淇
2017	衛福部食藥署	積極推動反毒暨正確使用鎮靜安眠藥教育宣導	高雄	李炳鈺
2017	臺灣臨床藥學會	擔任講師感謝狀	高雄	吳承誌
2016	衛福部食藥署	「校園正確用藥教育計畫」績優藥師	林口	陳家揚
2016	臺灣臨床藥學會	年度優良服務獎	高雄	劉淑貞、龐琇綾、溫軒琳
2016	衛福部食藥署	「校園正確用藥教育計畫」績優藥師	高雄	李淑媚、龐琇綾、郭姮均、蔡淑貞
2015	衛福部食藥署	「校園正確用藥教育計畫」績優藥師	高雄	龐琇綾、蔡淑貞、郭姮均
2015	衛福部健保署	正確用藥資源中心-熱忱勤敏獎盃	高雄	高雄藥劑部
2015	衛福部健保署	運用健保雲端藥歷系統提升用藥品質創意競賽-醫學中心與區域醫院,第一名	高雄	高雄藥劑部

表五、院內獲獎表揚事蹟(依序由北至南院區)

年度	獎項名稱	院區	名次	獲獎藥師
2017	第九屆紀念王創辦人永慶先生國際研討會	基隆	佳作	謝巧萍、陳怡樺、陳惠玉、陳玉瑩
2017	最佳服務優良人員	基隆	最佳	黃玉珠
2017	106年院內醫療品質競賽	基隆	佳作	吳銀祝、劉秀真、董潔華、謝坤霖、許韋莉、黃玉珠
2017	最佳服務優良人員	基隆	優良	廖思嘉、蔡佳純
2016	基隆長庚醫院31週年院慶盃-籃球競賽	基隆	亞軍	林延戰、郭又齊、陳琮曉、盧致云
2016	品管圈競賽	基隆	第三名	陳怡伶
2015	最佳服務優良人員	基隆	最佳	陳信凱
2015	最佳服務優良人員	基隆	優良	陳郁彬、陳治宜、陳虹廷
2015	最佳服務優良人員	台北	優良	張曼君、王永君
2016	最佳服務優良人員	台北	最佳	邱杏娟
2016	最佳服務優良人員	台北	優良	高定儀
2017	最佳服務優良人員	台北	最佳	李慧容
2017	最佳服務優良人員	台北	優良	王德正
2015	最佳服務優良人員	桃園	優良	林懋嘉
2017	106年基層主管訓練	林口	特優專案-第二名	游佳玲
2017	106年基層主管訓練	林口	特優專案-第三名	李俊緯、周心怡
2017	最佳服務優良人員	林口	最佳	許昭玲
2017	最佳服務優良人員	林口	優良	李育樺、張幸滿、賴彥寬、王筱君
2016	最佳服務優良人員	林口	最佳	郭又綺
2016	最佳服務優良人員	林口	優良	陳韋均、吳幸玲、楊麗華、陳怡芹
2015	最佳服務優良人員	林口	最佳	謝宛玲
2015	最佳服務優良人員	林口	優良	黃致云、王巧玲、呂哲維、林姿吟
2017	優良服務人員	嘉義	最佳	蔡騰輝
2017	優良服務人員	嘉義	優良	邱瓊燁
2016	優良服務人員	嘉義	優良	彭靖芳、吳偉碩
2015	服務禮儀訓練競賽	嘉義	第三名	陳雅真
2015	優良服務人員	嘉義	優良	馬雅茹、汪品瑜、顏宇寬
2017	高雄長庚「HFMEA與精實醫療專案成果發表」HFMEA團隊	高雄	第二名	高雄長庚醫院藥劑部、外傷科
2017	高雄長庚「HFMEA與精實醫療專案成果發表」精實醫療團隊	高雄	潛力獎	高雄長庚醫院藥劑部
2017	自殺防治標語票選競賽	高雄	第一名	高惠珍
2017	自殺防治標語票選競賽	高雄	第二名	劉春蘭
2017	自殺防治標語票選競賽	高雄	佳作	雷建邦
2017	醫學倫理暨人文醫學讀書心得徵文競賽中文心得其他醫事人員組	高雄	第三名	洪婉瑄
2016	醫學倫理暨人文醫學讀書心得徵文競賽中文心得其他醫事人員組	高雄	第二名	方瑄蔚
2017	優良服務人員	高雄	最佳	蔡淑貞
2017	優良服務人員	高雄	優良	黃進興、王靖文、黃麗巧、吳如央
2016	優良服務人員	高雄	最佳	高惠珍
2016	優良服務人員	高雄	優良	李淑媚、莊欣恬、王永明、鄭瓊婉
2015	優良服務人員	高雄	最佳	許育涵

表六、最佳優良教師與教學創新(依序由北至南院區)

年度	獎項名稱	院區	得獎名次	獲獎藥師
優良教師				
2017	牙醫及各醫事職類最佳教師及優良教師	基隆	最佳教師	李儀慧、謝巧萍
2015	醫事職類之實習學生優良教師	基隆	優良教師	陳佳亮、邵時傑、劉秀真
2015	牙醫及其他醫事類兩年期受訓學員優良教師	基隆	最佳教師	羅嘉盈、吳麗珠
2015	牙醫及各醫事職類優良教學榮譽教師	基隆	第3年榮譽教師	董潔華
2017	醫師及醫事類優良教師	台北	最佳教師	邱碧玲
2015	優良教師選拔	台北	最優教師	李慧容
2016	醫師及醫事職類優良教師	林口	最佳教師	江俐慧
2016	醫師及醫事職類優良教師	林口	優良教師	鄒惠霞
2017	醫師及醫事職類優良教師	林口	優良教師	侯明慶
2017	醫師及醫事職類優良教師	嘉義	最佳教師	林慧媚
2016	牙醫及其他醫事類兩年期受訓學員優良教師	嘉義	最佳教師	柳文偉
2016	醫師及醫事類實習生指導最佳教師	嘉義	最佳教師	林佩姿、邱瓊華
2017	優良教學成效教師	高雄	優良教師	康玉嬋、李淑媚、柯婷榕
2016	優良教學成效教師	高雄	優良教師	王嘉珍、黃琇月、李佩樺
2015	優良教學成效教師	高雄	優良教師	許育涵
教學創新				
2016	「SimMAGIC eBook 互動式多媒體電子書競賽」	基隆	冠軍	謝巧萍、陳怡樺
2016	臨床醫事人員培訓計畫之受訓學員「學習歷程檔案紀錄」	基隆	亞軍	許韋莉
2016	臨床醫事人員培訓計畫之受訓學員「學習歷程檔案紀錄」	基隆	佳作	蔡雨駒、高毓穗
2015	數位教學教材設計及運用競賽	台北	第二名	黃竹君、黃筠婷、梁語庭、林惠玉、吳智遠
2015	臺灣臨床藥學會「感冒藥不藥,藥師最知道」衛教短片評選	林口	佳作	林口藥劑部
2016	教學創新應用競賽	嘉義	第一名	陳雅真、張美枝、林佩姿
2016	臨床醫事人員培訓計畫之受訓學員「學習歷程競賽活動」	嘉義	第二名	李昭儀
2016	臨床醫事人員培訓計畫之受訓學員「學習歷程檔案紀錄」	嘉義	人氣獎	李昭儀
2016	創意教學策略競賽	高雄	佳作	劉淑貞、蔡淑貞、簡紹紋、王嘉珍、楊凱婷、錢怡文、許育涵、蕭國紹、許雯晴、方瑄蔚
2015	臺灣臨床藥學會「感冒藥不藥,藥師最知道」衛教短片評選	高雄	第二名:	蔡淑貞、蕭國紹、楊凱婷、方瑄蔚
2015	數位教學工具書製作競賽	高雄	優選	梁志豪、許雯晴
2015	醫學教育海報競賽中文組	高雄	第三名	王嘉珍