

2014

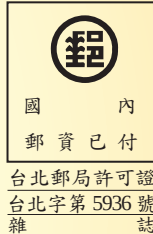
June  
vol.46



# 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](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、含雙磷酸鹽類成分藥品之再評估結果相關事宜..... P.2
- 二、含cyproterone acetate及ethinyloestradiol複方成分藥品之再評估結果相關事宜..... P.3
- 三、公告含pravastatin成分藥品之中文仿單修訂相關事宜..... P.4
- 四、含zolpidem成分藥品劑量男女有別，小心次日早晨仍有思睡風險.... P.4
- 五、含cilostazol成分藥品之安全性及療效再評估結果相關事宜..... P.5

#### 醫材安全資訊 P.7

- 羅氏全方位血糖機組安全警訊 ..... P.7

#### 專 | 題 | 報 | 導

#### 102年度藥害救濟審議案例分析 P.9

- 救濟？不救濟？合理使用是關鍵——  
從藥害救濟審議案例看diclofenac的使用..... P.17

- 藥品引起之血小板低下..... P.21

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、含雙磷酸鹽類成分藥品之再評估結果 相關事宜

含雙磷酸鹽類成分藥品已知具有可能引起顎骨壞死及非典型股骨骨折等嚴重不良反應之風險，雖我國已要求該類成分藥品之仿單應加刊相關警語，並函請醫療機構加強藥袋標示及交付處方時提醒病人相關注意事項，惟國內仍有民眾因未充分了解使用該類成分藥品之潛在風險，而發生嚴重不良反應之情形。為保障民眾用藥安全，經衛生福利部食品藥物管理署彙整國內外相關資料，再評估其臨床效益與風險後，評估結果為：凡持有含該類成分藥品許可證藥商應針對該類成分藥品臨床上應特別關注之風險（如：顎骨壞死、非典型股骨骨折、食道潰瘍、心房顫動、低血鈣……等），執行「含雙磷酸鹽類成分藥品之風險管理計畫書」，計畫書內容至少包括「病人用藥須知（Medication guide）」。

凡持有該成分藥品許可證之藥商，請參照衛生福利部（前行政院衛生署）101年4月5日署授食字第1011401445號公告之「藥品風險管理計畫及內容格式參考指引」，於規定期限內檢送「含雙磷酸鹽類成分藥品之風險管理計畫書」（草案）辦理相關事宜，逾期未辦理者，依藥事法有關規定處理。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.fda.gov.tw/TC/newsContent.aspx?id=10962&chk=0dc0882c-dfb5-41e7-b4a4-5c6edd3e7841#.U4KeBXKSz1c>

## 二、含 cyproterone acetate 及 ethinyloestradiol 複方成分藥品之再評估結果相關事宜

含 cyproterone acetate 及 ethinyloestradiol 複方成分藥品已知具有可能發生嚴重血栓不良反應之風險，雖該藥品須經醫師處方方能開立，且我國曾於 95 年 10 月 2 日衛署藥字第 0950338935 號公告「含 cyproterone acetate 及 ethinyloestradiol 成分藥品統一適應症及仿單標準化相關事宜」，要求該藥品之中文仿單應加刊血栓相關警語及注意事項，惟考量民眾如未充分了解使用該藥品之潛在風險，可能有發生嚴重不良反應之情形，為保障民眾用藥安全，經衛福部彙集國內、外相關資料及臨床相關文獻報告進行整體性評估，評估結果為：

1. 含 cyproterone acetate 及 ethinyloestradiol 複方成分藥品，其適應症統一修訂為「用於生育年齡婦女治療中度至重度且對雄性素敏感（不論有 / 無皮脂溢出）的痤瘡和 / 或多毛症，或限於前述情形之避孕用。用於痤瘡的治療，應於局部治療或全身抗生素治療失敗後才可使用」。
2. 中文仿單應依本公告附件之仿單內容修正，增修內容包括用法用量、禁忌、特殊警語及使用注意事項、不良反應……等項目。
3. 凡持有含該複方成分藥品許可證之藥商，應針對該藥品臨床上應特別關注之風險（如：動靜脈血栓及其相關臨床症狀……等），執行「含 cyproterone acetate 及 ethinyloestradiol 複方成分藥品之風險管理計畫書」，計畫書內容至少包括「病人用藥須知（Medication guide）」。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.fda.gov.tw/TC/newsContent.aspx?id=11042&chk=2b49110b-b90c-4ae3-a2af-bf25d47b7b6a#.U4KgsHKSz1c>

### 三、公告含 pravastatin 成分藥品之中文仿單 修訂相關事宜

基於 pravastatin 之化學特性與其他 HMG-CoA 還原酶抑制劑（statin 類）不同，且近期有關含 pravastatin 成分藥品於糖尿病相關之醫學文獻顯示，使用含 pravastatin 成分藥品與使用安慰劑相比，並未發現血糖增加等相關不良反應，故含該成分藥品之中文仿單，得免刊載衛福部於 102 年 10 月 11 日部授食字第 1021402914A 號公告之公告事項第一項第一點第一款之「醣化血色素上升：病患接受 HMG-CoA 還原劑（statin 類藥品）治療後，曾有醣化血色素及 / 或空腹血漿血糖值上升的情況」。

凡持有前項成分藥品許可證者，應依本公告事項修訂中文仿單內容，並將變更後仿單電子檔（PDF）函送食品藥物管理署，如擬增修本公告相關之內容，亦請於期限內提出中文仿單變更之申請。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.fda.gov.tw/TC/newsContent.aspx?id=10963&chk=4082b32b-8d4e-4000-a564-08afcab3c763#.U4KizXKSz1c>

### 四、含 zolpidem 成分藥品劑量男女有別， 小心次日早晨仍有思睡風險

含 zolpidem 成分藥品主要用於治療失眠，因有研究指出，該藥品次日早晨有思睡風險，且於女性之排除速率較低，故女性風險高於男性，經食品藥物管理署（以下簡稱食藥署）再次評估其風險效益，於 102 年 11 月 15 日公告修訂該藥品之用法用量，將女性速放劑型之建議起始劑量修訂為 5 毫克，男性修訂為 5 或 10 毫克，每日最高劑量不可超過 10 毫克。食藥署再次提醒，醫師處方該藥品必須用最低有效劑量開始治療，服用該藥品次日早晨仍有思睡之風險，

故使用該藥品治療後，應小心避免從事需警覺性之活動（如：駕車、操作機械……等），以免發生危險。

我國核准含 zolpidem 成分藥品之適應症為「失眠症」，該藥品已知具有神經系統不良反應（如：頭痛、昏昏欲睡、暈眩、記憶障礙、夢遊等）之風險，食藥署曾多次發布新聞稿，提醒醫療人員及民眾含 zolpidem 成分藥品之用藥安全訊息。為保障民眾用藥安全，食藥署亦於 101 年要求醫療機構及藥局應加強藥袋標示，同時要求醫療人員於交付處方時，充分告知病人使用該藥品切勿飲酒、應避免開車及操作危險機械、服用後應立即就寢、如服藥後發生任何異常反應，務必洽詢醫師或藥師，並再次提醒病人注意相關不良反應徵兆。另於 103 年 4 月 8 日再次針對已公告修訂該藥品之用法用量內容，函請各公協會知會相關醫療人員，以確保正確使用藥品，共同維護民眾用藥安全。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.fda.gov.tw/TC/newsContent.aspx?id=11066&chk=432e86f8-d88e-4ee7-81e2-ee076b59dbe3#.U4KjUXKSz1c>

## 五、含 cilostazol 成分藥品之安全性及療效再評估結果相關事宜

(一) 含 cilostazol 成分藥品可能有引起心臟或嚴重出血方面不良反應之風險，為確保病人安全，衛福部經彙集國內、外相關資料及臨床相關文獻報告進行整體性評估，評估結果為：

1. 適應症統一修訂為：「使用於無休息時疼痛及周邊組織壞死之間歇性跛行病人（周邊動脈疾病 Fontaine stage II），用於增加最大及無痛行走距離」及「經生活模式改變（包含戒菸及運動計畫）及其他治療後，仍無法充分改善間歇性跛行症狀病人之二線治療」。

2. 於仿單「禁忌」處加刊：

- (1) 有心室性心搏過速、心室顫動或多灶性心室性心律不整者，無論是否接受充分治療，及有 QTc 間隔延長病史者。
- (2) 有嚴重頻脈性心律不整病史者。
- (3) 接受 2 種或 2 種以上抗血小板或抗凝血劑（如：acetylsalicylic acid, clopidogrel, heparin, warfarin, acenocoumarol, dabigatran, rivaroxaban 或 apixaban 等）治療者。
- (4) 有不穩定心絞痛，最近 6 個月內心肌梗塞，或過去 6 個月內曾接受冠狀動脈介入治療者。

(二) 持有前項成分藥品許可證者，應依本公告事項加刊仿單，於規定期限內向食品藥物管理署辦理中文仿單變更事宜（毋需繳交規費）。逾期未辦理者，依藥事法第 48 條相關規定處辦。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.fda.gov.tw/TC/newsContent.aspx?id=11220&chk=3003eca7-d009-4cca-9356-efd95d516ff0&param=pn#.U5elhXKSz1c>





# 醫材安全資訊

## 羅氏全方位血糖機組安全警訊

澳洲 TGA（治療用品管理局）於 2014 年 4 月 17 日公告『羅氏全方位血糖機組』安全警訊。此警訊是關於兩款由羅氏公司生產之 Accu-Chek Compact 及 Accu-Chek Mobile 的血糖試紙，相關試紙分別與兩款家用血糖機 Accu-chek Compact Plus 和 Accu-chek Mobile 一同使用。

警訊內容指出，接受「抗生素 ceftriaxone」治療的患者使用上述兩款血糖試紙做血糖測試時，有可能會導致檢驗出錯誤的偏低血糖數值。該種抗生素用於治療多種感染，如呼吸道或尿道感染，給藥方式為靜脈注射或肌肉注射。羅氏正著手更新羅氏全方位血糖機產品仿單（說明書），加註此一干擾現象。

### 國內情形：

經查，國內販賣的受影響產品只有羅氏 Accu-Chek Mobile（MIC）tests（貨號 05953740 及 05953758），羅氏公司已通知相關人員，包含醫護專業人員、販售此款血糖機之店家及購買此款血糖機之消費者，並同時著手修改產品仿單（說明書），加註此一干擾現象。

羅氏公司建議病患在接受抗生素 ceftriaxone 治療期間停止使用羅氏 Accu-Chek® Mobile 全方位血糖機。羅氏公司已確認對於沒有接受 ceftriaxone 抗生素

治療的病友，遵照仿單指示正確使用羅氏 Accu-Chek Mobile 全方位血糖機所得到的血糖測試結果是準確且可靠的。



國內受影響型號：

| 許可證字號            | 品名                                  | 貨號                |
|------------------|-------------------------------------|-------------------|
| 未登記未進口           | Accu-Chek Compact (MIC) test strips | 05599423xxx       |
|                  |                                     | 05599415xxx       |
|                  |                                     | 05919967xxx       |
| 衛署醫器輸字第 025084 號 | Accu-Chek Mobile(MIC) tests         | 05953740xxx       |
|                  |                                     | 05953758xxx       |
|                  |                                     | 07019726001 (未登記) |

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.tga.gov.au/SARA/arn-detail.aspx?k=RC-2014-RN-00438-1>

[http://www.dh.gov.hk/tc\\_chi/press/2014/140410.html](http://www.dh.gov.hk/tc_chi/press/2014/140410.html)

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



# 102 年度藥害救濟審議 案例分析

朱美蓓、遲蘭慧、陳文雯、蔡翠敏

財團法人藥害救濟基金會



## 前言

我國藥害救濟制度源自民國 87 年起著手規劃，88 年度開始以「藥害救濟要點」試行，89 年 5 月 31 日經總統公布正式施行「藥害救濟法」，讓台灣能在兼顧消費者用藥權益保障的前提下，同時確保醫藥產業健全發展，該法施行實具有指標性意義。藥害救濟制度之宗旨係在無人為過失下，對於因正當使用合法藥物而受藥害者，給予及時的救濟，以免去曠日廢時之醫療訴訟一途。財團法人藥害救濟基金會（以下簡稱基金會）係依據藥害救濟法成立之辦理藥害救濟業務專責機構，以專業精實角色俾利藥害救濟業務之執行更臻完善<sup>1</sup>。本文就 102 年度藥害救濟業務之執行情形及申請案例審議結果進行分析統計。



## 方法

本文彙整 102 年度經衛生福利

部藥害救濟審議委員會審定完成之藥害救濟申請案件。分析資料包含個案基本資料、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。其中「處方藥物地區」係依衛福部中央健康保險署各分區業務組所轄縣市區域分類；「藥品所致之藥物不良反應種類（名稱）」以及「疑似導致藥害藥品品項」係依藥害救濟審議委員會就各案件之審定結果為準，並依 MedDRA（Medical Dictionary for Regulatory Activities）以及 ATC（Anatomical Therapeutic Chemical Classification System）編碼系統進行分類。案例分別以 Microsoft Access 匯集資料並以 Microsoft Excel 進行統計分析。



## 102 年度藥害救濟申請案件資料及審議結果

102 年度經衛生福利部藥害救濟審議委員會完成審定之案例計有

257 件。經統計，受害人之平均年齡為 57.09 歲（範圍 1.3 ~ 94），疑似造成藥害之藥品處方地區分別為北區 115 件（占 44.8%）、中區 71 件（占 27.6%）、南區 64 件（占 24.9%）及東區 7 件（占 2.7%）。再依受害嚴重程度之類別統計，申

請死亡、障礙及嚴重疾病之案件數分別為 62 件（占 24.1%）、28 件（占 10.9%）及 167 件（占 65.0%），其餘關於年齡、性別之詳細資料詳見表一。近年無論在申請類別或發生區域等案件相關基本資料描述之分布，均無顯著差異<sup>8-12</sup>。

表一 經審定之申請案例基本資料

| ( 共 257 件 )       | 案例數           |               |               | 百分比 ( % ) |
|-------------------|---------------|---------------|---------------|-----------|
|                   | 女             | 男             | 合計            |           |
| 發生區域              |               |               |               |           |
| 北區                | 61            | 54            | 115           | 44.8      |
| 中區                | 31            | 40            | 71            | 27.6      |
| 南區                | 27            | 37            | 64            | 24.9      |
| 東區                | 4             | 3             | 7             | 2.7       |
| 申請類別              |               |               |               |           |
| 死亡                | 25            | 37            | 62            | 24.1      |
| 障礙 <sup>#</sup>   | 17            | 11            | 28            | 10.9      |
| 嚴重疾病 <sup>*</sup> | 81            | 86            | 167           | 65.0      |
| 年齡 ( 歲 )          |               |               |               |           |
| < 10              | 1             | 4             | 5             | 1.9       |
| 10 - 19           | 2             | 3             | 5             | 1.9       |
| 20 - 29           | 1             | 11            | 12            | 4.7       |
| 30 - 39           | 16            | 13            | 29            | 11.3      |
| 40 - 49           | 16            | 16            | 32            | 12.5      |
| 50 - 59           | 29            | 22            | 51            | 19.8      |
| 60 - 69           | 16            | 24            | 40            | 15.6      |
| 70 - 79           | 20            | 21            | 41            | 15.9      |
| > 80              | 22            | 20            | 42            | 16.4      |
| Mean + SD         | 58.98 ± 18.37 | 55.36 ± 21.31 | 57.09 ± 20.00 | —         |

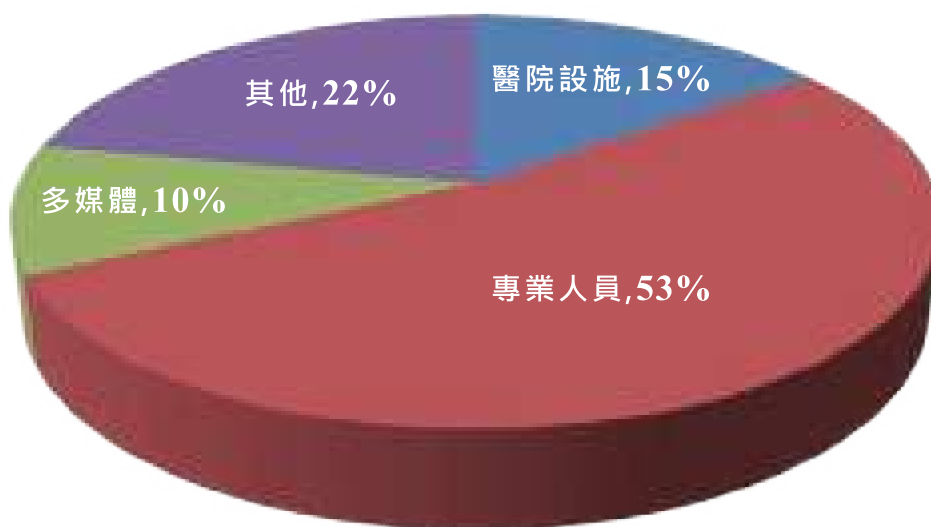
<sup>#</sup>障礙：指符合身心障礙者保護法令所定障礙類別等級者。但不包括因心理因素所導致之情形。

<sup>\*</sup>適用藥害救濟法之嚴重疾病，限因藥物不良反應致危及生命、導致病人住院、延長病人住院時間、需作處置以防止永久性傷害者。

就本年度申請案件分析申請人獲知藥害救濟訊息之資訊來源管道，顯示民眾多是藉由醫療專業人員告知申請資訊或協助申請為主，占 53%，其餘來源比例詳圖一所示。

本年度經審議給予藥害救濟給付之申請案共 151 件，依據給付類別統計，分別為「死亡給付」33 件、

「障礙給付」7 件及「嚴重疾病給付」111 件，給付總金額為新台幣 2 仟 8 佰餘萬元，給付比率為 58.8%，其審定給付類別及金額統計如表二；此外，經審定不予救濟之案件數為 106 件，占審議案件比例為 41.2%，其審定不予救濟之理由統計詳見表三。



圖一 藥害救濟申請案件資訊來源分析

表二 經審議給予救濟之申請案例類別及結果

| 給予救濟 ( 151 件 ) | 案例數 ( % )  | 總金額 * ( % )       |
|----------------|------------|-------------------|
| 死亡給付           | 33 (21.9)  | 18,300,000 (65.0) |
| 障礙給付           | 7 (4.6)    | 6,095,000 (21.6)  |
| 嚴重疾病給付         | 111 (73.5) | 3,773,475 (13.4)  |
| 總計             | 151 (100)  | 28,168,475 (100)  |

\* 單位：新台幣（元）

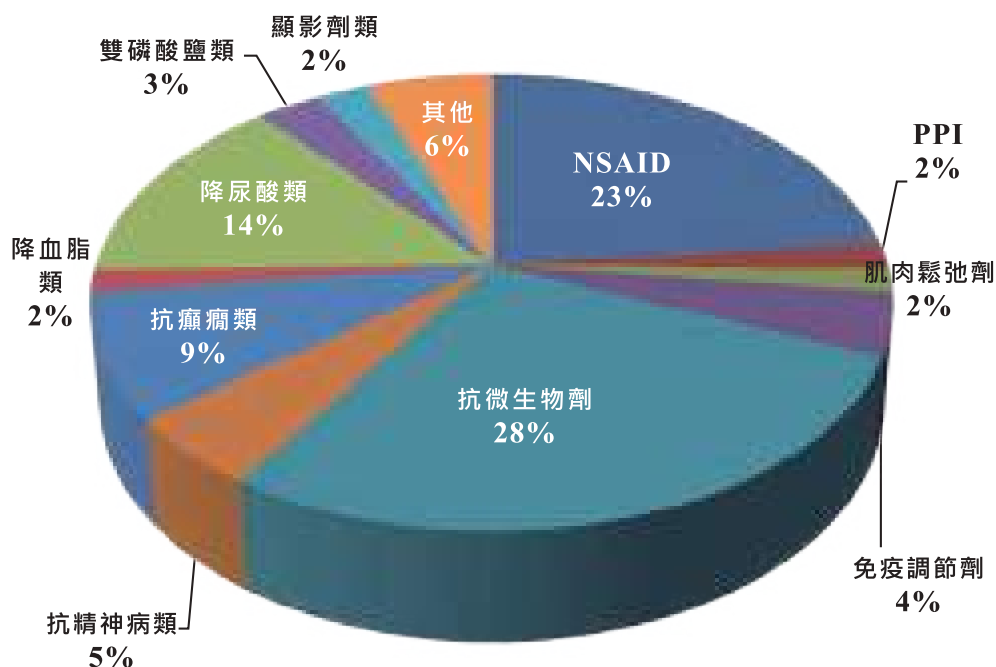
表三 經審議之申請案例不予救濟之理由統計 \*

| 理由                                          | 案例數 | 百分比  |
|---------------------------------------------|-----|------|
| 所申訴藥害與藥物之使用無關聯                              | 48  | 45.3 |
| 常見且可預期之藥物不良反應                               | 34  | 32.1 |
| 未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用                     | 8   | 7.6  |
| 藥物不良反應未達死亡、障礙或嚴重疾病之程度                       | 8   | 7.6  |
| 有事實足以認定藥害之產生應由藥害受害人、藥物製造業者或輸入業者、醫師或其他之人負其責任 | 5   | 4.7  |
| 藥害救濟之請求權，自請求權人知有藥害時起，因三年間不行使而消滅             | 2   | 1.8  |
| 其他經主管機關公告之情形                                | 1   | 0.9  |
| 總計                                          | 106 | 100  |

\* 參考藥害救濟法第 13 條各款及其他行政規定

經審議符合救濟案件中，疑似導致藥害藥品屬抗微生物製劑類所占比例最高（28%），其次依序為 NSAID 類（23%）以及降尿酸類（14%）；另將所有案例之藥害型態以藥物不良反應器官分類代碼（System Organ Classes, SOC）

分類，屬於藥物導致皮膚及皮下組織疾患不良反應者（如：史蒂文生氏－強生症候群等），共計有 101 件次占最多數（66%），其次為免疫系統疾患（如：過敏性休克等）。詳細藥物類別及不良反應發生部位統計如圖二、表四所示。



圖二 102 年度獲救濟給付之藥物類別統計

表四 經審定給予救濟給付之不良反應發生部位統計 (件次)

| 所涉及器官系統                                                                                              | 男  | 女  | 小計   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|------|
| Skin and subcutaneous tissue disorders<br>(ex: Stevens-Johnson syndrome; Toxic epidermal necrolysis) | 52 | 49 | 101  |
| Immune system disorders<br>(ex: Anaphylactic shock)                                                  | 13 | 6  | 19   |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders                                                      | 3  | 4  | 7    |
| Hepatobiliary disorders<br>(ex: acute hepatitis; fulminant hepatitis)                                | 2  | 4  | 6    |
| Blood and lymphatic system disorders<br>(ex: Agranulocytosis; Leukopenia)                            | 3  | 3  | 6    |
| Nervous system disorders                                                                             | 5  | 1  | 6    |
| Metabolism and nutrition disorders                                                                   | 2  | 2  | 4    |
| Renal and urinary disorders                                                                          | 1  | 1  | 2    |
| General disorders and administration site conditions                                                 | 1  | 0  | 1    |
| Infections and intestations                                                                          | 1  | 0  | 1    |
| Respiratory thoracic and mediastinal disorders                                                       | 1  | 0  | 1    |
| 總計                                                                                                   | 84 | 70 | 154* |

\* 一案件可能涉及 1 種以上之不良反應發生部位

而「死亡給付」案例 33 件中，有 23 件係因使用藥物後發生嚴重皮膚不良反應，例如：史蒂文生氏－強生症候群（SJS）、毒性表皮壞死溶解症（TEN）或藥物疹合併嗜伊紅性白血球症及全身症狀（DRESS）等；出現過敏性休克或急性過敏症狀者有 4 件；而發生白血球低下、肝衰竭及抗精神病藥物惡性症候群各有 2 件；其中約近 9 成申請死亡給付之案件，雖確有藥物引起不良反應之情事發生，但前述藥害並非導致個案死亡之主因，此類案件死亡之主要原因與受害人自身既有罹患疾病（underlying disease）、器官功能老化、治療期間出現併發症（complicated syndrome）等因素具有一定程度之關聯性，惟基於藥害救濟法之立法精神及救濟意旨而酌予部分救濟給付。另「障礙給付」案例 7 件中，有 3 案例為使用麻醉劑或顯影劑引發過敏性休克致缺氧性腦病變；2 件因使用抗精神病藥物引起抗精神病藥物惡性症候群；1 件因使用雙磷酸鹽藥物導致下顎骨壞死；1 件因抗病毒藥物引起肌病變等，前述案例當時均依照「身心障礙者鑑定作

業辦法」之規定，且經鑑定為不同等級之障礙情形。至於「嚴重疾病給付」案例 111 件中，以使用藥物後發生嚴重皮膚不良反應最多，有 78 件（占 70%），其餘則因使用藥物後發生過敏性休克（10 件）、白血球低下（4 件）、代謝疾患（3 件）、急性肝功能障礙（3 件）、急性腎損傷（2 件）、及惡性高熱、急性肺損傷、骨骼肌肉系統疾患等不良反應，並導致民眾有住院、延長住院時間，或需接受緊急處置以防止永久性損害等具體情狀，符合嚴重疾病之給付要件而獲得救濟。



### 討 論

自 88 年至 102 年止，藥害救濟申請案件數已達 2,277 件，其中經藥害救濟審議委員會完成審議者有 2,084 件<sup>2-11</sup>，符合藥害救濟要件而獲得給付者共計 1,142 件，平均給付率為 54.8%，而近 5 年之救濟比例平均達 6 成，分析主因為近年來藥害救濟審議委員會基於藥害救濟法之立法精神及救濟意旨，對於部分案件經審議認為無法排除不良反應與所使用藥物無關聯者，採從寬認定原則，會視個案具體情狀暨其

與使用藥物產生不良反應之關聯程度酌予救濟。另所有獲得救濟案件中，死亡、障礙、嚴重疾病救濟給付分別為 346 例（30.3%）、61 例（5.4%）、735 例（64.3%），救濟總金額約為新台幣 3 億 5 仟餘萬元。

另詳予統計本年度經審議給予救濟案例之疑似導致藥害藥品排名（如表五），以抗痛風藥物 allopurinol 之申請案件頻次為最多；如另以藥物類別分類，除降尿酸類藥物外，其餘仍屬抗癲癇類、NSAID 及抗生素類別。與前一年度（101）相較，藥物類別暫無明顯差

異，惟品項略有不同，但因受限於僅為單一年度統計且為被動申請所得之資訊，故僅只作為參考之用，無法綜觀整體變化之趨勢。



## 結語

綜觀 102 年度藥害救濟經審議給予救濟案例中，仍以發生嚴重皮膚不良反應者為最多，與歷年分布情形相似，故仍在此提醒所有臨床醫療人員，在處方藥物時應謹慎評估風險 / 效益，並叮囑民眾如果在服藥後出現皮膚搔癢、紅疹、類似感冒症狀（如：喉嚨痛、發燒、眼

**表五 101/102 年度前十大經審議給予救濟之使用藥物比較**

| 排名 | 101 年度         | 102 年度         |
|----|----------------|----------------|
| 1  | Allopurinol    | Allopurinol    |
| 2  | Phenytoin      | Mefenamic acid |
| 3  | Pyrazinamide   | Diclofenac     |
| 4  | Isoniazid      | Phenytoin      |
| 5  | Rifampin       | Sulfasalazine  |
| 6  | Diclofenac     | Amoxicillin    |
| 7  | Amoxicillin    | Carbamazepine  |
| 8  | Carbamazepine  | Vancomycin     |
| 9  | Mefenamic acid | Celecoxib      |
| 10 | Lamotrigine    | Ibuprofen      |



睛紅)等不適,應有所警覺,若更進一步出現黏膜潰瘍應及早停藥並就醫;而民眾用藥亦應謹守醫囑,如有不適反應出現,應主動積極尋求專業協助,切莫輕忽導致嚴重藥害發生。

為達成「減少藥害及藥品副作用發生」的目標,及提昇醫療用藥品質,本會與全國藥物不良反應通報中心合作,於所發行之藥物安全簡訊,設立藥害救濟專欄,期能提升民眾對藥物使用安全性的認識,同時加強各醫療人員對藥物不良反應的認識與防範。展望未來,本會仍將持續協助衛生福利部落實用藥安全與藥害救濟等政策,俾以達成受藥害者均能獲得及時救濟之目標。



### 參考文獻

1. 回德仁、高純琇。我國藥害救濟制度簡介。藥物安全簡訊 2003; 1: 8-11。
2. 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。
3. 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。
4. 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。
5. 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。
6. 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。
7. 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。
8. 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。
9. 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。
10. 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。
11. 巫蕙宜、遲蘭慧、翁苑菲。101 年度藥害救濟審議案例分析。藥物安全簡訊 2013; 37: 20-28。
12. Angela W.F. On, Lan Hui Chih, Cindy Liu, Kuo Hwa Lin, Yu Wen Huang, Hsueh Yung Tai and Mei Ling Hsiao. A unique drug-injury relief system in Taiwan: comparing drug-injury compensation in different countries. Journal of Pharmaceutical Health Services Research. 2012. 3: 3-9.

# 救濟？不救濟？合理使用是關鍵—— 從藥害救濟審議案例看 diclofenac 的使用

沈若楠、陳文雯、蔡翠敏

財團法人藥害救濟基金會

## 案例 A：

剛退伍的王先生因發燒、喉嚨痛、肌肉痛等症狀就醫，醫師診斷為急性咽炎及扁桃腺炎，處方 acetaminophen 500 mg tid、diclofenac 50 mg qd 3 日份。用藥兩天後，王先生出現口腔潰瘍和全身性的皮疹，搔癢難耐，經急診轉住院，醫師懷疑可能是藥物引起的過敏反應。住院期間，王先生病況持續惡化，紅疹和水泡迅速蔓延至全身，雙眼角膜潰瘍合併呼吸困難等，診斷為毒性表皮壞死溶解症（TEN），皮膚病灶面積達 85%TBSA，轉燒傷加護病房，投予類固醇、抗生素及其他支持性藥物治療後病況改善。王先生在兩個月後出院，卻留下了視力受損的後遺症，經障礙鑑定為中度視障。

## 案例 B：

患有高血壓的 65 歲女性，有按時服用降血壓藥，常有頭痛情形。某日因流鼻水和頭痛至診所就醫，血壓和體溫正常，醫師診斷為上呼吸道感染，但病人堅持要求打針緩解頭痛，於是醫師給予肌肉注射 diclofenac 50 mg，隨即離開診間。10 分鐘後，病人於走廊突發昏厥，叫喚無反應，且呼吸微弱，經救護車送至醫院急診，給予插管及藥物急救後，初步恢復生命徵象，轉送加護病房觀察。最後病人因缺氧性腦病變引發重積性癲癇症狀，呈現植物人狀態。

A、B 兩案皆是藥害救濟審議案例，病人同樣使用非類固醇類消炎止痛藥品 diclofenac，且發生嚴重不良事件導致障礙，但審議結果卻

截然不同：A 案經藥害救濟審議委員會審定符合障礙類別給付；B 案則經審議認定為「適應症外使用」（off-label use），裁定不予救濟。



### 救濟與否 關鍵在合理使用

藥害救濟法的立法目的是為了確保「正當使用合法藥物」造成嚴重傷害時，給予受害者的人道救濟；值得注意的是，並非所有與藥物相關的傷害（不良反應），都在救濟範圍內，該法第 13 條訂有排除條款<sup>1</sup>，較重要的包括：

- 一、有人應負責：例如打錯針、病人自己吃錯藥等；
- 二、同一原因事實已獲補償或賠償：例如病人已取得醫院賠償金；
- 三、輕微藥物不良反應：指藥害的嚴重程度未達住院、殘障或死亡；
- 四、常見可預期（發生率  $\geq 1\%$ ）的藥物不良反應；
- 五、適應症外使用藥品所致藥害，但符合當時醫學原理與用藥適當性者除外；
- 六、其他：包括因預防接種而受害、使用試驗用藥或急救使用超量藥物而受害等。

藥害救濟申請案件救濟與否，是由衛生福利部藥害救濟審議委員會依法審議；該委員會置委員 11 ~ 17 人，成員包括醫學、藥學、法學專家及社會公正人士等。審議委員會會參酌個案之受害事實、病程以及臨床醫學文獻等資料，逐案

考量其用藥正當性、不良事件與藥品之相關性、受害嚴重程度、以及是否有藥害救濟法 13 條的除外情形等，最後決議是否符合救濟要件。

以案例 A 而言，藥害救濟審議委員會認為：病人因喉嚨痛、肌肉疼痛等現象，經診斷為急性咽炎及急性扁桃腺炎，使用 diclofenac 治療，用藥具正當性；在不良事件與藥品相關性方面，根據相關病歷資料顯示，於本次處方藥物前，並未有其他就醫及使用藥物紀錄，病人接受 diclofenac 治療約 2 日後，即因黏膜多處潰瘍、全身瀰漫性紅疹合併水泡等病症就醫，經停藥及相關醫療處置後病況改善，因此研判該不良事件與 diclofenac 具有關聯性；在受害嚴重程度方面，病人因為該不良反應而造成中度視障；綜合上述意見，審議委員會決議此案符合藥害救濟之障礙給付要件。

以案例 B 而言，病人於注射藥物 10 分鐘後發生疑似過敏性休克之突發性暈厥，顯示此不良事件與 diclofenac 最具有關聯性；不過，在用藥正當性方面卻有疑義，因為藥品仿單以及主管機關多次公告均已揭示：diclofenac 之注射劑型適應症為「無法口服之情況下，短期使用於緩解發炎及因發炎引起之疼痛」，本案病人可口服，卻堅持使用針劑，

因此委員會依據藥害救濟法第 13 條第 8 款「未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用」，裁定不予救濟。

雖然 100 年 5 月 4 日公布的藥害救濟法部分條文修正案，已有條件開放適應症外用藥可適用藥害救濟，但仍必須是「符合當時醫學原理及用藥適當性」<sup>2</sup>，才能獲得給付。Off-label use 所導致的藥害不必然是醫療人員的責任，甚至有時可能是醫療現實面的妥協，但病人如因明確非必要的 off-label use 導致藥害，不但無法適用藥害救濟，甚至有可能讓醫療人員陷入醫療爭議的漩渦。醫師如經過專業判斷有適應症外用藥的必要時，仍建議宜依據主管機關函示之「仿單核准適應症外使用原則」<sup>3</sup>，謹慎評估用藥效益及風險，並在事前充分告知病人，減少醫療爭議發生。



#### 注意藥品安全訊息及公告

Diclofenac 為臨床上使用相當普遍的非類固醇類消炎止痛藥之一，使用 diclofenac 的病人較常見的不良反應為胃腸道的影響，包括腹痛、便秘、噁心、潰瘍及出血等。在歷年藥害救濟給付案中，疑似與 diclofenac 有關的案件有 50 餘件，

暫居 NSAIDs 類藥物首位；而在不予救濟的案件中，疑似與 diclofenac 有關卻未獲救濟的主要原因是：「常見可預期的不良反應」及「適應症外使用」。

值得注意的是，衛生福利部曾於 95 年公告含 diclofenac 成分藥品統一適應症及仿單標準化<sup>4</sup>，依該成分藥品之使用途徑及劑型，將適應症統一修訂如下：

- 一、口服及栓劑：緩解發炎及因發炎反應引起之疼痛；
- 二、注射劑型：無法口服情形下，短期使用於緩解發炎及因發炎反應引起之疼痛；
- 三、外用劑型：短期使用以緩解因發炎反應引起之局部疼痛；
- 四、眼藥水劑型：白內障手術後之眼部發炎。

衛福部於 100 年時亦公告修改含 diclofenac 藥品之仿單內容，增列「懷孕第三期婦女禁用」、「冠狀動脈繞道（CABG）手術期間投予作為止痛之用」等多項禁忌症及心血管風險等相關警語。此外，主管機關也多次發函提醒醫療人員使用含 diclofenac、ketorolac、ketoprofen……等非類固醇類抗發炎藥之注射劑型時，應謹慎評估病患

之風險與效益，且不宜做為退燒用途，以保障民眾之用藥安全。

藥品雖本有風險，但透過上市後經驗的累積，應可逐步降低風險、避免傷害，建議醫療人員除應熟知常處方藥物之藥理作用、劑量用法、不良反應、使用禁忌以及可能的交互作用外，亦應重視藥品仿單（說明書）之資訊，並時常注意主管機關或國外權威機構所發布之藥品安全訊息，除了保障病人安全，亦可減少醫療爭議發生。



### 結語

當藥害發生時，用以判斷藥品是否為合理使用的標準，並非固定不變的；相反的，合理使用的準則乃是與時俱進、因人而異；這也是藥害救濟案件審議時，必須逐案討論的原因。實務上，藥物使用正當性的審議方向可能包括：是否為合法藥品、是否符合核發許可證所載之適應症、臨床用藥之合理性（如：劑量、頻次、禁忌、標示、仿單上記載事項等），以及治療適當性（如過敏史、肝、腎及心肺功能等的評估）等；原則上就是假設每一個用藥決定，都應該是經過審慎權衡風險效益後的選擇。

雖然大部分嚴重藥物不良反應的發生是難以預期，且無法完全避

免的，但不可否認許多嚴重藥害的發生，的確可以透過醫療人員的「謹慎」與「警覺」，事前降低風險，或在事後及早處置減少傷害。

藥害救濟制度之出發點，係為藥害事故的難以預期及難以歸責性，所以名為「救濟」，而非補償；審議的目的也不在責任追究，僅就藥害事實來釐清是否符合條件，給予受害者基本撫慰。所以即使是「不予救濟」，也不代表有錯誤存在，畢竟藥害的發生很難以對錯來衡量，如同醫學沒有絕對的對錯一樣。此一制度最終目的還是希望能藉由經驗的累積，逐漸降低不可預期的用藥風險，不只作為政府風險管理的依據，也可作為醫療人員處方時的參考，維護國人用藥安全。



### 參考資料

1. 藥害救濟法。
2. 行政院衛生署 100 年 9 月 28 日署授食字第 1001403071 號令「適應症外使用藥品之審議原則」。
3. 行政院衛生署 91 年 2 月 8 日衛署醫字第 0910014830 號函示「仿單核准適應症外的使用」原則。
4. 行政院衛生署 95 年 3 月 6 日衛署藥字第 0950308322 號公告「含 diclofenac 成分藥品，統一適應症及仿單標準化相關事宜」。



# 藥品引起之血小板低下

張韶芸<sup>1</sup>、黃靖雅<sup>1,2</sup>、謝右文<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> 中國醫藥大學附設醫院 <sup>2</sup> 中國醫藥大學藥學系



## 前言

血小板低下分為原發性和次發性。次發性血小板低下原因包含自體免疫疾病（特別是抗磷脂抗體症候群）、病毒感染（C 型肝炎、Human Immunodeficiency Virus, HIV）、和藥品引起。因為有多種因素都會引發血小板低下，所以臨床上通常是在排除其他因素後才會考慮是否由藥品引起。其中部分門診病人起初會被當作是自體免疫導致之血小板低下來治療，在經過兩三次的重複發生才發覺是藥品所引起<sup>1、2</sup>。



## 流行病學

藥品引起血小板低下的發生率並不明確，在幾個在歐美國家所作的流行病學研究，估計每年發生率大約是每一百萬人（inhabitants）中有十個案例，但如果在特定族群，例如住院病人及老人則更高<sup>1、3</sup>。事件發生依據病人族群、血小板監

測時間頻率和定義而有所不同。西方國家的研究報告指出，血小板低下的發生率大概 15% ~ 58%，約有 25% 急重症病人會發生藥品引起的血小板低下<sup>4</sup>。韓國某醫學中心就新發性血小板低下（New-Onset thrombocytopenia, NOT）進行的前瞻性世代研究（prospective cohort study），發現有 37.1% 的病人在進入加護病房 48 小時後發生新發性的血小板低下（NOT），其中 66.7% 為敗血症伴隨瀰漫性血管內凝血所導致，18.8% 由藥品引起，另外有 2.9% 是由 Heparin 引起。此研究亦指出，NOT 病人的「第二十八天死亡率（twenty eight-day mortality）高於非 NOT 病人（39.1% v.s.12%,  $P < 0.001$ ）<sup>5</sup>。



## 藥品引起血小板低下 ( drug induced thrombocytopenia, DIT ) 的機轉

藥品引起血小板低下的機轉可分為免疫及非免疫型。非免疫型 DIT

是由於藥品的骨髓抑制作用所導致，如抗腫瘤藥品、抗病毒藥品、酒精、thiazide 類利尿劑、tolbutamide 等，自服藥起至發生 DIT 的時間大約需要數星期；而免疫型 DIT 平均只需 14 天（小於一天至三年不等），但如果是再次接觸的病人，可能只需一至三天就會發生。此類機制可分六種，分別為 hapten-dependent、

drug-glycoprotein complex、ligand-induced binding site、drug-specific antibody、autoantibody、immune complex 等。有關免疫型 DIT 對應之臨床結果、可能引起的藥品及機轉、實驗室檢測方法及發生率比較如表一，並介紹常見引起血小板低下之藥品如表二<sup>1、4、6</sup>。

表一 藥品導致免疫型血小板低下之機制比較<sup>1、4、7</sup>

| 機制                          | 臨床結果 | 特殊實驗室檢測                                    | 原型藥品                                                   | 機轉                                                     | 藥品案例                               | 使用藥品後發生血小板低下時間                                                       | 停用藥品後血小板平均恢復期 | 發生率                                                 |
|-----------------------------|------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------|
| Hapten-dependent            | 出血   | Drug-dependent platelet antibody assay     | Penicillin, cephalosporins                             | 藥品共價鍵結血小板膜上醣蛋白形成 neoepitope 供抗體辨認                      |                                    | 初次使用：5 ~ 7 天                                                         | 7 天           | 很少                                                  |
| Drug-glycoprotein complex   | 出血   | Drug-dependent platelet antibody assay     | Quinine, quinidine, NSAIDs <sup>a</sup> , sulfonamides | 同上，但是以非共價鍵結                                            | FQ <sup>b</sup>                    | 10 天                                                                 | 8 天           | 每周每一百萬個 quinine 使用者有 26 案例發生，其他藥品應該更少               |
| Ligand-induced binding site | 出血   | Drug-dependent platelet antibody assay     | Eptifibatide, tirofiban, lotrafiban                    | 藥品結合至血小板的 GPIIb/IIIa complex 造成構型改變形成 neoepitope 供抗體辨認 |                                    | 數小時內                                                                 | 數小時後          | 0.2-0.5%                                            |
| Drug-specific antibody      | 出血   | Drug-dependent platelet antibody assay     | Abciximab                                              | 藥品由嵌合式 Fab 片段組成。其中老鼠基因組成部分針對 GPIIIa 鍵結，抗體辨認老鼠基因        |                                    | 初次使用：數小時（註一）<br>再次使用：數小時                                             | 2 ~ 5 天       | 第一次接觸 0.5-1.0%<br>第二次接觸 10-14%                      |
| Autoantibody                | 出血   | Anti-platelet antibody assay (nonspecific) | Gold salts, procainamide                               | 藥品引誘自體抗體產生，在藥品不存在的情況下與血小板表面醣蛋白發生反應                     | TMP <sup>c</sup> /SMX <sup>d</sup> | 9 天                                                                  | 平均 7 天        | Gold salts 1.0%，procainamide 和其餘藥品案例少               |
| Immune complex              | 血栓   | Heparin-platelet factor 4 antibody assay   | Unfractionated heparin, 低分子量 heparin                   | 藥品與 PF4 作用產生抗原性複合體，其與抗體作用後此免疫複合體再與血小板 Fc 受體結合活化血小板     |                                    | 初次使用：4 ~ 10 天<br>再次使用：數小時<br>Delayed-onset HIT <sup>e</sup> ：停用後數天發生 | NA            | 使用 7 天 unfractionated heparin 3-6%，低分子量 heparin 案例少 |

a. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. b. Fluoroquinolones c. Trimethoprim d. Sulfamethoxazole e. Heparin-induced thrombocytopenia. 註一：部份病人係初次使用藥品後，5 ~ 8 天始發生血小板低下<sup>1</sup>



表二 引起 DIT 之藥品<sup>1</sup>

| 藥品分類                                           | 常見藥品 ( 五份以上文獻報告 )                             | 少見藥品                   |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|
| Heparins                                       | Unfractionated heparin, LMWH                  |                        |
| Cinchona alkaloids                             | Quinine, quinidine                            |                        |
| Platelet inhibitors                            | Abciximab, eptifibatide, tirofiban            |                        |
| Antirheumatic agents                           | Gold salts                                    | D-penicillamine        |
| Antimicrobial agents                           | Linezolid, rifampin, sulfonamides, vancomycin |                        |
| Sedatives and anticonvulsant agents            | Carbamazepine, phenytoin, valproic acid       | Diazepam               |
| Histamine-receptor antagonists                 | Cimetidine                                    | Ranitidine             |
| Analgesic agents                               | Acetaminophen, diclofenac, naproxen           | Ibuprofen              |
| Diuretic agents                                | Chlorothiazide                                | Hydrochlorothiazide    |
| Chemotherapeutic and immuno-suppressant agents | Fludarabin, oxaliplatin                       | Cyclosporin, rituximab |

以下就引起 DIT 的可能機轉，簡單介紹如下：

### Hapten-dependent :

早期的免疫學報告中指出，小分子（例如藥品）只有在跟大分子（例如蛋白質）以共價鍵鍵結時，以 Hapten 形式引發免疫反應，而體液性反應（humoral immune，由 B cell 產生抗體），其產生的抗體只會辨認與 Hapten 附著的載體分子。因此，當藥品引起免疫性血小板低下初次被認為是臨床實體（clinical entity）時，藥品被懷疑是由於共價方式連結至細胞膜蛋白質，轉變為免疫性，因此能引誘出典型的“hapten-dependent”抗體。假設病人再次接觸過敏藥品，藥品-蛋白複合體會再次形成，接著與抗體結合因而使血小板被破壞。但仍待討

論的是，在一般體外實驗，於 DIT 病人身上找到的 drug-dependent antibodies (DDABs)，其行為模式與典型的 hapten-specific 抗體有很大的不同<sup>6</sup>。

### Drug-glycoprotein complex (Quinine-type) :

有關此機轉多數學者認為藥品是以非共價性與目標蛋白反應，使其被 DDABs 辨識。大部分的血小板特異性 DDABs 辨認 IIb/IIIa 和 / 或 Ib/IX 細胞膜上的糖蛋白複合體，GPIb/IX 和 GPIIIa 上的限制序列是 quinine、quinidine、rifampin 和 ranitidine 等藥品誘發之抗體的目標。但為何血小板常為 DDABs 鎖定之目標，和這些顯著的抗體為何會因一些病人個體暴露在特定藥品之下被誘發出來，目前尚無法解釋<sup>6</sup>。

### Ligand induced binding site :

我們知道 arginine-glycine-aspartic acid (RGD) peptide 與 peptide-mimetic 藥品（如：fibans）都會引發 GPIIb/IIIa 內的結構改變，接著被 integrin 上的單株抗體專一性辨識 ligand-induced binding sites (LIBS)。血清學研究指出，由於自然形成的抗體辨認出與特定 ligand-mimetic 複合的 GPIIb/IIIa，引發血小板低下。部分研究結果指出，每一個配體（ligand）可能都會輕微地誘發 integrin 結構的改變，以讓抗體分辨，但為何某些特定個體會發生抗體對 RGD-mimetic 藥品誘發 GPIIb/IIIa 結構改變情有獨鍾，仍為一不解之謎<sup>6</sup>。

### Drug specific antibody :

Abciximab，是第一個許可應用在人類身上的嵌合式（老鼠 / 人類）單株抗體，其 Fab 片段對 GPIIIa 上 beta A 序列的 peptide loop 具專一性。實驗室結果發現，abciximab 的製程會出現 C-terminus，而許多正常人體內具有良性的自發型抗體，此自發型抗體對位於 C-terminus 上的 papain cleavage site 具專一性，因此也會結合到 abciximab 附著的血小板，造成鑑定困難。部分給予 abciximab 的病人在發生急性血小板低下前有 6 到 8 天血小板是正常的，

後來形成的抗體之所以會引起血小板的破壞，是因為結合在血小板上的 abciximab 在療程結束後留存在血液循環中達兩個禮拜之久<sup>6</sup>。

### Autoantibody :

從臨床與實驗室的觀察發現，藥品有時會誘發血小板特異性的自體抗體，造成临床上難以跟自發性的自主免疫型血小板低下（autoimmune thrombocytopenia，AITP）區別。至於藥品如何誘發自主免疫反應對抗血小板的機制尚不清楚，有學者認為是某些藥品會利用巨噬細胞來干擾血小板上糖蛋白分化過程，產生免疫系統少見的 cryptic peptides，但此說法尚未被證實。近年來許多報告描述病人因為惡性或免疫疾病使用嵌合式單株抗體如：infliximab (anti-TNF alpha)、rituximab (anti-CD20)、etanercept (anti-TNF alpha receptor) 和 efalizumab (anti-CD11a)，而發生類似 AITP 的臨床表徵，大部分的個案在使用數週或數月之類固醇治療後獲得改善，但這項併發症是否與這些藥品的免疫調節功效有關尚不清楚<sup>1、6</sup>。

### Immune complex :

大約 5% 使用 unfractionated heparin 和更少數使用低分子量 heparin 至少 5 至 7 天的病人，發

展出通常無症狀的血小板低下，但亦有罕見病人出現致命的靜脈或動脈栓塞。造成 HIT (heparin-induced thrombocytopenia) 的原因為抗體辨認 heparin 與 PF4 (32 kD CXC chemokine，存在血小板裡的 alpha granules) 的複合物。近期報告指出 HIT 抗體可辨認從血小板釋放出的 PF4，繼而結合至硫酸軟骨素 (chondroitin sulfate，血小板表面主要呈現的黏多醣「GAG」)。HIT 併發血栓可能是由於 Fc 受體活化使血小板釋放出凝血酶原微粒 (procoagulant microparticle) 的結果，但也不能排除是由其他機制所致<sup>6</sup>。



### 診斷

當病人出現不明原因 (非 C 型肝炎、HIV 等其他因素) 的急性血小板低下時，就要懷疑是否為藥品所引起。如果病人是第一次接觸這項藥品，除抗血小板藥品外，一般藥品需 5 至 7 天才會產生反應。若是成人出現嚴重血小板低下 ( $< 20,000/\text{mm}^3$ )，其為藥品引起的可能性增高，尤其是曾發生急性、暫時性血小板低下的病人，更要高度懷疑。病人通常不會主動告知其所使用的藥品，或者曾經發生的不良反應，因此要詳細了解病人的藥歷，詢問是否有使用 quinine、

quinidine、sulfonamides、中草藥、民俗療法、其他非處方藥品 (如：acetaminophen) 或最近施打過疫苗。對 quinine、quinidine、sulfonamides 和其他藥品過敏的病人，在藥品存在的情況下，我們通常可辨識出與正常血小板反應的抗體，但需要有可搭配的檢測技術，而結果的取得也需耗費一段時間，因此無法於臨床上廣泛使用。執行檢測可以幫助診斷血小板低下的原因，找出可疑的藥品，雖仍可能在某些曾發生典型藥品引起血小板低下的病人身上，呈現陰性檢驗結果。另外一個重要因素為藥品在體內的代謝物才是致敏劑 (sensitizing agent)，而造成血小板低下的藥品代謝物雖尚無完整定義，但此類型過敏卻越來越常見。1-2 mg 的藥品即會造成血小板數大量降低，因此一般劑量就可能造成嚴重血小板低下和出血，所以開始使用藥品的第一周建議密切監測血小板數值。因為藥品初始使用不一定對血小板數值造成影響，有時在幾個月後可能也測不到抗體<sup>1,2</sup>，所以臨床上常用的方式仍以停藥觀察其血小板數量是否恢復正常來進行 DIT 的判斷。



### 臨床表現

一般來說，病人會在使用該藥品一個禮拜後才出現瘀點、瘀斑等

臨床表徵，但血小板抑制劑則不在此規則內，使用這類藥品（如：abciximab、eptifibatide、tirofiban等）的病人體內可能原先就存有抗體，因此在用藥後的數小時內就可能發生血小板低下。藥品引起血小板低下的全身性症狀包括頭暈、寒顫、發燒、噁心、嘔吐，這些症狀通常比出血還早出現。嚴重血小板低下的病人（ $PLT < 20,000/mm^3$ ）可能在鼻子、牙齦、腸胃道、尿道（皮膚黏膜廣泛性紫癜）等部位會出現紅斑性紫癜（florid purpura）或出血，病人通常在停藥後1～2天症狀就會緩解，而血小板計數大概4～8天回到正常值，也有少數病人持續好幾個禮拜才回復。DIT病人有時會出現瀰漫性血管內凝血（disseminated intravascular coagulation）、腎衰竭、溶血性尿毒症候群（hemolytic-uremic syndrom）或血栓性血小板減少性紫癜（thrombotic thrombocytopenia purpura），原因尚不清楚<sup>1、6</sup>。

### 治療

臨床上當懷疑藥品引起血小板低下（血小板數 $< 30,000/mm^3$ ），需先評估時序和嚴重性，參考臨床文獻佐証以排除其他因素導致血小板低下的可能性，以判斷血小板低下與懷疑藥品的相關性。但須提醒

的是要謹慎確認可疑藥品，因為有時被認定的藥品有可能並非真正引起thrombocytopenia (TCY)的藥品，而被忽略的藥品才是罪魁禍首。評估藥品引起血小板低下的風險與效益後決定是否停藥，如果發生TCY（非嚴重）的危機大於停藥，就得立即停用該懷疑藥品，以不同化學結構、療效相等的藥品替代。

在治療方面，發生嚴重血小板低下和皮膚黏膜廣泛性紫癜的病人，應積極進行血小板輸注，以免產生致命的顱內、肺內出血風險。另外給予類固醇雖然無證據顯示對藥品引起血小板低下有助益，在無法排除immune thrombocytopenia<sup>8</sup>的可能因素時，仍為治療嚴重血小板低下時常用的藥品。若病人發生HUS (hemolytic uremic syndrome)則需給予血液透析，通常幾週後腎功能才會恢復正常；對於急重症病人會給予血管內注射免疫球蛋白和血漿置換術，但治療效果不確定。

藥品引起的血小板低下之相關性一旦確立，病人應避免使用該藥品。值得慶幸的是，藥品產生的抗體專一性高，而病人對即使結構相似的藥品耐受性也高<sup>1、2、4、6</sup>。

### 結論與討論

目前與DIT有關的報告多屬回溯性、觀察性研究，而其中多數為

案例報告<sup>4</sup>。其中個案醫院在 97 ~ 101 年間有四件藥品引起血小板低下通報個案，其中 2 件為 Tazocin<sup>®</sup> (piperacillin/tazobactam sodium) 引起，1 件為 Targocid<sup>®</sup> (teicoplanin)、1 件為使用 Unasyn<sup>®</sup> (ampicillin sodium/sulbactam sodium)。由這些案例來看，發生之機轉應屬 Haptent-dependent 或 Drug-glycoprotein complex，血小板低下多是在使用後的 2 ~ 6 天，停藥後血小板數值約在 2 週內恢復正常，此結果與文獻報告是相符的。

在臨床上，血小板低下有很多原因，例如造血的骨髓本身疾病（再生不良性貧血、白血病、骨髓分化不良等）、化療、放射線、病毒感染等抑制製造，還有自體免疫抗體破壞（全身性紅斑性狼瘡、特發性血小板減少性紫斑症）、脾臟腫大都會造成血小板破壞增加。在排除這些因素之後才會考慮是藥品造成的，此時藥品可能已經使用多日。多數病人會投予血小板輸注，但若未將可疑藥品停用，即使持續給予血小板其數值仍無法提升至正常值。

藥品引起血小板低下的機率大約十萬分之一，但在特殊族群中（住院病人、老人）比率更高需特別注意。藥師在進行住院照護時，病人

若有血小板低下發生，排除其他因素後便可進行藥品不良反應評估，及時提醒醫師更改用藥，緩解病人情況。



### 參考文獻

1. Richard H. Aster, M.D., et al. Review article: current concepts drug-induced immune thrombocytopenia. N Engl J Med 2007; 357: 580-7.
2. Cindy Neunert et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood (print ISSN 0006-4971, online ISSN 1528-0020).
3. Patricia M.L.A. van den Bemt et al. Drug-induced immune thrombocytopenia. drug safety 2004; 27(15).
4. Jennifer L. Priziola, PharmD et al. Drug-induced thrombocytopenia in critically ill patients. Crit Care Med 2010 Vol. 38, No. 6 (Suppl.).
5. So Yeon Lim et al. The incidence, causes, and prognostic significance of new-onset thrombocytopenia in intensive care units: a prospective cohort study in a Korean hospital. J Korean Med Sci 2012; 27: 1418-1423.
6. Richard H Aster et al. Drug-induced immune thrombocytopenia : pathogens, diagnosis and management. J Thromb Haemost. 2009 June ; 7(6): 911-918.
7. Dale H. Whitby and Thomas E. Johns. Pharmacotherapy 9th, Ch107: Drug-induced hematologic disorders.





## 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：林水龍  
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、劉麗玲  
編輯委員：沈若楠、林美淑、林淑文、柯韋名、陳文雯、黃義侑、黃織芬、  
戴雪詠、謝右文

執行編輯：張慈櫻、鄧艷屏  
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>