

2013
December
vol.44



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



台北郵局許可證
台北字第5936號
雜誌



※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、含calcitonin成分藥品之療效及安全性再評估結果	P.2
二、Everolimus藥品安全資訊	P.4
三、Fluoroquinolone類抗生素藥品安全資訊	P.5
四、Ketoconazole成分藥品安全資訊	P.6

專題報導

Methotrexate引起藥物不良反應之案例報告	P.8
藥品引起多型性心室性心律不整 (Torsade de Pointes, TdP) 之國內通報資料分析	P.12
Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors 引起肝臟損傷之文獻回顧	P.19

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、含 calcitonin 成分藥品之療效及安全性再評估結果

針對常用於治療婦女停經後骨質疏鬆症之含 calcitonin 成分藥品，食品藥物管理署完成再評估，依據國內、外相關研究資料，該成分藥品用於降低停經後婦女發生骨折之治療效益尚有疑慮，且長期使用可能有增加癌症發生之風險，含該成分鼻噴劑型藥品將於 102 年 12 月 1 日下市（廢止藥品許可證），含該成分針劑型藥品，刪除「停經後婦女骨質疏鬆」之適應症，同時限縮於骨骼的帕哲特氏病之使用，僅限於在其他替代療法無效或不適合時才可使用，且應以最低有效劑量治療及最短治療期間為原則，並要求廠商於仿單加註相關警語。

近期研究發現長期使用 calcitonin 有增加癌症發生之疑慮，為確保病人用藥安全，食藥署經蒐集彙整國內、外相關臨床使用療效及安全性相關資料，召開專家委員會議討論，評估結果如下：

- （一）含該成分鼻噴劑型藥品：長期使用可能有增加發生癌症之風險，且於降低停經後婦女發生骨折之治療效益仍有疑慮，國內亦已有其他藥物可選擇，其安全性再評估未獲通過。
- （二）含該成分針劑型藥品：刪除「停經後引起的骨質疏鬆」之適應症，至於「骨骼的帕哲特氏病」之使用，於限縮其使用範圍後，其臨床效益仍大於風險，惟僅限於在其他替代療法無效或不適合時才可使用，且應以最低有效劑量治療及最短治療期間為原則，另使用於「高血鈣危象」，因以短期治療為主，其風險不大，故予以維持。

含該成分鼻噴劑型藥品於 102 年 12 月 1 日下市（廢止藥品許可證），醫療機構、藥局及藥商自該日起應立即停止輸入、製造、批發、陳列、調劑、零售，其製造或輸入之業者，應於 2 個月內收回市售品。

食品藥物管理署曾於 101 年 8 月 24 日發布藥品安全風險溝通表，提醒民眾及醫療人員注意長期使用該成分藥品可能增加癌症發生的風險，並於 102 年 10 月 1 日公布含該成分藥品之再評估結果，請醫師儘速替正在使用該藥品之病患更換其他替代藥品，並請正在使用該藥品之病患儘速回診主治醫師。同時提醒醫師，不應再使用含該成分針劑劑型藥品於治療婦女停經後骨質疏鬆症，且於骨骼的帕哲特氏病之治療，應優先評估使用其他治療方式之可行性，如仍需使用該藥品，應以最低有效劑量治療及最短治療期間為原則，且嚴密監控病患不良反應之發生。

我國最早於 77 年核准針劑劑型藥品，於 79 年核准含 calcitonin 成分鼻噴劑型藥品，102 年 12 月 1 日前尚核准製劑藥品許可證共 12 張，包含注射劑型 6 張，鼻噴劑型 6 張，原核准適應症為「高血鈣危象、骨骼之帕哲特氏症及停經後引起的骨質疏鬆」。該成分主要作用機轉為抑制破骨細胞活性，減少骨轉移而增加骨質吸收率轉變至正常值，減少腎小管再吸收以增加鈣的排除量等。

歐盟依據臨床試驗資料與流行病學等相關文獻，認為含該成分藥品長期使用可能增加發生癌症之風險，故建議停止使用於骨質疏鬆症之治療，將含該成分鼻噴劑型藥品撤離市場，並限縮該成分針劑劑型於帕哲特氏病的使用。另美國 FDA 之專家委員會，亦認為該成分藥品用於停經後引起的骨質疏鬆症之風險大於效益，惟美國 FDA 仍未作出最後定論。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.fda.gov.tw/TC/siteListContent.aspx?sid=1571&id=8470&chk=991e1f61-fe8d-4324-bf5f-82c6fa3c6098¶m=pn%3d1%26sid%3d1571>

二、Everolimus 藥品安全資訊

衛生福利部藥物不良反應通報中心接獲疑似使用 everolimus 藥品發生急性肝炎之通報案件，且發現該個案有 B 型肝炎病毒感染之情形。鑒於慢性肝炎為國人重要疾病，故食品藥物管理署提醒醫療人員及民眾注意使用 everolimus 或其他免疫抑制劑藥品（如：TNF-alpha blockers、rituximab……等），應注意發生 B 型肝炎病毒感染或再活化之風險。



醫療人員應注意事項：

1. 我國核准含 everolimus 藥品中文仿單已記載該成分藥品具有免疫抑制特性，因此病患可能出現對細菌、真菌、病毒、原生動物及伺機性病原菌感染。病毒感染包括 B 型肝炎病毒再活化，且在臨床試驗中，B 型肝炎病毒再活化的嚴重個案（包括致死案例）被認為與 everolimus 相關。
2. 有鑒於慢性肝炎為國人重要疾病，建議醫師在為病人開立 everolimus 及其他具有強烈免疫抑制作用之藥品（如：TNF-alpha blockers、rituximab）前，應先瞭解病人是否具肝炎帶原情形（宜測試血清 HBsAg、anti-HBc、anti-HCV 等）。
3. 對於 HBV 再活化高風險者（HBsAg+ 或 HBsAg-/anti-HBc+）必須使用具有強烈免疫抑制藥品時，用藥期間及治療結束後數月宜定期檢測肝生化值（ALT、GPT），並密切監視是否出現活動性肝炎之臨床症狀。



病人應注意事項：

1. 在用藥期間及治療結束後數月，若有疑似感染之現象（如：發燒、畏寒、盜汗、咳嗽或感冒症狀、呼吸急促、痰有血絲、體重減輕、肌肉酸痛、身體任何部位有紅腫熱痛症狀、胃痛或腹瀉、頻尿或解尿有燒灼感、疲倦感），請告知您的醫師。
2. 曾患有 B 型或 C 型肝炎、結核病（或曾與結核病患者有親近的接觸）、糖尿病、愛滋病、或為使用免疫抑制劑而致免疫功能低下之病人，請主動告知您的醫師。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

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

三、Fluoroquinolone 類抗生素藥品安全資訊

2013 年 8 月 15 日美國 FDA 發布含 fluoroquinolone 類抗生素藥品可能造成永久性的神經損傷之風險。美國 FDA 發布 fluoroquinolone 類抗生素（levofloxacin, ciprofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, gemifloxacin）藥品仿單應加註有關嚴重周邊神經損傷風險之相關內容，包含：嚴重神經損傷之風險可能發生於使用 fluoroquinolones 不久後，且可能會造成永久性的傷害。而該風險僅發生於 fluoroquinolone 類抗生素之口服或注射劑型，局部外用劑型（眼用、耳用）則尚未知與此風險是否有關。



食品藥物管理署後續措施：

1. 經查使用該類成分藥品可能發生周邊神經病變之風險屬已知之不良反應，國內該類藥品中文仿單已刊載相關內容，包含「周邊神經病變：……曾發生過感覺或感覺運動周邊神經病變，其發作可能非常迅速。如果患者發生神經病變症狀，應停用以避免發展出不可逆病症。」、「神經系統：……曾有感覺或感覺運動神經產生多發性神經病變（polyneuropathy）造成感覺異常、感覺遲鈍及感覺減退的案例通報。……如果發生神經病變的症狀（例如：疼痛、燒灼感、刺痛感、麻痺或虛弱感），在繼續治療前應該先告知醫生」。
2. 食品藥物管理署將持續密切監控該類成分藥品之安全訊息，必要時將進行再評估。



醫療人員應注意事項：

1. 應告知病人用藥後若發生周邊神經損傷的症狀時，應儘快與醫療人員連繫。
2. 如病人於治療期間發生周邊神經損傷的症狀，應考慮停藥，並換成其他非 fluoroquinolone 類抗生素治療。



病人應注意事項：

於用藥期間如出現不適症狀（例如：疼痛、燒灼感、刺痛感、麻痺或虛弱感等）或相關疑問，應立即就醫。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm365302.htm>



四、Ketoconazole 成分藥品安全資訊

針對含 ketoconazole 成分口服劑型藥品之肝臟損傷風險，美國 FDA 將限縮使用，而歐盟 EMA 則將暫停販售（suspend）。

（一）美國 FDA 針對 ketoconazole 成分口服劑型藥品潛在可能致命之肝臟損傷風險，要求限縮該藥品之使用，將不可作為治療任何黴菌感染之第一線用藥，只可用於其他抗黴菌藥品治療無效時或無法耐受之特定黴菌感染（包括 blastomycosis, coccidioidomycosis, histoplasmosis, chromomycosis, 及 paracoccidioidomycosis），並要求該藥品仿單於警語等處加註相關內容：

1. 肝臟損傷：ketoconazole 可能會引起導致肝臟移植或死亡之肝臟損傷

- ◆ 具急慢性肝臟疾病之病人列為禁忌使用。
- ◆ 建議需於服藥前及服藥期間定期監測及評估病人之肝功能。
- ◆ 應盡量避免併服其他具肝毒性藥品及酒精。

2. 腎上腺問題

- ◆ Ketoconazole 可能會降低體內 corticosteroids 的產生而引起腎上腺功能不全。
- ◆ 有腎上腺異常或長期處於壓力情況（如剛開完刀或加護病房照護之病人）之病人，於服藥期間需監測其腎上腺功能。

3. 藥品交互作用

- ◆ Ketoconazole 與其他藥品產生交互作用而產生危及生命的結果，例如心律不整。

美國 FDA 亦強調 ketoconazole 局部外用劑型藥品不會造成上述相關問題。

(二) 歐盟 EMA 經評估認為含 ketoconazole 成分口服劑型藥品之肝臟損傷風險大於其治療黴菌感染之效益，故建議含 ketoconazole 口服劑型藥品暫停販售 (suspend)。Ketoconazole 局部外用劑型因其經皮吸收的程度較低，仍可保留於市場。

目前正在服用 ketoconazole 口服劑型的病人，回診時應與醫師討論，改換其他適合之替代治療藥品



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訊，進行含 ketoconazole 成分藥品口服劑型之臨床效益與風險再評估。



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。



病患應注意事項：

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.fda.gov/Safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm362672.htm>

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?CurId=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001855.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

Methotrexate 引起藥物不良反應之案例報告

曾秀娥、遲蘭慧

財團法人藥害救濟基金會



前言

乾癬 (Psoriasis) 是慢性免疫失調皮膚疾病，主要係因 T 細胞被活化進而刺激角質細胞 (keratinocyte) 過度增生所造成。臨床皮膚表徵包括紅斑、丘疹或表皮覆有銀白色雲母狀鱗屑，故乾癬又稱為銀屑病¹。乾癬於全世界盛行率約 2%，在台灣，乾癬患者估計約 6 萬人次。以健保資料庫推估每年因乾癬至皮膚科及風濕免疫科就診案例來計算，盛行率約 0.2%，且男生罹病率相較女生為高，並有逐年增加趨勢²。

Methotrexate (MTX) 是葉酸拮抗劑，抑制二氫葉酸還原酶，進而抑制 DNA 與 RNA 的合成³。臨床上應用於白血病、乳癌等癌症治療⁴。1960 年起，因考量 MTX 價格相對便宜，且於正確使用下，可有效抑制乾癬表皮細胞過度增生、抗發炎等作用，因而被廣泛應用於治療嚴重性乾癬⁵。值得注意，MTX 之藥物不良反應發生率及其嚴重程度取決於藥品劑量、給藥頻率及療程時間等因素。本文以兩例可能因未正確使用 MTX 而引起藥物不良反應之藥害救濟申請案件為例，闡述 MTX 使用注意事項。

案例一：

X 先生 59 歲，有 C 型肝炎及肝硬化病史。自 20 年前起持續使用局部類固醇等外用藥物治療乾癬，但病況控制不佳，因而至皮膚科就診，醫師處方 MTX 2.5 mg/tab 6# qw。一個月後，個案全身出現紅疹、多處破皮出血、體溫高達 38.5°C 及口腔出血等不適症狀，血液檢查：AST：753 U/L、ALT：1068 U/L、GGT：354 U/L，經醫師診斷為膿疱型乾癬、急性肝炎及口腔炎，疑與 MTX 有關，隨即停用。其後，個案因發燒、肝功能異常及皮膚損傷持續，轉入燒燙傷加護病房。

案例二：

Z 先生 64 歲，有第二型糖尿病、本態性高血壓、慢性腎衰竭、高脂質血症病史。前陣子因全身出現覆蓋銀白色鱗屑的紅色斑塊，手指、腳趾腫脹，腳趾甲凹陷、變厚等不適症狀，至皮膚科就診，診斷為乾癬及乾癬性關節病變，醫師處方 MTX 2.5 mg 2# tid（四天總量 24 粒）。個案服用四天後，出現口腔潰瘍、喉嚨痛、並出現吞嚥困難等黏膜不適症狀，因而就醫，診斷為口腔炎。隔日，黏膜不適症狀續存，血液檢查：WBC：300/uL、PLT：20 K/uL，診斷為全血球減少、再生不良性貧血，疑與 MTX 使用有關，於是停用 MTX 並立即給予 calcium folinate 50 mg iv q6h。二天後，個案血液檢查：vit B12：1000 pg/mL、folic acid：> 24 ng/mL、WBC：100/uL、PLT：14 K/uL，最後個案終因敗血性休克、中性球過低、再生不良性貧血等不幸死亡。



討 論

乾癬治療依據嚴重程度、位置及治療可行性而有不同治療方式，一般較輕微乾癬大多採用局部類固醇、維生素 D3、煤焦油、水楊酸或 calcineurin 製劑；中重度乾癬則會採用光化學療法、免疫調節藥物，例如：MTX、cyclosporine 及 acitretin 或生物製劑來治療⁶。根據歐盟所公布乾癬治療指引，內容中指出當使用局部性外用藥膏治療乾癬成效不彰時，建議選擇全身性治療藥物，例如：MTX、cyclosporine 等⁷。

MTX 如果在低劑量且正確使用下，發生嚴重副作用機率相對低，

然而部分疑似 MTX 引起嚴重藥物不良反應，其成因可能是因為不當使用所導致³。MTX 常見副作用包括：噁心、虛弱、頭痛、落髮及口腔炎（2～10%）等，其他嚴重副作用包括全血球性減少（1～3%）、再生不良性貧血（1～3%）、肝硬化（0.1%）及間質性肺炎（0.1%～1.2%）等¹。臨床上，MTX 可能引起肝毒性，因此嚴重肝、腎功能不良、酗酒、免疫功能或骨髓發育不全、白血球或血小板減少症等患者不建議使用 MTX¹。案例一：個案具有酗酒生活史及 C 肝、肝硬化病史，依據 MTX 仿單所載，不建議使用 MTX，但若醫師經權衡給藥治療效益大於所冒風險，則可選擇小

劑量給藥。個案服用低劑量 MTX 後雖無出現肝毒性等嚴重藥物不良反應，然針對個案乾癬治療建議還是可以考慮其他全身性治療藥物如 cyclosporine 替代 MTX⁸。

MTX 用於治療乾癬建議劑量為每週一次，劑量範圍 7.5 mg ~ 22.5 mg 之間，過量使用可能增加副作用發生率⁹。案例二個案四天累積 MTX 攝取量高達 60 mg，已超過每週建議劑量，可能因而增加藥物不良反應：口腔炎及嚴重骨髓抑制發生率。此外，臨床案例報告顯示，由於黏膜細胞對 MTX 反應敏感且易蓄積，因此 MTX 引起急性中毒臨床表徵，部分個案於給藥後 3 ~ 7 天發生口腔炎、黏膜潰瘍等不適症狀，幾天後骨髓抑制等嚴重藥物不良反應遂逐漸顯示出來¹⁰。MTX 中毒解毒劑為 calcium folinate，建議最好於最後一次給藥 12 ~ 24 小時之內趕快給予，因使用 calcium folinate 與 MTX 間隔時間越長，對抗 MTX 毒性效果越差¹⁰。



主動詢問 定期監測 避免藥害

任何藥物的使用都有一定風險，為了讓藥品能夠更安全地被使用，避免嚴重藥害的發生，醫藥專

業人員處方及給藥前需要仔細詢問患者狀況（如表一）¹¹，審慎評估藥品風險與效益後，選擇最適合藥物，定期監控用藥狀況，使用 MTX 建議定期追蹤用藥情形，如每個月至少監測一次全血計數，每一到三個月檢查病患肝腎功能等，即早發現藥物不良反應，藉由停藥、換藥或降低劑量，大多數藥物不良反應可獲得改善。

此外，臨床上 MTX 有時會被應用於異位性皮膚炎、慢性濕疹等皮膚病治療。值得注意，MTX 經衛生福利部核可之適應症為乾癬、淋巴白血病、子宮絨毛膜上皮癌、腦膜性白血病等癌症治療，因此前述 MTX 之皮膚病症治療使用方式屬於適應症外使用（off-label use），可能因此增加藥品使用風險，同時可能與現行藥害救濟規定不盡相符。

表一 開立 MTX 注意事項

是否對 MTX 過敏？
避免藥物交互作用——病患固定服用之藥物？ 如：chloramphenicol、phenylbutazone、phenytoin、para-aminobenzoic acid、salicylates、sulfonamide、tetracycline、probenecid、warfarin、含 folic acid 維生素製劑、NSAIDs。
是否有肝、腎及骨髓功能不良疾病？
是否懷孕或計畫懷孕、哺乳？（MTX 懷孕等級為 X 級）
告知服藥期間勿飲酒及食用來路不明保健食品。



參考文獻

1. Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System (electronic version). Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com>. Accessed May 27 2013.
2. 乾癬與乾癬性關節炎 蔡呈芳醫師 (2010)。
3. Mc Graw Hill. Harrison principles of international medicine 15 edition p. 389-390.
4. 衛生福利部藥物、醫療器材、化粧品許可證查詢作業系統
<http://www.fda.gov.tw/MLMS/HList.aspx>
5. Drug information handbook 21th edition.
6. Myers WA et.al.Psoriasis and psoriatic arthritis: clinical features and disease mechanisms. Clinics in Dermatology 2006; 24: 438-447.
7. Pardasani A.G. et.al.Treatment of Psoriasis: An Algorithm-Based Approach for Primary Care. 2000 Feb 1; 61(3): 725-733.
8. 乾癬衛教手冊
<http://www.psocheck.com.tw/downloads/3.%E4%B9%BE%E7%99%AC%E6%89%8B%E5%86%8A.pdf>
9. Menter A and Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. Lancet 2007; 370: 272.
10. Boffa MJ and Chalmers RJ. Methotrexate for Psoriasis. Clinical and experimental dermatology 1996 Nov, 21(6): 399-408.
11. 台灣皮膚科醫學會 10/29 世界乾癬衛教手冊 (2012 年出版)。

藥品引起多型性心室性心律不整 (Torsade de Pointes, TdP) 之國內通報 資料分析

陳俐如¹、柯韋名²、陳文雯²

¹國立臺灣大學臨床藥學研究所 ²財團法人藥害救濟基金會



前言

Torsade de Pointes (TdP) 是一種快速表現的多型性心室性心搏過速 (polymorphic ventricular tachycardia)，一般定義在心跳速率大於每分鐘 100 下的情況之下，連續出現三個 (含) 以上的早發性心室收縮 (premature ventricular contractions, PVCs)，且心電圖上顯示 QRS 波之形狀和大小於每次的心臟跳動會呈現不同的形式併 QT interval 增長或 U 波明顯突出的情形¹。

藥品引起 TdP 的確切盛行率仍屬未知，但與嚴重的心因性猝死相關²。服用可疑藥品後任何時間皆可能發生 TdP，且不一定與劑量相關³。常見的危險因子如表一所示，其中：女性、心搏過緩、女性素失衡 (estrogen imbalance)、低血鉀以及在心肌離子通道的基因調控發生變異等被視為較重要的因子。

許多具有延長 QT interval 風險相關的藥品多已被深入研究 (詳見

表二)，然而，隨國情的不同，因種族、藥品處方型態、生活飲食模式、心臟疾病盛行率等之差異，使藥品引起延長 QT interval 所帶來之風險可能有所不同⁹。本研究以全國藥物不良反應通報中心所蒐集國內通報案例進行分析，瞭解國內藥品相關 TdP 之通報資料型態，提供國內相關藥品安全風險評估之參考。



國內不良反應通報案件分析

本研究資料來源為全國藥物不良反應通報中心資料庫，並透過 Standardised MedDRA Queries (SMQs, MedDra: Medical Dictionary for Regulatory Activities) 定義擷取可能相關之 TdP 案例。分析 1998 年至 2013 年 2 月 18 日止，疑似藥品引起 TdP 相關案例共計 137 例，其中 2 例分別因資料錯誤及相同案件重複通報予以排除，最後納入分析案例共計 135 例。

表一 藥品引起 TdP 之風險因子^{1、4、5、6}

項目	項目
Female	High doses/concentrations of a QT-prolonging drug
Advanced age	Rapid IV infusion of a QT-prolonging drug
Electrolyte abnormalities	Concomitant use of
hypokalemia	QT-prolonging drug
hypomagnesemia	Drug inhibiting QT-prolonging drug metabolism
hypocalcemia	History of drug-induced TdP
Baseline QT interval of > 500 msec	Possible genetic predisposition
Heart conditions	Other medical conditions
bradycardia	Hepatic or renal dysfunction
heart failure	Hypoglycemia
valvular abnormality	Hypertension
complete AV nodal block	Diabetes
myocardial infarction	Hypothyroidism
left ventricular systolic dysfunction	Malnutrition

表二 確定具延長 QT interval 風險之藥品^{7、8}

藥品				
Amiodarone	Citalopram	Flecainide	Pentamidine	Thioridazine
Arsenic trioxide	Clarithromycin	Halofantrine	Pimozide	Vandetanib
Astemizole	Disopyramide	Haloperidol	Probucol	
Azithromycin	Dofetilide	Ibutilide	Procainamide	
Bepidil	Domperidone	Levomethadyl	Quinidine	
Chloroquine	Droperidol	Mesoridazine	Sevoflurane	
Chlorpromazine	Erythromycin	Methadone	Sotalol	
Cisapride	Escitalopram	Moxifloxacin	Terfenadine	

於 135 個疑似因藥品引起 TdP 的案例分析中發現，女性計 77 例（57.0 %）占多數；平均發生年齡為 60.6 ± 18.6 (Mean $\pm$ S.D.) 歲，其中以 55 ~ 74 歲計 46 例（34.1%）為最多（詳見表三）。

**表三 TdP 通報個案基本資料
(n = 135)**

項目	人數(百分比)
性別	
女性	77 (57.0)
男性	58 (43.0)
年齡 (Mean $\pm$ S.D.)	60.6 $\pm$ 18.6
年齡分組	
≤ 30 歲	9 (6.7)
31-54 歲	36 (26.7)
55-74 歲	46 (34.1)
≥ 75 歲	37 (27.4)
未知	7 (5.2)

大部分的個案（56.3 %）於服藥後 2 個星期內即發生 TdP；而就不良反應回復狀況分析，正在復原 / 緩解中 (recovering/resolving) 之案例數為最多，計 61 例（45.2 %），但近 34.8 % 的案例於通報表中未明載此藥物不良反應的回復狀況；嚴重不良反應的案例數共計 110 例，其中死亡之案例計 8 例（5.9%）、危

及生命之案例計 45 例（33.3 %）。64.4% 個案於發生藥品引起之 TdP 後，都曾以停藥的方式處置，其他如更改藥物治療、投予抗心律不整藥物（包含 xylocaine、lidocaine 等）、以非藥物方式調節心臟節律（包含電擊、除顫器等）、補充電解質（包含 $MgSO_4$ 、KCl、calcium glucuronate 等）、進入加護病房、投與解藥（包含 epinephrine、atropine 等）亦為常見處置方式（詳見表四、五）。

就通報引起 TdP 之可疑藥品（通報次數大於 3 次）分析發現，引起 TdP 可疑藥品之前三名依序為 amiodarone、moxifloxacin 及 digoxin。相關可疑藥品中大部分屬已知會造成延長 QT interval 風險之藥品，主要為抗心律不整藥物、抗生素及抗精神病藥等大類。在各藥品通報中，所通報之不良反應症狀大多為 EKG 異常及心室頻脈（詳見表六）。

分析 135 個疑似因藥品引起 TdP 的案例通報內容，僅 48.9 % 的通報案例記錄血鉀數值，而其他相關危險因子，例如：發生不良反應前後的血鎂數值（17.8 %）、左心室射出律（4.4 %）、QTc interval（27.4 %）及心跳速率（21.5 %）等，則鮮少被記錄。

表四 不良反應特性 (n = 135)

項目	人數 (百分比)
不良反應回復狀況	
recovered/resolved	20 (14.8)
recovering/resolving	61 (45.2)
not recovered/not resolved	1 (0.7)
fatal	6 (4.4)
unknown	47 (34.8)
不良反應後果	
死亡	8 (5.9)
危及生命	45 (33.3)
導致病人住院或延長住院	20 (14.8)
其他嚴重不良反應	37 (27.4)
非嚴重不良反應	25 (18.5)
嚴重度	
輕度	20 (14.8)
中度	39 (28.9)
重度	63 (46.7)
無法評估	13 (9.6)
相關性	
無法評估	1 (0.7)
資料不全	2 (1.5)
存疑	5 (3.7)
可能	65 (48.1)
極有可能	60 (44.4)
確定	2 (1.5)
Onset time	
≤ 1 天	31 (23.0)
2-14 天	45 (33.3)
15-30 天	10 (7.4)
31-100 天	9 (6.7)
≥ 101 天	16 (11.9)
未知	24 (17.8)

表五 藥物不良反應之處置

項目	人次 (百分比)
停藥	87 (64.4)
減低藥物劑量	7 (5.2)
延長給藥時間	3 (2.2)
更改藥物治療	24 (17.8)
住院治療	2 (1.5)
投與抗心律不整藥物	25 (18.5)
以非藥物方式調節心臟節律	26 (19.3)
心肺復甦術	13 (9.6)
補充電解質	22 (16.3)
進入加護病房	21 (15.6)
插管急救	6 (4.4)
投與解藥	20 (14.8)
未處理，密切觀察情況	2 (1.5)
病人服藥後即死亡	2 (1.5)
未說明	17 (12.6)

表六 通報次數 ≥ 3 之藥品及其通報症狀

藥品	Torsade de pointes	Ventricular tachycardia	Electrocardiogram QT prolonged	Electrocardiogram QT interval abnormal	總計
Amiodarone	11	5	7		23 (11.4)
Moxifloxacin	3	2	9		14 (7)
Levofloxacin	4	4	3		11 (5.5)
Digoxin	1	8	1		10 (5)
Cisapride	6				6 (3)
Methadone			5		5 (2.5)
Fluconazole	4		1		5 (2.5)
Cimetidine	1	1	3		5 (2.5)
Clozapine			5		5 (2.5)
Quinidine		3	2		5 (2.5)
Erythromycin	2	1	2		5 (2.5)
Fentanyl		2	2		4 (2)
Haloperidol	1	1	2		4 (2)
Zotepine			4		4 (2)
Sulpiride	2		1		3 (1.5)
Ciprofloxacin		1	2		3 (1.5)
Thioridazine	1	1	1		3 (1.5)
Astemizole		1	2		3 (1.5)
Rocuronium bromide		1	2		3 (1.5)
Olanzapine			3		3 (1.5)
Terfenadine	2		1		3 (1.5)
Propafenone	1	2			3 (1.5)
Ziprasidone			2	1	3 (1.5)
Propulsives	2		1		3 (1.5)
Escitalopram		1	2		3 (1.5)
Imipramine	1	1	1		3 (1.5)
總計	42	35	64	1	142 (70.6)



討 論

本研究以全國藥物不良反應通報系統資料庫，分析自 1998 年起至 2013 年 2 月間通報有關藥品引起 TdP 之案例。個案基本資料之分

析結果發現，女性及老年族群占多數，與服用藥品引起 TdP 之重要危險因子一致；另外，從不良反應後果及嚴重度之分析結果，可知服用藥品後引起 TdP 多為較嚴重的不良

反應，且多造成危及生命之狀況，在 TdP 個案中有 39.2% 屬於死亡危及生命個案，相較於整體 ADR 資料庫中死亡危及生命個案約占 7% 高出許多。

TdP 為廣受重視的藥品不良反應，國際間各先進國家監管單位皆對此不良反應有特別的監控機制，近兩年來 USFDA 針對高劑量 ondansetron 及 macrolides 類抗生素 azithromycin，皆有發布心律不整和 TdP 等不良反應相關安全警訊，國內則尚未接獲上述兩種藥品引起 TdP 之相關通報。但查有 1 例疑似案例於發生 TdP 相關不良反應後更換治療之藥品中包括了 azithromycin，因此建議若病人發生心律不整和 TdP 等不良反應需要更換藥品治療時，應提醒醫師避免使用已知會引起類似不良反應的藥品。

在通報資料內容探討方面，根據一項透過 USFDA Adverse Event Reporting System (AERS)，分析自 1987 年起至 2000 年間通報有關服用 macrolides 類藥品引起 TdP 的危險因子研究中，156 個疑似發生 TdP 之個案，查有 QTc interval 記錄的比例為 36%¹⁰，高於本回顧研究的

27.4%；其他如血鉀及血鎂數值等重要評估數值，在本研究通報內容呈現比例亦偏低。若通報者於通報類似不良反應時，能更完整記錄與該不良反應危險因子相關的實驗室數值，則能於個案評估時提供更確切的資訊。通報表中建議應填寫之項目如表七所示。



結 論

TdP 是一項不容忽視且嚴重程度高的藥物不良反應，欲防止此項風險，除提高醫療人員對於可能造成 TdP 藥物的瞭解、積極提供使用相關藥物病人適當的衛教、主動通報完整的藥物不良反應資訊外，全國藥物不良反應通報中心亦會密集監控該反應之通報狀況、主動提供警示，以保障國人在使用相關藥品時之安全。

處方導致具延長 QT interval 風險的藥品，例如：抗心律不整藥品、強心劑、抗感染製劑（尤其 macrolides 和 fluoroquinolones）、抗精神病藥品等時，應特別就病人的 TdP 相關危險因子進行評估及監測，期能早期發現此類較嚴重之不良反應，以利及早給予適當的醫療處置。

表七 TdP 不良反應相關通報表建議應填寫之項目

項目
相關檢查及檢驗數據 (病人發生不良反應前後、並附上日期)
血鉀數值
血鎂數值
血鈣數值
血糖數值
serum creatinine
AST/ALT
T3、Free T4、TSH
心跳速率
QTc interval (optional)
LVEF (optional)
CK/CKMB (optional)
Troponin-I (optional)
其他相關資料
其他疾病 (尤其心臟相關疾病)
藥物過敏史 (尤其類似的用藥或不良反應)
懷疑藥品
可疑及併用藥品的學名 / 商品名、含量 / 劑型、給藥途徑、劑量 / 頻率、起迄日期、用藥原因



參考文獻

- DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*(8th ed.), New York: McGraw-Hill, 2011; p. 273-309.
- Tisdale JE, Miller DA. *Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*(2nd ed.), Bethesda, MD.: American Society of Health-System Pharmacists, 2010; p. 491-502.
- Bénichou C. *Adverse Drug Reactions: A Practical Guide to Diagnosis and Management*(1st ed.), West Sussex, England: John Wiley & Sons Ltd, 1994; p. 147.
- Gupta A, Lawrence AT, Krishnan K. Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. *Am Heart J* 2007; 153(6): 891-9.
- Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, et al. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics* 2013; 54(1): 1-13.
- Kaye AD, Volpi-Abadie J, Bensler JM, et al. QT interval abnormalities: risk factors and perioperative management in long QT syndromes and Torsades de Pointes. *J Anesth* DOI 10.1007/s00540-013-1564-1.
- CREDIBLEMEDS™: A Trusted Partner Providing Reliable Information on Medicines. Available at: <http://www.azcert.org/> (cited: Feb. 26th, 2013)
- Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114(10): e385-484.
- Ahmed I, Thiessard F, Miremont-Salamé G, et al. Pharmacovigilance data mining with methods based on false discovery rates: a comparative simulation study. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88(4): 492-8.
- Shaffer D, Singer S, Korvick J, et al. Concomitant Risk Factors in Reports of Torsades de Pointes Associated with Macrolide Use: Review of the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Clin Infect Dis* 2002; 35(2): 197-200.

Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors 引起肝臟損傷之文獻回顧

江姿宜¹、黃靖雅^{1,2}、鮑柏穎¹、謝右文^{1,2}

¹ 中國醫藥大學藥學系暨碩博士班 ² 中國醫藥大學附設醫院藥劑部



前言

血管張力素轉化酶抑制劑 (angiotensin converting enzyme inhibitors, 以下簡稱 ACEIs) 除了可用在治療高血壓外，也可用於治療心臟衰竭、心肌梗塞後之左心室功能障礙、糖尿病腎病 (diabetic nephropathy)¹。值得注意的是在如此廣泛使用下，潛在藥品不良反應風險也可能隨之增加。ACEIs 常見不良反應有低血壓、皮疹、高血鉀、味覺障礙、乾咳、噁心、嘔吐；嚴重不良反應有史蒂芬強生症候群 (Stevens-Johnson syndrome, SJS)、血管性水腫 (angioedema)、嗜中性白血球減少症 (neutropenia)、類過敏反應 (anaphylactoid reactions)、急性腎衰竭、肝衰竭²⁻⁴。

其中 ACEIs 引起肝臟損傷是屬於罕見之特異性肝毒性，回顧相關

文獻，研究結果最詳細為 1993 年 Hagley MT 等人的論文⁵。專家預估約每 100,000 病人使用 ACEIs 有 9 人會發生肝毒性，發生率相當於 0.009 %⁶；2011 年 Micromedex 就 ACEIs 肝毒性案例提出整理評論，其報告的發生率約為 < 0.1 %⁴，由於它是使用非常廣泛的處方用藥，相關的肝毒性不良反應卻鮮為人知，因此其肝毒性的發生可能被忽略而未被通報。



藥品引起肝臟損傷定義

藥品引發肝毒性時間一般約為服藥後 5 至 90 天；若肝功能檢驗異常持續超過 3 個月定義為「慢性肝臟損傷」，反之則為「急性肝臟損傷」⁷。關於名詞定義，1990 年 CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) 定義「肝炎 (hepatitis)」應有肝臟

切片或組織學上之證據支持，而「肝臟損傷（liver injury）」僅建立於肝功能檢驗之異常⁷。

CIOMS 依 肝 功 能 檢 驗 值：alanine aminotransferase（ALT）、alkaline phosphatase（ALP）建立三種肝臟損傷型態，而近期美國食品藥物管理局—藥物肝毒性督導委員會（Drug Hepatotoxicity Steering Committee）有稍作修改，使分類更趨嚴謹。其分類包括肝細胞傷害型（hepatocellular）： $ALT \geq 3 \times ULN$ （upper limit normal）且 $R \geq 5$ [R （ratio）=（ALT/ULN）/（ALP/ULN）]；膽汁淤積型（cholestatic）： $ALP \geq 2 \times ULN$ 且 $R \leq 2$ ；混合型（mixed）包括肝細胞傷害型和膽汁淤積型： $ALT > 3 \times ULN$ 且 $ALP > 2 \times ULN$ 且 $2 < R < 5$ ^{7,8}。因損傷型態會隨著時間而變化，一般判讀藥品引起肝臟損傷型態，以發現肝毒性後的第一次抽血檢查作為評估^{9,10}。



ACEIs 引起肝臟損傷之可能機轉

關於 ACEIs 引起肝毒性之機轉目前沒有肯定的答案，過往文獻提出的可能機轉包括有：(1) 免疫過敏（hypersensitivity）反應，其臨床特

徵為發燒、皮疹、嗜伊紅血球增多及較短的肝毒性起始時間^{4,5,11-16}；(2) ACEIs 造成低血壓以致肝臟血液灌流（perfusion）降低，引發繼發性缺氧導致肝毒性¹⁵；(3) 代謝特异性，這可能與 ACEIs 化學結構有關，如：硫氫基團（sulfhydryl）或 captopril、lisinopril 及 enalapril 共有的 proline 環參與膽汁淤積的調解，另外肝毒性也可能跟 cytochrome P450 系統代謝反應有關^{11,13-16}；(4) ACEIs 會抑制血管張力素轉化酶（angiotensin converting enzyme，即 kininase II），影響 bradykinin 降解成「非活化」，導致花生四烯酸（arachidonic acid）轉化成前列腺素（prostaglandins）亞型（如：A-1 和 E-2）的產生不平衡，抑制膽汁的流量，因而導致膽汁在肝臟中淤積；在人體已證實 16-dimethyl prostaglandin E2 會降低膽汁流速，另外在動物實驗證實膽汁淤積可能會增加白三烯（leukotriene）的量，導致肝細胞和膽道毒性^{4,5,11-16}；(5) 由於 ACEIs 影響 bradykinin 降解，使 bradykinin 在肝臟與 B2 受體結合，導致門靜脈血流阻力增加，也可能跟肝毒性產生有關^{11,17}。



文獻蒐集方法

藉由 PubMed 透過關鍵字：
ACEIs、各 ACEIs 之藥品名、liver
injury、hepatotoxicity、hepatitis 等，

搜尋過去 ACEIs 引起肝臟損傷相關
文獻，將有全文之案例文獻整理於
(表一) 並摘要陳述。

表一 各 ACEIs 引起肝臟損傷彙整表

文獻出處	文獻一 ²⁵	文獻二 ²⁶ *	文獻三 ¹⁸	文獻四 ¹⁹	文獻五 ²⁷
性別	男	女	女	女	女
年齡	64	74	40	65	70
懷疑藥品	Captopril	Captopril	Captopril	Captopril	Captopril
劑量 頻率	25 mg/TID 增加 150 mg/ TID	25 mg/TID 增加 150 mg/ TID		25 mg/TID	25 mg/BID
Onset	6 個月	3 週	14 天	2 個月	21 天
損傷類型	主要是肝細胞其 次是膽汁淤積	膽汁淤積	膽汁淤積 (Eos: 18 %、 Leukocyte: 9000/mm ³)	偽膽管炎 (Eos: 88× 10 ⁶ /L)	混合型 (膽汁淤積及 肝細胞壞死)
症狀	疲勞、腰背酸 痛、黃疸、灰白 便、深橙尿	週邊水腫、體重 減輕 11 kg (3 週 內)、黃疸加重、 全身瘙癢	瘙癢、發燒、 冷、黃疸、右上 腹痛	上腹痛、噁心、 嘔吐、發燒、 黃鞏膜、黃疸	黃疸
ALT(IU/L)			181	515	178
AST(IU/L)	780	208	101	465	177
ALP(IU/L)	338	350	11.2 Bessey- Lowery 單位	157	437
TBil(mg/dL)	8.4	2.5	6.4	3.3	8.75
恢復時間		兩週	6 個月	6 個月	停藥後 3 天黃 疸消失
結果	停藥後改善	停藥 24 小時有改 善，再次投藥惡 化(確認停藥)	停藥後改善	停藥後改善	停藥後改善 (但因腎功能 持續惡化，最 終死亡)
共病	原發性高血壓	缺血性心臟疾病	腎衰竭、次發性 高血壓	原發性高血壓	scleroderma renal crisis、 繼發性急性腎 功能衰竭
飲酒	無			無	
吸菸					
併用藥品	Propranolol	高劑量： Frusemide、 Isosorbide、 Aminophylline、 Spironolactone、 Digoxin	Clonidine 軟便劑 Phosphate binders		Nifedipine (使用 9 天)

表一 各 ACEIs 引起肝臟損傷彙整表 (續)

文獻出處	文獻六 ²⁰	文獻七 ²⁰ *	文獻八 ¹⁴	文獻九 ¹⁶	文獻十 ²¹
性別	女	男	女	男	男
年齡	67	73	30	46	58
懷疑藥品	Captopril	Captopril	Lisinopril	Enalapril	Enalapril
劑量 頻率	100 mg/day	150 mg/day	10 mg/QD	5 mg/QD 增加 10 mg/QD	20 mg/d
Onset	2 個月	26 個月	8 個月	3 年 (前 6 個月 是 5 mg)	2 年
損傷類型	膽汁淤積肝炎	膽汁淤積 (慢性炎症浸潤)	肝細胞 (慢性炎症細胞浸潤)	panlobular 壞死 和膽汁淤積 (低 IgG 濃度 0.58 g/ l、嗜伊紅血球)	ductopenia 和 膽 汁淤積肝炎 (伴 隨肝小葉中心細 胞壞死)
症狀	黃疸、皮膚瘙癢	黃疸、灰白便、 瘙癢、體重 10 日內減輕 5%、 肝腫大	疲勞、黃眼睛、 黃疸 右上腹痛、輕度 肝腫大	不適、黃疸、 腹水、肝衰竭	黃疸，腹痛，尿 色深，厭食、膽 石症
ALT(IU/L)	268	305	1638	936	133
AST(IU/L)	108	90	1088	834	286
ALP(IU/L)	363	917	175	394	382
TBil(mg/dL)	9.9	14.6	12.2	13.8	10
恢復時間	2 年	4 個月	2 個月	急性肝衰竭，停 藥 7 週後接受肝 臟移植後 2 週多 器官衰竭死亡	6 個月
結果	停藥後改善	停藥後改善	停藥後改善		停藥後改善
共病	A 型肝炎、第二 型糖尿病、高血 壓、廣泛前壁缺 血和肺水腫	第二型糖尿病、 慢性阻塞性肺 病、腦血管疾 病、左心室功能 不全	高血壓、腎病綜 合徵、	高血壓、 輕度牛皮癬	高血壓
飲酒			無	有	無
吸菸		重度		無	
併用藥品	Aspirin、 Atenolol、 Furosemide、 Mononitrate、 Glibenclamide	Aspirin、 Atenolol、 Furosemide、 Mononitrate、 Glibenclamide	Furosemide (之前已有服 過 Quinapril、 Enalapril、 Lisinopril)	外用軟膏	

表一 各 ACEIs 引起肝臟損傷彙整表 (續)

文獻出處	文獻十一 ¹¹ *	文獻十二 ²⁸	文獻十三 ²⁹	文獻十四 ²²	文獻十五 ³⁰
性別	男	女	女	男	男
年齡	44	67	7	61	43
懷疑藥品	Enalapril	Enalapril	Enalapril	Fosinopril	Fosinopril
劑量 頻率	10 mg/QD (2.5 年) 增加到 20 mg/QD (過去 6 個月)	150 mg/day	10 mg/day	20 mg/QD	10 mg/QD
Onset	增加劑量後 6 個月、再次投藥 (首次停藥後 26 天) 後 3 週	6 週	4 年	3 週	3 個月
損傷類型	主要是門脈周圍 脂肪性肝炎	膽汁淤積 (混合 發炎浸潤: 淋巴 細胞、嗜伊紅血 球、嗜中性白血 球)	膽汁淤積 (中度的炎症反 應嗜伊紅血球)	膽汁淤積	膽汁淤積 (嗜伊紅血球、 少許肝細胞壞 死)
症狀	黃疸、發燒、肝 性腦病	黃 鞏 膜、深 色 尿、灰白便、 搔癢、黃疸	黃疸, 雙側脛前 水腫和腹水	黃 疸、皮 膚 瘙 癢、乏力、食慾 不振、體重掉 5 kg	瘙癢, 黃疸, 右 上腹輕度疼痛
ALT(IU/L)	370		1318	70	331
AST(IU/L)	859	236	1417	47	333
ALP(IU/L)	668	437	727	421	1430
TBil(mg/dL)	16.4	8.9	1.9	19.1	7.9
恢復時間	6 週	4 天	1 個月	18 個月	4 週
結果	停藥後改善	停藥後改善	停藥後改善	停藥後改善	停藥後改善
共病	全身性紅斑狼瘡 高血壓	高血壓	激素敏感型腎病 綜合徵	動脈高血壓	動脈高血壓
飲酒	有			每日 40 g 酒精	有 (跟藥一起服 用)
吸菸					
併用藥品	Corticosteroids	Cyclopenthiiazide	Prednisolone	Metoprolol、 Diazepam	Clonixinate lysine

表一 各 ACEIs 引起肝臟損傷彙整表 (續)

文獻出處	(台灣) 文獻十六 ¹²	文獻十七 ¹³	文獻十八 ¹³	文獻十九 ¹³	文獻二十 ²³
性別	男	男	男	男	女
年齡	78	51	59	51	32
懷疑藥品	Fosinopril	Ramipril	Ramipril	Ramipril	Benazepril
劑量 頻率	10 mg/QD	2.5 mg/QD	5 mg/BID	2.5 mg/QD	10 mg/QD (8 週) 增加到 40 mg/QD
Onset	1 個月	4 週	8 週	3 週	14 週
損傷類型	膽汁淤積 (淋巴細胞、 嗜伊紅血球)	膽汁淤積 (主要是淋巴 細胞和、嗜中 性白血球偶有 嗜伊紅球。)	膽汁淤積 (嗜伊紅血球 $2.6 \times 103/\mu\text{L}$)		膽汁淤積 (發炎浸潤)
症狀	黃疸、瘙癢、 黃皮膚、食慾 不振、噁心、 茶色尿、肝衰 竭	食慾不振、瘙 癢、無痛性黃 疸、深色尿、 灰白便、體重 掉 4.5 公斤、腹 瀉	噁心、瘙癢、 黃疸		無痛性黃疸，嚴重 的瘙癢，食慾不振， 疲勞
ALT(IU/L)	41	103	28	134	90
AST(IU/L)	47	99	78	74	123
ALP(IU/L)	242	957	352		1381
TBil(mg/dL)	21.4	15.5	5	1.4	9.8
恢復時間	2 個月		6 週	1 週	10 個月
結果	停藥有肝衰竭 現象並使用血 漿置換術後逐 漸改善	停藥(14 個月) 沒有改善、肝 硬化	停藥後改善	停藥後改善	停藥後改善
共病	高血壓、 第二型糖尿病	第二型糖尿病、 急性心肌梗塞	多發性骨髓瘤、 高血壓	相關腎絲球腎 炎、蛋白尿(之 前 C 型肝炎)	第二型糖尿病、 蛋白尿、高血壓
飲酒	無	無	無		無
吸菸					
併用藥品	Atenolol、 Glyburide	Atorvastatin、 Insulin、 Aspirin	Dexamethasone、 Erythropoietin alpha、 Clonidine、 Metoprolol		Hydrochlorothiazide、 Metoprolol

通註：* 文獻二、十一為再次投藥後仍發生肝毒性反應；ALT、AST、ALP、TBil. 為發現肝毒性後第一次的抽血檢查



ACEIs 引起肝臟損傷之研究結果彙整

ACEIs 中最古老的藥品 captopril，可能因使用時間最久，所以累積案例數也最多，其他如：enalapril、fosinopril、lisinopril、ramipril 及 benazepril 也都有相關案例報告。文獻表示 ACEIs 之肝臟損傷型態大多為膽汁淤積型肝炎，但部分呈現肝細胞傷害型或混合型反應；有些案例在臨床特徵呈現過敏（hypersensitivity）反應，如：發燒、皮疹、嗜伊紅血球增多，在組織學檢查方面顯示小葉中心膽汁淤積（centrilobular cholestasis）伴隨著嗜伊紅血球增多浸潤。其中文獻十六為台灣 78 歲男性，因服用 fosinopril（10mg/QD）引起嚴重膽汁淤積性黃疸；另外，文獻二、十一為再次投藥後仍發生肝毒性反應（表一）。依據文獻報告顯示 ACEIs 引起肝毒性，恢復時間長易演變成慢性肝臟損傷¹⁸⁻²³。

藥物資料庫 Micromedex 就過去 ACEIs 引起肝毒性案例進行分析，肝毒性起始時間（onset）短則 5 天，長則 3 年，在發生時間上有很大的差異；有症狀時間（duration）維持 2 週至 18 個月，臨床表徵包括腹部疼痛或壓痛、陶土色糞便、

尿色深、食慾減退或不振、發燒、頭痛、瘙癢、噁心、嘔吐、皮疹、足或下肢腫脹、不尋常的疲倦或虛弱、黃色眼睛或皮膚，但不是每個案例都會有症狀出現；在實驗室數據方面，血清轉氨酶約為正常上限值的 2～5 倍⁴。而在各文獻中提及的相關危險因子則包括藥品劑量、ACEIs 使用時間、年齡（年長者）、女性（分析案例占 60%）、疾病狀況（高血壓、充血性心臟衰竭、腎衰竭、B 型肝炎）及 ACEIs 的化學結構（phosphoryl、sulfhydryl、carboxyl）⁴。



結語

目前尚未有藥品引起肝臟損傷的標準治療指引，當病人被診斷為藥品引起之肝臟損傷時，應儘快停止懷疑藥品的使用，並依病人情況採取支持性療法。交叉反應（cross-reactivity）指的是兩個具有相似的化學結構藥品，在不同的服藥時間發生肝毒性，在文獻中亦有 enalapril 與 captopril 交叉反應的肝毒性案例報告²⁴，故建議若病人曾發生藥品引起之肝毒性，在肝功能恢復後，若要再次服用同類藥品必須在密切監控下使用。由於 ACEIs 引起肝臟損傷為罕見之藥品不良反

應，易與其他藥品引起之肝毒性或肝臟疾病混淆，因此及時發現並仔細評估藥品服用時序，逐步排除其他非 ACEIs 引起肝臟損傷之因素，以降低嚴重肝毒性發生之風險。



參考文獻

1. CAPOTEN®(Captopril Tablets, USP) -Labeling Revision. Reference ID: 3174695. Drugs @ FDA. Action Date: August 27, 2012. Retrieved December 06, 2012, from http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/018343s084lbl.pdf.
2. Kaplan NM. Systemic Hypertension. Bonow: Braunwald's Heart Disease-A Textbook of Cardiovascular Medicine, 9th ed. 2012:955-974.
3. Sangole NV, Dadkar VN. Adverse drug reaction monitoring with angiotensin converting enzyme inhibitors: A prospective, randomized, open-label, comparative study. Indian J Pharmacol 2010; 42: 27-31.
4. ACE INHIBITOR-INDUCED HEPATOTOXICITY. Micromedex. Last Modified: July 12, 2011.
5. Hagley MT, Hulisz DT, Burns CM. Hepatotoxicity associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Ann Pharmacother 1993; 27: 228-31.
6. Narci C. Teoh SC, and Geoffrey C. Farrell. CHAPTER 86 Liver Disease Caused by drugs. Feldman: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 9th ed. 2010.
7. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. J Hepatol 1990; 11: 272-6.
8. Verma S, Kaplowitz N. Diagnosis, management and prevention of drug-induced liver injury. Gut 2009; 58: 1555-64.
9. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. Clin Pharmacol Ther 2011; 89: 806-15.
10. Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. Hepatology 2010; 52:730-42.
11. da Silva GH, Alves AV, Duques P, et al. Acute hepatotoxicity caused by enalapril: a case report. J Gastrointest Liver Dis 2010; 19: 187-90.
12. Chou JW, Yu CJ, Chuang PH, et al. Successful treatment of fosinopril-induced severe cholestatic jaundice with plasma exchange. Ann Pharmacother 2008; 42: 1887-92.
13. Yeung E, Wong FS, Wanless IR, et al. Ramipril-associated hepatotoxicity. Arch Pathol Lab Med 2003; 127: 1493-7.
14. Zalawadiya SK, Sethi S, Loe S, et al. Unique case of presumed lisinopril-induced hepatotoxicity. Am J Health Syst Pharm 2010; 67: 1354-6.
15. Dizaye K, Rashid BZ. Effects of Ramipril on glycosylated hemoglobin and liver function tests in hypertensive patients. MIDDLE EAST JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE 2009.
16. Jeserich M, Ihling C, Allgaier HP, et al. Acute liver failure due to enalapril. Herz 2000; 25:689-93.
17. Lubel JS, Hcrath CB, Burrell LM, Angus PW. Liver disease and the renin-

- angiotensin system: recent discoveries and clinical implications. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1327-38.
18. Rahmat J, Gelfand RL, Gelfand MC, et al. Captopril-associated cholestatic jaundice. *Ann Intern Med* 1985; 102:56-8.
 19. Nissan A, Spira RM, Seror D, Ackerman Z. Captopril-associated "pseudocholangitis". A case report and review of the literature. *Arch Surg* 1996; 131: 670-1.
 20. Schattner A, Kozak N, Friedman J. Captopril-induced jaundice: report of 2 cases and a review of 13 additional reports in the literature. *Am J Med Sci* 2001; 322: 236-40.
 21. Macias FM, Campos FR, Salguero TP, et al. Ductopenic hepatitis related to Enalapril. *J Hepatol* 2003; 39: 1091-2.
 22. Nunes AC, Amaro P, Macias F, et al. Fosinopril-induced prolonged cholestatic jaundice and pruritus: first case report. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 279-82.
 23. Palta R, Thobani S, Donovan JA, et al. Prolonged cholestasis associated with benazepril therapy. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 245-6.
 24. Hagley MT, Benak RL, Hulisz DT. Suspected cross-reactivity of enalapril- and captopril-induced hepatotoxicity. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 780-1.
 25. Vandenburg M, Parfrey P, Wright P, Lazda E. Hepatitis associated with captopril treatment. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 11: 105-6.
 26. Zimran A, Abraham AS, Hershko C. Reversible cholestatic jaundice and hyperamylasaemia associated with captopril treatment. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287: 1676.
 27. Deira JL, Corbacho L, Bondia A, et al. Captopril hepatotoxicity in a case of renal crisis due to systemic sclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1717-8.
 28. Todd P, Levison D, Farthing MJ. Enalapril-related cholestatic jaundice. *J R Soc Med* 1990; 83:271-2.
 29. Bas V, Erkan T, Caliskan S, et al. Toxic hepatitis due to enalapril in childhood. *Pediatr Int* 2003; 45: 755-7.
 30. Romero-Gomez M, Miralles EJ, Garcia Diaz E, et al. Hepatotoxicity induced by fosinopril. *J Hepatol* 2001; 35: 309-10.

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：毛蓓穎、何蘊芳、林敏雄、高純琇、彭瑞鵬、鄧玟君

編輯委員：林美淑、林淑文、陳文雯、黃義佑、黃纓芬、遲蘭慧、戴雪詠、
謝右文、饒和鈴

執行編輯：沈若楠、鄧麗屏

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>