



# 臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：張德明 出版：臺北榮民總醫院藥學部 中華民國 82 年 3 月 創刊

副發行人：李發耀 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

105年4月  
第26卷第4期

主編：周月卿 網址：www.vghtpe.gov.tw/-pharm e 址：d-pharm@vghtpe.gov.tw

編輯：張豫立、何沁沁、王斯郁、陳奇良、周千滢、李婉詩、王苾如

國內郵資已付  
北投郵局  
許可證  
北台字第2395號  
新聞紙類  
新聞局出版業  
登記證局版台誌  
第10352號

版權所有  
翻印必究

消息報導

News Watch

## 臺北榮總處方開立 全面自動查核藥品過敏或不良反應

周月卿

臨床上若發現疑似藥品過敏或不良反應 (adverse drug event, ADR) 案例時，醫療人員經謹慎評估後，應註記於病歷首頁供其他醫療人員參考，避免病人再次使用曾產生過敏或ADR藥品，以提升病人用藥安全。

原病歷首頁內「藥品過敏或不良反應記錄」註記採用文字檔 (free text) 方式輸入，僅在醫療人員查詢病人用藥前跳出警示螢幕提醒，無法進行處方開立自動查核；民國102年7月起，針對易產生重大過敏或ADR之藥品，包括 allopurinol (含過敏基因HLA-B 5801檢測陽性)、carbamazepine (含過敏基因HLA-B 1502檢測陽性)、phenytoin、sulfamethoxazole/trimethoprim、sulfamethoxazole、sulfasalazine、silver sulfadiazine、valproic acid品項，植入處方開立自動查核攔截嚴重藥品過敏或不良反應功能。為更全面防止醫師開立與註記藥品同成份藥名，藥學部新規劃病歷首頁註記藥品方式，以利自動查核處方。

新功能之病歷首頁「藥品過敏或不良反應記錄」可選取全國健保品項藥名 (不限本院藥品檔) 註記可疑藥品，輸入時需輸入藥名關鍵字，再按ENTER鍵搜尋全國健保品項藥名 (或過敏基因) 或易交叉過敏反應藥品類別，包括penicillins、cephalosporins、sulfonamide (antibiotics)、sulfonamide (non-antibiotics)、NSAIDs (non-selective)及NSAIDs (COX-2 selective)，然為避免醫師

仍需註記非健保相關品項藥品名稱，故仍保留自填功能，但自行鍵入 (free text) 之藥名將無法自動查核處方。此外，註記時醫師可視病人之實際過敏/ADR病況勾選相關度 (可能、確定)、嚴重度 (輕度、中度、重度) 及處方管控 (警示、攔截) (如圖)，在下次開立處方時將依選項進行處方攔截或警示。

原嚴重藥物過敏記錄功能及既有資料均已整併至本系統，可自動查核處方，不須重新再註記；惟若原以文字檔 (free text) 自行鍵入過敏或不良反應藥名者，則維持原本警示方式，處方無法自動查核，需另進入病歷首頁依註記流程重新註記才能自動查核。最後特別感謝張院長德明及李副院長發耀支持推動相關用藥安全政策、資訊室協助程式設計，使本系統於105年3月24日順利上線。

類別：藥品過敏或不良反應記錄 每筆記錄均會寫入記錄者或註銷者及註記時間且永久保留！

輸入藥名關鍵字，再按ENTER鍵搜尋全國健保品項藥名 (或過敏基因) 或易交叉過敏反應藥品類別

藥名關鍵字：ALLOPURINOL

選擇藥名：Tonsaic \* tab 100 mg (Allopurinol) \*若自行鍵入藥名將無法自動查核處方\*

相關度：可能 確定

嚴重度/處方管控：輕度/警示 中度/警示 重度/警示 輕度/攔截 中度/攔截 重度/攔截

症狀：  
Steven-Johnson Syndrome

清除 新增

圖、於病歷首頁註記藥品過敏或不良反應記錄

藥物不良反應

Adverse Drug Reaction

# 疑似Clozapine引起之擴張型心肌病變

李珮甄

案例：L先生，52歲，因有社交孤立、重複洗手等症狀，1978年（17歲）時被診斷為思覺失調症（schizophrenia），長期使用antipsychotics及benzodiazepines，因症狀未改善，1998年（37歲）時改用最後一線antipsychotics：clozapine（Clozaril<sup>®</sup>）200 mg qd。於2012年4月、2013年9月及2014年6月三次因呼吸困難經急診收入院，左心室射出分率（left ventricular ejection fraction, LVEF）2012年4月為13%、2014年6月為10%（LVEF：55-70% 表心臟收縮功能正常，若小於40%為異常），NT-pro-BNP 2012年4月為2209 pg/mL、2013年9月為12206 pg/mL、2014年6月為8428 pg/mL（75歲以下應小於125 pg/mL，超過表示可能為心衰竭），經診斷為擴張型心肌病變（dilated cardiomyopathy）合併心衰竭與急性肺水腫，因該病患仍屬青壯年，無其他內科疾病或家族病史，為釐清多次住院之原因，醫師與藥師回溯其用藥史，懷疑是使用長達十五年之clozapine引起之擴張型心肌病變。此併發症可能致死，為避免症狀持續惡化，醫師於2014年7月停用clozapine，陸續改用sulpiride（Susine<sup>®</sup>）200-1200 mg/day、olanzapine（Zyprexa<sup>®</sup>）10 mg/day，並開立spironolactone、bumetanide、ramipril、bisoprolol等心衰竭治療藥品，嚴密觀察其精神症狀及心臟功能約一年半，其精神症狀控制尚可，LVEF於2014年9月恢復為20%、2015年4月為27%、2015年10月為22%，2014年11月NT-pro-BNP為1445 pg/mL，暫無相同原因之急性入院紀錄。本例Naranjo scale為4分，屬「稍有可能」案例。

討論：Clozapine為1958年瑞士科學家合成的第一個atypical antipsychotics，相較於typical antipsychotics，clozapine對第二型多巴胺受體活性較弱，較不易發生錐體外症候群的副作用，為較安全的選擇，但上市後因嚴重顆粒性白血球缺乏症致死案例多達五十幾件，多數歐洲國家撤銷其許可證，直到1988年Kane等人進行之雙盲性試驗證實clozapine相對於chlorpromazine可有效治療難治型思覺失調症，1989年美國食品藥物管理局才核准其用於「難治型思覺失調症」。然而此後包括美國、英國、義大利、巴西、韓國與澳洲等國家陸續發生數起clozapine相關的心肌炎（myocarditis）與心肌病變案例，藥廠先將心肌炎列為最高風險警示（boxed warning），2013年再將心肌病變由用藥注意事項改列為最高風險警示，此藥之安全性再次引起醫療人員的重視。

由於clozapine作用於體內多種受器，故難以釐清其引起心毒性之機轉，目前提出的假說包括：(1)、交感與副交感神經系統間之失衡：clozapine會作用於 $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 、 $\beta$ 等多種受體，若交感神經系統較為興奮，則可能引發心跳加速、QT波延長等症狀，繼而影響左心室功能。(2)、對心臟造成損害：clozapine在體內可能會轉化為nitrenium等自由基，且會作用在心肌細胞膜上的鈣離子通道，進而影響心臟功能。(3)、影響人體免疫反應：clozapine會作用在細胞免疫反應與體液免疫反應之路徑，造成免疫系統之活化。

Clozapine引起之心毒性事件包含心肌炎與心肌病變（以擴張型為主），心肌炎

多於服藥後一個月內 (4天-5.5個月) 發生，發生率約0.015-1.3%，臨床上會有心跳加速、低血壓或伴隨有心衰竭的症狀 (如胸痛、呼吸困難、頸靜脈壓上升等)，血液學檢查會發現嗜酸性白血球增多、紅血球沉降速度或C-反應蛋白上升，且致死案例之解剖報告亦發現有嗜酸性白血球型之心肌細胞分解現象，推估此屬於Ig-E相關之過敏反應，可以核磁共振影像報告確診。相反地，心肌病變發生時間則較晚，多半於服藥後6-9個月 (5個月-4年) 發生，且發生率較低，約0.022%，除上述與心肌炎相關臨床表徵外，較無明確症狀，心肌病變可能是由未診斷之心肌炎累積而成，臨床上可由心臟超音波了解患者左心室擴張及射出分率之情況以確診。

美國食品藥物管理局於1989年9月至1999年12月期間共接獲clozapine引起之心肌炎及心肌病變各28例與41例，其中各有18例與10例為致死案件，分析通報資料後可略知兩種心毒性不良反應之差異：發生心肌炎與心肌病變者之年齡分佈 (20-59歲 vs. 25-66歲) 無太大差異。心肌病變者以男性為主 (78%)，心肌炎患者之男女比例相當 (54% vs. 46%)。服藥天數則以心肌病變較長 (中位數，9個月 vs. 3週)，非致死案例之心肌炎患者相較於致死者，其服藥時間較短 (中位數，2週 vs. 4週) 且劑量較低 (中位數，225 mg vs. 450 mg)，而心肌病變者其服藥時間與劑量與是否致死則無相關性。

服用clozapine後若發生胸痛、心跳加速、心

悸、呼吸困難、發燒、類流感症狀、低血壓或ECG異常 (如low voltages、ST段-T波異常、心律不整、R波進程不良) 等症狀，醫療人員應考量是否與藥品相關，必要時應會診心臟專科醫師進行檢查。一旦懷疑是由clozapine引起之心肌炎與心肌病變，應立即停用此藥品、改用其他antipsychotics，並避免使用其他可能惡化心臟功能的藥品 (如非類固醇消炎止痛藥品、anthracycline類化療藥品等)，給予利尿劑、血管收縮素轉化酶抑制劑、乙型交感神經阻斷劑等心衰竭治療藥品，另視臨床需要監測相關生理數值。原則上即使其精神症狀再次惡化，仍不應再次使用clozapine。

本例患者使用clozapine長達十五年之久，偶有呼吸不順的症狀，近來因心衰竭頻頻入院，高度懷疑為clozapine引起之不良反應，決定停用clozapine、改用其他antipsychotics，並加開心衰竭治療藥品，追蹤一年半後，LVEF略為回升，且未再度因相同原因而住院，惟其精神狀況與心臟功能仍需持續追蹤。

#### 參考資料：

1. Kilian JG, Kerr K, Lawrence C, et al. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet* 1999;354:1841-5.
2. La Grenade L, Graham D, Trontell A. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine use in the United States. *N Engl J Med* 2001;345:224-5.
3. Reinders J, Parsonage W, Lange D, et al. Clozapine-related myocarditis and cardiomyopathy in an Australian metropolitan psychiatric service. *Aust N Z J Psychiatry* 2004;38:915-22.

#### 預防用藥疏失

#### Medication Error Alert

## Clindamycin (Clincin<sup>®</sup>) vs. Colistin (Colimycin<sup>®</sup>)

王明業

案例：68歲肺炎女性病人，痰液培養為*Acinetobacter baumannii*，原處方Unasyn<sup>®</sup> 3 g q6h IVA治療7天後臨床感染狀況及胸部X光影像均有改善，醫師加開clindamycin

(Clincin<sup>®</sup>，克力欣，150 mg/vial) 2.5 vial (375 mg) IH q8h，藥師審核時發現，經確認後建議更改為colistin (Colimycin<sup>®</sup>，克痢黴素，66.8 mg/vial) 2.5 vial (167 mg) IH q8h。根據美國國家用藥疏失通

報與預防統籌委員會(National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention, NCC MERP) 用藥疏失分級為B類，疏失未達病人端。

討論：Clindamycin可與細菌核醣體50s次單位結合以抑制細菌蛋白質合成，抗菌範圍含G(+)菌(如*Streptococcus pneumoniae*、*Staphylococcus aureus*)，以及厭氧菌(如*Actinomyces*、*Bacteroides fragilis*)，口服建議劑量為150-450 mg q6h，IM或IV時劑量建議每日 600-2,700 mg分2-4次投與，臨床上無吸入使用途徑。Colistin又稱作polymyxin E，作用機轉為破壞G(-)菌細胞膜上的磷脂質和酯多醣，影響通透功能而達到殺菌效果。目前本院品項為 Colimycin<sup>®</sup>，每瓶含有160 mg (2 MU) 之colistin methanesulfonate (CMS)，等同66.8 mg colistin效價。Colistin methanesulfonate為一前驅物，經由水解後才能轉變

成活性成份colistin。Colistin由於其藥物動力學特性，經由週邊注射給藥時藥物不易分佈至肺實質(lung parenchyma)中，若未達到最低抑菌濃度反而易產生colistin抗藥性；藉由吸入給藥以高濃度作用在肺部，避免產生colistin抗藥性並降低全身性副作用。一般吸入建議劑量為1 vial (66.8mg) q12h，嚴重肺炎合併菌血症時劑量可調增至2.5 vial (167mg) q8h。然而以吸入方式投予colistin並非美國FDA核可之途徑，且欠缺隨機對照試驗證實其療效，目前角色僅限於輔助治療，對曾有氣喘或異位性皮膚炎病史者，因可能誘發支氣管收縮，故使用時應格外小心。Clindamycin與colistin均為抗生素，但抗菌範圍及臨床應用不同，臨床上clindamycin亦無吸入使用途徑。由於藥名相似，藥學部已將clindamycin藥檔名變更為CLINdamycin (CLINcin<sup>®</sup>)，以區分colistin (Colimycin<sup>®</sup>)，提醒處方醫師避免類似疏失案件發生。

## 用藥新警訊

### Medication Watch

# 2016年2月藥物安全警訊

王苾如、張豫立、周月卿

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
2/10	因有黴菌 ( <i>Candida galli</i> ) 汙染，美國FDA警告勿使用SyrSpend SF (批號：15I21-U01-026920、15J26-U05-027457、15J26-U05-027473、15I21-U01-027370、15J19-U05-027406)和SyrSpend SF Grape (批號：15G29-U03-025975、15A05-U03-022765、15A05-U06-023277) 調製藥品。製造商Fagron Inc.同時啟動全國性回收，相關品項僅流通於美國境內。	SyrSpend SF和SyrSpend SF Grape為食用澱粉製成之懸浮液基劑，用於調製口服懸液劑。經查未取得台灣許可證。
2/17	因含量高於標示，Pharmakon Pharmaceuticals主動回收其配製之morphine sulfate 0.5 mg/mL preservative free in 0.9% sodium chloride, 1 mL syringe, CII, for intravenous use (批號：E52418EV11C)，相關品項僅流通於美國境內。	注射含量過高之morphine，可能導致呼吸抑制、昏迷或致死。美國FDA表示已有3名嬰兒因使用該品項發生嚴重不良反應。經查該品項未取得台灣許可證。
2/18	因有可見微粒，Baxter International主動回收1批0.9% Sodium Chloride Irrigation, USP, 500 mL Plastic Pour Bottle solution (批號：G120162)，該品項僅流通於美國境內。	本次回收肇因於Baxter International接獲客戶反應藥品有可見顆粒，經確認為昆蟲。經查該品項未取得台灣許可證。