



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：陳威明 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

109年2月
第30卷第2期

主編：張豫立 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?moid=4117&fid=3421>
編輯：周月卿、何沁沁、王斯郁、周千滢、李婉詩、朱佩欣

版權所有
翻印必究

藥物不良反應

Adverse Drug Reaction

疑似Tigecycline引起凝血功能異常

陳佳慧

案例：Z先生，88歲，因雙側肺炎呼吸喘，合併發燒、低血壓 (BP 52/28 mmHg) 入急診插管治療，隨後轉入加護病房，使用經驗性抗生素meropenem合併teicoplanin。治療三天後仍然效果不彰，胸部X光顯示急性肺水腫與急性呼吸窘迫症 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)，故將teicoplanin改以tigecycline 50 mg q12h加上anidulafungin治療肺炎。兩天後由於痰液培養細菌結果為*Stenotrophomonas maltophilia*，因此將meropenem換成levofloxacin控制病情，然而在tigecycline治療五天後發現fibrinogen由給藥前483 mg/dl，降低至88.5 mg/dl (參考值：238-498 mg/dL)，其餘凝血功能相關檢驗則無明顯變化，由於懷疑為tigecycline引起低纖維蛋白原血症 (hypofibrinogenemia)，因此停用此藥，經三天後fibrinogen回升至207 mg/dl。本案例Naranjo score: 4分，屬「稍有可能」案例。

討論：Tigecycline於2005年美國FDA核准上市，由於其廣效抗菌範圍，尤其是多重抗藥性細菌如methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)、vancomycin resistant enterococci (VRE)、extended spectrum β -lactamase (ESBL)-producing gram-negative bacteria、carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) 等，因此臨床上廣泛使用，其適應症包含複雜性皮膚及

皮膚結構感染、複雜性腹腔內感染症及社區感染性肺炎。值得注意的是美國FDA曾於2010年發佈一則警訊表示，和其他治療相同疾病的抗生素相比，使用tigecycline可能增加病人死亡風險 (4% vs. 3%, 95% CI 0.1-1.2%)，但目前原因尚未確立，建議醫療人員將其保留至無其他合適抗生素時使用。

Tigecycline常見副作用為噁心嘔吐、腹瀉等腸胃道症狀，黃疸、凝血功能異常如低纖維蛋白原血症 (hypofibrinogenemia)、INR上升等為上市後發現之副作用。Fibrinogen是由肝臟細胞製造之可溶性蛋白質，參與凝血反應，半衰期約3-4天。高纖維蛋白原血症 (hyperfibrinogenemia) 通常與全身性發炎、惡性腫瘤有關，而hypofibrinogenemia與肝損傷、嚴重營養不足、大量輸血、或藥物有關。Leng等人回溯性收集50位使用tigecycline病人，排除年齡小於18歲、懷孕、嚴重肝腎功能不全、已知凝血功能異常或大出血與使用tigecycline少於3天。研究結果發現治療期間有46位病人 (92%) fibrinogen下降，平均由463 mg/dL降低至293 mg/dL (36.72%, $p < 0.001$)，約於給藥後3-4天開始下降，其中有6位病人降至小於100 mg/dL，停藥後皆回復正常，aPTT及PT則分別上升平均11.29% ($p = 0.002$) 及6.51% ($p = 0.004$)，D-dimer則不受影響 ($p = 0.960$)，血小板數量亦無影響，僅一名病人於治療期間發生腸胃道出血，fibrinogen的變化與年齡、肝功能、腎功能無關。作者認為使用tigecycline可能導致fibrinogen降低、aPTT和PT延長，因此建議

有出血風險病人臨床使用tigecycline時應監測凝血功能。

目前對於tigecycline引起hypofibrinogenemia及凝血功能異常之機轉不明，有學者提出假設認為其屬於四環黴素結構，可能影響腸胃道製造vitamin K的菌叢或直接影響凝血功能瀑狀徑路 (coagulation cascade)，或是造成IL-6下降導致fibrinogen生合成減少，然而使用此後線抗生素之病人難以排除敗血症本身引起之發炎反應導致凝血功能改變，且tigecycline之劑量是否與影響凝血功能相關亦無充足證據。有個案報告指出若tigecycline引起凝血功能異常時給予vitamin K並無法改善，因此當fibrinogen下降至低於120 mg/dL或有出血時可考慮輸冷凍沉澱品 (cryopre-

cipitate) 治療。

本案例使用tigecycline治療肺炎，曾測得fibrinogen降低至88.5 mg/dl，但無明顯出血現象，懷疑為tigecycline引起hypofibrinogenemia，故將其停藥的三天後fibrinogen逐漸恢復正常，雖此副作用並未列於藥品仿單中，但根據上市後陸續發表之個案報告及回溯性研究，臨床醫療人員應更加留意此副作用。

參考資料：

1. Leng B, Xue YC, Zhang W, et al. A retrospective analysis of the effect of tigecycline on coagulation function. *Chen Pharm Bull.* 2019;67:258-64.
2. Cui N, Cai H, Li Z, et al. Tigecycline-induced coagulopathy: a literature review. *Int J Clin Pharm.* 2019;41:1408-13.

處方討論

Rx Focus

Botulinum Toxin用於預防慢性偏頭痛

黃冠慈

案例：C女士，40歲，體重39 kg，BMI 15.7 kg/m²，有慢性偏頭痛、纖維肌痛症、躁鬱症及腦下垂體腺瘤病史。病人自20歲起即有偏頭痛，近兩年頭痛天數上升至每月約20天；每月會使用自行購買的EVE[®] (ibuprofen/caffeine) 止痛藥15天以上，且此情形已超過三個月。此次因連續三日劇烈頭痛而入院，診斷為慢性偏頭痛急性惡化伴隨止痛藥過度使用。入院前三週於門診有開立急性治療藥物dihydroergotamine (Lesiton[®]) cap 5 mg 1 # bid, etoricoxib (Arcoxia[®]) tab 60 mg 1 # qdprn以及預防性藥物amitriptyline (Trynol[®]) tab 25 mg 1 # qn, valproate (Convulex[®]) cap 300 mg 1 # qn以緩解頭痛，但每週仍有3至4天的頭痛。抽血報告顯示泌乳素濃度過高 (31.57 ng/mL，參考值：1.20-29.93 ng/mL)，其餘檢查均正常。經評估目前治療藥物，藥師依據偏頭痛治療實證建議以肌肉注射A型肉毒桿菌素botulinum toxin

type A (BOTOX[®]) inj 155 U做為預防療法劑量，患者於注射後無不良反應且一週後頭痛症狀改善，出院後於門診追蹤。

討論：根據2016年全球疾病負擔研究 (Global Burden of Disease Study 2016, GBD) 資料統計，偏頭痛造成的失能程度在所有會造成失能的疾病中排名全球第二。不少患者於自行服用急性治療藥物如acetaminophen、含咖啡因成份之止痛藥緩解急性發作後仍有頻繁、持續時間長、高強度的偏頭痛，易導致急性治療藥物過度使用造成藥物過度使用頭痛。根據台灣頭痛學會治療共識，若每月偏頭痛超過4-5次或天數超過每月8天、具急性治療藥物使用禁忌或治療失敗、過度使用急性治療藥物、特殊形式偏頭痛發作如伴隨偏癱性偏頭痛、過長預兆期偏頭痛、偏頭痛腦梗塞者，或已影響生活品質或日常活動，均建議使用預防藥物，其中符合慢性偏頭痛診斷者 (每月頭痛 ≥

15天且其中8天以上屬偏頭痛，持續超過3個月)建議使用之預防藥物有四大類：A型肉毒桿菌素、抗癲癇劑、鈣離子阻斷劑、抗憂鬱劑，其中證據等級最高者為A型肉毒桿菌素(如表)。本案例C女士因過度使用EVE® (ibuprofen/caffeine)導致藥物過度使用頭痛並已發展成慢性偏頭痛，治療上不僅須戒除止痛藥並改用其他成癮性較低的急性治療藥物如dihydroergotamine, prochlorperazine, steroids或ibuprofen以外之NSAIDs以緩解戒藥過程中反彈性頭痛發作之頻率與強度，針對其慢性偏頭痛亦須使用預防藥物來降低頭痛天數，避免再過度使用急性治療藥物。

根據2010年PREEMPT研究評估A型肉毒桿菌素用於慢性偏頭痛之預防療效與安全性大規模研究，總計收錄1,384名18至65歲符合慢性偏頭痛診斷之病患，其中約三分之二曾接受至少一種其他預防藥物治療；三分之二有過度使用急性治療藥物。於為期24週的雙盲階段，將病患隨機分派至治療組或安慰劑組，於第0, 12, 24週肌肉注射A型肉毒桿菌素或安慰劑於額頭、太陽穴、後枕部、肩頸共31處，每處5 U (共155 U)；另可依疼痛位置決定是否額外施打40 U於太陽穴、後枕部或頸部其中8處 (共195 U)。結果顯示：治療後第24週時每月平均偏頭痛天數於治療組與安慰劑組平均減少8.2天與6.6天 ($p<0.001$) 並於第四週即與安慰劑組出現顯著差異 ($p<0.001$)，證實每12週注射一次A型肉毒桿菌素155–195 U可顯著降低偏頭痛天數且四週內見效；而中重度頭痛發生天數、頭痛相關失能程度與生活品質亦較治療前有顯著改善並優於安慰劑組 ($p<0.001$)。研究觀察到藥物引起之不良反應有頸部疼痛 (6.7%)、頸部肌肉無力 (5.5%)、眼瞼下垂 (3.3%)、注射部位疼痛 (3.2%) 等，整體而言不良反應輕微，一般會自行恢復。

預防藥物的選擇以證據等級高、有效、經濟(便宜)、副作用低、順從性高及可同時緩解其他共病為優先考量，而合併兩種以上不同機轉之預防藥物是臨床上常用的方式，可降低單項藥品劑量以減少副作用。本案例C女士之慢性偏頭痛預防藥物選擇上，由於其BMI過低且因腦下

垂體腺瘤而有血中泌乳素過高情形，考量topiramate可能發生厭食、體重減輕；flunarizine可能增加血中泌乳素濃度等副作用，因此此兩種藥物較不適合。Valproic acid與amitriptyline因另可分別緩解C女士之躁鬱症及纖維肌痛症等共病，所以繼續維持門診開立的口服 valproic acid 300 mg qn與amitriptyline 25 mg qn，並於住院期間肌肉注射A型肉毒桿菌素155 U，經一週後頭痛改善遂出院於門診追蹤。A型肉毒桿菌素建議每三個月注射一次，多數病人於注射一至兩個療程後能獲得改善；若施打兩次療程後仍未獲得明顯改善或頭痛天數已大幅減少至不再符合慢性偏頭痛診斷者，均不建議再進行後續療程。健保自109年2月1日起給付A型肉毒桿菌素於慢性偏頭痛之預防治療：凡使用3種以上預防藥物(至少含topiramate)仍治療無效或無法忍受副作用之慢性偏頭痛患者，健保將給付A型肉毒桿菌素每年最多4個療程，每次155 U，相較於以往注射一次需自費約一萬五千元，將大幅提升患者接受預防性治療之意願。

使用A型肉毒桿菌素之不良反應一般在注射後第一週出現，可能引起局部疼痛、發炎、腫脹、出血或瘀青等，然通常為暫時性且可自行緩解。而對於過度使用止痛藥之病患須停止該止痛藥，否則將造成預防效果不佳，並建議病患適度放鬆、作息規律、保持運動與壓力情緒管理，才可達到較佳預防效果。

參考資料：

1. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010;50:921-36.
2. Huang TC, Lai TH, and Taiwan Headache Society TG-SOTHS. Medical treatment guidelines for preventive treatment of migraine. *Acta Neurol Taiwan* 2017;26:33-53.

表、本院慢性偏頭痛預防性治療藥物

藥物種類	建議劑量	證據等級， 推薦等級	常見副作用
A型肉毒桿菌素Botulinum toxin type A	155 U Q3M	A, I	頸部疼痛、頸部肌肉無力、注射部位疼痛
抗癲癇劑 Anti-epileptic drugs			
Topiramate	50-200 mg/d (>100 mg/d副作用發生機率較高)	B, I	肢端麻木、認知障礙、體重減輕
Gabapentin	600-2400 mg/d	C, III	眩暈、嗜睡、運動失調
Levetiracetam	1000-3000 mg/d	C, III	虛弱、嗜睡、躁動
Valproate	300-1500 mg/d	C, III	水腫、肥胖、掉髮
鈣離子阻斷劑Calcium channel blockers			
Flunarizine	5-10 mg/d	B, II	嗜睡、體重增加、錐體束外症候群
抗憂鬱劑 Anti-depressants			
Amitriptyline	10-75 mg/d	C, II	體重增加、疲倦、口乾
Fluoxetine	20-40 mg/d	C, III	失眠、嗜睡、厭食

用藥新警訊

Medication Watch

2020年1月藥物安全警訊

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

許櫻寶、周千滢、張豫立

日期	摘要	說明
01/14	根據安全性臨床試驗，FDA提醒使用減重藥lorcaserin (Belviq®, Belviq® XR) 可能增加罹癌的風險，但目前原因不明且尚無結論，FDA將繼續分析研究數據並持續更新此警訊。	Lorcaserin (Belviq®, Belviq® XR) 為血清素5-HT _{2c} 受體致效劑，藉由選擇性活化作用於位在腦部下視丘負責控制食慾減退的原嗎啡黑色素皮質神經元上的5-HT _{2c} 受體，以增加飽足感並降低食物攝取，適用於成人身體質量指數 (BMI) 過高者於飲食和運動控制後之長期體重輔助管理。根據一為期5年共收納12000位受試者的隨機分配雙盲臨床試驗，使用lorcaserin者相較於安慰劑有較高的罹癌比例，但目前原因不明且尚無結論。FDA提醒醫療人員，開立處方前應先評估患者用藥後的利益風險；FDA則提醒病人，應主動告知是否有增加罹癌風險之可能性以利醫師評估。本院現有品項為Belviq® FC tab 10 mg。
01/28	美國FDA發布警訊，抗精神病藥clozapine (Clozaril®) 引起的便秘，若未處置恐造成嚴重腸道疾病。FDA要求藥品仿單更新相關警語。	抗精神病藥clozapine (Clozaril®) 可產生快速且顯著的鎮靜作用，有效用於治療其他藥物治療失效的思覺失調症病患及降低思覺失調症或情感性分裂症的復發性自殺行為，亦適用於帕金森氏症期間之精神疾病，經標準治療仍無效者。因其抗膽鹼作用，clozaril會伴隨產生不同程度的腸蠕動功能受損，造成便秘到腸阻塞、糞便緊壓以及麻痺性腸阻塞，同類藥中屬clozapine發生率最高，若使用高劑量或併用其它具有抗膽鹼作用或同樣會造成便秘的藥品時更會提高風險，其它常見副作用包括口乾、唾液過多、昏昏欲睡、暈眩、顫抖、視覺模糊等。美國FDA回顧不良事件通報資料庫 (FAERS) 及醫學文獻，發現2006至2016年之間共有10件服用clozapine引起的便秘後進展成嚴重腸道疾病，造成病人住院、須接受外科手術或死亡的案例，其中致死原因包括壞死性腸炎 (necrotizing enterocolitis)、腸缺血 (intestinal ischemia)、腸壞死 (intestinal necrosis)、腸扭轉 (volvulus)。FDA提醒醫療人員，用藥前應評估患者腸道功能，避免併用其它具有抗膽鹼作用的藥品，以免加劇腸蠕動功能受損。應主動告知患者相關風險，服藥期間需監測其排便情形，對於過去有便秘病史或腸阻塞的患者，可視情況給予預防性瀉劑。FDA提醒病人，服藥期間應多攝取水分、蔬果等高纖食物並充分運動以預防便秘。若排便次數低於往常或一週少於三次，或有排便困難情形，應主動告知醫師；若併有噁心、嘔吐、腹脹、腹痛等情形，應立即盡速就醫，但若無醫師指示，切勿擅自停藥，以免病情惡化。本院現有品項為Clozaril® tab 100 mg及Clopine® tab 25 mg。