

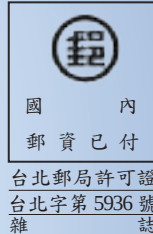
2012
September
vol.39



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、Cefepime成分藥品安全資訊	P.2
二、Methylphenidate成分藥品安全資訊	P.3
三、Ondansetron成分藥品安全資訊	P.4
四、Pioglitazone成分藥品安全資訊	P.6
五、Tolperisone成分藥品安全資訊	P.7
六、Calcitonin成分藥品安全資訊	P.8

專題報導

Phenobarbital藥物相關之藥害救濟案例分析	P.10
疑似抗帕金森藥物引起認知功能障礙案例報告	P.14
從歷年藥害救濟申請案例探討allopurinol之使用	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、Cefepime 成分藥品安全資訊

美國 FDA 近期自不良反應通報系統資料庫（Adverse Event Reporting System, AERS）中回顧多件疑似因使用含 cefepime 成分藥品發生非抽搐性重積性癲癇（nonconvulsive status epilepticus, NCSE）不良反應之通報案例，該等案例大多為腎功能不良病人卻未適當調整 cefepime 治療劑量者。美國 FDA 建議該成分藥品使用於腎功能不良病人（ $Cl_{cr} \leq 60 \text{ ml/min}$ ）時應調整劑量，以降低不良反應發生之風險。NCSE 症狀包括意識狀態改變（altered mental status）、意識混亂（confusion）及反應低下（decreased responsiveness）等，該不良反應經停藥或血液透析大部分可恢復，如發現病人有上述症狀時，應立即檢視病人是否使用含 cefepime 成分之藥品。

國內處理情形：

1. 經查該藥品中文仿單之「警語與使用注意事項」章節已記載肌陣攣、抽筋發作（包括非痙攣性癲癇）……等警語，並已記載 cefepime 用於腎功能不全之病人應降低其維持劑量，及該類病人其維持劑量調整表。
2. 原廠（必治妥施貴寶股份有限公司）表示，針對該安全訊息將再評估是否加強仿單之標示。
3. 食品藥物管理局持續密切監視其風險效益，並隨時追蹤該類藥品之安全相關訊息。



醫療人員應注意事項：

1. 醫師處方 cefepime 成分藥品時宜先評估病人是否有腎病或腎功能不良（ $\text{Clcr} \leq 60 \text{ ml/min}$ ）之病史，審慎評估其風險與臨床效益，如欲處方該成分藥品予腎功能不良病人，宜評估是否需調整其治療劑量。
2. 如病人出現 NCSE 之症狀應立即檢視病人是否服用 cefepime 及其用藥之適當性。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm309822.htm>



二、Methylphenidate 成分藥品安全資訊

瑞士衛生單位（Swissmedic）近期回顧含 methylphenidate 成分藥品之安全性資料，並發布其仿單內容應包含下列重點事項：

1. 此藥須經特殊訓練專科醫師開立。
2. 注意力缺陷過動症（Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD）之診斷須依據 DSM-IV 及 ICD-10，如該成分藥品用於治療成人，其先決條件為自幼年既有之持續症狀。
3. 用於 6 歲以上－65 歲以下的病人。
4. 病人於起始治療前，醫師應先瞭解病人心血管系統及心臟方面之問題。
5. 於病人治療期間，應注意其精神異常（psychiatric disorders）方面不良反應發生情形，包括：自殺意念及依賴性（如濫用、耐受性、突然停藥後出現的戒斷症狀）等。
6. 嚴重憂鬱之病人可能不宜使用。
7. 病人於治療期間有發生生長遲緩、體重減輕與食慾不振之高風險。
8. 病人於治療前與治療期間皆應注意其心跳及血壓等同類藥品之嚴重不良反

應（class effect），例如心臟病發作（heart attack）及腦循環疾病（circulatory disorders of the brain）等。



國內處理情形：

1. 經查該成分藥品中文仿單之「警語」及「不良反應」章節已明載生長遲緩、體重減輕、食慾不振及精神與心血管方面之相關資訊。
2. 食品藥物管理局持續密切監視其風險效益，並隨時追蹤該類藥品之安全相關訊息。



醫療人員應注意事項：

1. 食品藥物管理局提醒處方開立者，methylphenidate 為第三級管制藥品，處方醫師需領有管制藥品使用執照並開立管制藥品專用處方箋，且由領受人憑身分證明簽名領受。
2. 另，處方醫師於使用該成分藥品治療前，除充分評估病人用藥的風險利益，亦應告知病人或其家屬注意可能發生的不良反應，包括治療期間病人精神、心血管及心臟方面是否出現異常，是否出現生長遲緩、體重減輕與食慾不振等情形，並宜定期追蹤。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00092/01977/index.html?lang=en>



三、Ondansetron 成分藥品安全資訊

美國 FDA 於 2012 年 6 月 29 日發布有關含 ondansetron 成分藥品之用藥安全資訊。近期臨床研究資料顯示：單一靜脈注射 32 mg 的 ondansetron 可能會

增加心臟的 electrical activity (QT 間隔延長)，進而導致致命性的心律異常，如 Torsade de Pointes。

Ondansetron 成分藥品之建議口服治療劑量仍維持不變（包含治療化療引起的噁心嘔吐，其單一口服劑量為 24mg），也未改變該成分藥品低劑量用於預防手術後引起的噁心嘔吐的建議治療劑量，但建議：

1. **避免單一靜脈注射 32mg** 之 ondansetron；因其可能增加延長 QT 間隔的風險，且與劑量成正相關性，特別是在單一靜脈注射劑量為 32mg 時易發生此不良反應。
2. 避免使用該藥品於有鬱血性心衰竭、bradyarrhythmias、或併用其它可能延長 QT 間隔藥物的病人。
3. 電解質異常（如低血鉀或低血鎂）者，於靜脈注射該藥品前宜先審慎評估。較低劑量之靜脈注射 (**0.15 mg/kg，每 4 小時 1 次共 3 劑**) 可用於成人因化療引起之噁心嘔吐；**不建議單一靜脈注射 >16mg**，因其有增加延長 QT 間隔延長的風險。



國內處理情形：

1. 該藥品最新版仿單之「警語及注意事項」已刊載 ondansetron 可能會影響心跳速率及心電圖改變等風險。
2. 食品藥物管理局將持續密切監控其風險效益，並隨時追蹤該類藥品之安全相關訊息。



醫療人員應注意事項：

1. 醫師處方含該成分前，應謹慎評估病患心臟功能，儘量不要使用在先天性 QT 波延長症狀 (long QT syndrome) 之病人或潛在具低心跳之病人（如鬱 (充) 血性心臟衰竭、心搏過緩、血中鎂離子及鉀離子較低及正在服用會造成 QT 波延長之其他類藥品）。
2. 醫師為病人處方該藥品時，建議監測病人用藥後之電解質或心電圖檢查，小心監視病人心臟方面之不良反應情形。
3. 醫師宜提醒病人若服藥後出現心律不整等症狀時，應儘速回診主治醫師。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm310219.htm>

四、Pioglitazone 成分藥品安全資訊

2011 年 6 月 15 日美國 FDA 發布 pioglitazone 成分藥品之安全資訊，根據 5 年的流行病學研究顯示，持續服用 pioglitazone 藥品超過 2 年以上者，罹患膀胱癌的風險是未服用者的 1.4 倍（95% CI 1.03-2.0）；雖然資料還不足以證實其因果關係，但美國 FDA 已要求藥廠在仿單上加刊警語，並建議醫療人員：(1) 不要使用 pioglitazone 於活動性膀胱癌患者；(2) 對於已有膀胱癌病史的患者，應更加謹慎使用，並權衡血糖控制的好處相較於未知的癌症復發風險；(3) 建議詢問病患任何膀胱癌相關症狀，包括血尿、頻尿、急尿、排尿疼痛、下腹及背部疼痛等。

我國衛生署亦於 2011 年 9 月要求廠商應在仿單上加刊該藥品可能增加膀胱癌風險的注意事項；且為了更進一步降低用藥風險，2012 年 6 月還公告 pioglitazone 風險管理計畫書——「病人用藥須知」，當醫師處方 pioglitazone 成分藥品時，專業人員應提供這份淺顯易懂的「用藥須知」，教導患者該藥品使用方式、可能之不良反應，以及若出現膀胱癌早期症狀時，應儘速就醫。

這份用藥指引中也提醒：心臟衰竭、對 pioglitazone 過敏及膀胱癌患者，不可服用此藥物；患者應該告知醫師相關病史、是否懷孕或計畫懷孕、是否正在服用其他藥物或保健食品等。值得注意的是，pioglitazone 可能誘發排卵、增加懷孕機會，因此尚未進入更年期卻經期不規律的婦女，應採取適當的避孕措施。

針對服用 pioglitazone 可能些微增加膀胱癌風險，用藥須知也請患者提高警覺：若出現血尿或紅色尿、排尿頻率增加、小便疼痛等疑似膀胱癌症狀時，應該立即告訴醫師。此外，pioglitazone 亦可能導致心臟衰竭、肝功能異常、及骨折等副作用，患者若發現有下肢水腫、呼吸困難、不尋常的疲倦、噁心嘔吐、深色尿、皮膚或眼白泛黃等症狀，應立即回診。

@ 相關訊息與連結請參考下列網址：

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259150.htm>

http://www.fda.gov.tw/news.aspx?newssn=7961&key_year=0&keyword=pioglitazone&classifysn=3

http://www.tdrf.org.tw/ch/02_affair/aff_01_main.asp?bull_id=4808

五、Tolperisone 成分藥品安全資訊

歐盟醫藥管理局（EMA）最近回顧含 tolperisone 成分藥品，結果發現該成分藥品可能引起多種過敏反應，且有些療效不足，只有用於治療成人中風後的痙攣之效益大於風險，因此建議限縮口服劑型之 tolperisone 成分藥品之適應症，僅用於「成人中風後痙攣」。

國內處理情形：

食品藥物管理局於 2012 年 7 月 31 日公告「含 tolperisone 成分藥品之安全性再評估相關事宜」，亦請臨床專業醫療人員提供臨床用藥經驗或建議，待彙整相關資料後，將儘速對該藥品進行臨床效益與風險再評估作業。

醫療人員應注意事項：

1. 醫師宜告知病人使用該成分藥品可能發生過敏反應，病人於服藥期間如發生過敏症狀，宜尋求其他替代治療。
2. 醫師為病人處方該成分藥品時，宜審慎評估病人之風險與臨床效益。

病患應注意事項：

1. 正在使用該藥品之病人，勿擅自停藥，並應於下次回診時諮詢處方醫師。
2. 正在使用該藥品之病人應注意下列過敏症狀：紅潮、皮疹、嚴重皮膚搔癢、喘息、呼吸困難、吞嚥困難、心跳快速、低血壓、血壓急速下降等，

如發生任何一種上述症狀時，應立即回診開立處方醫師。

@ 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/2012/06/news_detail_001540.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

六、Calcitonin 成分藥品安全資訊

歐盟醫藥管理局（EMA）於 2012 年 7 月 20 日發布含 calcitonin 成分藥品之用藥安全資訊，建議含 calcitonin 成分藥品應停止使用於骨質疏鬆症的治療，並限縮治療帕哲特氏病（Paget's disease）針劑劑型的使用，同時決定停止使用（withdrawn）所有的鼻噴劑型。

EMA 近期回顧含 calcitonin 成分藥品，發現該成分藥品長期使用可能有增加發生癌症的風險，故應僅限於短期治療，並建議：

1. 醫師不應再使用該成分藥品的鼻噴劑型治療骨質疏鬆症。
2. 含 calcitonin 成分之藥品僅可以注射及輸注方式使用，並限制用於下列治療：
 - 預防急性骨質流失，建議治療期間為兩週，最多至四週。
 - 用於不適合其他治療或其他治療無效之帕哲特氏病病人，一般治療期限為三個月。
 - 癌症引起之高鈣血症。
3. 進行該藥物治療時應使用最低有效劑量並儘可能於最短時間完成。

國內處理情形：

食品藥物管理局將儘速蒐集彙整國內外相關資訊，進行含 calcitonin 成分藥品之臨床效益與風險再評估。



醫療人員應注意事項：

1. 在食品藥物管理局未有進一步評估結果前，請醫師謹慎評估病人之臨床效益與風險，並監視病人用藥後發生不良反應之情形。
2. 儘量以該成分藥品之最低有效劑量治療，並儘可能於最短時間內完成療程。



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/2012/07/news_detail_001573.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

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，本會將依照行政院衛生署稿費支付標準（各機關學校出席費及稿費支給要點），補助稿費（580 元 / 千字）。

來稿請寄：

地 址：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。

電 話：(02)2396-0100 分機 208

E-mail：adr@tdrf.org.tw

Phenobarbital 藥物相關之 藥害救濟案例分析

黃競瑩¹、林國華²、遲蘭慧²、黃富源¹

¹馬偕紀念醫院 小兒科部 ²財團法人藥害救濟基金會



前言

本巴比妥 (phenobarbital) 為一種 barbiturate 之藥物，有口服及針劑兩種形式。該藥於 1912 年首次用於癲癇，FDA 於 1939 年核可使用。主要用來治療癲癇、癲癇重積症、鎮靜、麻醉、新生兒之高膽紅素血症 (FDA 尚未核准)。其作用機轉為增長中樞神經 GABA 接受器上氯離子通道開啟的時間，增加氯離子流入神經元，增強 GABA 的抑制作用而達到抗癲癇和鎮靜之效果。在兒科病人，phenobarbital 為新生兒或小兒癲癇之首選用藥。

使用 phenobarbital 後之常見藥物副作用為疲倦、嗜睡、腸胃不適、頭痛、暈眩、便秘、易怒、躁動。嚴重的不良反應包括顆粒性白血球缺乏症、巨細胞性貧血、血小板減少、剝屑性皮膚炎、史蒂文生氏－強生症候群 (Stevens－Johnson syndrome)、肝細胞受損、骨質疏鬆症、佝僂症等。使用 phenobarbital

所造成之嚴重副作用機率雖然不高 (<1%)，但一旦發生卻有相當程度之危險性。本篇文章即是分析台灣 18 歲以下之兒童因使用 phenobarbital 藥物後疑似引發嚴重藥物不良反應之藥害救濟案例。



資料分析

此次分析收集了民國 88 年至 100 年 6 月 30 日止，全國因使用 phenobarbital 造成不良反應而提出藥害救濟申請之小兒科 (年齡 ≤ 18 歲以下) 案例。總計有 8 個案例 (表一)，分別為男性 6 人，女性 2 人，男女比為 3:1。依年齡來看，5 歲以下為發生率最高之族群，共有 5 人。8 個案例平均年齡為 3.5 歲。

使用原因皆為癲癇發作 (表二)，其中有一例為複雜性熱痙攣，一例為腦炎併癲癇發作。藥物不良反應之表現，有 5 例為史蒂文生氏－強生症候群，2 例為抗癲癇藥過敏症

候群，1 例為毒性表皮壞死溶解症、嗜伊紅白血球增多型藥疹。8 個案例中有兩例為死亡案例，其餘六例皆為嚴重疾病。死亡的 2 個案例一為史蒂文生氏－強生症候群，另一為抗癲癇藥過敏症候群。8 個案例全數都符合藥害救濟，累積救濟金

額達新台幣 260 萬餘元。

進一步分析使用藥物（表三），藥物使用劑量為 3－5（毫克／公斤／天），平均為 3.9（毫克／公斤／天）。藥物使用至不良反應發生之時間最短為 10 天（案例 8），最長為 20 天（案例 1），平均為 14.8 天。

表一 藥害救濟申請案件之個案基本資料

項目	個數	百分比
個案總數	8	100%
性別		
男	6	75%
女	2	25%
年齡（歲）		
≤1	1	12.5%
1-5	4	50%
6-10	2	25%
10-18	1	12.5%

表二 phenobarbital 相關之藥害救濟案件個案分析（一）

個案	性別	年齡（歲）	使用藥物原因	申訴藥害事實	申請類別	救濟與否	救濟等級
1	男	6	癲癇	史蒂文生氏－強生症候群	死亡	是	死亡
2	男	0	癲癇	抗癲癇藥過敏症候群	死亡	是	死亡
3	女	4	癲癇	史蒂文生氏－強生症候群	嚴重疾病	是	嚴重疾病
4	男	2	發燒、癲癇	史蒂文生氏－強生症候群	嚴重疾病	是	嚴重疾病
5	男	3	複雜性熱性痙攣	抗癲癇藥過敏症候群	嚴重疾病	是	嚴重疾病
6	女	12	癲癇	史蒂文生氏－強生症候群	嚴重疾病	是	嚴重疾病
7	男	6	腦膜腦炎併癲癇發作	毒性表皮壞死溶解症、嗜伊紅白血球增多型藥疹	嚴重疾病	是	嚴重疾病
8	男	2.3	癲癇	史蒂文生氏－強生症候群	嚴重疾病	是	嚴重疾病

史蒂文生氏－強生症候群 Stevens-Johnson syndrome

毒性表皮壞死溶解症 Toxic epidermal necrolysis

抗癲癇藥過敏症候群 Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome

嗜伊紅白血球增多型藥疹 Drug rash with eosinophilia and systemic symptom

表三 phenobarbital 相關之藥害救濟案件個案分析 (二)

個案	使用藥物劑量 (毫克 / 公斤體重 / 天)	藥物使用至不良反應 發生之時間 (天)	發病至停藥 (天)	合併藥物
1	30mg/tab 2# hs	20	5	無
2	4	16	12	無
3	3.5	15	2	無
4	5	13	10	無
5	4.3	11	10	無
6	3	15	4	1.lamotrigine 50 mg 1# bid 2.sodium valproate 1/2# bid 3.clobazam 1/2# qn
7	3	18	7	piracetam 0.5# tid
8	4.6	10	1	無
平均	3.9 ¹	14.8	6.4	

註 1. 該平均為扣除個案 1 之結果 (因不知病童體重)

不良反應發生至停藥時間最快為 1 天，最久為 12 天，平均為 6.4 天。8 個案例中有兩例有併用其它抗癲癇藥物，所併用藥物分別為 lamotrigine, sodium valproate, clobazam 以及 piracetam。



討 論

本研究統計有關藥物不良反應類型，以皮膚及皮下組織病變 (如：史蒂文生氏－強生症候群、毒性表皮壞死溶解症及多型性紅斑等) 為最多。8 例中有 6 例發生此類不良反應。使用 phenobarbital 之後發生皮疹並不少見，一般發生率約小於百分之一，有些文獻記載發生率為 3－20%。皮疹的表現通常輕微，以廣泛的搔癢性斑塊狀紅疹 (maculopapular rash) 呈現；但是

也有極少數的皮疹 (機率約為 1:1000 to 1:10000)，是屬於嚴重皮膚過敏及皮下組織病變的先期表現。所以一旦發現皮疹，即使相當輕微，仍應考慮停藥。

史蒂文生氏－強生症候群 (SJS) 以及毒性表皮壞死溶解症 (TEN) 是相當嚴重的表皮溶解性藥物皮膚反應 (epidermolytic adverse cutaneous drug reaction)，其表現主要在於皮膚以及黏膜。特徵是黏膜疼痛以及出血性的潰爛，皮膚表皮脫離起水泡。兩者的區別在於牽涉的面積，SJS 牽涉範圍小於體表面積的百分之十，TEN 牽涉範圍大於體表面積的百分之三十，若面積介於兩者之間則稱為 SJS/TEN overlap 症候群。兩者的死亡率是很高的，SJS 約在 1－5%，TEN 約在 25－35%，病人常

因為繼發性細菌感染而死亡。其引起的原因以藥物最多，另外肺炎黴漿菌或單純皰疹病毒感染也有文獻記載。

本研究病人產生之藥物不良反應平均 14.8 天。根據國外文獻，phenobarbital 產生之史蒂文生氏－強生症候群（SJS）或毒性表皮壞死溶解症（TEN）最會發生在使用藥物後 2 個月之內，特別是 1－4 周之間。知道會發生的時間點之重要性在於提醒醫護人員警覺藥物不良反應產生的時機，特別是病人若同時合併多種藥物而產生 SJS/TEN 時，可幫助醫護人員區別是何種藥物造成的不良反應，並能立即停藥。

SJS/TEN 的治療上分為幾部分：立即停藥、支持性療法及藥物治療。其中立即停藥是最重要的，越早停掉致病的藥物，預後越佳。但停藥之後仍須等待藥物在體內代謝，半衰期越長的藥物，預後也越差。Phenobarbital 的半衰期相當長，在肝功能正常的孩童為 37－73 小時（平均 69 小時），嬰兒平均為 63 小時。也就是說停藥後還需要 2－3 天，phenobarbital 才會完全從身上代謝排除掉，因此早期警覺並停藥就更顯的重要了。本研究病人產生藥物不良反應至停藥的平均時間是 6.4 天，仍稍嫌警覺性不足。

至於藥物使用的劑量與產生藥

物不良反應間之關係，一般孩童使用 phenobarbital 控制癲癇之劑量為 3－8 毫克／公斤體重／天。本研究之藥物使用劑量範圍為 3－5 毫克／公斤體重／天，平均為 3.9 毫克／公斤體重／天，皆在合理的範圍內，顯示即便為正常使用劑量下，仍可能發生嚴重藥物不良反應，故藉此提醒臨床醫療人員應多加留意藥品使用後的各種臨床表徵變化，以預防可能的藥害發生。



參考文獻

1. H. Arif, R. Buchsbaum, D. Weintraub. Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. *Neurology*. 2007 May 15; 68(20): 1701-9.
2. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Harr and French Orphanet Journal of Rare Disease* 2010, 5: 39
3. Kliegman: *Nelson Textbook of Pediatrics*, 19th ed.
4. Micromedex Healthcare Series, (electronic version 2.0). Available at: <http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian>
5. Levi N, Bastuji-Garin S, *Pediatrics*. 2009 Feb; 123(2): e297-304. Epub 2009 Jan 19.
6. Mamishi S, Fattahi F, *Int J Dermatol*. 2009 Nov; 48(11): 1254-61.
7. Kraus DM and Pham JT, "Neonatal Therapy," *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*, 9th ed, Koda-Kimble MA, Young LY, Kradjan WA, et al, eds, Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

疑似抗帕金森藥物引起 認知功能障礙案例報告

葉盈池、劉人璋、王春玉

新光醫療財團法人新光吳火獅紀念醫院

認知功能牽涉到多面向的領域，包括注意力、記憶力、學習能力、組織能力、問題處理、語言表達、空間感以及精神運動表現。服用藥物可能會造成認知功能的改變。

會造成認知功能障礙的藥物有不少，有研究指出，超過 70 歲以上的老人在住院期間有 22 % 會發生譫妄，主因是受到感染、水份電解質異常或藥物引起¹；而在另一項前瞻性的研究則發現病患發生譫妄有 17 % 與藥物相關²。在門診病患部份，超過 60 歲以上有 11.4 % 曾因藥物不良反應而導致認知功能問題³。

多半引起認知功能障礙是與腦內乙醯膽鹼（acetylcholine）調節有關，因此止吐藥物（antiemetics）、解痙劑（antispasmodics）與抗帕金森藥物（antiparkinson agents）可能造成認知功能受損。另外某些抗精神病藥物（antipsychotics）、三環抗憂鬱藥（tricyclic antidepressants）、

抗組織胺藥物（antihistamines）以及抗心律不整藥物（antiarrhythmics）也與抗膽鹼作用相關，也可能影響認知功能⁴。

藥物引起認知功能障礙的表現通常是鎮靜 / 嗜睡、失眠、注意力不集中、記憶力減退、意識混亂、幻覺、譫妄、癲癇等，要確認是否為藥物引起的不良反應，須先完成鑑別診斷，包括病人是否罹患腦瘤、中樞神經疾病、代謝性疾病、感染、維他命缺乏（thiamine 或 vit B₁₂）、毒物中毒或者有退化性疾病等^{5,6}，因此必須完成一些實驗室檢查，例如：尿液毒物篩檢、血氨濃度、電解質、腦波等等，而為了清楚病患過去的心智狀態，因此家族成員提供病患資訊也是必要的，當完成鑑別診斷才能排除掉其他可能因素。

本案例為一位 72 歲男性，罹患帕金森氏症達 10 年以上的病人，過去固定於本院神經內科就診，有規律服用藥物，雖行動較緩慢但病患活動

能力未受限制，還能自行開車，兩個月前因經商失敗，服藥順從性變差，之後開始陸續出現行動遲緩、步態不穩，調整藥物後發生幻覺、幻聽、妄想、失眠等症狀，在門診時做腦部電腦斷層掃描未發現異常，且排除有顱內腫瘤或出血，肝腎功能也無特殊變化（見表一），因在門診多次修改用藥皆無法改善症

狀，因此決定住院調整藥物。住院期間停用 pramipexole（Mirapex[®]），並且調整 levodopa / benserazide（Madopar[®]）的劑量，之後因病患未再出現幻覺，可利用輔具行走，因此轉至門診追蹤。病患用藥情形整理於表二。

帕金森氏症是一種運動的進行性疾病，主要發生在老年人，症狀

表一 病患生化檢驗數值

日期	AST/ALT (U/L)	BUN/Cr (mg/dl)	Na/K (meq/L)	NH3 (µg/dl)
2011/08/22	31/37	15/1.0	137/4.3	
2012/02/06	23/25	14/1.0	140/4.3	
2012/02/24		21/0.8	140/3.8	60

表二 病患住院前後用藥比較

藥名	劑量頻次	起迄日期
住院前用藥 (病患於 2012.2.22 入院)		
Zolpidem (Stilnox [®] CR)	6.25 mg HS	2012.2.17 ~ 2012.2.26
levodopa 200mg+ benserazide 50mg (Madopar [®] 250)	250 mg TID	2010.9.17 ~ 2012.2.28
levodopa 100mg+ benserazide 25mg (Madopar [®] 125 HBS)	125 mg HS	2012.2.17 ~ 2012.2.22
Quetiapine (Utapine [®])	50 mg HS	2012.2.17 ~ 2012.2.24
Sennoside (Senokot [®])	15 mg HS	2012.2.10 ~ 迄今
Pramipexole (Mirapex [®])	0.125 mg TID	2012.2.17 ~ 2012.2.24
Magnesium Oxide (MgO [®])	250 mg TID	2007.5.18 ~ 2012.2.22
出院帶藥 (病患於 2012.3.3 出院)		
Flunitrazepam (Modipanol [®])	2 mg HS	2012.2.27 ~ 迄今
Madopar [®] 250	187.5 mg (0.75 tab) TID AC	2012.2.29 ~ 迄今
Madopar [®] 125 HBS	125 mg TID AC, 250 mg HS	2012.3.1 ~ 迄今
Utapine [®]	25 mg HS	2012.2.25 ~ 迄今
Senokot [®]	15 mg HS	2012.2.10 ~ 迄今

包括：靜止震顫、肌肉僵硬、運動遲緩，在治療上一般會選擇補充 dopamine 的藥物（例如：levodopa 併用 benserazide 或 carbidopa 或是 COMT 抑制劑的 entacapone）、作用於 D2 受體的致效劑（例如 apomorphine, bromocriptine, pramipexole, ropinirole）、MAO-B 抑制劑的 selegiline 或抗膽鹼作用的 trihexyphenidyl；帕金森氏症疾病本身在晚期有可能會出現視覺幻覺，且在服用多巴胺激性（dopaminergic）藥物可能更會誘發幻覺的發生，一旦停藥或降低劑量就能改善症狀，而發生幻覺的危險因子就包括使用高劑量抗帕金森氏症藥物、失智、高齡、視覺受損、憂鬱及睡眠障礙⁷。

在臨床試驗中，發現投予多巴胺受體致效劑相較於 levodopa 更容易發生精神與行為異常的副作用，這也是近幾年導致停用多巴胺受體致效劑的原因，如果因調低劑量或停用藥物而使患者運動功能變差，通常可以考慮非典型的抗精神病藥物 clozapine 來處理幻覺也不致惡化帕金森氏症，但僅用於未發生失智的病人^{8,9}，且 clozapine 本身有血液方面的副作用（可能引起顆粒性白血球缺乏症 agranulocytosis，發生率約 0.38 %¹⁰），必須常規監測血球數，因為擔心這種致命的副作用，

因此有研究選用 risperidone 及 olanzapine，除了效果較差外，另外副作用則是惡化病患運動功能¹¹，此外也有人選用 quetiapine，不過目前療效的證據並不強¹²；因此根據實證，clozapine 可用於治療帕金森氏症患者的精神症狀，在安全性部份只要透過常規血球監測，而 quetiapine 雖然較沒有安全性問題，但是受限於臨床試驗的樣本數太少，因此證據力不足，此外 olanzapine 因造成運動失調而不建議用於此類患者（見表三）¹³；相較於多巴胺激性藥物，其他像是失智、視覺空間受損更可能造成急性精神症狀，一旦發生幻覺，專家認為應先停用 selegiline, amantadine 或是多巴胺受體致效劑，最後才調整 levodopa¹⁴。

臨床上，病人經常因為用藥後的精神狀態改變而來求診，是疾病本身或由藥物造成，需要專業的神經學檢查、精神狀態評估，甚至是影像檢查，才能逐步排除可能的原因。帕金森氏症病人多為高齡病患，高齡、使用藥物數目多、種類多、共病多，都使得這類病人的藥物不良反應不易被偵測，更不易被處理。藥師站在第一線服務病人時，應警覺這些藥物不良反應的可能性，才能協助病人正確用藥。

表三 治療帕金森氏症病患精神症狀的藥物

藥名	有效性	安全性	臨床意義
clozapine	有效	可接受，只要監測血球數	臨床上可用
olanzapine	可能無效	無法接受 (惡化運動功能)	臨床上不建議使用
quetiapine	證據不足	尚可接受	尚須臨床試驗



參考資料

- Francis J, Martin D, Kapoor WN. Aprospective study of delirium in hospitalized elderly. *JAMA*. 1990; 263: 1097-1101.
- Moses H 3rd, Kaden I. Neurologic consultations in a general hospital. Spectrum of iatrogenic disease. *Am J Med*. 1986; 81: 955-958.
- Larson EB, Kukull WA, Buchner D, et al. Adverse drug reactions associated with global cognitive impairment in elderly persons. *Ann Intern Med*. 1987; 107: 160-173.
- Gray SL, Lai KV, Larson EB. Drug-induced cognition disorders in the elderly: incidence, prevention and management. *Drug saf*. 1999; 21: 101-122.
- American College of Emergency Physicians. Clinical policy for the initial approach to patients presenting with altered mental status. *Ann Emerg Med*. 1999; 33: 251-281.
- Bird TD. Memory loss and dementia. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
- UpToDate: Pharmacologic treatment of Parkinson disease.
- The French Clozapine Parkinson Study Group. Clozapine in drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Lancet*. 1999; 353: 2041-2.
- The Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 1999; 340: 757-63.
- Honigfeld G, Arellano F, Sethi J, Bianchini A, Schein J. Reducing clozapine-related morbidity and mortality: 5 years of experience with the Clozaril National Registry. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59(Suppl 3): 3-7.
- Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, et al. Practice parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006; 66: 996-1002.
- Matheson AJ, Spencer CM. Ropinirole: a review of its use in the management of Parkinson's disease. *Drugs*. 2000; 60:115-37.
- Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011; 26(Suppl 3):S42-80.
- Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009; 24(15): 2175-86.

從歷年藥害救濟申請案例 探討 allopurinol 之使用 *

遲蘭慧、翁苑菲

財團法人藥害救濟基金會



前言

高尿酸血症被認為與痛風、痛風性關節炎、腎臟疾病以及心血管疾病之間有著密不可分的關係。高尿酸血症定義一般為成年人之血中尿酸濃度大於 7.0 mg/dL 者稱之，其主因可能是經由 (1) 飲食，例如攝取高普林 (purine) 或導致普林合成增加的食物、(2) 尿酸合成增加或 (3) 腎臟、腸道排除減少等因素導致，而痛風及高尿酸血症已是目前基層醫療中常見的問題。依據研究顯示，近年台灣地區成年人之高尿酸血症盛行率，男性約為 26%，女性約為 17%，而原住民所佔之比例則高達 40% ~ 50%。應可歸咎於經濟之高速成長、民眾飲食習慣改變有關，且肥胖人口之比例增加與年齡層下降都為前驅主因，迫使尿酸值偏高之人口比例急劇上升^{1,2}。

臨床醫學界探討高尿酸血症與心血管疾病之潛在關係的文獻不勝枚舉^{3,4,5}，研究文獻認為對於慢性痛風患者或是已出現之腎功能障礙、腎結石或心臟疾病、代謝性疾病（高血脂、高血糖等）病徵或症狀，應給予適當的治療與監測。然初期或無症狀之高尿酸血症，特別是一般健康檢查發現的無症狀高尿酸血症，則建議應先就飲食生活習慣、疾病史以及是否有併用藥物等方面釐清究因，再考量給予何種治療方式，多篇文獻建議除非有相關危險因子，否則無症狀的高尿酸血症不需要藥物治療，且無論選用何種藥物治療，仍均以調整飲食及生活習慣為首要^{3,4}。

降尿酸藥物包含藉由減少尿酸合成類的代表藥物 allopurinol，或

* 本文轉載自《藥學雜誌》第 27 卷第 3 期第 108 冊，p113 ~ 20。感謝中華民國藥師公會全國聯合會《藥學雜誌》授權刊登。

是促進尿酸排除類的藥物，如：benzbromarone, probenecid, sulfipyrazone 等，而 allopurinol 之使用情形則相當廣泛。該藥品自 1963 年上市以來，約有 10% 服用過此藥的人會發生輕微的不良反應⁶，主要常見的有白血球增多、嗜酸細胞增多、肝與腎功能損害以及過敏反應⁷；然而有少數人卻會引發嚴重的藥物過敏反應，如：史蒂文生氏—強生症候群（SJS）、毒性表皮壞死溶解症（TEN）。有研究提出，在所有嚴重的皮膚不良反應（severe cutaneous adverse reactions, SCARs）報告中，約有 5% 是與 allopurinol 相關的⁷。

allopurinol 之作用機轉為抑制黃嘌呤氧化酶（xanthine oxidase）以減少尿酸形成，體內主要代謝產物為 oxipurinol，也是引發過敏反應的原兇⁷；由於其半衰期可達 18－30 小時，且會因腎功能不全程度而延長，而特別容易在腎功能不全患者體內蓄積，引發一連串 cell-mediated 的免疫反應⁸及可能的延遲型態過敏反應⁹，因此建議 allopurinol 的使用須依腎功能調整劑量¹⁰。一般而言，服藥後至發生過敏反應的時間可從 2 週至 6 週，甚至可以更長^{10,11}，臨床表徵包括發燒、嗜伊紅性球增多、肝、腎功能

異常及皮膚紅疹（嚴重者可能發生 SJS 或 TEN），嚴重過敏反應之致死率可高達 20% 以上⁶。除此之外，基因體學之研究亦發現特殊基因標記（HLA-B*5801）與 allopurinol 之高度關聯性¹²，在「個人化醫療」之角色上有重大突破。

綜觀台灣歷年藥害救濟審議案件中，疑似因使用 allopurinol 藥品導致藥害之案件數皆名列前一、二位，顯示該藥物之特性或使用習慣在台灣地區之藥害造成發生原因有密切相關。故本研究將針對疑似因使用 allopurinol 導致不良反應而申請藥害救濟案例而加以分析及整理，以瞭解國人 allopurinol 使用情形及不良反應之型態。



資料分析

彙整 88 年 1 月至 99 年 12 月 31 日間所有申請藥害救濟案件資料，包含病歷資料、行政院衛生署藥害救濟審議委員會之審議結果等，案例分別以 Microsoft Excel 匯集資料並以 PASW 16.0 版本進行統計分析。



結果

一、疑似因使用 allopurinol 導致不良反應而申請救濟概況

自88年1月至99年12月底止，衛生署藥害救濟審議委員會共審議1,248例藥害救濟申請案，其中有145例（11.6%）是疑似因使用allopurinol導致不良反應而申請者。綜觀所有案例，發生皮膚黏膜方面的不良反應者為最多（131例），佔90.3%、其次為免疫系統不良反應（13例）及肝膽不良反應（1例），表一為相關申請藥害救濟者之不良反應臨床表徵整理。依據病歷記載之診斷，於皮膚黏膜之不良反應中，發生SJS共有93例，TEN共21例、造成免疫系統之不良反應中，有2例為藥物過敏症候群伴隨肝腎功能受損現象。

二、救濟申請案例之審議結果及基本資料

就歷年申請藥害救濟案例之給付情形觀察（表二），在145例申請案中，獲得救濟的共有90例（62.1%），其中嚴重疾病給付有45例，障礙給付有2例，死亡給付有43例；而此90件例之救濟金額佔歷年所有藥害救濟給付總額之16%。另有55例未獲得救濟給付，其原因係未依藥物許可證所載之適應症或效能使用藥物者而未獲救濟者共29例（52.7%），其次則是因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、醫師或其他人負責，共有18例（32.7%）。圖一為歷年因使用allopurinol疑似導致藥害之案件審議結果。

表一 疑似因使用 allopurinol 導致不良反應之申請案例病徵統計

SOC 代碼	不良反應病徵	件數	百分比 (%)
10019805	肝膽不良反應		
	Acute hepatic failure	1	0.7
10021428	免疫系統不良反應		
	Drug hypersensitivity, Hypersensitivity syndrome	13	9
10040785	皮膚黏膜不良反應	131	90.3
	Stevens-Johnson syndrome	93	71
	Toxic epidermal necrolysis	21	16
	其他 ^a	17	13

^a 包括 skin rash, erythema multiforme, skin eruption, exfoliative dermatitis 等

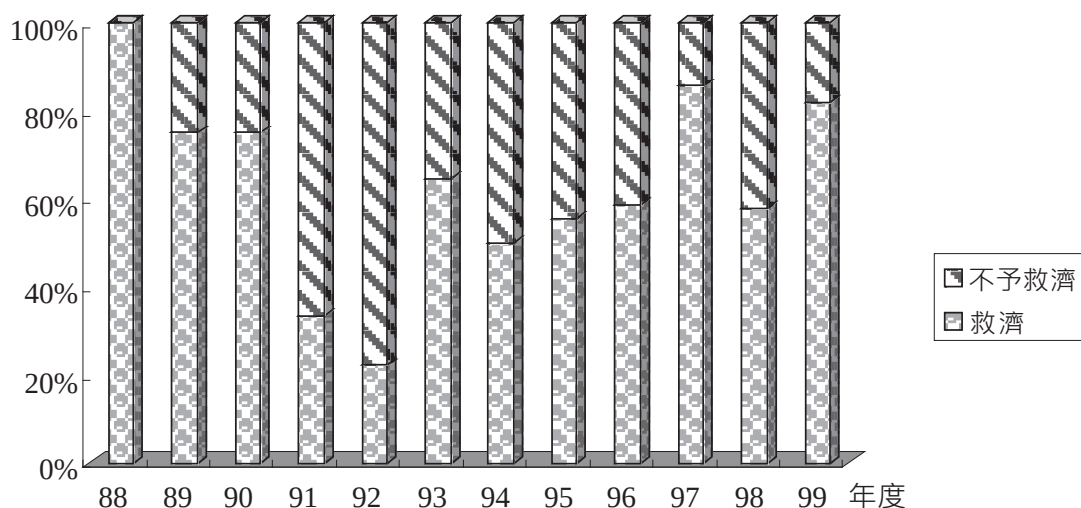
表二 疑似因使用 allopurinol 導致不良反應之申請案例給付情形

給付情形	案件數	救濟金額 (千元)	分項百分比 (%)	總計百分比 (%)
總案件數	145			-
給予救濟	90	3,588	-	62.1
嚴重疾病 ⁺	45	193	50	
障礙 [#]	2	215	2.2	
死亡	43	3,180	47.8	
不予救濟及其原因 [*]	55	-	-	37.9
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、醫師或其他人負及責任	18	-	32.7	
未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用	29	-	52.7	
藥物不良反應未達死亡、障礙或嚴重疾病之程度	2	-	3.6	
常見且可預期之藥物不良反應	1	-	1.8	
與使用藥品無關	3	-	5.5	
其他	2	-	3.6	

⁺ 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。

[#] 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。

^{*} 參考現行藥害救濟法第 13 條之規定處理。



圖一 歷年疑似因使用 allopurinol 致藥害之審議結果

此 145 例申請案之基本資料分析整理於表三，男性有 71 人，女性有 74 人，年齡範圍從 19 歲到 92 歲（平均為 62.48 歲）。這些案例 allopurinol 之每日平均使用劑量為 177.43 毫克，最高使用劑量有一例為每日 900 毫克，為一般建議劑量（300 毫克）的 3 倍。而 allopurinol 之處方藥物來源醫療院所以醫院為最多（佔 86.2%）、診所佔 12.4%，另有 1 例為自行至藥

局購買使用。在藥品使用目的方面，查閱所有 145 案例之病歷，當中有明確診斷或症狀描述紀錄是 35 例（24.1%）因痛風 26 例（17.9%）及痛風性關節炎而處方 allopurinol 使用者共有 61 例，另有 46 例（31.7%）則於病歷中載明為了治療高尿酸血症，經進一步分析此 46 例，其中有 20 例載明痛風相關病史或已出現臨床表徵；而其餘 26 例，為治療無症狀之高尿酸血症而用藥後發生嚴重

表三 個案基本資料分析及 allopurinol 使用情形

基本資料 (案件數 =145 件)	平均值 ± 標準差 (範圍)	案件數 (%)
性別		
男性		71(49%)
女性		74(51%)
平均年齡 (歲)	62.48±15.83 (19~92)	
平均使用劑量 (mg/day)	177.43±112.94 (50~900)	
處方地區		
北區		65(44.8%)
中區		34(23.4%)
南區		41(28.3%)
東區		5(3.4%)
處方來源之醫療院所類別		
醫院		125(86.2%)
診所		18(12.4%)
藥局 (自行購買)		1(0.7%)
使用目的 *		
痛風且有症狀描述		35(24.1%)
痛風性關節炎且有症狀描述		26(17.9%)
高尿酸血症		46(31.7%)
診斷為痛風或痛風性關節炎但無症狀描述且尿酸值偏高者		29(20.0%)
腎結石		4(2.8%)
慢性腎衰竭		1(0.7%)
無相關診斷		3(2.1%)

* 依病歷載明診斷名稱及是否有相關症狀描述記載。

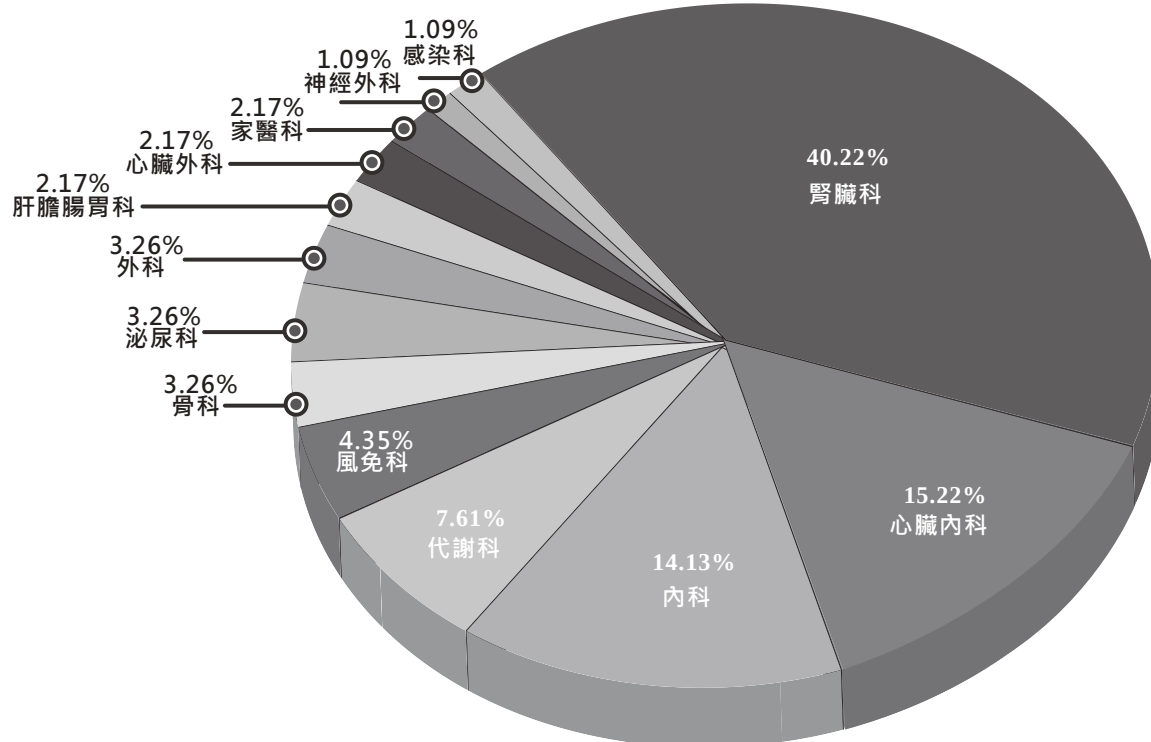
藥物副作用。值得注意的是，另外有 29 例（20%），雖於病歷中可見痛風或痛風性關節炎診斷之文字記載，且個案之尿酸值均偏高，但實無相關病史或症狀描述。在可歸類處方科別之案例方面，腎臟科、心臟內科及一般內科的處方分別為 40.22%、15.22% 和 14.13%，其他科別詳如圖二。



討論

高尿酸血症為痛風、痛風性關節炎之高風險因子且其對腎臟與心

血管之功能影響已廣為研究討論，積極的控制與治療固然重要，然對於每一個病人，使用藥品所帶來的風險與利益應優先評估考量，以注意防範用藥所導致之嚴重不良反應。自 88 年實施藥害救濟制度以來，以 allopurinol 與抗痙攣類藥物（如：carbamazepine）¹³ 導致嚴重藥害之案例比例較多，目前已知與國人帶有特殊基因型有關¹²。衛生署自 97 年規劃執行的藥害防制計畫，即針對 carbamazepine 藥物進行前瞻性研究，以預防藥害發生為



圖二 可歸類之處方科別統計

前提，顯示基因篩檢能有效降低藥害發生，並於 99 年 6 月納入健保給付規定。有鑑於此，allopurinol 藥物雖亦可朝向基因篩檢模式進行，但經由檢視申請藥害救濟之案件發現，無論從藥物使用目的、使用劑量、是否併用其他藥物以及病人衛教等方面，仍有待進一步討論及思考之處。

首先，以未獲得藥害救濟之申請案例觀察，比較 88 年至 94 年 7 月之統計資料發現，未獲救濟之比率已由 47.2% 下降至 37.9%¹⁴。除獲得救濟之比例提高近 10% 外，依據藥害救濟法十三條各款之規定而不予救濟之常見原因中，「因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、醫師或其他人負其責任而未救濟者」，由 52% 大幅下降至 32.7%；或可歸因於醫事人員對於藥物處方時之判斷較為嚴謹，並經由基金會持續針對藥物使用原則及注意事項廣為宣導所致。但因藥害救濟法同條第八款：「未依藥物許可證所載之適應症或效能而使用」，未獲救濟之比例，則由 32% 增加至 52.7%。故應特別提醒處方 allopurinol 藥物時，須考量風險利益關係並注意使用原則，包括腎功能及劑量調整等。

綜觀 55 件不予救濟案件中，

有 26 件之用藥原因為單純高尿酸血症，另有 10 件雖於病歷診斷有痛風或痛風性關節炎，但缺乏病灶或症狀之詳細描述、或描述「高尿酸血症」之現象。回顧研究報告指出，使用 allopurinol 治療無症狀之高尿酸血症中，56% 的病人曾發生過敏症候群¹⁵，且一般認為不需治療無症狀之高尿酸血症^{3,4,15}，僅須嚴密監控配合飲食控制即可。行政院衛生署亦於 94 年 4 月 1 日公告：「含 allopurinol 成分藥品，統一適應症為：痛風症、痛風性關節炎、尿酸結石、癌症或經化學治療後產生之高尿酸血症」，其中單純高尿酸血症已不在適應症範圍內，因此呼籲處方藥品應依照其核准之適應症。另臨床治療指引亦提出建議，無症狀高尿酸血症如發生下列情況時：(1) 開始有痛風臨床症狀；(2) 明顯的痛風、尿路結石家族史；(3) 24 小時尿酸排泄量超過 1,100 mg；(4) 經過食物控制或停用影響尿酸代謝藥物後，血中尿酸值仍持續 6 個月大於 9 mg/dL 者，才可考慮使用降尿酸藥物¹⁶。同時提醒處方醫師，應將痛風或痛風性關節炎之症狀詳加記載於病歷中。再者，急性痛風發作期，使用降尿酸藥物 allopurinol 並沒有幫助¹⁷，反而增加病人發生嚴重藥物不良反

應之風險，於急性期仍應考量選用非類固醇消炎止痛藥（NSAID）、秋水仙素（colchicine）、類固醇（corticosteroid）等藥品治療。

另有回顧性文獻指出，在患有慢性腎功能不全的病人中，估計有超過 80% 的病人因未減量使用 allopurinol 而導致過敏反應發生¹¹。雖有回溯性研究分析發現，腎功能不全患者使用 allopurinol 時無論有無減量，其發生皮膚不良反應之機率並無明顯差異¹⁸，然亦有研究指出，腎功能不全患者，服用 allopurinol 後發生嚴重皮膚黏膜不良反應之機率較正常人高 4.7 倍¹²。建議可依據衛生署公告 allopurinol 藥物之仿單標準化內容，針對腎功能不全病人應依其肌胺酸酐清除率（creatinine clearance）調整劑量（如表四）。再次提醒醫療人員，在處方使用 allopurinol 前，應仔細評估其適應症及注意病人之肝、腎

功能情形，適時調整劑量並定期監測相關檢驗數值。

此外，雖然不符藥害救濟要件之案件比例逐漸降低，但於彙總案例資料與審議結果時發現，有 31 例（21.4%）個案之病歷描述並不完整，無過去病史或痛風之症狀紀錄、甚者完全無相關記載或診斷，逕行處方 allopurinol 使用；亦有案例因醫師或病人皆未注意用藥過敏史而再度用藥，或已有紅疹發生，卻未立即停藥，以致發生嚴重過敏反應而未獲救濟。故藉此提醒處方時應於病歷中應詳實記載個案過去病史、過敏史、主訴、目前所使用藥物、臨床檢驗數值、病理學檢查紀錄等，並於就診時告知可能的不良反應以及後續之處理原則，不單只維護病人之用藥安全外，亦保障自身權益。

事前防範勝於事後救濟、正確處方與用藥風險利益概念、注意特

表四 腎功能不全病人使用 allopurinol 之建議劑量*

肌胺酸酐清除率 (Creatinine clearance) mL/min	劑量
10 至 20	每日 200 毫克
3 至 10	每日不超過 100 毫克
<3	100 毫克超過 24 小時間隔，可能是必須的

* 有些腎功能不全的病人，可能需要甚至更低的劑量，或是更長的劑量間隔時間。某些情況下，300 毫克每週兩次或更少，可能就足夠。

殊族群之劑量調整以及可能的藥物交互作用（如：利尿劑、ampicillin、ACEI 等），有助於預防並降低不良反應發生之機率^{5,6}。同時應提醒病人服用藥品後如出現類似感冒症狀時，如：喉嚨痛、發燒、眼睛紅腫等，應留意是否為不良反應（SJS）之初兆，如進而出現皮疹或黏膜潰瘍時應先停藥並就醫，及早停藥通常可減緩不良反應的嚴重程度。應隨時注意衛生署針對藥品安全性公告以及仿單修改內容，掌握藥品安全之最新資訊。此外，藉由科學預測方法，如：藥物基因等預防藥害發生，亦可能為日後發展的目標。



展 望

藥物之研發本以治療疾病為目的，療效風險利益管理（benefit-risk management）目前已由概念進入實際運作層面，處方者、藥物廠商、使用藥物者以及政府管理單位都有責任共同參與，以提升藥品使用之安全性。臨床上應用 allopurinol 的治療不少，如何減少嚴重不良反應發生所帶來的傷害與權衡用藥得失，儼然成為重要的課題。藉由本文，期以剖析實際的藥害個案及審議結果，提醒醫療從業人員應注意的事項，同時醫病之間若能建立良

好溝通管道並善盡告知權利之義務、責任，則可避免許多藥害案件之發生。如在完整的藥物安全監視管理下，仍有藥害發生時，經由藥害救濟管道可提供一般民眾在正當使用合法藥物之保障、及時給予救濟。



致 謝

感謝藥學雜誌同意轉載授權刊登。



參考資料

1. Chang HY, Pan WH, Yeh WT et al. Hyperuricemia and gout in Taiwan: results from the Nutritional and Health Survey in Taiwan. *Rheumatol*. 2001; 28(7): 1640-6.
2. Lin KC, Lin HY, Chou P. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuremic men in a prospective study. *J Rheumatol*. 2000; 27(6): 1501-5.
3. Dincer HE, Dincer AP, Levinson DJ. Asymptomatic hyperuricemia: To treat or not to treat. *Cleve Clin J Med*. 2002; 69 (8): 594-608.
4. Richardson RMA. Treatment of Asymptomatic hyperuricemia. *Canadian Family Physician*. 1991; 37: 459-63.
5. Pittman JR. Diagnosis and management of gout. *Am Fam Physician*. 1999; 59(7): 1799-806.
6. Kumar A, Edward N, White MI, Johnson PW, Catto GRD. *BMJ*. 1996; 312: 173-4.

7. Khoo BP, Leow YH. A review of inpatients with adverse drug reactions to allopurinol. *Singapore Med J*. 2000; 41: 156-60.
8. Braden GL, Warzynski MJ, Golightly M, Ballow M. Cell-mediated immunity in allopurinol-induced hypersensitivity. *Clin Immunol Immunopathol*. 1994; 70: 145-51.
9. Emmerson BT, Hazelton RA, Frazer IH. Some adverse reactions to allopurinol may be mediated by lymphocyte reactivity to oxypurinol. *Arthritis Rheum*. 1988; 31: 436-40.
10. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med*. 1984; 76: 47-56.
11. Arellano F, Sacristan JA. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review. *Ann Phar*. 1993; 27: 337-43.
12. Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, Lin YL, Lan JL, Yang LC, Hong HS, Chen MJ, Lai PC, Wu MS, Chu CY, Wang KH, Chen CH, Fann CS, Wu JY, Chen YT. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reaction caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102: 4134-9.
13. 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.
14. 遲蘭慧、高純琇、回德仁。藥害救濟案例分析－Allopurinol。藥物安全簡訊 2005; 12: 12-9.
15. Singer JZ, Wallace SL. The allopurinol hypersensitivity syndrome. Unnecessary morbidity and mortality. *Arthritis Rheum*. 1986; 29: 82-7.
16. <http://www.tsim.org.tw/article/A90/p078.pdf>
17. 中華民國風濕病醫學會：台灣痛風與高尿酸血症診療指引。第一版，2008。
18. Vazquez-Mellado J, Morales EM, Pacheco-Tena C, Burgos-Vargas R. Relation between adverse events associated with allopurinol and renal function in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60: 981-3.



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

<http://adr.doh.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.doh.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.doh.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.doh.gov.tw>

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：行政院衛生署食品藥物管理局
發行人：蕭美玲
總編輯：翁苑菲
編輯顧問：毛蓓穎、林敏雄、高純琇、鄧玫君
編輯委員：林美淑、林淑文、陳文雯、遲蘭慧、戴雪詠、謝右文、饒和玲

執行編輯：沈君儀、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> <http://adr.doh.gov.tw>