



## 淺談腎臟移植術後免疫抑制劑之使用

潘承中 劉淑貞 王郁青

長庚醫療財團法人高雄長庚紀念醫院 藥劑部

### 簡介

自 1960 年代以來，腎臟移植一直是解決末期腎病變患者標準治療之一，從 1988 年以來，在美國已有超過 440,000 人接受了腎臟移植手術。腎移植受贈者的術後照顧兼具挑戰性，臨床醫師可能不熟悉照顧這類患者而導致醫療上細微變化，這包括常見的藥物-藥物交互作用，可能導致藥物毒性，排斥反應和移植體損傷等，然而長期使用免疫抑制劑有關的感染和惡性腫瘤也可能會給診斷與治療上帶來更艱難的問題挑戰。在本文中，對這些患者的術後照顧用藥進行了探討，包括免疫抑制劑分類與作用機轉，藥物不良反應、交互作用、復發性疾病的併發症、感染問題和惡性腫瘤反應等相關問題<sup>1</sup>。

### 免疫抑制劑種類

壹、誘導性治療藥物：移植時，患者通常接受誘導治療藥物，包括 T-淋巴細胞消除劑（抗胸腺細胞球蛋白[anti-Thymoglobulin]; ATG<sup>®</sup>）或白介素-2 (interleukin 2)(IL-2) 抑制劑 (basiliximab; simulect<sup>®</sup>)。

貳、維持性治療藥物：免疫抑制劑常見藥物如下

#### 一、Calcineurin Inhibitors(CNIs)：

##### 1.Cyclosporine

Cyclosporine 有二種劑型可供選擇：Sandimmun<sup>®</sup> (cyclosporine) 和 Neoral<sup>®</sup> (cyclosporine modified)。測量 Sandimmun<sup>®</sup> 給藥前波谷濃度(trough level：C<sub>0</sub>)，因為該濃度與體內藥物含量和毒性有關。Neoral<sup>®</sup> 藥物則以測量給藥後

兩小時的血中濃度為主(C<sub>2</sub> level)，如此對藥物吸收的監控更佳。由於藥物生體可用率的差異，在製劑之間進行切換時尤應格外小心，有可能導致毒性或劑量不足引發排斥反應。術後使用 cyclosporine 劑量一般為每天 6 至 10 mg / kg，每十二小時一次，移植術後藥物血中濃度應監測以給藥前的波谷濃度(C<sub>0</sub>)為主，並隨著移植後的時間越久，其波谷濃度也應逐漸修正調降，從第一年的 200 ng / mL 降至長期追蹤患者的 50 至 75 ng / mL 的濃度範圍。常見副作用包括腎毒性、牙齦增生、高血壓、高膽固醇、多毛症、高尿酸...等，使用上須小心謹慎。

##### 2.Tacrolimus (FK506<sup>®</sup>; Prograf<sup>®</sup>)

關於 tacrolimus 維持劑量為 0.1 - 0.3 mg/kg/day，每十二小時一次；另有緩釋劑型 Tacrolimus prolonged-release (安瑞福持續釋放劑；Advagraf<sup>®</sup>) 一天服用一次即可。長期使用發生慢性排斥的機率較小，其效果較 cyclosporine 強。為了避免體內藥物殘留(即剩餘濃度不應過多，也就是 trough level 不要太高，至於濃度多少適當呢？依照各個案例不同而定，因此藥物劑量多寡濃度高低的調控，不僅是一門學問，也是一門藝術)，所以給藥前的血中濃度監測有其必要性。一般建議，在移植術後前幾個月將目標濃度設在 8 到 10 ng / mL<sup>1</sup>。第一年之後，藥物濃度目標應可調至 5 - 7 ng / mL，在嚴重感染，惡性腫瘤或 BK 病毒血症的情況下，更應將藥物濃度調降至 3 - 5 ng / mL。一般常見副作用包括腎毒性、震顫、糖尿病、高血壓、高膽固醇、高尿酸...等<sup>2</sup>。

儘管 CNIs 藥物顯著改善了移植患者存活

率，但它們引發的毒性反應非常廣泛，有些患者可能無法忍受，譬如腎毒性包括入腎絲球小動脈血管收縮以及隨後腎血流量和濾過率降低，長期而言，CNIs 會引起移植腎臟產生慢性間質纖維化現象；另一獨特的副作用是 CNIs 誘發的血栓性微血管病變，可能使腎臟功能受損甚或全身性的症狀出現；其徵兆與血栓性血小板減少性的紫斑症相似。CNIs 可以透過多種作用機轉引起高血壓和鈉滯留，包括直接刺激遠端腎小管中氯化鈉的再吸收，激發腎素-血管收縮素-醛固酮系統(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)，使交感神經系統活化以及減少一氧化氮的產生；由於鈉向集尿管的輸送減少而引起的高血鉀症，而 thiazide 類利尿劑恰可改善此一症狀。至於非腎臟方面的副作用：包括與 tacrolimus 有關的掉髮以及可能引起胰島細胞毒性，從而增加移植後糖尿病的發生率等。另與 cyclosporine 有關的肥大症、毛髮增生、牙齦腫脹與高尿酸血症，痛風和高脂血症以及催乳素濃度增加，導致男性的乳房發育症。至於 CNIs 藥物的另類併發症是後腦白質腦病變 (posterior leukoencephalopathy)，可能與頭痛和癲癇發作有關，以上種種是 CNIs 在臨床使用上常見的藥物不良反應。

與 CNIs 發生藥物-藥物交互作用的種類繁多，因此，在使用新的藥物之前，請務必諮詢移植藥師或醫師。表一總結了常見的藥物-藥物交互作用，大多數藥物交互作用是經由肝臟內細胞色素 P450 系統的誘導或抑制有關，如 rifampin/rifabutin, barbiturates, phenytoin, carbamazepine 可誘導 P450 系統進而降低 CNIs 血中濃度。至於 P450 抑制劑，如 nondihydropyridine 類的鈣離子通道阻斷劑(verapamil 和 diltiazem)，可能需要將 CNIs 劑量調降多達 40%；至於 Azole 類抗真菌藥是更為強效的 P450 抑制劑，CNIs 的給藥劑量更可調降多達 80%；其他抑制 P450 的重要藥物還有巨環內酯類抗生素(macrolide antibiotics)和蛋白酶抑制劑(protease inhibitors)。由於考量排斥或毒性的風險，在開始或停止這些藥物治療時都必須謹慎小心。除了藥物-藥物交互作用之外；藥物-食物交互作用亦需注意，如葡萄柚之類的食物也可會增加 CNIs 藥物血中濃度。Furanocoumarins(呋喃香豆素)是葡萄柚中的一種活性化合物，也是 P450 系統中 3A4 酵素的強效抑制劑，亦導致 CNIs 類藥物含量升高，建議接受 CNIs 治療的移植受贈者避免使用柚子和柚子汁<sup>3</sup>。

表一、常見藥物-藥物交互作用

藥物	備註
<b>增加 CNIs 濃度的常見藥物</b>	
<b>Macrolide 類抗生素</b> Erythromycin, clarithromycin	強效抑制細胞色素 P450。 選擇性藥物：在某些情況下，Azithromycin 是可接受的替代藥物，此藥物對酵素代謝影響較小。
<b>Azoles 類抗黴菌藥</b> Diltiazem, verapamil	強效抑制細胞色素 P450。 中度抑制細胞色素 P450。 選擇性藥物：Nondihydropyridine calcium channel blockers 或 $\beta$ -blockers
<b>Protease 抑制劑 (如 ritonavir, darunavir, indinavir)</b>	極強效代謝抑制作用。 選擇性藥物：nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, or integrase inhibitors
<b>降低 CNIs 濃度的常見藥物</b>	
Rifampin	細胞色素 P450 誘導劑
Rifabutin	細胞色素 P450 誘導劑
Carbamazepine	細胞色素 P450 誘導劑
Phenobarbital	細胞色素 P450 誘導劑

注意：以上並不是一個詳盡的列表，建議在移植受贈者開始使用藥物時即檢查藥物-藥物交互作用。縮寫：CNIs, calcineurin inhibitors。

## 二、Corticosteroids

皮質類固醇會抑制 nuclear factor  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B)，它是一種轉錄因子，在 T 細胞活化上，

是不可或缺的幾種細胞因子之一，由於淋巴細胞從血管腔室遷移到淋巴組織，糖皮質激素還會誘導淋巴細胞減少。移植術後立即給予大劑

量的 methylprednisolone(靜脈輸注),爾後再根據患者的免疫機能決定,逐漸修正劑量至每天只用 5 毫克類固醇 (prednisolone) (至於類固醇調降的速度為何?則依照各家醫院醫師治療計畫不同,劑量調降速度也不一樣,有些一個月,有些三至六個月不等)。當 ESRD 病患合併糖尿病,高血壓和多囊腎等疾病或是具免疫風險低的患者[如反應性抗體 PRA (panel-reactive antibodies)低,首次移植,交叉比對(cross match)成陰性反應和非裔美國人]可考慮早期停用類固醇<sup>1</sup>。至於高劑量類固醇的副作用,包括骨質疏鬆症,骨頭壞死,傷口癒合不佳,高脂血症,葡萄糖耐受不良和精神病理方面影響。儘管腎移植受贈者經常將此類不良反應歸因於皮質類固醇的使用,但是探討類風濕性關節炎治療相關文獻的研究指出,長期低劑量皮質類固醇治療 (<10 mg / d) 的不良反應屬中等程度效應,與安慰劑組比較幾乎沒有區別。晚期停用類固醇相對地會顯著增加排斥的風險,此一作法反而較不建議<sup>1</sup>。

### 三、Antiproliferative agents

Mycophenolate mofetil (山喜多, MMF<sup>®</sup>, Cellcept<sup>®</sup>)是一種前驅藥物(prodrug),其活性代謝物 mycophenolic acid (MPA) 是 inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) 的抑制劑。IMPDH 在嘌呤合成中被用來催化 guanosine nucleotides 的合成。MPA 可專一性地抑制 T 細胞增生,也限制淋巴細胞與血管內皮細胞結合,從而抑制排斥反應。另一注意事項是 MMF 和 MPA 會與 azathioprine (imuran<sup>®</sup>, 硫唑嘌呤) 之間產生藥物-藥物交互作用,增加血液學方面的副作用,因此不應將 MMF 或 MPA 與 azathioprine 一起使用。至於 cyclosporine 會抑制 mycophenolate 的肝腸循環,進而使活性代謝物減少進而影響療效;而 tacrolimus 或 mTOR 抑制劑就沒有這種副作用。如果將 MMF 與質子幫泵抑制劑(PPIs: proton pump inhibitors),制酸劑 cholestyramine, sevelamer 以及口服硫酸亞鐵併用,相對地會抑制 MMF 在腸內的吸收;若改換成 MPA 與質子幫泵抑制劑併用,則對 MPA 的影響較小。至於 MMF 最常見的副作用是胃灼熱感,噁心和腹瀉...等<sup>4</sup>。

Azathioprine 是一種嘌呤類似物,進入細胞 DNA 後會抑制嘌呤核苷酸合成和基因複製,最終抑制 T 細胞活化。此藥物還會抑制單核細胞

分化為巨噬細胞,因巨噬細胞是關鍵性的抗原呈遞細胞;當患者對於胃腸道刺激之副作用的耐受性不佳時,或者在預期想懷孕時,可以選擇使用 azathioprine 作為免疫抑制劑。azathioprine 的主要副作用是骨髓抑制,xanthine oxidase 會將 azathioprine 轉化為不具活性的代謝物,因此與 xanthine 抑制劑(如 allopurinol 或 febuxostat)併用,會增加 azathioprine 的血中濃度,導致嚴重的骨髓抑制;azathioprine 偶而也會引起可逆性肝炎或膽汁淤積,至於胰臟炎則較少發生。

### 四、mTOR inhibitors (mammalian target of rapamycin 抑制劑)

mTOR 抑制劑(如 sirolimus 和 everolimus)和 FK-binding protein 結合以後,可以抑制 mTOR 進而阻止因 interleukin 2 引起的淋巴球活化訊息傳導及細胞分裂。Sirolimus 於 1999 年引進美國以來,作為免疫抑制劑最被注意的就是較沒有腎毒性以及可以減少 CNIs 的使用量,甚至可取代 CNIs<sup>5</sup>。Sirolimus 和 cyclosporine 併用時會有藥物-藥物交互作用,兩者的血液中濃度都會增加<sup>6,7</sup>,可能會增加 CNIs 的腎毒性,這樣的藥物交互作用被歸因於這兩個藥物都在肝臟競爭同一個代謝系統的酵素 cytochrome P450 3A4,因此當 sirolimus 和 CNIs 合併使用時,必須考慮將 CNIs 的使用劑量減少<sup>8</sup>。一般臨床上,sirolimus 藥物血中濃度的範圍約在 4 - 12 ng/dL, sirolimus 的半衰期(T<sub>1/2</sub>)約 62 小時;而 everolimus 藥物血中濃度的範圍約在 3 - 8 ng/dL,其半衰期(T<sub>1/2</sub>)大約 28 小時,基於 mTOR 抑制劑半衰期長,因此必須在調整劑量幾天後再次檢測藥物濃度。至於 mTOR 抑制劑的副作用:包括傷口癒合不良,淋巴囊腫,延遲復原急性腎小管壞死,睾固酮(testosterone)濃度降低,蛋白尿,水腫,口腔潰瘍,皮膚病變,血小板減少,肺炎,腹瀉,高脂血症。另外此藥物會使病患從原本無蛋白尿,可能會發展至有尿蛋白;或是從原本就有的蛋白尿患者,其症狀可能會加劇,它的作用機轉包括腎小管蛋白質的再吸收減低和足細胞(podocyte)完整性受到破壞有關。因此檢測蛋白尿的基準值與後續追蹤期間的檢測有其必要性,當蛋白尿排泄數值 > 1 g / day 的患者,應避免或停止使用 mTOR 抑制劑治療;至於使用 mTOR 抑制劑所引發的非感染性間質性肺炎,在移植術後的任何時間都

有可能發生，遇此一情形通常在停藥後 2 至 3 週即可獲得緩解。

## 五、Belatacept

Belatacept 也是一種免疫抑制藥物，用於免疫風險低的患者。Belatacept 是一種選擇性 T 細胞（淋巴細胞）協同刺激阻斷劑，它是一種人類融合蛋白與抗原呈遞細胞（*antigen-presenting cell*、APC）上的 CD80 和 CD86 結合，從而阻斷與 T 細胞上 CD28 之間的相互作用。Belatacept 通常取代 CNIs 藥物的使用，會與 MMF 或 mTOR 抑制劑及類固醇併用。長期研究報告顯示，可以改善腎臟功能，但是高強度細胞性排斥反應的發生率會增加；因此審慎評估各類免疫抑制劑組合，以期能降低器官排斥率，亦是重要考量之一。與 cyclosporine 相比，Belatacept 在移植術後淋巴組織增生性疾病（posttransplantation lymphoproliferative disease：PTLD）的發生率也有所增加，尤其是在 Epstein-Barr 病毒（EBV）血清呈現陰性患者中，因此 Belatacept 禁用於 EBV 血清陰性反應或 EBV 狀態未知的患者身上<sup>1</sup>。

## 免疫抑制監測

主要是探討患者使用之免疫抑制劑濃度再配合其他相關臨床數據，評估是否排斥或是藥物引發之毒性反應，部分免疫抑制劑的治療濃度範圍狹窄，需要密切監測藥物血中濃度，在移植後的最初幾周和幾個月內，須持續監測並調整免疫抑制劑濃度；由於移植術後經歷時間越久，各種免疫抑制劑的治療目標濃度相對地也會較低。有效治療濃度高低其實是受到藥物本身引發的副作用、感染風險和惡性腫瘤等併發症、潛在腎臟疾病以及移植後時間長短等因素的影響；另外也必須特別考量無法服用口服藥物的住院患者，需要時可以靜脈輸注類固醇和 cyclosporine，如果可以口服少量藥物，試著投予 cyclosporine 口服懸浮液加以輔助，都是不錯的考量。

## 監測腎功能

腎功能之監測探討主要是評估患者移植腎大概的功能好壞，如果能再配合其他的臨床表徵，且透過一系列檢查如腎臟超音波、CT、切片，進而評估病患；如肝移植（檢測肝功能）而心臟、肺臟移植監測指標也有所不一樣。所

以腎移植術後照護都需要定期監測腎功能，移植後初期，腎功能每週監測兩次，持續一個月，第一年後監測頻率才逐漸降低。如果受贈者出現急性疾病，尤其是病毒性疾病或泌尿道感染，則必須檢查肌酸酐值，因為生病過後全身性免疫反應可能會觸發排斥反應。監測移植受贈者的一般原則是肌酸酐值高於基準值 20% 至 25% 就必須回診評估。臨床評估方面至少包括腎臟超音波檢查以排除栓塞，膀胱排空不足，泌尿系統結石或輸尿管狹窄；如果血壓升高或雜音，都卜勒超音波檢查藉以評估移植腎的血流量是否正常。至於 BK 病毒血症的評估還可以說明肌酸酐值為何升高的原因，當血清病毒量 > 10,000 copies 時，就可能與 BK 引發之腎病變有關。[註：BK 病毒屬多瘤病毒科（*Polymaviridae*），主要透過呼吸道、糞口及器官移植傳播。人群中感染率約 80-90%，感染時通常無明顯臨床症狀，但病毒則會潛伏於腎小管和尿道上皮細胞。免疫力降低或接受免疫抑制的病患，潛伏的 BK 病毒會引起臨床症狀。大多數腎移植接受者一旦受到自身潛伏或捐贈者腎組織中 BK 病毒感染後，會產生 viruria（病毒尿症；尿中可測得 BK 病毒）或是 viremia（病毒血症；血液中可測得 BK 病毒）。約 1%~10% 腎移植患者術後會出現 BK 病毒相關腎病，其中約 50% 會導致移植腎的功能喪失。故檢驗捐贈者及受贈者是否 BK 病毒存在可提供臨床醫師進行移植前參考。]

蛋白尿是移植腎做組織切片檢查的根據之一，與慢性抗體性排斥反應（*chronic antibody-mediated rejection*, CAMR）相關的早期移植腎絲球病變可能會出現非腎性的蛋白尿，以及腎性蛋白尿也可能與移植腎絲球病變有關，但也有可能是糖尿病腎病變或是原有疾病再復發，或是新生成之疾病有關，例如局部節段性腎絲球硬化症（*focal segmental glomerulosclerosis*, FSGS）、膜性腎絲球病變（*membranous glomerulopathy*）或其他免疫複合性疾病。評估肌酸酐值上升原因可經由移植腎臟組織切片檢查，如此可確診是急性或慢性排斥、復發性或新發現的腎病變、病毒或其他微生物感染，或是間質纖維化與腎小管萎縮的漸進性癥塊形成。至於急性和慢性排斥則可根據 Banff 準則進行嚴重程度分級。

## 總結

腎臟移植已成為末期腎病變患者的治療標準之一，並為選擇有限的患者提供明確的長期治療方針，由於有多種作用機轉不同的免疫抑制劑可以選擇，因此目前的免疫抑制劑的使用傾向於使用多種藥物的組合來達到目標療效，以避免單一藥物引起的副作用。傳統的免疫抑制劑配方通常包含了CNIs、類固醇，以及其他輔助的藥物。目前發展的方向傾向於使用其他輔助的藥物來減少CNIs的使用量，藉此來避免CNIs引發的腎毒性，同時也傾向於在移植器官功能穩定以後，減少甚或停止類固醇的使用。不過由於每個人體質的差異性，藥物的選擇與使用常常因人而異，因此量身訂做合適的免疫抑制劑配方也是未來發展的重點；隨著時間的進展，移植相關研究一直不斷創新，也改善患者的預後；由於手術和臨床結果的增進導致移植領域有著新的擴展和進步，然而要克服的新障礙也亦增加，無論是親屬移植，還是大愛移植，均以提升器官和患者存活率、減低併發症並改善生活品質為首要目標。

### 參考文獻

1. Santhi Voora and Deborah B. Adey, Management of Kidney Transplant Recipients by General Nephrologists: Core Curriculum 2019, Am J Kidney Dis. 73(6):866-879.
2. Danovitch GB, ed. Hand Book of Transplantation (Immunosuppressive Medications and Protocols for Kidney Transplantation). 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2017.
3. Hartono C, Muthukumar T, Suthanthiran M. Immunosuppressive drug therapy. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013;3(9):1-15.
4. Lim MA, Kohli J, Bloom RD. Immunosuppression for kidney transplantation: where are we now and where are we going? Transplant Rev (Orlando). 2017;31(1):10-17.
5. Tsai MK, Chueh SC, Hu RH, et al: Effect of sirolimus in combination with low-dose cyclosporine and steroids on acute renal allograft rejection. J Formos Med Assoc 2003;102: 91-6.
6. Stepkowski SM, Napoli KL, Wang ME, et al: Effects of the pharmacokinetic interaction between orally administered sirolimus and cyclosporine on the synergistic prolongation of heart allograft survival in rats. Transplantation 1996; 62: 986-94.
7. Lee CY, Tsai MK, Hu RH, et al: Linear correlation between sirolimus and cyclosporine trough levels in renal transplant patients. Transplantation Proc 2003; 35: 238-9.
8. MacDonald AS; Rapamune Global Study Group: A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. Transplantation 2001;71:271-80.



藥學專業

## 難治型重積性癲癇 (refractory status epilepticus) 之藥物治療

李銘文 蔡易訓  
嘉義長庚紀念醫院藥劑科

### 前言

難治型重積性癲癇 (refractory status epilepticus) 在醫學上屬於一種神經重症，預後通常較差，死亡率約 38-65%<sup>1</sup>。探究病人發生難治型重積性癲癇的根本原因，為重要的臨床方向之一，其因素包括年齡、病因、併發症與癲癇發作時間等。曾有癲癇發生持續一個月以上，仍可以恢復之案例，但主要取決於病因<sup>2</sup>。因此長期處於癲癇持續狀態的年輕患者，應全面評估癲癇發生的根本原因，妥善地針對根本原因進行治療，仍有機會與癲癇和平共處。

傳統的抗癲癇藥物，因副作用明顯、治療指數狹窄及交互作用等，使用上較常受到限制；而新一代的抗癲癇藥物有較小的副作用，利用不同的藥理機轉控制癲癇，但對於難治型重積性癲癇可能無法有效控制。因此在治療上除了新一代的藥物外，可能需再加上傳統的抗癲癇藥物才能有效的控制癲癇。

難治型重積性癲癇可細分為難治型複雜性局部癲癇及難治型全身性癲癇，藥物的選擇取決於不同癲癇型態引起急性併發症之風險<sup>3</sup>。難治型複雜性局部癲癇較不易引起急性併發症或長期影響，故治療藥物主要以一線 benzodiazepine(BZD) 類藥品或二線抗癲癇藥品為主，包括 levetiracetam、phenytoin、valproic acid 及 lacosamide 等；藥品使用的優先順序，須依據個別病人的臨床狀況而定<sup>3</sup>。難治型全身性癲癇易引起急性併發症或重大危害(如:增加死亡率或長期神經性問題)。為避免病人引起上述急性併發症，常於一線 BZD 類藥品及二線抗癲癇藥品治療失敗後會儘速加上麻醉性鎮靜藥品，包括 midazolam、propofol、pentobarbital/thiopental<sup>3</sup>。

由於難治型重積性癲癇的藥物治療缺乏較高證據力的文獻，臨床醫師需針對個案的特性、臨床狀況、藥理機轉、藥品副作用及藥物動力學，採取不同的治療策略。而本文將回顧難治型全身性重積性癲癇的藥物治療。

### 難治型重積性癲癇之治療

難治型重積性癲癇定義為給予適當劑量的

BZD 和 non-BZD 抗癲癇藥品後仍持續性的抽搐或非抽搐性的癲癇發作<sup>4</sup>。而重積性癲癇大約近 20% 屬於難治型。目前對於難治型重積性癲癇的最佳治療方式仍未達到共識，但給予病人呼吸支持及持續性的腦波監測於治療上極為重要<sup>5</sup>。

難治型重積性癲癇治療藥品包括：midazolam、propofol 及 pentobarbital。一篇系統性文獻回顧針對難治型重積性癲癇的藥物治療進行療效的比較，pentobarbital 相較於 midazolam 或 propofol 有較低的癲癇發作頻率 (12% vs. 42%)，但同時也伴隨較高的低血壓風險<sup>6</sup>，故在臨床上需仔細評估病人臨床狀況才能達到癲癇控制及併發症的預防。

選擇難治型重積性癲癇的治療藥物需針對癲癇發作的潛在疾病、型態及持續時間來選擇不同藥物動力學的藥物。此外，也需注意藥物的副作用，特別是低血壓及呼吸器使用時間。

當確立難治型重積性癲癇診斷時，開始連續輸注 midazolam、pentobarbital 或 propofol，需搭配持續性腦波監測以確認癲癇是否達到控制；腦波監測在癲癇控制穩定後調降劑量時，是相當重要的觀察重點<sup>7</sup>。藥物選擇以大劑量 pentobarbital 治療相當普遍，因為它在難治型癲癇中使用經驗最豐富，相較於其他藥物，控制癲癇發作的有效性也更高<sup>8</sup>。臨床上，pentobarbital 的取得受限，因此會優先選擇 midazolam 或 propofol。此兩種藥物起始時間及半衰期皆較短，可以快速控制癲癇持續狀態。但是文獻顯示較長的輸注時間及高劑量的 propofol 可能會引起 propofol infusion syndrome(簡稱 PRIS)。所以，必須權衡利弊，以達到有效的癲癇控制及避免 propofol 帶來的副作用。其主要及輔助治療藥品分列於表一與表二。

### 藥物介紹

#### 1. Midazolam

Midazolam 是一種水溶性、速效的 BZD 類藥品，可在數分鐘內控制癲癇<sup>5</sup>。一項回溯性研究評估 midazolam 與 thiopental 於難治型重積性癲癇治療的有效性及安全性，發現兩者在癲癇控制上並沒有明顯差異(63%比 64%)；在 thiopental 輸注

期間，常見的不良反應包括休克、感染、貧血、白血球減少症 ( $<4000/\text{mm}^3$ ) 和低鈉血症 ( $<130 \text{ mEq/l}$ )；而高劑量的 midazolam 則可能發生低血

壓風險<sup>9</sup>。此外，使用 midazolam 需考量可能隨著使用時間的增加產生耐受性，須不斷的上調劑量才能達到良好的癲癇控制效果。

表一.難治型重積性癲癇主要治療藥品<sup>5,7</sup>

藥品	初始劑量	維持劑量	嚴重副作用	注意事項
Midazolam	0.2 mg/kg; 以 2 mg/min 給藥	0.1mg/kg/hr， 最高劑量 3 mg/kg/hr; 若癲癇控制不佳，每隔五分鐘再推注一次，直至癲癇發作停止 (最高 2mg/kg)	呼吸抑制 高劑量下仍有低血壓	長期使用易有藥品耐受性問題
Propofol	1-2 mg/kg； 以 20 ug/kg/min 給藥	達到癲癇抑制： 每 5 分鐘上調 5-10 ug/kg/min 或連續輸注方式合併 1 mg/kg 速效劑量	呼吸抑制 低血壓 心臟衰竭 橫紋肌溶解 代謝性酸中毒 腎臟衰竭(PRIS)	需機械性通氣 調整每日攝取量
Pentobarbital	5 mg/kg，輸注時間大約 10 分鐘 (最大速率為 50 mg/min)； 若癲癇持續發作，應額外給予 5 mg/kg，並持續監測腦波及血液動力學情形	隨後以連續靜脈輸注 1 mg/kg/hr 方式給予，且為達到癲癇控制及達到腦波中 burst-suppression 效果，可調整至 5 mg/kg/hr	呼吸抑制 低血壓 心臟抑制 麻痺性腸阻塞 高劑量下，可能有神經功能喪失	需機械性通氣 IV 內含丙二醇

IV: Intravenous

## 2. Propofol

Propofol 為高親脂性藥品，抗癲癇效果主要與作用在 GABA<sub>A</sub> 接受器有關，使用時需特別注意低血壓及呼吸抑制之併發症。一項研究中，propofol 與高劑量 barbiturates 類藥品於難治型癲癇中進行比較，propofol 相較於 barbiturates 類藥品有更快速的癲癇控制效果 (3 分鐘 vs. 123 分鐘)<sup>10</sup>。若治療策略希望達到腦波 burst-suppression，可能需要較高的輸注速率或劑量才能達到癲癇抑制，醫療團隊必須監測 propofol 使用時間及輸注劑量，避免輸注症候群 (infusion syndrome) 發生。

PRIS 病理機制尚未清楚，目前研究表示 propofol 屬於解偶聯劑，其機制包括抑制複合物 I 或複合物 IV，或造成細胞色素 c 和細胞色素 aa3 氧化，或抑制粒線體中脂肪酸代謝等。其現象發生於細胞中何種胞器並不明確，但目前推論主要是粒線體。研究中，將八隻大鼠給予氣體支持並使用 propofol 鎮靜達 20 小時，接著從肝臟及骨骼肌細胞進行連續性活檢檢測，用來確定呼吸鏈活性及 propofol 濃度，並且測試一名死於 PRIS 病人的骨骼肌，發現 propofol 主要透過抑制輔酶 Q 的結合位點達到抑制粒線體中電子流的傳遞<sup>11</sup>。發生的危險因子包括嚴重的頭部損傷、敗血

症、高外源性或內源性兒茶酚胺和糖皮質激素濃度、低碳水化合物及高脂肪類食物攝取或先天性脂肪酸代謝異常。另外，propofol 或腸道外營養的給予可能造成身體脂肪的過度蓄積，而脂肪過度蓄積已被確定為導致心律失常的危險因子，因此強烈建議於使用 propofol 期間，應攝入足夠的碳水化合物以抑制脂肪分解<sup>12</sup>。PRIS 常發生於使用 propofol 超過 48 小時之病人，症狀包含橫紋肌溶解症、嚴重的代謝性酸中毒、心臟及腎臟衰竭。臨床上可監測血氧濃度、creatin kinase、乳酸、三酸甘油脂、肌球蛋白、澱粉酶與脂解酶等避免 PRIS 的發生。

此外，propofol 常見副作用為劑量依賴性低血壓。病人本身具有低血壓、低血容積或年長者較為明顯。若病人有低血容積時，可以補充輸液，並且備好升壓劑，避免在危急時造成器官血液灌注不足<sup>7</sup>。

若 propofol 有效控制癲癇時，應將有效輸注速率維持 24 小時，然後以每小時 5% 的速率逐漸降低，以防止突然停藥所造成的反彈性癲癇發作。另外，在逐漸調降 propofol 輸注速率時，必須維持使用至少一種長效抗癲癇藥品，以降低癲癇再復發的風險。若於 propofol 使用後 1 小時，病人癲癇仍未有效控制，代表病人對於 propofol

的治療效果不佳，可考慮改以 BZD 類藥物或使用大劑量 barbiturates 類藥品輸注給予<sup>7</sup>。

### 3. Pentobarbital

Pentobarbital 半衰期約 15-60 小時，可能隨著使用時間增加而延長。研究顯示，pentobarbital 對於癲癇控制的時間及腦波的抑制可能有效<sup>13</sup>。

為了預防在調降劑量過程中導致癲癇再復發，使用 phenobarbital 可能有效防止戒斷現象<sup>14</sup>，且應維持其他抗癲癇藥品(如：phenytoin、phenobarbital、valproate 等)使用<sup>7</sup>。Pentobarbital 常見的副作用為低血壓，許多患者需要透過血管加壓素及晶體(crystalloid)輸液進行支持性治療<sup>7</sup>。

表二.難治型重積性癲癇輔助治療藥品<sup>5,7</sup>

藥品	初始劑量	給藥速率及劑量建議	嚴重副作用	注意事項
Diazepam	0.15 mg/kg IV 至 10mg/dose 必要時每隔 5 分鐘給藥	可上調至 5 mg/min	低血壓 呼吸抑制	快速重新分佈(短效) 具有活性代謝物 IV 製劑含有丙二醇
Lorazepam	0.1 mg/kg IV 至 4 mg/dose 必要時每隔 5-10 分鐘給藥	可上調至 2 mg/min	低血壓 呼吸抑制	與生理食鹽水 1:1 稀釋 IV 製劑含有丙二醇
Midazolam	0.2mg/kg IM 至最大劑量 10mg		低血壓 呼吸抑制	快速重新分佈(短效) 具有活性代謝物 腎臟排除
Fosphenytoin	20 mg PE/kg IV, 必要時給予額外 5mg/kg	可上調至 150mg PE/min; 可於速效劑量 10 分鐘後給予額外劑量	低血壓 心律不整	可溶於生理食鹽水、葡萄糖溶液、乳酸林格式液
Lacosamide	200-400mg IV	200mg IV 輸注時間至少大於 15 分鐘	低血壓 PR 間期延長	藥物交互作用較小 重積性癲癇治療經驗較少
Levetiracetam	1000-3000mg IV	2 - 5 mg/kg/min IV		藥物交互作用較小 不經由肝臟代謝
Phenobarbital	20 mg/kg IV, 可給予額外劑量 5-10mg/kg	50-100mg/min; 可於速效劑量 10 分鐘後給予額外劑量	低血壓 呼吸抑制	IV 製劑含有丙二醇
Phenytoin	20 mg/kg IV, 可給予額外劑量 5-10mg/kg	可上調至 50mg/min IV; 可於速效劑量 10 分鐘後給予額外劑量	低血壓 心律不整 紫色手套症候群	僅溶於生理食鹽水 IV 製劑含有丙二醇
Topiramate	200-400mg PO	300-1600mg/day PO (2-4 次/天)	代謝性酸中毒	無 IV 劑型
Valproate sodium	20 - 40 mg/kg IV, 可給予額外劑量 20mg/kg	3 - 6 mg/kg/min, 可於速效劑量 10 分鐘後給予額外劑量	高血氣症 胰腺炎 血小板低下症 肝毒性	創傷性腦損傷患者慎用

IV:Intravenous ; PE:phenytoin equivalents ; PO:per os

### 4. Ketamine

Ketamine 受限於研究設計主要為回顧性研究，證據等級較低<sup>15</sup>。主要作為 midazolam、propofol 或 barbiturates 治療失敗之替代或輔助治療藥物。難治型重積性癲癇無法得到妥善控制的可能原因為細胞構型的改變，其中包含細胞中 NMDA 受體的增加或造成原調控 GABA 受體之藥品失效。Ketamine 對於癲癇重積狀態後期或對於 GABA 受體作用劑無效時可能有所幫助，藥理機轉主要藉由 NMDA 受體拮抗作用達到抑制麩

氨酸與受體結合，藉此機轉可達到難治型重積性癲癇的控制<sup>16</sup>。另外，也有相關文獻指出 ketamine 使用於難治型重積性癲癇可能具有潛在的神經保護作用，但仍需更多的臨床試驗分析佐證<sup>17</sup>。

常見副作用包括：眼球震顫、強直性陣攣性運動、呼吸速率加快、噁心、嘔吐、紅斑、麻疹樣皮疹等，但與其他難治型癲癇藥物不同的是 ketamine 具有交感神經活性，且較不易有心血管抑制之副作用，對於容易低血壓的病人較具有優勢；但仍需考量藥品本身屬於解離型麻醉劑所帶



來的精神障礙等副作用。

另外，ketamine 在超難治型重積性癲癇中是否須及早與常規麻醉藥品併用，或應在標準藥物治療失敗後使用，目前仍缺乏相關證據，若臨床上需合併使用，應特別注意顱內壓上升等風險<sup>18</sup>。

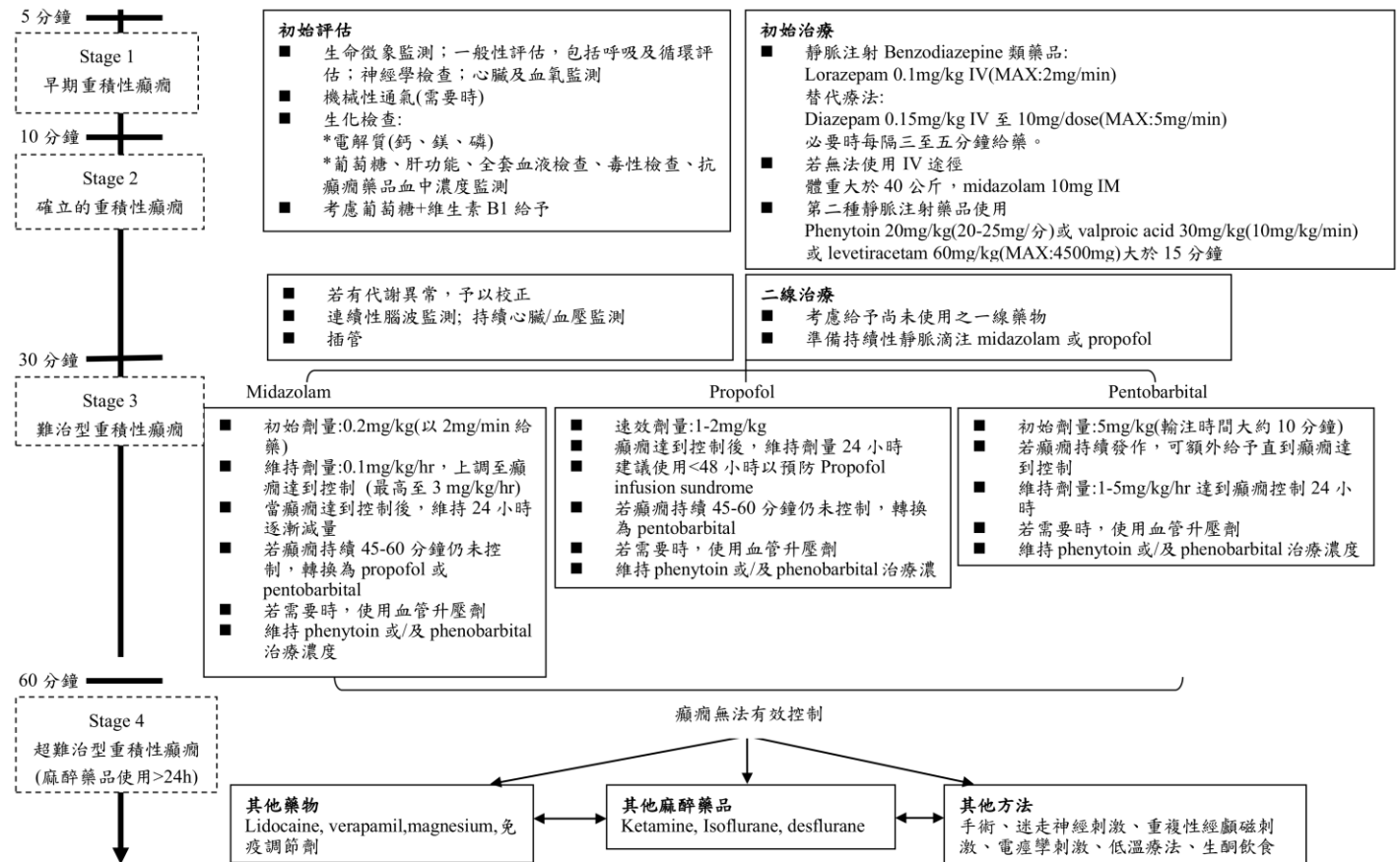
### 5. 免疫療法

對於首次發作且找不到病因之病人需考慮自體免疫性疾病所造成的難治型癲癇，對於此類型病人若能及早給予免疫療法(如:醣皮質固醇、免疫球蛋白等…)，病人會有較好的預後。

### 6. 其他治療方式

曾有文獻指出吸入性麻醉劑可用於難治型重積性癲癇，但當停止使用後易再誘發癲癇發作及低血壓、感染等風險，故使用上較受到限制<sup>19</sup>。Pyridoxine 建議使用於急性 isoniazid 中毒所引起之全身抽搐性重積性癲癇。而生酮飲食在 1920 年代使用於兒童嚴重性腦病變所引起的癲癇發作，控制癲癇的潛在原因可能是生酮飲食具有抗發炎作用；但目前沒有明確的實驗數據可證明此項結果，故使用上較為受限<sup>19</sup>。其他治療方式，包括迷走神經刺激、手術治療及穿顱磁刺激等。難治型重積性癲癇的治療流程與藥品詳見圖一<sup>7,20</sup>。

圖一.難治型重積性癲癇的治療流程及藥品<sup>7,20</sup>



IV:Intravenous ; IM:Intramuscular ; MAX:Maximum

### 結論

難治型重積性癲癇的病人需要緊急的評估及治療，否則隨著腦部的持續不正常放電易有腦部傷害及死亡的風險。目前治療上，主要共識為抑制腦部持續性放電，且儘早針對主因進行治療，

病人會有較好的預後發展。在沒有任何癲癇病史的患者中，首次發生難治型重積性癲癇，應儘早評估自體免疫疾病引起的可能性，及早檢測相關抗原抗體，針對自體免疫疾病進行治療，才能為癲癇病人帶來較好的預後發展。

目前難治型重積性癲癇缺乏臨床治療指引，故藥物的使用需針對病人的臨床症狀、藥品的藥理學特性、副作用、藥物動力學、交互作用、輸液的選擇進行廣泛的評估，才能協助醫師制定出對於病人最佳的治療策略。

### 參考文獻

1. Sutter R, Marsch S, Fuhr P. Mortality and recovery from refractory status epilepticus in the intensive care unit: a 7-year observational study. *Epilepsia*. 2013;54(3):502-11.
2. Bruncker L, Hirst P, Schlesinger JJ. New-Onset Refractory Status Epilepticus with Underlying Autoimmune Etiology: a Case Report. *SN Compr Clin Med*. 2020;2:103-07.
3. Holtkamp M. Pharmacotherapy for Refractory and Super-Refractory Status Epilepticus in Adults. *Drugs*. 2018;78(3):307-326.
4. Mayer SA, Claassen J, Lokin J, et al. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol*. 2002;59(2):205-10.
5. Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012;17(1):3-23.
6. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, et al. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia*. 2002;43(2):146-53.
7. Frank W Drislane, MD. Convulsive status epilepticus in adults: Treatment and prognosis. In: *UpToDate*, Waltham, MA. (Accessed on August 18, 2021.)
8. Prasad A, Worrall BB, Bertram EH, et al. Propofol and midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia*. 2001;42(3):380-6.
9. Bellante F, Legros B, Depondt C, et al. Midazolam and thiopental for the treatment of refractory status epilepticus: a retrospective comparison of efficacy and safety. *J Neurol*. 2016;263(4):799-806.
10. Stecker MM, Kramer TH, Raps EC, et al. Treatment of refractory status epilepticus with propofol: clinical and pharmacokinetic findings. *Epilepsia*. 1998;39(1):18-26.
11. Vanlander AV, Okun JG, de Jaeger A, et al. Possible pathogenic mechanism of propofol infusion syndrome involves coenzyme Q. *Anesthesiology*. 2015;122(2):343-52.
12. Fudickar A, Bein B. Propofol infusion syndrome: update of clinical manifestation and pathophysiology. *Minerva Anesthesiol*. 2009;75(5):339-44.
13. Krishnamurthy KB, Drislane FW. Depth of EEG suppression and outcome in barbiturate anesthetic treatment for refractory status epilepticus. *Epilepsia*. 1999;40(6):759-62.
14. Pugin D, Foreman B, De Marchis GM, et al. Is pentobarbital safe and efficacious in the treatment of super-refractory status epilepticus: a cohort study. *Crit Care*. 2014;18(3):R103.
15. Rosati A, De Masi S, Guerrini R. Ketamine for Refractory Status Epilepticus: A Systematic Review. *CNS Drugs* 2018; 32(11):997-1009.
16. Höfler J, Trinka E. Intravenous ketamine in status epilepticus. *Epilepsia*. 2018;59 Suppl 2:198-206.
17. Fujikawa DG. Neuroprotective effect of ketamine administered after status epilepticus onset. *Epilepsia*. 1995;36(2):186-95.
18. Legriel S, Oddo M, Brophy GM. What's new in refractory status epilepticus? *Intensive Care Med*. 2017 Apr;43(4):543-546.
19. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*. 2011;134(Pt 10):2802-2818.
20. Trinka E, Kälviäinen R. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. *Seizure*. 2017;44:65-73.



藥物不良反應通報分析

2021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

2021 年第二季 (04-06 月) 全體系各院區藥物不良反應共接獲 439 件通報, 排除 2 件中藥、16 件非藥物不良反應、20 件重複通報、31 件無法評估案例、5 件資料不全, 進行評估案例為 365 件。通報來源及通報案件基本資料, 如表一所示, 通報來源以門院病患最多, 佔 45.75%; 通報端以醫師最多, 佔 44.93%; 通報個案平均年齡約 53.61 歲(分布範圍: 3-93), 另年齡大於 65 歲者佔 33.97%。

評估結果分析, 如表二所示, 通報案件通報藥品分類統計, 如表三所示, 通報最多之前三類藥品依序為免疫(105 件, 佔 30.17%)、抗感染(不含 J06 及 J07)(98 件, 佔 28.1%)、抗腫瘤與免疫刺激劑(41 件, 佔 11.7%)。

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 42.17%), 其次為神經系統(佔 8.64%); 另發生症狀, 如表五所示, 以發生 rash/eruption 最多有 121 件(佔 23.45%), 其次為 itching(佔 12.98%), 第三為 headache(佔 4.26%), 未歸類有 85 件。通報案件中有 69 件(佔 18.90%) 需通報至全國藥物不良反應中心, 連結至病患病歷首頁以提供系統警示功能有 267 件(佔 73.15%)。

第二季共通報 38 件重度藥物不良反應(如表六)。第二季通報總案件數最多為公費 COVID-19 Vaccine (AstraZeneca) 共 116 件, 其次為 cisplatin 的 13 件與 vancomycin、teicoplanin 及 oxaliplatin 的 11 件(如表七)。

表一 2021 年第二季通報個案(進行評估案例)基本資料表

變項名稱	個案數		
<b>通報院區</b>			
土城	3	0.82	%
台北	7	1.91	%
林口	117	31.88	%
桃園	5	1.36	%
高雄	141	38.95	%
基隆	4	1.09	%
基隆情人湖	20	5.45	%
雲林麥寮	3	0.82	%
嘉義	61	16.62	%
鳳山	4	1.09	%
<b>通報來源</b>			
門診	167	45.75	%
急診	43	11.78	%
住院	155	42.47	%
<b>通報者</b>			
醫師	164	44.93	%
藥師	130	35.62	%
護師	58	15.89	%
不明	13	3.56	%
<b>年齡(歲)</b>			
<b>年齡層</b>			
<17	7	1.92	%
18-30	43	11.78	%
30-39	51	13.97	%
40-49	56	15.34	%
50-59	55	15.07	%
60-64	29	7.95	%
65-69	39	10.68	%
70-79	52	14.25	%
>=80	33	9.04	%
平均年齡	53.61 (±19.64)		
<b>性別</b>			
男性	151	41.36	%
女性	214	58.63	%

表二 2021年第二季評估結果分析

變項名稱	個案數	%	
<b>不良反應嚴重度</b>			
輕度	77	21.15	%
中度	249	68.41	%
重度	38	10.44	%
<b>相關性</b>			
極有可能	43	11.78	%
確定	2	0.55	%
可能	315	86.30	%
存疑	5	1.37	%
<b>造成原因</b>			
過敏	165	49.40	%
不希望之藥理反應	139	41.62	%
特異體質	29	8.68	%
劑量過高	1	0.30	%
<b>處理方式</b>			
停藥並投與解藥	113	30.96	%
投與解藥並改變藥物治療	65	17.81	%
停藥	42	11.51	%
停藥，改變藥物治療	41	11.23	%
未停藥但投與解藥	33	9.04	%
未停藥僅密切觀察	11	3.01	%
急救	4	1.10	%
其他	56	15.34	%

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	186	42.27	%
神經系統	38	8.64	%
呼吸系統	31	7.05	%
骨骼肌肉關節	24	5.45	%
血液	20	4.55	%
心臟血管	20	4.55	%
肝臟系統	17	3.86	%
腸胃系統	16	3.64	%
眼耳鼻	12	2.73	%
代謝、內分泌	11	2.50	%
泌尿生殖系統	5	1.14	%
精神系統	3	0.68	%
其他	57	12.95	%

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	%	
免疫	105	30.17	%
抗感染(不含 J06,J07)	98	28.1	%
抗腫瘤與免疫刺激劑	41	11.7	%
代謝	13	3.74	%
Nervous 神經	12	3.45	%
診斷用藥	11	3.16	%
Analgesics 止痛	11	3.16	%
Psycholeptics 精神	9	2.59	%
胃腸道	8	2.30	%
心臟血管系統	7	2.01	%
肌肉骨骼系統(不含 NSAIDs:M01A)	5	1.44	%
呼吸系統	5	1.44	%
泌尿道與性荷爾蒙製劑	3	0.86	%
Anesthetics 麻醉	3	0.86	%
血液製品與造血系統相關用藥	2	0.57	%
荷爾蒙製劑(不含性荷爾蒙製劑、胰島素)	2	0.57	%
抗寄生蟲、驅蟲劑	1	0.29	%
抗過敏	1	0.29	%
其他	11	3.16	%

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	121	23.45	%
Itching	67	12.98	%
Headache	22	4.26	%
Drug fever	20	3.88	%
Myalgia	14	2.71	%
Dyspnea	13	2.52	%
Dizziness	10	1.94	%
Chest tightness	10	1.94	%
Liver dysfunction	10	1.94	%
Urticaria	10	1.94	%
Thrombocytopenia	9	1.74	%
Hepatotoxicity	6	1.16	%
Tachycardia	6	1.16	%
Petechia	6	1.16	%
Diarrhea	6	1.16	%
Others	85	16.47	%

\*僅列出通報症狀件數>5的案件

表六 2021 年第二季 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	Sulfasalazine	DRESS	過敏、特異體質
重度 2	Moxifloxacin	Rash/ eruption	過敏
重度 3	Vancomycin	Anaphylactic shock	過敏
重度 4	Thiamazole、Carbimazole	Agranulocytosis、 Anemia、Neutropenia	不希望之藥理反應
重度 5	Oxaliplatin	Anaphylactic shock	過敏
重度 6	Ibuprofen	GI bleeding	不希望之藥理反應
重度 7	Thiamazole	Ggranulocytosis、 Neutropenia	不希望之藥理反應
重度 8	Cisplatin	Anaphylactic shock	過敏
重度 9	Cisplatin	Others	過敏
重度 10	Ibuprofen	SJS	過敏
重度 11	Metronidazole	Encephalopathy	特異體質
重度 12	Clozapine	Others	不希望之藥理反應
重度 13	Cefazolin	Dyspnea	過敏
重度 14	Teicoplanin、Meropenem	TEN	過敏
重度 15	Oxcarbapenem	SJS	過敏
重度 16	Piperacillin and beta-lactamase inhibitor	Bronchoconstriction	過敏
重度 17	公費 COVID-19 Vaccine (AstraZeneca)	Thrombocytopenia、 Petechia、Others	不希望之藥理反應
重度 18	公費 COVID-19 Vaccine (AstraZeneca)	Headache、 Thrombocytopenia	特異體質
重度 19	公費 COVID-19 Vaccine (AstraZeneca)	Thrombocytopenia	特異體質
重度 20	公費 COVID-19 Vaccine (AstraZeneca)	Others	特異體質
重度 21	公費 COVID-19 Vaccine (AstraZeneca)	Others	特異體質
重度 22	公費 COVID-19 Vaccine (AstraZeneca)	Thrombocytopenia	特異體質
重度 23	公費 COVID-19 Vaccine (AstraZeneca)	Thrombocytopenia、 Headache、Others	特異體質
重度 24	公費 COVID-19 Vaccine (AstraZeneca)	Thrombocytopenia、 Headache、Others	特異體質
重度 25	公費 COVID-19 Vaccine (AstraZeneca)	Others	特異體質
重度 26	公費 COVID-19 Vaccine	Tachycardia	特異體質

		(AstraZeneca)		
重度 27	公費	COVID-19 Vaccine (AstraZeneca)	Others	其他：不明
重度 28	公費	COVID-19 Vaccine (AstraZeneca)	Others	其他：不明
重度 29	公費	COVID-19 Vaccine (AstraZeneca)	Others	其他：不明
重度 30	公費	COVID-19 Vaccine (AstraZeneca)	Heart blockade	特異體質、 其他：OHCA
重度 31	公費	COVID-19 Vaccine (AstraZeneca)	Myalgia、 Rhabdomyolysis、 Weakness	不希望之藥理反應、特 異體質
重度 32	公費	COVID-19 Vaccine (AstraZeneca)	Others	特異體質、 生理功能障礙
重度 33	公費	COVID-19 Vaccine (AstraZeneca)	Urticaria、Abdominal pain	不希望之藥理反應、過 敏
重度 34	公費	COVID-19 Vaccine (AstraZeneca)	Headache、 Thrombocytopenia	不希望之藥理反應
重度 35		Trazodone、靈芝、加味逍遙散	Acute hepatitis	不希望之藥理反應
重度 36	公費	COVID-19 Vaccine (AstraZeneca)	Abdominal pain、Others	與疫苗相關性(存疑)
重度 37		Vancomycin、Ceftriaxone	DRESS	過敏
重度 38		Teicoplanin、Vancomycin	Anaphylactic shock	過敏

表七 2021 年第二季 ADR 通報前二十四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	公費 COVID-19 Vaccine	116	中度	Drug fever	18
				Headache	15
				Myalgia	11
				Rash/ eruption	11
				Itching	9
				Dizziness	7
				Chest tightness	6
				Urticaria	5
				Tachycardia	3
				blurred vision	2
				Hypertension	2
				Chills	2
				Petechial	2
				Vomiting	2
				Dyspnea	2
				Blurred vision	1
				Abdominal pain	1
				Arthritis	1
				Mucosa ulcer	1
			Asthma	1	
			Diarrhea	1	
			Hypotension	1	
			Others	28	
			2	Cisplatin	13
Headache	3				
Abdominal pain	2				
Weakness	1				
Rhabdomyolysis	1				
Heart blockade	1				
Petechial	1				
Myalgia	1				
Tachycardia	1				
Urticarial	1				
Others	12				
3	Vancomycin	11	中度	Rash/ eruption	9
				Itching	8
				Abdominal pain	1
				Petechial	1
				Dyspnea	1
				Others	1
2			重度	Anaphylactic shock	1
				Others	1
3	Vancomycin	11	中度	Rash/ eruption	5
				Itching	3

排名	Drug	總通報件數	嚴重度	臨床反應	件數	
4	Teicoplanin	11	中度	Urticarial	1	
				Tachycardia	1	
				Others	2	
				重度	Anaphylactic shock	1
				Rash/ eruption	5	
				Itching	3	
				Drug fever	1	
				Tachycardia	1	
				Thrombocytopenia	1	
				Cold sweating	1	
5	Oxaliplatin	11	中度	Others	1	
				重度	TEN	1
				Rash/ eruption	6	
				Itching	6	
				Restless	1	
				Cough	1	
				Cold sweating	1	
				Abdominal pain	1	
				Hypotension	1	
				Others	1	
6	Piperacillin and beta-lactamase inhibitor	9	中度	Chills	1	
				Dry mouth	1	
				Hypersensitivity	1	
				重度	Anaphylactic shock	1
				Rash/ eruption	3	
				Diarrhea	2	
				Thrombocytopenia	1	
				Pancytopenia	1	
				Neutropenia	1	
				Leukopenia	1	
7	Ceftriaxone	8	中度	Bronchoconstriction	1	
				Urticarial	2	
				Dyspnea	1	
				Rash/ eruption	1	
				Others	2	
8	Iohexol	8	中度	Rash/ eruption	5	
				Itching	4	
				Hypersensitivity	1	
9	Amoxicillin and beta-lactamase inhibitor	7	中度	Rash/ eruption	7	
				Itching	2	
10	Levofloxacin	7	中度	Rash/ eruption	4	
				Itching	2	
				Edema	1	
				Others	1	



排名	Drug	總通報件數	嚴重度	臨床反應	件數
11	Atorvastatin	5	中度	Liver dysfunction	2
				Hepatotoxicity	1
12	Cefazolin	5	中度	Rash/ eruption	3
				Itching	1
				重度 Dyspnea	1
13	Carboplatin	5	中度	Rash/ eruption	3
				Itching	2
				Hirsutism	1
				Cough	1
				Chest tightness	1
				Bronchospasm	1
				Respiratory distress	1
				14.	Daptomycin
				Pneumonitis	1
				Dyspnea	1
				Itching	1
15.	Paclitaxel	4	中度	Rash/ eruption	1
				Chills	1
				Hypotension	1
				Dyspnea	1
				Others	1
16.	Lansoprazole	3	中度	Rash/ eruption	3
17.	Sulfamethoxazole and Trimethoprim	3	中度	Rash/ eruption	2
				Hyperkalemia	1
18.	Moxifloxacin	3	中度	Rash/ eruption	1
				Itching	1
				重度 Rash/ eruption	1
19.	Fluconazole	3	中度	Rash/ eruption	2
				Itching	1
				Liver dysfunction	1
20.	Ibuprofen	3	中度	Periorbital edema	1
				SJS	1
				GI bleeding	1
21.	Denosumab	3	中度	Others	1
				Bone destruction	1
22.	Lidocaine, combinations	3	中度	Pigmentation	1
				Others	1
23.	Phenytoin	3	中度	Liver dysfunction	1
				Others	1
24.	Oxcarbazepine	3	中度	Rash/ eruption	2
				重度 SJS	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

## 2021 年 4-6 月藥物安全警訊

衛福部公告 Bendamustine 成分藥品安全資訊  
風險溝通表(摘自 110/04/21 衛福部食藥署公告)

Bendamustine 是一種具有雙重功能的 mechlorethamine 衍生物，包含一個類 purine 的 benzimidazole 環。Mechlorethamine 和其衍生物會形成親電烷基團，這些基團會與充滿電子的親核基形成共價鍵結，導致 DNA 鏈之間的交聯(crosslink)。雙重功能的共價結合會經由數種路徑導致細胞死亡。Bendamustine 對靜止和分裂中細胞有作用。Bendamustine 確實的作用機轉仍舊未知。

使用含 bendamustine 成分藥品之病人可能因疾病及年齡的緣故，增加導致非黑色素瘤皮膚癌的風險。然而，在兩項已發表的臨床試驗(BRIGHT 及 GALLIUM) 中顯示，使用含 bendamustine 成分藥品治療方案的病人相較於使用其他淋巴瘤治療方案(R-CHOP/R-CVP) 的病人，有較多非黑色素瘤皮膚癌的病例產生。

此外，一份歐盟的評估報告中顯示，當病人使用含 bendamustine 成分藥品之治療方案時，通報 PML 案件數量有增加的情形。其中本次報告區間(2018/1/7-2020/1/6) 全球有 42 件 PML 之通報案件，當中包含 11 件致命性案件；而前次報告區間(2017/1/7-2018/1/6) 則有 9 件 PML 之通報案件，這些案例皆有併用其他藥品，多數病人使用 bendamustine 併用 rituximab 或 obinutuzumab，且多數 PML 之通報案例與使用 bendamustine 具明顯的時序關係，經統計，有 31 件案例病人發病前，最近期使用之療法即為含 bendamustine 成分藥品治療方案。

歐盟的評估報告認為含 bendamustine 成分藥品可能是導致 PML 發生的原因之一。已知該成分

藥品會延長淋巴球低下症(lymphopenia) 及 CD4<sup>+</sup> T 細胞的損耗，而此作用在 bendamustine 併用 rituximab 時會更顯著。歐盟的評估報告建議將上述非黑色素瘤皮膚癌及 PML 風險加刊於藥品仿單及病人用藥資訊。

經查，我國核准含 bendamustine 成分之藥品許可證有 4 張，其中文仿單皆未刊載非黑色素瘤皮膚癌及進行性多灶性白質腦病變(PML) 相關安全資訊。

本署提醒醫療人員注意：1. 在臨床研究中觀察到，使用含 bendamustine 成分藥品治療方案的病人發生非黑色素瘤皮膚癌(基底細胞癌及鱗狀細胞癌)之風險高於背景值。2. 應對使用含 bendamustine 成分藥品的病人定期進行皮膚檢查，特別是具皮膚癌風險因子的病人(如：本身膚色較淺的病人；易曬傷、產生雀斑或皮膚發紅；具大量的痣；具皮膚癌個人或家族病史等)。3. 在使用含 bendamustine 成分藥品治療的病人中，曾有極罕見 PML 之案例被報告，這些病人通常併用 rituximab 或 obinutuzumab。4. 若使用含 bendamustine 成分藥品的病人出現新或惡化的神經、認知或行為障礙等，疑似 PML 相關症狀或徵兆時，應在鑑別診斷中將 PML 列入考量。若懷疑為 PML，建議實施檢查，如：腦部磁振造影及腰椎穿刺(檢測腦脊髓液中是否具 JC 病毒 DNA)，並停用 bendamustine 直到排除 PML。

另外提醒病人注意就醫時：1. 請主動告知自身疾病史(包含是否具皮膚癌或是否具皮膚癌家族史)，醫師將進一步評估您的用藥。2. 若您於使用含 bendamustine 成分藥品期間，發現皮膚出現任何可疑的病變或出現神經、認知或行為障礙等症狀或徵兆，請盡速尋求醫療協助。3. 若您對用藥有任何的疑問或疑慮，請諮詢醫療專業人員。切勿於諮詢醫療專業人員前自行停藥。



## 藥局大小事

## 藥師參與新冠疫苗接種作業心得

李佩樺

高雄長庚紀念醫院藥劑部

新冠肺炎自 2019 年 12 月發生第一起病例後，迅速擴散至全球。各國努力尋找控制疫情的

辦法，除了減少人與人的接觸外，疫苗的研發成為各國力拼的目標。疫苗研發一般而言至少需要10年，但面對嚴峻的疫情，許多國家在不到1年的時間內即完成臨床試驗，讓多國人民於2020年底得以開始接種疫苗。

台灣首批自購AZ疫苗於2021年3月22日配發到各縣市，第一批施打對象為第一線醫護人員。為了讓施打作業順利，各部門跨團隊開了不下數十次的會議，也至現場進行實地演練，高雄市衛生局何惠彬處長更特地於施打前夕到院勘查動線。面對首次的新冠疫苗到院，藥劑部王郁青部主任帶領多位藥師，依照疾病管制署的疫苗作業指引，在疫苗到院前再三確認各項細節，以利疫苗點收作業順利及確保疫苗保存得宜(圖一)。

圖一、藥劑部王郁青部長帶領藥師執行疫苗點收作業



在新冠疫苗施打作業上，藥師主要擔任後援部隊角色，除做好疫苗保存管理，確保溫控在合宜範圍，避免人為疏失造成疫苗耗損外，也須隨時掌握疫苗庫存及疫苗申報相關作業。隨著疫苗的迅速供應，院方全力配合政府政策，加快醫護人員完成第一劑施打，高雄院區在5月28日至5月30日，完成將近4000位醫療人員的接種，短短3天完成這堪稱不可能的任務，而藥師尚需後續接力，將施打資料上傳到NIIS系統，當最後一刻完成時，所有緊張的壓力瞬間卸下，也鬆了一口氣(圖二)。

除了院內醫護同仁有了第一劑的保護力外，本院也配合高雄市政府衛生局的施打政策，分別在巨蛋館、文山高中、鳳山體育館設置大型接種站，以期能迅速提升疫苗接種率，而奧運國手及機場人員也以專案方式施打(圖三)，另外也到社

區安養機構執行作業。包括大小型接種站及各專案施打加總起來，至今已服務超過6萬人次(圖四)。藥師雖沒有到社區協助施打作業，但仍盡責的做好後援工作，全力協助準備保冰袋及冰磚等物資，無論施打作業到多晚，等施打團隊回到院內後，盡力於最快速度內完成後續的上傳作業。

圖二、5月28日至5月30日員工第一劑施打作業完成

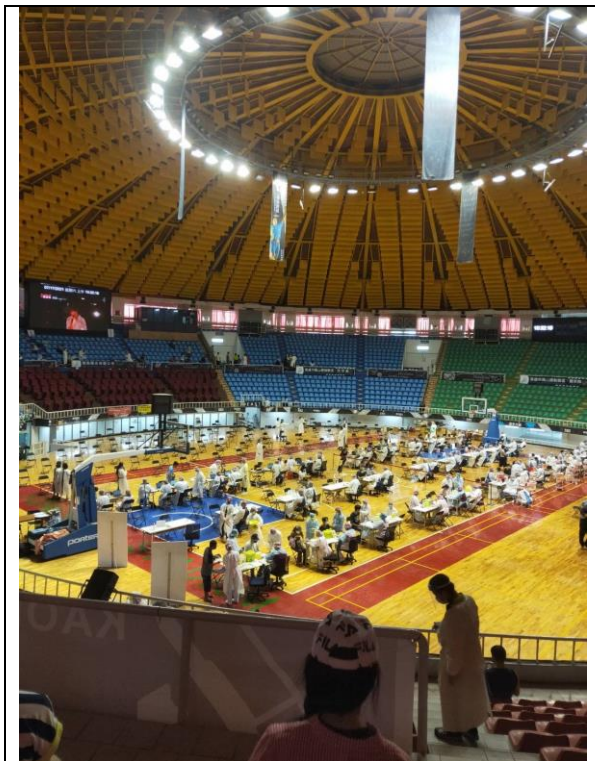


承接疫苗施打作業已逾四個多月，回想這些日子正值夏日，因往返院區各施打站配送疫苗，汗水溼透了衣服；遇梅雨季時，則因午後雷陣雨濕透了鞋子，也曾為了校正施打名冊的正確性，逐筆核對至深夜。這些日子有歡樂有淚水，因為參與了此項作業，瞭解了跨部門的運作及如何有效的溝通，也認識了不少合拍的夥伴，一起為疫苗接種共盡了一份心力(圖五)。

圖三、奧運國手接種疫苗



圖四、大型接種站



圖五、為施打作業努力的好夥伴





## 藥局大小事

## 藥局的門面—發藥藥師

PGY 黃伶禎

高雄長庚紀念醫院藥劑部

身為初入社會的PGY藥師，剛到職時前輩們常告知：調劑台雖忙，卻是相對單純的舒適位置。但是，當看到一疊疊藥袋躺在調劑台、首日量藥袋瘋狂從印表機衝出的淹水時刻，不免浮現出我是誰？我在哪？的疲憊情緒，暗自期盼早日離開調劑台訓練。

進入發藥訓練後，才發覺前輩們所言不假。在一雙雙炙熱的眼神下，必須以最快的速度核對完藥品，並在交付時迅速提供簡單衛教。如果領藥民眾數量眾多，還需要放下無謂的優雅，拉開嗓門尋覓正確的藥袋主人。時常發生喊了一個名字，不是沒有人回應，就是迅速遞來兩三張非當事者的健保卡，當下不禁懷疑是自己口齒不清，還是民眾渴求領藥的心意過分強烈。除了發藥外，路過病人的各種疑問，以及電話裡來自診間、社區藥局與民眾的請求與提問，都要靠發藥藥師給予回覆。如果叫號燈與電話聲同時響起，此時便是應變能力的考驗時刻了。

儘管忙碌，但發藥櫃台是個讓人快速成長的地方。原先連「猴形」都聽不懂的台語程度，到

現在可以用台語解釋如何申請一次領三個月慢箋；從只講求藥品種類與數量正確，到現在能察覺疑義處方並詢問診間是否恰當；遇到不理性的病人，也從不知所措轉為尋找一個安撫對方與維護自身立場的平衡點。由於與民眾第一線接觸，也會經歷一些有趣的事件。像是想了解自費藥水美味與否的阿姨，擔心大腸鏡檢查會受天氣延期，猶豫是否該服用清腸劑的先生，致電來問藥師覺得隔天會不會放颱風假的阿公。種種與藥品有關聯的事項都可能被詢問，有時會感到啼笑皆非，但這也表示民眾對藥師的信任，因此我們更需要給予正確的回覆與觀念。

許多人會認為藥師是個輕鬆坐在櫃檯發放藥品的角色，實際工作後發現要成為稱職的藥師可是門大學問。發藥藥師就像藥局的門面，影響了外界對藥師的觀感，如何在與民眾接觸的短短時間裡發揮藥師的職責，除了專業的知識外，良好的態度與說話的藝術也是不可或缺。期許自己不論是學識與溝通力都能逐漸進步，用自身力量為大眾的用藥進行完善的照護。