



# 藥物安全簡訊

## Drug Safety Newsletter



2004. Dec. Vol.8

### 本期內容

#### 最新消息

藥物安全資訊 .....	2
1. Rituximab (Rituxan <sup>®</sup> 、Mabthera <sup>®</sup> ) 相關重要警訊.....	2
2. Erythropoietin 使用在治療癌症病人的貧血症 .....	2
3. RU-486(Mifepristone <sup>®</sup> )相關重要警訊.....	2
4. Levoxyl <sup>®</sup> 相關重要警訊.....	3
5. 藥物錯誤之重要安全警訊.....	3

#### 專題報導

由 Vioxx 市場回收事件談起.....	4
ADR 通報案件分析-Cox-2 Selective Inhibitors .....	8
抗憂鬱劑之藥物不良反應通報現況 .....	13
藥物引起的全身型過敏性反應 .....	17

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

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

## 藥物安全資訊

by 全國藥物不良反應通報中心

### 1. Rituximab (Rituxan®、Mabthera®) 相關重要警訊

美國 Biogen Idec and Genentech 藥品公司告知醫療人員，藥品 rituximab (Rituxan®，我國國內為 Roche 大藥廠上市的 MABTHERA® SOLUTION FOR IV INFUSION)仿單新增使用警語。Rituximab 適應症為用於復發或化學療法有抗藥性之低惡度或濾泡性抗原 CD20 陽性的 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤。根據最近上市後的臨床安全性報告評估，該藥品公司對其藥品仿單的『警告欄』新增相關警語：

血液腫瘤患者在使用 rituximab 治療時，曾有一些發生 B 型肝炎病毒再活化合併猛爆性肝炎、肝衰竭、死亡的通報案例。於考慮開方 rituximab 前，應該對 B 型肝炎病毒感染的高危險群病人進行篩檢。在任何發生病毒性肝炎的病人，應該停止 rituximab 與任何併用的化學治療，並作包含抗病毒治療的適當治療。

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#Rituxan>

### 2. Erythropoietin 使用在治療癌症病人的貧血症

“Ortho Biotech” 公司為了確保與其他同類型產品的標示一致，對 PROCIT® epoetin alpha 提出安全性資訊及劑量調整的重要產品仿單內容變更建議，修改血紅素量上升速率及目標值。

PROCIT®用於癌症化學治療的最新更新的開方資訊：當血紅素量上升速率在 2 星期內超過 1 gm / dL 時，建議作劑量調整。

之前 PROCIT®仿單內容對用於癌症化療給藥療程，僅有每週三次皮下注射 150 IU /公斤的療程；如今，另一種給藥療程（每週一次皮下注射 40,000 IU）已經被核准使用。

資料來源：嬌生股份有限公司

詳細內容：<http://adr.doh.gov.tw/manage/Data/B01/45.pdf>

### 3. RU-486(Mifepristone®)相關重要警訊

美國 Danco Laboratories 協同美國食品藥物管理局(FDA)針對藥品 mifepristone，又稱為 RU-486(商品名 Mifepristone®，在我國國內為美時化學製藥公司的 Apano®)進行重要的仿單修改。美國 Danco Laboratories 與 FDA 因為曾接獲發生嚴重細菌性感染、出血、子宮外孕破裂、死亡(包含最近曾通報至 FDA 一例發生敗血症而死亡的案例)，所以進行本次重要警語(Box Warning)的內容更新。

Danco Laboratories 對醫療人員建議如下：在開方 mifepristone 時，您應該留意病患在自動流產、施行手術或藥物人工流產(包括使用 mifepristone 與分娩)後，是否有發生鮮見的嚴重或時而致命的嚴重感染與出血情形。且必需保持高度的警覺性以便能對病患作出及時診斷及處置。然而，該公司建議可參考 Phillip G. Stubblefield, Emergencies Diagnosis and Management (New York: McGraw-Hill, 2004), 第 65-86 頁. 提供人工流產的可能併發症(包括感染、子宮外孕)的診斷及治療資訊。

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#Mifeprex>

#### 4. **Levoxyl® 相關重要警訊**

Jones Pharma 公司 (King Pharmaceuticals® 公司的子公司) 提出有關 Levoxyl® (levothyroxine sodium) 安全性的新增仿單標示通知。有報告指出有些病人在服用 Levoxyl® 後，會發生窒息、作嘔、藥錠塞在喉嚨和吞嚥困難的情況，而這些情況主要發生在服用 Levoxyl® 錠劑時未與水一起服用。

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#Levoxyl>

#### 5. **藥物錯誤之重要安全警訊**

“ Janssen Pharmaceutica Products, L. P.” 和 “ Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L. L. C.” 公司最近查知幾件因 REMINYL® 和 AMARYL® 之間發生混亂使用的用藥錯誤的報告。這些報告包括：處方開出來的是 REMINYL，但是卻錯誤地調劑 AMARYL 並投與給病人，因而導致不良事件發生，其中包括幾件嚴重的血糖低下和一件死亡事件。

報告指出，由於 REMINYL 和 AMARYL® 名字很相似，所以在處方開出、解讀、標示和/或調劑等過程，易有錯誤發生。

我們知道導致用藥疏失，都有多重的系統上的原因，在避免這些失誤發生的努力上，醫師的角色是很重要的。醫師在口頭或手寫處方開方時，必須有清楚的溝通以避免發生更多的用藥錯誤。

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#Reminyl>

如果您想定期收到 ADR 通報中心的藥物安全資訊，請將您的基本資料（姓名、身份證字號、服務單位、職稱、聯絡地址、聯絡電話、E-mail，主旨請寫：索取藥物安全資訊，）以 E-mail 的方式寄到 [adr@tdrf.org.tw](mailto:adr@tdrf.org.tw)，您就可以定期收到我們的藥物安全資訊囉！！

## 由 Vioxx® (Rofecoxib; 偉克適錠; Merck Sharp & Dohme) 市場回收事件談起

邵愛玫、徐麗娟、王蓉君、戴天慈、張燕惠、謝仁宗  
財團法人醫藥品查驗中心 藥物不良反應工作小組  
審稿：陳恆德 醫師(財團法人醫藥品查驗中心 副執行長)

### 前言

傳統之非類固醇類抗發炎藥物 (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAID) 為常見之抗發炎止痛之藥物，由於同時抑制 COX-1 和 COX-2 之作用，雖能有效止痛，但卻引起嚴重的胃腸副作用；近幾年來，研發出選擇性抑制 COX-2 止痛藥物，可有效地抑制發炎反應，而不會引起嚴重的胃腸系統副作用，不啻為病患之一大福音。但萬萬沒想到在該類藥品上市五年後的今天，卻發現該類藥品之一 Vioxx® 可能會產生致命之心血管副作用。據 FDA 藥物安全部門 (FDA, Office of Drug Safety) 負責科學和藥物的副主任戴維-格拉漢姆 (David Graham) 估計，美國人因服用 Vioxx® 增加了約十萬個心肌梗塞病例個案，其中導致 30-40% 病例死亡，而存活者生活亦大受影響，被視為歷史上最大規模及嚴重之藥害事件。<sup>1</sup>

### Vioxx® 簡介

Vioxx® 1999 年 5 月於美國上市，行銷超過八十個國家，全球有上百萬關節炎患者服用，2003 年的銷售額高達 25.5 億美元，相當於八百六十多億台幣，為默沙東藥廠最暢銷的藥。而在台灣治療關節炎醫藥市場，Vioxx® 約有一半市場佔有率。<sup>2</sup> 在台灣的健保給付金額一年也有三億台幣。

### Vioxx® 事件緣起<sup>1-5</sup>

美國默沙東藥廠於 2004 年 9 月 30 日宣佈 Vioxx® 自願下市之消息，主要是基於一項為期三年之隨機對照臨床研究 APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX; 偉克適預防腺性息肉瘤研究) 之結果所作的決定。此研究計劃評估 Vioxx® 25 毫克於曾患結腸直腸腺瘤 (colorectal adenomas) 病患中，防止結腸直腸息肉瘤 (colorectal polyps) 再次復發之功效，於 2000 年開始執行。

該研究顯示服用 Vioxx® 之病患與服用安慰劑 (Placebo) 相比，於用

藥長達十八個月後所出現確定的栓塞性心血管事件 (confirmed thrombotic cardiovascular events)，例如：心肌梗塞及中風等，之機率明顯增加。

事實上，早期默沙東藥廠曾爲了探討 Vioxx®於胃腸毒性(GI toxicity) 是否比傳統非選擇性非類固醇類抗發炎藥物 (nonselective NSAID) 爲佳，曾於 1999 年開始執行一多國多中心之臨床試驗 VIGOR( VIOXX GI Outcome Research)，共納入 8076 位類風濕性關節炎受試者，Vioxx®使用劑量為一天 50 毫克，對照藥物 Naproxen 使用劑量為一天 1000 毫克，用藥時間為 0.5-13 個月，平均期限為 9 個月，此試驗排除納入使用 aspirin, antiplatelet, anticoagulants 之患者，結果發現 Vioxx®胃腸道副作用確實較 Naproxen 爲低，但心臟血管危險(CV risks)卻明顯較 Naproxen 爲高。其中，確定之心血管事故於 Vioxx®組為每百病人年 (per 100 patient-years) 1.67 件，Naproxen 組為每百病人年 (per 100 patient-years) 0.70 件，Vioxx®較 Naproxen 之相對危險性(relative risk)為 2.38，此結果引起 FDA 之關注，默沙東藥廠對此提出之解釋為『Naproxen 可能有心臟血管保護作用 (cardioprotective effect)，而非 Vioxx®之心臟血管危險較高，引起此差異』。事後，因 FDA

及默沙東藥廠皆輕忽此藥害警訊，未及早研究因應措施，而大受抨擊！

APPROVe 研究中所帶出的臨床意義，不知是否能引用於其他同類藥理機轉之藥物，這也是目前各國法規單位正在積極評估探討的重點！

### 可能機轉

許多學者根據其研究結果推測長期使用抑制 COX-2 的藥物會破壞 TXA<sub>2</sub> 和 PGI<sub>2</sub> 之間的平衡，進而增加心血管疾病發生的機會，Vioxx 增加心血管疾病發生的機會可能即是經由此一機轉而來，然而其他 COX-2 抑制性藥物是否也會增加心血管疾病發生的機會則不確定，也沒有研究結果顯示增加心血管疾病發生的機會與藥物對於 COX-2 的選擇性抑制的強弱具有相關性；許多研究顯示選擇性抑制 COX-2 的藥物對腎臟功能不佳者，可增加血壓、造成水腫和增加鈣、鉀離子的再吸收，此一機轉也可能增加心血管疾病發生的機會；是否有其他機轉參與其中則不確定，而個別藥物是否會經由特殊的機轉進而增加心血管疾病發生的機會也還不確定。增加心血管疾病發生的機會是否與個別藥物的化學結構和藥動特性具有相關性，則仍需進一步的研究。<sup>4,5</sup>

### 各國藥政單位因應處理措施

## 一、美國

默沙東藥廠於 2004 年 9 月 27 日主動與美國食品及藥物管理局 (FDA) 聯繫告知，因安全性考量決定停止 APPROVe 研究之進行。並於次日，告知 FDA 將主動撤銷 Vioxx® 於全球之許可證。目前美國已上市之 COX-2 抑制劑，有三種分別為 Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib。美國將於 2005 年初召開諮詢會議 (Advisory committee) 公開評估討論關於 COX-2 類藥品之心血管安全性。<sup>6</sup>

## 二、歐盟

目前歐盟已上市之 COX-2 抑制劑，有三種分別為 Rofecoxib, Etoricoxib, Lumiracoxib。歐盟藥品管理局 (EMA) 亦於 2004 年 10 月 6 日宣布，將重新審核與 Vioxx® 同藥理機轉之所有藥品。於 2004 年 11 月 21 日召開歐洲評估藥物的專有藥物評鑑委員 (Committee of Proprietary Medicinal Products of the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products)，經過歐盟風險利益評估後，認為 COX-2 抑制劑對於主要使用族群 (target patients populations) 仍具有正面價值，但為增加該類藥品使用之安全性，建議增加或加強於藥品仿單之警語，特別是

針對具胃腸道和心血管疾病史之病患應建議特別小心使用。<sup>8</sup>

## 三、國內

2001 年 2 月核准 Vioxx® 口服懸浮液 (12.5mg/5ml, 25mg/5ml) 及錠劑 (50, 25, 12.5 mg/Tab) 上市，其中口服懸浮液核准使用於『骨關節炎之短期及長期症狀治療、緩解疼痛、治療原發性經痛』，而錠劑多了使用於『緩解類風濕性關節炎之病徵及症狀』。該藥品於台灣核准超過三年，但根據國內全國藥物不良反應通報中心資料顯示，截至九十三年九月三十日止，有四十七例疑似使用 Vioxx® 導致不良反應通報，不良反應主要為腎衰竭、水腫、皮膚癢等症狀，但未發現有心血管疾病的不良反應。

藥政處於 10 月 1 日註銷 Vioxx® 核可之藥品許可證，同時發函醫療院所及醫師公會等相關單位。目前藥政處亦積極針對目前台灣已上市 (Celecoxib, Etoricoxib) 及已於台灣申請新藥查驗登記但尚未領證 (Parecoxib, Valdecoxib) 之 COX-2 抑制劑藥品進行再評估，除了針對該類藥品心血管安全性再評估外，更希望建立國內審查 COX-2 抑制劑藥品之標準。

## 結語

6 *Drug Safety Newsletter 2004 Dec. Vol.8*

由於其他 COX-2 抑制劑藥品，未如 Vioxx 進行長期試驗，故無法得知是否亦會有似 Vioxx® 心血管事件發生，除非廠商提出足夠證據證明其較 Vioxx® 安全，否則應視為同類效應 (Class effect)，藥品仿單應刊登適當之警語或注意事項，以告知醫療人員或病患可能發生之相關副作用，以期該類藥品能安全地使用於適當的病患族群中。

#### 參考資料：

1. Bader F. Fenoverine: a two-step, double-blind and open clinical assessments of its smooth muscle synchronizing effects. *Pharmatherapeutica* 1986; 4(7): 422-8.
2. FDA Statement November 17, 2004 For immediate release FDA Statement on Vioxx and Recent Allegations and the Agency's Continued Commitment to Sound Science and Peer Review. available from: <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/N EW01136.html>
3. Topol E. J. Failing the Public Health — Rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med* 2004; **351**: 1707-09
4. FitzGerald G. A. Coxibs and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2004; **351**:1709-11
5. Belton O, Byrne D, Kearney D, et al. Cyclooxygenase-1 and -2-Dependent Prostacyclin Formulation in Patients With Atherosclerosis *Circulation* 2000; **102**: 840-845
6. Bing R, Lomnicka M. Why Do Cyclooxygenase-2 Inhibitors Cause Cardiovascular Events? *Journal of the American College of Cardiology* 2002; **39**: 521-522.
7. Mukherjee D, Nissen S, Topol E. Risk of Cardiovascular Events Associated With Selective COX-2 Inhibitors. *JAMA* 2001; **286**: 954-959.
8. FDA News FDA Issues Public Health Advisory on Vioxx as its Manufacturer Voluntarily Withdraws the Product September 30, 2004. available from: <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/N EW01122.html>
9. EMEA press release Oct .2004. [EMEA statement following withdrawal of Vioxx \(rofecoxib\)](#).

藥物安全簡訊歡迎各界踴躍投稿！！

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

100 台北市中正區金華街 19-1 號 1 樓 藥物安全簡訊 編輯組 收

請洽：(02) 2358-7343 轉 206 或 E-mail 至：adr@tdrf.org.tw

## ADR 通報案件分析-Cox-2 Selective Inhibitors

尤耀德<sup>1</sup> 高純琇<sup>1,2</sup><sup>1</sup>財團法人藥害救濟基金會 藥物安全組、<sup>2</sup>臺灣大學醫學院藥學系  
審稿：林慧玲<sup>1</sup>、許秉寧<sup>2</sup>(<sup>1</sup>臺大醫學院臨床藥學所、<sup>2</sup>臺大醫院內科部)

### 前言

非類固醇抗發炎藥物(簡稱 NSAIDs)，由於透過抑制體內 cyclooxygenase (環氧化酶，簡稱 COX，又可分為 COX-1、COX-2 兩型)的活性，使得體內發炎反應中，由 arachidonic acid 開始生合成 PGG<sub>2</sub>、PGH<sub>2</sub> 以及後續的步驟停擺，而產生止痛、抗發炎的效果，在各類急性疼痛患者的藥物治療上扮演重要角色。<sup>1</sup>傳統的 NSAIDs 由於同時抑制 COX-1、COX-2 作用，較易引起嚴重的胃腸道副作用，而限制了 NSAIDs 長期使用的地位。故近年非類固醇抗發炎藥物的研發，著眼在藥品對選擇抑制 COX-2 活性的能力，以減少「因為抑制 COX-1，造成的胃腸道黏膜及血小板活化凝集抑制而引發出血的毒性」。目前 COX-2 選擇性的 NSAIDs 於國內核准上市，包括 meloxicam、etodolac、nimesulide，及 COX-2 專一抑制性的 coxibs 類的 celecoxib、etoricoxib(截稿時尚未在國內販售)，及於 2004 年九月因證實超出預期的栓塞性心血管疾病危險由藥商主動停止販售的 rofecoxib。<sup>1-4</sup>

在目前我國全民健康保險對上述具 COX-2 選擇性之 NSAIDs 藥品給付規定，限定須具備以下條件之一方得以申請給付，包括：(1)年齡六十歲以上之骨關節炎病患。(2)類風濕性

關節炎、僵直性脊髓炎、乾癬性關節炎等慢性病發炎性關節病變、需長期使用非類固醇抗發炎劑者。(3)合併有急性嚴重創傷、中風及心血管疾病者。(4)同時併用腎上腺類固醇之患者。(5)曾有消化性潰瘍、上消化道出血或胃穿孔病史者。(6)同時併有抗凝血劑者、及(7)肝硬化患者。本通報中心曾針對仍屬監視中新藥之 COX-2 specific inhibitors (簡稱 coxibs): celecoxib、rofecoxib 之 ADR 通報案例進行回顧，<sup>5</sup>由 45 件 coxibs 相關通報案例顯示，以皮膚黏膜毒性、胃腸道毒性、腎毒性為主，而大多使用 coxibs 病患亦多同時為發生胃腸道、腎病變的高危險群。另外，雖當時未接獲國內與此類藥品相關的栓塞性心血管疾病通報案例，然隨日前 rofecoxib 的停止上市販售，引起眾多的討論，而覺有必要進一步呈現國人使用 COX-2 選擇性抑制劑的不良反應通報情形，提供國人藥品安全使用的參考。

### 資料來源及分析方法

本分析收集具 COX-2 選擇性抑制劑於國內上市後，至民國 93 年 11 月底通報至全國藥物不良反應通報中心的相關案例。依照衛生署藥物不良反應評估紀錄表，納入所有 ADR

通報資料庫中，其懷疑藥品學/商品名及 ATC code、併用藥欄，符合 meloxicam, etodolac, nimesulide, celecoxib, etoricoxib, rofecoxib 者；排除條件為重覆通報、藥品相關性為存疑 (Naranjo score  $\leq 0$ )、<sup>6</sup> 通報資料不全無法進行評估案件，以敘述統計方式呈現通報個案之基本資料；藥物不良反應型態分為型態 A(屬已知藥理作用過度增強產生現象、劑量過高、生理功能障礙、藥品交互作用)、型態 B(屬非已知藥理作用副作用，包括特異體質反應、過敏反應、無耐受性)；不良反應的結果分為死亡、危及生命、導致病人住院、延長病人住院時間、須作處置以防永久傷害、其他等。不良反應嚴重度，重度為導致直接或間接個案死亡、危及生命、需加護病房治療、需七天以上才能復原、造成永久性殘疾或先天性畸形；中度為造成

個案需治療、使用解藥、導致住院或延長住院；輕度為不及中度者。依 Naranjo score 評分將通報案例中懷疑藥品之相關性分為確定的( $\geq 9$  分)、極有可能的(5-8 分)、可能的(1-4 分)或存疑( $\leq 0$  分)的四等級。<sup>6</sup>

### 結果與案例分析

全國藥物不良反應中心上市後藥品 ADR 通報資料庫中，至九十三年十一月底止共有 10547 件案例，初步納入計 240 件案件，扣除符合排除條件 114 件後，與 COX-2 選擇性抑制劑相關之不良反應通報案件共有 126 件。而通報中有 4 件同時被通報兩種不同類別的 ADR，故共有 130 人次的 ADR 納入本分析。如表一所示，通報案例以女性較多(61.9%)，平均年齡 64 歲，以年齡 60-80 歲為多數(56.3%)。

表一 通報案例基本資料

項目	Meloxicam 案件數	Etodolac 案件數	Nimesulide 案件數	Celecoxib 案件數	Rofecoxib 案件數	總通報件數 (%)
發生年度						
88 年	3					3(2.4)
89 年	4			1		5(4.0)
90 年	3	1		4	2	10(7.9)
91 年	3	8	3	18	6	38(30.2)
92 年	3	7	1	3	11	25(19.8)
93 年	8	8	6	12	11	45(35.7)
病患性別						
男性	7	9	7	13	12	48 (38.1)
女性	17	15	3	25	18	78 (61.9)
病患年齡分佈						
20-29	1			1		2(1.6)
30-39	2	1		5	2	10(7.9)
40-49	2	1	1	4	2	10(7.9)
50-59	4	5		4	2	15(11.9)
60-69	3	7	4	11	8	33(26.2)
70-79	9	7	5	9	8	38(30.2)
80-89	3	3		2	5	13(10.3)
90-99				1	2	3(2.4)
未知				1	1	2(1.6)
平均值(範圍)	64 (28-85)	62 (30-81)	67 (48-78)	60 (23-90)	68 (34-91)	64 (23-91)

表二 各型態通報案例發生之不良反應種類分析

不良反應型態與系統分類	nimesulide	meloxicam	etodolac	celecoxib	rofecoxib	總計
型態 A 項目						48
心血管方面						
Edema/leg edema		3	2	4	2	11
Stroke					1	1
胃腸道方面						
Nausea/vomiting/GI distress/dyspepsia	1	4	4	2	5	16
GI hemorrhage	1			4	1	6
腎功能與泌尿道方面						
Renal failure	1	1	1	5	5	13
Oliguria			1			1
型態 B 項目						82
心血管方面						
Angioedema	1					1
皮膚黏膜方面						
TEN/SJS/suspect SJS/EM		2	1	3	1	7
Rash/erythema/urticaria/dermatitis/blister	2	9	14	18	8	51
Acute generalized exanthematous pustulosis				1		1
Itchy sensation	1	2			1	4
肝功能方面						
Acute hepatitis					1	1
Abnormal liver function test	1					1
腎功能與泌尿道方面						
Urinary retention					1	1
Urinary incontinence					1	1
血液學方面						
Leukopenia		2				2
眼耳鼻方面						
Rhinorrhea					1	1
Tinnitus	1					1
胃腸道方面						
Diarrhea	1		1			2
其他						
Weakness/malaise			1		1	2
Allergic reaction					1	1
Thirsty sensation		1				1
Headache				1		1
Acronumbness/oral numbness			1		1	2

表三 發生臨床上重要不良反應之嚴重度、不良反應結果的分析

	總案例數	嚴重度分類				結果分類				
		重度	中度	輕度	無法判定	死亡	危及生命	導致住院	延長住院	需處置防永久傷害
皮膚黏膜毒性	63	4	34	24	1	0	0	14	0	49
胃腸道毒性	24	3	9	12	0	1	1	5	2	15
腎及泌尿道毒性	16	6	5	5	0	1	0	7	3	5
心血管毒性	13	0	6	6	1	0	0	1	0	12
肝毒性	2	1	1	0	0	0	0	1	0	1
血液毒性	2	0	2	0	0	0	0	1	1	0
其他	10	0	0	10	0	0	0	0	0	10
總計	130	14	57	57	2	2	1	29	6	92

在通報 COX-2 選擇性 NSAIDs 相關的不良反應案例中，如表二所列，屬型態 A 者共有 48 例(36.9%)，型態 B 者共有 82 例(63.1%)。各不良反應中，以發生皮膚黏膜過敏反應最多有 63 例(48.5%)、其次為腸胃不適症狀 16 例(12.3%)、腎衰竭 13 例(10%)、臉部或四肢水腫 11 例(8.5%)、胃腸道出血 6 例(4.6%)。而最引起關注的栓塞性心血管疾病部分，僅有一例為 rofecoxib 相關的腦中風通報案例。

經由各通報案例發生之嚴重度及結果的審視，如表三所列，可以了解到 COX-2 選擇性抑制劑通報發生「中、重度」不良反應的案例，也就是在臨床處理上較為棘手的部分，仍是以皮膚黏膜、腎、及胃腸道方面毒性為主。皮膚黏膜毒性的 63 件案例(包括 7 例診斷或懷疑發生毒性表皮溶解症、史蒂文生氏-強生症候群、多形性紅斑案例)，平均發生在服藥的第九天，其中有 2 例記載過去曾對其他 NSAIDs 有過敏史。在腎毒性方面(包括 13 例腎衰竭、1 例寡尿)，病患平均年齡為 73 歲，發現時間平均在 27.5 天，亦包含三例長期使用者在用藥第 110、121、195 天發現。胃腸道毒性方面，亦有 6 例上消化道出血的通報，病患平均年齡為 75 歲，發現時間從用藥第八天到二年的案例均有，且均屬於發生嚴重胃腸道毒性的高危險患者，包括高齡、用藥前胃腸道潰瘍或出血病史、或同時併用口服類固醇、aspirin、抗凝血劑。

在 Vioxx®於市面上回收後，本

通報中心亦接獲藥商主動通報一例使用 rofecoxib 相關的 stroke 案例。該案病患發生年齡 60 歲，具高血壓病史，長期服用 aspirin、losartan 治療，並在 stroke 發生前兩年，持續使用 rofecoxib 25 mg QD。本案件由於 rofecoxib 在大型隨機對照 APPROVe 臨床試驗，已證實長期使用會增加栓塞性心血管疾病危險，<sup>4</sup> 而病患在服藥後發生、且經斷層掃描確立診斷，但病患本身亦有其他已知引發 stroke 的危險因子(有高血壓病史且服用 aspirin 與 losartan 治療中)，其 Naranjo score 評分為 3 分，其因果關係為可能的，但仍無法由通報資料來確立。而本中心亦尚未接獲其他 COX-2 選擇性抑制劑栓塞性心血管毒性方面的案件通報，然因受限於該類栓塞性心血管疾病發生的型態與時程，臨床不易聯想到藥物使用的關係而經由主動性 ADR 通報系統來收集到。<sup>7</sup> COX-2 抑制劑的長期使用與栓塞性心血管疾病危險性，則請見於本刊「由 Vioxx 市場回收事件談起」。於本刊截稿日之前，美國 FDA 於 12 月 17 日發表新聞稿，由美國國家癌症研究中心(National Cancer Institute, NCI)進行的一個三年期 celecoxib 隨機臨床試驗「Adenoma Prevention with Celecoxib (APC)」的期中分析，(interim analysis)初步發現 celecoxib 試驗組使用日劑量 800 mg、及 400 mg 者，其心血管事件(合併心血管性死亡、急性心肌梗塞、腦中風)分別為安慰劑(對照)組的 3.4 倍、及 2.5 倍。該研究之受試者平均治療時間為

33個月。NCI因而宣佈停止該試驗的進行。但在另一個由藥品廠商所進行相似的臨床試驗中，使用日劑量400mg時，則並未發現有較高的心血管危險性，目前美國FDA正針對相關研究作進一步評估中。美國FDA建議醫師在開方celecoxib前，應先考量下列事項：(1)評估個別病患使用celecoxib的利弊；(2)依據病患的需求與危險因子，應考量治療的替代方案；(3)若治療替代方案不可行，則應盡量使用最低有效劑量；(4)FDA同時也意識到，傳統NSAIDs過去亦無長期針對心血管危險性的臨床試驗。<sup>8</sup>

### 結語與叮嚀

由本項國內COX-2選擇性抑制劑的相關通報案例分析報告顯示，通報案例仍以皮膚黏膜毒性、腎毒性、胃腸道毒性為主，而大多數病患亦多同時為發生胃腸道、腎病變的高危險群。建議開方者需依據病患狀況，衡量藥品使用時潛在副作用風險(例如腸胃道毒性、腎毒性的危險因子)與治療益處，定期進行病患用藥狀況評估。而celecoxib的使用應考量病患潛在的心血管疾病的危險因子，盡量使用最低有效劑量，或考量替代的治療方案。由於其他COX-2選擇性抑制劑，並無長期性臨床試驗的心血管方面的安全性資料佐證，臨床使用時仍須評估病患本身心血管疾病情形與是否具相關危險因子，以考慮療程

的長短，及開方的必要性，期能使藥品潛在傷害發生的可能性降至最低。

### 參考資料：

1. Roberts II LJ, Morrow JD. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of Gout. In: Joel G, Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics- 10<sup>th</sup> ed.* Mc Graw-hill express 2001: 687-731.
2. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclooxygenase-1 rather than cyclooxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci* 1999; **96**: 7563-8.
3. Davies NM, Jamali F. Cox-2 selective inhibitors cardiac toxicity: getting to the heart of the matter. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2004; **7**: 332-6.
4. US FDA News - FDA Issues Public Health Advisory on Vioxx as its Manufacturer Voluntarily Withdraws the Product 9/30/2004. available from: <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01122.html>
5. 尤耀德，高純琇：監視中新藥之ADR通報分析 COX-2 specific inhibitors。藥物安全簡訊 2004; **5**: 8-17.
6. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; **30**: 239-45.
7. Kennedy DL, Goldman SA, Lillie RB. Spontaneous Reporting in the United States. In: Strom BL, ed. *Pharmacoepidemiology* England, John Wiley & Sons Ltd express; 2000: 151-74.
8. US FDA Statement on the Halting of a Clinical Trial of the Cox-2 Inhibitor Celebrex 12/7/2004. available from: <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/new01144.htm>

## 抗憂鬱劑之藥物不良反應通報現況

溫軒琳<sup>1,2</sup>, 李炳鈺<sup>1</sup>, 戴慶玲<sup>1</sup>, 吳信昇<sup>2</sup>, 項怡平<sup>1</sup>

<sup>1</sup>高雄長庚醫院藥劑科、<sup>2</sup>高雄醫學大學藥學研究所

審稿：吳如琇<sup>1</sup>、張景瑞<sup>2</sup> (<sup>1</sup>臺大醫院藥劑部 組長、<sup>2</sup>國泰綜合醫院精神部 主任)

### 前言

憂鬱症被視為繼癌症、愛滋病之後的世紀三大疾病之一，而世界衛生組織的最新研究報告預測，至西元 2020 年憂鬱症所造成的社會成本損失，將由現在的第四位，躍升為第二位，占全球疾病負荷的百分之十五。根據美國心理衛生研究院的研究報告指出，一般人口中憂鬱症終生盛行率為 15%，其中女性較多，約為男性的兩倍，平均發病年齡為 40 歲，一半以上的病患為 20 歲至 50 歲間發病，正值人生的精華時期。藥物治療為憂鬱症的治療方式之一，治療憂鬱症的藥物通稱為抗憂鬱劑。臨床上就藥物開始作用之時間與療效反應而言，所有的抗憂鬱劑並無明顯之不同。初次投與時，臨床上無法預測那些病患對那些藥物會有反應。一般而言，抗憂鬱劑之選用必須考慮病患過去用藥反應與病人可忍受之藥物副作用。

大多數抗憂鬱劑之作用機轉為抑制正腎上腺素或血清素的回收，依照藥物作用機轉可分為八大類，分別為三環及四環抗憂鬱劑（如 amitriptyline、maprotiline 等）、單胺

氧化酵素抑制劑（如 moclobemide）等。而目前常用之抗憂鬱劑副作用如下：

- 一、TCA 類藥品(tricyclic and tetracyclic antidepressants)：常見的副作用包括口乾舌燥、便秘、解尿困難、心跳加快、姿勢性低血壓、心律不整、嗜睡、頭暈、鎮靜、靜坐困難、錐體外症候群、體重上升等。
- 二、MAOI 類藥品(monoamine oxidase inhibitors)：易引發高血壓危象，尤其是不可逆性之 MAOI 類藥品更為危險，其他副作用有頭暈、頭痛、口乾、失眠、便秘、噁心、嘔吐、視力模糊、解尿困難、姿勢性低血壓等。
- 三、血清素第二型受體拮抗劑與回收抑制劑：如 trazodone 等常見之副作用為噁心、嗜睡、姿勢性低血壓、持續性陰莖勃起等。
- 四、SSRI 類藥品(selective serotonin reuptake inhibitors)：牽涉之受體較 TCA 類少，所以副作用方面較被病患接受。常見之副作用為頭痛、失眠、多夢、噁心、嘔吐、便秘、拉肚子、性慾降低、性無

能、停藥症候群。發生機率與藥品本身之半衰期長短有關，半衰期越長如 fluoxetine 發生機率越低，發生時間可能在 24 小時之內，也有可能在一星期後發生，通常在 1-3 週會緩解，因此停藥時需逐漸減低劑量並注意情緒上之變化。

五、SNRI 類藥品 (serotonin / norepinephrine reuptake inhibitors)：副作用較 SSRI 與 TCA 類少，主要為噁心、思睡、失眠、性功能障礙及血壓上升等副作用，而血壓上升之幅度與藥物本身之使用劑量有關，使用時須監測病患之血壓值。與 SSRI 類藥品相同會發生停藥症候群，但因 velafaxine 之半衰期只有 5 小時，所以發生之機率較 SSRI 類藥品高，故停藥時需慢慢減藥。

為實際了解目前國人對抗憂鬱劑之不良反應表現型態，因此進行此項分析。

### 資料來源及方法

本分析收集民國 91 年至 93 年 5 月間，通報至全國藥物不良反應中心之抗憂鬱劑相關案件共 110 件。依照衛生署不良反應評估記錄表，分析通報案件之不良反應症狀、型態、特

性、處置等，並依據 WHO causality 之定義，將不良反應與藥物之相關性分為存疑、可能、極有可能和確定。不良反應症狀依 COSTART (Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms 5<sup>th</sup>) 系統來編碼。

表一 通報個案基本資料表

變項名稱	個案數	百分比 (%)
通報者		
醫療人員 <sup>1</sup>	92	83.6
非醫療人員 <sup>2</sup>	5	4.6
未註明	13	11.8
通報區域		
北區	23	20.9
中區	24	21.8
南區	36	32.7
東區	7	6.4
未註明	20	18.2
平均年齡 (歲)	48.8±19.5	
性別		
男性	47	42.7
女性	62	56.4
未註明	1	0.9
發生 ADR 之結果		
危及生命	3	2.7
導致病人住院	10	9.1
延長病人住院時間	1	0.9
需作處置以防永久性傷害	17	15.5
其他	77	70.0
未註明	2	1.8

註 1：醫療人員包含醫師、藥師及護理人員

註 2：非醫療人員包含廠商及民眾

## 結果

共收集 110 件的案件，其基本資料見表一。其中有 62 位女性 (56.4%)，47 位男性 (42.7%)，平均年齡為 48.8 歲 (年齡最小的為 16 歲，最大為 86 歲)，通報者以醫療人員佔絕大多數 (83.6%)。藥物不良反應造成之結果有危及生命 3 例，導致病人住院 10 例，延長病人住院時間 1 例，需作處置以防永久性傷害 17 例，其他 77 例。通報之抗憂鬱劑中以 TCA 類藥品案件最多共 44 例 (包含 Imipramine 26 例、Amitriptyline 11 例、Doxepin 5 例、Clomipramine 2 例、Maprotiline 1 例)，其次依序為 SSRI 類 36 例 (包含 Sertraline 17 例、Fluoxetine 13 例、Paroxetine 4 例、Citalopram 2 例)，SNRI 類 18 例，Trazodone 7 例，Mirtazapine 4 例，Moclobemide 1 例。

分析通報案件評估結果見表二，不良反應嚴重度中大部分為輕度，其次為中度、無法評估、重度，所佔之比例分別為 54.5%、30.0%、7.3%及 5.5%；相關性評估中以可能的案例佔大多數，其次為極有可能案例，分別佔 47.3%及 39.1%；藥物不良反應的型態有 63.6%為 A 型，其餘 33.6%為 B 型；通報案例中有 65.5%的不良反應是說明書中有記載的；另 60.9%的案例是屬於不可預防的情況。不良反應症狀依 COSTART 編

碼，有 43 件發生神經系統方面的不良反應，消化系統有 15 件，心血管系統有 12 件，皮膚方面有 10 件等，見表三。依 ADR 發生之特性，以不希望的藥理作用佔大多數 (69.1%)，其次為過敏反應及嚴重交互作用引起之不良反應。而發生藥物不良反應後之處理方式則以停藥為主，其次為停藥並改變藥物治療，另其中有 6 件案例是需要以急救方式處理的。

表二 藥物不良反應評估結果分析

變項名稱	通報件數	百分比 (%)
不良反應嚴重度		
重度	6	5.5
中度	33	30.0
輕度	60	54.5
無法評估	8	7.3
未註明	3	2.7
相關性		
確定	2	1.8
極有可能	43	39.1
可能	52	47.3
存疑	1	0.9
無法評估	7	6.4
未註明	5	4.5
不良反應型態		
A 型	70	63.6
B 型	37	33.6
未註明	3	2.7
說明書記載		
是	72	65.5
否	15	13.6
不知	5	4.5
未註明	18	16.4
是否可預防		
是	18	16.4
否	67	60.9
不知	12	10.9
未註明	13	11.8

表三 藥物不良反應症狀分類

藥品不良反應症狀	個案數	百分比(%)
神經系統	43	39.1
消化系統	15	13.6
心血管系統	12	10.9
皮膚	10	9.1
全身性反應	9	8.2
泌尿生殖系統	8	7.3
呼吸系統	2	1.8
骨骼肌肉系統	2	1.8
代謝/營養疾病	2	1.8
特殊感官	2	1.8
內分泌系統	1	0.9
血液淋巴系統	1	0.9
未註明	3	2.7

### 討論

由通報案件基本資料來看，可發現個案性別以女性多於男性，應是女性罹患憂鬱症之盛行率較男性高，因此使用抗憂鬱劑之機率較高，而發生藥物不良反應之機率也相對增加。於分析中發現通報之案例中，以 TCA 類佔最多，共 44 例（佔 40%），且通報之案例中有 3 例屬於重度案件，其可疑藥品皆為 Imipramine（一例為確定病例，另二例為極有可能病例），其所造成之症狀為心律不整及痙攣等，這些不良反應皆是 TCA 類較令人擔心之副作用。另外同時發現 SSRI 類通報案件共有 36 例，其中有 12 例

為神經系統方面之 ADR，SSRI 類雖是較 TCA 類及 MAOI 類藥品新的抗憂鬱劑，也是目前較被廣泛接受的第一線使用藥品。而目前 FDA 也已要求 Fluoxetine 等 10 種抗憂鬱劑成分藥品仿單，衛生署亦認為應於上市抗憂鬱劑仿單注意事項中加註『服藥期間應嚴密監視患者之憂鬱症情形，以防其發生自殺行為』，希望能防制因服藥產生憂鬱症惡化之情形，所以有關抗憂鬱劑所造成之藥物不良反應症狀仍需要再小心監視的。

### 參考資料

1. Drug Information Handbook International with Canadian and International Drug Monographs. 2004-2005.
2. Robins LN, Regier DA. Psychiatric Disorders in America. The Epidemiologic Catchment Area Study. 1990; New York: The Free Press.
3. Williams JW, Jr., Mulrow CD, Cfiguette E, Noel PH, Aguilar C, Cornell J. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. *Ann Intern Med* 2000; **132**: 743-56.
4. 孔繁鐘：DSM-IV 精神疾病診斷準則手冊。合記圖書出版社，2003: 163-200。
5. 周華、連恆榮、陳燕惠：ADR 通報之藥品分析-含碘顯影劑。藥物安全簡訊 2004; **6**: 7-10.
6. 黃育文：抗憂鬱劑之藥物不良反應。藥物安全簡訊 2004; **6**: 11-15.

## 藥物引起的全身型過敏性反應

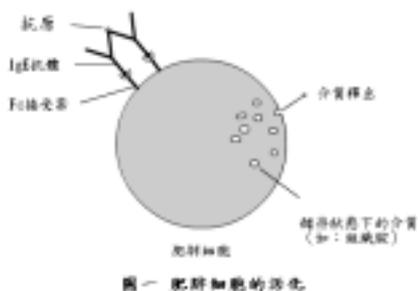
賴怡如、回德仁

財團法人藥害救濟基金會

審稿：林敏雄<sup>1</sup>、高純琇<sup>2</sup>（<sup>1</sup>國泰綜合醫院家醫科 主任、<sup>2</sup>臺大藥學系 副教授）

### 前言

全身型過敏性反應 (anaphylaxis, anaphylactic reaction) 是一種以免疫球蛋白 E (IgE) 為媒介引起的立即性過敏反應，當抗原進入體內時，會先刺激抗體 IgE 的產生，若再次接觸抗原後，抗原和 IgE 產生作用，使得的肥胖細胞和嗜鹼性白血球分泌出免疫介質(如圖一所示)，導致種種不良反應，常涉及的藥物為含  $\beta$ -lactam 環的抗生素(如 penicillin 和 cephalosporin 類)，其中又以 penicillin 類最常見。<sup>1</sup> 類全身型過敏性反應 (anaphylactoid reaction) 指的是非藉由 IgE 媒介引起，但臨床表徵和全身型過敏性反應相似的立即性過敏反應，常涉及的藥物有顯影劑 (radiocontrast agent, contrast media) 和非固醇類抗發炎藥 (NSAIDs)。由於兩者的臨床表現和處置方式大致相同，因此本文在敘述上不加以區分。



資料來源：Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. Curr Pract Med (1998) 1(1): 119-120

自國內藥害救濟制度實施以來，已不乏藥物引起嚴重全身型過敏性反應的案例，本文希望藉由個案的分析，予以進行本土性相關流行病學研究者的參考。

### 全身型過敏性反應的臨床表徵

全身型過敏性反應通常在給予藥物後的幾秒或幾分鐘內發生，只有極少數延至 1 小時後才發生，病程和嚴重度也因人而異，可由輕微的全身反應到致命的過敏性休克 (anaphylactic shock) 現象，另外約有 20% 的患者在第一次症狀發生後的幾小時內 (1~38 小時，平均約 10 小時) 再度復發，我們稱之為雙相反應 (biphasic reaction)。

主要涉及的器官系統有：

#### 1. 皮膚系統：

約 90% 的患者有皮膚症狀，發作早期先有皮膚癢 (好發於手掌、足底、嘴唇和肛門附近)、臉部潮紅等現象，接著可能轉變成全身蕁麻疹、紅斑或血管性水腫。

#### 2. 呼吸系統：

約 80% 的患者有呼吸道症狀，輕者可能只有鼻塞、流鼻水、吞嚥困難等，重者會因咽喉和支氣管收縮而引起喘鳴、呼吸困難等致命性的症狀。

#### 3. 心血管系統：

過敏反應發生時，血管通透性增加，

管內液體大量流失，因而引起頭暈、代償性心跳過快、低血壓，嚴重者會導致休克。

#### 4. 腸胃系統：

包括噁心、嘔吐、腹脹、腹痛。

#### 鑑別診斷

有些疾病，如：心肌梗塞、心律不整、肺栓塞、大量出血也會引起休克和低血壓，但不會產生蕁麻疹等皮膚症狀；血管迷走神經反應 (vasovagal reaction) 所呈現的徵象是心跳變慢、血壓下降，並伴隨著盜汗、噁心、臉色蒼白、全身無力等症狀，嚴重者造成暈厥，但沒有氣管收縮和皮膚症狀。醫護人員需在第一時間做好鑑別診斷，以便即時作適當的處置。若不確定是否為過敏反應，可檢測尿液中組織胺及其代謝物或血液中之 $\beta$ -tryptase 含量是否上升，或做特異性皮膚試驗以找出過敏原。

#### 處置方式

##### 1. 藥物治療：

A. 腎上腺素 (epinephrine): 為治療全身型過敏性反應最主要的藥物，可用以緩解低血壓、氣管收縮、血管性水腫、蕁麻疹等症狀。許多研究顯示，愈早給予腎上腺素治療則預後愈好，死亡率愈低，<sup>2,3</sup> 一項回溯性研究分析 27 位因使用藥物引起嚴重全身型過敏性反應的案例，發現存活性皆於症狀發生後 30 分鐘內接受腎上腺素治療，而惟一死亡的兩位患者皆延至超

過 45 分鐘以後才給腎上腺素；<sup>4</sup> 另一為期 14 個月，收集 13 位嚴重全身型過敏性反應者的報告，其中死亡的 6 個人中，有 4 人未於事發後 1 小時內給腎上腺素，而存活的 7 人當中，只有 1 人未於事發後 1 小時內給藥。<sup>5</sup> 因此，一懷疑有全身型過敏性反應，特別是有呼吸或心血管相關的症狀時，應儘速予以皮下或肌肉注射 0.2~0.5 毫升 (1:1000) 之腎上腺素，必要時每 5~15 分鐘追加一次 (肌肉注射比皮下注射吸收速度快)；若係因注射引起的過敏反應，可用止血帶綁住注射部位前端，並直接在注射處打 0.1~0.2 毫升之腎上腺素以減緩藥物的吸收；若產生低血壓性休克或加上靜脈輸液 1~2 升後仍無法維持血壓時，可以 5~10 分鐘緩慢靜脈輸注 10 毫升之腎上腺素 (1:10000)，且靜注過程中需密切監測心血管的變化以避免心跳過速或心律不整的發生。

B. 類固醇：可以降低過敏症狀的嚴重度以及縮短病程。先予以靜脈注射 hydrocortisone 200~500 毫克、methylprednisolone 125~500 毫克每 6 小時一次，等狀況穩定後再逐漸減量或改成口服。

C. H<sub>1</sub> 接受器阻斷劑：主要用以改善皮膚症狀，另外還有降低過敏症狀的嚴重度以及縮短病程的作用。肌肉或皮下注射 diphenhydramine 25~50 毫克，狀況穩定後改成口服每 4~6 小時一

次。

D. H<sub>2</sub> 接受器阻斷劑：靜脈注射 ranitidine 12.5~50 毫克每 8 小時一次，或 cimetidine 300 毫克每 6~8 小時一次，狀況穩定後改成口服。  
E. 氣管擴張劑：包括吸入性乙型交感神經協同劑 (β-agonist)：如 salbutamol、terbutaline 或 aminophylline，用以作為氣管痙攣的輔助治療。

F. 升糖素 (glucagon)：主要用於以腎上腺素治療無效的低血壓。由於乙型交感神經拮抗劑 (β-blocker) 會抑制腎上腺素對心肌之促進效果，因此對於正在使用乙型交感神經拮抗劑 (如：propranolol) 者，可使用升糖素來代替腎上腺素以達到較好的升壓作用，一般建議劑量為初始以 1 分鐘快速靜注 1~5 毫克，接著每分鐘靜注 5~15 微克 (ug) 直至病情穩定為止。

G. 靜脈輸液：對於過敏反應引起的低血壓可立即靜脈輸注 1~2 升的生理食鹽水或 ringer's lactate，尤其對於有使用乙型交感神經拮抗劑者，通常需要更大量的液體 (5~7 升) 補充。

H. 血管升壓劑：若低血壓仍持續，可採用靜脈輸注 dopamine 2~10 微克/公斤/分鐘。

## 2. 非藥物療法：

包括予以氧氣 (4~10 升/分鐘)，若上呼吸道阻塞嚴重，則需做人工咽喉氣道。

一旦患者發生嚴重的全身性過敏反應，即使經處理後已緩解，仍須住院觀察至少 24 小時以避免雙相反應發生的危險。

表一 經審議委員會認定為藥物引起的過敏性休克案例基本資料

變項名稱	個案數	(%)
總人數	20	100
性別		
男	8	40
女	12	60
年齡 (歲)		
0~19	1	5
20~29	2	10
30~39	1	5
40~49	2	10
50~59	1	5
60~69	8	40
70~79	5	25

表二 藥害救濟案例中引起過敏性休克的藥物 (n=20)

藥物 (%)	人數
<b>抗微生物藥 (45)</b>	
Cephalosporin 類	
Cefazolin	2
Cefalexin	1
Cephadrine	2
Cefapirin	1
Penicillin 類	
Penicillin G	2
Ampicillin + cloxacillin*	1
<b>非固醇類抗發炎藥 (25)</b>	
Acetylsalicylate	2
Ketorolac	1
Sulpyrin	2
<b>放射性造影劑 (25)</b>	
Diatrizoate- 離子性	3
Iopamidol- 非離子性	2
<b>麻醉劑 (5)</b>	
Glycopyrrolate + fentanyl + thiamylal + atracurium	1

\*若同時使用一種以上的藥品因而無法認定是何種引發藥害時，則將所有可能藥品都列出

## 藥物引起嚴重全身型過敏性反應之藥害救濟申請案例分析

從民國 89 年至 93 年 6 月底止，衛生署藥害救濟審議委員會審議之申請案中，因懷疑藥品導致全身型過敏性反應而申請救濟者共有 29 件(男性 14 人、女性 15 人)，其中被審議會認定為藥物引起的案例有 20 件(男性 8 人、女性 12 人)，其中 60~79 歲的老人佔 65%(參見表一)。可能由於需達嚴重疾病以上的程度才符合藥害救濟申請資格，因此我們的案例都屬於過敏性休克。引發的藥物(見表二)有抗微生物藥 9 件，非固醇類抗發炎藥 5 件，顯影劑 5 件，另外一件為手術前同時使用幾種誘導麻醉之相關藥物，因無法釐清是什麼藥物引起，故將之一併列出。其中抗微生物藥僅見第一代 cephalosporin 和 penicillin 兩類藥品；放射性造影劑之 diatrizoate 屬於離子性而 iopamidol 則屬非離子低滲透壓性顯影劑。所有案例之使用藥物皆為注射劑型。

有關申請案件給付情形見表三，獲得給付者佔 45%，未獲得給付者佔 55%，茲將未獲得給付的原因分析如下：

1. 案情結果與使用藥物無關 — 佔未獲得給付案例的 56%，主要是審議結果認為案情與原有的疾病相關或臨床症狀與藥物使用後之過敏反應不符合。
2. 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 — 共 4 例，案例一原本已有 penicillin 的過敏史，由於急性呼吸道感染而被投予 ampicilin + cloxacillin，不但違反了藥品的使用禁忌，同時併用兩種 penicillin 類藥品亦不符正當使用原則；案例二因左側腎盂腎炎給予 cefazolin 後產生過敏現象，之後改用同為第一代 cephalosporin 類之 cefalexin，引發過敏性休克，明顯違反了藥品的使用禁忌；案例三因作腎動脈血管攝影，發現兩側嚴重腎動脈狹窄，一個半月後再度接受同樣檢查，在輸注造影劑 iopamidol 後引起過敏性休克，因急救時未及時給予 epinephrine，處置缺乏正當性，另外，在短時間內重複執行腎動脈血管攝影檢查，也缺乏必要性；案例四因急性呼吸道感染及氣喘發作，予以注射 aspirin，由於氣喘是 aspirin 引發過敏反應的危險因子，審議認定在氣喘發作時給 aspirin 並不適當。

未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用 — 共 3 例，其中兩例分別因急性咽喉炎和左膝肌腱炎而注射含有 sulpyrin 的藥品，但依衛生署公告 sulpyrin 適應症的使用範圍：「僅限阿司匹林(aspirin)、乙醯氨基酚(acetaminophen)等內服藥品及其它非藥物性解熱療法都無效或不能利用且有注射退燒針必要之高燒危急情況下，方可最後考慮使用」，顯然此兩案例不符合使用規定；另外一例是 penicillin 未符合一般適應症的使用原則而不予給付。

表三 藥物引起的過敏性休克申請案件給付情形 (n=29)

給付情形	人數 (%)	給付金額 (元)
<b>獲得給付</b>	13 (45)	13,451,781
死亡給付	7	9,950,000
障礙給付	2	3,300,000
嚴重疾病給付	4	201,781
<b>未獲得給付</b>	16 (55)	
案情結果與使用藥物無關	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、醫師或其他之人負其責任	4	
未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用。	3	

表四 常見引起全身過敏性反應的藥物

抗微生物製劑	化學治療藥物	中樞性麻醉止痛劑
Penicillin 類及其衍生物	Asparaginase	Morphine
Cephalosporins	Vincristine	Meperidine
Sulfonamides	Cyclosporin	Codeine
Chloramphenicol	Methotrexate	<b>Human immunoglobulin</b>
Tetracycline	5-fluorouracil	<b>Insulin</b>
Quinolones	<b>麻醉劑</b>	<b>Protamine</b>
Nitrofurantoin	Procaine, Lidocaine	<b>Antithymocyte globulin</b>
Vancomycin	Thiopental	<b>Dextran</b>
Itraconazole	<b>肌肉鬆弛劑</b>	<b>Corticosteroid</b>
<b>NSAID</b>	Pancuronium	<b>Streptokinase</b>
<b>Radiopaque agent</b>	Suxamethonium	<b>Vaccine</b>

### 藥物個論

藥物引起全身型過敏性反應大多因使用針劑引起，口服或外用劑型較少，會引起的藥物（詳見表四）中又以抗微生物製劑、非固醇類抗發炎藥和放射性造影劑最常見。

#### 1. 抗微生物製劑

許多抗微生物製劑都會引起全身型過敏性反應，其中又以 penicillin 和 cephalosporin 類最常見，此兩類針劑引起的全身型過敏性反應率約 0.02%。在美國，每年有超過 100 人因此死亡。<sup>6</sup> Cephalosporin 類

由於和 penicillin 類同樣具  $\beta$ -lactam 環，因此一般認為對 penicillins 有過敏史者也是引發 cephalosporins 過敏性反應的高危險群，整體而言，依不同文獻來源，<sup>7,8</sup> penicillin-cephalosporin 之交叉過敏反應率為 2~16.5%。Petz 分析 15,708 位使用 cephaloridine, cephalexin, cephalothin, cefazolin, 或 cefamandole 的患者，<sup>9</sup> 其中對 penicillins 有過敏史者，有 8.1% 對 cephalosporins 也有過敏反應，而對 penicillins 無過敏史者，祇有 1.9% 對

cephalosporins 有過敏反應；還有些報告<sup>10,11</sup>顯示第三代的 cephalosporin 因其巨大的側鏈結構而降低與 penicillins 產生交叉過敏反應的可能性；另外也有不少報告<sup>10,11,12</sup>顯示對於 penicillins 有過敏史，但皮膚試驗為陰性者對 cephalosporins 產生過敏反應的機率明顯低於皮膚試驗為陽性者，因此有文獻<sup>13</sup>建議對於有 penicillins 過敏史但皮膚試驗為陰性者於必要時仍可使用 cephalosporins。

## 2. 非固醇類抗發炎藥(NSAIDs)

NSAIDs 引起全身型過敏性反應的機率與患者的疾病和所使用的 NSAIDs 種類可能相關。有氣喘、鼻息肉、鼻竇炎等病史者是 NSAIDs 引發氣管收縮的高危險群；<sup>14, 15</sup> 而有慢性蕁麻疹病史者使用 NSAIDs 則較一般人易引起皮膚症狀。<sup>16</sup> 荷蘭藥物上市後監視中心 (the Netherlands Pharmacovigilance Foundation) 分析 1985~2000 年間因 NSAIDs 引起的全身型過敏性反應的通報案例，結果發現 diclofenac、ibuprofen、naproxen 引起的案例顯著多於其他成份的 NSAIDs；<sup>17</sup> 另外，Kemp 等人回溯性分析因藥物引起全身型過敏性反應的而送至急診的案例，<sup>18</sup> 發現主要引起反應的 NSAIDs 為 aspirin、ibuprofen、naproxen、indomethacin，這些小型的報告雖不足以證明不同成份 NSAIDs 引發全身型過敏性反應的機率有所不同，但若因此帶來更多相關較大型的研究，對於使用

NSAIDs 的安全性將有莫大的助益。一般認為已有 aspirin 過敏史者，在使用其他 NSAIDs 時發生過敏反應的機率較無 aspirin 過敏史者高，但近來有許多研究顯示，<sup>19-22</sup> 選擇性抑制 COX-2 (cyclooxygenase-2) 的 NSAIDs (如: celecoxib, rofecoxib) 發生全身型過敏性反應的機率雖然不比傳統非選擇性抑制 COX-2 的 NSAIDs 低，但兩者的致敏機轉有些不同，因此對於 aspirin 等傳統的 NSAIDs 有過敏史者，若無法避免使用 NSAIDs 時，選擇性抑制 COX-2 的 NSAIDs 應是較安全的選擇。

## 3. 放射性造影劑 (radiocontrast agents)

放射性造影劑引起的全身型過敏性反應通常在給藥後 30 分鐘內發生，尤其愈嚴重的反應發生愈快，約有 94% 在給藥後 20 分鐘內發生，60% 在 5 分鐘內發生，<sup>23</sup> 因此一般建議給藥後仍需密切觀察至少 30 分鐘。傳統的離子、高滲透壓性造影劑引起的不良反應率為 4~13%，而非離子、低滲透壓性造影劑為 0.7~3.1%。<sup>24</sup> 具過敏體質、氣喘病、先前對造影劑或 penicillin 類藥物過敏者以及正使用 interleukin 者，使用放射性造影劑較易引起過敏性反應，對於這些高危險群，可以選擇非離子性製劑或在事前予以類固醇、抗組織胺、麻黃素等藥物以減少不良反應的發生，<sup>25</sup> 但也有報告顯示即使事前的預防性給藥，仍無法避免致命的不良反應發生，<sup>26</sup> 因

此，對於放射性造影劑有過敏史者最好不要再輕易嘗試。造影劑引起的延遲性過敏反應可能在給藥 1 小時~1 週後發生，臨床主要以噁心、嘔吐、頭痛、皮膚疹、骨頭肌肉痛、發燒等症狀表現，較常見於對放射性造影劑有過敏史和正在使用 interleukin 者。  
23, 27

### 預防

1. 教育病患如何避免再接觸到致敏藥物和與其有交叉反應 (cross reactivity) 的藥物 (如：對 aspirin 產生全身性過敏反應者也應避免使用其他種類的非固醇類抗發炎藥)：包括如何得知致敏藥物以及在必要時告知醫、藥、護人員。
2. 對於有全身性過敏反應史者平時應避免使用會增加過敏反應治療危險的藥物：如：乙型交感神經拮抗劑(包括眼用藥)會降低腎上腺素的作用；血管張力素轉換酵素抑制劑(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)和血管張力素 II 接受器阻斷劑(angiotensin II receptor blocker; ARB)會降低全身性過敏反應發生時體內為應付低血壓所產生的代償反應 (腎素-血管張力素系統活化)而使得低血壓更不易控制；三環類抗憂鬱劑和單胺氧化酵素抑制劑(monoamine oxidase inhibitor, MAOI)則會增加腎上腺素引起心律不整或高血壓的危險。
3. 對於有嚴重遺傳性過敏症的病人需接受顯影劑檢查或接受全身麻醉的手術時，建議在前 7、13 小時前

先給予 prednisolone 50 毫克、前 1 小時給 prednisolone 50 毫克、diphenhydramine 50 毫克、麻黃素 (ephedrine) 25~50 毫克以降低過敏症發生的危險，但對於有高血壓、心血管疾病或甲狀腺機能亢進者則避免使用麻黃素。

4. 若造成全身性過敏反應的誘發因素無法避免，可考慮進行去敏感 (desensitization) 治療。

### 結語

藥物引起的過敏性休克往往無法預期且容易造成嚴重的後果，甚至死亡，因此，需事先詳細詢問患者的過敏史和病史，實際了解藥物的特性、使用禁忌和注意事項，以作為藥品使用的必要性和安全性的參考；同時在使用藥物時，隨時偵測患者的狀況，以便若不幸發生過敏性休克當下能儘早查覺並及時作適當的處置。更重要的是要教導患者了解自己是否有過敏體質、對何種食物或藥物過敏、在就醫時能主動提供醫護人員相關訊息，如此應可將過敏性休克發生率和導致的傷害減至最低。

### 參考資料：

1. Klauw MM, Wilson JH, Stricker BH. Drug-associated anaphylaxis: 20 years of reporting in The Netherlands (1974~1994) and review of the literature. *Clin Exp Allergy* 1996; 26(12): 1355-1363.
2. Phil Liberman. Use of epinephrine in the treatment of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 313-318.
3. Mclean Tooke. Adrenaline in the treatment of anaphylaxis: what is the evidence? *BMJ* 2003; 327(7427): 1332-1335.
4. Soreide E, Buxrud T, Harboe S. Severe anaphylactic reactions outside hospital: aetiology, symptoms and treatment. *Acta anaesthesiol Scand* 1998; 32: 339-342.

5. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992; **327**: 380-384.
6. Richard S Krause, MD. E-Medicine World Medical Library. <http://www.emedicine.com/emerg/topic25.htm>
7. Anderson JA. Cross-sensitivity to cephalosporins in patients allergic to penicillin. *Pediatr Infect Dis* 1986; **5**: 557-561.
8. Saxon A. Antibiotic choice for the penicillin-allergic patient. *Postgrad Med* 1988; **83**: 135-148.
9. Petz LD. Immunologic cross-reactivity between penicillins and cephalosporins. *J Infect Dis* 1978; **137**(suppl): S74-S79.
10. Shepherd GM. Allergy toβ-lactam antibiotics. *Immunol Allergy Clin N Am* 1991; **11**: 611-633.
11. Anne S, Reisman RE. Risk of administering cephalosporin antibiotics to patients with histories of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; **74**: 167-170.
12. Solley GO, Gleich GJ, Van Dellen RG. Penicillin allergy: clinical experience with a battery of skin-test reagents. *J Allergy Clin Immunol* 1982; **69**: 238-44.
13. Kelkar, Pramod S, Li, James TC. Cephalosporin allergy. *N Eng J Med* 2001; **345**(11): 804-809.
14. Jennifer Altamura Namazy, MD, Ronald A. Simon, MD. Sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; **89**: 542-550.
15. Manning ME, Stevenson DD. Pseudoallergic drug reactions. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, dye, additives, and preservatives. *Immunol Allergy Clin North Am* 1991; **11**: 659-663.
16. Bosso JV, Schwartz LB, Stevenson DD. Tryptase and histamine release during aspirin-induced respiratory reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1991; **88**: 830-837.
17. Eugene P van Puijenbroek, Antoine CG Egberts, Ronald HB Meyboom et al. Different risks for NSAIDs-induced anaphylaxis. *Ann Pharmacother* 2002; **36**: 24-29.
18. Kemp SF, Lockey RF, Wolf BL, et al. Anaphylaxis : a review of 266 cases. *Arch Intern Med* 1995; **155**: 1749-1754.
19. Stevenson DD, Simon R. Lack of cross-reactivity between rofecoxib and aspirin in aspirin-sensitive patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; **108**: 47-51.
20. Eva A Berkes. Anaphylactic and anaphylactoid reactions to aspirin and other NSAIDs. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; **24**(2): 137-148.
21. Woessner KM et al. The safety of celecoxib in patients with aspirin-sensitive asthma. *Arthritis Rheum* 2002; **46**: 2201-2206.
22. Quiralte J et al. Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib in patients with NSAID-induced cutaneous reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; **89**: 63-71.
23. J.B.Hagan. Anaphylactoid and adverse reactions to radiocontrast agents. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004; **24**: 507-519.
24. Lasser EC. Pseudoallergic drug reactions. Radiographic contrast media. *Immunol Allergy Clin North Am* 1991; **11**: 645-651.
25. Greenberger PA, Patterson R. the prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in high-risk patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991; **87**(4): 867-872.
26. Hong SJ, wong JT. Reactions to radiocontrast media. *Allergy asthma Proc* 2002; **23**(5): 347-351.
27. Webb JA, Stacul F, Thomsen HS, Morcos SK. Late adverse reactions to intravascular iodinated contrast media. *Eur Radiol* 2003; **13**(1): 181-184.

發行單位：財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心

指導單位：行政院衛生署藥政處

發行人：蕭美玲

總編輯：回德仁

編輯委員：史明偉 回德仁 李炳鈺 林慧玲 高純琇 張上浮 陳本源 陳燕惠 許蓓文 謝維清

執行編輯：高純琇

顧問：王惠珀 朱夢麟 林敏雄 胡幼圃 廖繼洲

地址：台北市中正區金華街19-1號1樓

電話：(02) 2358-7343 (02) 2396-0100 (通報中心專線)

傳真：(02) 2358-4100

網址：<http://www.tdrf.org.tw> <http://adr.doh.gov.tw>

印刷者：大光華印務部

中華郵政台北字第2281號執照登記為雜誌交寄