



## 新一代治療人類免疫缺乏病毒感染的**第一線用藥**：

### 四合一單藥錠 **Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide**

蘇純儀

基隆長庚紀念醫院藥劑科

#### 前言

自從 1996 年開始使用高效能抗愛滋病毒療法 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 治療第一型人類免疫缺乏病毒 (human immunodeficiency virus type 1, HIV-1) 感染，可有效降低血漿病毒量、提高 CD4 淋巴球數目，大幅降低相關的伺機性感染與死亡風險，及減少 HIV-1 傳染他人的機率。感染人類免疫缺乏病毒已成為一種慢性病，使用 HAART 仍然無法完全治癒與根除病毒，病人需終身服藥以控制病情；若服藥不規律且遵囑性不佳，易導致病毒出現抗藥性，提高治療的難度與複雜性<sup>[1]</sup>。HAART 一般以兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑 (nucleoside reverse-transcriptase inhibitor, NRTI) 為治療骨幹 (backbone)，搭配一種非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor, NNRTI) 或蛋白酶抑制劑 (protease inhibitor, PI) 或嵌合酶鏈轉移抑制劑 (integrase strand transfer inhibitor, INSTI) 為基底 (base)。

根據 Nachega 等人研究，共納入 19 篇隨機對照試驗 (randomized controlled trial) 進行統合分析 (meta-analysis)，發現服用抗愛滋病毒藥品顆粒數較多的病人，其服藥之遵囑性較低 ( $p=0.004$ ) 且愛滋病毒的抑制效果也較差 ( $p<0.0001$ )<sup>[2]</sup>。因此，近年來將三種治療藥物合併成單藥錠處方 (single-tablet regimen, STR) 為藥物開發的主要方向，目的為改善服用次數頻繁與顆粒數多的問題，每日僅須服用一粒藥物，對於提高患者服藥的遵囑性與持續性，皆能產生明顯的正面效果<sup>[3]</sup>。

全世界第一個單藥錠處方藥物為合併 efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (EFV/FTC/TDF)，商品名稱為 Atripla<sup>®</sup>，於 2006 年經美國食品藥物管理局 (US Food and Drug Administration, FDA) 核准治療 HIV-1 感染；之後陸續有其他單藥錠處方藥物經美國 FDA 核准上市，2011 年為 rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (RPV/FTC/TDF)，商品名稱 Complera<sup>®</sup>；2012 年為 elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (EVG/COBI/FTC/TDF)，商品名稱 Stribild<sup>®</sup>；2014 年則有 dolutegravir/abacavir/lamivudine (DTG/ABC/3TC)，商品名稱 Triumeq<sup>®</sup><sup>[4]</sup>。

EVG/COBI/FTC/TDF (Stribild<sup>®</sup>) 尚未於台灣上市，其餘三種單藥錠處方，根據台灣疾病管制署之「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」，皆已列為第一線推薦處方 (recommended first line)<sup>[5]</sup>。

TDF 對於抑制 HIV 病毒療效顯著，為治療指引推薦之第一線處方用藥，然而自從 2001 年開始，陸續有案例報告使用 TDF 引起急性腎毒性的不良反應，包括近端腎小管損傷與 Fanconi syndrome 等<sup>[6]</sup>。根據 AIDS Clinical Trials Group A5224s 的研究顯示，合併使用 TDF/FTC 的受試者，與使用 ABC/3TC 相比，在第 96 週時，脊椎與髖骨之骨密度顯著下降 ( $p=0.004$ ,  $p=0.024$ )<sup>[7]</sup>。

TAF 與 TDF 皆為 tenofovir 的前驅藥 (prodrug)，TAF 可滲透進入細胞，經組織蛋白酶 (cathepsin A) 水解後，可增加在血漿內的穩定度；因此與 TDF 相比，TAF 在周邊血液單核球

中 (peripheral blood mononuclear cell) 能達到較高的 tenofovir 濃度<sup>[8]</sup>。

EVG/COBI/FTC/TAF, 商品名稱 Genvoya®, 為第一個含有 TAF 的單藥錠處方, 於 2015 年經美國 FDA 核准上市<sup>[9,10]</sup>, 於 2017 年納入台灣疾病管制署「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」, 為第一線推薦處方之一<sup>[5]</sup>。本文將針對此四合一單藥錠之藥品特性、臨床療效、藥物交互作用與安全性等, 進行文獻回顧與探討。

#### 四合一單藥錠 EVG/COBI/FTC/TAF 介紹

Genvoya® 每粒膜衣錠的主成分包括 EVG 150 毫克、COBI 150 毫克、FTC 200 毫克、TAF 10 毫克。臺灣目前核准適應症為感染第一型人類免疫缺乏病毒且尚未對嵌入酶抑制劑類藥品、FTC 或 tenofovir 產生抗藥性突變的成年或青少年 (12 歲(含)以上且體重至少 35 公斤) 病人<sup>[11]</sup>。根據最新的臨床試驗結果, 美國 FDA 更新核准適應症為感染第一型人類免疫缺乏病毒的成人或兒童且體重至少 25 公斤; 為未接受過治療之患者, 或已接受治療且達穩定病毒抑制 (HIV RNA 小於 50 copies/mL) 至少 6 個月, 而欲轉換藥物者, 無藥物治療失敗史, 且未檢測出對此藥之任一成分產生抗藥性突變<sup>[10]</sup>。Genvoya® 使用方式為隨餐服用, 每日一次, 每次一粒。腎功能不全者, 當 creatinine clearance (CrCl)  $\geq$  30 mL/min 不需要調整劑量, 但 CrCl < 30 mL/min 者, 其臨床資料不足, 故不建議使用。對於輕度 (Child- Pugh Class A) 或中度 (Child- Pugh Class B) 肝功能不全者, 不需調整使用劑量; 但嚴重肝功能不全者 (Child- Pugh Class C) 尚無資料。老年人使用不需調整劑量。目前針對小於 6 歲且體重低於 25 公斤小兒的安全性及有效性並無臨床資料<sup>[10]</sup>。

#### 作用機轉

TAF 與 FTC 皆為核苷酸反轉錄酶抑制劑, 兩者在細胞內磷酸化後, 分別形成 tenofovir 二磷酸與 emtricitabine 三磷酸, 再藉由 HIV 反轉錄酶與病毒 DNA 結合, 造成 DNA 鏈終止, 抑制 HIV 複製。EVG 是嵌入酶鏈轉移抑制劑, 可防止 HIV-1 DNA 嵌入宿主基因體 DNA, 進而阻止 HIV-1 感染擴大。COBI 對 HIV-1 並無抗病毒活性, 作用為藥物動力學增強劑, 因抑制 CYP3A 的代謝作用, 而增加 EVG 暴露量<sup>[10]</sup>。

#### 臨床試驗結果

在兩個隨機雙盲的第三期臨床試驗 (GS-US-292-0104 與 GS-US-292-0111), 共收錄 1,733 位感染 HIV-1 且不曾接受過治療的病人, 年齡為 18-76 歲, 男性佔 85%, 比較 EVG/COBI/FTC/TA (n=866) 和 EVG/COBI/FTC/TDF (n=867) 兩種四合一單藥錠, 於第 144 週時, HIV-1 RNA < 50 copies/mL 之人數比例, EVG/COBI/FTC/TAF (84.2%) 顯著優於 EVG/COBI/FTC/TDF (80.0%) (95% CI: 0.6%-7.8%)。臨床試驗結果參考表一<sup>[12-14]</sup>。

在第三期臨床試驗 (GS-US-292-0109), 共收納 1,436 位使用 TDF 藥品組合治療且病毒量抑制穩定 (HIV-1 RNA < 50 copies/mL 需至少六個月) 之受試者, 年齡介於 21 至 77 歲, 以 2 比 1 的比例隨機分派, 實驗組為使用 EVG/COBI/FTC/TAF (n=959); 對照組則維持使用含 TDF 之藥物組合治療 (n=477)。於第 48 週時, 分析 HIV-1 RNA < 50 copies/mL 之人數比例, 使用 EVG/COBI/FTC/TAF 的組別 (97%) 顯著高於維持原來治療組合組別 (93%) (調整後差異為 4.1%, 95% CI: 1.6-6.7)<sup>[15]</sup>。

在第三期臨床試驗 (GS-US-292-0112), 共收納 242 位輕中度腎功能不全病人 (eGFR 介於 30-69 mL/min), 且已達病毒抑制 (HIV-1 RNA 小於 50 copies/mL) 至少六個月; 年齡介於 24-82 歲。受試者將 HIV-1 治療藥物轉換為 EVG/COBI/FTC/TAF, 於第 48 週時, 有 92% (222/242) 病人的 HIV-1 RNA 仍維持低於 50 copies/mL; 而第 96 週與第 144 週時, 則分別為 88% 與 83.1%<sup>[10,16-17]</sup>; 研究顯示輕中度腎功能不全者使用 EVG/COBI/FTC/TAF 不需調整劑量且具臨床療效。

在 Gaur 等人的小型臨床試驗 (GS-US-292-0106), 共納入 50 位未接受過治療的 HIV-1 病人, 年齡介於 12-18 歲。以 EVG/COBI/FTC/TAF 治療 48 週, 分析此族群病人體內的病毒反應率, 與感染 HIV-1 未接受過治療的成年病人相似, 92% (46/50) 病人達到 HIV-1 RNA 低於 50 copies/mL<sup>[18]</sup>。Natukunda 等人, 納入 23 位受試者, 年齡介於 6-11 歲, 體重至少 25 公斤, 已接受過治療且達穩定病毒抑制 (HIV-1 RNA < 50 copies/mL 需至少六個月); 轉換藥物為 EVG/COBI/FTC/TAF, 於第 24 週時, 所有病人之 HIV-1 RNA 皆維持小於 50 copies/mL<sup>[19]</sup>。

Gallant 等人, 進行小型第三期臨床試驗



(GS-US-292-1249)，針對合併感染 HIV-1 與慢性 B 型肝炎病毒的成人，需接受過抗愛滋病毒治療，維持病毒抑制效果 (HIV-1 RNA 小於 50 copies/mL) 至少六個月，評估轉換藥物為 EVG/COBI/FTC/TAF 的療效與安全性。共收錄 72 位受試者，在試驗第 48 週時，有 91.7% 的病人仍維持 HIV-1 RNA < 50 copies/mL，及達到 HBV DNA < 29 IU/mL 的效果<sup>[20]</sup>。使用 EVG/COBI/FTC/TAF 治療合併感染 HIV-1 與慢性 B 型肝炎病毒，且未曾接受治療病人的臨床資料有限。目前 EVG/COBI/FTC/TAF 仍未核准使用於治療合併感染 HIV-1 與慢性 B 型肝炎病毒，其安全性與療效尚未確立；建議在開始治療前，應先檢驗病人是否患有慢性 B 型肝炎病毒感染症<sup>[10]</sup>。

### 抗藥性

根據第三期臨床試驗資料 (GS-US-292-0104 與 GS-US-292-0111)，分析 EVG/COBI/FTC/TAF 組別與 EVG/COBI/FTC/TDF 組別，其抗藥性突變發生率皆為 1.4%；EVG/COBI/FTC/TAF 組別中，產生抗藥性突變點包括反轉錄酶的 M184V/I、K65R/N，嵌合酶的 T66T/A/I/V、E92Q、Q148Q/R、N155H；而 EVG/COBI/FTC/TDF 組別中，其 HIV-1 抗藥性突變點包括反轉錄酶的 M184V/I、K65R/N、L210W，以及嵌合酶的 E92Q/V、Q148R、N155H/S<sup>[10,14]</sup>。

### 安全性

根據第三期臨床試驗 (GS-US-292-0104 與 GS-US-292-0111) 報告，服用 EVG/COBI/FTC/TAF 治療的病人，最常出現的不良反應為噁心 (15%，11%)、腹瀉 (17%，7%) 以及頭痛 (14%，6%)<sup>[12,14]</sup>。

COBI 會抑制腎小管分泌肌酸酐，研究顯示，於治療第二週時，血清肌酸酐會增加<sup>[10]</sup>。根據第 144 週之臨床試驗報告 (GS-US-292-0104 與 GS-US-292-0111)，評估受試者腎絲球過濾率之中位數值與基礎值比較，使用 EVG/COBI/FTC/TAF 者 (-1.6 mL/min)，其差異顯著低於使用 EVG/COBI/FTC/TDF (-7.7 mL/min) ( $p < 0.001$ )<sup>[14]</sup>；在 TDF 組別中，總計有 12 位病人，因發生血清肌酸酐數值上升、近端腎小管病變等腎功能不良事件而停用藥物，然而 TAF 組別則無<sup>[13-14]</sup>。然而，在 96 週時的臨床試驗報告 (GS-US-292-0112)，使用 EVG/COBI/FTC/TAF 組別者，共有 5 位病人，因腎功能惡化而停用治療藥

物；建議處方 EVG/COBI/FTC/TAF 時，仍應於使用前、開始治療及治療期間，適時監測腎功能變化，包括血清肌酸酐、腎絲球過濾率、尿糖、尿蛋白、血磷等<sup>[10,17]</sup>。

經由雙能量 X 光吸收儀 (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) 分析結果顯示，在 144 週治療後，EVG/COBI/FTC/TAF 降低骨質密度的幅度要小於 EVG/COBI/FTC/TDF，髖骨與腰椎的平均變化分別為 -0.8% vs -3.4% ( $p < 0.001$ ) 及 -0.9% vs -3.0% ( $p < 0.001$ )<sup>[14]</sup>。

檢測使用 EVG/COBI/FTC/TAF 受試者的空腹血脂肪參數，如總膽固醇 (total cholesterol)、高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein)、低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein)、三酸甘油酯 (triglyceride)，於第 144 週時，其中位數數值的增加皆高於使用 EVG/COBI/FTC/TDF ( $p < 0.001$ )；而總膽固醇對高密度脂蛋白比值的中位數 (第一四分位數，第三四分位數) 變化，EVG/COBI/FTC/TAF 組別為 0.2 (-0.3, 0.7)，EVG/COBI/FTC/TDF 組別則為 0.1 (-0.4, 0.6)，兩組有顯著差異 ( $p = 0.006$ )<sup>[10,14]</sup>。

### 藥物交互作用

含鎂或鋁的制酸劑，因腸胃道內的螯合反應，會降低 EVG 的血漿濃度，此兩種藥物併服時，應間隔至少 2 小時。EVG 主要經由 CYP3A 代謝，合併使用會誘導或抑制 CYP3A 的藥品會影響 EVG 的暴露量；EVG 可能會誘導 CYP2C9 及 uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT)，因此降低經由這些酵素代謝的藥品血中濃度。COBI 是 CYP3A 的強效抑制劑、CYP3A 的受質、弱效的 CYP2D6 抑制劑；也是下列運輸蛋白的抑制劑，包括 P-glycoprotein (P-gp)、breast cancer resistance protein (BCRP)、organic anion transporting polypeptide (OATP1B1 與 OATP1B3)。TAF 是經由 P-gp 與 BCRP 運輸，對 P-gp 與 BCRP 活性有強力影響的藥品，會改變 TAF 的吸收；合併使用 COBI 150 毫克與 TAF 10 毫克，會增加 TAF 的生體可用率至相當於單獨投與 TAF 25 毫克。FTC 不是人類 CYP 酶的抑制劑，與其他藥品之間，因為 CYP 代謝途徑而產生交互作用的可能性低<sup>[10]</sup>。

**結論**

EVG/COBI/FTC/TAF 為第一個含有 TAF 的四合一單藥錠，可以做為未曾接受過治療的 HIV-1 感染者的第一線用藥；對於病毒抑制穩定的病人，也可做為轉換處方的選擇之一。臨床試

驗顯示其抑制 HIV-1 的療效不劣於 EVG/COBI/FTC/TDF，長期服用耐受性佳，對於腎功能與骨質密度的影響較小，但可能增加血脂肪數值，未來仍需有進一步的研究，評估心血管疾病的風險。

**表一 臨床試驗 GS-US-292-0104 及 GS-US-292-111 於 48 週及 144 週時之療效**

	48 週：294-377 天		144 週：966-1049 天		
	elvitegravir/ obicistat/ emtricitabine/ tenofovir alafenamide (n=866)	elvitegravir/ obicistat/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (n=867)	elvitegravir/ obicistat/ emtricitabine/ tenofovir alafenamide (n=866)	elvitegravir/ obicistat/ emtricitabine/te nofovir disoproxil fumarate (n=867)	
HIV-1 RNA < 50 copies/mL	92%	90%	84.2%	80.0%	
治療結果差異	2.0% (95% CI:-0.7% to 4.7%)		4.2% (95% CI:0.6% to 7.8%)		
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL	4%	4%	5%	4%	
無 48 週、96 週或 144 週的病毒學資料	4%	6%	11%	16%	
因不良反應或死亡而停藥	1%	2%	1%	3%	
因其他原因停藥，且最近一次的 HIV-RNA < 50 copies/mL	2%	4%	9%	11%	
未停藥，但無檢測數據	1%	<1%	1%	1%	
各族群中，HIV-1 RNA < 50 copies/mL 的比例					
年齡	< 50 歲	716/777 (92%)	680/753 (90%)	647/777 (83%)	602/753 (80%)
	≥ 50 歲	84/89 (94%)	104/114 (91%)	82/89 (92%)	92/114 (81%)
性別	男	674/733 (92%)	673/740 (91%)	616/733 (84%)	603/740 (81%)
	女	126/133 (95%)	111/127 (87%)	113/133 (85%)	91/127 (72%)
人種	黑人	197/223 (88%)	177/213 (83%)	168/223 (75%)	152/213 (71%)
	非黑人	603/643 (94%)	607/654 (93%)	561/643 (87%)	542/654 (83%)
治療前 HIV-1 RNA 病毒量	≤ 100,000 copies/mL	629/670 (94%)	610/672 (91%)	567/670 (85%)	537/672 (80%)
	> 100,000 copies/mL	171/196 (87%)	174/195 (89%)	162/196 (83%)	157/195 (81%)
治療前 CD4 淋巴球數量	< 200 cells/mm <sup>3</sup>	96/112 (86%)	104/117 (89%)	93/112 (83%)	94/117 (80%)
	≥ 200 cells/mm <sup>3</sup>	703/753(93%)	680/750 (91%)	635/753 (84%)	600/750 (80%)
HIV-1 RNA < 20 copies/mL	84.4%	84.0%	81.1%	75.8%	
治療結果差異	0.4% (95% CI:-3.0% to 3.8%)		5.4% (95% CI:1.5% to 9.2%)		

## 參考文獻

1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed Aug 18, 2018.
2. Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA, et al. Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2014;58:1297-307.
3. Llibre JM, Clotet B. Once-daily single-tablet regimens: a long and winding road to excellence in antiretroviral treatment. *AIDS Rev* 2012;14:168-78.
4. Truong WR, Schafer JJ, Short WR. Once-Daily, Single-Tablet Regimens For the Treatment of HIV-1 Infection. *PT* 2015;40(1):44-55.
5. 抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範. 衛生福利部. 臺灣疾病管制署. Available at <https://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=7b56e6f932b49b90&nowtreeid=67cccd371d8dd79&tid=E101D8EABB1B7AB7>. Accessed Aug 18, 2018.
6. Turret J, Deray G, Isnard-Bagnis C. Tenofovir effect on the kidneys of HIV- infected patients: a double- edged sword? *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1519- 27.
7. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir- ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis* 2011;203: 1791-801.
8. Greig SL, Deeks ED. Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide: A Review in HIV-1 Infection. *Drugs* 2016;76:957-68.
9. Genvoya: A New 4-Drug Combination for HIV. *JAMA* 2016;316(2):215-6.
10. Genvoya (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir alafenamide), prescribing information. Foster City, CA: November, 2017. Gilead; (revised). Available at: [http://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/hiv/genvoya/genvoya\\_pi.pdf](http://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/hiv/genvoya/genvoya_pi.pdf). Accessed Sep 5, 2018.
11. 西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢. 衛生福利部. 食品藥物管理署. Available at <https://www.fda.gov.tw/mlms/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=52027001>. Accessed Sep 3, 2018.
12. Sax PE, Wohl D, Yin MT, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 2015;385:2606-15.
13. Wohl D, Oka S, Clumeck N, et al. Brief report: a randomized, double-blind comparison of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine for initial HIV-1 treatment: week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;72:58-64.
14. Arribas JR, Thompson M, Sax PE, et al. Brief report: randomized, double-blind comparison of tenofovir alafenamide (TAF) vs tenofovir disoproxil fumarate (TDF), each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine (E/C/F) for initial HIV-1 treatment: week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 75:211-8.
15. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active- controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:43-52.
16. Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, et al. Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Patients With Renal Impairment: 48-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 71:530-7.
17. Post FA, Tebas P, Clarke A, et al. Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Adults With Renal Impairment: 96-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;74: 180-4.
18. Gaur AH, Kizito H, Prasitsuebsai W, et al. Safety, efficacy, and pharmaco- kinetics of a single-tablet regimen containing elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in treatment-naive, HIV-infected adolescents: a single-arm, open-label trial. *Lancet HIV* 2016;3(12):e561-8.
19. Natukunda E, Gaur AH, Kosalaraksa P, et al. Safety, efficacy, and pharmaco- kinetics of single-tablet elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in virologically suppressed, HIV-infected children: a single-arm, open-label trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2017;1:27-34.
20. Gallant J, Brunetta J, Crofoot G, et al. Efficacy and safety of switching to a single- tablet regimen of elvitegravir/ cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in HIV-1/hepatitis B—coinfected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;73:294-8.





## 急性有機磷農藥中毒的臨床治療

黃雅蓮

林口長庚紀念醫院臨床藥學科

### 前言

有機磷農藥主要作為殺蟲劑使用，其作用機轉為抑制乙醯膽鹼酯酶，藉由副交感神經過度刺激的作用，造成害蟲麻痺死亡，以減少農作物受到害蟲侵襲。急性有機磷農藥中毒大部分因病人企圖自殺有關，少部分因為誤服所導致的，臨床治療包括：支持療法（維持病人的呼吸暢通）、藥物治療（atropine 以及 oximes）為主，然而即使有藥物治療其致死率仍超過 15%<sup>[1]</sup>，因此臨床上積極地處置是很重要的。

### 臨床表徵

#### 一、急性中毒症狀

作用於毒蕈鹼接受器（muscarinic receptor），症狀有針狀瞳孔、流汗、腹瀉、噁心、支氣管痙攣與分泌增加、心跳過快、意識不清、呼吸抑制。而作用於尼古丁接受器（nicotinic receptor），其症狀有心跳過快、高血壓、散瞳、肌肉無力、呼吸抑制，少數病人可能出現心室顫動、心律不整、痙攣的現象<sup>[2-3]</sup>。

#### 二、間歇症候群（intermediate syndrome）<sup>[4-6]</sup>

約 40% 的病人於中毒 24~96 小時後，出現頸部無力、減少深層肌肉反射、近端肌肉無力、腦神經功能異常與呼吸抑制等現象，這些現象可能與高脂溶性有機磷中毒或乙醯膽鹼酯酶活化劑（oximes）劑量不足有關，其中高脂溶性有機磷可能由周邊組織再分布至血液中，因此出現間歇症候群。間歇症候群一般於 1~3 週後恢復。

#### 三、延遲性神經病變（organophosphorus agent induced delayed neuropathy, OPIDN）<sup>[7-8]</sup>

一般發生於中毒後 1~3 週，其機轉可能與抑制神經病變酯酶（neuropathy target esterase, NTE）有關，導致的原因往往與急性中毒程度無關，臨床上因 chlorpyrifos 與 triorthocresyl phosphate 中毒發生比率較高，症狀有四肢末端感覺異常，甚至病人出現記憶力變差、帕金森氏症候群等後遺症，但大部分的病人會隨著時間慢慢地恢復。

### 診斷

除了瞭解病人的病史與臨床表徵，由於有機磷種類眾多，所以盡可能確認使用何種有機磷以方便後續治療評估，藉由監測血液中膽鹼酯酶的濃度，可協助確診及中毒處置，血液中膽鹼酯酶監測主要為血漿中丁醯膽鹼酯酶（butyrylcholinesterase, BuChE）<sup>[2]</sup>及紅血球乙醯膽鹼酯酶（RBC acetylcholinesterase, RBC AChE），有機磷與丁醯膽鹼酯酶結合較乙醯膽鹼酯酶強，但血漿中丁醯膽鹼酯酶無法反應病人中毒的程度，由於丁醯膽鹼酯酶主要由肝臟合成，若有有機磷代謝後，丁醯膽鹼酯酶每天恢復 7% 的濃度。而監測紅血球乙醯膽鹼酯酶可以反應病人中毒的嚴重度。由於抽血後，於室溫下乙醯膽鹼酯酶、有機磷與乙醯膽鹼酯酶活化劑仍持續反應，所以須立即將檢體進一步稀釋冰存以提高血中濃度的準確性，大多數醫院實驗室都無法進行此項檢測，於臨床上較難確實施行。本院檢驗項目僅能檢測血漿中丁醯膽鹼酯酶，但因與中毒的嚴重程度無關，所以不建議作為臨床治療成效的指標。另外有機磷農藥會經由尿液排泄其代謝物，可以將病人尿液送至農業藥物毒物試驗所作檢驗或實驗室作分析，以確認為何種農藥中毒。

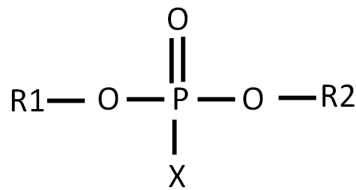
### 有機磷農藥結構與老化現象

有機磷農藥結構如圖一，其中 R1 與 R2 可能為甲基、乙基或非典型取代基，其中取代基的脂溶性越強，較容易從組織中再分佈至血液裡，若有有機磷農藥結構為 thions (P=S) 取代基，則需要肝臟代謝酶 cytochrome p450 來活化為 oxons (P=O)，進而增加其毒性，另外 X 取代基可與膽鹼酯酶結合，以抑制膽鹼酯酶作用。

有機磷與膽鹼酯酶結合，經過一段時間後，有機磷與膽鹼酯酶結構改變為不可逆的磷酸化鍵結，稱之為老化現象（aging）<sup>[9]</sup>，一旦產生老化現象，乙醯膽鹼酯酶活化劑就無法取代有機磷的位置而失效。老化的時間與有機磷的結構有關（圖一），若有有機磷為二甲基取代基較二乙基取代基老化時間為快，帶有二甲基有

機磷老化半衰期約一小時，二乙基有機磷約 33 小時，非典型有機磷甚至低於一小時，因此若病人因非典型有機磷中毒超過二小時，乙醯膽鹼酯酶活化劑則治療無效。

圖一 有機磷的結構，R1 與 R2 可能為甲基、乙基或非典型取代基，X 可與膽鹼酯酶結合



## 臨床治療

### 一、支持療法

有機磷中毒時，可能發生呼吸困難或支氣管痙攣等現象，首先須維持病人的呼吸順暢，嚴重時甚至需要將病人插管，並維持生命徵象穩定。若病人較穩定，須將衣物更換丟棄並將病人清洗乾淨，以減少有機磷暴露。

### 二、藥物治療<sup>[2,10]</sup> (表一)

#### 1. 抗蕈毒鹼類藥物

##### (1) Atropine

主要為抑制中樞與周邊蕈毒鹼接受器，可以緩解支氣管痙攣、支氣管過度分泌等症狀，但對於尼古丁接受器導致的肌無力則無作用，若病人生命徵象不穩定或呼吸抑制，成人可以每 5 分鐘投與 1~2 mg，幼童可以 0.05mg/kg 開始投與，一旦病人生命徵象穩定或呼吸順暢、支氣管分泌減少，可將累積劑量的 10~20% 開始每小時投與，再依病人臨床症狀調整，調整 atropine 劑量時，不可依瞳孔大小或心跳速率作調整，由於影響心跳與瞳孔大小的因素很多，如缺氧、體液不足或交感神經刺激所造成，因此無法作為監測的指標。若病人出現躁動、發

熱、腸胃蠕動變差或尿滯留，可以考慮將 atropine 停藥 30~60 分鐘，再由低劑量重新開始使用。臨床上 atropine 以減少支氣管分泌過多與改善支氣管痙攣為治療目標。

##### (2) Glycopyrrolate

主要抑制周邊蕈毒鹼接受器，如果 atropine 取得不易，可以考慮使用，但僅限於改善支氣管痙攣與分泌過多等問題。

#### 2. 乙醯膽鹼酯酶活化劑

主要將膽鹼酯酶再活化，也可以改善因抑制尼古丁接受器，所造成的肌肉無力，若有機磷中毒程度較嚴重或膽鹼酯酶進入老化現象，則使用乙醯膽鹼酯酶活化劑可能效果不佳或無效。

##### (1) Pralidoxime (2-PAM)

世界衛生組織建議使用高劑量，成人為每公斤 30mg 輸注超過 20 分鐘，維持劑量為 8mg/kg/h 或每四小時 30mg/kg，小兒劑量為 10~20mg/kg/h，劑量的調整可以依病人的臨床症狀作調整，pralidoxime 有高血壓、嘔吐或暫時增加神經肌肉阻斷等副作用。由於 pralidoxime 可能造成暫時增加乙醯膽鹼酯酶抑制作用，所以需同時與 atropine 併用。

##### 3. 控制癲癇

若病人出現痙攣的現象，可以考慮使用 benzodiazepines 來改善痙攣的現象。一般可以選擇 diazepam 或 lorazepam 來處理癲癇的問題。

## 結論

有機磷中毒時，須考量中毒的多寡、有機磷農藥的結構<sup>[11]</sup>，適時地給予支持療法與 atropine，對於乙醯膽鹼酯酶活化劑需及早使用，再依有機磷的結構來評估使用時間長短，並審慎評估病人是否有後續的併發症出現。

表一 有機磷農藥中毒藥物治療

藥物	劑量	副作用
Atropine	成人：起始劑量每 5 分鐘投與 1~2 mg，依臨床症狀調整 兒童：起始劑量每 5 分鐘投與 0.05mg/kg，依臨床症狀調整	躁動、發熱、腸胃蠕動變差或尿滯留
Pralidoxime	成人：30mg/kg 輸注超過 20 分鐘，維持劑量為 8mg/kg/h 或每四小時 30mg/kg 小兒劑量：10~20mg/kg/h	高血壓、嘔吐或暫時增加神經肌肉阻斷

## 參考文獻

1. Eddleston M. Patterns and problems of deliberate self-poisoning in the developing world. *Q J Med* 2000; 93: 715-31.
2. Eddleston M, Buckley N, Eyer P, et al. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet* 2008; 371: 597-607
3. Eddleston M, Singh S, Buckley N. Organophosphorus poisoning (acute). *Clin Evid* 2005; 13: 1744-55
4. Senanayake N, Karalliedde L. Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides. An intermediate syndrome. *N Engl J Med* 1987; 316:761-3.
5. Indira M, Andrews MA, Rakesh TP. Incidence, predictors, and outcome of intermediate syndrome in cholinergic insecticide poisoning: a prospective observational cohort study. *Clin Toxicol (Phila)* 2013; 51:838-45.
6. Karalliedde L, Baker D, Marrs TC. Organophosphate-induced intermediate syndrome: aetiology and relationships with myopathy. *Toxicol Rev* 2006; 25: 1-14.
7. Moretto A, Lotti M. Poisoning by organophosphorus insecticides and sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64:463-8.
8. Sevim S, Aktekin M, Dogu O, et al. Late onset polyneuropathy due to organophosphate (DDVP) intoxication. *Can J Neurol Sci* 2003; 30:75-8.
9. Andrew M. King, MD\*, Cynthia K. Aaron. Organophosphate and Carbamate Poisoning. *Emerg Med Clin N Am* 2015; 33: 133-51
10. Michael Eddleston & Fazle Rabbi Chowdhury. Pharmacological treatment of organophosphorus insecticide poisoning: the old and the(possible) new. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 46: 462-70
11. 行政院農委會動植物防疫檢疫局：農用藥劑分類及作用機制檢索第二版



## 衛福部公告

### 2018年6月藥物安全警訊

#### 衛福部公告含 dolutegravir 成分藥品安全評估

##### 相關事宜(摘自 2018/06/11 衛福部食藥署公告)

美國 FDA、歐盟 EMA 及澳洲 TGA 陸續發布警訊指出，一項正在進行的觀察性研究初步結果顯示，於服用含 dolutegravir 成分藥品期間懷孕或懷孕初期使用該藥品，可能有產下先天性神經管缺陷（如脊柱裂）嬰兒的潛在風險之安全性資訊。一項正在進行的觀察性研究初步結果顯示，於服用含 dolutegravir 成分藥品期間懷孕或懷孕初期使用該藥品，產下先天性神經管缺陷（如脊柱裂）嬰兒的風險較高。神經管缺陷是在懷孕初期因脊髓、大腦與相關結構未能正常成型所發生的先天性缺陷。目前該研究中並無於懷孕較後期開始使用含 dolutegravir 成分藥品而產下神經管缺陷嬰兒的報告案例。此研究預計於一年後發布最終研究結果，美國 FDA、歐盟 EMA 及澳洲 TGA 均將持續監視並調查此風險。目前歐盟 EMA 建議預防性措施如下：1. 不應處方含 dolutegravir 成分藥品予計畫懷孕的婦女。2. 育齡婦女於使用含 dolutegravir 成分藥品期間應採行有效之避孕措施。

醫療人員應注意事項：處方含 dolutegravir 成分藥品於具有生育能力的女性時：1. 應評估

其臨床效益與風險，並考慮使用其他替代藥品的臨床效益與風險。2. 用藥前應進行懷孕檢查，以確認病人是否懷孕。3. 應告知病人於服用含 dolutegravir 成分藥品期間懷孕或懷孕初期使用該藥品，產下先天性神經管缺陷（如脊柱裂）嬰兒的風險較高，用藥期間應持續採行有效的避孕措施。

#### 衛福部公告含 clarithromycin 成分藥品安全評估

##### 相關事宜(摘自 2018/06/20 衛福部食藥署公告)

2018/5/9 瑞士醫藥管理局 (Swissmedic) 發布，合併使用 clarithromycin 和 domperidone 可能會導致 QT 區間延長之不良反應之安全性資訊。Clarithromycin 為巨環類抗生素，廣泛用於各類好氧性、厭氧性、革蘭氏陽性與陰性菌引起之感染症；domperidone 為周邊多巴胺受體拮抗劑，用於治療噁心、消化不良及胃輕癱。Clarithromycin 為強力肝臟酵素 CYP3A4 抑制劑，domperidone 為 CYP3A4 之受質，兩者併用會增加 domperidone 之血中濃度，且因兩者皆會導致 QT 區間延長，併用時可能會引起致命性心律不整。瑞士醫藥管理局評估此藥物交互作用後，決定將此風險加註於含 clarithromycin 成分藥品仿單之「禁忌症」、「警語及注意事項」及「交互作用」處。



醫療人員應注意事項：1. 不應同時處方 clarithromycin 及 domperidone，如確有用藥需求，應考慮其他替代藥品。2. 不應處方含 clarithromycin 成分藥品於有 QT 延長或心室心律不整病史，包括 torsades de pointes (多型性心室心律不整) 病史者。3. 處方含 clarithromycin 成分藥品時，應確認病人是否正在使用其他經由 CYP3A 代謝之藥品，因 clarithromycin 為強力 CYP3A4 抑制劑，可能會導致經由 CYP3A 代謝藥品的血中濃度升高而增加發生不良反應的風險。4. 應告知病人心律異常相關症狀與徵兆，並提醒病人服藥期間若出現任何心臟不適症狀 (如心悸、胸痛、暈厥等)，應儘速回診就醫。

#### 衛福部公告含 benzocaine 成分藥品安全評估相關事宜(摘自 2018/06/27 衛福部食藥署公告)

2018/5/23 美國 FDA 發布，因含 benzocaine 成分藥品可能引起罕見但嚴重的變性血紅素血症 (methemoglobinemia)，含該成分之非處方口腔止痛藥品不應用於未滿 2 歲嬰幼兒之安全性資訊。美國 FDA 評估後認為因含 benzocaine 成分藥品可能引起罕見但嚴重的變性血紅素血症 (methemoglobinemia)，且對於治療口腔疼痛 (包括嬰幼兒長牙造成的牙齦疼痛) 並無顯著效益，含該成分之非處方口腔止痛藥品不應用於未滿 2 歲的嬰幼兒。變性血紅素血症 (methemoglobinemia) 會造成血中攜氧量大量減少，可能危及生命甚至導致死亡，其相關徵兆及症狀可能出現於用藥後數分鐘至 2 小時

內；可能出現於首次使用此類藥品時，亦可能出現於使用此類藥品數次後。美國 FDA 已要求藥商停止販售用於治療未滿 2 歲嬰幼兒長牙造成牙齦疼痛的含 benzocaine 成分非處方口腔止痛藥品。同時將修訂用於成人及 2 歲以上兒童之該類藥品仿單如下：1. 加註變性血紅素血症相關警語。2. 增列禁用於長牙及未滿 2 歲嬰幼兒之禁忌。3. 修訂相關指引提醒家長和照護人員此類藥品不應用於未滿 2 歲之嬰幼兒。

醫療人員應注意事項：1. 醫師處方含 benzocaine 成分藥品予兒童前，應審慎評估使用該類藥品之臨床效益與風險。2. 藥師交付該類藥品時，應先行確認使用者年齡，並提醒病人或其照護者應遵照仿單 (藥品說明書) 或醫囑使用。3. 醫師處方或藥師交付該類藥品時，應告知病人或其照護者，可能引起罕見但嚴重的變性血紅素血症 (methemoglobinemia)，並提醒病人或其照護者，用藥期間如出現下列徵兆及症狀，如：皮膚、嘴唇及甲床顏色呈現蒼白、灰色或藍色、呼吸急促、虛弱、意識混亂、頭痛、頭暈、心跳加速等，應立即就醫。4. 有下列情形之病人發生變性血紅素血症的風險較高，包括：有呼吸疾病 (如：氣喘、支氣管炎或肺氣腫) 者、有心臟疾病者、吸菸者及老年患者。5. 在醫療過程中使用局部麻醉劑時，應採取適當措施，以減少變性血紅素血症之風險，包括：監測病人是否出現變性血紅素血症相關徵兆及症狀、應備有急救設備及相關藥品 (包括：methylene blue)。



#### 藥物不良反應通報分析

### 2018年6~9月藥品不良反應電腦醫囑登錄分析

蔡盈德

嘉義長庚紀念醫院藥劑科

2018年6~9月全院區藥物不良反應共接獲542件通報，排除16件非藥物不良反應、26件重複通報、8件無法評估案例、22件資料不全，進行評估案例為470件。進行評估案例的通報來源及通報案件基本資料如表一所示，通報來源以門診病患最多，佔56.75%；通報端以醫師最多，佔54.89%；通報個案平均年齡約57.62歲 (範圍介

於0-91歲)，另年齡大於65歲者佔37.02%。

評估結果分析如表二所示，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) (144 件，佔 31.65%)、抗腫瘤與免疫刺激劑 (71 件，佔 15.60%) 及診斷用藥 (42 件，佔 9.23%)。

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 50.89%)；另發生症狀如表五所示，以發生 rash/eruption 最多有 120 件 (佔 26.97%)，緊接著有 65 件未歸類、56 件 itching、13 件 urticaria 和 11 件 SJS。案件中有 66 件 (佔 13.92%) 需通報至全國 ADR 中心案例，有 328 件 (佔 69.20%) 連結至病患病歷首頁，提供系統警示功能。

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) 第三季共通報 37 件，全部重度案例表列如表六。

6~9 月通報案件中以 iohexol 案件最多，共 35 例，其次依序為 oxaliplatin 28 件與 ceftriaxone 19 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 6~9 月通報個案基本資料表

變項名稱	n=469	
	個案數	%
<b>通報院區</b>		
台北	9	1.91
林口	210	44.68
桃園	28	5.96
高雄	98	20.85
基隆	8	1.70
情人湖	32	6.81
雲林麥寮	14	2.98
嘉義	69	14.68
鳳山	2	0.43
<b>通報來源</b>		
門診	248	56.75
住院	178	40.73
急診	11	2.52
<b>通報者</b>		
醫師	258	54.89
藥師	122	25.96
護師	90	19.15

變項名稱	個案數	%
<b>年齡 (歲)</b>		
年齡層		
<17	15	3.19
18-30	24	5.11
30-39	43	9.15
40-49	57	12.13
50-59	95	20.21
60-64	62	13.19
65-69	47	10.00
70-79	66	14.04
>=80	61	12.98
平均年齡	57.62±18.49	
<b>性別</b>		
男性	220	46.91
女性	249	53.09

表二 2018 年度 6~9 月評估結果分析

變項名稱	個案數	%
<b>不良反應嚴重度</b>		
輕度	131	63.64
中度	294	8.01
重度	37	28.35
<b>相關性</b>		
確定	0	0.00
極有可能	43	9.31
可能	417	90.26
存疑	2	0.43
<b>造成原因</b>		
過敏	266	59.38
不希望之藥理反應	160	35.71
特異體質	18	4.02
劑量過高	2	0.45
嚴重藥物交互作用	1	0.22
生理功能障礙	1	0.22
<b>處理方式</b>		
未停藥但投與解藥	50	11.24
未停藥僅密切觀察	18	4.04
投與解藥並改變藥物治療	101	22.70
急救	4	0.90
停藥	70	15.73
停藥，改變藥物治療	62	13.93
停藥並投與解藥	138	31.01
減低藥物劑量	2	0.45
減低藥物劑量並投與解藥	0	0.00

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	40	8.79
Anesthetics 麻醉	1	0.22
Nervous 神經	21	4.62
Psycholeptics 精神	16	3.52
心臟血管系統	26	5.71
代謝	15	3.30
皮膚製劑	4	0.88
肌肉骨骼系統	6	1.32
(不含 NSAIDs: M01A)		
血液製品與造血系統	14	3.08
相關用藥		
免疫	3	0.66
抗感染 (不含 J06, J07)	144	31.65
抗腫瘤與免疫刺激劑	71	15.60
呼吸系統	8	1.76
泌尿道與性荷爾蒙製劑	7	1.54
胃腸道	9	1.98
眼、耳製劑	2	0.44
荷爾蒙製劑 (不含性荷爾蒙製劑、胰島素)	3	0.66
診斷用藥	42	9.23
營養、電解質	1	0.22
其他	22	4.84

註：每件通報案件可能通報兩種以上藥品

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	120	26.97
Others	65	14.61
Itching	56	12.58
Urticaria	13	2.92
SJS	11	2.47
Dyspnea	9	2.02
Dizziness	8	1.80
Nausea	8	1.80
Seizure	8	1.80
Liver dysfunction	7	1.57
Neutropenia	7	1.57
Hypotension	6	1.35
Chills	5	1.12
Cough	5	1.12
Headache	5	1.12
Hepatotoxicity	5	1.12

註：僅列出通報症狀件數≥5 的案件

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	26	5.80
代謝、內分泌	9	2.01
皮膚	228	50.89
血液	26	5.80
肝臟系統	13	2.90
其他	27	6.03
呼吸系統	22	4.91
泌尿生殖系統	5	1.12
神經系統	32	7.14
骨骼肌肉關節	10	2.23
眼耳鼻	16	3.57
腸胃系統	30	6.70
精神系統	4	0.89

註：每件通報案件可能發生在兩種以上部位



表六 2018 年度 6~9 月 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	Fluorouracil	Heart failure	特異體質
重度 2	Metronidazole	Encephalopathy	—
重度 3	Meropenem	Seizure	過敏
重度 4	Sulfasalazine	SJS	過敏
重度 5	Carbamazepine	SJS	過敏
重度 6	Combinations of oral blood glucose lowering drugs	Others	劑量過高
重度 7	Trastuzumab	Heart failure	不希望之藥理反應
重度 8	Zonisamide	SJS	過敏
重度 9	Oxcarbazepine	SJS	過敏
重度 10	Ertapenem	Seizure	過敏
重度 11	Levofloxacin	Dysrhythmia	不希望之藥理反應
重度 12	Cefalexin, Ciprofloxacin, Meloxicam	SJS	過敏
重度 13	Sulfamethoxazole and trimethoprim	Others	過敏
重度 14	Meloxicam	Urticaria	過敏
重度 15	Combinations of oral blood glucose lowering drugs	Others	劑量過高
重度 16	Trastuzumab	Heart failure	不希望之藥理反應
重度 17	Oxaliplatin	Hypotension	過敏
重度 18	Sulfasalazine, Naproxen	—	過敏
重度 19	Sulfasalazine	—	過敏
重度 20	Afatinib	Others	不希望之藥理反應
重度 21	Indometacin	TEN	過敏
重度 22	Carbamazepine	SJS	過敏
重度 23	Furosemide	—	過敏
重度 24	Cefalexin, Paracetamol	Others	過敏
重度 25	—	SJS	不希望之藥理反應
重度 26	Ibuprofen	SJS	過敏
重度 27	Deferasirox	SOB	—

案件代號	藥品成分	重度案例之症狀	造成原因
重度 28	Methotrexate	Itching	—
重度 29	Ibuprofen	SJS	特異體質
重度 30	Mefenamic acid	SJS	特異體質
重度 31	Oxcarbazepine	SJS	過敏
重度 32	Paclitaxel	Hypotension	過敏
重度 33	Piperacillin and beta-lactamase inhibitor	Anemia	過敏
重度 34	Cefazolin, Cisatracurium, Propofol, Fentanyl, Lidocaine	Anaphylactic shock	過敏
重度 35	Gadopentetic acid	Heart blockade	特異體質
重度 36	Carboplatin	Anaphylactic shock	過敏
重度 37	Corifollitropin alfa, Human menopausal gonadotrophin, Chorionic gonadotrophin, Triptorelin	Others	不希望之藥理反應

表七 2018 年度 6~9 月 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	35	中度	Rash/ Eruption	14
				Itching	4
				Urticaria	3
				Abdominal pain	1
				Dyspnea	1
				Nausea	1
				2	Oxaliplatin
Dyspnea	1				
中度	Rash/ Eruption	8			
	Itching	5			
	Hypotension	3			
	Dyspnea	2			
	Angioedema	1			
	Chest tightness	1			
	Chills	1			
	Cold sweating	1			
Urticaria	1				

排名	Drug	總通報件數	嚴重度	臨床反應	件數
3	Ceftriaxone	19	中度	Rash/ Eruption	9
				Itching	5
4	Vancomycin	15	中度	Pancytopenia	1
				Itching	8
				Rash/ Eruption	5
5	Piperacillin and beta-lactamase inhibitor	13	重度	Drug fever	1
			中度	Anemia	1
				Rash/ Eruption	6
				Thrombocytopenia	1
6	Teicoplanin	12	中度	Urticaria	1
				Anemia	1
				Rash/ Eruption	5
				Leukopenia	1
7	Carboplatin	11	重度	Thrombocytopenia	1
			中度	Chills	1
				Anaphylactic shock	1
8	Pemetrexed	10	中度	Rash/ Eruption	2
				Dyspnea	1
				Neutropenia	1
9	Cisplatin	10	中度	Pancytopenia	1
				Dyspnea	1
10	Ertapenem	8	中度	Rash/ Eruption	4
				Seizure	1
				Seizure	2
				Itching	2
				Rash/ Eruption	1
11	Ciprofloxacin	8	中度	Delirium	1
				Rash/ Eruption	4
12	Diclofenac	8	中度	Liver dysfunction	1
				Rash/ Eruption	1
				Mucosa ulcer	1
13	Cefazolin	7	重度	Anaphylactic shock	1
			中度	Rash/ Eruption	4
				Hypersensitivity	1
14	Levofloxacin	7	重度	Dysrhythmia	1
			中度	Rash/ Eruption	4
				Pancytopenia	1
15	Fluorouracil	7	重度	Heart failure	1
16	Ibuprofen	7	重度	SJS	2
				TEN	1
				Rash/ Eruption	1
17	Ceftazidime	6	中度	Rash/ Eruption	4
18	Sulfamethoxazole and trimethoprim	6	中度	Rash/ Eruption	1
				Itching	1



排名	Drug	總通報件數	嚴重度	臨床反應	件數
19	Mefenamic acid	6	重度	SJS	1
			中度	Rash/ Eruption	1
				Itching	1
20	Phenytoin	6	中度	Rash/ Eruption	2
				Liver dysfunction	1

註：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。



## 藥局大小事

### 實證醫學，學以致用

吳函儒 蔡盈億

嘉義長庚紀念醫院藥劑科

人生中第一次接觸實證醫學，是在大學的時候，雖然當時上很多課、做很多報告，但對於實證醫學依然是一知半解。然而，在醫院的藥師二年期訓練中，實證醫學佔了很重要的一部分，讓我有機會開始接觸實證醫學這個神聖的殿堂，並體會到妥善運用實證醫學的概念，可以有助提升藥事服務品質。

在科內的實證醫學訓練課程中，剛開始先介紹概論，像是實證醫學可分為5個步驟(5A)，分別是Ask、Acquire、Appraisal、Apply、Audit，並且一步一步介紹每個步驟中該注意的事項，例如：如何聚焦問題以及使用MeSH term和布林邏輯等方法做更精確的搜尋，再教導如何妥善利用館內資源搜尋文章。另外，還邀請圖書館來介紹PubMed、Cochrane、Embase等多個檢索資料庫的應用技巧；而評讀方面則是介紹了目前實證醫學上常用的評讀工具、異質性判斷以及研究結果的統計名詞等相關的評讀技巧，最後也讓我們當場練習搜尋以及試著評讀文章的品質好壞。

藉著上述的一系列課程，帶領我們逐步認識實證醫學。於課程最後，經由分組討論實際操作，讓我們得以將課堂所學加以應用。準備過程中，若我們有任何不懂的地方，學長姐以及指導老師

們都能為我們提供適當的解答，且提醒我們該注意哪些地方，才可以更客觀地看待文章的結果，我們小組內也彼此互相切磋琢磨，互相討論學習，讓我更深刻體驗了解團隊合作的重要。

在7月底，很榮幸能代表藥劑科，參加由醫策會舉辦的實證醫學新人組競賽，團隊成員由跨職類組成，並且邀請醫師、圖書館館員等不同領域的講師來上課，除了發現自身不足需要再加以補強外，也讓我了解到從不同職類的角度來看同一個情境，會有哪些不同的切入點。在賽前準備的每一次訓練中，我們總是不斷的溝通跟討論，截長補短一步一步增進團隊的實力，並發揮各自的專長給予更貼近病患需求的醫療決策。

經由這兩次的比賽，不僅可以展現我們在文獻搜尋、評讀和應用的辛苦訓練成果，也可以藉此觀摩不同小組的報告，聽聽大家各種不同的想法，進而充實自己。另外，在訓練過程中亦能學到各種專業知識，例如子宮頸疫苗或流感疫苗的預防率跟接種風險、吸入型類固醇或口服白三烯素接受體拮抗劑的效果差異等等，都是平常諮詢常見的問題。希望藉由這段時日的訓練，往後能讓我將實證醫學的精神應用在工作中，提供醫療團隊及病患最適切的藥事服務。