



Piperacillin-Tazobactam 引起之血小板減少症

雷青瑩

林口長庚紀念醫院臨床藥學科

前言

人類血液中的血小板數量介於 150,000-450,000/ μL ，平均生命期為 8-10 天。血小板減少症 (thrombocytopenia) 的定義為血小板數量低於 150,000/ μL ，隨著血小板數量下降，出血風險隨之增加，但在少數情況下反而可能導致血栓形成。依血小板的數量可將血小板減少症分為輕度(血小板數量 100,000 - 150,000/ μL)、中度(血小板數量 50,000 - 99,000/ μL)與重度(血小板數量 $< 50,000/\mu\text{L}$) [1]。當血小板數量低於 50,000/ μL 需注意會增加手術中出血風險；血小板數量進一步下降至 $< 20,000 - 30,000/\mu\text{L}$ 時則會增加嚴重自發性出血的風險，如自發性的鼻、口腔、胃腸道黏膜出血[2]。

Piperacillin/tazobactam (PTZ) 為廣效性抗生素，用於治療會產生 β -lactamase 菌株所引起之中至嚴重之感染[3, 4]，包含上下呼吸道、尿路、腹腔、皮膚感染及敗血病。常見的藥物不良反應為胃腸不適、皮膚過敏反應及中樞神經症狀如頭痛失眠等。血液方面的不良反應包括嗜中性白血球減少症 (neutropenia)、白血球減少症 (leukopenia)，而血小板減少症 (thrombocytopenia) 屬於少見副作用，在文獻中僅有少數的案例報告。本文報導一位因產氣性腎盂腎炎 (emphysematous pyelonephritis) 住院，在住院當中因懷疑尿路感染，施打 PTZ 之後，發生血小板低下之藥物不良反應。

案例報告

87 歲男性長者，體重 75.5 公斤，過去有糖尿

病、高血壓、及慢性腎病及情緒障礙等疾病，住院前一周有發燒及寒顫之現象，同時伴隨左腰腹疼痛情形，診斷為產氣性腎盂腎炎，尿液培養為 *Enterobacter cloacae*，外院曾接受一周 flomoxef 及 ertapenem 的治療，治療後仍有持續發燒現象，因而轉至本院繼續治療。在急診抽血檢查顯示，白血球 12,700/ μL ，C-reactive protein (CRP) 158.7 mg/dL，creatinine 3.33 mg/dL，診斷為產氣性腎盂腎炎合併腎週邊膿瘍 (perirenal abscess)，因病人無法配合膿瘍抽吸治療，因此先靜脈注射抗生素治療為主。起初以 levofloxacin 750 mg QOD 治療，3 天後再加入 ampicillin 500 mg Q6H，由於發燒現象逐漸消退，左腰腹疼痛情形緩解，治療期間安排 CT-guide drainage，引流液逐漸減少 (225 毫升減至 40 毫升)，白血球降至 8,800/ μL ，CRP 28.55 mg/dL，因此停止抗生素之使用，總共治療 19 天。

然而，完成前述抗生素療程後第 9 天，病人又出現發燒高達 38.8 $^{\circ}\text{C}$ ，並伴隨嘔吐及腹瀉，胸部 X 光片顯示無肺炎跡象，疑似尿道感染或急性腸胃炎，白血球 17,600/ μL ，segment 81%，CRP 29.1 增至 31.61 mg/L，creatinine 2.55 mg/dL，ClCr 21.7 ml/min，投與 PTZ 2.25 gm Q6H 作為經驗性治療。尿液培養結果為 *Escherichia coli*，*Enterococcus faecalis*，Yeast-like，左腎引流液培養出 3 種菌種即 *Escherichia coli*，*Chryseobacterium indologenes*，*Pseudomonas putida* group，PTZ 對尿液及左腎引流液之菌種皆具敏感性，然而在接受 PTZ 治療後 4 天，血小板

由治療前 160,000/ μL 下降至 129,000/ μL ，第 11 天再降至 113,000/ μL ，至第 18 天，血小板急遽降至 14,000/ μL ，白血球及嗜中性白血球數量在正常範圍內，第 20 天腎功能變差，PTZ 改成 Q8H 使用，當天只施打 2 次劑量，第 21 天血小板稍微回復至 34,000/ μL ，但數值仍屬偏低，懷疑血小板低下是 PTZ 造成而停用，並將抗生素換成 levofloxacin 繼續治療。與 PTZ 同時使用的藥物如表一，除了 PTZ、Calcium acetate 及 Simethicone 停用外，其他的藥物仍繼續使用。病人無出血現象，因此持續觀察及追蹤血小板數量。PTZ 停藥後 3 天，血小板數值回升至 110,000/ μL ，引流液小於 5ml 時移除引流管，臨床狀況穩定，病人於停用 PTZ 5 天後出院並於門診追蹤，病人在停藥後 39 天再次抽血，血小板已完全恢復至 162,000/ μL (表二)，血小板的變化如圖一。

討論

血小板減少之病理生理機制，包括骨髓中血小板生成減少、周邊血小板被抗體破壞、被血栓消耗、因液體復甦或大量輸血使血液被稀釋、患有門靜脈高壓症和/或脾腫大的人，其血小板被隔離（聚集）在脾臟中，而導致血液中血小板數量下降[5]。

評估血小板減少症的原因時，需考慮整體臨床狀況。若個案臨床上無症狀，且為獨立性血小板減少症 (isolated thrombocytopenia: 僅血小板數量下降，其他血球數皆正常)，較可能為免疫性血小板減少症 (immune thrombocytopenia; ITP)，而急性病、住院患者發生血小板減少症，可能是因血小板消耗、病人接受大量輸血後導致血液稀釋、敗血症/感染引起的骨髓抑制或藥物導致的血小板減少症。其他造成血小板減少症的原因還有自身免疫性疾病、營養缺乏症、血栓性微血管病、感染及先天性血小板生成的缺損等[6,7]，根據潛在疾病的嚴重程度，可能會有不同的表現[8]。

藥物導致的血小板減少症 (Drug-Induced Thrombocytopenia; DIT) 並不常見，住院中的病人若出現無法解釋的血小板減少症，經排除其他可能因素後，藥物也是一項重要且必須考慮的因素[9]。DIT 發生的機制分為兩大類：(1) 非免疫介導 (nonimmune drug-induced thrombocytopenia)，主要經由骨髓抑制減少血小板的生成，如具細胞毒性的化療藥物，(2) 經由免疫介導 (drug-induced immune thrombocytopenia; DITP) 增加血小板的

破壞[10, 11]。根據發生的機制，非免疫介導的藥物引起血小板減少症因骨髓抑制伴隨著巨核細胞 (megakaryocytes) 被抑制而使血小板的生成減少，一般在用藥後幾週內逐漸產生。反之，DITP 發生的時間較快，通常在治療 7 到 14 天後便會產生。但曾經暴露過此藥的病人，可能自再次用藥後幾小時內就發生[12,13]。DITP 通常在停用藥物 1-2 天後，血小板數量就會逐漸上升，約一周內回復至正常值[14]，而非免疫介導之藥物引起血小板減少則可能需要較長的恢復時間。

在大多數情況下，藥物引起的血小板減少症 (DIT) 唯一相關的實驗室或臨床發現為血小板減少或出血，出血相關的臨床表現包括瘀斑，紫斑症，粘膜出血 (例如鼻出血) 和/或更嚴重的出血，當血小板計數小於 40,000-50,000/ μL ，出血風險就會增加，DITP 導致的血小板減少可使血小板計數低於 20,000 / μL [11,14,15]。DITP 出血風險較原發性 ITP 高[16]。

抗生素與引起血小板減少及出血之機制列於表三[17]。抗生素如 penicillin 類，尤其 PTZ 可引起多種凝血障礙，包括出血時間延長、血小板減少和溶血性貧血。 β -lactams 抗生素中，PTZ 與血小板減少症最具相關性[17]，PTZ 可能引起劑量和治療時間相依性的骨髓抑制[18]，以及免疫介導之血小板減少症 (DITP)。據估計，接受 β -Lactams 抗生素治療病人中，有 1 至 4% 有骨髓抑制的副作用[19]，通常發生在治療至少 10 天後。 β -Lactams 抗生素引起的骨髓抑制，除了血小板減少外，還伴隨白血球或嗜中性白血球減少，屬於可逆性的副作用。

DITP 的機制有不同的假說，第一種假說為：藥物分子 (haptens) [註 1] 與血小板表面蛋白以共價方式結合，之後刺激抗體的產生，此抗體與藥-蛋白複合物結合，最終將血小板破壞，Penicillins and cephalosporins 較少是經由此機制破壞血小板。 β -lactams 引起血小板低下較常見的機制是類似於奎寧的機制， β -lactams 納入天然存在的抗體的互補決定區 (complementarity-determining regions)，產生混合 (hybrid) 互補位 (paratope) [註 2] (修飾抗原結合區)，增加抗體與血小板表面抗原的親和性，而造成血小板的破壞。針對首次用藥的病人，DITP 發生的時間點為用藥後約 1-7 天發生，最遲可至用藥後 21 天才發生[20]，通常會導致嚴重的血小板減少症[21-23]，在停藥後 3 至 4 天內血小板計數恢復正常。

因此，儘管部分專家建議只要在治療 10 天

後監測血液學參數，但鑑於存在免疫介導的血小板減少症的風險，建議臨床上應每周至少檢查一次全血細胞計數。特別是併有凝血功能障礙或出血危險因子、使用相對高劑量的 β -lactams 以及腎功能受損的病人，需更小心監測血小板變化。

發生 DITP 時，首先應停用疑似產生 DITP 的藥品，若病人發生重大臨床出血和/或血小板計數 $<10,000/\mu\text{L}$ 時，應接受血小板輸注治療[10]。發生危及生命的出血時，除了即刻血小板輸注外，亦可給予 immune globulin (IVIG)，出血初期無法分辨 DITP 或 ITP 時可使用類固醇或注射 IVIG，DITP 是可逆的。血小板計數恢復的記錄對確診 DITP 是重要的，預期血小板在停藥後 1-2 天即可上升，約一周即可恢復至正常[14]。監測的頻率取決於血小板減少的嚴重程度和病人的臨床狀況，對於發生過 DITP 的病人，必須在病歷中記錄相關藥物名稱，以避免將來再使用致病性藥物。

PTZ 導致血小板減少症，目前有 6 個案例報導，都是典型的 DITP，其中 3 例是腎衰竭並接受腹膜透析的患者，血小板減少發生時間為 5-14 天，最低的血小板數為 3000-33,000 $/\mu\text{L}$ ，停藥後 3-5 天血小板回復正常，案例中有發生出血或瘀斑的併發症[14,21-25]。

本案例在接受 PTZ 治療後，第四天即出現血小板下降的現象，直至第 18 天降至 14,000 $/\mu\text{L}$ (圖一)，白血球 4,200 $/\mu\text{L}$ 及嗜中性白血球 2,562 $/\mu\text{L}$ 屬於正常範圍，病人的凝血酶原時間以及部份凝血活酶時間都在正常範圍內，當時無發燒，CRP 略有增加，但整體臨床評估顯示無嚴重感染的跡象，可排除敗血症或瀰漫性血管內凝血導致之血小板減少，與 PTZ 同時使用的藥物除了 Calcium acetate 及 Simethicone 停用外，其他的

藥物仍繼續使用，Calcium acetate 與 Simethicone 並無 DITP 的案例報告，經排除其他可能造成血小板減少的原因後，高度懷疑血小板減少是 PTZ 所導致。本案例 PTZ 所使用之劑量已依腎功能調整，因劑量過高導致骨髓抑制的機會不高，使用 4 天即發生血小板下降的現象，白血球及嗜中性白血球數量屬正常範圍內，停藥後 3 天血小板即逐漸回升，以上表現與免疫介導的血小板減少症特徵相符，因此推估本案例-PTZ 導致血小板減少症之機制可能是 DITP 而不是經由骨髓抑制作用，Naranjo score 評分為 4 分(表四)。

結論

PTZ 引起血小板減少症並不常見，一旦發生，特別是當血小板計數 $< 20,000 - 30,000/\mu\text{L}$ ，則有嚴重自發性出血的風險，雖然文獻中只有少數的案例報導[14, 21-25]，但臨床上，藥師與醫師都應對 PTZ 引起血小板減少症提高警覺，建議在 PTZ 治療期間定期監測全血細胞計數，若出現無法解釋的血小板減少症，經排除其他原因後，應高度警覺並評估血小板低下與 PTZ 的相關性，懷疑為 DITP 時，應盡快停用可疑藥物，以避免導致嚴重的出血事件。再次使用曾導致 DITP 的藥物，可能會加速血小板低下的發生，因此 ADR 的通報與病歷首頁的註記有助於避免病人再次暴露高風險藥物，確保用藥安全。

[註 1]：半抗原 (hapten) 是指本身分子量過小，無法刺激免疫反應，必須和載體 (carrier) 結合才能刺激發生免疫反應。

[註 2]：互補位 (Paratope) 抗體中能識別抗原表位的區域叫做「互補位」。

表一. 病人於住院期間所使用相關藥物

藥名\日期	6/9	6/15	6/16	6/17	6/18	6/21	6/22	6/28	6/29	6/30	7/5	7/7	7/8	7/9	7/10	7/11 出院
Acetylcysteine 600mg/effervescent tab	1PC BID															
Calcium acetate 667mg/tab	1PC TID															
Repaglinide 1mg/tab(Novonorm.)	2PC TID															

藥名\日期	6/9	6/15	6/16	6/17	6/18	6/21	6/22	6/28	6/29	6/30	7/5	7/7	7/8	7/9	7/10	7/11 出院
Isosorbide-5-mononitrate cr 60mg/tab (Imdur)	0.5PC QD															
Linagliptin 5mg/tab	1PC QD															
Insulin glargine 300iu/ml,1.5ml/pen	6UN QD															
LANSOPRAZOLE 30mg/cap(Lansoprazole)	1PC QD															
Metoclopramide 5mg(3.84mg base)/tab	1PC TID															
Mosapride citrate 5mg/tab (Mopride)		1PC TID														
Metoclopramide 9.08mg(7.68mg base)/2ml/amp		1PC Q8H														
Acetaminophen 500mg/tab		PRN														
Acarbose 100mg/tab		1PC TID														
Piperacillin 2gm+ Tazobactam 0.25gm/vial(Sandoz)		1PC Q6H									1PC Q8H					
Simethicone susp. 20mg/ml,60ml/bot			5ML QID													
Prochlorperazine 5mg/ml/amp			1PC PRN													
Diocahedral Smectite powder 3gm/sachet				1PK TID												
LoPERAmide 2mg/cap				1PC QD												
LORazepam 1mg/tab					1PC HS											
Bio THREE (Clostridium Butyricum 10mg+Streptococcus faecalis 2mg)/tab					1PC TID											
Cobamamide 250mcg/pc						1PC TID										
Zinc ACETATE 50mg/cap								1PC TID								
Ultracet tab(Tramadol 37.5mg+Acetaminophen 325mg)								1PC Q6H								
Zinc gluconate 78mg(zinc 10mg)/tab									1PC TID							
Clonazepam 0.5mg/tab(管 4)										0.5PC HS						
Levofloxacin 500mg/tab(Cravit)												0.5PC QD				
Bisoprolol hemifumarate 1.25mg/tab													1PC QD			
Diphenhydramine HCl 50mg/cap													1PC ONCE			
Cold cap(Acetaminophen 300mg+Phenylephri ne 5mg+etc cap)															1PC TID	

藥名\日期	6/9	6/15	6/16	6/17	6/18	6/21	6/22	6/28	6/29	6/30	7/5	7/7	7/8	7/9	7/10	7/11 出院
Cefixime 100mg/cap																IPC Q12H
Dextromethorphan 20mg+others/cap																IPC TID

表二. Piperacillin-Tazobactam 使用期間相關之檢驗值

		6/12	6/15	6/19	6/26	7/3	7/6	7/9	8/14
體溫變化	°C		38.8						
PTZ 使用期間			2.25gm Q6H				DC		
血球檢驗	單位								
CBC									
WBC	1000/uL	9.3	17.6	6.6	9.9	4.2	4.3	7.8	15.5
RBC	million/uL	3.09	3.33	2.85	3.73	3.35	3.19	3.05	
Hemoglobin	g/dL	8.4	9	7.7	10	9	8.6	8.2	8.7
Hematocrit	%	25.8	27.6	22.7	29.8	27.2	26	24.9	25.6
MCV	fL	83.5	82.9	79.6	79.9	81.2	81.5	81.6	
MCH	pg/Cell	27.2	27	27	26.8	26.9	27	26.9	
MCHC	gHb/dL	32.6	32.6	33.9	33.6	33.1	33.1	32.9	
Platelets	1000/uL	153	160	129	113	14	34	110	162
Atypical-Lympho	%	2							
Myelocyte	%	1							
Segment	%	76.4	81	74.2	81	61	56.4	74.2	95
Band	%		10						
Lymphocyte	%	15.3	2	18	14	26	30.5	17.8	4
Monocyte	%	5.1	6	7	3	10	7.5	5.1	1
Eosinophil	%	3.1	1	0.6	2	3	5.4	2.8	0
Basophil	%	0.1	0	0.2	0	0	0.2	0.1	0
PT (INR)		1.1				1.1			1.1
APTT data/mean		0.92				1.01			0.92
生化檢驗									
BUN	mg/dL	22.8	30.1	14	12.7	20.2	15.3	16.2	51.5
Creatinine	mg/dL	2.36	2.55	2.69	3.26	4.8	3.56	2.5	3.55
ClCr	ml/min	23.5	21.7	20.7	17	11.6	15.6	22.2	15.6
CRP	mg/L	29.1	31.61	48.35	23.63	38.7	37.96	59.5	15.21

表三. Mechanisms of antimicrobial agent-associated thrombocytopenia and bleeding [17]

	Mechanism	Drug
Hapten-dependent antibody	Drug binds covalently to platelet membrane protein, causing antibody production and drug-specific immune reaction	Penicillin, some cephalosporins
Quinine-type antibody	Drug induces production of antibodies, which bind to platelet membrane protein, only in presence of drug	Quinine, β -lactams, linezolid, vancomycin, sulfonamide, rifampin, fluoroquinolone, pentamidine
Autoantibody	Drug increases interaction between antibodies and platelet antigen Drug induces production of autoantibodies that react with platelets in the absence of drug	Sulfonamide
Bone marrow suppression or toxicity	Drug causes decreased production of platelets via bone marrow suppression	β -Lactams, linezolid (dose-dependent), sulfonamide, flucytosine, ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, albendazole, daptomycin
Prolonged international normalized ratio of prothrombin time	Depletion of vitamin K, decrease in production of vitamin K-dependent clotting factors	β -Lactams

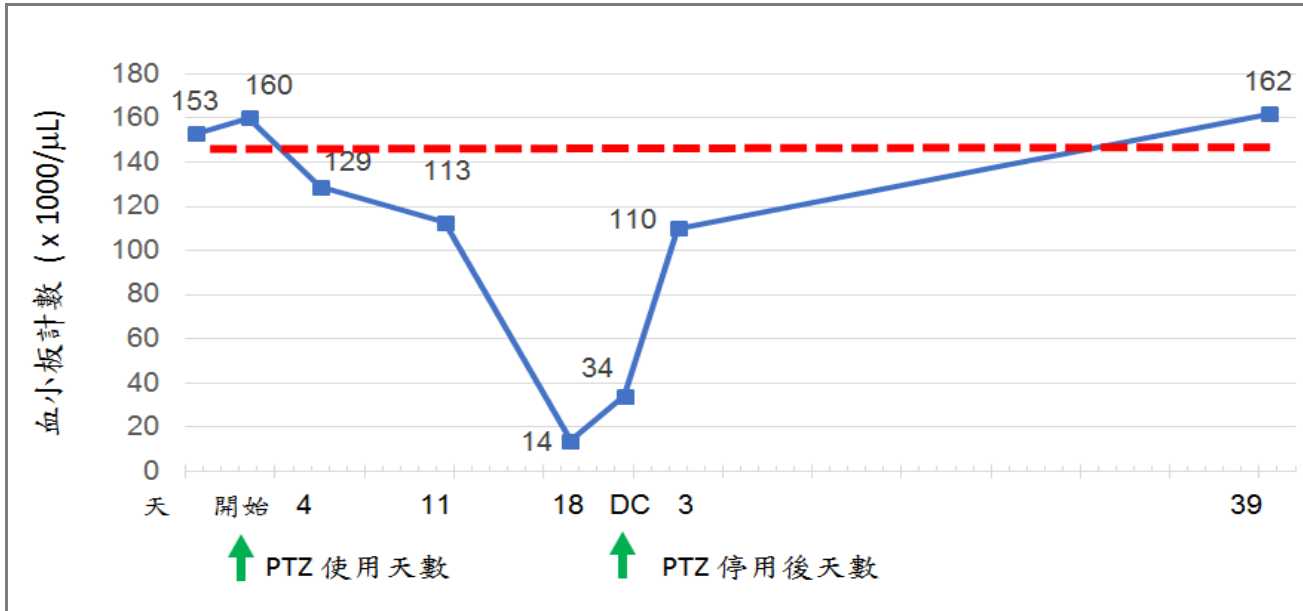
表四. Piperacillin-tazobactam 引起血小板低下之 Naranjo score 評分

	是	否	不知
1. 以前是否有關於此種不良反應確定的研究報告?	+1	0	0
2. 此種不良反應是否發生於服藥後?	+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	0	0
6. 當給予安慰劑時, 此項不良反應是否再度發生?	-1	+1	0
7. 此藥物的血中濃度使否達到中毒劑量?	+1	0	0
8. 對此病人而言, 藥物劑量與不良反應的程度是否成正向關係?	+1	0	0
9. 病人過去對相同或類似藥物是否也產生相同的不良反應?	+1	0	0
10. 此項不良反應是否有客觀的證據證明是藥物引起的	+1	0	0

總分: 4

□確定: ≥ 9 , □極有可能: 5-8, ■可能: 1-4, □存疑: ≤ 0

圖一. 使用 Piperacillin - tazobactam 後血小板的變化



註:血小板數值在紅色虛線以上代表正常

參考文獻

- Williamson DR, Albert M, Heels-Ansdell D, et al. Thrombocytopenia in critically ill patients receiving thromboprophylaxis: frequency, risk factors, and outcomes. *Chest*. 2013; 144: 1207-15.
- Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood advances*. 2019; 3: 3780-817.
- Goncalves-Pereira J, Povoia P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams. *Critical care (London, England)*. 2011; 15: R206.
- Bourget P, Lesne-Hulin A, Le Reveille R, et al. Clinical pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam combination in patients with major burns and signs of infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1996; 40: 139-45.
- Harker LA, Finch CA. Thrombokinetics in man. *J Clin Invest* 1969; 48:963.
- Cuker A, Cines DB. Immune thrombocytopenia. *Hematology ,Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:377-84.
- Hoffbrand AV, Moss PAH, Pettit JE. *Essential haematology*. Malden: Blackwell Pub, 2006. 380.
- Arnold DM, Cuker A, Kunins L. Approach to the adult with unexplained thrombocytopenia.
- Kenney B, Stack G. Drug-induced thrombocytopenia. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2009; 133: 309-14.
- Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *The New England journal of medicine*. 2007; 357: 580-7.
- George JN, Aster RH. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2009: 153-8.
- Chen H, Fan Z, Guo F et al. Tazobactam and piperacillin-induced thrombocytopenia: a case report. *Exp Ther Med*, 2016;11:1223-1226.
- Nguyen VD, Tourigny JF, Roy R, Brouillette D. Rapid-onset thrombocytopenia following piperacillin-tazobactam reexposure. *Pharmacotherapy*, 2015;35:e326-e330.
- Rousan TA, Aldoss IT, Cowley BD, Jr., et al. Recurrent acute thrombocytopenia in the hospitalized patient: sepsis, DIC, HIT, or antibiotic-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2010; 85: 71-4.
- Pedersen-Bjergaard U, Andersen M, Hansen PB. Drug-induced thrombocytopenia: clinical data on 309 cases and the effect of corticosteroid therapy. *European journal of clinical pharmacology*. 1997; 52: 183-9.
- Peng J, Friese P, Heilmann E, et al. Aged platelets have an impaired response to thrombin as quantitated by P-selectin expression. *Blood* 1994; 83:161.
- Loo AS, Gerzenshtein L, Ison MG. Antimicrobial drug-induced thrombocytopenia: a review of the literature. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2012; 38: 818-29.

18. Kumar A, Choudhuri G and Aggarwal R: Piperacillin induced bone marrow suppression: A case report. BMC Clin Pharmacol 3: 2, 2003.
19. Ruiz-Iratorza G, Barreiro G, Aguirre C. Reversible bone marrow depression by high-dose piperacillin/tazobactam. British journal of haematology. 1996; 95: 611-2.
20. Boyce, K., Brar, H., & Stabler, S. N. (2016). Piperacillin/tazobactam-induced immune-mediated thrombocytopenia in the intensive care unit. J Clin Pharm Ther, 41(6), 730-732.
21. Perez-Vazquez A, Pastor JM, Riancho JA. Immune thrombocytopenia caused by piperacillin/tazobactam. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 1998; 27: 650-1.
22. Yan MT, Chu HY, Chau T, et al. Profound thrombocytopenia associated with piperacillin in a hemodialysis patient. Clinical nephrology. 2009; 72: 240-3.
23. Olivera E, Lakhani P, Watanakunakorn C. Isolated severe thrombocytopenia and bleeding caused by piperacillin. Scandinavian journal of infectious diseases. 1992; 24: 815-7.
24. Lin SY, Huang JC, Shen MC, Chuang SH, Lee MH, Chen HC. Piperacillin-induced thrombocytopenia reversed by high-flux hemodialysis in an uremic patient. Hemodial Int, 2012;16(Suppl 1):S50-S53.
25. Anand A, Chauhan HK. Piperacillin and vancomycin induced severe thrombocytopenia in a hospitalized patient. Platelets, 2011;22:294-301.



管理改善專案

住診針劑調配導入「智能調配導引系統」提升藥品調劑正確性之探討

于心潔¹、陳琦華¹、吳智遠¹、陳惠玉²

林口長庚紀念醫院藥劑科

林口長庚紀念醫院藥劑部

摘要

由醫師開立處方到病人用藥之間，需經過許多步驟，醫囑開立後藥局依照處方完成藥袋列印，藥師依照藥袋標示進行藥品調配。然而，許多外在因素，如：藥名、料位號、外觀相似、同學名藥品具多種劑量或規格、藥品擺放位置相近等，皆可能導致藥品調配錯誤。此外，新進藥師對藥品儲位不熟悉，也會增加藥品調配錯誤風險。

林口藥劑科自 2015 年 5 月起，階段性於住院藥局針劑調配區建置「智能調配導引系統」。此系統結合藥袋條碼，導引藥品儲位正確位置，有效減少 85.6% 的藥品調配錯誤風險，並有效節省血液製劑登錄工時（平均每筆減少 73 秒），提升藥品調劑正確性及作業效能。

前言

用藥安全為醫療品質及病人安全中，極為重要的一環。醫師開立處方後，藥師進行處方審核、調配與覆核藥品，並將藥品交付病人使用。根據台灣病人安全通報系統藥物事件之分析，其中「藥局調劑階段」佔整體醫療行為疏失的 17.4% [1]。因此，如何減少藥品調配疏失，是醫療團隊重視的議題。根據 2002 年 Johnson CL 等人研究顯示

[2]，運用條碼系統可有效降低用藥疏失約 86.2%，及改善 75% 的給藥錯誤。過去研究提到，運用條碼給藥系統 (barcode medication administration system, BCMA) 協助藥品調劑給藥作業，可增加訊息傳遞正確性、提升工作效率，並確保病人用藥安全[3,4]。因此，透過建置醫療資訊管理系統及改善作業流程，導入藥品的閉環藥物管理概念，將有助於提升藥師工作效能，確保病人用藥安全[5]。

本院住院藥局藥品使用品項約有 1,403 項，其中常用針劑品項約有 250 項。藥品儲位規劃主要依照料位號作為定位依據，同時考量藥品體積及取用頻率進行儲位調整。然而，部分藥品間外觀相似，儲位必須錯開擺放，因此藥師必須熟悉藥品種類及規格，也須以人工判斷找尋儲位進行藥品調配。

現況藥師根據藥袋藥物儲位資訊 (如：料位號) 找尋藥品儲位後，遵循三讀五對 (三讀：取出藥品時、調劑時、送出藥品前必須核對。五對：藥名、病人名、給藥時間、給藥途徑、劑量正確) 進行藥品調配。調配過程中，由於將藥品從儲位中取出為藥師判斷，可能在時間壓力、分心等導致判斷力下降或料位號相似、擺放位置鄰近等因素，增加藥品調配錯誤發生風險。

針劑藥品具有快速發揮全身性藥理作用特性，若發生藥品調配疏失，則會危及病人用藥安全。有鑑於此，林口藥劑科住院藥局分兩階段進行針劑藥品智能調配導引系統建置，2015年5月於針劑調配區兩處調配台試行，共64個藥品位置建置導引設備試行，2018年於針劑調配區全面上線啟用。

方法

一、導入「智能調配導引系統」：藥師調劑時(1)先刷取藥袋條碼(內容包括料位號、調劑數量、病歷號碼)，(2)對應藥品位置將顯示於儲位看板並呈現調配數量，(3)藥師依照指示調配藥品，(4)按壓看板燈號確認取藥(圖一)，即完成藥品調配。利用藥品外包裝條碼補藥，可將有效期限及批號等相關資料直接登錄於系統。透過智能調配導引系統調配的藥品，系統可自動記錄調配藥師姓名、調配時間、藥品名稱、數量、批號、病人基本資料等資訊，大幅降低藥師登錄作業的工時，並確實掌握特殊藥品流向，達到閉環藥物管理精神，並符合本院「藥事管理作業辦法」，調配血液製劑，應記錄開方日期、病人姓名(或病歷號碼)、廠牌、批號及數量之規定。

二、檢核藥師執行作業完整度：確保藥師依照標準作業流程調配藥品，「智能調配導引系統」資訊後台建置「調配達成率檢核功能」。當藥師完成負責護理站針劑藥品調劑後，系統可擷取當日應調配藥品筆數，並比對當日確實依照標準作業程序完成調配藥品筆數，計算藥師調配作業達成率。若達成率未達100%，系統後台可查詢詳細資訊，確認疏漏藥品，並個別檢視藥師標準調劑作業正確性，掌握藥品調劑動態(圖二)。

三、正確補藥作業：調配藥品存量不足時，首先讀取「藥品補充作業」及「藥品外包裝」條碼，當對應藥品儲位看板燈號亮起，藥師即可找到藥品儲位並補充藥品。當補藥完成後，藥師將看板燈號取消，系統同時自動記錄補藥藥師姓名及藥品補充資訊。

結果

統計試行期間2015年5月1日至2016年2

月20日，針劑調配區調劑錯誤異常發生事件：(1)未有設備導引之針劑調劑區調配筆數749,838筆，發生109筆調配錯誤事件；(2)兩處設置智能調配導引系統之針劑調劑台調配筆數63,700筆，未有調配錯誤事件發生。調劑異常錯誤發生率分別為145ppm及0ppm。

「智能調配導引系統」上線前後之血液製劑調配作業工時：(1)上線前血液製劑調配及登錄時間每筆耗費83秒；(2)導入「智能調配導引系統」後每筆僅需10秒。2016年1月至2016年6月間血液製劑調配筆數共8,964筆，相當於每月節省調配工時約30.3小時。由於執行期間成效良好，故自2018年11月起，林口藥劑科住院藥局針劑批次調配區全面導入「智能調配導引系統」。

藉由比較導入「智能調配導引系統」之針劑批次調配區與其他未導入導引系統之調配作業(定義：扣除具導引設備之處方調配作業(含首日量，不含自動藥包機調配藥品))錯誤率差異，作為本系統導入後之成效評估。分析2018年11月19日至2019年5月29日期間之住院藥局處方調配筆數，批次針劑調配作業共有371,315筆，其中正確執行「智能調配導引系統」調配筆數有369,198筆，執行作業完整率為99.43%，當中有5筆調配錯誤紀錄(2筆為藥品摻雜，3筆為藥師未確實執行標準作業流程導致錯誤)，調劑錯誤率為135ppm；其他未導入導引系統之調配作業共有1,973,716筆，其中186筆發生調配錯誤，錯誤率為942ppm。結果顯示「智能調配導引系統」可顯著降低調配錯誤風險達85.6%(OR: 0.14, 95% CI: 0.06-0.35)。(表一)

結論

運用「智能調配導引系統」輔助藥師調配針劑藥品，可明顯降低處方調劑錯誤風險，提升藥師調配效能，以及確保藥品調劑紀錄電子化，達到閉環管理概念。值得注意的是，藥師必須依照「智能調配導引系統」標準作業流程執行調劑及補藥作業，才能充分發揮智能調配導引系統之預期功能，確保病人用藥安全。

圖一、智能調配導引系統輔助藥品調配作業使用流程



圖二、執行率查詢功能條碼及後台查詢功能



表一、執行率筆數及錯誤率發生率

時間	2018/11/19-2019/05/29	
位置	電子看板	非電子看板
總發藥筆數	369,198	1,973,716
錯誤筆數	5	186
錯誤率	0.001354%	0.009424%

參考文獻

- 高純琇、石崇良、廖熏香、楊漢淙(H. C. Yang)、翁惠瑛：台灣病人安全通報系統藥物事件之分析。台灣醫學 2007;11(5):546-555.
- Johnson CL, Carlson RA, Tucker CL, et al: Using BCMA Software to Improve Patient Safety in Veterans Administration Medical Centers. J Healthc Inf Manag 2002; 16(1):46-51.
- Poon EG, Keohane C, Featherstone E, et al: Impact of Barcode Medication Administration Technology on How Nurses Spend Their Time Providing Patient Care. AMIA Annu Symp Proc. 2006;1065.
- Baysari MT, Lehnbohm EC, Westbrook JI, et al: Evidence briefings on interventions to improve medication safety: Electronic medication administration records. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. 2013;1(1):5.
- 張麗敏、于艷艷、劉亞平：用藥閉環管理與醫療安全。Chinese Health Quality Management 2016;23(3):7-9.



衛福部公告

2019年10-12月藥物安全警訊

衛福部公告 CDK4/6 抑制劑類藥品安全評估相關事宜(摘自 2019/10/15 衛福部食藥署公告)

2019/9/13 美國 FDA 發布安全資訊，用於乳癌治療之 CDK 4/6 抑制劑類藥品（包含 palbociclib、ribociclib 及 abemaciclib）可能具有發生罕見但嚴重的肺部發炎風險。

1. 美國 FDA 回顧許可證持有商所進行之臨床試驗和其上市後安全性資料庫中疑似因使用 CDK 4/6 抑制劑類藥品後發生特定型態的肺部發炎案例，稱為間質性肺病（interstitial lung disease, ILD）和非感染性肺炎（pneumonitis）。雖然十分罕見，但卻有後果嚴重甚至死亡的個案。

2. 根據 palbociclib、ribociclib 及 abemaciclib 三項藥品之臨床試驗資料統計，有 1~3% 的病人發生間質性肺病或非感染性肺炎，其中小於 1% 病人的不良反應最終後果為死亡。在這些發生間質性肺病或非感染性肺炎的個案中，有些病人不具有肺部疾病的風險因子，但也有些病人具有至少 1 個風險因子。

3. 美國 FDA 經審慎評估後，已於 CDK 4/6 抑制劑類藥品的仿單中新增「間質性肺病」和「非感染性肺炎」之相關警語以提醒醫療人員和民眾留意該風險。然而，美國 FDA 認為依處方使用此類藥品的整體效益仍大於其風險。

醫療人員應注意事項：1. 使用 CDK 4/6 抑制劑類藥品的病人可能發生罕見但嚴重，可能危及生命或導致死亡的間質性肺病（interstitial lung disease, ILD）和非感染性肺炎（pneumonitis）。

2. 定期監測病人是否出現間質性肺病或非感染性肺炎相關的肺部癥候或症狀，包含缺氧、咳嗽、呼吸困難，或病人的放射學檢查出現肺部間質性浸潤現象且已排除感染、腫瘤或其他因素所導致。3. 若病人出現新發生或惡化的呼吸系統症狀，或懷疑發生非感染性肺炎，應立即中斷 CDK 4/6 抑制劑類藥品之治療並進行臨床評估。4. 患有嚴重間質性肺病或非感染性肺炎的病人應永久停用 CDK 4/6 抑制劑類藥品。5. 應告知病人使

用該類藥品可能發生的間質性肺病或非感染性肺炎風險，並建議病人若出現新發生或惡化的呼吸系統相關症狀應立即告知醫療人員。

衛福部公告 Ivabradine 成分藥品安全評估相關事宜(摘自 2019/12/05 衛福部食藥署公告)

食品藥物管理署再次提醒 ivabradine 僅能用於穩定性心衰竭病人，禁用於不穩定或急性心衰竭。

1. 全國藥物不良反應通報系統中曾接獲疑似使用 ivabradine 於急性失償性心衰竭病人後發生心律異常之嚴重不良反應案例。

2. Ivabradine 僅能用於治療紐約心臟協會 (NYHA) 分級第 II 到 IV 級、收縮性功能不全、竇性心律且每分鐘心跳速率 ≥ 75 的慢性穩定性心衰竭病人，可與標準療法併用（應含最大可耐受劑量之 β -阻斷劑），或用於對 β -阻斷劑為禁忌症者。

3. 不穩定或急性心衰竭、治療前靜態心跳低於 70 下/分鐘、嚴重低血壓 ($< 90/50$ mmHg)、病竇症候群 (sick sinus syndrome)、竇房阻斷 (sinoatrial block)、第 3 度房室傳導阻斷 (3rd degree AV block)、使用心律調節器者、心因性休克、急性心肌梗塞、不穩定性的狹心症患者皆為使用 ivabradine 之禁忌族群。若誤用可能導致病人需要急救甚至死亡，在使用 ivabradine 治療前應確認病人是否適用 ivabradine 治療。

4. Ivabradine 引起的心跳減緩可能加重 QT 區間延長的程度，造成嚴重的心律不整，尤其是多型性心室心律不整 (torsades de pointes)，因此有 QT 區間延長病史，或正在使用可能導致 QT 區間延長藥物之病人，應避免使用 ivabradine。

醫療人員應注意事項：1. Ivabradine 僅能用於慢性穩定性心衰竭病人，禁用於不穩定或急性心衰竭。在處方 ivabradine 前應確認病人是否適用 ivabradine 治療，並應監測病人心跳速率、心電圖及血壓。2. 應避免使用 ivabradine 於有 QT 區間延長病史，或正在使用其他可能導致 QT 區間延長之藥物的病人；若必須併用，應進行密切的心臟監測。3. 應告知病人心跳緩慢或心律異常相關症狀與徵兆（如低血壓、眩暈、疲倦等），並提醒病人服藥期間若出現任何不適的症狀應儘速回診就醫。



藥物不良反應通報分析

2019年第四季藥品不良反應電腦醫囑登錄分析

鄭雅芳

林口長庚紀念醫院臨床藥學科

2019年第四季(10-12月)全院區藥物不良反應共接獲323件通報,排除20件非藥物不良反應、18件重複通報、8件無法評估案例、14件資料不全案例,最後進行評估之案例為263件。通報個案之基本資料如表一所示,通報來源以住診病患最多,佔50.19%;通報者以醫師最多,佔47.91%;通報個案平均年齡約57.54歲(範圍介於2-92歲),另年齡大於65歲者佔40.31%。

評估結果分析如表二所示,嚴重度以中度最多,佔61.87%;造成原因以過敏最多,佔59.11%。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)(88件,佔34.38%)、抗腫瘤與免疫刺激劑(36件,佔14.06%)及診斷用藥(27件,佔10.55%)。

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49.83%),其次為腸胃系統(佔9.76%);另發生症狀如表五所示,以發生rash/eruption最多,有107件(佔30.14%),其次為itching,有47件(佔13.24%),未歸類症狀有40件(佔11.27%),dyspnea有16件(佔4.51%)及vomiting有12件(佔3.38%)。通報案件中有35件(佔13.31%)需通報至全國藥物不良反應中心;需連結至病患病歷首頁以提供系統警示功能之案件有151件(佔57.41%)。

第四季共通報18件重度藥物不良反應(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),全部重度案例列如表六。

第四季通報案件中以Iohexol案件最多,共24例,其次依序為Vancomycin 12例與Oxaliplatin 11例,茲將前二十大通報藥品及發生之中重度症狀列如表七。

表一 2019年度第四季通報個案基本資料表

變項名稱	個案數	%	
通報院區			
台北	8	3.04	%
林口	101	38.40	%
桃園	9	3.42	%
桃園護理之家	1	0.38	%
高雄	51	19.39	%
基隆	7	2.66	%
基隆情人湖	14	5.32	%
雲林麥寮	3	1.14	%
嘉義	69	26.24	%
通報來源			
住診	132	50.19	%
門院	123	46.77	%
急診	8	3.04	%
通報者			
醫師	126	47.91	%
藥師	73	27.76	%
護師	64	24.33	%
年齡(歲)	平均年齡	57.54±17.77	
年齡層			
<17	3	1.14	%
18-30	22	8.37	%
30-39	17	6.46	%
40-49	38	14.45	%
50-59	47	17.87	%
60-64	30	11.41	%
65-69	40	15.21	%
70-79	37	14.07	%
>=80	29	11.03	%
性別			
男性	123	46.77	%
女性	140	53.23	%

表二 2019年度第四季評估結果分析

變項名稱	個案數	(%)	
不良反應嚴重度			
輕度	80	31.13	%
中度	159	61.87	%
重度	18	7.00	%
相關性			
確定	1	0.39	%
極有可能	20	7.75	%
可能	229	88.76	%
存疑	8	3.10	%
造成原因			
不希望之藥理反應	93	37.65	%
特異體質	8	3.24	%
過敏	146	59.11	%
處理方式			
未停藥但投與解藥	21	8.57	%
未停藥僅密切觀察	13	5.31	%
投與解藥並改變藥物治療	43	17.55	%
停藥	48	19.59	%
停藥，改變藥物治療	32	13.06	%
停藥並投與解藥	76	31.02	%
減低藥物劑量	5	2.04	%
減低藥物劑量並投與解藥	7	2.86	%

表三 通報案件通報藥品分類統計

藥品分類	通報件數*	(%)	
抗感染(不含 J06,J07)	88	34.38	%
抗腫瘤與免疫刺激劑	36	14.06	%
診斷用藥	27	10.55	%
Analgesics 止痛	12	4.69	%
Psycholeptics 精神	11	4.30	%
Nervous 神經	10	3.91	%
免疫	10	3.91	%
心臟血管系統	9	3.52	%
代謝	9	3.52	%
呼吸系統	6	2.34	%
血液製品與造血系統相關用藥	4	1.56	%
抗寄生蟲、驅蟲劑	3	1.17	%
荷爾蒙製劑(不含性荷爾蒙製劑、胰島素)	3	1.17	%

藥品分類	通報件數*	(%)	
肌肉骨骼系統(不含 NSAIDs:M01A)	2	0.78	%
泌尿道與性荷爾蒙製劑	2	0.78	%
營養、電解質	2	0.78	%
抗過敏	1	0.39	%
胃腸道	1	0.39	%
其他	20	7.81	%

*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*	(%)	
皮膚	143	49.83	%
腸胃系統	28	9.76	%
呼吸系統	25	8.71	%
神經系統	14	4.88	%
血液	13	4.53	%
心臟血管	11	3.83	%
肝臟系統	11	3.83	%
眼耳口鼻	10	3.48	%
代謝、內分泌	5	1.74	%
精神系統	5	1.74	%
骨骼肌肉關節	4	1.39	%
泌尿生殖系統	2	0.70	%
其他	16	5.57	%

*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	107	30.14	%
Itching	47	13.24	%
Dyspnea	16	4.51	%
Vomiting	12	3.38	%
Dizziness	9	2.54	%
Urticaria	9	2.54	%
Diarrhea	8	2.25	%
Nausea	7	1.97	%
Others	40	11.27	%

*僅列出通報症狀件數 ≥ 5 的案件

表六 2019 年度第四季 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	Mannitol	Hypernatremia	不希望之藥理反應
重度 2	Rivaroxaban	Bleeding, coagulation disorder	不希望之藥理反應
重度 3	Lithium	Nephrotoxicity	不希望之藥理反應
重度 4	Levofloxacin, Ciprofloxacin	Rash/ eruption	過敏
重度 5	Sulfamethoxazole and trimethoprim	DRESS	過敏
重度 6	Amoxicillin Piperacillin and beta-lactamase inhibitor	SJS, TEN	過敏
重度 7	Cefepime	Rash/ eruption	過敏
重度 8	Methotrexate	Rash/ eruption, pancytopenia	特異體質
重度 9	Carbamazepine	DRESS	過敏
重度 10	Ciprofloxacin	TEN	過敏
重度 11	Cefadroxil, Ibuprofen	DRESS	過敏
重度 12	Morphine	Vomiting	不希望之藥理反應
重度 13	Lamivudine, abacavir and dolutegravir	SJS	過敏
重度 14	Lamivudine, abacavir and dolutegravir	SJS	過敏
重度 15	Cefepime	Rash/ eruption	過敏
重度 16	Pembrolizumab	Pneumonitis	不希望之藥理反應
重度 17	Iohexol	Dyspnea, others	過敏
重度 18	pneumococcus, purified polysaccharides antigen conjugated, vaccine	Others	過敏

表七 2019 年度第四季 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	Rash/ eruption	8
				Itching	7
				Urticaria	4
				Hypersensitivity	1

排名	Drug	總通報件數	嚴重度	臨床反應	件數
				Vomiting	1
				嘔吐	1
			重度	Nausea	1
				Dyspnea	1
				Others	1
2	Vancomycin	12	中度	Rash/ eruption	8
				Itching	6
				Agranulocytosis	1
				Nephrotoxicity	1
				Renal dysfunction	1
				Thrombocytopenia	1
3	Oxaliplatin	11	中度	Dyspnea	3
				Rash/ eruption	3
				Others	3
				Chest tightness	2
				Cough	1
				Vomiting	1
				Itching	1
				Hypersensitivity	1
4	Piperacillin and enzyme inhibitor	10	中度	Rash/ eruption	5
				Diarrhea	1
				Hypotension	1
				Others	1
			重度	TEN	1
				SJS	1
5	Teicoplanin	9	中度	Rash/ eruption	7
				Nausea	2
				Itching	1
				Vomiting	1
				Dizziness	1
6	Cefttriaxone	8	中度	Rash/ eruption	4
				Agranulocytosis	1
				Thrombocytopenia	1
				Anaphylactic shock	1
				Diarrhea	1
7	Cisplatin	8	中度	Rash/ eruption	7
				Itching	5
				Dyspnea	3
				Abdominal pain	1
8	Influenza, inactivated, split virus or surface antigen	7	中度	Others	5
				Diarrhea	1
				Headache	1
				Cough	1

排名	Drug	總通報件數	嚴重度	臨床反應	件數
				Sneeze/ running nose	1
9	Cefazolin	6	中度	Rash/ eruption	4
				Itching	2
				SOB	1
10	Cefuroxime	6	中度	Rash/ eruption	2
				Urticaria	1
11	Ciprofloxacin	5	中度	Rash/ eruption	3
				Itching	1
			重度	Rash/ eruption	1
				TEN	1
12	Valproic acid	5	中度	Rash/ eruption	2
				Hyperammonemia	2
				Thrombocytopenia	1
				Leukopenia	1
				Coagulation disorder	1
				SJS	1
13	Cefepime	4	中度	Rash/ eruption	1
				Encephalopathy	1
			重度	Rash/ eruption	2
14	Levofloxacin	4	中度	Rash/ eruption	1
				Urticaria	1
			重度	Rash/ eruption	1
15	Acetylcysteine	4	中度	Rash/ eruption	1
				Itching	1
				Dyspnea	1
16	Oxacillin	3	中度	Rash/ eruption	1
17	Amoxicillin and beta-lactamase inhibitor	3	中度	Rash/ eruption	2
				Itching	2
18	Carboplatin	3	中度	Vomiting	1
				Cold sweating	1
				Dyspnea	1
				Rash/ eruption	1
19	Mefenamic acid	3	中度	Rash/ eruption	1
				Others	1
20	Levamisole	3	中度	Rash/ eruption	1
				Headache	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