



肺癌治療藥品-EGFR 抑制劑導致甲溝炎之探討

蔡騰輝、李怡萱、林佩姿、林育昱
嘉義長庚紀念醫院藥劑科

前言

肺癌是台灣十大癌症前三名的癌症，最近幾年來全世界肺癌病人有顯著增加的趨勢。就肺癌的細胞型態而言，約有80-85%的肺癌，屬於非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）[1]。對於晚期非小細胞肺癌，過去常使用傳統化學藥物治療，其作用機轉主要藉由干擾細胞的分裂增長來破壞癌細胞，由於無選擇性細胞毒殺作用，因此產生較多副作用。近年來發展出針對癌細胞作用的標靶治療，選擇癌細胞上或細胞內的特定目標，用專一性的藥物攻擊這些特定目標來達到殺死癌細胞的作用。相較於傳統化學治療，標靶治療整體治療反應佳，可延緩疾病的進程，改善病人的生活品質，產生的相關副作用也比化學治療來的少。雖然標靶藥物所引發的副作用相對較輕微，但是如果出現嚴重副作用，不只會影響病人的生活品質，甚至需要降低劑量或中止藥物治療。

在非小細胞肺癌的病人身上，可發現表皮生長因子受體（epidermal growth factor receptor, EGFR）及間變性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase, ALK）基因的變異和過度表現，針對這些特定的基因變異，發展出肺癌的標靶藥物。

針對EGFR基因變異而發展出的酪胺酸激酶抑制劑（tyrosine kinase inhibitor, TKI），可以藉由阻斷表皮生長因子及其下游路徑的訊息傳導，而達到抑制腫瘤細胞生長的目的。由於EGFR主要在上皮細胞中表現，如皮膚和胃腸道，常見的副作用也會與其相關，如與皮膚相關的痤瘡樣皮疹、乾燥與甲溝炎，以及與胃腸道相關的黏膜炎、腹瀉等。皮膚相關副作用會影響患者的社會心理健康，並增加繼發性皮膚感染的風險，若發生嚴

重的副作用，甚至需減少標靶藥物劑量或停藥。EGFR-TKIs一般治療到癌症惡化才停藥，藉由適當的副作用因應措施，可以改善用藥順從性，並提升病人生活品質。本文將針對皮膚相關副作用中的甲溝炎作進一步探討。

肺癌 EGFR 抑制劑使用簡介

一、藥物作用機轉

腫瘤細胞的生長和發展，取決於細胞膜表面的接受器，其控制細胞內的訊息傳導路徑，進而調控細胞增殖、凋亡、血管生成、附著和轉移[2]。這些細胞表面接受器包括EGFR，一種酪胺酸激酶（tyrosine kinase, TKs）受體。在正常細胞中，EGFR-TK的活化受到嚴格控制，然而在腫瘤細胞因其基因編碼變異，使EGFR-TK的細胞內抑制機轉失去控制，造成過度活化，使腫瘤細胞過度增生[3]。

在晚期非小細胞肺癌突變的EGFR，對於EGFR-TKIs具有高度敏感性，EGFR-TKIs可藉由阻斷EGFR細胞內激酶的三磷酸腺苷（adenosine triphosphate）結合位置防止去磷酸化，進而抑制訊息傳導、細胞生長與增殖，成為晚期非小細胞肺癌標準治療之一[3]。目前用於治療晚期非小細胞肺癌的EGFR-TKIs共有三代，第一代藥品有gefitinib、erlotinib為可逆型抑制藥物；第二代藥品以afatinib為代表，是不可逆型抑制藥物；另有針對晚期非小細胞肺癌EGFR的T790M突變，所發展出的第三代藥品osimertinib。因作用機轉上的些微差異，對甲溝炎副作用的發生率亦有所不同。

二、藥物使用劑量

Gefitinib 用於非小細胞肺癌的建議劑量為口

服每天一次 250 mg，可空腹或與食物併用[4]。Erlotinib 用於非小細胞肺癌的建議劑量為口服每天一次 150 mg，並應於進食前至少 1 小時或進食後 2 小時服用；對於肝、腎功能不佳者，無劑量調整之建議，但需密切監測肝受損[5]。Afatinib 作為非小細胞肺癌第一線治療時建議劑量為口服 40 mg 每天一次，不可與食物同時服用；重度肝

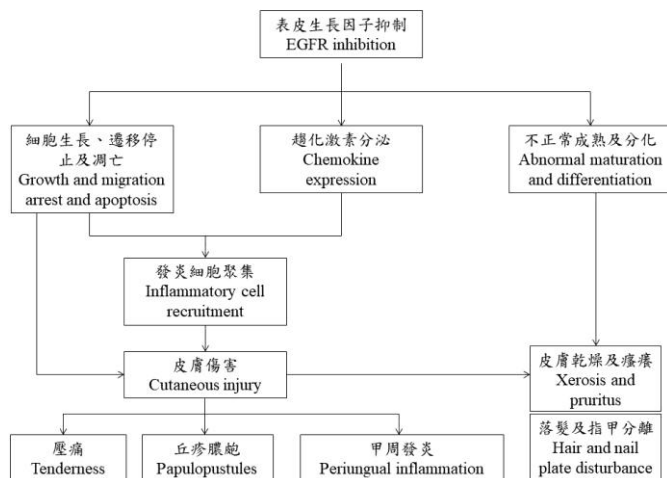
功能不全不建議使用；對於腎功能不佳者，腎絲球過濾率(estimate the glomerular filtration rate, eGFR)介於 15-29mL/min/1.73m²，建議調整為每天一次 30 mg[6]。Osimertinib 用於非小細胞肺癌的建議劑量為口服每天一次 80 mg，可空腹或與食物併用；對於肝、腎功能不佳者，尚無劑量調整之建議[7]。

表一：EGFR-TKIs 藥物比較說明[2]

| | | 第一代 | | 第二代 | 第三代 |
|-------|------------|---------------|----------------|---------------|---------------|
| 藥品名稱 | | Gefitinib | Erlotinib | Afatinib | Osimertinib |
| 藥品劑型 | | 250mg/tab | 150mg/tab | 40mg/tab | 80mg/tab |
| 使用途徑 | | 口服 | 口服 | 口服 | 口服 |
| 使用劑量 | | 250mg 每天一次 | 150 mg 每天一次 | 40 mg 每天一次 | 80 mg 每天一次 |
| 空腹服用 | | 可 | 可 | 可 | 可 |
| 與食物併用 | | 可 | 不可 | 不可 | 可 |
| 甲溝炎 | 發生率(%) | 13.5 | 4 | 56.8 | 22 |
| | 發生時間中位數(天) | 101 | 78 | 56 | - |
| 健保價 | | 1073 | 1081 | 1438 | - |

EGFR-TKIs 甲溝炎產生機轉

由藥物所誘發的甲溝炎，相較於一般型甲溝炎，大多並未有明顯感染的情況，僅需藉由減低劑量或暫時中止給藥，症狀即可獲得消退或改善。因服用 EGFR-TKIs 所誘發的甲溝炎，大多數情況下都屬輕微，在使用局部抗生素及局部強效類固醇治療下，皆可維持原劑量的 EGFR-TKIs 療程；僅有少數嚴重病例，須暫時中止給藥。如前所述，患有繼發感染的患者則須用局部抗菌劑和局部或全身抗生素加以治療。



圖一：EGFR 抑制劑造成皮膚相關副作用的致病機轉[2]

表皮主要由角質形成細胞 (keratinocytes) 組

成，EGFR 參與上皮生長、分化，傷口癒合及角質細胞遷移的維持，在皮膚的生理及發展，扮演著相當重要的角色[3]。因此抑制 EGFR，會影響下游絲裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 路徑 (圖一)，並進一步改變角質細胞生長、遷移、細胞激素與趨化激素分泌，造成發炎細胞聚集，最終導致壓痛、丘疹膿疱、指甲周圍發炎、皮膚乾燥瘙癢、指甲剝離和落髮等皮膚副作用。

TKIs 產生甲溝炎副作用，其好發於大拇指，機轉尚不明確。依據研究分析，第一代 TKIs 發生率為介於 4% 至 13.5%；第二代 TKIs 發生率為 56.8%；第三代 TKIs 則為 22%，如表一。甲溝炎大多在治療後 4 到 8 週才發生[8]，症狀依據 Common Terminology Criteria for Adverse Events 可分為三級。第一級，為甲襞水腫，並可能伴隨表皮紅腫；第二級，為甲襞紅腫疼痛，並伴隨分泌物或指甲剝離；第三級，為指甲內嵌，帶有劇烈疼痛感；指甲周圍化膿性肉芽腫，最後引發甲床發炎，造成指甲剝離或指甲變形[9]。

藥物導致甲溝炎之鑑別診斷

藥物導致的甲溝炎，需要和癰疽(felon)、疱疹性指頭炎(herpetic whitlow)、連續性肢端皮膚炎(acrodermatitis continua of Hallopeau)、近端甲癬(proximal onychomycosis)、綠指甲症候群(green

nail syndrome)、逆生性指甲(retronychia)、尋常型天皰瘡(Pemphigus vulgaris)進行鑑別診斷[10]，明確釐清致病因素，以採取適當的治療策略。

甲溝炎臨床照護[2, 11]

建議在開始接受 TKIs 治療前，採取適當的預防策略，讓病患了解可能產生皮膚相關副作用的資訊，提供日常生活中非藥物治療的預防措施，醫療團隊也應積極監測副作用產生的情況，適時調整 TKIs 的劑量，或給予相關副作用的藥物治療。

日常生活中，建議平時保持指甲乾燥與潔淨，但勿過度修剪指甲及長時間接觸水，如需要配戴聚乙烯手套時應在內層加戴一層棉質手套。避免長時間浸泡在水中，可以使用凡士林以及乳液避免手腳乾裂，建議穿著鞋子來保護腳指頭避免受傷，鞋子宜選擇較寬鬆的鞋子，避免對腳指頭產生壓迫。

甲溝炎可使用局部類固醇、抗生素或硝酸銀 20% (silver nitrate) 來作治療，治療策略如表二。治療依嚴重程度，第一級時可維持原劑量的 TKIs 治療；建議首次出現指甲相關症狀即告知醫師，因為副作用可能快速進展到第二級。使用局部中強度類固醇 (fluocinonide 0.05% cream、desoximetasone 0.25%、mometasone furoate 0.1%、betamethasone valerate 0.1% 或 clobetasol propionate 0.05% ointment)、殺菌劑 (povidone

iodine ointment)、抗生素 (clindamycin 1%、tetracycline 1%、chloramphenicol 1% 或 fusidic acid 2%) 或局部抗發炎藥物治療；使用溫水浸泡患部，每天三到四次，每次 15 分鐘，可獲得舒緩；必要時，會診皮膚科醫師，作進一步評估及治療，如：預防性過錳酸鉀浸泡。第二級，可考慮維持原劑量的 TKIs 治療，開始口服抗發炎性的抗生素治療 (doxycycline、minocycline 或 cephalexin)；單獨使用局部類固醇或使用局部類固醇再加上抗生素之複方 (betamethasone dipropionate 0.05% 合併 gentamicin cream、betamethasone dipropionate 0.05% 合併 fusidic acid ointment) 治療；如有過度旺盛的肉芽組織，可考慮會診皮膚科醫師每周塗抹硝酸銀 20% 在患部，效果不佳時再考慮做冷凍治療、電切除 (electrodesiccation) 或二氧化碳雷射 (carbon dioxide laser) 切除等化學性、物理性治療。第三級，需暫停 TKIs 的治療；待副作用恢復到第二級以下，再重新接受標準劑量或減低劑量 TKIs 的治療；如症狀無改善，需會診皮膚科醫師；如有膿水將其進行細菌培養，並使用口服抗生素 doxycycline、minocycline 或 cephalexin；如產生蜂窩性組織炎，則需接受靜脈注射抗生素治療；持續局部單獨或併用抗生素和殺菌劑治療；如有過度旺盛的肉芽組織，可使用硝酸銀藥膏治療，效果不佳時再考慮會診皮膚科醫師做冷凍治療、電切除或二氧化碳雷射切除等化學性、物理性治療；必要時，考慮進行指甲移除術。

表二：甲溝炎症狀分級之治療策略

| | | 第一級 | 第二級 | 第三級 |
|---------|-------|---------------------------------------|---------------------------------|--|
| 症狀 | | 甲襞水腫，並可能伴隨表皮紅腫。 | 甲襞紅腫疼痛，並伴隨分泌物或指甲剝離。 | 指甲內嵌，帶有劇烈疼痛感；指甲周圍化膿性肉芽腫，最後引發甲床發炎，造成指甲剝離或指甲變形。 |
| TKIs 使用 | | 維持原劑量治療。 | 可考慮維持原劑量治療。 | 需暫停治療。 |
| 藥物治療 | 局部治療 | 使用局部中強度類固醇、殺菌劑、抗生素或局部抗發炎藥物治療。 | 局部單獨或併用抗生素和殺菌劑。 | 持續局部單獨或併用抗生素和殺菌劑治療。 |
| | 全身性治療 | 無 | 口服抗生素 | 如有膿水將其進行細菌培養，並使用口服抗生素；如產生蜂窩性組織炎，則需接受靜脈注射抗生素治療。 |
| 其他處置 | | 使用溫水浸泡；會診皮膚科醫師，做進一步評估及治療，如：預防性過錳酸鉀浸泡。 | 如有肉芽組織產生，可每周塗抹硝酸銀、冷凍治療、化學性或電切除。 | 如有肉芽組織產生，可每周塗抹硝酸銀、冷凍治療、化學性或電切除。考慮進行指甲移除術。 |

結論

EGFR-TKIs 是晚期非小細胞肺癌的標準治療之一，相較傳統化學治療有較好的治療反應，副作用也相對少，但其引發的皮膚副作用如本文探討的甲溝炎，若程度嚴重，將影響病人生活品

質甚至需減低藥物劑量。透過適當的預防措施，能將副作用傷害降到最低。建議在開始 TKIs 治療之前，應加強病人對藥物副作用的認知，及其對應預防與處理措施，如保持指甲乾淨、勿過度修剪指甲等，若發生副作用時，也能盡快給予處置

來降低病人的不適感，提高用藥依順度，且維持病人生活品質，以達到治療的最大效益。

參考文獻

1. American Cancer Society Center, Atlanta, Georgia, USA. What Is Non-Small Cell Lung Cancer. <http://www.cancer.org> [11 Mar 2019].
2. Aw DC, Tan EH, Chin TM, et al. Management of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-related cutaneous and gastrointestinal toxicities. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2018;14(1):23-31.
3. Melosky B, Leighl NB, Rothenstein J, et al. Management of egfr tki-induced dermatologic adverse events. *Curr Oncol*. 2015;22(2):123-32.
4. Gefitinib: Drug information. UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed February 02 2019).
5. Erlotinib: Drug information. UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed February 02 2019).
6. Afatinib: Drug information. UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed February 02 2019).
7. Osimertinib: Drug information. UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed February 02 2019).
8. Heidary N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: An update. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(4):545-70.
9. Common terminology criteria for adverse events. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on Jan 23, 2019.).
10. Beth G Goldstein. Paronychia. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on February 02, 2019).
11. Chu CY, Chen KY, Chang WC, et al. Taiwanese Dermatological Association consensus for the prevention and management of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-related skin toxicities. *J Formos Med Assoc*. 2017;116(6):413-23.



藥學專業

敗血症病人輸液及靜脈營養治療

陳怡瑾 溫軒琳 戴慶玲
高雄長庚紀念醫院臨床藥學科

前言

雖然現今醫學已經十分進步，對於呼吸、心肺及肝腎功能衰竭的病人可藉由人工器官來維持功能外，再加上生物科技、醫藥產業開發出許多不同的藥品及抗生素，改變了以往敗血症患者只能以支持療法為主的治療模式。然而在現況積極的治療模式下，重症病房中，一旦病人發展成敗血性休克，還是會造成高達 35-45% 的死亡率[1]。根據台灣健保資料庫的分析，敗血症的發生率在 1997 年每十萬人口約有 153 人，到了 2006 年已高達 357 人[2]，趨勢仍然持續往上攀升[3]，不僅在台灣造成巨大的醫療負擔，也在美國造成很大的醫療支出[4]。為能在早期病程給予完整且足夠有效的治療以對抗敗血症，國際重症醫療專家經過多年討論與修正後，2016 年在 JAMA 發表了第三版國際敗血症暨敗血性休克定義共識(the third international consensus definitions for sepsis and septic shock, Sepsis-3)，修改了敗血症許多重大的定義[5]；另 2017 年在 Critical Care Medicine 發表了敗血症處置指南(surviving sepsis campaign；international guidelines for management of sepsis and septic shock；2016)[6]，其中針對敗血症以及敗血性休克的臨床處置提出許多建議和修正

[7]，希望藉由眾多專家的經驗、實證及共識，決定出正確的處置及治療，以提高敗血症與敗血性休克病人的治癒率與存活率。

新的敗血症定義

敗血症指的是微生物侵入寄主原本應該無菌的組織後，產生系統性失常的發炎反應，也就是包含了感染和發炎複雜的連續過程。發炎反應過強，會讓身體變成戰場(尤其是在血管內皮細胞)，造成體液滲入組織間隙、靜脈血管擴張及血管內容積不足，引起血壓過低產生組織灌注不足的情形；免疫反應太弱又無法抵禦外來的微生物。此一系列異常的反應可能會造成人體心、肺、肝及腎等器官功能障礙，而器官功能障礙的評估在新的定義中以連續器官功能衰竭評估(sequential organ failure assessment, SOFA)來計分(如表一)[5]，器官分為腦、心、肺、肝、腎及血液，每項最多 4 分，當感染時總分比原本上升 2 分以上時便是敗血症。而敗血症病人在給予足夠的輸液維持，仍須使用升壓劑才能維持平均動脈壓(mean arterial pressure, MAP)大於 65 mmHg 以上，同時血中乳糖(lactate)檢測值大於 2 mmol/L 時即是敗血性休克。目前國際對於敗血症的定義

已經不是全身性發炎症候群(systemic inflammatory response syndrome; SIRS)再加上感染(如圖一), 病程上也不再是 SIRS 接續發生敗

血症、然後嚴重敗血症, 最後發展成敗血性休克、多重器官衰竭, 這樣的連續模型了[1], 新舊敗血症的定義比較如表二。

表一、連續器官功能衰竭評估計分(SOFA score)

| 器官 | 測量項目 | 計分 | | | | |
|------|---|------|---------|-----------------------------------|--|--|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 中樞神經 | GCS* | 15 | 13-14 | 10-12 | 6-9 | <6 |
| 心血管 | MAP* mmHg | ≥70 | <70 | dopamine<5 或任何劑量 dobutamine | dopamine<5.1-15 或 epinephrine≤0.1 norepinephrine≤0.1 | dopamine>15 或 epinephrine>0.1 norepinephrine>0.1 |
| 呼吸 | PaO ₂ /FiO ₂ * mmHg | ≥400 | <400 | <300 | <200 | <100 |
| 肝 | bilirubin* mg/dL | <1.2 | 1.2-1.9 | 2.0-5.9 | 6.0-11.9 | >12.0 |
| 腎 | Cr* mg/dL U/O* mL | <1.2 | 1.2-1.9 | 2.0-3.4 | 3.5-4.9 <500 | >5.0 <200 |
| 凝血功能 | PLT*×10 ³ uL* | >150 | <150 | <100 | <50 | <20 |

*GCS: Glasgow coma scale 昏迷指數; MAP: mean arterial pressure 平均動脈壓(mmHg); 升壓藥品劑量單位:µg/kg/min, 連續輸注至少一小時; PaO₂/FiO₂ 比值: Alveolar oxygen tension 肺泡氧氣分壓/ Inspired oxygen fraction 吸入氧氣濃度, 代表氧合能力; Bilirubin: 膽紅素; Cr: creatinine 肌酐濃度; U/O: urine output 尿量; PLT: platelet 血小板數目。

表二、新舊敗血症的定義

| | 舊定義 | 新定義 |
|-------|--|---|
| 敗血症 | suspected infection + SIRS(以下症狀超過出現超過1種以上) 體溫 >38°C 或 <36°C。 心跳>90 次/分鐘。 呼吸急促, 呼吸數出現 >20 次/分鐘或換氣過度。 血液氣體 PaCO ₂ <32 mmHg。 白血球計數 >12,000 個/mm ³ , <4,000 個/mm ³ 或未成熟的嗜中性球 >10%。 | suspected infection + SOFA score>2 分 連續器官功能衰竭評估以昏迷指數、平均動脈壓、氧合能力、膽紅素、肌酐濃度、尿液排出量以及血小板數目這六項變數為計分標準 |
| 嚴重敗血症 | Sepsis + 以下其中之一 SBP<90mmHg 或者 MAP<65mmHg lactate>2mmol/L INR>1.5 或 aPTT>60s bilirubin>34µmol/L urine output(<0.5 mL/kg/h) creatinine>177µmol/L platelets<100*10 ⁹ /L SpO ₂ <90% | 無 |
| 敗血性休克 | Sepsis + 給予適當輸液後仍然呈現低血壓 | Sepsis + 給了足夠的輸液維持後, 仍須使用升壓劑以維持平均動脈壓(mean arterial pressure, MAP)大於65 mmHg 以上, lactate(乳糖)>2 mmol/L |

治療對策

敗血症過去大多以2001年River等人所發表的早期目標導向治療(early goal directed therapy, EGDT)為標準治療準則[8], EGDT的治療方式為在病患組織灌注不足的最初六個小時內, 盡力維持中央靜脈導管壓力達到8-12 mmHg、平均動脈壓65-90 mmHg、尿量大於0.5mL/Kg/hr、中央靜脈血氧濃度大於70%的治療目標(如圖二)[9]。不

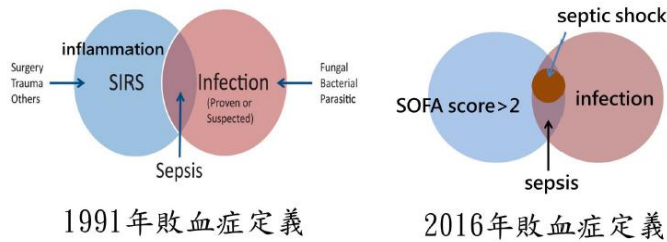
過這樣的治療方式在2014及2015年分別由美國、澳洲及英國研究團隊進行的 ProCESS、ARISE、ProMISE 三個大型研究, 發表在 New England Journal of Medicine(NEJM) [10]的結果卻顯示, EGDT 無法降低敗血性休克的死亡率、住院時間相對於由醫師判斷的常規治療也沒有比較短, 且所花的費用相對較高。

2017年新的敗血症處置指南建議如下:

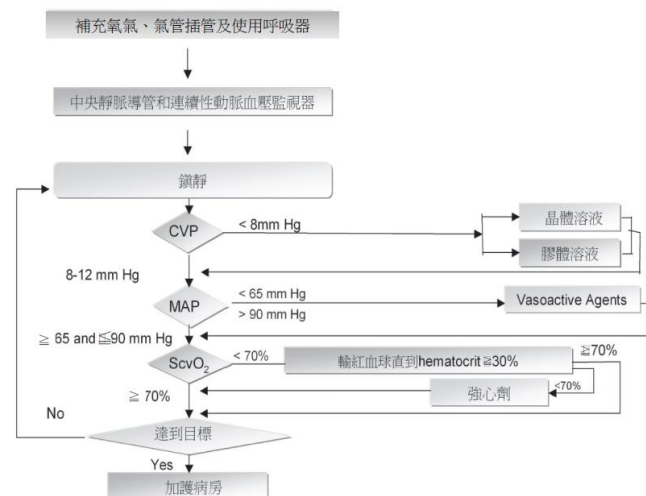
1. 一小時內靜脈注射適當的抗生素後，盡早給予點滴輸液，建議在三個小時內每公斤輸注 30 mL 的晶體溶液(crystalloids)，盡量不要使用膠質溶液(gelatin)及 hydroxyethyl starches。對於已經給予大量輸液後仍呈現低血容症狀時，再給予白蛋白(albumin)，不建議使用免疫球蛋白(immunoglobulins)[6]。

2. 治療期間需頻繁地監測病人血液動力學，再決定後續輸液量的多寡，選用適當的升壓劑以減少細胞釋放一氧化氮合成酶(NO synthase)造成血管的舒張[5]，升壓劑以 norepinephrine 為首選藥物，若效果不佳時再加上 epinephrine 或 vasopressin[6]，對於心跳速率比較慢的病人才以 dopamine 取代，但當敗血症引起低血壓時則不建議使用低劑量 dopamine 來保護腎臟功能，且須避免因腎小球過濾速率降低而傷害腎小管[11]。若病人接受了足夠的輸液後，心臟功能異常心臟灌注量不足，此時可選用 dobutamine 增加心臟輸出量。
3. 已經證實腎上腺素不足的病人才需要補充皮質類固醇，不需常規使用低劑量類固醇，以免引起高血糖、高血鈉等併發症。
4. 不要常規使用鎮靜安眠藥。
5. 若周邊組織灌注不足造成乳糖升高，要盡早讓血中乳糖值回到正常。
6. 初期內即便進食狀況不佳，也要盡早恢復腸胃道進食，避免使用靜脈營養。此時補充免疫營養物質(immune supplement)，例如 omega-3 脂肪酸並無太大幫助。
7. 不建議使用紅血球生成素 erythropoietin (EPO) 來治療敗血症病人的貧血。
8. 沒有出血危險時、血小板小於 10,000 以下才考慮輸血小板[6]。

新舊治療差異比較如圖三。



圖一、新舊敗血症定義示意圖



註: cvp = central venous pressure; map = mean arterial pressure; scvO₂ = central venous oxygen saturation
圖二、早期目標導向治療流程說明⁹

輸液考量

敗血症引起的器官損傷與低血壓、組織缺氧、內毒素及細胞發炎因子有很大的關係。為了提高血壓和血容積的不足，早期輸液復甦是治療敗血症很重要的環節，但如果輸液給予過量反而會造成重症敗血症病人的併發症及提高死亡率。輸液過多會造成間質性水腫，引起腦部、胸部、腹部以及四肢四個主要腔室壓力上升。包含腦壓增高病人會出現意識模糊、瞻妄的症狀；血管外肺部積水，氣體交換功能受損，病人容易發生喘的狀況[11]；心臟收縮力下降傳導功能異常，造成腹腔積水，引起內臟腫脹、腸水腫、腸阻塞而影響腸道消化吸收功能；腹壓升高後，腸繫膜靜脈被擠壓造成腹壓升更高；肝、腎功能因為腹壓持續升高而變差，且尿液跟著減少、血液回到心臟的量也持續隨之減少。臨床上這時可能會因測量到心臟輸液量減少而持續給予大量輸液，反而造成輸液復甦的惡性循環[12]，再加上醫師擔心病

| 病程表現 | SIRS | intravascular vol ↓ | Organ perfusion ↓ | Tissue hypoxia | Mitochondrial Anaerobic respiration | Metabolic acidosis | Cell death | MOF |
|---------|----------------------|--|---|----------------|-------------------------------------|------------------------------|------------|---|
| 2001年指南 | antibiotic | EGDT | steroid | insulin | immunonutrition | Hb/Hct | sedation | Daily HD |
| 2017年指南 | antibiotic | fluids | vasopressors | insulin | Enteral feeding | Hb/Hct | | Daily HD |
| | Early administration | ✓ Colloids ✓ Crystalloid × Starches × High chloride | ✓ norepinephrine ✓ epinephrine ✓ vasopressin × dopamine × phenylephrine | | | Molecular Targeted therapies | | Urinary catheter Lung Protective ventilation |

圖三、敗血症新舊治療指南比較

人發生腸阻塞以及腸道灌食相關的副作用，例如吸入性肺炎的問題，因此改用靜脈營養，造成更多水分進入人體中。

雖然目前對於輸液給予的最大劑量及種類還沒有明確的定論，但學者普遍認為輸液過量的定義是水分積聚大於病人基準體重的 10%[11]。究竟輸液應如何給予才不至於過多或不足？過去常以中心靜脈壓(central venous pressure, CVP)作為血行動力學參數輸液量的參考，然而此監控指標容易受到許多因素干擾，是一個不準確的體液容積評估方法[13]。在 2017 年敗血症處置指南中不

再建議以 CVP 為參考依據，改量測呼吸、心跳、血壓、體溫、尿量、動脈血氧濃度、心臟超音波及心搏輸出量等生理數值取代侵入性的方式[5]。2018 年比利時專家提出[14]，當發生敗血性休克時，劃分四個不同時期給予不同輸液的復甦管理原則，包含評估何時該給輸液、何時該停、應給多少及給什麼的方法(如表三)，以保證初期可獲得充足的輸液，晚期時保守的治療以降低輸液復甦惡性循環造成的死亡率和減少呼吸器的使用天數。

表三、不同分期的輸液復甦管理原則

| | 復甦期 rescue | 優化期 optimization | 穩定期 stabilization | 撤離期 deescalation |
|-------------|---|--|--------------------------------------|--|
| 病人特徵 | 嚴重低血壓 組織灌注不足 | 組織灌注不足 血中乳酸值高 上腔靜脈血氧濃度過低 | 沒有組織灌注不足但仍 須使用升壓劑 | 沒有組織灌注不足且 血液動力學穩定 |
| 時程 | 數分鐘 | 數小時 | 數天 | 數天至數週 |
| 造成原因 | 發炎 | 缺血和再灌注 | 缺血和再灌注 | 全身組織水腫出現滲 透症候群 (Global increased permeability syndrome; GIPS) |
| 血液動力學 目標 | 灌注壓自動調整 | 血流參數穩定 | 血液動力學穩定 脫離使用升壓劑 | 回復到慢性發病前的 壓力及血流 |
| 輸液管理策略 | >30 mL/kg 對輸液無反應者，避免 快速輸注，盡快使用升 壓劑 | 6-8 小時 >25-50 mL/kg 12-24 小時 >50 mL/kg 對輸液有反應者，繼續輸入 輸液盡快使用升壓劑以維 持 MAP 監測血液動力學 | 1 mL/kg/hr 限制輸液僅供給藥、飲食 降低升壓劑使用 | 連續兩天維持輸液 0~ 負值 給予利尿劑 視情況開始給予透 析，降停止升壓劑使用 |
| 液體管理目標 | 正平衡 輸入>輸出 快速矯正低血糖 MAP>65 mmHg | 中立 輸入=輸出 改善心輸出量和氧氣輸送 | 中立或負平衡 輸入<輸出 | 負平衡 輸入<輸出 |
| 主要風險 | 輸液復甦不足 | 液體復甦不足，以及輸液過 載，例如肺水腫、腹內高壓 | 輸液過載例如肺水腫、腹 內高壓 | 過量水移除引起低血 壓 |

復甦期時先評估病人對輸液有無反應，是否可促使病人血壓上升，若有反應則給予每公斤大於 30 mL 的輸液或者快速輸入 500 mL 輸液；若對輸液沒有反應的病人，應避免再大量給予液體，而改用升壓劑。在優化期時，若病人血中乳酸值增高或上腔靜脈血氧濃度降低，表示組織灌注仍然不足，此時應繼續給予輸液及升壓劑以改善心臟輸出量和氧氣的輸送，仔細監控病人的心輸出量、心搏出血量、脈衝流量、微血管滲漏指數、及血管外肺水指數等血液動力學，以避免病人發生肺水腫、腹腔內高壓等多重器官衰竭[15]。在穩定期，病人的組織灌注雖沒有呈現不

足的情況，仍然需要慢慢減少升壓劑的劑量，通常在第三至七天內，維持讓輸液的輸入量略少於或等於輸出量，此時記得要避免常規輸液的補充。到了撤離期，病人的血液動力學已恢復穩定，組織灌注充足，此時應給予利尿劑清除過多的水分，並視情況需要盡早予以透析，若病人血中白蛋白過低，可補充白蛋白或冷凍血漿先將血管外多餘的水分拉出血管後再以利尿劑脫除血管內的水分[16]。

靜脈營養考量

敗血症時，過多的輸液治療容易導致病患腸

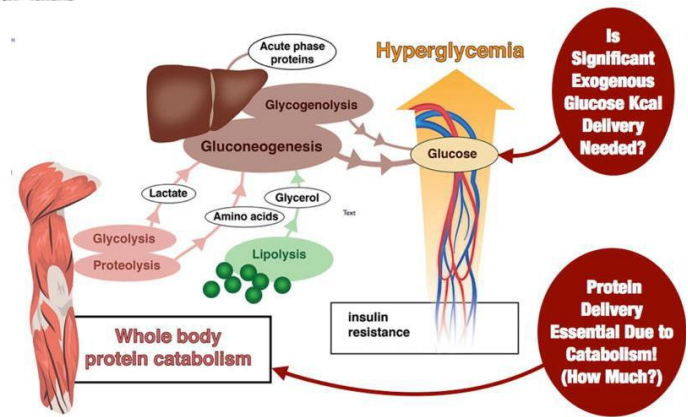
道水腫、腸阻塞的情形，因此過去敗血症的病人常以靜脈取代腸道營養治療，而在 Sepsis-3 的處置指南中將早期腸道營養列為治療的準則[6]，究竟發生敗血症或敗血性休克時，該給病人靜脈或腸道營養？此爭議綿延數年不斷，不同學會制定出來的標準也不盡相同(如表四)[17]。

事實上，敗血症除了引起水分代謝調節異常外，同時還會造成能量消耗改變、急性肌肉蛋白裂解、壓力性高血糖、內生性胺基酸回收增加，加速肝糖生成及產生胰島素抵抗(圖四) [18]。因此病患營養治療問題的考量不僅在於三大營養素(macronutrition)和微量營養(micronutrition)的組成和含量，還應考慮病患所處期別的生理代謝情形，從適當的路徑來給予(表五)。

表四、血行動力學不穩定之病人營養給予方式建議

| 學會 | 發表年分 | 建議內容 |
|--------|------|---|
| ASPEN* | 2016 | 血行動力學不穩定、需使用升壓劑時，不建議給予腸道營養，不論病人是否處於營養風險，急性期時不建議單獨使用靜脈營養，也不建議腸道合併部分靜脈營養(Peripheral parenteral nutrition; PPN)。 |
| SSC* | 2017 | 如果腸胃道功能正常時，建議早期腸道營養，不建議早期單獨靜脈營養，或者腸道合併部分靜脈營養，例如只單獨給予病人輸注葡萄糖水。 |
| ESICM* | 2017 | 如果血行動力學不穩定，仍需要高劑量升壓劑、呈現高乳糖血症等未達組織灌注目標時，延緩腸道營養給予 |
| ESPEN* | 2019 | 如果敗血性休克尚未控制住，血液動力學仍呈現不穩定、組織灌注目標尚未達成時，不建議使用腸道營養，如果敗血症已經以輸液和升壓劑控制時，即可少量嘗試腸道營養，但仍需小心監控病人是否有腸缺血的風險。 |

*註:ASPEN, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, 美國靜脈暨腸道營養學會。SSC, Surviving Sepsis Campaign, 敗血症處置指南。ESICM, European Society for Intensive Care Medicine, 歐洲重症醫學會。ESPEN, European Society for Clinical Nutrition and Metabolism 歐洲靜脈暨腸道營養學會。



圖四、敗血症早期代謝¹⁷

2019 年歐洲靜脈暨腸道營養學會提出[19]，所有敗血症休克病人，都需要評估營養風險，如果病患無法以口進食，休克期過後 48 小時內還是需要開始給予從口以外的腸道營養，如果病患無法給予任何腸道營養 3-7 天內開始注射靜脈營養，避免過早及過多的營養輸液。只要血液動力學達到穩定後，腸道營養仍是首選，如果擔心吸入性肺炎的併發症，建議將鼻胃管置於幽門之後並以空腸餵食，選用針劑 erythromycin 當作第一線促胃腸蠕動劑，也可同時併用 metoclopramide 的注射治療。在代謝期(catabolic phase)前 1-2 天，只需要給予 70% 的總能量，第 3 天之後再慢慢增加至 80-100%，不過蛋白質的需要量必須達到 1.3 g/kg/day、靜脈葡萄糖溶液加上腸道碳水化合物的總量不要超過 5 mg/kg/min、所有脂肪含量相加不超過 1.5 g/kg/day，靜脈營養中必須每日添加微量元素及維生素，血糖小心控制在 180 mg/dL 以下。

表五、敗血症發生後身體內代謝、血流動力以及內分泌的變化

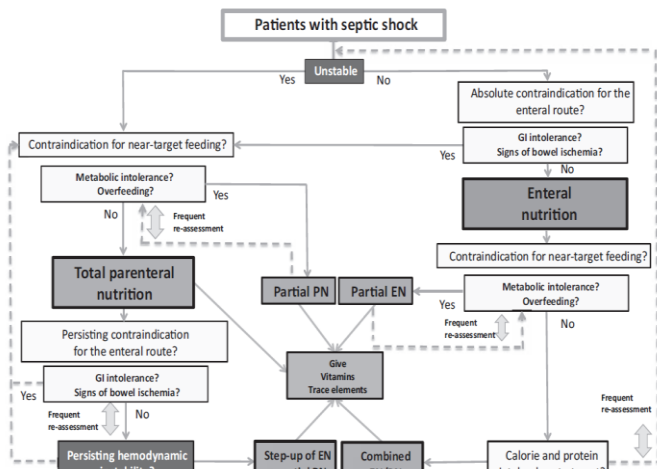
| 期別 | 天數 | 角色 | 生理特徵 | 作用激素 |
|---|---------|---------|----------------------------|---|
| Ebb phase (衰退期) 低血容積 休克 給予輸液 復甦 | <24 小時 | 維持血流量 | 減少基礎代謝率 心輸出量 增加急性期蛋白 | Catecholamine Cortisol Aldosterone |
| Flow phase (漲潮期) 營養開始介入 | 1-2 天 | | | |
| Catabolic phase (代謝期) | 3-10 天 | 維持能量 | 增加基礎代謝率 負氮平衡 | Insulin Glucagon Cortisol |
| Anabolic phase (合成期) | 10-60 天 | 補充流失的組織 | 正氮平衡 | Growth hormone IGF(Insulin-like growth factor, 生長調 |

節因子)

結論

敗血症治療的關鍵在於爭取時間，盡可能及早達到休克復甦之目標。而輸液給予和敗血症病人的併發症及死亡率有很大的關聯，雖然理論上腸道營養總是優於靜脈，但實務上卻常出現無法給予腸道營養的狀況。在2019年ESPEN指引出現後，許多人針對納入實驗中的期別設計、營養介入時間長短、副作用發生及感染風險提出了許多不同意見[17]，最後引用 Matthias Kott 提出的流程圖(圖五)，作為敗血性休克急性期營養醫療介入的處置建議，藉此可以更清楚地說明臨床的決策考量。

未來希望能夠有更精密、方便的儀器來評估病人微循環的狀況，以提供適當的輸液以及更準確、容易使用的檢測值以作為營養醫療的指引。



unstable (septic) shock may be defined by a norepinephrine dose > 0.5µg/kg/min and/or lactate concentration > 3.8 mEq/l

圖五、敗血性休克急性期營養醫療介入的處理流程¹⁶

參考文獻

1. 唐高駿, 陽光耀. 戰勝敗血症-活性蛋白質 C 的興亡史. Taiwan Crit. Care Med. 2012; 13: 10-18.
2. Shen HN, Lu CL, Yang HH. Epidemiologic trend of severe sepsis in Taiwan from 1997 through 2006. Chest. 2010; 138: 298-304.
3. Chen YJ, Chen FL, Chen JH. Epidemiology of sepsis in Taiwan. Medicine. 2019; 98: 20(e15725).
4. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated Sepsis.

- Current Estimates and Limitations. Am J Respir Crit Care Med. 2016; Feb; 193(3):259-72.
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315(8):801-10.
6. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. Intensive Care Med. 2017; 43(3):304-377.
7. 徐展鵬, 鍾睿元, 陳威龍. 敗血症新指南下, 急診醫師必須改變的醫療措施. Taiwan Emergency Medicine Bulletin 1(1):e2018010103.
8. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. N Engl J Med. 2001; 345: 1368-1377.
9. 林世斌, 黃英哲. 2008 年戰勝敗血症指引---初始復甦 (initial resuscitation), 決戰黃金六小時. Taiwan Crit. Care Med. 2009; 10: 8-11.
10. The PRISM Investigators. Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock — A Patient-Level Meta-Analysis. N Engl J Med 2017; 376:2223-2234.
11. 施兆明, 林明輝, 歐宇龍等. 重症病人的輸液管理新策略. 台灣醫學. 2019; vol.62, no.2
12. Frazee E, Kashani K. Fluid management for critical ill patients: a review of the current state of fluid therapy in the intensive care unit. Kidney Dis. 2016; 2: 64-71.
13. Marik PE, Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. Crit Care Med. 2013; Jul; 41(7):1774-81.
14. Malbrain M, Van Regenmortel N, Saugel B. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. Ann Intensive Care. 2018; 8(1):66.
15. Kelm DJ, Perrin JT, Cartin-Ceba R. Fluid overload in patients with severe sepsis and septic shock treated with early goal-directed therapy is associated with increased acute need for fluid-related medical interventions and hospital death. Shock. 2015; 43(1):68-73.
16. Malbrain M, Marik PE, Witters J et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. Anaesthesia intensive Ther. 2014; 46: 377-396.
17. Matthias Kott, Wolfgang H. Hartl, Gunnar Elke. Enteral vs. parenteral nutrition in septic shock: are they equivalent? Curr Opin Crit Care. 2019; 25:340-348.
18. Wischmeyer PE. Nutrition therapy in sepsis. Crit Care Clin. 2018; January; 34(1): 107-125.
19. Singer P, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. Clinical Nutrition. 2019; (38):48-79.



藥物不良反應通報分析

2019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

2019 年第二季 (04-06 月) 院內藥物不良反應共接獲 371 件通報, 排除其中 13 件非藥物不良反應、22 件重複通報、11 件無法評估案例及 16 件資料不全, 進行評估案例為 309 件。

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 49.66%; 通報端最多為醫師, 佔 58.90%; 通報個案平均年齡約 59.36 歲 (range: 2-95 歲), 其中年齡大於 65 歲者佔 41.1%。

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 9 件 (全部重度案例列表列如表六)。

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) (88 件, 佔 29.24%)、抗腫瘤與免疫刺激劑 (39 件, 佔 12.96%) 及 Analgesics 止痛劑 (24 件, 佔 7.97%)。

通報案件發生之部位 (如表四), 以發生在皮膚之比例最高 (佔 49.70%); 發生症狀最多為發生 rash/eruption 有 114 件 (佔 30.56%), others 46 件、緊接著 itching 有 44 件、dizziness 11 件以及 nausea、dyspnea、vomiting 9 件 (如表五)。案件中有 23 件 (佔 7.44%) 需通報至全國 ADR 中心案例, 有 194 件 (佔 62.78%) 連結至病患病歷首頁, 提供系統警示功能。

第二季通報前二十大通報藥品其發生之中重度症狀如表七所示, 案件中被通報的藥品以 iohexol 案件最多 (24 件), 其次依序為 ceftriaxone (11 件)、cisplatin (11 件) 及 levofloxacin (10 件)。

表一 2019 年度第二季通報個案基本資料表

| 變項名稱 | 2019 年 04-06 月 n=309 個案數 (%) | |
|---------------|------------------------------------|-------------|
| 通報院區 | 3 | 0.97 |
| 台北 | 126 | 40.78 % |
| 林口 | 27 | 8.74 % |
| 桃園 | 1 | 0.32 % |
| 桃園護理之家 | 60 | 19.42 % |
| 高雄 | 8 | 2.59 % |
| 基隆 | 21 | 6.80 % |
| 基隆情人湖 | 3 | 0.97 % |
| 雲林麥寮 | 60 | 19.42 % |
| 嘉義 | 3 | 0.97 % |
| 通報來源 | | |
| 門診 | 147 | 49.66 % |
| 急診 | 4 | 1.35 % |
| 住院 | 145 | 48.99 % |
| 通報者 | | |
| 醫師 | 182 | 58.90 % |
| 藥師 | 66 | 21.36 % |
| 護師 | 55 | 17.80 % |
| 不明 | 6 | 1.94 % |
| 年齡 (歲) | | |
| 平均年齡 | | 59.36±18.69 |
| 年齡層 | | |
| <17 | 9 | 2.91 % |
| 18-30 | 17 | 5.50 % |
| 30-39 | 14 | 4.53 % |
| 40-49 | 39 | 12.62 % |
| 50-59 | 62 | 20.06 % |
| 60-64 | 41 | 13.27 % |
| 65-69 | 39 | 12.62 % |
| 70-79 | 49 | 15.86 % |
| >=80 | 39 | 12.62 % |
| 性別 | | |
| 男性 | 145 | 46.93 % |
| 女性 | 164 | 53.07 % |

表二 2019年度第二季評估結果分析

| 變項名稱 | 2019年 04-06 月 n=309 個案數 (%) | | |
|----------------|-----------------------------------|-------|---|
| 不良反應嚴重度 | | | |
| 輕度 | 131 | 44.41 | % |
| 中度 | 155 | 52.54 | % |
| 重度 | 9 | 3.05 | % |
| 相關性 | | | |
| 極有可能 | 16 | 5.42 | % |
| 可能 | 272 | 92.20 | % |
| 存疑 | 7 | 2.37 | % |
| 造成原因 | | | |
| 不希望之藥理反應 | 105 | 37.63 | % |
| 特異體質 | 10 | 3.58 | % |
| 過敏 | 164 | 58.78 | % |
| 處理方式 | | | |
| 未停藥但投與解藥 | 23 | 8.16 | % |
| 未停藥僅密切觀察 | 34 | 12.06 | % |
| 投與解藥並改變藥物治療 | 47 | 16.67 | % |
| 停藥 | 57 | 20.21 | % |
| 停藥，改變藥物治療 | 42 | 14.89 | % |
| 停藥並投與解藥 | 71 | 25.18 | % |
| 減低藥物劑量 | 7 | 2.48 | % |
| 減低藥物劑量並投與解藥 | 1 | 0.35 | % |

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 | 15 | 4.52 | % |
| 代謝、內分泌 | 3 | 0.90 | % |
| 皮膚 | 165 | 49.70 | % |
| 血液 | 12 | 3.61 | % |
| 肝臟系統 | 7 | 2.11 | % |
| 其他 | 13 | 3.92 | % |
| 呼吸系統 | 25 | 7.53 | % |
| 泌尿生殖系統 | 8 | 2.41 | % |
| 神經系統 | 29 | 8.73 | % |
| 骨骼肌肉關節 | 8 | 2.41 | % |
| 眼耳口鼻 | 12 | 3.61 | % |
| 腸胃系統 | 28 | 8.43 | % |
| 精神系統 | 7 | 2.11 | % |

註：每件通報案件可能發生在兩種以上部位

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 | 24 | 7.97 | % |
| Anesthetics 麻醉 | 1 | 0.33 | % |
| Nervous 神經 | 14 | 4.65 | % |
| Psycholeptics 精神 | 8 | 2.66 | % |
| 心臟血管系統 | 12 | 3.99 | % |
| 代謝 | 16 | 5.32 | % |
| 肌肉骨骼系統(不含 NSAIDs:M01A) | 7 | 2.33 | % |
| 血液製品與造血系統相關用藥 | 7 | 2.33 | % |
| 抗寄生蟲、驅蟲劑 | 12 | 3.99 | % |
| 抗感染(不含 J06,J07) | 88 | 29.24 | % |
| 抗腫瘤與免疫刺激劑 | 39 | 12.96 | % |
| 抗過敏 | 2 | 0.66 | % |
| 其他 | 10 | 3.32 | % |
| 呼吸系統 | 10 | 3.32 | % |
| 泌尿道與性荷爾蒙製劑 | 10 | 3.32 | % |
| 胃腸道 | 8 | 2.66 | % |
| 眼、耳製劑 | 1 | 0.33 | % |
| 荷爾蒙製劑(不含性荷爾蒙製劑、胰島素) | 2 | 0.66 | % |
| 診斷用藥 | 26 | 8.64 | % |
| 解毒劑 | 1 | 0.33 | % |
| 營養、電解質 | 3 | 1.00 | % |

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 | 114 | 30.56 | % |
| others | 46 | 12.33 | % |
| itching | 44 | 11.80 | % |
| dizziness | 11 | 2.95 | % |
| nausea | 9 | 2.41 | % |
| dyspnea | 9 | 2.41 | % |
| vomiting | 9 | 2.41 | % |
| headache | 8 | 2.14 | % |
| pigmentation | 8 | 2.14 | % |
| hypotension | 7 | 1.88 | % |
| urticaria | 7 | 1.88 | % |
| angioedema | 6 | 1.61 | % |

*僅列出通報症狀件數>5 的案件

表六 2019 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 | atezolizumab | TEN | 過敏 |
| 重度 2 | rifampicin and isoniazid、ethambutol、 pyrazinamide | TEN | 過敏 |
| 重度 3 | ceftriaxone | hypotension、rash/ eruption、bronchospasm | 過敏 |
| 重度 4 | isoniazid | hepatotoxicity | 過敏 |
| 重度 5 | ibuprofen、naproxen | skin ulcer、rash/ eruption | 過敏 |
| 重度 6 | ketorolac | angioedema、 hypersensitivity | 過敏 |
| 重度 7 | methotrexate | Pancytopenia、mucosa ulcer | 過敏 |
| 重度 8 | ceftriaxone | SJS | 過敏 |
| 重度 9 | tamoxifen | others | 特異體質 |

表七 2019 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 | 24 | 中度 | dizziness | 1 |
| | | | | vomiting | 1 |
| | | | | rash/ eruption | 5 |
| | | | | nausea | 1 |
| | | | | dyspnea | 1 |
| | | | | itching | 1 |
| | | | | urticaria | 1 |
| | | | | others | 3 |
| 2. | ceftriaxone | 11 | 中度 | abdominal pain | 1 |
| | | | | cold sweating | 1 |
| | | | | hypotension | 2 |
| | | | | itching | 1 |
| | | | 重度 | rash/ eruption | 6 |
| | | | | nausea | 1 |
| | | | | hypotension | 1 |
| | | | | rash/ eruption | 1 |
| | cisplatin | 11 | 中度 | bronchospasm | 1 |
| | | | | SJS | 1 |
| | | | | itching | 3 |
| | | | | nasal discharge | 1 |
| 4. | levofloxacin | 10 | 中度 | rash/ eruption | 4 |
| | | | | itching | 4 |
| | | | | itching | 2 |
| 5. | teicoplanin | 9 | 中度 | rash/ eruption | 6 |
| | | | | itching | 2 |
| 6. | oxaliplatin | 7 | 中度 | rash/ eruption | 6 |
| | | | | dizziness | 1 |

| 排名 | Drug | 總通報件數 | 嚴重度 | 臨床反應 | 件數 |
|-----|--|-------|-----|-------------------|----|
| | | | | itching | 3 |
| | | | | dyspnea | 3 |
| 7. | piperacillin and beta-lactamase inhibitor | 6 | 中度 | neutropenia | 1 |
| | | | | rash/ eruption | 3 |
| | | | | urticaria | 1 |
| 8. | ibuprofen | 6 | 中度 | others | 1 |
| | | | | SJS | 1 |
| | | | | itching | 1 |
| | | | 重度 | skin ulcer | 1 |
| | | | | rash/ eruption | 1 |
| 9. | amoxicillin and beta-lactamase inhibitor | 5 | 中度 | rash/ eruption | 3 |
| | | | | itching | 1 |
| 10. | cefuroxime | 5 | 中度 | rash/ eruption | 3 |
| | | | | urticaria | 1 |
| | | | | rash/ eruption | 3 |
| 11 | carboplatin | 5 | 中度 | itching | 4 |
| | | | | dyspnea | 2 |
| | | | | others | 1 |
| | | | | abdominal pain | 1 |
| | | | | rash/ eruption | 2 |
| 12 | cefepime | 4 | 中度 | others | 1 |
| | | | | rash/ eruption | 3 |
| | | | | itching | 1 |
| 13. | ertapenem | 4 | 中度 | rash/ eruption | 2 |
| | | | | seizure | 1 |
| 14. | imipenem and cilastatin | 4 | 中度 | rash/ eruption | 2 |
| | | | | seizure | 1 |
| 15. | ciprofloxacin | 4 | 中度 | itching | 1 |
| | | | | rash/ eruption | 2 |
| | | | | angioedema | 1 |
| 16. | denosumab | 4 | 中度 | others | 4 |
| 17. | atorvastatin | 3 | 中度 | liver dysfunction | 1 |
| 18. | cefazolin | 3 | 中度 | rash/ eruption | 2 |
| 19. | Sulfamethoxazole- trimethoprim | 3 | 中度 | others | 1 |
| | | | | SJS | 1 |
| 20. | vancomycin | 3 | 中度 | rash/ eruption | 2 |
| 20. | pyrazinamide | 3 | 重度 | TEN | 1 |
| 20. | rifampicin, pyrazinamide, ethambutol and isoniazid | 3 | 中度 | thrombocytopenia | 1 |
| | | | | others | 1 |
| 20 | fluorouracil | 3 | 中度 | rash/ eruption | 1 |
| 20. | gemcitabine | 3 | 中度 | itching | 1 |
| | | | | rash/ eruption | 1 |
| 20 | nalbuphine | 3 | 中度 | drowsy | 1 |
| | | | | rash/ eruption | 1 |
| 20. | valproate | 3 | 中度 | thrombocytopenia | 1 |
| | | | | others | 1 |
| 20. | cinnarizine | 3 | 中度 | urticaria | 1 |
| 20. | codeine | 3 | 中度 | urticaria | 1 |
| | | | | rash/ eruption | 2 |

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



2019年4-6月藥物安全警訊

衛福部公告Fluorouracil 及其相關成分藥品安全資訊風險溝通表(摘自 2019/04/08 衛福部食藥署公告)

2019/3/15 歐盟 EMA 發布含 fluorouracil 及 fluorouracil 相關成分藥品 (capecitabine、tegafur、flucytosine) 使用於體內缺乏 dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) 酵素之病人，可能會導致 fluorouracil 血中濃度上升而增加發生嚴重或危及生命副作用之風險。為此，EMA 將針對目前用於判別 DPD 缺乏之基因檢測或相關檢測方法，用於偵測此類高風險病人的效益進行評估。

經查，我國核准含該類成分藥品之部分中文仿單已於「副作用」處或「特殊警語與注意事項」處刊載「有報告指出，極少數的病人缺乏代謝 fluorouracil 的酵素 dihydropyrimidine dehydrogenase(DPD)，當 fluorouracil 系藥劑投與初期，可能會產生嚴重的副作用(如口內炎、腹瀉、血液障害和神經病變)。」、「二氫嘧啶去氫酶 (Dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD) 缺乏症：少數和 5-FU 相關的非預期嚴重毒性(例如：口腔炎、腹瀉、黏膜發炎、嗜中性白血球減少症和神經毒性)，被歸因於與 DPD 活性缺乏有關」等相關警語。針對是否採取進一步風險管控措施，本署現正評估中。

醫療人員應注意：1. 處方含 fluorouracil 或其相關成分藥品 (capecitabine、tegafur、flucytosine) 予病人前，建議可先進行基因檢測了解病人是否為 DPD 酵素缺乏者，以降低病人發生嚴重不良反應之風險。2. 應密切注意使用含 fluorouracil 或其相關成分藥品的病人是否出現嚴重不良反應的症狀或徵候，並提醒病人若出現不適症狀應儘速回診。

衛福部公告 Eszopiclone、Zaleplon 及 Zolpidem 成分藥品安全資訊風險溝通表(摘自 2019/05/23 衛福部食藥署公告)

2019/4/30 美國 FDA 發布，使用含 eszopiclone、zaleplon 或 zolpidem 成分藥品後可能有發生複雜性睡眠行為 (complex sleep

behaviors) 而導致嚴重傷害或死亡的風險之安全資訊。

1. 美國 FDA 從不良事件通報資料庫 (FAERS) 及醫學文獻中發現 66 件使用含 eszopiclone、zaleplon 或 zolpidem 成分藥品後發生複雜性睡眠行為而導致嚴重不良反應的案例，其中有 20 件導致死亡。這些案例包括意外用藥過量、跌倒、燒傷、淹溺、暴露在極低溫下而導致截肢、一氧化碳中毒、溺斃、失溫、發生車禍、自我傷害的行為如槍傷和顯著的自殺意圖等。病人清醒後通常不記得曾發生這些事件。目前上述藥品導致複雜性睡眠行為的機轉仍未完全釐清。2. 從接獲的案例中發現，無論病人有無複雜性睡眠行為的病史，使用含 eszopiclone、zaleplon 或 zolpidem 成分藥品後，皆可能發生複雜性睡眠行為而導致嚴重傷害或死亡，即使是在使用藥品最低建議劑量或僅使用一次劑量的情況下。3. 用藥時不論是否併服酒精或其他中樞神經抑制劑 (如：鎮靜劑、鴉片類藥物、抗焦慮藥)，皆有可能發生複雜性睡眠行為。4. 此外，思睡 (drowsiness) 為含該等成分藥品常見的不良反應之一。使用含該等成分藥品後次日早晨可能因感覺昏昏欲睡導致影響駕駛能力及從事需警覺性活動的能力。即使病人在次日早晨已感覺完全清醒，仍可能出現精神警覺性降低之現象。5. 美國 FDA 考量上述風險之嚴重性，擬於含 eszopiclone、zaleplon 或 zolpidem 成分藥品仿單中新增加框警語以警示該風險，並擬將曾於使用上述藥品後發生複雜性睡眠行為之病人列為使用禁忌。

經查，我國業於 2008 年、2009 年及 2014 年發布新聞稿提醒醫療人員及民眾注意服用含 zolpidem 成分藥品可能會出現警覺性減弱、思睡之不良反應，於 2012 年發函要求醫療院所應於含 zolpidem 成分藥品之藥袋上加刊：「服用後請立即就寢，若有夢遊現象，應立即回診就醫」、「可能有頭痛、昏昏欲睡及暈眩、記憶障礙、夢遊等副作用。若有任何疑問，或服藥後發生任何異常反應，務必洽詢您的醫師或藥師」，並於 2013 年以部授食字第 1021452225A 號公告含 zolpidem 成分藥品再評估結果相關事宜，要求於仿單「警語及注意事項」處刊載「使用本藥治療後，應小心避免從事駕駛或操作機械能力之行為，以避免危險；且次日早晨可能會有思睡之風險，在服藥

後需有 7-8 小時的睡眠時間」。次查，我國核准含該等成分藥品之中文仿單皆已刊載「夢遊」等相關風險，惟未將複雜性睡眠行為列於「加框警語」亦未將曾於使用含該等成分藥品後發生複雜性睡眠行為的患者列為禁忌。本署現正評估是否針對含該等成分藥品採取進一步風險管控措施。

醫療人員應注意：1. 處方含 eszopiclone、zaleplon 或 zolpidem 成分藥品於新使用的病人時應遵循仿單的用藥建議劑量，並以最低有效劑量作為起始劑量。2. 不應處方含 eszopiclone、zaleplon 或 zolpidem 成分藥品予曾於服用上述藥品後發生複雜性睡眠行為的病人。3. 應提醒病人含該等成分藥品不論是長期使用或是僅使用一次劑量，都有發生複雜性睡眠行為的可能。若出現複雜性睡眠行為，如夢遊、夢駕 (sleep driving) 等，無論是否造成嚴重傷害，都應停藥並儘速回診。4. 應提醒病人在使用含 eszopiclone、zaleplon 或 zolpidem 成分藥品時請勿併服其他安眠藥、酒精或中樞神經抑制劑。

衛福部公告 Clarithromycin 成分藥品安全資訊 風險溝通表 (摘自 2019/06/11 衛福部食藥署公告)

食品藥物管理署再次提醒合併使用 clarithromycin 和 domperidone 可能會因藥物交互作用導致 QT 區間延長引起致命性心律不整。

1. 使用含 clarithromycin 成分藥品可能會延長心臟再極化和 QT 區間，造成心律不整和 torsades de pointes (多型性心室心律不整) 的風險；另 clarithromycin 為強力肝臟酵素 CYP3A4 抑制劑，當與其他主要經由 CYP3A4 代謝的藥物併用時，可能導致這些併用藥物的濃度升高而增加或延長藥物的治療效果以及不良反應。2. Domperidone 為周邊多巴胺受體拮抗劑，用於治療嘔吐、消化不良及胃輕癱，其主要代謝酵素為 CYP3A4。研究顯示，domperidone 可能延長 QT 區間且與嚴重心室心律不整或突發性心因性死亡風險的增加有關。3. Clarithromycin 與 domperidone 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，故不可同時使用。

經查，我國核准含 clarithromycin 成分藥品之中文仿單已於「警語及注意事項」處刊載「已知 clarithromycin 會抑制 CYP3A，當與其他主要經由 CYP3A 代謝的藥物併用時，可能導致這些併用藥物的濃度升高而增加或延長藥物的治療效果以及不良反應。」及「併用其他可能造成

QT 延長相關藥物時，須謹慎使用」。次查，我國核准含 domperidone 成分藥品之中文仿單已依據 2014 年 11 月 12 日部授食字第 1031411979A 號公告於「禁忌症」處刊載「併用強力 CYP3A4 抑制劑」；並於「交互作用」處刊載「併用下列藥品為禁忌：強力 CYP3A4 抑制劑 (包含 clarithromycin)」。3. 本署評估結果為含 clarithromycin 成分藥品之中文仿單應於「禁忌症」、「警語及注意事項」及「藥物交互作用」處加註禁止併用 domperidone，並已函請含 clarithromycin 成分藥品許可證持有者至本署辦理仿單變更。

醫療人員應注意：1. 併用含 clarithromycin 及 domperidone 成分藥品為禁忌，處方時應特別留意兩者不得併用。2. 不應處方含 clarithromycin 或 domperidone 成分藥品於有 QT 延長或心室心律不整病史者，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 代謝或可能造成 QT 區間延長之藥品，因可能會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 Tocilizumab 成分藥品安全資訊風 險溝通表 (摘自 2019/06/11 衛福部食藥署公告)

2019/5/21 加拿大衛生部 (Health Canada) 發布有關 tocilizumab (ACTEMRA®) 之肝毒性風險之安全性資訊。

1. Health Canada 接獲數例使用含 tocilizumab 成分藥品治療後發生嚴重藥物性肝損傷 (drug-induced liver injury, DILI) 案件，當中包含須進行肝臟移植之急性肝衰竭案例。2. 含 tocilizumab 成分藥品會造成肝臟轉胺酶短暫或間歇性輕至中度升高。且與具潛在肝毒性藥品 (例如：methotrexate) 併用時，此風險會增加。3. 含 tocilizumab 成分藥品許可證持有商依 Health Canada 要求提供關於該成分藥品與嚴重肝損傷 (包括肝衰竭) 之臨床及上市後評估資料，其來源包含美國 FDA 不良事件通報資料庫 (FAERS)、歐洲不良反應資料庫 (Eudravigilance) 與文獻。資料中識別出 8 例與 ACTEMRA® 相關之中至重度 DILI 案件，該等案例發生於開始使用含該成分藥品後 2 週至大於 5 年之間 (中位數為 98 天)，而 8 例中有 2 例須進行肝臟移植。4. Health

Canada 擬更新此成分藥品仿單，以包含上述安全資訊。

經查，我國核准含 tocilizumab 成分藥品許可證共 2 張，其中文仿單「注意事項」處已刊載「對於肝臟酵素 ALT 或 AST 超過正常值上限 (ULN) 1.5 倍的病人，不建議開始使用 Actemra® 治療。治療期間出現 ALT 或 AST 超過正常值上限 (ULN) 5 倍之病人建議停藥。應該每 4~8 週監測一次 ALT 及 AST 數值。臨床其他肝功能指數如膽紅素等檢驗數值亦應予適當考慮」，惟未提及「可能導致急性肝衰竭(可能需要進行移植)」。本署現正評估是否針對含 tocilizumab 成分藥品採取進一步風險管控措施。

醫療人員應注意：1. 對活動性肝臟疾病或肝功能損害之病人，不建議給予含 tocilizumab 成分藥品。2. 針對類風濕性關節炎與巨細胞動脈炎

病人，應每 4 至 8 週監測一次肝功能。對於肝臟酵素 ALT 或 AST 超過正常值上限(ULN)1.5 倍的病人，不建議開始使用該成分藥品。治療期間出現 ALT 或 AST 超過正常值上限 (ULN) 5 倍之病人建議停藥。3. 針對多關節性幼年型原發性關節炎(PJIA)及全身性幼年型原發性關節炎(SJIA)之病人，在第二次輸注時，應監測嗜中性白血球、血小板、ALT 及 AST，之後，PJIA 病人應每 4 至 8 週監測一次，SJIA 病人應每 2 至 4 週監測一次。4. 應告知病人使用含 tocilizumab 成分藥品後，若發生肝損傷之癥兆（如：食慾降低、噁心與嘔吐、疲倦、搔癢、深色尿液、皮膚與眼睛發黃、腹部腫脹及/或右上腹疼痛）應通知醫療人員。5. 病人肝功能檢測值上升後之劑量調整（降低、中斷或停藥）相關建議，請參閱藥品仿單。



藥局大小事

藥學實習生創意用藥安全宣導之教學心得

許育涵

高雄長庚紀念醫院藥劑部

每年的藥學實習生執行用藥安全宣導時，總會有幾個相同問題，例如：宣導內容的文字繁多、生硬難懂的藥學專業名詞、照本宣科投影片上文字、沒有將相關藥學知識去學術化說明、害怕與民眾眼神接觸及互動、用藥安全宣導猶如念稿機器，因此使民眾興趣缺缺，宣導效果不彰。

為了讓實習生能將民眾用藥知識宣導內容生活化，並學習宣導時與民眾互動的技巧與能力，所以安排了「**創意用藥安全宣導**」教學課程，讓實習生以正確用藥五大核心為主軸，腦力激盪創造出活潑生動易懂的用藥安全宣導內容，完成後，先向指導藥師進行演練，指導藥師會依宣導內容是否正確且淺顯易懂、表達方式是否流暢清楚、與民眾互動的有獎徵答題目是否難易適中等各面向，與實習生進行雙向回饋，回饋時利用三明治回饋法，先讚賞實習生表現良好部份，再對其內容及表達方式不適切部份予以修正。

實習生一開始接到此項課程任務時，大多眼神呆滯，心中充滿疑惑。儘管如此，分組討論時大家仍努力思考，想辦法將宣導內容的生硬難懂用藥知識，轉換成淺顯易懂的文字及圖示方式，並且設計出各項活潑生動的用藥宣導模式，例如：1.將用藥知識編成一首歌，藉由帶動唱來加

強民眾對用藥知識的印象，並活絡與民眾的互動。2.將用藥知識寫成劇本，以現今最流行的鄉土劇、宮廷劇、偶像劇或卡通來演出宣導短劇，讓民眾藉由看短劇，將正確用藥知識淺移默化進入民眾心中。3.將用藥知識設計成大富翁、彈珠台、抽抽樂等等有趣的闖關遊戲，讓民眾透過闖關了解用藥知識。4.現場邀請民眾一起動手做居家廢棄藥檢收，讓民眾直接學習居家廢棄藥檢收的步驟。

實習生透過「**創意用藥安全宣導**」教學課程，學習到如何設計出淺顯易懂的用藥知識宣導內容，並且透過各項有趣橋段，與民眾產生良好的互動，將用藥安全宣導的技能發揮到淋漓盡致。