



國內
郵資已付

台北郵局許可證
台北字第 5936 號
雜誌



2013
September
vol.43

藥物安全簡訊

Drug Safety Newsletter

中華郵政台北雜字第1891號執照登記為雜誌交寄



※本刊物全文電子檔請至http://www.tdrf.org.tw/ch/03_message/mes_03_list.asp

本 | 期 | 內 | 容

最新消息

藥品安全資訊	P.2
一、第一代cephalosporin抗生素藥品安全資訊	P.2
二、Dabigatran成分藥品安全資訊	P.3
三、Diclofenac成分藥品安全資訊	P.4
四、Ergot衍生物相關成分藥品安全資訊	P.5
五、含鐵成分針劑藥品安全資訊	P.6
六、Hydroxyethyl starch相關成分藥品安全資訊	P.8
七、Lamotrigine成分藥品安全資訊	P.10
八、Magnesium sulfate成分藥品安全資訊	P.10
九、Olmesartan medoxomil成分藥品安全資訊	P.11
十、Thalidomide成分藥品安全資訊	P.13

專題報導

應可避免的藥害-以Ethambutol之視神經毒性為例	P.14
由藥害救濟案例探討神經性疼痛之藥物治療~文獻回顧	P.18

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 Reaction in Taiwan

藥品安全資訊

一、第一代 cephalosporin 抗生素藥品安全資訊

衛生福利部藥害救濟審議委員會審議藥害救濟申請案件時，發現有病人曾對某種第一代 cephalosporin 抗生素過敏，仍被處方另一種第一代 cephalosporin 抗生素，而發生交叉過敏之情形。

依據該類藥品仿單記載：第一代 cephalosporin 抗生素藥品禁用於曾對於 cephalosporin 類抗生素藥品過敏者，因可能發生交叉過敏之情形。

醫療人員應注意事項：

1. 醫療機構應詳細詢問及紀錄病人藥物過敏史，且醫師於開立處方時，亦應參酌病人過敏紀錄。
2. 醫師處方該類藥品後，應嚴密監控病人相關過敏反應之發生。

病人應注意事項：

1. 應主動告知醫療人員過去曾發生之藥物過敏情形。
2. 如發生疑似過敏反應，如局部紅腫、搔癢、發疹、血壓下降、心跳變得徐緩、呼吸困難，請立即回診原處方醫師。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?pn=2&sid=1571>

二、Dabigatran 成分藥品安全資訊

2013年5月23日澳洲TGA發布dabigatran再評估結果，說明該藥品會增加出血的風險，醫師於處方dabigatran時，需考量會造成病人出血的危險因子（包括年齡75歲以上、中度腎功能障礙（CrCl 30-50 mL/min），及其他特定情況及用藥）；同時不建議目前有裝置人工心臟瓣膜者服用dabigatran，並且將併用dronedarone列為禁忌。

食品藥物管理署後續措施：

原廠（臺灣百靈佳殷格翰股份有限公司）近期已向食品藥物管理署主動說明該藥品相關安全訊息，國內中文仿單亦已同步辦理更新中。

醫療人員應注意事項：

1. 不建議裝置人工心臟瓣膜者使用該成分藥品。
2. 醫師處方前，宜謹慎評估病人用藥之臨床效益與風險，注意是否有藥物交互作用情形（如併用P-glycoprotein類抑制劑、aspirin、NSAIDs、clopidogrel等），並注意病人是否有出血危險因子存在（如：年齡大於75歲以上之老年人及腎功能不良者）。
3. 病人治療期間，應定期監控病人腎功能，並注意可能發生的出血相關症狀。

病人應注意事項：

1. 本身有裝置人工心臟瓣膜者須主動告知醫師，以利醫師評估用藥適當性。
2. 如有身體出現不正常瘀青或紅斑、出血不止、解黑便或紅棕色尿液……等情形，應儘速回診原開立處方醫師，不可擅自停藥。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-dabigatran-111005.htm>

三、Diclofenac 成分藥品安全資訊

2013 年 7 月 28 日歐洲藥品管理局（EMA）經評估認為 diclofenac 之治療效益仍高於其風險，但在全身性投予（包括使用膠囊劑、錠劑、栓劑或注射劑）時，且在高劑量（每日 150 mg）及長期治療之情況下，可能對心臟及循環系統造成影響，故建議採取下列之預防及管控措施，以降低其動脈血栓栓塞事件（包括心肌梗塞或中風）之風險：

1. 有鬱血性心衰竭（NYHA class II-IV）、缺血性心臟病、周邊動脈疾病或腦血管疾病之病人不可使用 diclofenac。
2. 有心血管風險因子的病人（包括高血壓、高血脂、糖尿病、抽菸）應於審慎評估下使用 diclofenac。

使用 diclofenac 成分藥品與心血管相關風險可能隨著使用劑量與治療期間而提高，因此建議治療應採最短治療期及最低有效每日劑量，並定期重新評估病人是否需要繼續用藥。



食品藥物管理署後續措施：

1. 衛生署曾於 100 年公告「含 diclofenac 成分藥品之仿單修訂事宜」，增修該成分藥品有關心血管相關警語。
2. 食品藥物管理署（TFDA）將蒐集國內外相關資料，評估是否修訂我國該藥品仿單內容。



醫療人員應注意事項：

1. 對於患有心血管疾病或具有心血管疾病危險因子的病人，應使用最低有效劑量，並做為期最短的治療。
2. 應告知病人有關嚴重心血管毒性的徵象與症狀，及萬一發生時所應採取的步驟。
3. 對於高血壓之病人應謹慎投予，並於治療期間密切監測血壓。
4. 針對有鬱血性心衰竭（NYHA class II-IV）、缺血性心臟病、周邊動脈疾病

或腦血管疾病之病人，在 TFDA 未有進一步評估結果前，應審慎評估病人使用該藥品之臨床效益及風險。



病人應注意事項：

1. 長期使用 diclofenac 的民眾，應定期回診評估是否應繼續用藥。
2. 倘若於用藥期間有任何不適或疑問，應立即就醫，切勿自行停藥。
3. 目前使用該藥品之民眾應諮詢其開立處方之醫師。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001830.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

四、Ergot 衍生物相關成分藥品安全資訊

2013 年 6 月 28 日歐洲藥品管理局（EMA）之人用醫藥品委員會（CHMP）建議限縮含 ergot 衍生物相關成分藥品之使用，因該類藥品提高纖維化及麥角中毒之風險。

1. CHMP 建議含 ergot 衍生物成分藥品（包括 dihydroergocristine, dihydroergotamine, dihydroergotoxine, nicergoline, a combination of dihydroergocryptine with caffeine），因其會提高纖維化（形成過多的結締組織，可能會損害器官及身體結構）和麥角中毒（症狀包括痙攣、血液循環受阻）的風險，如用於血液循環、記憶與感覺相關問題或預防偏頭痛之情況下，其風險高於效益，不應繼續使用。
2. 醫療人員應停止處方含 ergot 衍生物相關成分藥品用於下列適應症：
 - (1) 老年人的慢性病理性認知及感覺神經損害之症狀治療（不包括阿茲海默症及其他失智症）。
 - (2) 周邊動脈阻塞性疾病（PAOD Stage II）的間歇性跛行症狀之輔助治療。
 - (3) 雷諾氏症候群（Raynaud's syndrome）之輔助治療。
 - (4) 血管原性的視力減退及視野擾亂之輔助治療。

- (5) 血管原性的急性視網膜病變。
- (6) 預防偏頭痛。
- (7) 姿態性低血壓。
- (8) 靜脈淋巴功能不全之症狀治療。

僅核有上述適應症的 ergot 衍生物相關成分藥品將於歐盟暫停銷售，但對於核有其他適應症如失智症（包括阿茲海默症）及治療急性偏頭痛之藥品仍可繼續使用。



食品藥物管理署後續措施：

1. 我國未核准該等成分藥品用於本次警訊中限縮使用之適應症。
2. 食品藥物管理署將持續監控國內外相關安全訊息，必要時將進行再評估。



醫療人員應注意事項：

1. 醫療人員處方含 ergot 衍生物相關成分藥品時，宜謹慎評估病人用藥之風險及臨床效益。
2. 目前正在使用這類藥品於上述適應症的病人應定期回診評估追蹤。



病人應注意事項：

1. 倘若於用藥期間有任何不適或疑問，應立即就醫，切勿自行停藥。
2. 目前使用該藥品之民眾應諮詢其開立處方之醫師。



相關訊息與連結請參考下列網址：

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001832.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

五、含鐵成分針劑藥品安全資訊

2013年6月28日歐盟EMA發布有關含鐵成分針劑藥品之安全性評估結果，建議執行適當措施可降低發生嚴重過敏反應之風險。

歐盟人用醫藥品委員會（CHMP）近期完成含鐵成分針劑藥品評估報告，認為當執行適當措施降低發生嚴重過敏反應之風險時，其效益仍大於風險，包含：

1. 限制需在具有完整急救設備（resuscitation facilities）的醫療環境下施打該類藥品，確保病人一旦發生過敏反應可立即處置。
2. 目前臨床上，投藥前以測試劑量（test dose）確認是否引起過敏反應並不可靠，因此必須在每一次靜脈注射過程中均小心監測，即使在先前投藥後並未發生任何過敏反應。
3. 投藥予孕婦，可能引起母體及未出生胎兒之過敏反應；因此，非絕對必要，不應投予此藥。若需投予，則僅限於第二及第三孕期，並且需評估對胎兒之效益大於風險。

建議醫療人員應注意下列事項：

- ◆ 所有含鐵靜脈注射針劑皆可能引起嚴重過敏反應，且可能致死。
- ◆ 測試劑量並非必要，但在每一次靜脈注射過程，均須小心監測，即使先前投藥後未發生任何過敏反應。
- ◆ 限制於具有立即急救設備（resuscitation facilities）之醫療環境使用該藥品，且應由受過處理過敏反應訓練之醫療人員才可給藥。投藥後至少 30 分鐘內，需密切監測病人是否有產生過敏反應。
- ◆ 一旦病人發生過敏反應，應立刻停止投藥並採取適當處置。
- ◆ 對本類藥品活性成分或賦形劑過敏者，為治療禁忌；若對其他含鐵針劑藥品產生嚴重過敏反應者，亦不可使用。
- ◆ 當病人具有已知過敏、免疫或發炎方面的情形，或有嚴重氣喘、濕疹或異位性皮膚炎病史，可能會增加發生過敏反應的風險。
- ◆ 非絕對必要，孕婦不應使用本類藥品。若需投予，則僅限於第二及第三孕期，並且需評估對胎兒的效益大於風險，例如缺氧或胎兒窘迫症（foetal distress）。
- ◆ 所有處方醫師須告知病人過敏反應之風險及嚴重性，且一旦發生需立即就醫。

另建議病人應注意下列事項：

- ◆ 若病人之前曾使用含鐵成分針劑藥品發生過敏反應，或患有免疫或發

炎（例如類風溼性關節炎）相關疾病，或有氣喘、濕疹、過敏病史，應主動告知醫師。

- ◆ 有任何疑似過敏症狀發生時（例如頭暈、臉水腫、呼吸困難），應立即告知醫療人員。
- ◆ 有任何疑問請與醫師或藥師討論。



食品藥物管理署後續措施：

1. 我國核准含鐵成分針劑藥品仿單已刊載有關過敏反應之風險。
2. 食品藥物管理署將彙整國內外相關資料，進行該藥品之安全性再評估。



醫療人員應注意事項：

在食品藥物管理署未有進一步評估結果前，應謹慎評估病人使用該藥品之臨床效益與風險，並監視病人用藥後發生不良反應之情形。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001833.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

六、Hydroxyethyl starch 相關成分藥品安全資訊

2013 年 6 月 14 日及 2013 年 6 月 24 日歐洲 EMA 與美國 FDA 分別發布含 hydroxyethyl starch 成分輸注液之安全警訊。

1. EMA 發布含 hydroxyethyl starch (HES) 成分輸注液之安全警訊，因近年文獻發現敗血症病人使用 HES 成分輸注液與晶質輸液 (crystalloids) 相較，有較高的腎臟損傷（導致須血液透析）及死亡風險，PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) 發布評估結果，認為含 HES 成分輸注液之效益並未高於其風險，因此建議暫停銷售許可，惟歐盟仍須由 CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) 做出最終決議。

2. 美國 FDA 分析近期資料指出含 hydroxyethyl starch (HES) 成分輸注液會提高下列病人之風險：

- (1) 重症病人（包括敗血症及需於加護病房照護的病人）之死亡及腎臟損傷（導致需進行血液或腹膜透析、腎臟移植）風險。
- (2) 大量出血的風險，尤其是進行開心手術而利用體外循環裝置的病人。

故建議醫療人員注意下列事項：

- (1) 重症病人包括敗血症及需於加護病房照護的病人，不可使用 HES 輸注液。
- (2) 腎功能不全的病人應避免使用。
- (3) 若發現有腎臟損傷的徵兆時應立即停用 HES 輸注液。
- (4) 先前曾有案例通報於使用 HES 輸注液 90 天之後才發生需要進行腎臟移植治療。因此所有使用 HES 輸注液的病人皆應持續監控腎功能至少 90 天。
- (5) 避免用於進行開心手術而利用體外循環裝置的病人，因可能會造成大量出血。
- (6) 若發現有凝血功能異常的徵兆時應立即停用 HES 輸注液。



食品藥物管理署後續措施：

食品藥物管理署為保障民眾用藥安全，將儘速蒐集國內、外相關安全資訊，進行安全及療效再評估。



醫療人員應注意事項：

在食品藥物管理署未有進一步評估結果前，應謹慎評估病人使用該藥品之臨床效益與風險，並監視病人用藥後發生不良反應之情形。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001814.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm358349.htm>

七、Lamotrigine 成分藥品安全資訊

衛生福利部藥害救濟審議委員會審議藥害救濟申請案件時，發現有醫師未依仿單建議劑量開立含 lamotrigine 成分藥品，因而發生嚴重史蒂文生氏強生症候群（Stevens-Johnson Syndrome, SJS）之情形。

醫療人員應注意事項：

1. 含 lamotrigine 成分藥品可能引起嚴重皮疹包括 Stevens-Johnson Syndrome（SJS）之不良反應，醫師處方含該成分藥品時，應參照仿單建議劑量使用。一般認為起始劑量過高、增加劑量過快均可能增加嚴重皮疹不良反應發生率。
2. 因為 sodium valproate 會降低 lamotrigine 之代謝而延長其半衰期，故該藥品與 sodium valproate 合併治療時應特別小心其不良反應之發生。
3. 嚴重皮疹不良反應多發生於用藥初始 2～8 週，但也曾有報告發生於 6 個月之延長治療患者。

病人應注意事項：

如使用該藥品後發生輕微皮疹、發燒、喉嚨痛、胸痛、結膜發紅等，請立即回診原處方醫師。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?pn=2&sid=1571>

八、Magnesium sulfate 成分藥品安全資訊

2013 年 5 月 30 日美國 FDA 發布延長使用 magnesium sulfate 成分藥品預防孕婦早產可能造成發育中嬰兒或胎兒血鈣值降低及骨骼方面的問題。

1. 美國 FDA 說明並未核准 magnesium sulfate 注射劑用於預防孕婦早產，此為「適應症外」使用藥品之行為。

2. 孕婦使用 magnesium sulfate 注射劑超過 5-7 天可能會造成發育中嬰兒或胎兒血鈣值降低及骨骼方面的問題，包括骨質缺乏（osteopenia）及骨折（fracture）。但對於造成嬰兒的傷害之最短期治療時間仍未知。
3. FDA 將加註以下資訊於該藥品仿單：
 - (1) 於「警語」加註持續使用 magnesium sulfate 注射劑超過 5-7 天預防早產可能造成嬰兒血鈣值降低及骨骼方面問題。
 - (2) 於「致畸胎作用」記載對發育中嬰兒的潛在危害及相關警語，並將孕婦用藥安全級數從 A 級提升為 D 級。
 - (3) 於「分娩與生產」記載 magnesium sulfate 注射劑用於預防早產並未被核准，其安全性及療效尚未確立。當孕婦用於未核准之適應症時，應由受過訓練的產科醫療人員並在適當的產科照護下使用。



食品藥物管理署後續措施：

1. 經查我國並未核准該成分藥品用於預防懷孕婦女之早產。
2. 食品藥物管理署將彙整國內、外相關資料，評估是否需有進一步管控措施。



醫療人員應注意事項：

1. 不建議使用該類成分藥品使用於預防懷孕婦女之早產。
2. 醫師如有必要處方該類成分藥品於懷孕婦女前，應遵循 91 年 2 月 8 日衛署醫字第 0910014830 號函說明段三之藥品「仿單核准適應症外的使用」原則，謹慎評估其效益及風險，並充分告知病人，取得其同意始得使用，以避免發生醫療爭議。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm354603.htm>

九、Olmesartan medoxomil 成分藥品安全資訊

2013 年 7 月 3 日美國 FDA 發布含 olmesartan medoxomil 成分藥品有關類口炎性腹瀉腸病變（sprue-like enteropathy）之安全警訊：

1. 經由美國不良事件通報資料及相關文獻資料分析，發現服用 olmesartan medoxomil 可能導致遲發性嚴重腹瀉伴隨體重明顯下降之不良反應，其中幾例個案有腸絨毛萎縮情形；所有案例停藥後症狀皆獲得緩解，其中有幾個案例再次投藥後又出現相同症狀。
2. 其症狀包括嚴重慢性腹瀉伴隨體重明顯下降；且腸病變可能發生於服藥數月或數年之後。
3. 美國 FDA 已同意廠商於該藥品仿單加註相關警語。
4. 目前尚未偵測到其他 ARB 類藥品與 sprue-like enteropathy 之關聯性。



食品藥物管理署後續措施：

我國該成分藥品之原廠（第一三共股份有限公司）已向食品藥物管理署（TFDA）提出說明，並將儘速辦理仿單變更之申請，TFDA 將持續監控國內外相關安全訊息。



醫療人員應注意事項：

1. 請告知病人若有嚴重慢性腹瀉伴隨體重明顯下降時，必須告知醫師，即使已服藥數月或數年。
2. 於 olmesartan 治療期間，如病人因嚴重腹瀉等症狀被診斷為腹腔疾病（celiac disease）時，需觀察是否與服用 olmesartan 有關；若無其他病因，建議停用 olmesartan，並另以其他抗高血壓藥品治療。
3. 病人可能在服藥數月或數年後發生 sprue-like enteropathy 的症狀。



病人應注意事項：

1. 使用 olmesartan 藥品治療期間，若出現嚴重腹瀉或體重明顯下降之情形，需立即與開方醫師聯繫。
2. 切勿擅自停藥，若血壓控制不佳，可能導致中風、心臟病發作、腎功能衰竭或其他嚴重傷害。



相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm359528.htm>

十、Thalidomide 成分藥品安全資訊

2013年5月22日加拿大衛生部（Health Canada）發布 thalidomide 成分藥品可能增加第二原發性癌症之風險。

1. 臨床試驗發現，先前未曾接受過治療的多發性骨髓瘤病人接受 melphalan、prednisone 及 thalidomide 的合併治療，相較於以 lenalidomide 併用 dexamethasone 的治療，會顯著提高急性骨髓性白血病（acute myeloid leukemia, AML）及骨髓生發不良症候群（myelodysplastic syndrome, MDS）之風險，且 thalidomide 引發上述不良反應之風險亦會隨著用藥時間增加而提高。
2. 加拿大衛生部（Health Canada）將加註上述相關安全資訊於藥品仿單之「警語及注意事項」及「病人資訊」欄位，並提醒醫師在開始使用 thalidomide 與 melphalan 及 prednisone（MPT）的合併治療前，應考量 AML 及 MDS 之風險，並應於治療前及治療期間利用標準癌症篩檢方式仔細評估病人是否發生第二原發性癌症。

食品藥物管理署後續措施：

食品藥物管理署將彙整國內外相關資料，進行該藥品之安全性再評估。

醫療人員應注意事項：

在食品藥物管理署未有進一步評估結果前，請醫師謹慎評估病人使用該藥品之臨床效益與風險，並監視病人用藥後發生不良反應之情形。

病人應注意事項：

1. 倘若於用藥期間有任何不適或疑問，應立即就醫，切勿自行停藥。
2. 目前使用該藥品之民眾應諮詢其開立處方之醫師。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

[http://www.healthy Canad ians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/29245a-eng.php](http://www.healthy Canadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/29245a-eng.php)

應可避免的藥害 — 以 Ethambutol 之視神經毒性為例

巫蕙宜、遲蘭慧、翁苑菲
財團法人藥害救濟基金會



前言

肺結核是台灣法定傳染病之一，儘管政府積極投入肺結核防治，死亡人數亦逐年下降，但去年仍有一萬兩千多名肺結核病人被確診¹，在各種法定傳染病中高居第一位，且超過半數，故肺結核為台灣重要的國民保健和公共衛生問題。肺結核治療已有完整的治療準則及療效，但常因病人忍受不了藥物的副作用而放棄治療，常見副作用包括噁心嘔吐、肝功能指數上升，皮疹，視力模糊等。

Ethambutol (EMB) 係屬第一線抗結核藥物，主要作用機轉為抑制結核菌蛋白質的合成和破壞細菌代謝，因而阻斷細菌增殖。依衛生福利部疾病管制署建議，成人口服每日劑量 15~20 mg/kg；一般情況下為 800 mg（體重 40~55 kg），1200 mg（體重 56~75 kg），1600 mg（體

重 76~90 kg），每日最大劑量 1600 mg，一次口服，並需依腎功能調整給藥頻率。此藥常引起視力模糊之不良反應，其中「球後視神經炎」是較常見的副作用，且與劑量相關²；症狀包括：視力模糊、中央盲點（central scotoma）及紅綠色盲，可發生於單側或雙側。一旦發生視力減退的情形若立即停藥，可恢復視力，但若未及時停藥，則可能發生不可逆反應，甚至繼續發生視神經萎縮或導致障礙。下文將引述兩例藥害救濟申請個案來說明依體重、腎功能調整劑量及定期追蹤的重要性。



案例一

55 歲男性，60 公斤，有肺結核家族史。因健康檢查時經胸部 X 光檢查發現肺部有異樣，進一步做痰液細菌培養，結果顯示 *M. tuberculosis complex*（3 套），隨即開始使用抗

結核藥物 Rifater[®] (isoniazid 80 mg, rifampin 120 mg, pyrazinamide 250 mg)，ethambutol 1200 mg qd。持續使用約 6 個月，期間病歷未見有任何視力檢查紀錄，後因病人感覺視力日漸模糊，自行至眼科診所就醫，視力檢查裸視視力僅達 0.2²/0.1，才於 7 個月後停用所有抗結核藥物。但之後視力仍未回復，並經鑑定為中度視障。



案例二

60 歲女性，50 公斤，患有糖尿病併末期腎臟病，固定接受血液透析治療，血清肌酸酐 (Creatinine, Cr) 12.95 mg/dL。5 月份時因發燒就醫，經理學檢查發現右下肺葉結節疑似肺結核，開始接受抗結核藥物 Rifater[®] (isoniazid 80 mg, rifampin 120 mg, pyrazinamide 250 mg)，ethambutol 600 mg qd 治療，期間亦無定期視力檢查之記錄，約 2 個月後病人主訴有視力模糊現象，診斷為視神經病變，建議停用抗結核藥物。於停藥 1 個月後就診時，雙眼視力仍僅達 CF (數指頭)。再經視覺誘發電位檢查，診斷為視神經萎縮，且停藥 8 個月後之視力檢查結果 OD/OS：0.02/0.01，顯示

視力並未恢復。經障礙鑑定為視障。



討論

案例一經確認肺結核感染後，開始使用抗結核藥物 (包括 ethambutol)，處置上並無不當。然而，個案體重約 60 公斤，使用每天 1200 mg 已超過每日 15 mg/kg 之建議劑量範圍，且查無服藥期間定期追蹤視力變化情形之相關紀錄，最終導致病人視障實屬遺憾。案例二為腎衰竭病人，其發生 ethambutol 視神經毒性機率原即較一般人高³⁻⁴，而依衛生福利部疾病管制署制定之肺結核防治指引中載有：「當腎衰竭病人之肌酸酐廓清率 (CCr) 小於 30 mL/min 且接受血液透析時，ethambutol 雖不須改變劑量，但頻率需改每週 3 次」。依案例二處方當時肌酸酐廓清率換算，ethambutol 藥品之使用劑量已超出正常腎功能者之建議上限劑量 25 mg/kg/day。雖然醫師處方時已調整 ethambutol 劑量為 600 mg qd，但仍不符因腎衰竭接受血液透析患者之建議劑量，且同案例一之情況，均未能及早進行視力問題評估並考慮停藥，導致傷害惡化。

根據臨床醫學文獻，與

ethambutol 相關之球後視神經炎在 EMB 劑量為每日每公斤 15 mg 時，發生機率 < 1%；達 25 mg 時，發生率提升為 6%；若使用超過 35 mg 則機率上升至 18%⁴。衛生福利部（原衛生署）亦於民國 97 年 9 月 19 日衛署藥字第 0970323935 號書函示：「……ethambutol 視力模糊之不良反應，其中球後視神經炎是較常見的副作用，且和劑量有關，以每日 15 mg/kg 的使用劑量，其發生率小於 1%。若使用劑量逾 15 mg/kg 時，需每個月施行視力檢查，一旦發現視力減退，若立即停藥，可恢復視力……」。檢視歷年來疑似因 ethambutol 所致藥害之部份未獲救濟案例中，不乏如前揭應注意而未注意⁵⁻¹⁴（如：調整劑量、定期視力追蹤）之情況，造成醫病雙方的遺憾實屬可惜。故再次提醒醫療人員為結核病人者處方含 ethambutol 成分藥品時，應注意其視力模糊之不良反應，並遵循藥品仿單建議或「結核病診治指引」，定期為病人檢查視力，同時提醒病人於服藥期間應注意視力變化情形，倘若出現視力模糊現象，應立即停藥並儘速回診與開立處方之醫師討論。



藥知道

醫師為病人處方 ethambutol 治療前及治療期間每月應評估或監測病人視力功能，並謹慎評估其用藥之風險與效益，更應小心監視其不良反應發生。倘若病人服藥期間未定期追蹤視力變化，出現視力模糊之不良反應時，也未立即停藥，致使病人視力障礙，則依據現行藥害救濟法之規定，該申請案件將不符合藥害救濟之給付標準。



結 論

肺結核治療需長期抗戰，完治的關鍵之一在於積極追蹤並防止副作用的發生。提醒醫事人員處方 ethambutol 時除了注意劑量調整外，定期為病人做視力及辨色力的檢查與記錄亦不可疏忽，才不致造成不可挽救的遺憾。



參考資料

1. 疾病管制署，全國結核病趨勢圖。
http://nidss.cdc.gov.tw/singledisease.aspx?Pt=s&dt=3&dc=1&disease=010&d=1&i=0&s=determined_cnt&RK=Y&Q=N
2. Leibold JE. The ocular toxicity of

- ethambutol and its relation to dose. *Ann N Y Acad Sci* 1966; 135: 904-9.
3. Talbert Estlin KA, Sadun AA. Risk factors for ethambutol optic toxicity. *Int Ophthalmol* 2010; 30: 63-72.
 4. Hsin-Yi Chen, Shi-Wei Lai, Chih-Hsin Muo, Pei-Chun Chen, I-Jong Wang. Ethambutol-induced optic neuropathy: a nationwide population-based study from Taiwan. *Br J Ophthalmol* 2012; 96: 1368-1371.
 5. Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System (electronic version). Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com>. Accessed May 27 2013.
 6. 林國華、高純琇、回德仁。92 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2004；6：16-19。
 7. 林國華、高純琇、回德仁。93 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2005；9：20-24。
 8. 林國華、高純琇、回德仁。94 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2006；13：22-28。
 9. 林國華、高純琇、回德仁。95 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2007；17：21-28。
 10. 林國華、遲蘭慧、顏秀瓊。96 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2008；21：20-28。
 11. 遲蘭慧、林國華、顏秀瓊。97 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2009；25：17-28。
 12. 林國華、呂雅雯、顏秀瓊。98 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2010；29：17-28。
 13. 林國華、呂雅雯、顏秀瓊。99 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2011；33：18-28。
 14. 巫蕙宜、林國華、翁苑菲。100 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2012；37：20-28。

由藥害救濟案例探討神經性疼痛之藥物治療～文獻回顧

遲蘭慧、翁苑菲

財團法人藥害救濟基金會



前言

神經性疼痛 (neuropathic pain) 是個普遍存在於健康照顧體系，但卻不易被診斷及治療的問題。依據國際疼痛學會 (International Association for the Study of Pain, IASP) 針對神經性疼痛的最新定義為「由影響體感系統的病變或疾病而產生的直接結果 (pain arising as a direct consequence of a lesion affecting the somatosensory system)¹」，而神經痛並非正式的醫學名詞，也不是專門的疾病，而是一種症狀，但這種常見的疼痛型態卻可能嚴重影響人類生活品質並增加醫療資源成本²。

目前對於神經性疼痛的盛行率仍未有確切的研究數據，但由歐洲的流行病學研究顯示，疼痛乃因神經病變相關或具有神經痛特徵者，約占總人口之 7-8%¹。2008 年另有文獻報告在每 10 萬人年 (person

years) 中 27.3 有疱疹後神經痛 (postherpetic neuralgia, PHN)、26.7 有三叉神經痛 (trigeminal neuralgia, TN)、26.7 有糖尿病神經病變痛 (diabetic neuropathic pain, DNP) 及 0.8 有幻肢疼痛，且此盛行率會隨年齡及個案自身既有疾病嚴重度而增加²。然不同於感染引起或傷害性疼痛肇因於急性組織受傷所引起，神經性疼痛可能來自於中樞或周邊的任一神經損傷，再加上可能牽涉不同的器官及病人自身潛在疾病，導致每一個案之差異極大，且神經痛的表現徵候多樣，故臨床上相當難以診斷以至於多未能有適當或滿意的治療結果²。

由於神經性疼痛往往為長期持續存在的病症，藥物治療選擇主要是以藥理分類的抗憂鬱劑及抗癲癇劑藥物為趨勢，而一般消炎止痛劑 (如：NSAID) 無法緩解此類疼痛³⁻⁷。從歷年 (1999-2012 年) 藥害救濟申請案件資料庫搜尋，因神經痛

等相關症狀而使用藥物，進而導致藥物不良反應發生者，共 97 件，占有審定完成案件（1,835 件）之 5%，但細究其中約 6 成案件藥物使用之選擇及處方合理性，仍有討論空間。故本文就歷年與神經性疼痛相關之藥害救濟申請案件進行整理，並回顧臨床醫學文獻，就目前具醫學實證之神經性疼痛類別及其治療藥物選擇加以彙整，期能提供臨床醫事人員參考，慎選相關藥物並預防可避免的藥害。



資料分析與文獻彙整

本文彙整財團法人藥害救濟基金會自 1999 年至 2012 年間所有申請藥害救濟案件，並經衛生福利部藥害救濟審議委員會審定完成，包含個案基本資料、病歷記載之處方藥品名稱、疾病診斷名稱、以及案件審議結果等，以 Microsoft Excel 匯集資料及統計。另彙整國際疼痛學會（IASP）及歐洲神經科學聯合會（European Federation of Neurological Societies, EFNS）等機構或協會針對神經性疼痛之藥物治療所發表之指引建議綜合整理。



實證醫學證據等級及推薦治療藥物依據說明

一、實證醫學證據等級

目前全球不同地區或組織針對實證醫學之證據強度分類各有不同，一般被廣為接受且採用的是英國牛津實證醫學中心（Oxford Centre for Evidence Based Medicine）的分類標準，以該中心之標準為例，其依文獻之研究設計架構分為 Level 1 至 Level 5 的證據等級（level of evidence）；簡單來說，Level 1 最高，需屬於隨機控制研究（randomized controlled trials, RCTs）文獻、Level 2 屬於世代研究（cohort study）文獻、Level 3 屬於病例及對照組研究（case-control study）、Level 4 為個案病例報告（case series）、Level 5 之證據等級最低，屬專家意見（expert opinion），當中 Level 1 至 Level 3 又依文獻強度再細分類。證據力最高的為 1a，即為 RCTs 的系統性文獻回顧（systematic review）。此外，依據評讀各文獻之證據等級，又再分為 4 個建議等級（grade of recommendation），為 Group A 至 Group D⁸。隸屬 Group A 者為有具 Level 1 的證據支持此建議；Group B 為有相當的證據支持（例如具 Level 2 或 Level 3 的證據、或依 Level 1 證據推論）；Group C 則屬沒有充分證據支持或反對此建議（如 Level 4 的證據、或依 Level 2,3

證據推論)；此外，若為 Level 5 的證據或相關研究無一致性結論者，則列為 Group D。

二、推薦藥物治療選擇依據

有關回顧文獻中推薦藥物之依據則是經由大型 RCTs 之結果綜合分析，以 IASP 為例，該學會推薦的首選藥物需含下列標準：(1) 符合牛津實證醫學中心評定為醫學證據建議等級 A 之研究，(2) 多篇研究試驗結果一致，(3) 文獻作者本身深信該藥為對神經性疼痛病人的最好選擇；而第二線藥物建議標準除首選藥物所含之 (1)(2) 項原則外，差異為文獻作者本身相對於第一線藥物之推薦較為保留；另當只有一個正面的 RCT 結果或 RCTs (證據等級 B) 之結果不一致，但作者相信針對特定病人族群為合理的治療選擇時，則歸類為第三線推薦藥物⁵。



結果

一、疑似因神經性疼痛使用藥物治療導致不良反應之申請案件基本資料

自 1999 年至 2012 年止，衛生福利部藥害救濟審議委員會共審議 1,835 例申請案，獲救濟案件達 991 件。所有完成審議案件中，因主訴就醫原因或診斷疾病名稱包含「神

經痛」、「神經炎」、「神經病變」等相關症狀者計有 97 例，男性有 43 例 (44.3%)、女性有 54 例 (55.7%)，平均年齡為 54.4 歲 (範圍 24~81)。此 97 例案件中，有 35 件 (36.1%) 之用藥原因 (診斷或臆斷) 為三叉神經痛或舌咽神經痛，處方治療藥物均為 carbamazepine，而經評估可能與藥物相關之不良反應類型均為皮膚及皮下組織疾患，多數係屬史蒂文生氏——強生症候群 (Stevens-Johnson syndrome, SJS) 占 86%。其他非屬三叉神經痛等者另有 62 件 (63.9%)，皆屬周邊神經疼痛，包含糖尿病神經病變痛、疱疹後神經痛、撓神經痛、慢性腰根神經痛等；而依據各案病歷記載之治療藥物選擇，仍以抗癲癇藥物為主，處方 carbamazepine 為最多，達 49 次，其後依序為 phenytoin 有 3 次，gabapentin 有 2 次，lamotrigine 及 oxcarbazepine 各有 1 次，另有 6 件合併處方非固醇類抗發炎止痛劑，詳細資料如表一所示。

二、臨床醫學文獻資料彙整

依據所匯集之各學會治療指引及回顧性文獻，將神經痛分為中樞神經痛及周邊神經痛二大類，而周邊神經痛中又以糖尿病神經病變痛、疱疹後神經痛、及三叉

神經痛是具有藥物治療醫學實證（evidence-based）研究結果之神經痛類型。相關病因與藥物治療證據等級整理詳表二所示。另針對治療指引中推薦第一線治療藥物劑量、調整建議、常見不良反應及衛生福

利部目前核准之適應症整理如表三；此外，因神經痛類別多元且牽涉各不同部位及神經，特再就目前已完成的大型 RCT 中對於各神經性疼痛之第一、二線藥物建議進行整理，如表四。

表一 疑似因使用藥物治療神經性疼痛導致藥害之案件基本資料

資本資料 (n = 97)		
性別 (案件數 (%))	97 (100.0%)	
男	43 (44.3%)	
女	54 (55.7%)	
年齡 (平均值 (範圍))	55.4 (24-81)	
男	57.8 (24-81)	
女	51.7 (24-78)	
臨床診斷或臆斷 (案件數 (%))	處方藥物名稱或類別 (次) [®]	
三叉神經痛	34 (35.1%)	carbamazepine(34)、lamotrigine(1)
舌咽神經痛	1 (1.0%)	carbamazepine(1)
糖尿病神經病變痛	3 (3.1%)	carbamazepine(3)
疱疹後神經痛	3 (3.1%)	carbamazepine(2)、NSAIDs(1)
多發神經痛	4 (4.1%)	carbamazepine(3)、oxcarbazepine(1)
慢性腰根神經痛	13 (13.4%)	carbamazepine(12)、NSAIDs(1)
神經痛、神經炎或神經病變*	31 (32.0%)	carbamazepine(24)、gabapentin(2)、phenytoin(1)、NSAIDs(3)
撓神經痛	4 (4.1%)	carbamazepine(4)
其他神經痛**	4 (4.1%)	phenytoin(2)、carbamazepine(1)、NSAIDs(1)

*神經痛、神經炎或神經病變：包含未明示之神經痛、神經炎或肌炎等診斷

**其他神經痛：病歷中未明示確切診斷等

[®] 申請案件之處方藥物大於一個以上，因此處方藥物數目大於案件數

表二 文獻整理神經性疼痛病因與藥物治療證據等級表^{7,9}

病因	A 級評等藥物	B 級評等藥物	C 級評等藥物	A/B 評等為無效或結果不一致	建議首選藥物	建議第二或第三線藥物
DNP	Duloxetine Gabapentin-morphine Gabapentin Oxycodone Pregabalin TCAs* Tramadol alone or with acetaminophen Venlafaxine ER	Botulinum toxin Dextromethorphan Gabapentin/ Venlafaxine Levodopa	Carbamazepine Phenytoin	Capsaicin cream Lacosamide Lamotrigine Memantine Mexiletine Mianserin NK1 antagonist Oxcarbazepine SSRI Topical clonidine Topiramate Valproate Zonisamide	Duloxetine Gabapentin Pregabalin TCA Venlafaxine ER	Opioids Tramadol
PHN	Capsaicin 8% patch Gabapentin Lidocaine plasters Opioids(morphine, oxycodone, methadone) Pregabalin TCAs*	Capsaicin cream Valproate		Benzydamide topical Dextromethorphan Fluphenazine Memantine Lorazepam Mexiletine COX-2 inhibitor Tramadol	Gabapentin Pregabalin TCA Lidocaine plasters**	Capsaicin Opioids
TN	Carbamazepine	Oxcarbazepine	Baclofen Lamotrigine Pimozide Tizanidine		Carbamazepine Oxcarbazepine	Surgery
Central pain	Cannabinoids (oromucosal, oral) (MS) Pregabalin(SCI)	Lamotrigine(CPSP) TCA(SCI, CPSP) Tramadol(SCI) Opioids		Carbamazepine Gabapentin Lamotrigine(SCI) Levetiracetam Mexiletine S-ketamine iont. Valproate	Gabapentin Pregabalin TCA	Cannabinoids (MS) Lamotrigine Opioids Tramadol (SCI)

DNP: diabetic neuropathic pain; iont.: iontophoreses; CPSP: central poststroke pain; ER: extended release; MS: multiple sclerosis; NK1: neurokinin 1; PHN: postherpetic neuralgia; SCI: spinal cord injury; SSRI: selective serotonin reuptake inhibitors; TCAs: tricyclic antidepressants; TN: trigeminal neuralgia.

* TCAs 包含 amitriptyline, clomipramine, nortriptyline, desipramine, 及 imipramine。

** Lidocaine 推薦於年長病人使用

表三 現行臨床指引推薦神經痛之第一線治療藥物之建議劑量、常見不良反應及適應症一覽表³⁻⁶

藥物分類	起始劑量	調整劑量	最大劑量	試驗持續時間	常見不良反應	注意事項	其他效益	適應症*
Secondary-amine TCAs								
Nortriptyline Desipramine	25 mg (睡前)	可耐受下每 3-7 天增加 25 mg 至疼痛 緩解	每天 150 mg (若活 性代謝物之血中濃 度 <100 ng/mL, 則 需小心調整劑量)	6-8 週 (其中 ≥ 2 週使用 最大耐 受劑量)	嗜睡、口 乾、視力 模糊、體 重增加、 尿滯留	心臟疾病、青光 眼、自殺風險、 癲癇疾患、同時 併用 tramadol	改善憂鬱 及失眠情 形且價格 較低	神經緊張、 抑鬱症 / - [imipramine- 憂鬱症、夜 尿]
SNRIs								
Duloxetine	每天 30 mg (1 次)	1 週後增加至 每天 60 mg	每天 60 mg 分 2 次 使用 (即每日 120 mg)	4 週	噁心	肝、腎功能異常、 酒精濫用、同時 併用 tramadol	改善憂鬱 情形	重鬱症、廣泛 性焦慮症、糖 尿病周邊神經 痛
Venlafaxine	每天 37.5 mg (1 次 或 2 次)	可耐受下每 週增加 75 mg 至疼痛緩解	每天 225 mg	4-6 週	噁心	同時併用 tramadol、心臟疾 病、停藥時戒斷 症狀	改善憂鬱 情形	鬱症、恐慌 症、泛焦慮 症、社交焦 慮症
Calcium channel α_2 - β ligands								
Gabapentin	100-300 mg (睡 前或每天 3 次)	可耐受下每 1-7 天增加 100-300 mg (分 3 次) 至疼痛緩解	每天 3,600 mg (每天 3 次每次 1,200 mg); 若腎 功能異常則應減量	3-8 週	鎮靜、 頭暈、 周邊水腫	腎功能異常	改善睡眠 障礙, 臨 床上暫無 明顯藥物 交互作用	癲癇、帶狀 疱疹後神經 痛
Pregabalin	50 mg (每天 3 次) 或 75 mg (每天 2 次)	可耐受下每 3-7 天後增加 至 300 mg, 之後再每 3-7 天增加 150mg 至疼痛緩解	每天 600 mg (每 天 3 次每次 200 mg 或每天 2 次每次 300 mg); 若腎功 能異常則應減量	4 週	鎮靜、 頭暈、 周邊水腫	腎功能異常	改善睡眠 障礙及焦 慮, 臨床 上暫無明 顯藥物交 互作用	帶狀疱疹後 神經痛、成 人局部癲癇 輔助治療、 糖尿病週邊 神經痛
Topical lidocaine								
5% lidocaine patch	每天最多 3 片共 12 小時	不需要	每天最多 3 片共 12-18 小時	3 週	局部 紅腫、 紅疹	無	無系統性 不良反應	疱疹後神經 痛
Opioid agonists								
Morphine, oxycodone, methadone, levorphanol	Morphine 每 4 小時 10-15 mg 或需要時 使用	1-2 週後轉換 為長效劑型, 需要時可與 短效劑型併 用	在密切注意下無最 大劑量; 在相對較 高劑量下 (morphine 每日 120-180 mg) 時, 需考慮請疼痛 專科評估	4-6 週	噁心/ 嘔吐、 便秘、 頭暈	藥癮史、自殺風 險、治療初期駕 駛能力降低	效果迅速	鎮痛、解除 末期癌症病 人之嚴重疼 痛
Tramadol	每天 50 mg 1 次或 2 次	可耐受下每 3-7 天增加 50-100 mg 之 各別劑量至 疼痛緩解	每天 400 mg (每日 4 次每次 100 mg); 若為年 長病患則最大劑量 為每天 300mg	4 週	噁心/ 嘔吐、 便秘、 頭暈、 癲癇	藥癮史、自殺風 險、治療初期駕 駛能力降低、癲 癇疾患、同時併 用 SSRI 或 TCA 等類藥物	效果迅速	中度至嚴重 度急慢性疼 痛

*節錄自現行經衛生福利部核准之藥品適應症¹²

表四 各種神經性疼痛之第一、二線建議藥物一覽表^{5†}

	抗憂鬱劑			Calcium channel ligands		Topical Lidocaine Patch 5%	Opioids receptor agonists	
	TCA	Duloxetine	Venlafaxine	Gabapentin	Pregabalin		Opioids analgesics	Tramadol
周邊神經痛								
DNP	Positive	Positive	Positive	Both	Both	-	Positive	Positive
PHN	Positive	-	Negative	Positive	Both	Positive*	Positive	Positive
多發神經痛	Positive	-	Positive	Positive	-	Positive*	Positive	Positive
幻肢痛	Negative	-	-	Both	-	-	Positive	Positive
乳房切除痛	Positive	-	Negative	-	-	-	-	-
Guillain-Barré 症候群	-	-	-	Positive	-	-	-	-
癌症神經痛	Negative	-	-	Positive	-	-	-	-
複合性區域疼痛 症候群	-	-	-	Negative	-	-	-	-
慢性腰根神經痛	Negative	-	-	-	-	-	Negative	-
化療引起神經病變	Negative	-	-	Negative	-	-	-	-
HIV 神經病變	Negative	-	-	Negative	-	-	-	-
中樞神經痛								
中風後疼痛	Positive	-	-	-	Positive	-	-	-
脊椎受損疼痛	Negative	-	-	Positive	Positive	-	-	-

DNP : diabetic neuropathic pain; HIV: human immunodeficiency virus; PHN: postherpetic neuralgia; TCA: tricyclic antidepressants

Positive 表示 ≥ 1 試驗結果顯示有效

Negative 表示 ≥ 1 試驗結果顯示對於緩解疼痛無效

Both 表示分別有 ≥ 1 試驗結果為 positive 且 ≥ 1 試驗結果顯示為 negative

*試驗僅選擇異常性疼痛病人

[†]Carbamazepine is known to be effective for trigeminal neuralgia, but RCTs performed in other types of neuropathic pain have been of variable quality and produced mixed results.



討 論

神經性疼痛是由多種疾病或原因所造成神經損傷的症狀表現，雖然目前有多種藥物可供治療選擇，但許多病人對於治療結果或副作用之發生不甚滿意，故國際間關於神經科學及疼痛領域的數個機構或協會便欲針對此點進行醫學實證文獻研究，進而制訂治療指引建議^{4-7,9}。以較具公信力之 IASP 及 EFNS 所發

表的藥物治療指引中，其推薦藥物之選擇幾近相同，且不變的法則為無論使用何種藥物治療神經痛時，都應以小劑量開始，觀察病人的臨床反應及耐受程度再酌予逐步增加劑量，且不可驟然大量投予。

神經性疼痛之診斷及鑑別病因相當不容易，目前仍未有標準的診斷程序，多仰賴醫師之臨床經驗再佐以病理、生理或影像學等檢查綜

合判斷²。且現今臨床醫學實證研究僅支持對於糖尿病神經病變痛、疱疹後神經痛等之藥物治療（如表二所載之神經痛類別），對於其他原因或部位之神經性疼痛仍多未有醫學實證（詳表四）^{7,9}。鑒於神經痛之診斷不易及藥物選擇是否適切，本文分析歷年藥害救濟申請案件，在 97 件主訴或診斷為神經痛相關個案中，有 35% 為三叉神經痛，皆以 carbamazepine 為首選治療藥物，均符合表二所述之使用建議；另 64% 案件則屬於其他神經痛，值得注意的是被診斷為 DNP 及 PHN 之個案均分別僅 3 例，其餘案件則多為橈神經痛（腕隧道症候群）、坐骨神經痛、未明示之周邊神經病變等，深入探究更發現有部分個案之病歷記載中未見有相關症狀描述或理學檢查，甚有診斷為肌炎者即開立 carbamazepine 等藥物使用。另此些非屬三叉神經痛之案例中，有 79% 個案之處方醫師選擇 carbamazepine，其他少數選擇 phenytoin、gabapentin、或併用一般 NSAIDs，相關藥物之選擇似乎以傳統治療觀念為主，治療效果雖無法由本研究得知，但卻可能因而發生嚴重之藥物不良反應；相對而言，受限於藥害救濟資料庫採被動申請且限於嚴重不良反應之侷限¹⁰，無

法瞭解臨床使用抗憂鬱劑或 opioids 止痛劑治療神經性疼痛之情形，或上述藥物類別是否因嚴重藥物不良反應發生機率較低，以致未能見於本資料庫。

以治療 DNP 及 PHN 而言，目前具醫學實證推薦之藥物種類共有 6 種^{4-7,9}，第一線分別為三環抗憂鬱劑（TCAs），治療 DNP 及 PHN 均有效果，除常見的口乾、便秘等副作用外，年長者容易出現認知障礙或跌倒等危險，需特別注意；此類中以 imipramine 以及選擇性 TCA（如：nortriptyline）較少出現抗膽鹼副作用及嗜睡現象。此外，對於糖尿病引起的神經病變痛，duloxetine 及 venlafaxine 則是另一類被推薦的首選治療藥物，此二藥屬於 SNRI（serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor）類藥物，噁心、腸胃道症狀或暈眩為常見的副作用，但亦可能出現少見的肝酵素異常、血糖上升或高血壓等。第三類為抗癲癇藥物中的 pregabalin 及 gabapentin，文獻研究認為對於 DNP 及 PHN 均有效，常見不良反應有頭暈、周邊水腫、頭痛等，而台灣臨床上普遍常用的 carbamazepine 或結構近似的 oxcarbazepine 則未被列入治療此類神經痛之藥物選擇，雖然有多篇文獻指出 carbamazepine 對於慢性

神經痛之治療效果優於安慰劑組，但多限於早期研究以致該試驗之樣本數、年齡、族群與使用時間等均不理想，導致結果未能一致¹¹，故只有 EFNS 至多將 carbamazepine 列為治療 DNP 藥物建議等級 C（即可能有效）⁷，最主要原因除了各 RCTs 結果不一致（對於急性疼痛及疱疹後神經痛幾無療效證據）外，其與特定基因（HLA-B*1502）造成嚴重皮膚不良反應之高度相關性引起重視，相較於 TCAs 或 SNRIs 藥物具有較好療效且副作用較輕微之風險——效益評估後，目前多已不建議首選該藥物治療三叉神經痛以外之其他神經性疼痛。至於其他抗癲癇類藥物（如 topiramate、oxcarbazepine……等），在目前大型 RCTs 中都未見有良好的治療效果，只有 valproate 在最近的幾個 RCT 中發現，對於 DNP 及 PHN 似乎有不錯的效果，但仍待更多證據支持⁹。第四類推薦藥物為局部使用 lidocaine，證據顯示對於 PHN 特別有效，且 EFNS 還特別推薦可用於容易因口服藥物劑型造成中樞性副作用之年長族群⁷。

治療 DNP 及 PHN 之第二線藥物包含 tramadol，該藥對 DNP 具有不錯的止痛效果，比較值得注意的是對於曾有癲癇病史或正接受治療

（如：TCA）之病人可能會增加癲癇發作頻率⁴⁻⁷。另一類為 opioids 止痛劑，包含 morphine，methadone，oxycodone 等，對於周邊神經痛均有療效，但劑量控制及成癮問題則須注意監測；對於部分嚴重疼痛之病人族群，有些指引甚至建議可將 tramadol 或 opioids 列為第一線藥物^{7,9}。

總括而言，就一般或特定性神經性疼痛之藥物治療，目前國際間均建議以抗癲癇藥物之 gabapentin 或 pregabalin、TCA 或 SNRI 等抗憂鬱劑、或 lidocaine 局部製劑為首選藥物。然各案之臨床差異表現極大，對於各類藥品之治療反應亦迥然不同，無論選擇何種治療方式皆未能以「對」或「錯」鑑別，而是在於「合理」及「適當」性。藥害救濟法自 2011 年修正部分條文，有條件地開放若因藥品適應症外使用而發生嚴重藥物不良反應，經審議認為其處方原因符合醫學原理及用藥適當性者，可獲得救濟¹⁰。此條文開放不外乎希望能在現今醫學發展中，可不受適應症尚未核准之刻板限制，於正當合理且具有醫學證據支持下使用藥物，給予受害民眾及時救濟之精神，但相對地，採取逐案審查之目的亦盼處方之醫療人員能謹慎思考，權量藥物使用之風險效益評

估，以減少可避免的藥害發生為目標。



參考資料

1. Ballantyna JC, Cousins MJ, Giamberardino MA et al. Diagnosis and classification of neuropathic pain. Pain Clinical Updates. International association for the study of pain. 2010; XVIII(7): 1-6.
2. Freynhagen R, Bennekk MI. Diagnosis and management of neuropathic pain. Br Med J 2009; 339: b3002.
3. Treatment of neuropathic pain. Seminars in neurology. 2010; 30: 425-32.
4. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. Mayo Clin Proc. 2010; 85: S3-S14.
5. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. The Am J Med. 2009; 122: S22-S32.
6. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. Pain. 2007; 132: 237-51.
7. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Euro J Neuro. 2010; 17: 1113-23.
8. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009). <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
9. Ballantyna JC, Cousins MJ, Giamberardino MA et al. Pharmacological management of neuropathic pain. Pain Clinical Updates. International association for the study of pain. 2010; XVIII(9): 1-8.
10. On WF, Chih LH, Liu C, et al. A unique drug-injury relief system in Taiwan: comparing drug-injury compensation in different countries. J Pharm Health Serv Res 2012; 3: 3-9.
11. Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Carbamazepine for acute and chronic pain in adults (Review). The Cochrane collaboration. 2011; 1-43.
12. 衛生福利部食品藥物管理署藥物許可證暨相關資料查詢作業系統。
<http://www.fda.gov.tw/MLMS/HList.aspx>

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、新知報導、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，本會將依照衛生福利部(原衛生署)稿費支付標準補助稿費(870元/千字)。來稿請寄：

地 址：10074 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。

電 話：(02)2396-0100 分機 208

E-mail：adr@tdrf.org.tw



財團法人藥害救濟基金會

<http://www.tdrf.org.tw>

FB粉絲專頁：聰明用藥健康吃



全國藥物不良反應通報系統

<https://adr.fda.gov.tw>



全國健康食品與膠囊錠狀食品非預期反應通報系統

<http://hf.fda.gov.tw>

FB粉絲專頁：食不相瞞有保障·即時通報保健康



全國藥物不良品通報系統

<http://recall.fda.gov.tw/>



全國藥品療效不等通報系統

<http://dtirs.fda.gov.tw>



全國化粧品不良品通報系統

<http://cosmetic-recall.fda.gov.tw/>



醫療器材不良反應通報系統

<http://medwatch.fda.gov.tw/adr-med/>

正當使用合法藥 藥害救濟有保障
不良反應要通報 藥品安全有把關

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：衛生福利部食品藥物管理署

發行人：蘇聰賢

總編輯：蔡翠敏

編輯顧問：毛蓓領、何蘊芳、林敏雄、高純琇、彭瑞鵬、鄧致君

編輯委員：林美淑、林淑文、陳文雯、黃義衍、黃織芬、遲蘭慧、戴雪詠、

謝右文、饒和鈴

執行編輯：沈若楠、鄧豔屏

設計印刷：龍藝科技有限公司

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>

<https://adr.fda.gov.tw>