



藥物安全簡訊

Drug Safety Newsletter



全國藥物不良反應通報系統
National Reporting System of Adverse Drug Reactions in Taiwan

2007.Sept. Vol.19

本期內容

最新消息

藥物安全資訊.....	2
一、藥品安全資訊.....	2
二、醫材安全資訊.....	4
國內藥物不良品回收事件.....	4
一、藥品回收事件.....	4
二、醫材回收事件.....	5

專題報導

Thiazolidinediones 之臨床效益與風險.....	7
臺灣藥物不良反應為腎毒性之案例分析.....	14
安眠藥副作用通報之藥品分析.....	24

財團法人藥害救濟基金會
Taiwan Drug Relief Foundation

全國藥物不良反應通報中心
National Reporting Center of Adverse Drug Reactions in Taiwan

最新消息

藥物安全資訊

by 全國藥物不良反應通報中心

一、藥品安全資訊

1. 衛生署呼籲醫療人員使用快利佳內服液劑 (Kaletra Oral Solution) 治療愛滋病病童，須注意給藥原則 (2007年08月16日刊於ADR網站)

依據最新安全資料分析指出：法國曾有一位出生44天（妊娠期30週出生）且罹患愛滋病之嬰兒，因意外被投予過量快利佳內服液劑 (Kaletra Oral Solution)（約十倍劑量），而該嬰兒於9天後因心因性休克而死亡。經查，快利佳內服液劑 (Kaletra Oral Solution) 為衛生署核准之藥品，許可證字號為衛署藥輸字第023188號，使用於治療人類免疫缺乏病毒 (HIV) 的感染。衛生署有鑑於國外此一過量事件，雖該藥品仿單已詳細說明小兒科病患之使用劑量，衛生署仍呼籲相關醫療人員使用該藥品治療兒童時，須特別注意正確的劑量計算，同時參考仿單所載之給藥原則，將給藥錯誤風險降至最低。

摘自：<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#kaletra>

2. 衛生署提醒醫療人員：B型肝炎病毒感染治療藥物 Baraclude® 不宜用於治療未接受 HAART 之 B 型肝炎和愛滋病毒共同感染的病人 (2007年08月17日刊於ADR網站)

美國FDA於2007年8月16日公布藥物安全資訊，不建議 entecavir（藥品名稱為 Baraclude®；貝樂克）用於治療「未接受高度活性反轉錄病毒藥物治療 (highly active antiretroviral therapy, HAART)」之B型肝炎病毒與愛滋病毒 (HIV) 共感染的病人，因為這樣病人可能對HIV核苷反轉錄酶抑制劑 (nucleoside reverse transcriptase inhibitor) 產生耐受性。

衛生署核准 entecavir 藥品之適應症為：「治療B型肝炎病毒複製跡象的成人慢性B型肝炎患者」，衛生署已督促藥品許可證廠商應儘速來更新藥品仿單，並將此藥物安全訊息轉知醫療人員，以使病患在接受B型肝炎治療同時不會影響到愛滋病毒的治療。

摘自：http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Baraclude%20DHCP_aug1607.pdf

3. 衛生署提醒醫師為病患處方抗凝血劑時應謹慎監視不良反應並應注意 CYP2C9 和 VKORC1 基因型的差異對於抗凝血劑有不同的反應 (2007年08月17日刊於ADR網站)

美國FDA於2007年8月16日公布將於抗凝血劑 warfarin（英文品名為 Coumadin®）的仿單中加強該藥品導致出血之不良反應警語之標示，該出血之不良反應常發生於用藥之初期，且與起始劑量高低有關，影響該藥品導致出血之不良反應的危險因子包括：國際標準化比值 INR > 4.0 或差異性高者、高齡 (> 65 歲)、有腸胃道出血史之病人、高血壓者... 等。研究進一步發現，CYP2C9 及 VKORC1 基因的差異將會使得病人對於 warfarin 抗凝血劑的反應不同，引起不可預期的出血反應。因此FDA建議為病患處方 warfarin 抗凝血劑前，利用基因檢測來評估該病患之起始治療劑量，以降低出血的不良反應發生。FDA也

強調雖然用藥前的基因檢測可以分辨出哪些是高危險群病患，但對於這些病患之精準的起始治療劑量仍需要進一步研究。

Warfarin 抗凝血劑是用於治療靜脈栓塞症，醫師在為病患處方該藥品之前通常會檢測病人的前凝血酶時間（prothrombin time, PT）並計算 INR（international normalized ratio）值，來評估起始治療劑量，儘管如此，因為影響因子太多以致於起始或治療劑量不容易評估，劑量不足無法有效溶解血栓，劑量太高又導致出血危及生命，因此使用該藥品應謹慎監督病人用藥後情形。至於國人的基因型態是否與美國人一樣，尚需進一步調查。摘自：<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/009218s105lblv2.pdf>

4. 衛生署提醒哺育母乳的母親不宜服用可待因（codeine）成分藥物（2007年08月22日刊於 ADR 網站）

美國FDA 於2007年8月17日發布用藥安全警訊，提醒正哺育母乳的媽媽不要服用含可待因（codeine）成分製劑，因為codeine進入人體後經由肝臟產生之酵素代謝成嗎啡（morphine）。影響可待因代謝的因素有很多，包括個人之基因差異性（genetic make-up），基因的變異性伴隨肝臟代謝酵素的活性不同，有些使得可待因在體內代謝的速度加快，進而增加嗎啡的血中濃度，倘若嬰兒喝了高濃度嗎啡的母乳，將導致嚴重不良反應發生致命的危險。

可待因是鎮咳或止痛製劑之主成分，常存在於緩解感冒之咳嗽症狀治療或鎮痛之用途藥品中。雖然個人基因之差異性影響可待因在體內的代謝速率，但哪些基因型態會增加可待因的代謝速率仍須進一步研究，因此衛生署呼籲正哺育母乳的母親，宜避免使用含可待因成分製劑，以降低不良反應之發生。

摘自：<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/codeine.htm>

5. 衛生署再次提醒：避免併用 ceftriaxone sodium 靜脈注射劑與含鈣溶液（2007年09月14日刊於 ADR 網站）

抗生素之ceftriaxone sodium（中/英文品名：芬靜脈注射劑/Rocephin®）因為與鈣不具相容性，若與鈣或含鈣溶液或含鈣產品併用，會產生calcium-ceftriaxone沈澱，特別容易沈澱在肺臟及腎臟引起嚴重不良反應，尤其是高膽紅素血症之新生兒（hyperbilirubinemia neonates）或早產兒不可給予該抗生素。衛生署曾於96.7.6發布新聞提醒醫師為病患處方ceftriaxone sodium注射劑時，不可與含鈣之溶液混合或併用，即使是使用不同輸注管也不行，倘因治療上之需要，也必須在注射ceftriaxone sodium 48小時之後才能再給予病患含鈣之溶液或其產品。同時函文予相關醫學會，請其轉知所屬會員該則藥物安全資訊。經查衛生署核准含 ceftriaxone sodium 成分藥品之最新仿單刊載有「ceftriaxone sodium 不可加入含鈣之溶液」。國外曾發生 ceftriaxone-calcium 產生沈澱之新生兒致死案例，雖未發生於成年人，惟此藥品不相溶性之風險將存在於所有年齡層病患，因此衛生署呼籲醫師為病患處方含 ceftriaxone sodium 成分藥品時宜謹慎小心避免與含鈣溶液併用，倘若治療上需要，也必須在使用 ceftriaxone sodium 之後 48 小時才可再給予含鈣溶液。

摘自：<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/ceftriaxone.htm>

二、醫材安全資訊

1. “紅喜”201+ 血糖測量儀器相關重要警訊 (2007年08月16日刊於ADR網站)

受影響醫材：HemoCue Glucose 201+ & HemoCue Glucose 201 RT Blood Glucose Measurement Systems

英國 MHRA 警訊摘要：高於22.2 mmol/L 血糖濃度之血液樣本，如果是在一空的透明小容器支架量測之後直接測量，可能顯示為”0”的讀值。廠商於2007年1月寫信告知受影響的使用者並於 2007年6月再通知他們此項問題；廠商已確認關於此問題之分析軟體的問題所在，並於 2007年1月起開使作軟體更新；廠商也對MHRA表明，將應舊型機使用者之要求進行軟體更新。

英國 MHRA 建議事項：

- 如果以該血糖測量儀取得讀值為”0”，請重新開機並再次量測檢驗值。
- 對於 2007 年 1 月以前購買的受影響之血糖測量儀機型，請與廠商聯繫軟體更新相關事宜。

國內處理情形：

- ◆ 經聯繫，國內廠商表示已通知使用單位注意上述情形，並遵照原廠指示進行相關作業。
- ◆ 目前國內僅一例相關醫材不良品通報事件。

摘自：

http://www.mhra.gov.uk:80/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2031932&ssTargetNodeId=365

國內藥物不良品回收事件

一、藥品回收事件

1. 衛生署說明有關抗愛滋病藥物 Viracept®含可能致癌物 EMS 之事件，衛生署已督促廠商回收完成 (2007年09月12日刊於ADR網站)

美國食品藥物管理局 2007 年 9 月 10 日發布新聞—基於歐盟於今年 6 月 6 日因羅氏大藥廠製造之部分批號 Viracept® (nelfinavir mesylate) 含過量可能致癌物 EMS(ethyl methanesulfonate)而全面回收所有批號藥品之事件，要求製造廠商(Pfizer 藥廠)訂定 Viracept® 含 EMS 之限量標準，並持續監控美國市售該藥品之 EMS 含量，以確認是否低於歐洲回收該藥品之 EMS 含量；並訂定孕婦及幼兒使用該藥品之規範。

甲磺酸乙酯(ethyl methanesulfonate; EMS)對人類可能有致癌的風險。動物實驗研究結果顯示，該成分具有致畸性，致基因突變及致癌性；目前並無相關人體臨床試驗之安全性資料，因此該成分對人體的影響並未明。

衛生署目前核准含該成分之藥品許可證共一張，為衛署藥輸字第 024295 號 維拉賽特膜衣錠 250 毫克 (Viracept Film-Coated Tablets 250 mg)，核准之適應症為「與抗轉錄病毒的核苷類似物合併使用，以治療受 HIV-1 感染的成人及兒童患者」；許可證持有者為羅氏大藥廠股份有限公司。

衛生署已於今年 6 月 7 日發布新聞飭請廠商儘速回收 Viracept®，並且督促醫療機構配合辦理進行回收，且羅氏大藥廠已全面回收完畢，並將於近期內進行銷毀。

摘自：

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/VIRACEPT_HCPLetter_9_10_07.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2007/viracept_hpc-cps_e.html

二、醫材回收事件

1. 美國 FDA 發布回收警訊之 AxSYM 系列試劑國內處理情形說明 (2007 年 08 月 08 日刊於 ADR 網站)

美國食品藥物管理局於 2007 年 3 月 2 日發布新聞，說明亞培公司之 AxSYM 系列體外診斷醫療器材，部分批號之試劑蓋子有缺陷，導致上機時試劑蓋子無法自動打開，儀器探針吸取試劑時，會因碰撞蓋子而毀損，原廠已開始進行產品回收作業。

經查，國內受影響之器材為衛署醫器輸字第 017544 號「亞培愛可信葉酸檢驗試劑組」，批號 47488M200，美商亞培股份有限公司台灣分公司已於 5 月初完成國內產品回收作業，目前國內無受影響之器材。

摘自：<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfRES/IVDRes.cfm?ID=52785>

2. 美國 FDA 發布回收警訊之 AxSYM Total β -hCG Reagent, IMx Total β -hCG Reagent 及 Total β -hCG Speciment Diluent 國內處理情形說明 (2007 年 08 月 08 日刊於 ADR 網站)

AxSYM Total β -hCG Reagent, IMx Total β -hCG 及 Total β -hCG Speciment Diluent 為人類絨毛膜性腺激素檢驗試劑組。美國食品藥物管理局日前發布新聞，說明部分批號產品之檢測值偏高，原廠已開始進行產品回收作業。

經查，受影響之產品為 AxSYM Total β -hCG Reagent List 7A59-21，批號：46329Q101, 47118Q101, 48063Q101, 48065Q101, 49341Q101, 49559Q101；AxSYM Total β -hCG Reagent List 7A59-22，批號：46329Q100, 47118Q100, 48063Q100, 48064Q100, 49341Q100, 49559Q100；IMx Total β -hCG Reagent，批號：46810Q100, 49118Q100, 49555Q100；及 Total β -hCG Speciment Diluent，批號：45033Q100, 46212Q100, 46776Q100, 47117Q100, 47619Q100，美商亞培股份有限公司台灣分公司已於 5 月初完成國內產品回收作業，目前國內無受影響之器材。

摘自：<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfRES/IVDRes.cfm?ID=5224>

3. 亞培設計師自動免疫分析儀二級回收事件 (2007 年 08 月 08 日刊於 ADR 網站)

FDA 於 2007 年 7 月 27 日發布，ARCHITECT i2000, i2000sr, c8000 (批號 8C89-01、3M74-01、1G06-01) 系列產品中用於體外診斷的處理模組，前述批號及其軟體版本，有四個軟體方面的問題，且裝置可能發生一個或一個以上問題：

- Architect 的 cSystem 檢定在使用 Spline 數學模式時會計算錯誤。
- 在系統組態項中，使用套件 (kit) 試劑執行對照組功能，無法正確的評估需求將標準品稀釋。

- 不論是自動列印或是手動列印，系統產生報告時偶爾會發生數據資料遺失的狀況。
- 臨床化學。

FDA 建議行動：2007年04月30日寄通知信給承銷商，請承銷商提供軟體故障的說明並且透過使用用戶的傳真回答，使其理解和完成改正。短期內待決的軟體升級、有效性和根源的確定。

國內處理情形：

- ◆ 經聯繫，亞培公司表示已針對上述問題提供相關矯正措施。
- ◆ 經聯繫，東研實業公司現正進行相關措施。
- ◆ 目前國內相關醫材不良反應及不良品通報事件。

摘自：<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfRES/IVDRes.cfm?ID=52233>
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfRES/IVDRes.cfm?ID=52234>
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfRES/IVDRes.cfm?ID=52235>

4. 亞培 m2000sp / m1000 全自動檢體處理系統回收事件(2007年08月08日刊於ADR網站)

FDA 於 2007 年 6 月 12 日已確認，Abbott m2000sp and m1000 儀器（型號 9K14-01、4J72-01）所使用之 DiTi (Disposable Tips)架的彈簧夾上，可能有鋒利的突出邊緣。在使用 m2000sp / m1000 儀器的 DiTi 架時，使用者被提醒要小心避免被其彈簧夾的鋒利突出邊緣傷害。

國內處理情形：

- ◆ 經聯繫，廠商表示已通知使用單位其注意事項。
- ◆ 目前國內無相關醫材不良反應及不良品通報事件。

摘自：<http://www.fda.gov/cber/recalls/m2000abb61207.htm>

衛生署呼籲各醫療院所密切注意已使用回收藥物不良品之病患，是否發生不良反應，請利用下列專線或網址通報藥物不良反應通報中心，通報專線 02-2396-0100，網站：www.adr.doh.gov.tw。

專題報導

Thiazolidinediones 之臨床效益與風險

蔡佩凌¹、蔡玉娟¹、蘇矢立²

財團法人彰化基督教醫院 藥劑部¹ 內分泌暨新陳代謝科²

審稿：林敏雄¹、陳昭姿² (¹國泰綜合醫院家醫科 主任、²財團法人辜公亮基金會和信治癌中心醫院藥劑科 主任)

前言

全世界現有超過1.5億的糖尿病患者，預估在2025年病患總數將會是現今的兩倍，約佔全球成人人口的5.4%。^{1,2}糖尿病為許多疾病之危險因子，如：心臟血管疾病、女性之大腸癌、胰臟癌、乳癌、子宮內膜癌及肝癌、男性之膀胱癌等，控制不佳易產生各種大、小血管病變。³根據我國95年十大死因統計糖尿病亦位居第四位，⁴所以積極的糖尿病治療更顯重要。早期口服降血糖藥僅限於sulfonylurea、metformin，1997年加入新一類之口服降血糖藥—Thiazolidinediones (TZDs)，讓不想施打胰島素的第2型糖尿病患者可有替代療法，隨之而來的是第一個TZD藥品 troglitazone出現嚴重肝毒性而

退出市場，⁵使得之後上市之TZD藥品，如 pioglitazone (Actos[®]) 和 rosiglitazone (Avandia[®]) 之藥品說明書的警語均提醒患者於服藥期間需適當的監測肝功能。近一、兩年的研究報告更指出TZDs可能會提高骨折、心臟疾病及癌症等風險，讓 rosiglitazone 全球之銷售量從2006年三個月高達9.75億美金跌至7.13億美元，此類藥品正面臨極大的挑戰。⁶

TZDs 簡介

PPAR (peroxisome proliferator activated receptor) 有三個異構體，即 α 、 β/δ 及 γ ，PPAR α 主要存在於肝臟、腎臟、心臟、肌肉；PPAR β/δ 主要存在於脂肪組織、巨噬細胞、肌肉及肝臟；PPAR γ 則廣泛分佈於組

織中。在臨床上可藉由作用於 PPAR 來治療某些代謝相關疾病，如調節 PPAR α 可用於治療高血脂症；作用於 PPAR γ 可治療第 2 型糖尿病。TZDs 為胰島素增敏劑 (insulin sensitizer)，主要的作用機轉是經由刺激細胞核表面接受器 PPAR γ ，增加脂肪細胞攝取游離脂肪酸、增加骨骼肌及脂肪組織攝取及促進葡萄糖利用，而達到降血糖的目的。目前美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 所核准上市的 TZDs 類之降血糖藥有 pioglitazone、rosiglitazone，此兩個藥品對血糖的控制有相似的效果，約可降低 0.5~1.5% 糖化血色素 (hemoglobin A_{1c}; HbA_{1c})，衛生署許可適應症為單一療法或與 sulfonylurea、metformin 類口服降血糖藥、胰島素合併使用以控制第 2 型糖尿病的血糖。PPAR γ 不僅作用於脂肪細胞而影響胰島素敏感性外，亦與血管之粥狀動脈硬化形成、腎臟及癌症相關。⁷

TZDs與心血管疾病之關係

在胰島素阻抗的病人，胰島素誘導的血管舒張功能 (insulin-mediated vasodilation) 變得較遲鈍，TZDs 可降低末梢血管的阻抗而達降壓效果，

如：一天服用兩次 4 mg rosiglitazone，可降低收縮壓 3.5 mmHg 及舒張壓 2.7 mmHg。但因其會造成體液滯留及末梢水腫的副作用，使得前負荷增加而造成心衰竭病人狀況惡化，若為紐約心臟協會 (NYHA) 分類第三級及第四級心臟衰竭患者不應使用此類藥品。⁸ 2007 年 8 月 15 日美國 FDA 更進一步指示，廠商應於藥品說明書加入黑盒子 (black box) 警示並提醒醫師有症狀之心臟衰竭病人不建議使用 pioglitazone 及 rosiglitazone，紐約心臟協會 (NYHA) 分類第三級及第四級心臟衰竭患者亦不應使用此類藥品。

PPAR γ 除了可加強胰島素的作用外，亦是一個參與脂肪代謝有關的轉錄因子，它透過清道夫受體 (scavenger receptors) CD36 及 B1，使 PPAR γ 調整氧化型低密度脂蛋白而達到穩定體內膽固醇，另外 PPAR α 、PPAR γ 均可活化脂蛋白脂解酵素 (lipoprotein lipase) 及肝 X 受體 α (liver X receptor- α)，進而促使三酸甘油脂的代謝及增加高密度脂蛋白。⁹ Pioglitazone、rosiglitazone 對血糖的控制有相似的效果。Pioglitazone 有部分 PPAR α 、加上 PPAR γ 的作用；而 rosiglitazone 只有 PPAR γ 效能，故

其對血脂的影響有些許不同。在 PROactive (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events) 研究顯示 pioglitazone 可降低血中三酸甘油脂、改善高密度脂蛋白及低密度脂蛋白與高密度脂蛋白的比率，¹⁰ 但在 rosiglitazone 研究中，卻發現其會增加高密度脂蛋白及低密度脂蛋白。¹¹ 另有研究指出比較 pioglitazone 與 rosiglitazone 治療的病人，pioglitazone 病人易有較大的低密度脂蛋白及可降低低密度脂蛋白的數量，但 rosiglitazone 卻反而會增加低密度脂蛋白的數量。¹² 今年五月新英格蘭醫學期刊的研究報告指出 rosiglitazone 會增加心臟病發作和心臟病有關之死亡風險，美國 FDA 隨即發出警訊並於 7 月 30 日召開諮詢會議(Advisory committee)公開評估討論關於 rosiglitazone 之心血管安全性，文中分析 42 個臨床試驗，大部分為約 6 個月的短期試驗且未有系統性或嚴謹的追蹤患者的心臟血管事件，在 14,237 患者中，試驗期間超過一年的病人僅有 1,243 例(8.7%)，其中服用 rosiglitazone 只有 716 例(5%)，因所納入統合分析試驗涉及的治療方式多樣化，包括單一療法、併用療法、安慰劑對活性成份、附加治療對起始治療等，彼此之間存在許多

異質性，無法利用統計的方法加以矯正，所以 rosiglitazone 會增加心血管疾病風險的議題，委員會認為仍需要有更長期的資料及需特別細分出有併用 insulin、nitrate、有心衰竭者及年紀較大之族群作分析，故其討論結果建議該藥品之臨床效益仍高於風險。¹³

TZDs與癌症之關係

根據 2007 年 6 月 21 日醫學期刊 BMC 的研究報告指出，女性糖尿病人服用 TZDs，會提高罹患癌症的機率。此研究為調查 Vermont Diabetes Information System 資料庫近九千名服用 TZD 的糖尿病人與罹癌的關係，隨機採樣並訪談 1003 人的臨床特徵，包括是否有任何癌症病史。¹⁴ 結果發現使用 TZD 會使罹癌機率增加 59%，尤其是女性服用 TZD 比不服用的罹癌機率多出一倍以上，但病人也可能存在有回憶性偏差(recall bias)。¹⁴ 且在同年發表的藥物流行病學及安全性期刊，分析美國 IHCIS (Integrated Healthcare Information Services) 資料庫中 126,971 名服用降血糖藥品之糖尿病患，其服用 TZD 與非服用 TZD 降血糖藥品(如：其它口服降血糖藥、胰島素)對罹患直腸癌、前列腺癌及乳癌的影響，結果發

現使用 TZD 與非服用 TZD 降血糖藥品相比，並未有較高的罹癌(結腸癌、前列腺癌及乳癌)機率。¹⁵ PPAR- γ 在腫瘤扮演抑制者、促進者角色，其在結腸癌、前列腺癌及乳癌有抗增生之作用，但 TZDs 卻會促使結腸腺瘤病(adenomatous polyposis coli, APC)突變基因生長。⁷ 所以，無論是從基礎研究至臨床資料庫研究，TZDs 與癌症的關係尚未有定論，仍需更多且更嚴謹長期追蹤的研究來證實。

TZDs與肝毒性

1997年3月第一個TZD藥品：trosglitazone 於美上市，上市後6個月發生第一起肝衰竭案例，之後陸續出現肝衰竭案例，使得廠商在1997年12月1日建議此藥須於治療開始及治療後的前六個月，每月作肝功能監測。但即使有監測機制，其在上市後36個月，因會導致2%患者肝指數異常，1/50000人會造成嚴重、不可逆的肝衰竭，trosglitazone 於是在2000年黯然退出市場。⁵ 後繼的TZD類藥品：pioglitazone、rosiglitazone，在上市前後之試驗結果並無證據顯示會引起肝毒性或使ALT值上升，但基於前車之鑑，此兩藥之仿單均註明患者

應於開始治療及治療第一年內，每兩個月及一年後，須定期作肝功能檢查。倘若肝功能指數ALT大於正常值上限的2.5倍或患有活動性肝疾病時，應停止使用該類藥品。

TZDs與骨折

FDA於今年分析兩項藥品上市後臨床研究資料顯示 (A Diabetes Outcome and Progression Trial, ADOPT ; Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events, PROactive)，發現女性患者使用 rosiglitazone 或 pioglitazone 相較於對照組有較高的骨折發生率，其骨折部位不同於停經後婦女因骨質疏鬆導致骨折的部位(髖部及脊椎)，而多發生於遠側上肢(前臂、手和手腕)或遠側下肢(腳、踝、腓、脛)，男性則沒有此現象。可能與幹細胞分化時受到PPAR γ 影響，往脂肪細胞發展，而減少同源的骨樑細胞的成長有關。因此FDA發佈TZD類的藥物安全警訊：醫療照護者投予TZD類藥物治療第2型糖尿病女性患者時，應顧及該藥品可能引起骨折的危險性。^{16,17}

台灣 TZDs不良反應通報案件分析

分析迄 96 年 8 月通報至全國不良反應中心通報中心的相關案例，因藥品 pioglitazone 與 rosiglitazone 通報相關案件共 49 件，排除通報資料無評估其相關性、無不良反應內容共 2 件，分別為 pioglitazone 18 件，rosiglitazone 29 件。Pioglitazone 通報案件男性、女性各 9 件，平均年齡 53.3 ± 10.6 歲，發生的不良反應依序為水腫 11 例、肝功能異常 3 例、頭暈 2 例等；rosiglitazone 通報案件男性 41.4%、女性 58.6%，平均年齡 53.3 ± 13.8 歲，發生的不良反應共 32 例依序為影響肝功能 11 例、水腫 9 例、頭痛 2 例等。以發生時嚴重度區分重度、中度、輕度，pioglitazone 中度 4 例(2 例肝功能異常，1 例視力模糊，1 例過敏性反應)、輕度 10 例(8 例水腫)，無法判定 4 件。Rosiglitazone 重度 2 件(1 例肝毒性、1 例低血糖)、中度 11 例(1 例水腫、8 例肝功能異常)、輕度 12 例(8 例水腫)，無法判定 4 例。不良反應發生以水腫及影響肝功能佔最多，水腫多為輕度不良反應，影響肝功能嚴重度多為中至重度。

結語

TZDs 口服降血糖藥對第 2 型糖尿病的治療是非常重要的之一環，讓病人有更良好的控制，並延緩進入注射胰島素的時程。但同時其安全性亦不斷的被報導。Troglitazone 因肝毒性下市，使得其後上市的同類 TZDs 藥品：pioglitazone、rosiglitazone 需監測肝功能，2007 年 FDA 陸續要求 TZDs 藥品加上警語，如：增加女性患者骨折發生率、心衰竭患者不應使用及 rosiglitazone 有增加缺血性心臟病之風險。但也不能因噎廢食，亦需考量臨床效益，2000 年美國心臟病醫學會正式將糖尿病視同已得過冠狀動脈心臟病，糖尿病患因心血管之死亡率相當於已發生過一次心肌梗塞之非糖尿病患，所以有時在臨床上判定是藥品或糖尿病本身所造成的心臟疾病是較難釐清其相關性的，此時就有賴於臨床試驗安全性資料的分析及上市後不良反應的通報，才能有效的偵測危險訊息。同時呼籲臨床醫師為第 2 型糖尿病人開立 TZD 處方時，應謹慎評估其用藥風險與效益，並做必要之監測，對於藥品不良反應應立即通報，以保障病人之用藥安全。

參考資料：

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
2. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414-1431.
3. Schiel R, Beltschikow W, Steiner T, Stein G. Diabetes, insulin, and risk of cancer. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2006;28:169-174.
4. 行政院衛生署統計資訊網，
<http://www.doh.gov.tw/statistic/data/衛生統計叢書2/95/上冊/index.htm>
5. Henney JE. Withdrawal of troglitazone and cisapride. *JAMA* 2000;283:2228.
6. FDA to ask if Avandia should stay on market. available at:
<http://www.medscape.com/viewarticle/560554>.
7. Lehrke M, Lazar MA. The many faces of PPAR- γ . *Cell* 2005;123:993-999.
8. Wang C-H, Weisel RD, Liu PP, et al. Glitazones and heart failure: critical appraisal for the clinician. *Circulation* 2003;107:1350-1354.
9. Brewer HB. High-density lipoproteins: a new potential therapeutic target for the prevention of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:387-391.
10. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-1289.
11. Phillips LS, Grunberger G, Miller E, et al. Once- and twice-daily dosing with rosiglitazone improves glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:308-315.
12. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005;28:1547-1554.
13. FDA Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee, 30 July 2007. available at:
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4308b1-02-fda-backgrounder.pdf>
14. Ramos-Nino ME, MacLean CD,

- Littenberg B. Association between cancer prevalence and use of thiazolidinediones (TZDs): results from the Vermont Diabetes Information System. *BMC Medicine* 2007;5:1-16. available at: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/5/17>
15. Koro C, Barrett A, Qizilbash N. Cancer risks in thiazolidinedione users compared to other anti-diabetic agents. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2007;16:485-492.
16. Clinical trial observation of an increased incidence of fractures in female patients who received long-term treatment with Avandia[®] (rosiglitazone maleate) tablets for type 2 Diabetes Mellitus. available at: http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Avandia_GSK_Ltr.pdf
17. Observation of an increased incidence of fractures in female patients who received long-term treatment with Actos[®] (pioglitazone HCl) tablets for type 2 Diabetes Mellitus. available at: www.fda.gov/medwaTCH/safety/2007/Actosmar0807.pdf

藥物安全簡訊歡迎各界踴躍投稿！

凡與藥物安全相關主題之研究著作、病例報告、臨床觀察或綜合論述，均歡迎各界人士與所有醫療同業人員共同分享。來稿請寄：

100 台北市中正區羅斯福路一段 32 號 2 樓 藥物安全簡訊 編輯組收
請洽：(02) 2396-0100 分機 208 或 E-mail 至：adr@tdrf.org.tw

專題報導

臺灣藥物不良反應為腎毒性之案例分析

蘇純慧^{1,2}、謝右文^{1,3}、高純琇⁴、顏秀瓊¹

¹財團法人藥害救濟基金會、²全國藥物不良反應通報中心、³中國醫藥大學附設醫院藥劑部、
⁴財團法人醫藥品查驗中心，

審稿：林敏雄（國泰綜合醫院家醫科 主任）

前言

藥物造成的腎臟疾病 (drug induced renal disease) 或腎毒性 (Drug Induced Nephrotoxicity, DIN) 為多種診斷或治療用藥品較常見的副作用之一。藥物造成的腎臟疾病症狀包括：酸鹼失調、電解值不平衡、尿液沈澱物異常、蛋白尿、尿中白血球過多 (pyuria)、以及血尿 (hematuria) 等。例如，低血鉀與低血鈉為 aminoglycoside 抗生素類與利尿劑常見的不良反應之一。¹ 在檢驗數值方面，藥物導致的腎臟疾病最常見的表現是因降低腎絲球過濾率，而造成血清肌酸酐 (Scr) 與尿素氮 (BUN) 的濃度增加。通常藥品的腎毒性是可逆性的，在停止使用可疑藥品後，腎功能應可回復，但也可能造成慢性或末期腎衰竭。²

文獻探討

在所有藥品副作用中，腎毒性大約佔 7%，並且造成住院中急性腎傷害的比例約為 8 至 60%。^{3,4,5} 而 aminoglycoside 類抗生素、顯影劑、非類固醇抗發炎藥 (NSAIDs)、腎素轉化酶抑制劑 (ACEI) 與利尿劑等，皆為常見之可疑藥品。其中，非類固醇類發炎藥品的腎毒性因使用廣泛，有報告指出，在使用此類藥品的第一個月，病患因急性腎衰竭而導致住院的風險增加四倍。危險因子包括男性大於 65 歲、高劑量、心血管疾病、近期非因腎臟疾病住院、以及併用其他具腎毒性之藥品者。⁶ 腎素轉化酶抑制劑也與暫時急性腎衰竭有關，長期使用免疫抑制劑，如 cyclosporin 或 tacrolimus，以及麻醉藥品之併用與濫

用，都有造成間質性腎炎(interstitial nephritis)的報告。

一般而言，藥物導致的腎毒性是指，當原 Scr<2 mg/dL 的病患使用藥物後，其 Scr 增加 0.5 mg/dL，或是原 Scr>2 mg/dL 病患的 Scr 增加 30%。尿量減少通常是腎毒性的早期徵象，尤其是因使用顯影劑、NSAID 與 ACEIs 所造成。門診病患因服藥後導致的嚴重腎功能不全，常見的症狀為全身無力、食慾不振、噁心嘔吐、或者體液增加(呼吸困難或水腫)。²

目前已知具有腎毒性的藥品整理如表一。藥物導致腎臟傷害的機制有數種方式，以下大約簡略介紹：(1) 血管收縮：是免疫抑制劑 calcineurin inhibitors 與血管收縮素(vasopressors) 具腎毒性的主要機制。(2) 改變腎絲球的血液動力平衡(hemodynamics): 腎絲球的血液灌流量減少與血壓的降低，造成腎絲球過濾率不足，為 NSAIDs、ACEIs 與腎素 II 受體抑制劑(Angiotensin II receptors blockers, ARBs)造成腎臟傷害的機制。(3) 腎小管細胞毒性:此類藥品造成腎毒性大多與劑量有關，例如，aminoglycosides(AMG)、amphotericin

B、cisplatin、calcineurin inhibitors (cyclosporin 與 tacrolimus)、methotrexate、antiretrovirals、顯影劑等。(4) 腎間質腎炎: 與過敏反應有關，與劑量無關，通常在使用藥物後三至五天發生。Beta-lactams、quinolones、rifampicin、macrolides、sulfonamides、diuretics (thiazides 與 loop diuretics)、anticonvulsants、ranitidine、allopurinol、antivirals 等藥品皆曾有造成過敏性間質性腎炎的報告。(5) 結晶沈澱: acyclovir、sulfonamide、methotrexate、indinavir 等藥品因影響尿液之 pH 值，而造成部分物質結晶沈澱。化學治療後，也可能因腫瘤溶解症候群(tumor lysis syndrome) 導致尿酸或磷酸鈣的沈澱。(6) 血栓阻塞: Mitomycin C、warfarin、thrombolytic agents 等皆有因血栓阻塞腎臟血管，而傷害腎臟的報告。(7) 滲透壓性腎炎: 高滲透壓藥物，如高劑量 mannitol 與免疫球蛋白等，會降低腎絲球過濾率。(8) 肌肉溶解症: 降血脂藥品 statins 造成肌肉溶解症時，多會造成腎臟傷害。⁵

表一、具腎毒性之藥品²

抗生素類	非類固醇抗發炎藥
Aminoglycosides (gentamicin, amikacin etc.)	Indomethacin
Amphotericin B	Naproxen
Aztreonam	Ibuprofen
Penicillins	Piroxicam
Cephalosporins	Ketoprofen
Ethambutol	Diclofenac
Quinolones (Ciprofloxacin)	Ketorolac
Rifampin	腎素轉化酶抑制劑
Sulfonamide	Captopril
Sulfamethoxazole- trimethoprim	Enalapril
Tetracyclines	Ramipril
Vancomycin	腎素 II 受體抑制劑
抗病毒類	Irbesartan
Acyclovir	Losartan
Indinavir	Valsartan
利尿劑	Telmisartan
Acetazolamide	抗癌用藥
Amiloride	Cisplatin
Chlorthalidone	Carboplatin
Furosemide	Mitomycin C
Thiazides	其他
神經與精神用藥	Acetaminophen
Carbamazepine	Allopurinol

Lithium	Aspirin
Phenytoin	Caffeine
Valproic acid	Contrast media
免疫抑制劑	Glyburide
Azathioprine	Intravenous immunoglobulin
Cyclosporin	Mannitol
Methotrexate	Ranitidine
Tacrolimus	Warfarin
OKT3	

表二、通報資料庫中與腎毒性有關之前 10 名不良反應

排名	PT term	frequency	%
1	Renal failure acute	129	26.17
2	Renal impairment	53	10.75
3	Renal failure	49	9.94
4	Dysuria	43	8.72
5	Haematuria	40	8.11
6	Urinary retention	33	6.69
7	Oliguria	14	2.84
8	Nephropathy toxic	8	1.62
9	Pollakiuria	7	1.42
10	Urinary incontinence	6	1.22

表三、不良反應與腎毒性有關的通報案件其可疑藥品之前 10 名

排名	Generic name	frequency	%
1	Gentamicin	59	9.05
2	Vancomycin	24	3.91
3	Warfarin	20	3.26
4	Amphotericin B	20	3.26
5	Ciclosporin	17	2.77
6	Amikacin	12	2.12
7	Cisplatin	11	1.79
8	Rifampicin	9	1.47
9	Sulfamethoxazole and trimetoprim	9	1.47
10	Ketorolac	9	1.47

研究目的

多種具有潛在腎毒性的藥品，例如 NSAIDs、ACEIs 與 aminoglycosides 類，多為醫療人員熟知。在臺灣的藥物不良反應通報案件中，是否呈現類似資料型態，值得做深入探討。

資料來源

本研究收集 90 年至 96 年一月臺灣全國藥物不良反應通報案件共 17,466 筆。每件通報案例經中心藥師評估後，共含四個可疑藥品與三個不良反應。可疑藥品以 Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) 碼譯碼，不良反應則是以 Medical Dictionary

for Regulatory Activities Terminology Coding System (MedDRA) 做為譯碼工具，譯碼層級包含 System organ class (SOC) 與 Preferred terms (PTs)。分析項目還包含不良反應後果、嚴重度、以及相關性的判定。

自 26 種 SOC 分類中，選取不良反應包含 "Renal and urinary disorders" 的 SOC 的通報案件，以及 PTs 為 BUN 或 Scr 增加的不良反應通報案件，共 453 筆(2.6%)。

分析結果

在 453 筆案件中，與腎毒性有關的不良反應共 493 個，包含 59 種，通報第一位為 renal failure acute (26%)，其次為 renal impairment (10.8%) 與 renal failure (10%)。排名前 10 名之不良反應種類詳列於表二。可疑藥品共 641 個，包含 224 種藥品，通報排名第一位的藥品為 gentamicin (9%)，其次為 vancomycin (3.9%) 與 warfarin (3.3%)。排名前 10 名之藥品詳列於表三。

不良反應後果，以「其他」佔最多(34.7%)，其次為「需做處置以防永久性傷害」(25.8%) 與「導致病人住院」(19.7%)。在不良反應嚴重度分析，以

「中度」佔最多(59.4%)，其次為「重度」(17.4%)與「輕度」(16.6%)。詳見表四。

表四、後果嚴重程度與相關性分析

疑似ADR導致後果	案件數 (%)
死亡	16 (3.53)
危及生命	26 (5.73)
導致病人住院	89 (19.65)
造成永久性殘疾	3 (0.66)
延長病人住院時間	45 (9.93)
需作處置以防永久性傷害	117 (25.83)
先天性畸形	0 (0)
其他	157 (34.65)
嚴重度	
輕度	75 (16.56)
中度	269 (59.38)
重度	79 (17.44)
無法評估	30 (6.62)
相關性	
確定	16 (3.53)
極有可能	190 (41.94)
可能	182 (40.18)
存疑	28 (6.18)
不相關	6 (1.32)
資料不全	9 (1.97)
無法評估	22 (4.86)
總計	453

在相關性分析結果，此 453 筆通報案件其中「確定」佔 16 筆(3.5%)、190 件(42%)為「極有可能」，182 件(40.2%)為「可能」，28 筆(6.2%)為「存疑」，「無法判斷」、「資料不全」與「不相關」共佔 37 筆(8.15%)。詳見表四。

討論

Gentamicin 為最常被通報造成腎臟傷害的可疑藥品，而同屬於 AMG 類的抗生素還有 amikacin、netilmicin 與 isepamicin 等，造成不良反應與腎臟傷害有關的通報案例共有 75 件(16.6%)。AMGs 造成腎毒性的的機率在 1.6~58%，因對毒性的定義差異和不同種類的 AMG 而有統計上的差距。⁷ 當 AMG 對腎臟造成傷害，通常是在開始用藥後的 6~10 天看到病患 Scr 數值的上升，非寡尿型，其尿量仍可在一天 500 毫升以上。因腎臟開始無法維持電解質平衡，血中的鎂鉀離子濃度可能會降低。一般 AMG 造成的腎衰竭多為輕微，但也可能嚴重甚至需要洗腎。有些腎衰竭的發生可能在 AMG 停藥之後。高血中濃度、脫水、敗血症、缺血以及併用具

表五、Aminoglycoside 類抗生素腎毒性之潛在危險因子^{2,7}

劑量	病患本身的情況
總累積劑量大	已有腎功能不全之病史
長時間使用	高齡
最低點濃度超過 2mg/L (Gentamicin) 最低點濃度超過 10mg/L (Amikacin)	營養不良
短期內使用不同 AMGs	休克
同時併用其他腎毒性藥品	格蘭氏陰性菌血症
Vancomycin	肝臟疾病
Cephalosporin	低血中白蛋白
Amphotericin B	阻塞性黃疸
Ciclosporin	脫水
Cisplatin	血中鉀鎂不足
Lithium	酸血症
Diuretics	

腎毒性藥品等因素，會增加 AMGs 產生腎臟傷害的機率。^{2,7} 造成 AMGs 腎毒性的危險因子，整理於表五。

AMG 的療效濃度依賴性 (concentration-dependent) 且為需要療劑監測之抗生素，最高血中濃度若不足，殺菌效果不佳，若谷底濃度過高，則易造成不良反應的發生。在 75 件可疑藥品含 AMG 的案件中，僅有 11 筆 (14.7%) 案件有偵測並提供血中濃度，又其中的 5 筆案件的血中濃度超過建議濃度。因此儘管血中濃度於安全範圍內，仍須小心腎臟傷害的發生。其他的 64 筆 (85.3%) 的通報案

件，並未提供 AMG 的血中濃度數據，一般而言，此類案件可能多未偵測濃度。有報告指出，腎功能正常的病患使用 AMG 時監測血中濃度並非絕對必要，血中濃度的數值也無法保證治療效果。⁹ 然而，因不同病患對於同種藥品有動力學上的差異，而且受併用藥品等因素影響，於使用 AMG 可能較易發生腎毒性的病患，應在使用此類藥品後達穩定狀態時 (第二天) 偵測其藥品血中濃度，並且在使用期間 (約 2~4 天)，定期監測病患之腎功能指數，如 Scr。²

併用腎毒性藥品為另一個容易加重 AMG 腎毒性的因素。在 75 件可疑藥品含 AMG 的案件，其中 63 筆 (84%) 皆併用其他腎毒性藥品，若依照併用藥品分類，併用 cephalosporin 抗生素的案件共 35 筆，併用 vancomycin 的案件有 9 筆，併用利尿劑的案件有 10 筆。因 AMG 類抗生素主要對革蘭氏陰性菌才具殺菌力，對於革蘭氏陽性菌的感染，大多與 cephalosporin 類抗生素併用，加強 cephalosporin 的殺菌效果。因此 AMG 極少單獨治療感染，併用其他抗生素難以避免。當在嚴重感染的情況下，vancomycin 與 gentamicin 的合用在臨床上是常見的治療方式。曾有文獻指出併用 vancomycin 與 gentamicin，其發生腎毒性的機率較單獨使用 vancomycin 時增加 13% ($p=0.01$)，比單獨使用時 gentamicin 增加 4% ($p=0.05$)。¹⁰ 尤其在肌肝酸廓清率 (Clcr) 小於 40 mL/min、病患年齡大於 65 歲、以及 gentamicin 的谷底濃度大於 1.5 mg/mL 時，更易造成腎臟傷害。¹¹

當病患之 Scr 在使用 AMG 的期間增加大於 0.5 mg/dL，則應停止使

用或調整 AMG 的使用劑量與頻率。盡量避免與其他腎毒性藥物的併用，維持病人適當的水分。嚴重腎衰竭時可能需要血液透析，通常在停藥後腎功能會逐漸恢復。²

Vancomycin 為造成腎毒性藥品的可疑藥品第二位，但文獻上指出，單獨使用 vancomycin 極少造成腎臟傷害，除非併用如 AMG 類抗生素等腎毒性藥品才會增加腎臟功能異常的發生風險。¹¹ 有少數案例報告，是因 vancomycin 導致間質性腎炎，可能源自於病患對 vancomycin 有過敏體質¹²⁻¹⁵。在 24 筆可疑藥品含 vancomycin 的通報案例中，併用 AMG 的案件佔 9 筆，併用 amphotericin B 有 3 筆案例。Vancomycin 為時間依賴性 (time-dependent) 的抗生素，同樣需要療劑監測。在 24 筆案件中，共有 7 筆 (29.2%) 通報按件有提供 vancomycin 的血中濃度數值，其中 5 筆案件的血中濃度遠超過一般建議濃度。雖然 vancomycin 的劑量或血中濃度與腎毒性的發生，不像 AMG 有文獻證明其相關性，然而，適當的偵測 vancomycin 的血中濃度，應該有利

於醫療人員調整劑量與頻率，確保治療效果與避免副作用的產生。

Warfarin 為造成腎毒性藥品的可疑藥品第三位，通報案件共 20 筆，所導致的不良反應皆為「血尿」(hematuria)。抗凝血劑造成病患凝血功能異常，增加出血機率，為藥理作用過度導致的可預期不良反應。

非類固醇類抗發炎藥(NSAID)亦為常見造成病患腎功能異常的藥物。NSAID 為常用的成藥與指示用藥，安全性高且使用廣泛，但在不當使用下，過量服用仍有會造成腎臟傷害的可能性。在 453 件不良反應有關腎臟傷害的案例中，63 筆(10.3%)案件的不良反應包含 NSAID 類藥物，最常被通報的 NSAID 是 ketorolac (9 件)，其次是 diclofenac(7 件)與 naproxen(5 件)，而選擇性 COX-2 抑制劑的案例共有 12 筆。NSAID 導致的腎衰竭通常發生在開始使用的幾天內，尿量減少和鈉濃度降低為常見的症狀。²注射 ketorolac 可能造成短暫的腎功能不足，甚至在單一劑量給予後也可能發生。¹⁶ NSAID 造成的腎衰竭容易發生在本身就有腎臟功能不全、肝臟疾病、心臟衰竭、脫水、

或罹患紅斑性狼瘡的病患。另外，同時併用導致腎臟血管灌流量不足的藥物亦增加腎臟傷害的風險，因此，併用多種 NSAID 與 ACEI 或 ARB 藥物應盡量避免。²

除了西藥造成的腎臟傷害，中草藥的使用亦為造成臺灣洗腎人口眾多的原因之一。根據 2005 年中央健保局依照美國腎病研究組織報告指出，台灣每年新增尿毒症比率(發生率)，為每百萬人口有三百五十二人，高居全球第一位。¹⁷學界推測應在於不當用藥醫療行為，臺灣民眾常服用顧腎的民俗偏方，往往造成腎臟負擔。

根據 WHO 統計，75%的全球人口，尤其在開發中國家，將各國傳統草藥視為維持健康之需求品。近年來西方國家對於傳統草藥的使用亦逐年增加，如美國傳統草藥之市場需求在 1994 年自 1.6 兆美金，至 1998 年已增加至 3.9 兆美金，便可見一斑。然而草藥所含成分在長期與大量使用下是否會對人體造成危害，仍是一項重大社會問題。¹⁸

文獻中最常提到因使用草藥而造成腎臟毒性的地區是非洲南部，統計

指出 35%的急性腎衰竭案例是因使用傳統草藥。目前草藥最為人所知造成腎臟毒性的便是含有馬兜鈴酸 (aristolochic acid)的廣防己，2000 年 FDA 已全面禁止含有馬兜鈴酸之產品進口。衛生署亦於 92 年 11 月 4 日公佈禁用五種含馬兜鈴酸的中藥材包括：廣防己、青木香、關木通、馬兜鈴、天仙藤。其他已知可能造成腎臟異常之草藥還包括甘草、蟬翼木等，甘草因其成份具有 pseudo-hyperaldosteronism 的作用會造成水鈉滯留、低血鉀等，因此不建議使用超過 4~6 個月。另外草藥可能含有的非類固醇抗發炎藥與重金屬，如鉛、砷、汞等，都可能對腎臟造成危害。

結論

一般在正常使用下，儘管是腎毒性高的藥品，在適當的預防和監控下，仍可避免藥品對於腎臟的傷害。提高醫療人員對於藥品副作用的警覺和改變民眾不當的用藥習慣，應可降低藥物副作用的產生。

參考文獻

1. Choudhury D, Ahmed Z. Drug-induced nephrotoxicity. *Med Clin North Am* 1997;81:705-717.
2. Nolin TD, Abraham PA, Matzke GR. Drug-induced renal disease. In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Prose LM, editors. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 889~909.
3. Leape LL, Brennan TA, Laird N, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard medical practice study II. *N Engl J Med* 1991;324:377-384.
4. Davidman M, Olson P, Kohen J, et al. Iatrogenic renal disease. *Arch Intern Med* 1991;151:1809-1812.
5. Schetz M, Dasta J, Goldstein S, Golper T. Drug-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11:555-65
6. Gutthun Sp, Rodriguez LAG, Raiford DS, et al. Non-steroid anti-inflammatory drugs and risk of hospitalization for acute renal failure. *Arch intern Med* 1996;156:2433-2439.
7. Slaughter RL, Cappelletty DM. Economic impact of aminoglycoside toxicity and its prevention through therapeutic drug monitoring. *Pharmacoeconomics* 1998;14:385-394.
8. Rougier F, Claude D, Maurin M, etc. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Curr*

- Drug targets infect Disord. 2004;4:153-62.
9. Briggs GG, Ambrose P, & Nageotte MP: Gentamicin dosing in postpartum women with endometritis. Am J Obstet Gynecol 1989; 160:309-313.
 10. Goetz MB, Sayers J: Nephrotoxicity of vancomycin and aminoglycoside therapy separately and in combination. J Antimicrob Chemother 1993; 32:325-334
 11. MICROMEDEX(R) Healthcare Series [computer program] volume 124. USA Thomson. MicroMedex; 2007.
 12. Bergman MM, Glew RH, & Ebert TH: Acute interstitial nephritis associated with vancomycin therapy. Arch Intern Med 1988; 148:2139-2140.
 13. Marik PE & Ferris N: Delayed hypersensitivity reaction to vancomycin. Pharmacotherapy 1997; 17:1341-1344.
 14. Michail S, Vaiopoulos G, Nakapoulou L, et al: Henoch-Schoenlein purpura and acute interstitial nephritis after intravenous vancomycin administration in a patient with a staphylococcal infection. Scand J Rheumatol 1998; 27(3):233-235.
 15. Wai AO, Lo AM, Abdo A, et al: Vancomycin-induced acute interstitial nephritis. Ann Pharmacother 1998; 32:1160-1164.
 16. Schoch PH, Ranno A, North DS. Acute renal failure in an elderly woman following intramuscular ketorolac administration. Ann Pharmacother 1992;26:1233-1236.
 17. 中央社 2006-06-18 新聞-探討新國病腎病系列一 (中央社記者陳清芳台北十八日電)。
 18. Bagnis CI, Deray G, Baumelou A, etc. Herbs and the kidney. Am J Kid Dis. 2004;44:1-11.

專題報導

安眠藥副作用通報之藥品分析

李美利、陳本源

臺中榮民總醫院藥劑部

審稿：張景瑞¹、吳如琇²（¹國泰綜合醫院精神科 主任、²前台大醫院藥劑部 組長）

前言

隨著時代進步，生活壓力增加，失眠症發生機率日趨上升。開發中國家有近乎 35% 人們為失眠所苦¹。對於安眠藥的需求自 2000 年迄今已增加了 60%。然而因服用安眠藥發生副作用的通報案例也日益增加。因此美國食品藥物管理局(FDA)於 2007 年 3 月 14 日提出警告：13 種醫師處方安眠藥，服用後會發生不尋常的夢遊現象。FDA 經過近一年研究，認為夢遊副作用未嚴重到需要禁售安眠藥的程度，但有必要對這種藥品加註新警語。我國衛生署也宣布跟進，共有七種成分、五十九種安眠藥將加註新警語。針對此藥物副作用進行臺灣案例通報之分析，得以瞭解國人服用此類安眠藥之安全性。

通報資料分析

ADR 通報中心，截至 2007 年 5 月接獲通報案例中，zolpidem 103 件、zopiclone 8 件、flurazepam 2 件、triazolam 5 件、estazolam 20 件、而 butabarbital、secobarbital 與 zaleplon 無案例通報。²FDA 報告中 zolpidem 發生案例較多與臺灣 ADR 通報中心接獲案例較多相同，佔 74.6%；其類似藥品 zopiclone 佔 5.8% 相對地較少。因有些資料記載不完整，最後納入分析之有效資料：zolpidem 減為 100 件、estazolam 減為 18 件，總件數為 133 件。有 49 件為男性（36.8%）、84 件為女性（63.2%）。在 15-64 歲成人有 68 位（51.1%）、65 歲以上老年人 63 位（47.4%），另 2 件（1.5%）無法得知年齡。

依不良反應結果分析：有一例為 71 歲死亡案例，病人於治療肺炎期間服用 alprazolam 及半顆 zolpidem 即發

表一、通報個案基本資料表

變項名稱	個案數 n=133	百分比 (%)
通報者		
藥師	95	71.4
醫師	21	15.8
護理師	8	6
其他醫療人員	5	3.8
未註明	4	3
性別		
男性	49	36.8
女性	84	63.2
年齡		
15-64 歲	68	51.1
≥65 歲	63	47.4
未註明	2	1.5
服藥期間		
一天內	65	48.9
一星期內	31	23.3
超過一星期	37	27.8
併用其他各式各樣藥物		
有併用藥物	82	61.7
無併用藥物	51	38.3

生猝死；另有 3 例 (3%) 危及生命，一例為服用 triazolam，兩例為服用 estazolam，皆為藥物過量自殺案例；因服用此類安眠藥不良反應造成病人住院者，有 12 例 (9%)；3 例 (1.5%) 延長住院時間；22 例 (16.6%) 需作處置以防止永久性傷害；其中高達 93 例 (69.9%) 未做處置交代，列為其

他選項，可能與多為停藥後即可改善之神經、精神系統副作用相關，所以較多未加以處置。

依資料分析，案例發生副作用之服藥期間長短：於只服用一次或一天內發生者為最多 65 例 (48.9%)；其次為一星期內發生者 31 例 (23.3%)；其餘為服藥超過一星期者 37 例 (27.8%)。可見會發生副作用者在短期內即有異常行為表現。此結果與新型安眠藥物具有較短之半衰期 (zolpidem 2.4 小時；zopiclone 5 小時) 應有相關性。¹ 進一步探討是否併用其他各式各樣藥物，有併用者 82 例 (61.7%)；無併用其他藥物者 51 例 (38.3%)，單純由安眠藥物引起之副作用通報即有三分之一以上，與文獻報告此類藥物本身即具有中樞神經系統相關之副作用符合¹。所有收集案件基本資料表列於表一。

討論

Zolpidem、zopiclone 類藥物文獻報告之副作用：腸胃道方面：噁心、嘔吐 (7%)，骨骼肌系統：肌肉酸痛 (4%)，中樞神經系統：昏眩 (12%)、頭痛 (19%)、夢遊 (15%) 皆大於 10%，神經系統之譫妄、幻

表二、通報個案不良反應症狀分析表

藥物	zolpidem	zopiclone	flurazepam	triazolam	estazolam	total(%)
夢遊	33	1	1	2	2	39(20.5)
神經系統	33	3	1	4	15	56(29.5)
精神系統	49	2	0	1	2	54(28.4)
皮膚症狀	3	1	0	0	0	4(2.1)
全身性反應	4	0	0	1	2	7(3.7)
腸胃道系統	12	0	0	0	2	14(7.4)
心血管系統	2	0	0	0	1	3(1.6)
其他	7	3	0	0	3	13(6.8)

覺、失憶發生率低於 10%。³ 以通報案件發生之副作用症狀總數 199 次資料分析，可以明顯發現中樞神經系統之夢遊發生 39 次 (19.6%)，昏眩、頭痛症狀有 56 件 (28.2%)，精神症狀有 54 件 (27.2%)；皮膚上之紅疹或全身反應有 12 件 (6%)，腸胃道方面噁心、嘔吐 14 件 (7%)，所有不良反應症狀分析，表列於表二。整體副作用症狀與歐美文獻相比較，夢遊之比例偏高，其中服用 zolpidem 有 33 件與通報件數較多有關、zopiclone 有 1 件、flurazepam 有 1 件、triazolam

有 2 件、estazolam 有 2 件。Benzodiazepines 關於夢遊不良反應通報案例上較少，反而在精神狀況與行動能力之不協調與失憶方面報告較多。⁵ 服用 zolpidem 所引起的惡夢與服用的劑量無關，停藥後即可改善。而幻覺、精神紊亂的情形與病患體內 zolpidem 的血中濃度有關。^{1,4} 不良反應之型態認為由藥物本身引起者有 92 例 (69.2%)；與使用藥物劑量有關者有 41 例 (30.8%)。嚴重度方面列為重度者 62 例 (46.6%)、屬於中度者 48 例 (36.1%)、輕度有 9

例 (6.8%)。相關性方面確定者 1 例 (0.75%)、極有可能性 64 例 (48.13%)、可能者 62 例 (46.62%)。綜合相關性：有相關者 127 例 (95.5%)；無相關有 6 例 (4.5%)，呼應併用其他各式各樣藥物 82 例 (61.7%)；無併用其他藥物 51 例 (38.3%)，併用藥物較易突顯副作用是可能的，與文獻報告謔妄可以被其他藥物誘導相符合。¹ 所有不良反應通報案件之特性，依其結果、嚴重度、型態、特性與相關性分析，表列於表三。

結論

美國 (FDA) 提出警告之 13 種醫師處方安眠藥，藥物不良反應通報案件只收錄作用於 GABA 受體之 benzodiazepine 類藥物 triazolam (Halcion®)、estazolam (Eurodin®)、flurazepam (Dalmadorm®) 及非 benzodiazepine 類之 Z-drugs 藥物 zolpidem (Stilnox®)、zopiclone (Imovane®)。後者被認為具有 GABA 受體選擇性，有較低依賴性、耐受性、成癮性及焦慮之副作用，⁶ 因此近年來普遍被大量處方服用。但隨著夢遊、異常行為頻繁發生與報

表三、不良反應通報案例之特性

特性	案例數 (%)
不良反應結果	
危及生命	4 (3)
導致病人住院	12 (9)
延長病人住院時間	2 (1.5)
需作處置以防	22 (16.6)
永久性傷害	
其他	93 (69.9)
不良反應嚴重度	
重度	62 (46.6)
中度	48 (36.1)
輕度	9 (6.8)
無法評估	12 (9)
未註明	2 (1.5)
不良反應型態	
A	92 (69.2)
B	41 (30.8)
不良反應相關性	
確定	1 (0.75)
極有可能	64 (48.1)
可能	62 (46.6)
存疑	5 (3.8)
不相關	1 (0.75)
不良反應特性	
不希望的藥理作用	108 (81)
過敏反應	5 (3.8)
特異體質	3 (2.3)
劑量過高	7 (5.3)
生理功能障礙	5 (3.8)
自殺	5 (3.8)

告，使用安全性亮起紅燈。雖然夢遊、譫妄等異常行為對病人無直接傷害性，但會影響睡眠品質及困擾周遭許多人，亦為不可忽視的不良反應事件。針對全國藥物不良反應中心資料分析結果與 FDA 警示相呼應。因此建議一個理想的安眠藥物，應可以很快引導入睡、維持整夜穩定的睡眠狀態且較低的副作用及隔日殘留反應，Z-drugs 雖較傳統 benzodiazepine 藥物符合條件，但僅適用於短期失眠使用，不適合長期慢性服用。若發生不愉快的夢遊現象，停止用藥或取代藥物是比較適切的處置。畢竟，良好的睡眠衛生習慣勝於依賴藥物入睡。

參考文獻

1. Mario Giovanni Terzano, New Drugs for Insomnia Drug Safety 2003 ; 26 (4) : 261-282..
2. 全國藥物不良反應通報中心資料庫，擷取至 2006 年底之 ADR 通報案例。
3. Burton D.Rose, Joseph M.Rush, UpToDate®, Publiesh Since 1992.
4. 孫國倫。史蒂諾斯 (Stilnox®) 的中樞神經系統副作用，北醫藥訊中華民國九十五年四月一日，第 33 期。
5. Micheal Craig Miller. Harvard Mental Letter.Dec.2005 (22) .
6. J.F Pagel. Medications and Their Effects on Sleep.Prim Care Clin Office Pract 32 (2005) : 491-509

發行單位：財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心
指導單位：行政院衛生署藥政處
發行人：蕭美玲
總編輯：高純琇
編輯委員：王兆儀 李炳鈺 林美淑 林慧玲 高純琇 陳本源 陳智德 張上淳 謝右文 謝維清
執行編輯：鄧艷屏
顧問：回德仁 林敏雄 胡幼圃 陳恆德 廖繼洲 顏秀瓊
地址：台北市中正區羅斯福路一段 32 號 2 樓
電話：(02) 2358-7343 (02) 2396-0100 (通報中心專線)
傳真：(02) 2358-4100
網址：<http://www.tdrf.org.tw> <http://adr.doh.gov.tw>
印刷者：承印實業股份有限公司
台灣郵政台北雜字第 1148 號執照登記為雜誌交寄