



## 疑似 empagliflozin 引起糖尿病酮酸血症之案例報告

林麗梅

基隆長庚紀念醫院藥劑科

### 前言

全球罹患糖尿病的人數持續增加，臺灣也不例外。依據全民健保資料庫相關數據進行統計，2005年至2014年糖尿病的總人數增加了66% (約875,000名)，其中絕大多數都是第二型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus; T2DM)，第一型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus; T1DM) 的盛行率僅由0.04%增加到0.05% [1]。

隨著 T2DM 盛行個案增加，糖尿病治療藥物的發展也日益重要。2013年美國食品藥物管理局 (U.S. Food and Drug Administration; FDA) 核准第一個鈉-葡萄糖共同轉運蛋白 2 抑制劑 (sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor; SGLT2i) canagliflozin 上市，接著 dapagliflozin 和 empagliflozin 也陸續通過核准。此類藥品可藉由抑制近端腎小管的 SGLT2，阻止葡萄糖再吸收，而由尿液排出體外來達到降血糖的功效。此外，SGLT2i 也證實具有降低體重、血壓及心血管事件等益處[2,3]。SGLT2i 被認為耐受良好的藥品，最常被通報的不良反應是泌尿道與生殖器感染[2]，然 2015年 FDA 發布警訊，提醒 T2DM 病人服用 SGLT2i 可能導致糖尿病酮酸血症 (diabetic ketoacidosis; DKA) [4]。美國不良事件通報系統 (Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System; FAERS) 蒐集 2014 年第一季度至 2016 年第三季的通報資料，分析超過 2500 例 SGLT2i 被列為可疑藥品或併用藥品相關的 DKA 事件。其中女性佔多數、年齡與體重的分布範圍

極廣，分別為 14-90 歲及 31.4-192.3 公斤，只有 27.3% 通報使用或併用 SGLT2i 到發生 DKA 事件的時間，範圍從 1 天至大於 8 年。根據這份報告結果，SGLT2i 相關的 DKA 可能未侷限於特定地域或共病的次族群，以及可能發生在使用 SGLT2i 的任何期間[5]。

### 案例報告

一位 72 歲男性病人，身高 144 公分，體重 57.7 公斤，身體質量指數為 27.8 kg/m<sup>2</sup>，有缺血性腦中風、第二型糖尿病及高血脂等病史，長期於本院門診追蹤治療。2019 年 10 月 22 日因糖化血色素 (Hemoglobin A1c; HbA1c) 高達 12.3%，醫師建議病人住院調整糖尿病用藥。入院後，10 月 24 日醫師將 glipizide 5 mg BID 和 metformin 500 mg BID，改為複方藥品 Glucomet (glyburide 5mg+metformin 500mg)/ tab 1 # BID，並新增 empagliflozin 10 mg QD。隨後因血糖控制穩定，病人於 10 月 28 日出院。出院後，病人規律回診且持續服用 empagliflozin 及其他藥品 (表一)。2020 年 5 月 13 日病人覺身體不適，由家屬送至本院急診。到達時，病人意識清楚，自訴咳嗽有痰的症狀已持續兩天，今覺得呼吸急促且困難前來求治。生命徵象值分別為：體溫 35.2°C、脈搏 122 次/分鐘、呼吸 23 次/分鐘、血壓 138/98 mmHg。胸部 X 光攝影顯示右下肺葉浸潤，血液檢驗發現白血球增多、C 反應蛋白 (C-reactive protein; CRP) 數值上升，血液氣體分析報告為代

謝性酸中毒，陰離子間隙 (anion gap) 為 35 mmol/L。指尖血糖值為 323 mg/dL，尿液與血液檢查中都有酮體 (表二)。血氧飽和度 (Oxyhemoglobin saturation by pulse oximetry; SpO<sub>2</sub>) 監測為 92% 至 94%，為輕度呼吸窘迫。初步診斷為糖尿病酮酸血症及肺炎，轉進加護病房治療。在急診與加護病房給予輸液、胰島素注射、電解質補充及經驗性抗生素後 (表三)，5月14日上午6點20分的指尖血糖值為 160 mg/dL，因病人情況穩定，故停止輸液並囑咐開始進食，但在晚間 22:47 病人顯得躁動，心跳為 140 次/分、血壓 200/100 mmHg，於 5月15日 00:29 依據動脈血氧分析及血液檢驗結果，重新給予輸液及胰島素，持續治療 DKA。但於 5月18日 21:00 病人的意識突然改變，血壓 95/47 mmHg、呼吸急促 (每分鐘 30-40 次)，動脈血氧分析結果為代謝性鹼中毒，予緊急插管接呼吸器、輸注升壓劑及調整抗生素等治療，5月19日經腦部的電腦斷層攝影及磁共振造影檢查確認病人再次發生缺血性腦中風，直至 6月1日病人才順利轉出加護病房。分析病人糖尿病酮酸血症發生情形，回溯其長期用藥，懷疑可能是因服用 empagliflozin 且同時合併肺炎感染所導致的，通報藥物不良反應，以 Naranjo score 評估其相關性為可能 (表四)，將此 ADR 寫入病歷首頁並通報至全國藥物不良反應中心。評估此病人發生 DKA 的誘因為肺部感染，在住院期間須停止使用 SGLT2i。當肺炎治癒，雖然可重新使用 SGLT2i 但仍需審慎評估其好處及風險。

## 討論

DKA 為糖尿病嚴重且可能致命的急性併發症，死亡率約 0.65%-3.3%。常發生在 T1DM 的病人，盛行率約 4.6-8.0/每 1000 人年。但當 T2DM 病人面臨急性重症疾病，如創傷、感染和手術時也可能有發生 DKA 的風險。傳統 DKA 被認為有下列三個特性：高血糖 (>250 mg/dL)、陰離子間隙酸中毒 (anion-gap acidosis) 及血液中可測得酮體 [6,7]。但陸續出現 SGLT2i 導致 DKA 的案例報告，如 2015 年 Peters 等人發表的案例系列研究包括九個案例共 13 件 SGLT2i 引起的 DKA 事件，其中七位是 T1DM 病人，大部分病人都需要加護

病房的照護，其血糖值從正常 (96 mg/dL) 至略高 (233 mg/dL)，強調此類藥品可能引起血糖值正常或僅略微升高的 DKA (euglycemic ketoacidosis, EDKA)，提醒醫療人員不要忽略血糖值接近正常且可能有致命風險的 DKA [8]。由 SGLT2i 導致 DKA 之案例系列研究報告，共擷取 20 名 T2DM 病人的相關案例資料 (表五) [8-10]。其中 5 例沒有誘發因子、5 例為感染、2 例為脫水、2 例為胰臟炎合併服藥順從性差或飲酒，其他誘發因子皆為 1 例，分別是胰島素不足 (insulinopenia)、停用胰島素、降低胰島素劑量、胰臟癌、過度使用甜味劑和手術。SGLT2i 相關 DKA 的誘發因子具多樣性，包括感染、脫水、胰島素不足 (停用或減低劑量)、嚴重疾病等，甚至有些案例可能沒有明顯的危險因子。因此，我們必須提醒服用 SGLT2i 的民眾或照顧者須注意有無下列症狀：如呼吸困難、噁心、嘔吐、腹痛、意識混亂、異常倦怠或昏睡等 [4]。

SGLT2i 導致 T2DM 病人發生 DKA 的可能機轉 (圖一) 有以下幾點：(一) 因增加腎臟排出葡萄糖，同時減少鈉離子再吸收，繼而促使酮體再吸收；(二) 因血糖降低，使胰臟  $\beta$  細胞減少胰島素分泌；(三) SGLT2i 可能會直接刺激胰臟  $\alpha$  細胞釋出升糖素，胰島素不足和升糖素增加會加速脂肪分解 (lipolysis) 及肝臟的酮體生成 (hepatic ketogenesis) [7]。

本案例自 2019 年 10 月 24 日開始每日服用 10 毫克的 empagliflozin，至 2020 年 5 月 13 日發生 DKA 住院，期間超過 6 個月，根據 2017 年 FAERS [5] 分析發現使用 SGLT2i 到發生 DKA 的中位數為 49.5 天 (interquartile range: 12 -182 天)。Limenta [11] 等人蒐集新加坡衛生科學局 (Health Sciences Authority) 的資料，截至 2017 年 12 月共接獲 20 件與 SGLT2i 相關的 DKA 案例，其中 71%-85% 的案例發生不良事件的時間是在開始使用 SGLT2i 的 180 天內，但也有少數病人是到 601 天-840 天才發生。而且約 70% 的案例發生 DKA 有誘發因子，如泌尿道感染、上呼吸道感染、不同部位的膿瘍和骨折；15% 的案例是因為降低/停用胰島素而導致。分析本案例發生 DKA 的時間約 202 天，誘發因子應是併發肺炎感染所導致；但無法完全排除是否有其他因素導致，如服藥順

從性差。因此在評估 SGLT2i 與 DKA 相關性僅為可能 (Naranjo score=4 分)。

雖然本案例接受經驗性抗生素及標準的 DKA 治療，包括積極補充輸液、靜脈輸注胰島素及補充鉀離子等約三小時後，其血糖由 323 mg/dL 降至 240 mg/dL，隔天再降至 160 mg/dL。但病人的 DKA 似乎未完全改善，且持續 4-5 天。Rafey 等人[12]在 2019 年發表兩例因 SGLT2i 導致 DKA，經過標準的 DKA 治療後，發現酸中毒的情形並未如預期改善，而是在開始給予 DKA 治療持續約 92 小時才完全改善，因此提出 SGLT2i 導致 DKA 之酸中毒可能會延長。Westcott 等[13]研究 11 個 SGLT2i 導致 DKA 的案例，其中 6 例延長加護病房住院天數 $\geq$ 4 天、需接受胰島素靜脈輸注治療超過 40 小時、停藥後至少 3 天仍可測得尿糖；3 個案例經治療後又有 DKA 復發的情況。他們認為多數個案在停藥且獲得適當的血糖控制後，尿糖仍可測得約 10 天之久，是 SGLT2i 持續作用的證據。另一個回溯性研究[10]比較使用 SGLT2i 與未使用者發生 DKA 的特性，同樣發現使用者相較未使用者會延長加護病房住院天數 (4 天 vs. 2 天)。但因本案例僅有急診

時的尿糖檢驗數據，住院期間並未再次檢測，因此無法觀察到是否也有類似情形。可是，DKA 反覆發生、病程延長與上述案例分析類似。

### 結論

隨著 SGLT2i 廣泛地運用在糖尿病的治療，藥品上市後的主動安全監視更需要每位醫療從業人員提高警覺及嚴密把關。若病人發生酸中毒的徵兆時，應謹慎評估發生 DKA 的可能性，一旦確認，應即刻停用 SGLT2i 並校正酸中毒及監測血糖值，並且確認病人有無相關誘發因子，例如：水分攝取不足導致脫水、突然降低胰島素劑量；因手術需禁食、感染或嚴重疾病、大量飲酒需要調整 (包括減少或增加) 胰島素的情況等。當病人因手術或嚴重疾病住院時，應暫時停止使用 SGLT2i。若已解除誘發因素時，需再評估是否可繼續 SGLT2i 治療。當無法避免者，甚至要考慮永久停用 SGLT2i。且須密切注意病人酸中毒的症狀可能會延長或復發。不僅如此，我們要衛教病人及其照顧者，了解 DKA 相關症狀，提醒若出現症狀，應立即就醫。

表一、2019/10/22 至 2020/5/13 用藥

藥物名稱及含量	2019					2020
	10/22	10/23	10/24	10/28	12/31	1/1~5/13
Cimetidine 200mg/tab	1pc BID					
Thiamine Propyl Disulfide 50mg+Vit B2 5mg/s.c tab	1pc BID					
Pentoxifylline S.R 400mg/s.c tab	1pc QD		1pc BID			
Glipizide 5mg/tab	1pc BID	1pc TID				
Metformin 500mg/tab	1pc BID	1pc TID				
Linagliptin 5mg/tab	1pc QD					
Atorvastatin 10mg/tab			1pc QD			
Clopidogrel 75mg/tab			1pc QD			
Glucomet (Glyburide 5mg+Metformin 500mg)			1pc BID			
Empagliflozin 10mg/tab			1pc QD			

表二、血液、生化、尿液及血氧氣體分析檢驗值

Item	Unit	Reference range	Date			
			5/13	5/14	5/15	5/16
BUN	mg/dL	6-21	35.2			
Creatinine	mg/dL	M: 0.64~1.27; F: 0.44-1.03	1.16			
AST/GOT	U/L	Males: ≤40; Female: ≤35	22			
ALT/GPT	U/L	Males: 10-50; Females: 10-35	27			
Na	mEq/L	134-148	131	137	143	162
K	mEq/L	3.6-5.0	3.9	3.4	3.5	2.5
Cl	mEq/L	102-112	92	103		122
CRP	mg/L	< 5	261.6			
Albumin	g/dL	3.5-5.5	2.6			
Osmolality	mosm/KgH <sub>2</sub> O	275-295	316		326	
Hb-A1c	%	4.6~5.6	13.2			
Blood ketone	mmol/L	< 0.6	6.1	6.4	6.1	4.8
Urine glucose	mg/dL	Negative	3+ (1000)			
Urine ketone	mg/dL	Negative	3+ (80)			
WBC	1000/uL	Males: 3.9-10.6; Females: 3.5-11	25.4		20.7	
Segment	%	72-74	86.0		83.0	
pH		Males:7.34-7.44; Females:7.35-7.45	7.220	7.304	7.243	7.437
PCO <sub>2</sub>	mmHg	Males: 35-45; Females: 32-42	9.9	16.9	9.5	33.3
PO <sub>2</sub>	mmHg	75-100	103.2	90.5	115.4	84.7
HCO <sub>3</sub>	mmol/L	Males: 22-26; Females: 20-24	4.0	8.2	4.0	21.9
Anion gap	mEq/L		35.0	25.8		18.1
Lactate	mg/dL	4.5-19.8	9.1			

AST: Aspartate transaminase; ALT: Alanine aminotransferase; CRP: C-reactive protein; Hb-A1c: Hemoglobin A1c; WBC: white blood cell; PCO<sub>2</sub>: Partial pressure of carbon dioxide; PO<sub>2</sub>: Partial pressure of oxygen

表三、住院期間(5/13~5/17)用藥

藥物名稱及含量	5/13	5/14	5/15	5/16	5/17
Regular (Actrapid) HM insulin	16 units <sup>a</sup>		12 units <sup>c</sup> /DC		6 units <sup>e</sup>
KCl 0.149% in D5S 500mL/bot	100 mL/h <sup>b</sup>				
KCl 0.149% in D5W 500mL/bot	100 mL/h <sup>b</sup>		200 mL/h <sup>d</sup> /DC		
KCl 0.298% in D5S 500mL/bot			200 mL/h <sup>d</sup> /DC	80 mL/h/DC	
KCl 0.298% in D5W 500mL/bot					60 mL/h
Potassium gluconate oral solution					1 PC TID
Brosym		4 PC Q12H			
Vitamin k1 10mg/mL/amp		1 PC QW			
Famotidine 20mg/tab		1 PC BID			
Regular (Actrapid) HM insulin			8 units TID	12 units TID	
NPH (Insulatard) human insulin			8 units HS	12 units HS	
Bisoprolol 1.25mg/tab			1 PC BID		
Teicoplanin 200mg/vial			2 PC Q12H		
Acetaminophen 500mg/tab			1PC PRN		
Oxacillin 1g/vial				2 PC Q6H	

a: RI 各加 16 units 在 KCl 0.149% in D5S 500mL/bot 和 KCl 0.149% in D5W 500mL/bot 兩種輸液中，兩種輸液交替輸注；

b: KCl 0.149% in D5S 500mL/bot 和 KCl 0.149% in D5W 500mL/bot 兩種輸液每小時各 100 mL 交替輸注；

c: RI 各加 12 units 在 KCl 0.149% in D5W 500mL/bot 和 KCl 0.298% in D5S 500mL/bot 兩種輸液中，兩種輸液交替輸注；

d: KCl 0.149% in D5W 500mL/bot 和 KCl 0.298% in D5S 500mL/bot 兩種輸液每小時各 200 mL 交替輸注；

e: RI 加 6 units 在 KCl 0.298% in D5W 500mL/bot 輸液中每小時輸注 60 mL

表四、Empagliflozin 相關 DKA 的可能性評估 (Naranjo score)

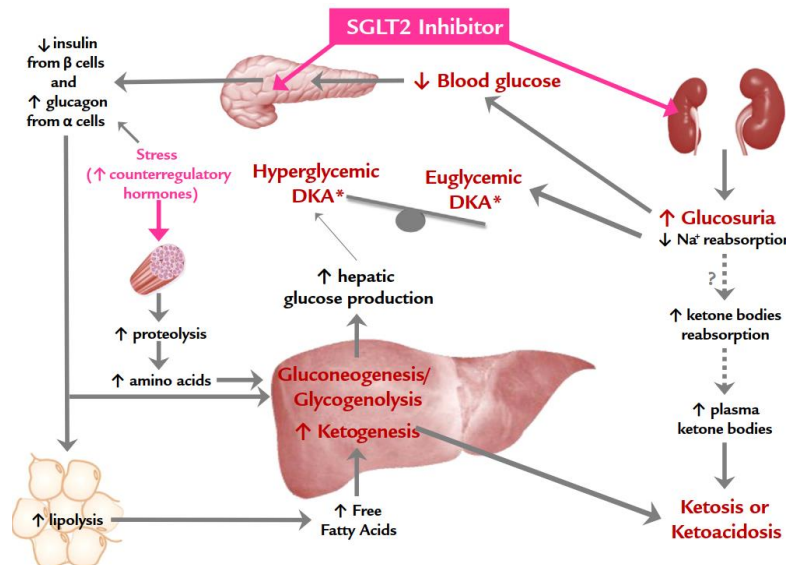
項目	是	否	不知
1.以前是否有關於此種不良反應確定的研究報告？	■+1	□0	□0
2.此種不良反應是否發生於服藥之後？	■+2	□-1	□0
3.當停藥或服用此藥之解藥，不良反應是否減輕？	■+1	□0	□0
4.停藥一段時間再重新服用此藥，同樣的不良反應是否再度發生？	□+2	□-1	■0
5.有沒有其他原因（此藥物以外）可以引起同樣之不良反應？	■-1	□+2	□0
6.當給予安慰劑時，此項不良反應是否會再度發生？	□-1	□+1	■0
7.此藥物的血中濃度是否達到中毒劑量？	□+1	□0	■0
8.對此病人而言，藥物劑量與不良反應的程度是否成正向關係？	□+1	■0	□0
9.病人過去對同樣或類似藥物是否也產生同樣的不良反應？	□+1	□0	■0
10.此項不良反應是否有客觀的證據證明是藥品引起的	■+1	□0	□0

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

表五、Characteristics of T2DM cases of DKA associated with SGLT2i use (data adapted from reference 8-10)

Item	Subjects	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Age (years)		48	62	37	53	33	77	23	59	63	70	77	37	55	34	39	56	57	46	63	64
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		30.2	24.6	34.4	28.4	20.1	23.4	37.8	19.5	18.4	19.6	24.1	29.4	22.3	29.3	24.2	41.8	25	45.5	30.9	32.8
DM duration (years)		5	3	0.5	0.1	2	30	2	9	20	30	19	0	11	0	15	5	0	0	20	N/A
SGLT2i		CAN	CAN	DAP	DAP	DAP	EMP	DAP	DAP	DAP	DAP	DAP	DAP	DAP	EMP	DAP	CAN	CAN	CAN	EMP	CAN
Medication period (days)		7	8	90	6	N/A	5	380	N/A	N/A	106	N/A	20	68	N/A	248	14	14	5	N/A	180
Blood glucose* (mg/dL)		266	281	443	>500	698	361	493	433	274	359	567	234	434	855	178	377	235	203	400	169
HbA1c (%)		11	9.9	>16	>16	9.9	11.3	12.8	11.5	8.8	7.6	8.4	8.4	16.6	10.6	6.6	12.1	12	10.6	12.4	7.8
Precipitating factors		胰島素不足	胰臟癌	停用胰島素	脫水	胰臟炎、服藥順從性差	感染	過度使用甜味劑	脫水	感染	無	感染	無	無	胰臟炎、飲酒	降低胰島素劑量	感染	無	無	感染	手術

BMI: body mass index; DM: diabetes mellitus; SGLT2i: sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor; CAN: canagliflozin; DAP: dapagliflozin; EMP: empagliflozin; N/A: not available; Blood glucose\*: blood glucose on presentation



圖一、SGLT2i 用於 T2DM 可能造成 DKA 的機轉[7]

## 參考文獻

1. Sheen YJ, Hsu CC, Jiang YD, et al. Trends in prevalence and incidence of diabetes mellitus from 2005 to 2014 in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2019;118 Suppl 2:S66-S73.
2. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2015;75(1):33-59.
3. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials [published correction appears in *Lancet.* 2019 Jan 5;393(10166):30]. *Lancet.* 2019;393(10166):31-39.
4. U.S. Food and Drug Administration (2015) Drug safety communications. FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood. Available from: [www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM446954.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM446954.pdf). Accessed 20 Jul 2020
5. Fadini GP, Bonora BM, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA Adverse Event Reporting System. *Diabetologia.* 2017;60(8):1385-1389.
6. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(7):1335-1343.
7. Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AYY, et al. SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical review and recommendations for prevention and diagnosis. *Clin Ther.* 2016;38(12):2654-2664.e1.
8. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care.* 2015;38(9):1687-1693.
9. Kum-Nji JS, Gosmanov AR, Steinberg H, et al. Hyperglycemic, high anion-gap metabolic acidosis in patients receiving SGLT-2 inhibitors for diabetes management. *J Diabetes Complications.* 2017;31(3):611-614.
10. Jeon JY, Kim SK, Kim KS, et al. Clinical characteristics of diabetic ketoacidosis in users and non-users of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Metab.* 2019;45(5):453-457.
11. Limenta M, Ho CSC, Poh JWW, et al. Adverse drug reaction profile of SGLT2 inhibitor-associated diabetic ketosis/ketoacidosis in Singapore and their precipitating factors. *Clin Drug Investig.* 2019;39(7):683-690.
12. Rafey MF, Butt A, Coffey B, et al. Prolonged acidosis is a feature of SGLT2i-induced euglycaemic diabetic ketoacidosis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2019;2019:19-0087.
13. Westcott GP, Segal AR, Mitri J, et al. Prolonged glucosuria and relapse of diabetic ketoacidosis related to SGLT2-inhibitor therapy. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2020;3(2):e00117.



## 藥學專業

## 臨床藥師執行加護病房藥事照護之分析

江俐慧、黃雅蓮、蔡慈貞  
林口長庚紀念醫院藥劑部藥師

## 前言

加護病房(intensive care unit, ICU)病人由於疾病嚴重度高及器官功能的變化大，會導致複雜的藥物藥動及藥效學改變，需要對治療藥物進行仔細使用評估，病人所使用的藥物也相當的複雜，導致潛在不良藥物事件的發生率為普通病房病人的兩倍甚至更高。有相當多的文獻支持藥師在加護病房跨團隊治療中的價值，可提升病人用藥安全[1-7]和改善預後包括死亡率、ICU 停留時間及減少藥品不良事件等，亦可節約醫療成本[8-14]。

本院於 2019 年 2 月開始執行「全民健康保險提升醫院用藥安全與品質方案」，本研究分析執行加護病房藥事照護後申報藥事服務，進一步探討

加護病房病人的用藥問題，並找出潛在危險族群，即時提升用藥安全與品質。

## 方法

本研究採取回溯性方式，分析 2019 年 2 月至 2020 年 1 月，於一約 300 床加護病房的醫學中心內、外及兒科加護病房，評估藥師對病人的臨床藥事照護執行情形。

本試驗中得以執行「全民健康保險提升醫院用藥安全與品質方案」的臨床藥師資格，需同時符合下列條件：(1)具藥師資格並於醫院執業年資累計滿兩年、(2)實際參與加護病房團隊照護，藥事照護記錄每個月至少 10 筆，且至少連續 6 個月。

藥師提供病人個別化之藥物治療評估與介入，於系統留有紀錄後，並得以申報「重症加護臨床藥事照護費」。申報原則為每位病人每次臨床藥事照護介入紀錄至多申報3日之臨床藥事照護費，且申報總日數不得超過病人該次入住加護病房實際總日數。

加護病房的跨領域照護團隊有溝通與合作機制，成員包括專責專科主治醫師、護理師、臨床藥師、呼吸治療師、復健師、社工師、營養師等。研究期間臨床藥師參與加護病房臨床跨領域查房，評估病人藥物治療之合理性、病情變化與藥物治療之相關性等。服務流程如下：(1)透過電子病歷建置病人藥物治療相關資料。(2)根據醫師診斷與擬定之治療計劃，適時建議藥品處方合理性、藥物交互作用、不良反應辨識及藥物療效監測等。(3)參與醫療照護團隊，提出藥物療效監測項目與時機。(4)接受藥物諮詢服務，包括住院病人與醫護人員用藥指導。(5)提出其他增進臨床藥物療效建議。

本院所有加護病房都有負責的臨床藥師，於病人入住加護病房期間至少評估一次，紀錄內容細分為10類：1.藥品處方不合理，2.藥物療效監測，3.用藥建議，4.藥物交互作用，5.不良反應辨識與建議，6.住院病人用藥指導，7.建議抽血檢查，8.其他，9.醫護人員用藥指導，10. TPN用藥建議。

將評估後紀錄分成藥師提供用藥建議(介入)及藥師未給予用藥建議(未介入)兩大組，分析需要臨床藥師執行藥事介入的風險因子，比較兩組間的變項包括年齡、性別及肝、腎功能異常或老年人。

- i. 未介入組：評估後，維持醫療團隊原本的藥物治療，藥師未進一步建議或指導。紀錄於「HIS 醫療資訊系統」的「單一劑量」作業類別的「臨床藥事服務紀錄」，其分類為「2.藥物療效監測」。
- ii. 介入組：評估後，臨床藥師有進一步建議或指導的藥事照護，紀錄分類則為「2.藥物療效監測」以外的其餘9項。

以電子病歷系統回顧篩選出可分析的病人，並記錄收集相關資料。使用Excel 2013及Statistical Analysis System Enterprise Guide 5.1的軟體進行資料收集整理及統計分析。連續變數以平均值與

標準差(Mean±SD)表示。對於連續變項使用 student t-test，類別變數則使用 chi-square test 或 Fisher's exact test，來比較兩組之間差異。以 two-tail p value < 0.05 為有統計學顯著差異。本研究已取得人體試驗倫理委員會審臨床試驗/研究同意證明(本院案號：202000781B0)。

## 結果

本院共12位臨床藥師符合「全民健康保險提升醫院用藥安全與品質方案」執行資格，期間共提供6,119份用藥建議紀錄。介入組有657件及未介入組則為5,462件。申請17,118人日「重症加護臨床藥事照護費」，平均每件紀錄申請2.8人日。臨床藥事分類為用藥連貫性4,150件(67.8%)、建議監測1,199件(19.6%)、主動建議648件(10.6%)及建議處方122件(2.0%)。

整體而言，用藥介入分類前五名依序為用藥劑量/頻次問題(n=443, 51.2%)，用藥期間/數量問題(包含停藥)(n=136, 15.7%)，建議更適當用藥/配方組成(n=94, 10.9%)，建議藥品不良反應監測(n=60, 6.9%)，建議用藥/建議增加用藥(n=51, 5.9%)。加護病房住院天數較長的病人，更需要臨床藥師介入病人用藥(p<0.05)。

臨床藥師照護對特殊族群的介入為非特殊族群的1.34倍(p=0.002, 95% CI 1.11-1.62)。其中，腎功能不良為正常腎功能病人的1.43倍(p<0.0001, 95% CI 1.19-1.70)(表一)。前三名介入藥物的細分類依序為抗感染藥物571件(86.9%)、神經系統20件(3.0%)及血液製品與造血系統相關用藥12件(1.8%)(圖一)。介入藥物細項分析中，最常建議 glycopeptides (28.8%) 和 carbapenems (17.8%) 的使用(圖二)。

## 討論

臨床藥事介入是指臨床藥師針對病人量身訂制，確定並提出建議以試圖預防或解決與藥物有關問題的過程。臨床藥事介入的定義不包括藥師常規的對藥物審查，對病人的治療方法沒有建議改變。臨床藥事介入，除了對病人通盤的了解及既有的藥學知識，還要查詢最新的文獻證據，更耗時且成本更高。

我們的研究中約30.9%病人有腎功能不全情形，Agalu報告指出，錯誤的藥物組合、頻率和劑量是加護病房最常見的三種藥物相關問題[15]。其他研究顯示，臨床藥師介入的主要原因和類型分別是劑量不適當和劑量調整[16]。本研究中發現，臨床藥師介入的主要原因，為用藥劑量及頻次問題，包括劑量不足及過多。劑量不足可能會降低藥物的治療效果，而劑量過多則可能增加了不良反應的風險。在加護病房中，病況變化迅速，因此投與最佳劑量，為專業挑戰。醫療團隊中有臨床藥師，有助於醫師了解藥物使用資訊和處方合理藥品。

另一篇系統性回顧的論文指出，需要醫院藥師介入處理與藥物相關問題的風險因子包括處方某些藥物或藥物類別、多重用藥、老年病人、女性、腎功能不佳、罹患多種疾病、住院天數、藥物過敏史以及肝功能異常等[17]。

十種最常發生藥物相關問題的藥物則為靜脈內抗生素、溶栓劑/抗凝劑、心血管藥物、中樞神

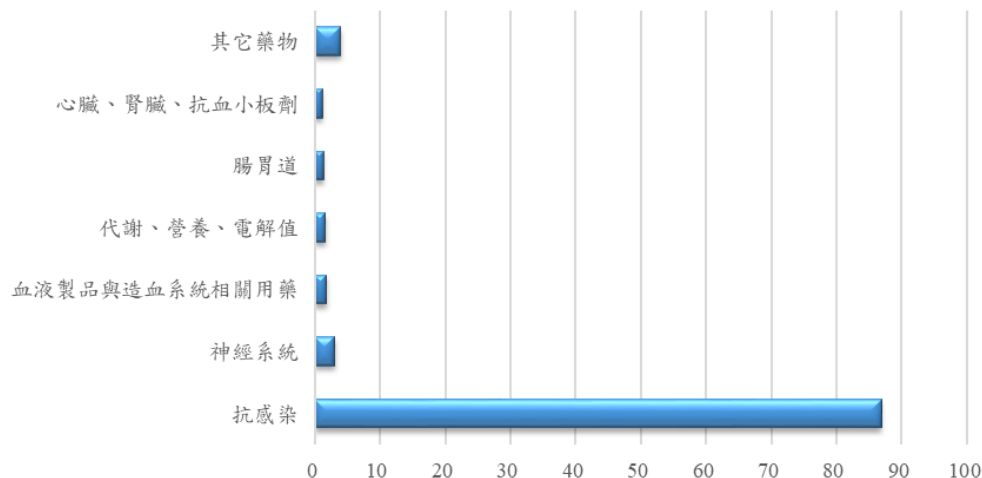
經系統藥物等[17]。本次研究結果介入最多的為抗生素。在無臨床證據結果出來以前，使用經驗性的多重藥物療法，成為一種需多方考量的選擇。臨床藥師在臨床實際應用藥物藥動及藥效學原理，了解病人及加護病房中的菌種及其抗藥性，於跨領域團隊中適時提出抗感染藥物的相關建議[18]。用藥後，還需要了解所使用的藥物可能會發生的副作用甚至毒性，依病人肝腎功能等，適時提出增加或減低藥物劑量的建議。

### 總結

由於加護病房的病人常合併有嚴重的敗血症，而病人的腎功能又隨時惡化或改善。透過臨床藥師全面審查用藥，可以隨時依據病人的臨床疾病狀況建議用藥。此次研究結果顯示，對於腎功能不良的病人有明顯的藥師介入需求，抗感染藥物最需要調整劑量及頻次。

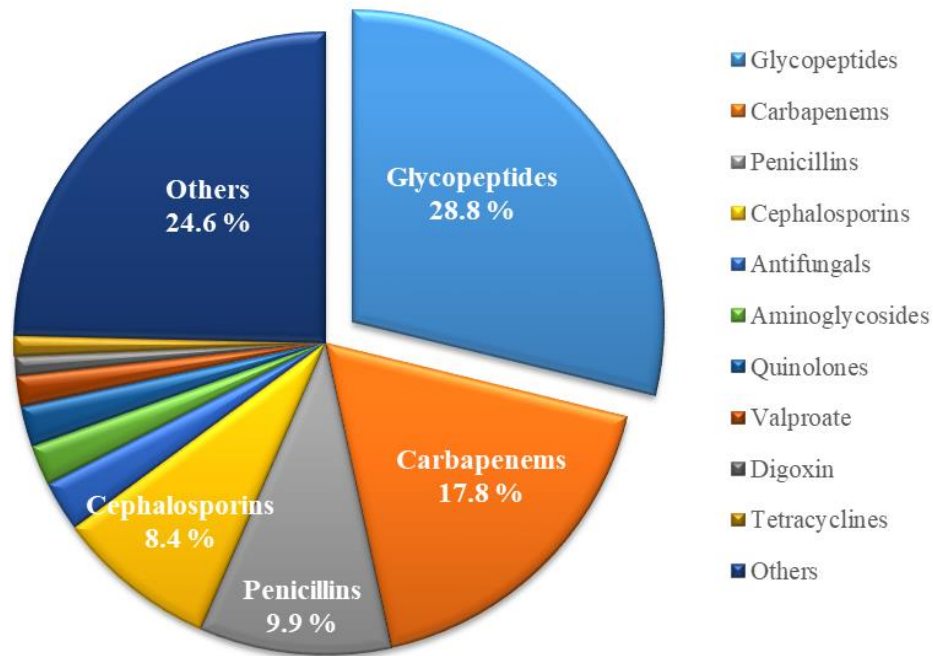
表一、特殊族群介入與未介入組的比較

特殊族群	介入組 (n = 657)	未介入組 (n = 5462)	p-value	Odds ratio	95% CI
腎功能不全 [n (%)]	191 (29.1)	1218 (22.3)	<0.0001	1.43	1.19-1.70
肝功能不全 [n (%)]	15 (2.3)	130 (2.4)	0.88	0.96	0.56-1.65
肝腎功能不全[n (%)]	25 (3.81)	210 (3.84)	0.96	0.99	0.65-1.51
老年人 [n (%)]	211 (32.1)	2013 (36.9)	0.02	0.81	0.68-0.96



圖一、加護病房臨床藥師介入藥物的分析





圖二、加護病房臨床藥師介入藥物細項分析

### 參考文獻

- Lee H, Ryu K, Sohn Y, Kim J, Suh GY, Kim E. Impact on Patient Outcomes of Pharmacist Participation in Multidisciplinary Critical Care Teams: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical care medicine* 2019;47:1243-50.
- Ho CK, Mabasa VH, Leung VW, Malyuk DL, Perrott JL. Assessment of clinical pharmacy interventions in the intensive care unit. *The Canadian journal of hospital pharmacy* 2013;66:212-8.
- Martins RR, Silva LT, Lopes FM. Impact of medication therapy management on pharmacotherapy safety in an intensive care unit. *International journal of clinical pharmacy* 2019;41:179-88.
- Kessemeier N, Meyn D, Hoeckel M, Reitze J, Culmsee C, Tryba M. A new approach on assessing clinical pharmacists' impact on prescribing errors in a surgical intensive care unit. *International journal of clinical pharmacy* 2019;41:1184-92.
- Krzyzaniak N, Bajorek B. A global perspective of the roles of the pharmacist in the NICU. *The International journal of pharmacy practice* 2017;25:107-20.
- Hisham M, Sivakumar MN, Veerasekar G. Impact of clinical pharmacist in an Indian Intensive Care Unit. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine* 2016;20:78-83.
- Fideles GM, de Alcântara-Neto JM, Peixoto Júnior AA, et al. Pharmacist recommendations in an intensive care unit: three-year clinical activities. *Revista Brasileira de terapia intensiva* 2015;27:149-54.
- Leache L, Aquerreta I, Aldaz A, Monedero P, Idoate A, Ortega A. Clinical and economic impact of clinical pharmacist interventions regarding antimicrobials on critically ill patients. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP* 2019.
- Mahmoudi L, Mohammadi R, Niknam R. Economic impact of pharmacist interventions on correction of stress-related mucosal damage prophylaxis practice. *ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR* 2019;11:111-6.
- Gammie T, Vogler S, Babar ZU. Economic Evaluation of Hospital and Community Pharmacy Services. *The Annals of pharmacotherapy* 2017;51:54-65.
- Yen YH, Chen HY, Wuan-Jin L, Lin YM, Shen WC, Cheng KJ. Clinical and economic impact of a pharmacist-managed i.v.-to-p.o. conversion service for levofloxacin in Taiwan. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 2012;50:136-41.
- Saokaew S, Maphanta S, Thangsomboon P. Impact of pharmacist's interventions on cost of drug therapy in intensive care unit. *Pharmacy practice* 2009;7:81-7.
- Lee AJ, Boro MS, Knapp KK, Meier JL, Korman NE. Clinical and economic outcomes of pharmacist recommendations in a Veterans Affairs medical center. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 2002;59:2070-7.

14. Cullen DJ, Sweitzer BJ, Bates DW, Burdick E, Edmondson A, Leape LL. Preventable adverse drug events in hospitalized patients: a comparative study of intensive care and general care units. *Critical care medicine* 1997;25:1289-97.
15. Agalu A, Ayele Y, Bedada W, Woldie M. Medication prescribing errors in the intensive care unit of Jimma University Specialized Hospital, Southwest Ethiopia. *Journal of multidisciplinary healthcare* 2011;4:377-82.
16. Reinau D, Furrer C, Stämpfli D, Bornand D, Meier CR. Evaluation of drug-related problems and subsequent clinical pharmacists' interventions at a Swiss university hospital. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 2019;44:924-31.
17. Suggestt E, Marriott J. Risk Factors Associated with the Requirement for Pharmaceutical Intervention in the Hospital Setting: A Systematic Review of the Literature. *Drugs - real world outcomes* 2016;3:241-63.
18. Lodise TP, Drusano GL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics: optimal antimicrobial therapy in the intensive care unit. *Critical care clinics* 2011;27:1-18.



## 衛福部公告

## 2020年7-9月藥物安全警訊

**衛福部公告 direct oral anticoagulants (DOACs) (apixaban、dabigatran etexilate、edoxaban、rivaroxaban) 藥品安全評估相關事宜(摘自 109/07/27 衛福部食藥署公告)**

2020/6/29 英國醫藥品管理局(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 發布使用 DOACs 類藥品期間應對出血相關併發症之徵兆及症狀保持警覺，尤其對於有較高出血風險的病人。

使用 DOACs 類藥品(包括 apixaban、dabigatran、edoxaban、rivaroxaban)會增加出血風險，且可能會導致嚴重或致命的出血。英國 MHRA 持續收到與使用 DOACs 類藥品相關的出血報告(通常為危及生命或致命性的)，在許多病例中病人具有增加出血風險的潛在因子。針對可能會增加出血風險的病人(例如：老年人及體重低或腎功能不全之病人)應謹慎使用 DOACs 類藥品。儘管 DOACs 類藥品不像維生素 K 拮抗劑需常規監測抗凝血因子，但應讓病人(尤其是會增加出血風險之病人)注意到此類藥品的出血風險，並例行性在臨床上檢查病人是否有出血或貧血徵兆。使用 DOACs 類藥品治療期間任何部位均可能出血，若發生嚴重出血應停止用藥。DOACs 類藥品會與某些藥品產生交互作用，有些會增加出血風險。有關 DOACs 類藥品併用其他藥品的安全資訊，應參閱其仿單。值得注意的是，DOACs 類藥品不應與其他

抗凝血劑併用。P-glycoprotein 或 CYP3A4(或其兩者)的強效抑制劑會增加 DOACs 類藥品之血中濃度，因此不建議併用或可能需降低 DOACs 類藥品之劑量。腎功能不全病人使用 DOACs 類藥品會增加其暴露量，因此應依據病人腎功能投予適當的劑量。評估病人腎功能時宜使用肌酸酐清除率(CrCl)計算，以處方適當劑量；若使用估算腎絲球過濾率(eGFR)則可能會高估病人腎功能而增加出血事件的風險。若病人於治療期間腎功能出現顯著變化，則可能需調整 DOACs 類藥品之劑量。部分 DOACs 類藥品有其特定之反轉劑，包含：dabigatran 成分的反轉劑 idarucizumab (Praxbind<sup>®</sup>)與 apixaban 及 rivaroxaban 成分的反轉劑 andexanet alfa (Ondexxya<sup>®</sup>)。校正後的 anti-Factor Xa (anti-FXa) 活性定量分析法可能有助於在使用 apixaban、edoxaban 或 rivaroxaban 時於特殊情況下(例如：於藥品過量及急診手術中)評估抗凝血作用。然而，anti-Factor Xa (anti-FXa)分析法不應用於衡量 andexanet alfa 的有效性，因為其結果可能不可靠。使用反轉劑時應根據治療反應(止血效果)、是否缺乏療效(再次出血)及不良事件(栓塞事件)等臨床指標進行監測。

醫療人員應注意事項：應謹慎處方 DOACs 類藥品予會增加出血風險的病人(例如：老年人或腎功能不全的病人)，並檢視病人的併用藥品以避免藥品交互作用增加出血風險。處方 DOACs 類藥品予腎功能不全的病人時，應依據藥品仿單中的建議劑量，並於治療期間監測其

腎功能以確保劑量的適當性。於病人使用 DOACs 類藥品期間，應對病人是否出現出血相關併發症之徵兆及症狀保持警覺，並提醒病人若出現相關症狀應儘速就醫。

### **衛福部公告血管內皮生長因子路徑抑制劑類藥品安全評估相關事宜(摘自 109/09/07 衛福部食藥署公告)**

2020/7/31 英國醫藥品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 發布關於全身性投予血管內皮生長因子路徑抑制劑類藥品與動脈瘤和動脈剝離風險之安全性資訊。

近期一份歐盟的評估報告指出，所有全身性投予之血管內皮生長因子路徑抑制劑類藥品可能具促進動脈瘤生成和動脈剝離之風險，此類藥品包含 bevacizumab、vandetanib、cabozantinib、ramucirumab、tivozanib、ponatinib、axitinib、lenvatinib、sorafenib、nintedanib、regorafenib、sunitinib、pazopanib 及 aflibercept。而現有之證據仍不足以證實用於治療眼睛相關疾病之玻璃體內注射給藥產品 (如 ranibizumab 和 aflibercept 的玻璃體內注射劑) 具有此風險。截至 2018 年 12 月 31 日止，歐盟藥物不良反應資料庫共接獲 660 件來自全球各地疑似使用血管內皮生長因子路徑抑制劑後發生動脈瘤或動脈剝離之案例報告，其中包含致死的案例，主要與主動脈瘤破裂和主動脈剝離相關。回溯通報個案之病史，發現最常被通報的風險因子為高血壓，其他風險因子尚包括糖尿病、高膽固醇血症、高脂血症、主動脈瘤病史、心血管疾病或吸菸等；而主動脈瘤和主動脈剝離較常被通報發生在 65 歲以上之老年人族群。全身性投予血管內皮生長因子路徑抑制劑類藥品導致動脈瘤或動脈剝離之機轉尚不明確，但可能與血管壁受損程度、高血壓或原有高血壓惡化有關，惟目前難以估算其風險大小。考量上述嚴重風險，歐洲已更新所有全身性投予之血管內皮生長因子路徑抑制劑類藥品之仿單以包含動脈瘤和動脈剝離風險，並建議具風險因子 (如高血壓) 之病人在開始使用此類藥品前應審慎考量相關風險，而正在接受全身性投予此類藥品治

療之病人應密切監測並盡可能減少可調控之風險因子 (如高血壓和抽菸)。

醫療人員應注意事項：不論病人是否患有高血壓，全身性投予血管內皮生長因子路徑抑制劑類藥品都可能有促進動脈瘤生成和動脈剝離的風險。病人使用全身性投予血管內皮生長因子路徑抑制劑後發生動脈瘤或動脈剝離之情形並不常見，但卻有致死的案例，主要與主動脈瘤破裂和主動脈剝離有關。在開始使用此類藥品於具風險因子之病人前應審慎考量動脈瘤和動脈剝離風險，這些風險因子包含高血壓、動脈瘤病史或家族史、吸菸、糖尿病、冠狀動脈疾病、腦血管或周邊動脈疾病、高脂血症等，其他風險因子尚包含馬凡氏症候群 (Marfan syndrome)、血管型埃勒斯-丹洛斯症候群 (vascular Ehlers-Danlos syndrome)、高安氏動脈炎 (Takayasu arteritis)、巨細胞動脈炎 (giant cell arteritis)、貝賽特氏症 (Behcet's disease) 及使用 fluoroquinolone 類藥品。密切監測正在接受全身性投予此類藥品治療之病人並盡可能減少任何可調控之風險因子 (如高血壓、抽菸等)。醫療人員應告知病人使用血管內皮生長因子路徑抑制劑類藥品之風險，並告知病人若用藥期間有任何不適，應尋求醫療協助。

### **衛福部公告刺激型瀉劑類藥品安全評估相關事宜(摘自 109/09/26 衛福部食藥署公告)**

2020/8/18 英國醫藥品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 考量刺激型瀉劑可能會造成誤用或濫用，擬針對刺激型瀉劑之非處方 (over-the-counter) 藥品採取相關措施，包括限制包裝尺寸、修訂建議使用年齡及加刊相關警語。

刺激型瀉劑被用於治療便秘，英國核准刺激型瀉劑之非處方藥品成分包含 bisacodyl (如 Dulcolax<sup>®</sup>)、senna、sennosides (如 Senokot<sup>®</sup>)、sodium picosulfate (如 Dulcolax Pico<sup>®</sup>)。因考量刺激型瀉劑可能衍生誤用或濫用之情形，英國 MHRA 多年來持續密切評估其安全性，過去採取的風險關控措施為於部分產品中加刊警語，提醒醫療人員及民眾注意此類藥品不利於減重及長期服用可能對人體有害等。英國人體藥物

委員會 (Commission on Human Medicines, CHM) 深入回顧此類藥品的風險效益後認為，目前刺激型瀉劑的安全性在可接受之範圍內，通常都為合理的使用且已被廣泛使用多年。然 CHM 偶爾會收到刺激型瀉劑有誤用及過度使用的嚴重報告，其中包括罕見的死亡案例。經統計，這些誤用及過度使用的案件大多與飲食失調的病人有關，且很可能被低度通報。目前臨床指引建議不應將刺激型瀉劑作為治療短期便秘的第一線用藥，MHRA 建議應以改變飲食或生活習慣作為緩解短期偶發性便秘的第一線療法，刺激型瀉劑只在其他方法或其他瀉劑（膨脹性及滲透壓瀉劑）無效時才可使用。

MHRA 將針對刺激型瀉劑採取以下措施：

● 限制包裝尺寸：

一般市售場所 (general sale) 將繼續銷售較小包裝的非處方刺激型瀉劑，並且僅可用於治療成人的短期偶發性便秘。而此類供一般銷售之產品包裝將限制為兩個短期療程（內含最多 20 個標準劑量錠劑或 10 個最大劑量錠劑或 100 mL 之溶液劑/糖漿），此限制是為了反映此類藥品應僅用於短期偶發性便秘。另外，藥局將可繼續持有此類藥品具 100 顆錠劑以上之大包裝。

● 修改建議使用年齡：

於一般市售場所（商店及超市）販售的刺激型瀉劑將建議僅能用於 18 歲以上病人

。未經處方者建議，不應將刺激型瀉劑用於未滿 12 歲兒童；而在藥師的監督下可提供此類藥品予 12 至 17 歲青少年。

● 統一適應症及新增安全性警語：

所有含刺激型瀉劑成分之非處方藥品的適應症將一致化，並刪除任何不適合於自我照護的用途。若是在需被長期使用於治療慢性便秘，或者用於不適合自我照護場合的適應症（例如手術前的清腸），則刺激型瀉劑將被以處方藥品的形式供應。此外，此類藥品之病人用藥單張上的相關警語會刊載一致，告知病人若過度使用刺激型瀉劑可能會造成體液、

電解質紊亂及可能破壞腸道功能。相關警語亦會被刊載於包裝上以協助警示。仿單亦將刊載有關使用年齡之新建議。

醫療人員應注意事項：治療具便秘症狀之病人時，應先了解其可能潛在的原因或建議成年病人第一線使用改變飲食或生活方式的合適療法，例如：增加纖維飲食、水分攝取及增加活動量。刺激型瀉劑應僅能用於對其他瀉劑（膨脹性及滲透壓瀉劑）無效之病人。醫療人員於處方或指示病人使用刺激型瀉劑前，應審慎評估病人年齡或其疾病史等，並提醒病人此類藥品不應長期使用，一旦排便正常，即應停藥。

**衛福部公告 Amiodarone 成分口服劑型藥品安全評估相關事宜(摘自 109/09/29 衛福部食藥署公告)**

我國全國藥物不良反應通報中心接獲數例疑似長期使用含 amiodarone 成分口服劑型藥品後發生肝毒性之不良反應通報案例。

我國全國藥物不良反應通報中心共接獲 12 例疑似長期(>3 個月)使用含 amiodarone 成分口服劑型藥品引起肝毒性(包含: 肝指數上升、急性肝炎...等症狀)之不良反應通報案例，其中 2 例使用該成分口服劑型藥品後發生肝硬化之情形。上述通報案例中，部分個案在使用藥物數個月後即出現肝損傷症狀，但亦有使用數年後才出現相關症狀之案例，且有少數個案之肝臟相關症狀並不明顯。使用含 amiodarone 成分口服劑型藥品引起的慢性肝異常，其臨床及生化徵兆可能有限（如肝生化值僅輕中度上升），然可能會進展為肝衰竭或肝硬化。

醫療人員應注意事項：長期使用含 amiodarone 成分口服劑型藥品具有潛在的慢性肝損傷風險，而病人可能在用藥數月甚至長達數年後才出現肝毒性。口服 amiodarone 所引起的慢性肝異常，其臨床及生化徵兆可能有限（如肝生化值僅輕中度上升），且在停藥後可能是可恢復的，但仍有致死的案例報告。於 amiodarone 起始治療時及治療期間，應定期監測肝功能，當肝生化值超過正常值的三倍以上時宜降低劑量或考慮停藥，必要時可考慮影像學檢查（如腹部超音波或上腹電腦斷層）。

Amiodarone 之使用劑量、併用可能發生交互作用的藥品/食物（如 CYP3A4 抑制劑、葡萄柚汁等）、肝臟疾病病史及肝臟相關疾患共病症等皆為增加 amiodarone 引起肝毒性的危險因子。使用含 amiodarone 成分口服劑型藥品於高風險族群時，應更謹慎評估其使用劑量及治療時程，建議採用最低有效劑量，並提醒病人應定期回診進行肝功能檢查。應留意病人於用藥期間是否出現肝損傷之相關症狀或徵兆，若有任何異常應考慮降低劑量或停藥，並告知病人若出現肝損傷相關症狀應立即回診。

#### **衛福部公告 Cyclosporine 成分注射劑型藥品安全評估相關事宜(摘自 109/09/29 衛福部食藥署公告)**

我國全國藥物不良反應通報中心近期接獲疑似使用 cyclosporine 成分注射劑型藥品後發生過敏性休克（anaphylactic shock）導致死亡之不良反應通報案例。

我國全國藥物不良反應通報中心近期接獲罕見之疑似使用靜脈滴注 cyclosporine 藥品約 20 分鐘後引發過敏性休克而導致死亡之通報案例。Cyclosporine 注射劑型藥品含有之賦形劑

polyethoxylated castor oil 可能是造成過敏性反應的原因，曾有報告指出使用靜脈投予該成分藥品時導致過敏性現象，包括臉潮紅、上胸潮紅、非心因性肺水腫和伴有呼吸困難及氣喘現象的急性呼吸道窘迫、血壓改變及心搏過速。

醫療人員應注意事項：使用 Cyclosporine 注射劑型藥品可能具有危及生命之嚴重過敏性反應風險，於輸注期間及輸注完成後至少 30 分鐘內應持續監測病人是否有相關症狀或徵候，並備妥相關急救設備與藥品以備不時之需。如果發生過敏性反應，必須立即終止輸注，並給予適當處置。Cyclosporine 注射劑型藥品含有之賦形劑 polyethoxylated castor oil 可能是造成過敏性反應的原因，用藥前應詢問病人是否對含 polyethoxylated castor oil 製劑（例如 Cremophor® EL）具有過敏史。使用該成分注射劑型藥品於有過敏傾向的病人時應特別小心。Cyclosporine 注射劑型藥品應保留至無法使用口服劑型（如剛完成手術後不久）或因併有胃腸道疾病而可能導致口服劑型之吸收效果減弱的病人，並建議盡可能及早改成口服投藥。



藥物不良反應通報分析

2020年7~9月藥品不良反應電腦醫囑登錄分析

吳函儒

嘉義長庚紀念醫院藥劑科

2020年7~9月全體系各院區藥物不良反應共接獲308件通報，排除12件非藥物不良反應、13件重複通報、4件無法評估案例、7件資料不全，進行評估之案例為272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，通報來源以住診病患最多，佔54.78%；通報端以醫師職類最多，佔48.53%；通報個案平均年齡約為59.37歲（範圍介於0-96歲），年齡大於65歲之老年族群佔44.12%。

評估結果分析如表二所示，通報案件之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）（97件，佔36.74%）、診斷用藥（33件，佔12.50%）及抗腫瘤與免疫刺激劑（26件，佔9.85%）。

通報案件發生之部位如表四所示，以發生在皮膚部位之比例最高（佔46.03%）；發生症狀如表五所示，以發生rash/eruption最多有108件（佔30.08%），其次依序為48件itching、38件未歸類、12件dyspnea和10件hypotension。案件中有43件（佔15.81%）需通報至全國ADR中心，有202件（佔74.26%）連結至病人病歷首頁，提供系統警示功能。

第三季造成重度藥品不良反應者（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）共通報18件，全部重度案例詳列如表六。

7~9月通報案件中以iohexol案件最多，共31例，其次為vancomycin 15件與piperacillin and beta-lactamase inhibitor 12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、2020年度7~9月通報個案基本資料表

變項名稱	個案數 (%)		
<b>通報院區</b>			
土城	9	3.31	%
台北	8	2.94	%
林口	120	44.12	%
桃園	15	5.51	%
高雄	36	13.24	%
基隆	10	3.68	%
基隆情人湖	28	10.29	%
嘉義	46	16.91	%
<b>通報來源</b>			
住院	149	54.78	%
門診	117	43.01	%
急診	6	2.21	%
<b>通報者</b>			
醫師	132	48.53	%
藥師	79	29.04	%
護師	61	22.43	%
<b>年齡 (歲)</b>			
平均年齡		59.37±19.83	
年齡層			
<17	11	4.04	%
18-30	16	5.88	%
30-39	18	6.62	%
40-49	24	8.82	%
50-59	53	19.49	%
60-64	30	11.03	%
65-69	37	13.60	%
70-79	40	14.71	%
>=80	43	15.81	%
<b>性別</b>			
男性	139	51.10	%
女性	133	48.90	%

表二、2020年度7~9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	98	36.57	%
中度	152	56.72	%
重度	18	6.72	%
<b>相關性</b>			
確定	1	0.37	%
極有可能	32	11.94	%
可能	234	87.31	%
存疑	1	0.37	%
<b>造成原因</b>			
不希望之藥理反應	86	33.73	%
過敏	155	60.78	%
特異體質	12	4.71	%
劑量過高	2	0.78	%
<b>處理方式</b>			
未停藥但投與解藥	21	8.20	%
未停藥僅密切觀察	11	4.30	%
投與解藥並改變藥物治療	55	21.48	%
急救	3	1.17	%
停藥	50	19.53	%
停藥，改變藥物治療	41	16.02	%
停藥並投與解藥	70	27.34	%
減低藥物劑量	5	1.95	%

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)	97	36.74	%
診斷用藥	33	12.50	%
抗腫瘤與免疫刺激劑	26	9.85	%
泌尿道與性荷爾蒙製劑	19	7.20	%
Analgesics 止痛	14	5.30	%
Nervous 神經	14	5.30	%
心臟血管系統	9	3.41	%
呼吸系統	8	3.03	%
Psycholeptics 精神	7	2.65	%
其他	7	2.65	%
代謝	6	2.27	%
肌肉骨骼系統 (不含 NSAIDs:M01A)	6	2.27	%
胃腸道	5	1.89	%
免疫	4	1.52	%

藥品分類	通報件數 (%)		
血液製品與造血系統相關用藥	3	1.14	%
皮膚製劑	2	0.76	%
Anesthetics 麻醉	1	0.38	%
抗過敏	1	0.38	%
荷爾蒙製劑 (不含性荷爾蒙製劑、胰島素)	1	0.38	%
解毒劑	1	0.38	%

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	139	46.03	%
神經系統	26	8.61	%
呼吸系統	22	7.28	%
心臟血管	21	6.95	%
腸胃系統	20	6.62	%
其他	16	5.30	%
血液	11	3.64	%
眼耳鼻口鼻	10	3.31	%
肝臟系統	9	2.98	%
泌尿生殖系統	9	2.98	%
代謝、內分泌	7	2.32	%
骨骼肌肉關節	6	1.99	%
精神系統	6	1.99	%

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	108	30.08	%
itching	48	13.37	%
others	38	10.58	%
dyspnea	12	3.34	%
hypotension	10	2.79	%
urticaria	8	2.23	%
dizziness	8	2.23	%
nausea	6	1.67	%
diarrhea	6	1.67	%
thrombocytopenia	6	1.67	%
renal dysfunction	6	1.67	%
headache	6	1.67	%

註：僅列出通報症狀件數≥5 的案件

表六、2020 年度 7~9 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	Metoclopramide	Others	不希望之藥理反應
重度 2	Gabapentin	SJS	
重度 3	Sulfasalazine	DRESS	過敏
重度 4	Linagliptin	Others	特異體質
重度 5	Atorvastatin	Rhabdomyolysis	不希望之藥理反應
重度 6	Azathioprine	Agranulocytosis, thrombocytopenia, pancytopenia	
重度 7	Ribociclib	Pneumonitis	特異體質
重度 8	Metformin and sulfonylureas, metformin	Others	過敏
重度 9	Azathioprine	Pancytopenia	不希望之藥理反應
重度 10	Zonisamide	SJS	過敏
重度 11	Amphotericin B	Anaphylactic shock	過敏
重度 12	Piperacillin and beta-lactamase inhibitor	Anaphylactic shock	過敏
重度 13	Teicoplanin	Others	過敏
重度 14	Levofloxacin	Hypotension, Rash/ eruption	過敏
重度 15	Oxcarbazepine	SJS	過敏
重度 16	Ceftriaxone	Anaphylactic shock	過敏
重度 17	Papillomavirus (human types 16, 18)	Hypotension	不希望之藥理反應
重度 18	Sevoflurane	Others	特異體質

表七、2020 年度 7~9 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	31	中度	Rash/ eruption	8
				Itching	6
				Urticaria	5
				Hypotension	4
				Others	3
				Sneeze/ running nose	1
				Hypersensitivity	1



				Skin ulcer	1
				Red eyes	1
				Nausea	1
				Chest tightness	1
				Vomiting	1
				SOB	1
				Respiratory distress	1
				Bradycardia	1
				Dyspnea	1
				Dizziness	1
2	Vancomycin	15	中度	Rash/ eruption	9
				Itching	3
				Others	1
				Hypersensitivity	1
3	Piperacillin and beta-lactamase inhibitor	12	中度	Rash/ eruption	6
				Thrombocytopenia	2
				Leukopenia	1
			重度	Anaphylactic shock	1
4	Ceftriaxone	11	中度	Rash/ eruption	6
				Itching	2
				Hypotension	2
				Others	1
				Bradycardia	1
				Dyspnea	1
				Chills	1
			重度	Anaphylactic shock	1
5	Oxaliplatin	10	中度	Rash/ eruption	6
				Itching	4
				Dyspnea	3
				Hypersensitivity	1
				Cough	1
				Abdominal pain	1
				Sneeze/ running nose	1
				Bronchospasm	1
6	Tamsulosin	9	中度	Hypotension	1
				Dizziness	1
7	Levofloxacin	8	中度	Rash/ eruption	5
				Nausea	1

				Itching	1
				Seizure	1
			重度	Rash/ eruption	1
				Hypotension	1
8	Teicoplanin	6	中度	Rash/ eruption	2
				Leukopenia	1
			重度	Others	1
9	Celecoxib	6	中度	Itching	1
				Rash/ eruption	1
10	Gadopentetic acid	5	中度	Rash/ eruption	2
				Itching	2
				Dyspnea	1
				Angioedema	1
				Others	1
				SOB	1
				Chest tightness	1
11	Amoxicillin and beta-lactamase inhibitor	4	中度	Rash/ eruption	2
				Others	1
12	Cefuroxime	4	中度	Rash/ eruption	2
				Urticaria	1
13	Rituximab	4	中度	Rash/ eruption	4
				Itching	4
				Chills	1
				Dyspnea	1
				Bronchospasm	1
14	Cefoperazone and beta-lactamase inhibitor	3	中度	Rash/ eruption	1
				Itching	1
15	Ertapenem	3	中度	Seizure	2
16	Imipenem and cilastatin	3	中度	Seizure	1
				Rash/ eruption	1
	Sulfamethoxazole and trimethoprim			Cold sweating	1
17		3	中度	Rash/ eruption	1
				Others	1
				Itching	1
18	Cisplatin	3	中度	Rash/ eruption	2
				Itching	1
				Chest tightness	1

19	Azathioprine	3	重度	Pancytopenia	2
				Agranulocytosis	1
				Thrombocytopenia	1
20	Valproic acid	3	中度	Others	1
				Hyperammonemia	1
				Itching	2
21	Codeine	3	中度	Urticaria	1
				Rash/ eruption	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

### 滿載而歸的旅程—邂逅實證醫學

柯慧芸、翁玟雯  
嘉義長庚紀念醫院藥劑科

#### 從零開始的旅程

第一次接觸到「實證醫學」這個名詞時，完全無法將實證與醫學做連結。初次聽到這個名詞是在學校「藥品資訊分析」課程，當時我對於它的用途是沒有甚麼概念的。第二次接觸是在去年的 PGY 核心課程，分別是實證醫學概論、RCT 和 SR 評讀及 Rev5 的應用，藉由科內實證比賽訓練，我才發現，原來把臨床問題、PICO、搜尋、評讀及應用串連起來，最後用淺顯的話語回答病人問題就是實證醫學的精隨所在。

#### 參與競賽與實證醫學再次相遇

今年春天，得知要代表醫院參加實證醫學競賽時，既緊張又期待，畢竟我認為自己在這方面的知識及技巧還是不足夠的。但凡事總得嘗試過才知道合不合適，喜不喜歡！因此就開啟了為期 5 個月的訓練及模擬練習，一開始，是由各個老師來上課，分別上實證醫學概論、資料庫檢索技巧+比賽說明、簡報技巧+SDM(Shared Decision Making)、GRADE 及 RCT、SR 評讀，這些課程使我對實證醫學的相關技巧更加熟悉。

上完所有課程後，進入了模擬題練習，一開

始是事先給題目，擇日口頭報告，這時的我覺得準備的時間很多，可以慢慢地查找資料，找到最完整資訊，但第一次現場準備時我們就發現時間完全不夠，導致無法如期完成報告，就在一次次的練習後，終於得到老師的肯定，這使我欣喜不已，努力終於有了回報！練習期間也嘗試了各種任務，搜尋、評讀、應用及口頭報告都有試著做做看，這樣才能全方位了解整個流程。在經歷不下十次的模擬練習後，我們越來越熟練，也越來越好，到了比賽時，把平常練習成果發揮出來，最後也拿到了不錯的成績。

#### 旅程之後緊接著是感動與成長

最後感謝醫院給我機會參加比賽，感謝隊友，感謝老師，感謝好多好多人，在過程中我成長很多，雖然不是最厲害的，但是熟練的，現在我明白了為甚麼實證醫學需要存在，它改變了醫病關係，過去都是醫師說病人聽但不一定懂，而實證醫學用數據和易懂的話語使病人明白治療的好處、壞處及所有面向，接受醫療過程中也會更加安心。我肯定這趟旅程沒有白走一遭，我將帶著滿滿的收穫繼續前行！



## 藥局大小事

## PGY 多元學習 臨床照護全方位

李銘文、翁玟雯  
嘉義長庚紀念醫院藥劑科

身處研究、教學、服務的友善環境，兼具完整的二年期藥師訓練課程，讓初入職場藥師可以將所學與實務接軌，透過多元的訓練課程，讓基本功夫更為紮實，也讓藥師有機會展現不同面向的專業技能，與其他領域的醫療人員合作交流。

訓練項目之一「跨領域團隊照護合作」，由醫檢師主辦「Daratumumab 影響病人用血之處置討論」，有別於實習時作為觀摩的角色，此次會議中由我當主報告者，並從中了解各專科看問題角度是訓練過程中難得的經驗。會議前與臨床藥師共同討論，從臨床診斷、疾病治療以及藥品的使用等方向切入；會議中各專科會針對病患問題進行討論，將內容整合應用於病人，藥師除了能夠透過文獻搜索與評讀給予學術上的建議，也可以將臨床應用經驗反饋給團隊。此次經驗帶給我滿滿的收穫，不僅能和團隊進行學術與臨床上實務交流，亦能提升照護品質，落實「全人照護」理念。

訓練項目之二「居家藥事照護」由醫師、藥

師、護理師共同進行，身為藥師，除了適時地提供病人衛教服務，同時也能深入了解病人服藥習慣與情形，針對重複就醫可能存在的處方疑義，給予醫師建議，並持續追蹤情況，一同照護病人用藥安全。藉由這兩次深刻的訓練課程，顯現出藥師對於病人照護角色的重要，同時也讓我更正視自己在臨床服務不足，警惕自己需要更精進於專業技能，在未來的道路上，能夠為臨床照護貢獻己力，並且體現藥師的專業價值。

在長庚接受 PGY 訓練，不僅提升了藥師對於藥事照護的能力與自信，重要的是指導藥師的關心，讓新進藥師更能循序漸進地踏上軌道，並且在有疑問時獲得指導與建議。另外，二年期訓練計畫中選修課程能依照個人的興趣導向進而啟發思考，讓每位藥師都能在選修進階實務訓練時，勇敢地往前邁進！只要保有初心，我們還是能夠不斷的精進、提升自我價值！