



不能手術型轉移性大腸直腸癌治療

黃喬凱¹ 楊雅筑¹ 林佩姿¹ 李讚紘²

¹嘉義長庚紀念醫院藥劑科 ²嘉義長庚醫院大腸直腸外科

前言

當大腸直腸癌發生遠端轉移即為第四期或轉移性大腸直腸癌 (metastatic colorectal cancer, mCRC)，根據腫瘤大小或病人狀況評估是否可進行手術。若病人狀況許可則直接手術切除或是以輔助性化療藥物將腫瘤縮小至可手術切除，若仍無法切除，則考慮使用姑息性藥物治療以延長病人餘命及提升生活品質。

現行藥物治療 mCRC 的方式有：化學治療、標靶治療，如抗血管內皮生長因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、表皮生長因子受體 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 抑制劑。近期在特定族群間又發現新的治療選項如：免疫檢查點抑制劑 (immune-checkpoint inhibitor)、原肌球蛋白受體激酶抑制劑 (tropomyosin receptor kinase inhibitor)、第二型人類上皮生長因子 (human epidermal growth factor receptor 2 /HER 2) 的單株抗體。

本文將探討不能手術型 mCRC 第一線 (initial therapy) 及後線 (progression therapy) 藥物使用原則、組合之間的差異及用於特殊基因突變的 mCRC 藥物療效。

藥物治療選擇

會依病人日常體能狀態 (performance status)、RAS 及 BRAF 是否突變、原生癌的位置選擇第一線治療的組合包含化療藥物及標靶藥物。當對第一線治療反應不佳或無反應則考慮使用後線治療，且後線治療組合會依照先前第一線治療藥物做轉換。

第一線治療 (Initial therapy)

一、化學治療

對於體能狀態可以耐受的病人，第一線治療常見化療藥物組合有 FOLFOX (FOLinic acid / Fluorouracil / OXaliplatin)、FOLFIRI (FOLinic acid / Fluorouracil / IRInotecan)、XELOX (XELoda / OXaliplatin)、FOLFOXIRI (FOLinic acid / Fluorouracil / OXaliplatin / IRInotecan)。

(一)、FOLFOX 與 FOLFIRI

FOLFIRI 及 FOLFOX 兩者在治療上反應率相似 (response rate, RR, 56% 和 54%)、中位疾病無惡化存活期 (median progression free survival, median PFS) (8.5 個月和 8 個月)，僅發生副作用較不同：FOLFIRI 較易出現粘膜炎 (10%)、噁心嘔吐 (13%)、嗜中性球低下發燒 (7%) 等副作用，而中性球低下 (44%)、血小板低下 (5%)、感覺神經毒性 (34%) 則較易出現在使用 FOLFOX 的病人身上[1]。

(二)、FOLFOXIRI 與 FOLFOX 或 FOLFIRI

FOLFOXIRI 合併使用三種不同機轉的化療藥物，與 FOLFIRI 或 FOLFOX 合併兩種化療藥物的組合相比，有較佳的反應但副作用也較大，只適用於可忍受積極治療且體能狀態良好的病人或預後不良的情況如：腫瘤位置於右邊腸道、BRAF V600E 基因突變或是腫瘤體積過大。根據第三期臨床試驗，FOLFOXIRI 與 FOLFIRI 在 median PFS, (9.8 個月和 6.9 個月)、中位存活期 (median overall survival, median OS, 22.6 個月和 16.7 個月)，FOLFOXIRI 皆明顯較長。兩者的副作用雖然在嗜中性球低下發燒和第 3~4 級腹瀉發生率相似，但 FOLFOXIRI 發生第 2~3 級周邊神經病變 (19%) 和第 3~4

級中性球低下（50%）的比例較高[2]。而 FOLFOXIRI 與 FOLFOX 在第二期臨床試驗也有相似的結論，在兩者皆合併使用 bevacizumab 情況下，整體反應率（overall response rate, ORR, 分別為 81%和 62%）、median PFS（分別為 18.6 個月和 11.5 個月）都有較佳的結果。而第 3~5 級副作用方面，中性球低下（50%）、及腹瀉（30%）發生率也較高[3]。雖然 FOLFOXIRI 在臨床試驗的療效較好，但副作用產生機率也較大，且 FOLFOXIRI 做為 mCRC 首選治療時，會使得後續治療藥物難以選擇，因此在臨床上仍以 FOLFIRI 或 FOLFOX 為主。

（三）、XELOX

XELOX 為使用口服 capecitabine 取代 FOLFOX 中連續輸注的 fluorouracil。Capecitabine 為先驅藥物，需在體內先經過肝臟代謝，最後由胸腺嘧啶磷酸化酶（thymidine phosphorylase, TP）轉化成具細胞毒性的 fluorouracil，治療效果與 FOLFOX 相似，median OS（分別為 19.0 個月和 18.9 個月），因 TP 於腫瘤細胞比一般細胞濃度較高，使得 capecitabine 對於正常組織的傷害相對較小，常見副作用為手足症候群（31%）及腹瀉（66%）[4]。雖然口服 capecitabine 投藥較須連續輸注的 fluorouracil 方便，但健保未給付 XELOX 在 mCRC 的治療，若使用需自費。

二、標靶治療

mCRC 使用的標靶藥物包含抗血管內皮生長因子製劑（anti-VEGF agents）及抗表皮生長因子受體製劑（anti-EGFR agents），化療藥物合併標靶藥物與沒有合併相比增加病患的 RR、OS 及 PFS，所以標靶藥物合併化療藥物組合，可在特定病人中作為 mCRC 的第一線治療[5, 6]。

另外併用標靶藥物須注意 XELOX 不建議合併 anti-EGFR agents，因在第三期 MRC COIN trial 顯示，XELOX 合併或不合併使用 cetuximab，兩者不管是 median OS（分別為 17 個月和 17.9 個月）和 median PFS（分別為 8.6 個月和 8.6 個月）皆無差異，併用 cetuximab 反而會增加第三級以上皮膚（分別為 114 人和 14 人）及胃腸道（分別為 97 人和 67 人）副作用發生人次[7]。

（一）、RAS 原生型（RAS wild-type）

若腫瘤基因檢測為 RAS 原生型時，除了化學治療外可根據原生癌發生位置決定標靶藥物的使用。當原生癌發生在左邊，位於遠端脾曲

（splenic flexure）到直腸時，化療藥物可合併 anti-EGFR agents（cetuximab、panitumumab），已達較佳的治療反應[8]；但若原生癌發生在右邊，近端結腸到脾曲，則可選擇合併 bevacizumab 使用[8]。

（二）、RAS 突變型

然而，若腫瘤基因為 RAS 突變型或 BRAF 基因突變，研究顯示使用 anti-EGFR agents 於這類病人是無效的，因此不建議使用 anti-EGFR agents，建議化療藥物合併使用 bevacizumab [5]。

後線治療（progression therapy）

一、化療藥物組合轉換

後線治療無論是否合併標靶治療，若第一線治療含有 oxaliplatin（FOLFOX 或 XELOX），可轉換成 FOLFIRI 或單用 irinotecan；反之，如先前使用未含 oxaliplatin 的化療藥物組合，則建議轉換成 FOLFOX 或 XELOX 作後線治療。不論是先用 FOLFIRI 再轉換成 FOLFOX，或是使用後 FOLFOX 後改用 FOLFIRI，兩組皆能延長 median PFS 且 median OS 相似[1]。

二、合併 anti-VEGF agents

第一線化療藥物未合併使用 bevacizumab 者，後線治療可考慮加上 bevacizumab；若先前已合併使用 bevacizumab 者，可於更改化療藥物組合後，持續使用 bevacizumab 或改使用其他 anti-VEGF agents 如 aflibercept 或 ramucirumab。研究顯示 mCRC 後線治療使用其他 anti-VEGF agents 合併化療藥物，比起單獨使用化療藥物可增加 median OS（分別為 11.2 個月和 9.8 個月）和 median PFS（分別為 5.7 個月和 4.1 個月），且副作用無明顯增加 [9]。因 aflibercept 和 ramucirumab 副作用較 bevacizumab 多，因此在臨床上以持續使用 bevacizumab 合併化療藥物為主。目前健保亦尚未給付 aflibercept 和 ramucirumab 於 mCRC 的治療。

三、合併 anti-EGFR agents

第一線化學治療合併 anti-EGFR agents，後線可改合併 bevacizumab 或繼續使用 anti-EGFR agents 合併另一化療藥物組合。於第二期臨床試驗顯示，第一線使用 FOLFIRI 合併 cetuximab，後線治療用 FOLFOX 合併 cetuximab 其 median PFS 優於 FOLFOX 合併安慰劑（分別為 6.9 個月和 5.3 個月），median OS 也有相同趨勢（分別為 23.7

和19.8個月) [10]。

四、基因表現

後線治療除了上述藥物治療轉換，也可檢測癌細胞基因型態例如： BRAF 是否突變、HER2 是否過度表現、神經營養酪胺酸受體激酶 (NTRK) 基因是否融合、癌細胞 MSI 或 MMR 狀態進一步選擇精準的藥物治療。

(一)、BRAF 突變：

BRAF 是影響 RAS-RAF-MAPK 細胞訊息傳遞的基因之一，BRAF 突變對於大腸直腸癌的預後差，且更容易轉移，常見的突變型為 BRAF V600E。BRAF 抑制劑 (dabrafenib、encorafenib) 合併 MEK 抑制劑 (trametinib、binimetinib) 再加上 anti-EGFR agents 的使用，已知能有效抑制 MAPK 訊息傳遞路徑，對 BRAF V600E 突變的大腸直腸癌病患帶來突破性的治療效果 [11, 12]。當癌細胞基因型為 RAS wild-type/BRAF V600E 突變時，2020 年 NCCN 指引建議可以使用一種 EGFR 抑制劑合併以下兩種組合其中一組：(1) dabrafenib 合併 trametinib (2) encorafenib 合併 binimetinib

根據 BEACON CRC 第三期臨床試驗，encorafenib、binimetinib 和 cetuximab，合併此三種機轉藥物明顯比傳統化療藥物組合合併 anti-EGFR agents 有更長的整體 OS、更好的反應率，不良反應亦無明顯增加 [12]。

(二)、HER2 過度表現

大約有 5% 的 mCRC 會有 HER2 過度表現，這些族群可使用包含 HER2 抑制劑藥物組合：trastuzumab 合併 pertuzumab 或 trastuzumab 與 lapatinib 的組合。一義大利研究收錄 27 位 KRAS 原生型，且 HER2 呈陽性反應的 mCRC 患者，其中有 74% 的病患曾經接受至少 4 種以上治療方法，在投予 trastuzumab 與 lapatinib 並追蹤 94 週之後，客觀緩解率 (ORR, Objective Response Rate) 為 30%、median PFS 為 21 週、median OS 可達 46 週，且無 4 級以上不良反應 [13]。

(三)、神經營養酪胺酸受體激酶 (neurotrophic tyrosine receptor kinase, NTRK) 基因融合

雖然出現 NTRK 基因融合陽性者僅占大腸直腸癌 0.5~1%，但 NTRK 基因融合可能會導致原肌球蛋白受體激酶 (tropomyosin receptor kinase inhibitor, TRK) 傳遞信號使細胞失控生長，進而造成細胞發育異常並且癌化。

Larotrectinib 及 entrectinib 為有高度選擇性的 TRK 抑制劑，研究表示 TRK 抑制劑可用於具 TRK 融合的所有癌別包含 CRC，皆具有高度反應率且無嚴重副作用出現 [14, 15]。

(四)、微衛星不穩定 (high microsatellite instability, MSI-H) /DNA 錯誤配對修復機制高度缺陷 (deficient mismatch repair, dMMR) 狀態

呈 MSI-H/dMMR 狀態的 mCRC 對於免疫檢查點抑制劑有獨特的敏感性，可單一使用第一類程序性細胞死亡蛋白質 (programmed death receptor 1, PD-1) 抑制劑如 pembrolizumab、nivolumab 或是合併 PD-1 抑制劑及第四類細胞毒殺 T 細胞抗原 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA-4) 抑制劑如 nivolumab 合併 ipilimumab。在一間接比較當中發現，比起單一使用 nivolumab 或是 pembrolizumab，nivolumab 合併 ipilimumab 在 12 個月的 PFS 和 OS 都相對較高 [16]。

雖然上述藥物針對各基因表現的 mCRC 於臨床試驗有極佳的反應，FDA 已核准使用於 mCRC，但我國健保尚未納入給付。

五、其他

若 mCRC 病患使用以 fluoropyrimidine、oxaliplatin 及 irinotecan 為基礎的化療藥物，且合併使用 anti-VEGF agents、當 RAS 為原生型合併 anti-EGFR agents 治療無效後仍需額外治療者，可考慮單一使用 regorafenib 或 trifluridine-tipiracil。Regorafenib 是口服多重酪胺酸激酶抑制劑 (multikinase inhibitor)，在 CORRECT 試驗中，對於化療藥物難治型癌症，regorafenib 與安慰劑相比有明顯較長的 median OS (分別為 6.4 個月和 5.0 個月)，但較容易出現手足症候群 (17%)、疲倦 (10%) 等副作用 [17]。Trifluridine-tipiracil 為口服具細胞毒性藥物，trifluridine 進入癌細胞後，會嵌入 DNA 並干擾 DNA 合成及抑制細胞增生，而 tipiracil 為 thymidine phosphorylase 抑制劑可抑制 trifluridine 被代謝，增加 trifluridine 的抗腫瘤活性。根據 RECURSE 臨床試驗顯示，trifluridine-tipiracil 與安慰劑相比明顯延長了 median OS (分別為 7.1 和 5.3 個月) 但第三級以上副作用也相對較高 [18]。由於 regorafenib 及 trifluridine-tipiracil 對於先前使用過 fluoropyrimidine、oxaliplatin 及 irinotecan 為基礎

的化療藥物，且合併使用 anti-VEGF agents、當 RAS 為原生型合併 anti-EGFR agents 治療無效的病患仍明顯延長了 median OS，目前已有健保給付上述狀況的病患。

結論

轉移性大腸直腸癌治療從原本 fluorouracil 單一治療，發展至現在各種化療藥物組合 (FOLFOX、FOLFIRI、XELOX、FOLFOXIRI) 延長了病患生存時間，而隨著基因檢測技術的進步，現今可依照病人狀態、原生癌的位置、基因型態 (RAS 及 BRAF 是否突變、HER2 是否過度表現、NTRK fusion、癌細胞 MMR 或 MSI 狀態)，選擇適合病患的標靶治療及藥物組合，大大提升治療效果。未來對於不能手術型轉移性大腸直腸癌的基因型態研究若更加透徹，將利於後續針對各種不同基因型選擇更精準的藥物治療。

參考文獻

1. Tournigand, C., T. Andre, E. Achille, et al., FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*, 2004. 22(2): 229-37.
2. Falcone, A., S. Ricci, I. Brunetti, et al., Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*, 2007. 25(13): 1670-6.
3. Gruenberger, T., J. Bridgewater, I. Chau, et al., Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol*, 2015. 26(4): 702-8.
4. Cassidy, J., S. Clarke, E. Diaz-Rubio, et al., XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *Br J Cancer*, 2011. 105(1): 58-64.
5. Douillard, J.Y., K.S. Oliner, S. Siena, et al., Panitumumab- FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2013. 369(11): 1023-34.
6. Hochster, H.S., L.L. Hart, R.K. Ramanathan, et al., Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol*, 2008. 26(21): 3523-9.
7. Maughan, T.S., R.A. Adams, C.G. Smith, et al., Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet*, 2011. 377(9783): 2103-14.
8. Tejpar, S., S. Stintzing, F. Ciardiello, et al., Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. *JAMA Oncol*, 2017. 3(2): 194-201.
9. Bennouna, J., J. Sastre, D. Arnold, et al., Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14(1): 29-37.
10. Ciardiello, F., N. Normanno, E. Martinelli, et al., Cetuximab continuation after first progression in metastatic colorectal cancer (CAPRI-GOIM): a randomized phase II trial of FOLFOX plus cetuximab versus FOLFOX. *Ann Oncol*, 2016. 27(6): 1055-61.
11. Corcoran, R.B., T. Andre, C.E. Atreya, et al., Combined BRAF, EGFR, and MEK Inhibition in Patients with BRAF(V600E)-Mutant Colorectal Cancer. *Cancer Discov*, 2018. 8(4): 428-443.
12. Kopetz, S., A. Grothey, R. Yaeger, et al., Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med*, 2019. 381(17): 1632-1643.
13. Sartore-Bianchi, A., L. Trusolino, C. Martino, et al., Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2016. 17(6): 738-746.
14. Demetri, G.D., L. Paz-Ares, A.F. Farago, et al., Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive (NTRK-fp) Tumors: Pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. *Ann Oncol*, 2018. 29 Suppl 8: viii713.
15. Drilon, A., T.W. Laetsch, S. Kummar, et al., Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*, 2018. 378(8): 731-739.
16. Le, D.T., T.W. Kim, E. Van Cutsem, et al., Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol*, 2020. 38(1): 11-19.
17. Grothey, A., E. Van Cutsem, A. Sobrero, et al., Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2013. 381(9863): 303-12.
18. Mayer, R.J., E. Van Cutsem, A. Falcone, et al., Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2015. 372(20): 1909-19.



重症加護病房的疼痛鎮靜照護的經驗分享~ 淺談藥癮者的用藥考量與選擇

陳一伶

高雄長庚紀念醫院臨床藥學科

前言

重症病人入住ICU時，常需使用人工呼吸器治療，也常因處置的關係而有疼痛而需給予止痛，或因種種原因出現急性精神狀態異常躁動或譫妄，必需給予鎮靜處置[1,2]。過去，成人加護病房的醫療照護，疼痛是經常被忽略的問題，但近年來疼痛已被醫護人員重視，並建議應將疼痛評估量表置入常規醫療生命的第五徵象。當重症病人的生命受到威脅、遭受飢餓、睡眠干擾、缺乏隱私、疼痛未能適切處理等，都讓重症病人心、身、靈俱疲，進而會引發一連串的躁動或瞻望等現象的反應。所以，適當地處理重症病人疼痛(pain)、躁動(agitation)、譫妄(delirium)、不動(immobility)和睡眠中斷(sleep disruption)等問題，才能降低加護病房住院天數及改善預後[3]。

過去文獻已證實，良好的控制疼痛、躁動及譫妄(pain, agitation, delirium, PAD)對於ICU病人的治療預後是有幫助；若止痛不足，過度鎮靜及甚至忽視譫妄則皆會增加後續的併發症及死亡率。因此針對以上三大症狀Pain、Agitation、Delirium (PAD)的指針治療照護，2013年美國加護醫學會(American College of Critical Care Medicine, ACCM)隔了10年才修訂公告[1]，2018年已經引起全球醫界對這幾個關鍵詞的重視與認

知。鑒於2016年重症醫學會推出台灣重症鎮靜止痛譫妄治療指引，強調加護病房早期中止止痛及鎮靜的重要性，急救加護醫學會及重症醫學會已透過共識會議，集合各方面的專家學者意見，結合國外已發表的文獻及證據，訂定出符合國內執行標準的PAD準則，以提供各醫療團隊照護的依據及參考讓病人可以有效緩解疼痛與儘早拔管而減少呼吸器使用率[4]。

本文，乃藉由外科加護病房的PAD照護團隊的經驗，分享一位藥癮的患者在嚴重創傷下，如何面對藥癮患者的成癮戒斷症發作，選擇適當的疼痛鎮靜藥物來處置疼痛與躁動的問題。

案例介紹

本案例為一位30歲男性肥胖(BMI:36，體重:105 kg)患者，過去病史只有痛風問題，於5月17日凌晨駕駛貨車撞及路邊靜駛小客車，因發生嚴重撞擊造成身體左右兩側肋骨多重骨折(右邊:2~7排，左邊:4~7排)、兩側肺部挫傷且有些微血胸現象，初步的理學檢查報告裡:肝指數明顯上升(表一)，研判與肝臟指數上升與受到挫傷有關連，因而被安排入住到外科加護病房接受進一步的臨床觀察與處置。

表一:病患生化檢測值

檢驗項目	單位	參考值	2020/5/17	5/18	5/20	5/21	5/25	6/1
BUN(B)	mg/dL	6-21		12		11		
Creatinine(B)	mg/dL	M:0.64~1.27,F: 0.44~1.03	0.93	0.97		0.81	0.62	0.57
Amylase(B)	U/L	28-100	25	42		25		
Lipase(B)	U/L	22-51	32	28		23		
AST/GOT	U/L	0-37	430			77	44	
ALT/GPT	U/L	0-40	294	220			61	
Total Bilirubin	mg/dL	0.2-1.4		0.9		0.4	0.5	0.4
Na(B)	mEq/L	134-148	137	144		138	136	134
K(B)	mEq/L	3.6-5.0	3.3	4.2		3.4	3.9	3.8
CRP	mg/L	<5					87.9	29.5
Osmolality(B)	mosm/KgH2O	275-295	295		292		286	
Myoglobin(B)	ng/mL	M:17.4-105.7,F: :14.3-65.8		395		168		

不久，即發現患者血氧分壓過低給予緊急插管處置，因氣管插管不易且有嗆食現象，而連絡麻醉科醫師給予協助，此時的吸入氧氣濃度(Inspired oxygen fraction,FiO₂)已調高至80%以維持血氧飽和度的標準(SPO₂:96~99%)，由於病患一直出現呼吸急促，持續調高FiO₂至100%，仍呈現低氧狀態，臨床醫師懷疑病患已出現急性呼吸窘迫症候群，因而開始給與midazolam以緩解躁動問題(流速0.1mg/kg/hr已達上限)，後續於生化檢測值的結果裡，發現病患有吸食安非他命(尿液檢測呈現陽性反應，>2000ng/mL)，進而懷疑臨床的躁動不安原因是否與藥癮的戒斷症有所關聯。此時，疼痛鎮靜用藥，由一開始的midazolam(0.1mg/kg/hr)合併 fentanyl 轉換為 cisatracurium，lorazepam與 fentanyl，並會診心臟血管

外科醫師，評估葉克膜(ECMO)的介入時機以改善病患血氧氣不足的問題。

次日，病患的吸入氧氣濃度已調降至60%，但有時依舊躁動不安，病患的疼痛鎮靜照護的評估指數變化，參見如圖一；相關的疼痛鎮靜用藥情形與呼吸照護情形，請參見圖二、表二，因而會診身心科攸關其藥癮的戒斷症的處置與用藥，並建議增加quetiapine與haloperidol (prn)。後續的臨床處置與觀察裡，仍無法讓病患脫離肌肉鬆弛劑與鎮靜止痛藥物使用，故而與臨床醫師進一步討論此方面用藥，決定在病患躁動不安時將lorazepam 的使用劑量先調高，再逐漸降低cisatracurium 的劑量；最後，以dexmedetomidine 替代 lorazepam，成功的脫離呼吸器轉出加護病房。

表二:呼吸照護之變化

日期	時間	呼吸模式/設定	Tidal volume (ml)	FiO ₂ (%)	PaO ₂ (mmHg)	SaO ₂ (%)	SPO ₂ (%)
2020/5/17	17:30	V-Mask		50			
2020/5/17	19:30	PC-A/C	303	100	59.3	82.5	76
2020/5/17	20:21	PC-A/C	625	100	70.7	91.7	91
2020/5/17	22:40	PC-A/C	528	90	84.2	96.2	96
2020/5/18	06:05	PC-A/C	491	80	84.6	95.9	97
2020/5/18	09:10	PC-A/C	497	70	100.5	92.5	94
2020/5/18	21:28	PC-A/C	477	70	100.5	97.4	93
2020/5/19	13:10	PC-A/C	461	55	76.6	95.2	96
2020/5/20	13:20	PC-A/C	480	40			97
2020/5/22	14:17	PC-A/C	657	40	82.3	96.6	95
2020/5/23	06:45	PC-A/C	507	40			95
2020/5/24	10:00	PC-A/C	554	40			96
2020/5/25	09:30	PC-A/C	512	40			96
2020/5/26	08:10	PC-A/C	546	50			91
2020/5/27	06:25	PC-A/C	555	45			96
2020/5/28	09:30	PC-A/C	662	40			98
2020/5/29	09:30	PSV	449	40	113.7	98.2	100
2020/5/30	10:00	PSV+PEEP	592	40			100
2020/5/31	01:35	NC		32	115.3	98.3	100

呼吸模式:PC(Pressure control): 控制每次打的壓力，主要設定呼吸次數及氣道壓力AC(Assist-Control): 由病人啟動呼吸，以預先設定之潮氣容積或氣道壓力和呼吸速率來輔助呼吸；PSV(Pressure support:由病人自行啟動(trigger)終止(cycle)，自行控制呼吸次數、吸氣時間及流速；PEEP(end-expiratory exhalation pressure, PEEP): 以防止呼吸終了時，氣道壓力降至大氣壓 相同的程度，以防止肺泡塌陷；NC(Nasal cannular): 鼻套管

討論

在加護病房中，對疼痛/躁動/譫妄的發生是很常見問題，如何正確的使用止痛劑(analgesic agent)、鎮靜劑(sedative agent)、抗精神病藥物(anti-psychotic agent)以及神經肌肉阻斷劑(neuromuscular blockade, NMB)，在照顧重症病患時是非常重要的。本院對於臨床的重症病患已將疼痛/躁動的評估項目結合至加護病房的日常照護計畫中，同時把疼痛/躁動/譫妄的處置應用

到加護病房特定的標準作業中。在加護病房有效地使用止痛鎮靜劑，可以減少病患的壓力反應、焦慮、睡眠週期失調以及譫妄等症狀，讓病患舒適並讓治療可以順利進行，並且強調原則為「輕度鎮靜避免譫妄」，當病患躁動不安時，再一次評估疼痛/鎮靜/躁動現況，以調整適當的用藥劑量。

本次的案例因車禍發生的原因特殊，所以，臨床醫師高度懷疑可能是藥癮的患者，同時在給予一般的疼痛鎮靜用藥處置後，臨床上依然出現

低氧狀態。對於藥癮者生理影響，長期使用除了物質濫用與依賴的問題，還會有躁動、猜忌、多疑、妄想、情緒不穩、易怒、視幻覺、聽幻覺、觸幻覺、強迫或重覆性的行為、甚至是大腦認知功能的改變[5]。在戒斷期的症狀有憂鬱、易怒、焦慮、疲累和有攻擊性，並且可能會出現許多危及生命的併發症，如橫紋肌溶解症，急性腎衰竭，神經方面併發症，急性肺水腫與急性呼吸窘迫症[6]。當藥物成癮合併呼吸器使用之患者出現戒斷症候群與急性呼吸窘迫症候群，如何在控制戒斷症狀，與避免因過度使用鎮靜劑而導致呼吸器脫離困難，往往是臨床人員十分棘手的問題。因此，對於使用安非他命後急性戒斷的症狀的發生時間與症狀，須在一開始選擇治療策略時即考慮。因

此，依據精神疾病診斷準則手冊第五版(American Psychiatric Association,2013)提及，停用安非他命後數小時到幾天內出現：疲累、夢魘、失眠或嗜睡、食慾增加、極度激動等生理變化符合兩項即可診斷安非他命戒斷[7]。根據Shoptaw SJ等(Cochrane review,2009)，停用安非他命後24小時內，高達九成病患便會出現戒斷症候群，其症狀共有兩個階段，且可能歷時三周或更久[8]。其中第一階段crash phase(撞牆期)約持續一周，且戒斷症狀在這段期間往往最為嚴重，亦不建議在crash phase 便開始執行呼吸器脫離計畫，可適度使用鎮靜藥物控制戒斷症狀，並逐步下調劑量，避免戒斷症狀急遽惡化，待藥物代謝後再行脫離計畫。

表三：非言語疼痛量(Non-verbal Pain Scale,NVPS)

評估項目	評估內容		
	0分	1分	2分
臉部表情	無特殊表情或微笑	偶爾因疼痛而表情扭曲,哭泣,皺眉	經常因疼痛而表情扭曲,哭泣,皺眉
經常因疼痛而表情扭曲,哭泣,皺眉	平躺,無特殊活動或姿勢	以肢體活動尋求注意(如拍打床欄或踢床板),小心而緩慢的移動肢體	躁動不安或反射性退縮
肌肉張力(以屈伸病人上肢作評估) 生命徵象	無特殊姿勢 穩定生命徵象,在過去四小時內無改變	手不會移往身體特定區域 在過去四小時內有收縮壓上升超過 20mmHg 或心率上升超過 20bpm 或呼吸速率超過 10/min	夾板固定部分身體,肌肉緊張 肌肉僵硬/緊繃 在過去四小時內有收縮壓上升超過 30mmHg 或心率上升超過 25bpm 或呼吸速率超過 20/min
呼吸功能	維持平常呼吸速率或 SpO ₂ , 或順應人工呼吸器	每分鐘呼吸速率較平常快 10 以下,或 SpO ₂ 下降達 5%, 或輕度至中度的與呼吸器不同步	每分鐘呼吸速率較平常快 20 以上,或 SpO ₂ 下降達 10%, 或嚴重與呼吸器不同步

NVPS 參考值:≤3為疼痛可耐受範圍

患者在一開始時選用fentanyl作為止痛鎮靜藥物，因fentanyl較適用於血行動力學不穩定或腎功能不良的病患。對於，鎮靜藥物的選擇，在經過適當的疼痛處理以及矯正其他可能的因素後，臨床上常用的靜脈注射鎮靜劑，包括了benzodiazepine類藥物以及propofol來緩解焦慮或躁動問題[1]。由於，發現病患是藥癮者，須將其視同為產生麻醉藥，酒精或其他刺激性藥物成癮者的狀態進行選擇。所以，建議將用藥調整為lorazepam；相對於midazolam，其脂溶性就沒有這麼大，所以通過血腦屏蔽的時間較長，發揮作用的時間也較晚。lorazepam的代謝物不具活性，因此在肝腎衰竭的病人不會使得其作用時間延長。它低血壓的副作用較少，費用也比較便宜。

在加護病房中需長期使用鎮靜劑的病患，可以優先考慮lorazepam，但要注意的是lorazepam溶解於propylene glycol，對其他溶液不穩定並會在靜脈導管內沈澱，因此在滴注lorazepam需要單獨一條的靜脈管。大劑量或長時間給予時要小心propylene glycol的毒性，輕者如靜脈炎，重者則可能發生類似敗血症之症狀、酸中毒、低血壓、心搏過慢、急性腎小管壞死、癲癇等等，使用過程中須監測滲透壓變化，若懷疑為propylene glycol中毒時，即須選擇使用其他的鎮靜劑[9]。由於，患者在一開始即併發急性呼吸窘迫症候群，在使用了適量的止痛劑以及鎮靜劑後，依舊有呼吸器不同步，所以合併給予神經肌肉阻斷劑(cisatracurium)，針對成人呼吸窘迫症候群(adult

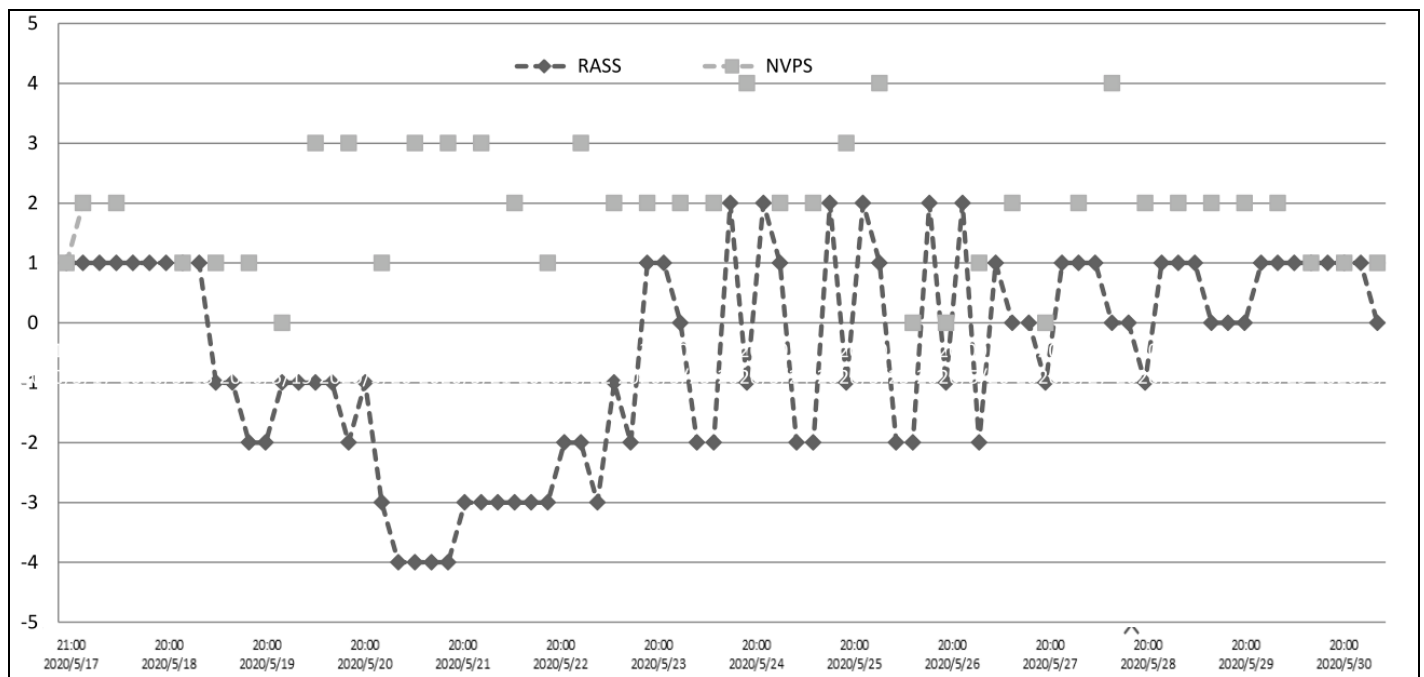
respiratory distress syndrome, ARDS)病患或
使用一些特殊模式，如高頻換氣等。適當的使用
阻斷劑，可能會改善不同步的情形，從而改善肺
部的順應性 (compliance)、減少氣道壓力以及降
低呼吸功[10]。但目前仍無證據顯示神經肌肉阻
斷劑可以改善氧氣輸送比率及改善死亡率。臨床
上盡量避免例行使用肌肉鬆弛劑，若必須使用神
經肌肉阻斷劑之前，一定要先給予適度的止痛劑
以及鎮靜劑，否則病患可能會面臨意識清醒但全
身癱瘓的情形。

表四: RASS 鎮靜程度評估表 (Richmond
Agitation-Sedation Scale)

+4	有攻擊性	有暴力行為
+3	非常躁動	試著拔除呼吸管、鼻胃管或靜脈點滴
+2	躁動焦慮	身體激烈移動，無法配合呼吸器
+1	不安焦慮	焦慮緊張，但身體只有輕微移動
0	清醒平靜	清醒，自然狀態
-1	昏昏欲睡	沒有完全清醒，但可維持清醒超過 10 秒
-2	輕度鎮靜	無法維持清醒超過 10 秒
-3	中度鎮靜	對聲音有反應
-4	重度鎮靜	對身體刺激有反應
-5	昏迷	對聲音及身體刺激都沒有反應

正常指數範圍:1~-2

在歷經一週後的治療後，病患的FiO₂ 已逐漸
調降至40%，但臨床上卻一直無法脫離神經肌肉
鬆弛劑/鎮靜劑的使用，更無法計畫性脫離呼吸器
使用。因此，回顧患者的用藥劑量與非語言疼痛
量表(N non-verbal pain scale, NVPS)、鎮靜程度評
估表(Richmond Agitation- Sedation Scale, RASS)
的變化，建議醫師先行停用神經肌肉鬆弛劑，依
照患者的戒斷症候群階段，已過了急性期，由於
病患的體型大，所以，臨床上的藥物劑量會較高，
目前 lorazepam 的輸注速率可以再往上調升(血
液滲透壓未增加，未有propylene glycol中毒問
題)，否則，臨床一直依賴這些具有呼吸抑制的藥
物會無法脫離呼吸器。因而，在2天後成功停用神
經肌肉鬆弛劑，為了可以同時處理藥癮的戒斷症
問題，回溯文獻上的案例報告：指出
dexmedetomidine 可以用來替代長期使用止痛鎮
靜藥物的戒斷症候群[6]。



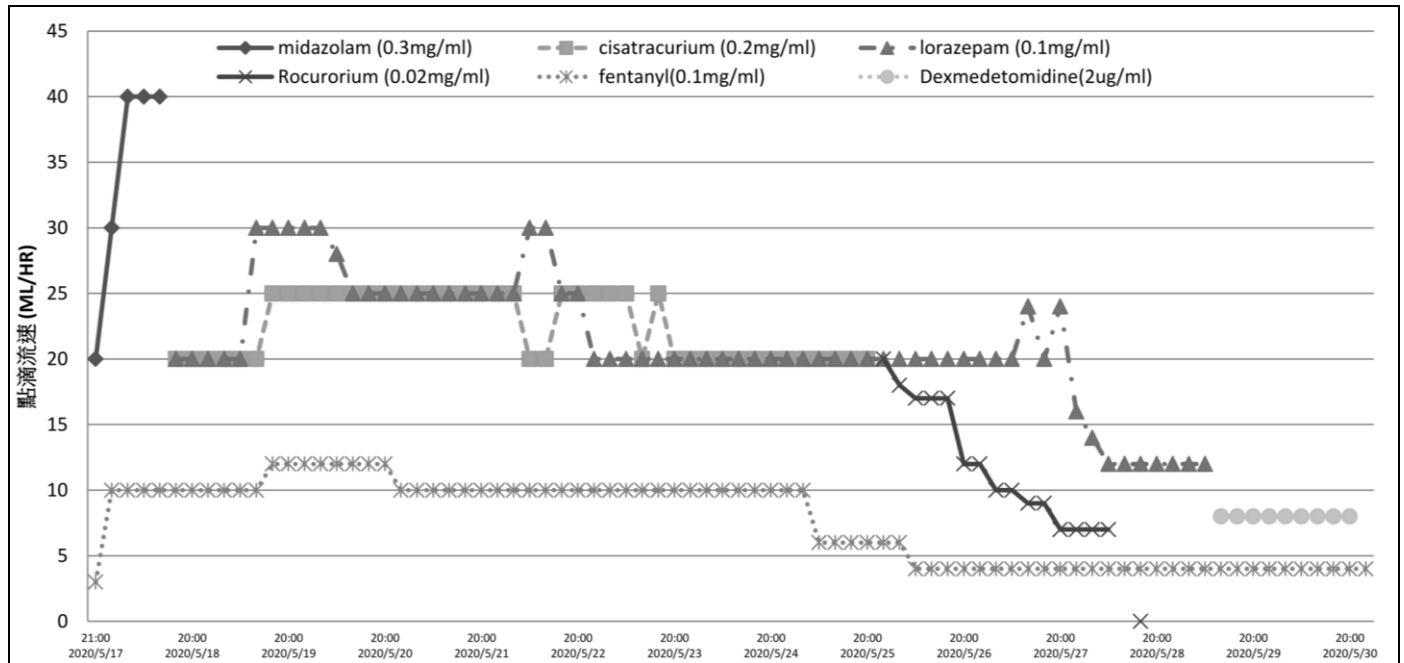
圖一:疼痛(NVPS)鎮靜(RASS)評估指數變化

Dexmedetomidine：為新一代的鎮靜劑，為 α_2
接受器的阻斷劑，其結合力比clonidine 高8倍。
在1999年美國食物藥品管理局已核准使用於24
小時內短期適用於危急病情之鎮靜劑[11]。
Dexmedetomidine 作用快速而且為作用時間短，

停藥後數分鐘後病患則會甦醒。在肝功能不良者
其半衰期會延長，藥物的代謝物都經由腎臟排
除，因此腎功能不全或腎衰竭病患，長時間使用
仍然有蓄積的可能性，所以肝腎衰竭時均建議劑
量需要調整。Dexmedetomidine的優點在於有明顯

的鎮靜作用，能加強止痛劑的效果，且對呼吸系統以及血行動力學影響較少。由於不太會有呼吸抑制，所以亦適用於正在脫離呼吸器、睡眠呼吸中止或慢性阻塞性肺病的患者；可能出現的副作用包括低血壓及心搏變慢。一般建議 dexmedetomidine 劑量是從 0.2-0.7 mcg/kg/hr 開始滴注，現階段因為常會造成心跳慢血壓低之副作用，故而針對較年長者，其起始輸注速率為仿

單中建議劑量的一半，視情形而緩慢增加流速。目前，健保給付規定以調整為”限用於短期內可拔管需鎮靜之 18 歲以上病患，連續使用不得超過 24 小時，再次使用需間隔六小時以上且每次住院部最多使用三次”。最後，停止 lorazepam 輸注，轉換為 dexmedetomidine，脫離呼吸器後順利轉出加護病房至一般病房中。



圖二:疼痛鎮靜藥物流速

結論

止痛劑、鎮靜劑、抗精神病藥物以及神經肌肉阻斷劑的使用在加護病房是非常重要的。如何選擇最合適的藥物，不但要熟悉每一種藥物的特性，尚須了解病患的病況。依據現有的準則，規則性使用評估表來評估以及監測病患的疼痛和焦慮是需要的；針對每位病患規劃出治療計畫及目標，並於每天作評估以遞減藥量；良好的溝通以確保治療的持續性；在躁動病患應先處理疼痛或其他可能引起焦躁的原因後，再考慮使用鎮靜劑；有系統地減量或每天停藥讓病人甦醒，重新評估及調整劑量至預定之目標，方可讓病患有效又安全使用這些藥物。

參考文獻

1. Barr J, Pandharipande PP. The Pain, Agitation, and Delirium Care Bundle: Synergistic Benefits of Implementing the 2013 Pain, Agitation, and Delirium

Guidelines in an Integrated and Interdisciplinary Fashion. Crit Care Med 2013;41:S99.

2. Patient-Focused Sedation and Analgesia in the ICU. Chest. 2008;133:552-65.
3. Dale CR, Kannas DA, Fan VS, et al. Improved Analgesia, Sedation, and Delirium Protocol Associated with Decreased Duration of Delirium and Mechanical Ventilation. Ann Am Thorac Soc 2014;11:367-74.
4. 台灣成人加護病房病人疼痛、躁動和譫妄臨床診療指引 (taiwan pad) 第四部份 臨床推行策略與品質管理.
5. 李亭儀, 劉英杰. 中樞神經興奮劑的戒癮治療—以安非他命為例. 臨床醫學月刊 2020;85:260-5.
6. Upadhyay SP, Mallick PN, Elmatite WM, et al. Prolonged dexmedetomidine infusion to facilitate drug detoxification and withdrawal in patients with multiple drugs addiction. Crit Care and shock:2011;14(3):84-88.
7. 朱春林. 精神疾病診斷與統計手冊第五版的關鍵改變及其意涵. 輔導季刊 2014;50:2-16.
8. Shoptaw SJ, Kao U, Heinzerling K, Ling W. Treatment for amphetamine withdrawal. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2. Art. No.: CD003021.

9. Yaucher NE, Fish JT, Smith HW, et al. Propylene Glycol-Associated Renal Toxicity from Lorazepam Infusion. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2003;23:1094-9.
10. Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, et al. Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363:1107-16.
11. Mantz J, Josserand J, Hamada S. Dexmedetomidine: new insights. *Eur J Anaesthesiol.*2011;28:3-6.
12. 健保給付規定，神經系統藥物
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979



藥物不良反應通報分析

2020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

2020年第二季(04-06月)院內藥物不良反應共接獲260件通報,排除15件非藥物不良反應、13件重複通報、5件無法評估案例、10件資料不全,進行評估案例為217件。通報來源及通報案件基本資料如表一所示,通報來源以住院病患最多,佔52.38%;通報端以醫師最多,佔49.57%;通報個案平均年齡約59.56歲(range:1-101),另年齡大於65歲者佔44.7%。

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16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)(90件,佔42.05%)、抗腫瘤與免疫刺激劑(39件,佔18.22%)及診斷用藥(各17件,佔7.94%)。

通報案件發生之部位(如表四),以發生在皮膚之比例最高(佔50.61%);另發生症狀(如表五)以發生rash/eruption最多有97件(佔35.66%),others 34件、緊接著itching有32件、dyspnea 8件以及urticaria 8件。案件中有30件(佔12.82%)需通報至全國ADR中心案例,有138件(佔63.59%)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ceftriaxone案件最多,共17例,其次依序為iohexol 14件與vancomycin 13件,茲將前二十大通報藥品其發生之中重度症狀列表列如表七所示。

表一 2020年度第二季通報個案(進行評估案例)基本資料表

變項名稱	2020年04-06月 n=260 個案數(%)		
通報院區			
土城	1	0.46	%
台北	9	4.15	%
林口	79	36.41	%
桃園	15	6.91	%
高雄	23	10.60	%
基隆	8	3.69	%
基隆情人湖	12	5.53	%
雲林麥寮	5	2.30	%
嘉義	65	29.95	%
通報來源			
門診	75	34.56	%
住院	136	62.67	%
急診	6	2.76	%
通報者			
醫師	109	50.23	%
藥師	63	29.03	%
護師	45	20.74	%
年齡(歲)			
年齡層			
<17	6	2.76	%
18-30	10	4.61	%
30-39	20	9.22	%
40-49	29	13.36	%
50-59	31	14.29	%
60-64	24	11.06	%
65-69	23	10.60	%
70-79	44	20.28	%
>=80	30	13.82	%
性別			
男性	98	45.16	%
女性	119	54.84	%

表二 2020年度第二季評估結果分析

變項名稱	2020年04-06月 n=260 個案數(%)		
不良反應嚴重度			
輕度	56	26.29	%
中度	140	65.73	%
重度	17	7.98	%
相關性			
極有可能	12	5.61	%
可能	201	93.93	%
存疑	1	0.47	%
造成原因			
不希望之藥理反應	70	33.98	%
特異體質	11	5.34	%
過敏	124	60.19	%
嚴重藥物交互作用	1	0.49	%
處理方式			
未停藥但投與解藥	18	8.87	%
未停藥僅密切觀察	5	2.46	%
投與解藥並改變藥物治療	47	23.15	%
停藥	37	18.23	%
停藥，改變藥物治療	36	17.73	%
停藥並投與解藥	60	29.56	%

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	9	3.64	%
代謝、內分泌	7	2.83	%
皮膚	125	50.61	%
血液	9	3.64	%
肝臟系統	16	6.48	%
其他	14	5.67	%
呼吸系統	14	5.67	%
泌尿生殖系統	4	1.62	%
神經系統	18	7.29	%
骨骼肌肉關節	3	1.21	%
眼耳口鼻	9	3.64	%
腸胃系統	15	6.07	%
精神系統	4	1.62	%

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	9	4.21	%
Nervous 神經	5	2.34	%
Psycholeptics 精神	7	3.27	%
心臟血管系統	8	3.74	%
代謝	6	2.80	%
皮膚製劑	1	0.47	%
肌肉骨骼系統(不含 NSAIDs:M01A)	6	2.80	%
血液製品與造血系統相關 用藥	1	0.47	%
免疫	2	0.93	%
抗感染(不含 J06,J07)	90	42.06	%
抗腫瘤與免疫刺激劑	39	18.22	%
其他	2	0.93	%
呼吸系統	8	3.74	%
泌尿道與性荷爾蒙製劑	2	0.93	%
胃腸道	9	4.21	%
荷爾蒙製劑(不含性荷爾蒙 製劑、胰島素)	1	0.47	%
診斷用藥	17	7.94	%
營養、電解質	1	0.47	%

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	86	29.15	%
itching	38	12.88	%
others	37	12.54	%
urticaria	9	3.05	%
liver dysfunction	8	2.71	%
nausea	7	2.37	%
dyspnea	7	2.37	%
vomiting	7	2.37	%
EPS	6	2.03	%

*僅列出通報症狀件數>5的案件

表六 2020 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	crizotinib	pneumonitis	不希望之藥理反應
重度 2	ceftriaxone、valproic acid	SJS	過敏
重度 3	ceftriaxone	dyspnea	過敏
重度 4	levofloxacin、ceftriaxone	others	過敏
重度 5	isoniazid	others	過敏
重度 6	teicoplanin	thrombocytopenia	過敏
重度 7	oxaliplatin	chest tightness、 pulmonary edema、SOB	特異體質
重度 8	paracetamol、ceftazidime、 vancomycin	SJS	過敏
重度 9	metformin and linagliptin	others	不希望之藥理反應
重度 10	lacosamide	bradycardia	特異體質
重度 11	ceftriaxone	anaphylactic shock、cold sweating、rash/ eruption	過敏
重度 12	ciprofloxacin	others	過敏
重度 13	rifampicin, pyrazinamide, ethambutol and isoniazid	liver dysfunction	過敏
重度 14	eribulin	drug fever	過敏
重度 15	eribulin	others	過敏
重度 16	empagliflozin	others	不希望之藥理反應

表七 2020 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.	ceftriaxone	17	中度	itching	6
				urticaria	1
				rash/ eruption	10
				hepatotoxicity	1
			重度	anaphylactic shock	1
				dyspnea	1
				rash/ eruption	1
				others	1
				cold sweating	1
				SJS	1
2.	iohexol	14	中度	rash/ eruption	8
				urticaria	3
				vomiting	1
				itching	2

排名	Drug	總通報件數	嚴重度	臨床反應	件數
				SOB	1
				hypersensitivity	1
				sneeze/ running nose	1
				periorbital edema	1
				others	3
3.	vancomycin	13		rash/ eruption	5
				renal dysfunction	2
			中度	others	2
				neutropenia	1
				drug fever	1
				itching	2
			重度	SJS	1
4.	oxaliplatin	13		hypersensitivity	2
				others	1
				nausea	2
			中度	rash/ eruption	5
				itching	3
				dyspnea	1
				vomiting	1
				pulmonary edema	1
			重度	SOB	1
				chest tightness	1
5.	cefazolin	8		itching	1
			中度	bronchospasm	1
				rash/ eruption	3
				hypotension	2
6.	metoclopramide	7	中度	EPS	3
7.	Piperacillin-tazobactam	5	中度	rash/ eruption	3
				urticaria	1
8.	Sulfamethoxazole-trimethoprim	5		nausea	1
				others	1
			中度	pigmentation	1
				vomiting	1
				rash/ eruption	2
9.	carboplatin	5		hypotension	1
				dyspnea	1
				rash/ eruption	5
			中度	SOB	1
				chest tightness	1
				itching	1
				chills	1
10.	irinotecan	5	中度	dyspnea	1
				chills	1

排名	Drug	總通報件數	嚴重度	臨床反應	件數
11.	ciprofloxacin	4	中度	rash/ eruption	2
				others	1
				rash/ eruption	2
12.	rifampicin, pyrazinamide, ethambutol and isoniazid	4	中度	others	1
				itching	1
				hyperbilirubinemia	1
13.	cisplatin	4	中度	gout	1
				liver dysfunction	1
				cough	1
14.	codeine	4	中度	hypersensitivity	1
				rash/ eruption	3
				hypotension	1
15.	Ampicillin-sulbactam	3	中度	dyspnea	1
				itching	1
				itching	3
16.	amoxicillin and beta-lactamase inhibitor	3	中度	rash/ eruption	4
				rash/ eruption	3
				itching	1
17.	ertapenem	3	中度	periorbital edema	1
				rash/ eruption	2
				urticaria	1
18.	levofloxacin	3	中度	seizure	1
				rash/ eruption	1
				others	2
19.	teicoplanin	3	中度	nausea	1
				vomiting	1
				others	1
20	eribulin	3	中度	rash/ eruption	2
				itching	1
				thrombocytopenia	1
			中度	others	1
				others	1
			重度	drug fever	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

2020 年 4-6 月藥物安全警訊

衛福部公告 Montelukast 成分藥品安全資訊風險溝通表 (摘自 2020/04/08 衛福部食藥署公告)

2020/3/4 美國 FDA 發布 montelukast 成分藥品可能導致神經精神醫學相關 (neuropsychiatric events) 副作用，包括自殺想法及行為，故擬將此風險以加框警語方式加註於仿單之安全資訊。

經查，我國業於 97 年、98 年及 107 年多次發布新聞稿提醒醫師及病患或其照護者，需密切監視病患服藥後的行為及可能出現的不良反應，同時也提醒病患切勿自行停藥，倘若有任何疑問應儘速洽詢醫師或藥師。

次查，我國核准含「montelukast」成分之藥品製劑許可證共 31 張，其中文仿單業於「注意事項」刊載「病人服用 Montelukast sodium 曾經報告有神經精神事件(見副作用)。由於其他因素也可能會導致這些事件，並不清楚是否與 Montelukast sodium 有關。醫師應與病人和/或照顧者討論這些不良經驗。指導病人和/或照顧者，如果發生神經精神變化，應通知其醫師」；「副作用-上市後使用經驗」刊載「精神病學異常：躁動包括侵略性行為或敵意、焦慮、沮喪、定向障礙、注意障礙、夢境異常、言語困難(口吃)、幻覺、失眠、記憶損害、強迫症、精神運動性過度活躍(包括易怒、坐立不安、顫抖)、夢遊、自殺的想法和行為(Suicidality)、抽搐(tic)」。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。

食藥署提醒醫療人員注意，醫師開立處方含 montelukast 成分藥品前應審慎評估其用藥的風險與效益，用藥期間應監測病患是否出現神經精神等相關症狀，同時應提醒病患或其照護者嚴密監視病患服藥後情形，如出現行為改變、自殺意念或行為時應停藥並立即回診告知醫療人員。大部分病人的神經精神相關不良反應發生於含 montelukast 成分藥品的治療期間，且多數病人的症狀在停藥後緩解；但卻有部分病人的症狀在停藥後仍持續或於停藥後才出現相關不良反應。

另外提醒病人注意，若有任何精神疾病相關病史，請於開始藥品治療前告知醫療人員，以利醫療人員審慎評估藥品治療之臨床風險效益；若您或您的小孩於用藥期間出現行為或情緒改變的相關症狀，包含：躁動(攻擊性行為或敵意)、專注障礙、夢魘、憂鬱、定向障礙或混亂、感覺焦慮、幻覺、易怒、記憶障礙、強迫症症狀、焦躁不安、夢遊、口吃、自殺意念或行為、顫抖、睡眠障礙、不自主肌肉顫動等，應停藥並立即回診告知醫療人員；若服藥期間出現任何不適症狀，請立即回診；若對於藥品有任何的疑問或疑慮，請諮詢醫療人員。

衛福部公告 Fosfomycin 成分藥品安全資訊風險溝通表(摘自 2020/04/27 衛福部食藥署公告)

2020/3/27 歐洲醫藥管理局(EMA)發布安全資訊，經評估 fosfomycin 成分藥品之有效性及安全性後，建議限縮該成分藥品之使用。

Fosfomycin 成分抗生素藥品最早於 1960 年代上市，因有其他副作用更少之抗生素，使其用量迅速下降。然而因其使用有限，fosfomycin 對於許多已對常用抗生素產生抗藥性之細菌仍具有活性，導致近年來在其他治療選擇很少的病人中 fosfomycin 的使用量增加。EMA 之人體用藥委員會(CHMP)根據最新現有證據評估 fosfomycin 用於感染症治療上之定位，建議限縮此成分藥品之使用，評估結論如下：A. 含 fosfomycin 成分之靜脈輸注劑型藥品現在只應用於不適用其他抗生素治療之特定嚴重感染，例如：影響心臟、肺部、血液及腦部的相關感染，或難以治療之感染，例如：腹部、泌尿道或皮膚及軟組織之複雜性感染疾病。B. 含 fosfomycin 成分之口服劑型藥品可繼續用於治療成年及青少年女性之非複雜性膀胱炎。而含 fosfomycin 成分之顆粒劑型(granules)藥品(含 fosfomycin trometamol)亦可繼續用於男性接受前列腺切片處置時的感染預防。EMA 已要求廠商提供進一步數據，以確認繼續使用含 fosfomycin trometamol 及 fosfomycin calcium 成分口服藥品之合理性。C. 應暫停含 fosfomycin 成分肌肉注射劑型及用於兒童(12 歲以下)的口服顆粒劑型(2g)藥品之販售使用，因無明確證據顯示此類藥品用於目前核可之適應症上具足夠有效性。

經查，我國核准含 fosfomycin 成分藥品許可證共 6 張(包含 5 張靜脈注射劑型，1 張顆粒劑型，無肌肉注射劑型)，靜脈注射劑型藥品之中文仿單未刊載該藥品僅能用於不適合以其他抗生素治療之嚴重感染情況等相關安全資訊；顆粒劑型藥品之中文仿單已刊載「梅樂黴素不可用於未滿 12 歲的兒童及 75 歲以上的人」及「未滿 12 歲，請勿使用。因為其安全性和有效性在這個年齡的族群中還沒有被建立」等安全資訊。本署現正評估是否針對含該成分藥品採取進一步風險管控措施。

食藥署提醒醫療人員注意應謹慎使用含 fosfomycin 成分之靜脈輸注劑型藥品用於感染症之治療，且含 fosfomycin 成分之顆粒劑藥品不可用於未滿 12 歲之兒童。另外提醒病人注意就醫時應主動告知醫療人員自身病史及是否併用其他藥品，醫師將進一步評估您的用藥；若您對用藥有任何疑問請諮詢醫療人員，切勿於諮詢醫療人員前自行停藥。

衛福部公告 brivudine 及 fluoropyrimidine 類藥品 (fluorouracil 、 capecitabine 、 tegafur 、 flucytosine) 安全資訊風險溝通表(摘自 2020/06/11 衛福部食藥署公告)

2020/5/12 歐盟 EMA 發布安全資訊，含 brivudine 成分藥品與 fluoropyrimidine 類藥品若投予時間相近，兩者間的交互作用潛在發生致命性毒性的風險。

Brivudine 成分藥品之主要代謝物 bromovinyl uracil 會抑制代謝 fluoropyrimidine 類藥品 (例如 fluorouracil 、 capecitabine 、 tegafur 、 flucytosine) 之酵素 - dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)，導致體內 fluoropyrimidine 類藥品的血中濃度上升。此交互作用可能增加 fluoropyrimidine 類藥品的毒性，且潛在致命風險。Brivudine 成分藥品治療結束後至少須等待 4 週才能開始使用 fluoropyrimidine 類藥品進行治療。在許多案例中，因沒有遵循至少 4 週的等待期 (例如在 fluorouracil 兩次療程間隔中穿插使用 brivudine) 而導致死亡。有鑑於上述風險，歐盟 EMA 將加強風險管控措施，包含發送致醫療人員信函，以及修訂仿單禁忌症、產品使用說明和產品外包裝標示，且提供病人警示小卡和處方醫師檢查清單 (prescriber checklist)，強化醫療人員和民眾對於該風險之警覺。

經查，我國核准 fluoropyrimidines 類藥品許可證共 28 張(含 fluorouracil 成分藥品許可證共 9 張、capecitabine 成分藥品許可證共 7 張、tegafur 成分藥品許可證共 11 張、flucytosine 成分藥品許可證共 1 張)；我國目前尚未核准含 brivudine 成分藥品許可證。

次查，fluoropyrimidines 類藥品僅 capecitabine 成分藥品於中文仿單「禁忌」處刊載「正在使用 sorivudine 或其化學類似物(如 brivudine)治療」；於「與其它藥品的交互作用及其它形式的交互作用」處刊載「Sorivudine 及其類似物：曾有報導 sorivudine 和 5-FU 間有臨床上具意義的

藥物-藥物交互作用，是導因於 sorivudine 抑制 dihydropyrimidine dehydrogenase 的活性。此交互作用導致 fluoropyrimidine 的毒性增加而具潛在致命性，因此，Xeloda 不可與 sorivudine 或其化學類似物併用，例如 brivudine。在結束使用 sorivudine 或其化學類似物(例如 brivudine)和開始使用 Xeloda 治療之間，必須至少要有 4 星期的等待期」，其餘 fluoropyrimidines 類藥品皆未刊載與 brivudine 交互作用風險之相關安全資訊。本署現正評估是否針對含該成分藥品採取進一步風險管控措施。

食藥署提醒醫療人員注意 brivudine 成分藥品與 fluoropyrimidine 類藥品間的交互作用結果可能潛在致死風險，故 brivudine 不應使用於近期曾接受、現正接受或 4 週內預計接受 fluorouracil (含局部使用劑型)、capecitabine、tegafur、flucytosine 或是含上述成分之複方產品治療的病人；處方 fluoropyrimidine 類藥品 (例如 fluorouracil、capecitabine、tegafur、flucytosine) 前，建議確認病人是否有使用 brivudine 成分藥品。此外，DPD 酵素缺乏或 DPD 活性部分缺乏者，使用 fluoropyrimidine 類藥品亦潛在發生嚴重不良反應之風險，應密切注意使用該類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。

Pyridoxine (vitamin B6)成分藥品安全資訊風險溝通表(摘自 2020/06/16 衛福部食藥署公告)

2020/5/5 澳洲藥品管理局 (TGA) 發布安全資訊，提醒 pyridoxine (vitamin B6)可能具周邊神經病變之副作用。

周邊神經病變為 vitamin B6 的已知副作用，通常於手或腳會有刺痛、灼熱或麻木等症狀，且周邊神經病變通常與高劑量使用或長期使用含 vitamin B6 產品有關，與正常飲食中攝入的 vitamin B6 無關。澳洲核准之成藥(listed medicines)中，vitamin B6 每日准許劑量可達 200mg。澳洲目前有超過 1000 種含 vitamin B6 成分之成藥，然而因周邊神經病變風險，含量超過 50 mg 之 vitamin B6 產品標示需刊載「若您感覺到刺痛、灼熱或麻木，請停止使用此藥品，並盡速尋求醫療協助」之警語。而目前含量為 50mg 或更低劑量的 vitamin B6 產品並未被要求刊載相關警語。但這可能會使民眾難以識別 vitamin B6 造成的周邊神經病變症狀，導致持續暴露於此類產品及惡化神經病變。

TGA 於近期澳洲及國際間報告中注意到下列情形可能發生周邊神經病變：1. 每日 vitamin B6 攝取量低於 50mg；2. 民眾服用一種以上含 vitamin B6 成分產品。TGA 目前正評估此類風險，其評估結果可能會改變對含 vitamin B6 成分藥品的相關措施。

經查，我國核准含 Pyridoxine (vitamin B6) 成分藥品許可證單複方共 604 張，其中含 Pyridoxine (vitamin B6) 成分單方口服劑型且含量超過 50mg 之藥品許可證共 12 張，適應症為「妊娠引起之噁心、嘔吐、皮膚炎、維生素 B6 缺乏症」等，惟其中文仿單未提及周邊神經病變相關風險。

食藥署提醒醫療人員注意處方含 vitamin B6 成分藥品時，應提醒病人服藥後若出現不適症狀

應立即回診；治療具周邊神經病變之病人時，應考慮其病症是否與使用輔助性醫療產品 (complementary medicine) 及膳食補充品有關；若病人出現周邊神經病變症狀，需回顧其 vitamin B6 攝取來源，例如：維生素 B 群、複方維生素及/或含鎂製劑產品，特別是合併使用多種製劑。另外提醒病人注意 Vitamin B6 可能會以其化學名稱列於標示上，包括 pyridoxine hydrochloride、pyridoxal 5-phosphate 或 pyridoxal 5-phosphate monohydrate。若您有使用含有前述名稱的產品，請注意周邊神經病變相關症狀，例如：刺痛、灼熱或麻木，若發生前述症狀請立即停藥並尋求醫療協助。



藥局大小事

「齊力一心」藥來速防疫總動員

胡沛弘

高雄長庚紀念醫院藥劑部

大年初四，中午和家人春節聚餐，剛入座一邊欣賞著網路人氣特色餐廳，一邊討論著菜單上的佳餚，此時電話聲響...「院方決議藥來速改到兒童醫院大門口，明日立即回院籌備相關事務」。

大年初四，2020年1月28日，中央流行疫情指揮中心宣布：台灣第1例本土病例確診。

台灣歌謠正月調唱著：「初一早、初二早、初三暈到飽、初四接神、初五隔開...」，初五收假來到醫院，看到每個地方都有不同單位的人員忙進忙出，大家都犧牲假期回到醫院，發揮自己的專業，克盡己職，加強院內感染管制措施。

大年初五「隔開」，正呼應今天各單位提早回院，為「分艙分流」做的準備。

藥來速原本在醫學大樓藥局藥來速櫃台發放，年假後(初六起)，就要改地點到兒童醫院大門口，方便預約連續處方的民眾領藥，同時減少防疫期間不必要的入院人數，以降低流動感染風險。王副部主任和陳副主任早已和相關單位溝通聯繫，並獲得院方的全力配合。初五一大早，電腦課由兒醫大廳收發室將網路線延長至戶外，工務課在戶外進行電源線與電話線的管線配置，管理課架設帳篷當藥來速戶外站，大家同心協力，逐步的完成。當帳篷和線路完成固定後，藥局同仁立即將發藥所需的桌椅、電腦(讀卡機、條碼機)、專線電話..裝設完畢。經過再三確認電話、

電腦、讀卡機連線功能正常無誤，大家才敢拉下帳篷幕簾收工。

接著佈置藥來速戶外站外觀，早在前一晚，陳副主任連夜設計領藥處標示與動線指引，還有張貼於各棟大樓的領藥地點異動說明和路線引導圖，鉅細靡遺深怕民眾混亂找不到地方。各式各樣的海報電子檔，一早交給教材室趕工印刷。完成後，立即分配藥局同仁，依各地點需求張貼。防疫視同作戰，藥來速戶外站就像是野戰醫務所，眾志成城，一天即建設完成，此時路燈已亮，照著回家的路。

年假後第一天，藥來速戶外站正式啟用，正好碰上入冬首波寒流，寒風颼颼，但領藥人潮不斷。雖然已事先電話聯絡^(註)、網路與現場海報公告，還有溫檢站同事和志工協助說明，但如同預期，有些民眾往返於兩棟大樓而略有抱怨，不過在說明後，都能體諒醫院防疫期間的用心，更多的回饋是支持與感謝。在寒流的侵襲下，部長貼心提醒天冷要人員注意保暖，還有同事熱心提供暖暖包，令藥來速藥師感覺十分窩心與感動。院長和醫院高層時時的關心，決定戶外站遷移至大廳內，將大廳玻璃開立三個活動窗口，讓藥師能在室內順利作業，於是啟動藥來速戶外站 2.0 版，備料與施工在一個週六就完成遷移，這一天大年初八「完全」。

此後，4月配合指揮中心防疫社交距離，增設領藥防疫動線間距標示。5月連續豪大雨，增設了防水遮雨帷幕、防滑地毯，防護戶外站領藥的民眾。防疫期間藥庫夥伴開著電動車穿梭在兩棟大樓間，協助藥來速藥品的運送。對於院內員工領藥，我們也提供了貼心領藥服務(送至員工方便領藥的藥局櫃台)。截至七月底，藥來速戶外站共服務約七萬人次，讓民眾快速通關，免入院領

藥，降低感染風險。

長庚人常說「長庚常常變更」，但「越變越好」，做好萬全準備是我們一起共同努力的目標，藥劑部「齊力一心」藥來速防疫總動員順利成功！

註：成立藥來速戶外站同時，深怕民眾不知道領藥地點變更，於是下載了一週內預約領藥的病人名冊。開通 11 線分機(可撥打外線)，動員藥劑部同仁總共完成近六千通電話的不可能任務。