



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：陳威明 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：李偉強 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

111年4月
第32卷第4期

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

版權所有
翻印必究

消息報導

News Watch

創新打造長青樓智慧藥局 優化調劑作業品質

何沁沁、張豫立

本院新長青樓藥局於111年4月2日正式啟用，負責配發約450床住院病人用藥。為提升藥事作業更有效率、調劑品質，藥學部創新打造長青樓智慧藥局，採用多項智慧型輔助調劑設備，包括智慧亮燈指引調劑檯、自動錠劑配藥機晶片定位系統、藥錠自動檢核機、藥品傳遞智慧管理裝置等。

智慧亮燈指引調劑檯利用掃描藥袋條碼指引藥品儲放位置，自動解鎖開啟抽屜並同時亮燈提示藥品儲存區(如圖1)，藥師不需憑記憶可大幅節省找藥時間，確保正確領藥；系統可紀錄藥品帳務，利用掃描藥品條碼亮燈指引進行補藥或盤點作業，並詳細紀錄調劑過程可減少藥品登載及抄寫錯誤，簡化流程、提升工作效

率。

自動配藥機的補藥作業需由兩位藥師執行填充藥盒及覆核，新型自動錠劑配藥機藥盒導入RFID晶片可自動定位，當藥盒位置錯誤有亮燈閃爍提醒且停止運作，以預防藥盒錯置。此外，搭配藥錠自動檢核機辨識藥品外觀(如圖2)，以電腦自動掃描藥品外觀比對影像資料庫檢核單一劑量藥包，疑義藥包提醒人員再次確認，取代人工覆核，降低人員疲勞負荷，可提升工作效率，使調劑藥包幾近零疏失。

藥學部創新研發藥品傳遞智慧管理裝置，可將藥局配妥之藥品，放置於藥品傳遞箱，每個箱內設置感應器可感測藥品置入，經由電腦管控同步點亮箱體內及箱門指示燈，讓外部領



圖1、智慧調劑檯亮燈指引-抽屜面板及內隔板亮燈

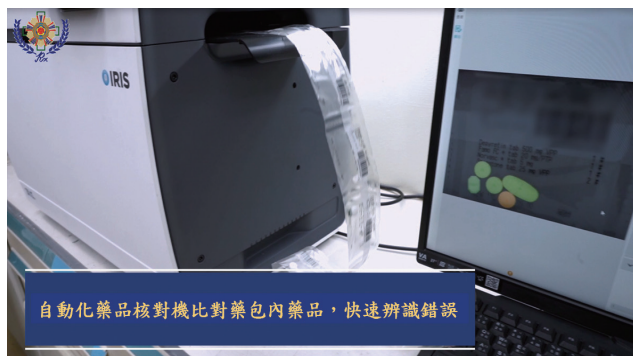


圖2、智慧型藥錠自動檢核機

自動化藥品核對機比對藥包內藥品，快速辨識錯誤

藥人員依箱門亮燈提示，可清楚辨識箱內是否存放待領藥品；箱門需以特定身分卡感測開門，完成取藥後且關閉箱門，指示燈隨即熄滅，若箱門未關妥，則發出警示音提示，以防非工作人員任意取藥。此裝置創新應用智慧裝置輔助指引取藥，提高待領藥品傳送之作業效率，已於111年10月取得中華民國新型專利。

藥物不良反應

Adverse Drug Reaction

疑似Flomoxef引起肝功能異常

張立人

案例：66歲S先生，無任何藥物過敏史。兩年前診斷高血脂，開始使用pitavastatin tab 4 mg QD。本次因泌尿道感染、攝護腺腫大入院治療。給予經驗性抗生素flomoxef inj2 g Q8H，三天後ALT升高到404 U/L (無肝臟疾病，半年前ALT 29 U/L)，便將疑似導致肝損傷的藥品flomoxef換成口服ciprofloxacin tab 500 mg BID與停用pitavastatin，加開silymarin cap 150 mg BID，四天後ALT降至294 U/L。由於感染已控制，病人改為口服ciprofloxacin tab 500 mg BID出院。本案例Naranjo score: 4分，屬「稍有可能」案例。

討論：根據2020 國際醫學科學組織 (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS) 定義，藥物引起的肝損傷 (Drug-induced liver injury, DILI) 為排除其他非藥物之可能性後，(1) $ALT \geq 5x$ ULN 或 (2) $ALP \geq 2x$ ULN 或 (3) $ALT \geq 3x$ ULN 且 $total\ bilirubin \geq 2x$ ULN, ALP無或微幅上升。

藥物造成肝損傷的機轉主要透過抑制肝細胞粒線體製造ATP、產生自由基造成細胞氧化壓力、抑制膽鹽運送蛋白

長青樓藥局導入智慧調劑設備輔助藥師調劑與強化管理藥品，可有效提升作業效率、避免調劑錯誤，提升病人用藥安全。本部亦逐步規劃將智慧調劑設備拓展至全院使用，以提高管理效能。謹此特別感謝陳院長威明及李副院長偉強支持推動相關用藥安全措施。

(bile salt export pump, BSEP) 將膽鹽從血液運至膽管及過度的免疫反應。肝損傷可依R值區分成三種類型，包括肝細胞型、膽汁鬱積型與混合型損傷，如表。RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) 量表可用於評估DILI因果關係，透過肝損傷類型來評估藥品的可疑性，包括不良反應發生的時間、肝指數回復的過程、危險因子、有無病毒性/酒精性肝炎等。可根據加總分數來分類藥物與肝損傷之相關性，3-5分為可能，6-8分為極有可能， ≥ 9 分為非常極有可能。

DILI根據發生率、可預測性與劑量相關性可分兩類：(1) intrinsic DILI：如acetaminophen，超過極量就可預期發生肝損傷；(2) idiosyncratic DILI：大多藥物屬於此類，發生率低、不可預期、與劑量關係小，其中最大宗為抗生素占30-40%，其次是CNS用藥(如抗癲癇藥、抗憂鬱藥)占15-20%。抗生素中以抗結核病藥物 (isoniazid, rifampin及pyrazinamide) 最多，發生率0.1-1%。其次是amoxicillin-clavulanate，其他藥物在不同實驗中案例數相對少，發生率也不盡相同。本案例所投與的flomoxef，根據仿單所示，ALT上升的比例約為0.5%，然因本次病人有併用可能導致肝損傷的pitavastatin又沒做相

關病毒性肝炎檢測，在RUCAM評估為2分，屬「不太可能」案例；而Naranjo score則為4分，屬「稍有可能」案例。

導致DILI可能的風險因子如年齡 (小孩用valproate或老人用isoniazid, amoxicillin-clavulanate, nitrofurantoin容易肝損傷)、性別 (女性用minocycline, methyl dopa, diclofenac容易肝損傷)、使用高親脂性、肝代謝、膽汁排除藥物、本身有肝病、糖尿病、抽菸、喝酒等。一旦發生DILI，確認可疑藥物後，應儘速停藥，如有需要可給予症狀治療。

針對肝損傷的治療藥品臨床試驗較少，規模也較小，常用包括N-acetyl-cysteine (NAC), ursodeoxycholic acid, prednisolone, silymarin, glycyrrhizin和L-carnitine，分述如下。NAC對non-acetaminophen DILI的療效，以TB藥物證據較多。治療藥物引起的DILI整體存活率皆不顯著，但transplant-free survival與post-liver transplant survival使用NAC後都顯著較長，部分專家建議在成人non-acetaminophen DILI可以早期使用NAC治療症狀，常用劑量為600 mg BID。Ursodeoxycholic acid副作用少，可以減少膽汁對膽管細胞的傷害、促進膽汁流動、促進受傷的

肝細胞分泌。在部分研究發現可縮短amoxicillin-clavulanate DILI的病程、可治療TB藥的DILI、對膽汁鬱積的症狀有所改善，常用劑量為250-500 mg TID。Steroids則是對標靶藥物如酪氨酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)、免疫療法 如細胞毒性T淋巴球相關蛋白4抑制劑 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 inhibitor, CTLA4-inhibitor) 導致的免疫相關不良反應較有效果。Silymarin為牛奶薊的成分，具抗自由基效果，副作用小，可以減少TB藥的肝毒性，也被用來治療與預防化療導致的DILI，常用劑量420-600 mg/day。Glycyrrhizin為甘草的成分，在日本常被用來治療藥物疹與慢性肝炎，但僅有部分動物實驗發現對DILI有效，人體療效有待實驗證實。L-carnitine主要針對valproic acid過量造成的L-carnitine缺乏，ATP合成不足導致的肝臟傷害，可以加速肝指數正常化，常用劑量為loading dose 100 mg/kg IV接著50 mg/kg Q8H。

除了停止可疑藥品、給予治療藥物之外，也須避免肝毒性藥物，常見如TB藥、azole類抗黴菌藥、methotrexate、tolvaptan、valproic acid、high dose acetaminophen或是含有特定生物鹼、植物性毒蛋白的中藥，如雷公藤、麻黃、

表、肝損傷類型與常見導致的藥品

肝損傷類型	膽汁鬱積型 (Cholestatic)	混合型 (Mixed)	肝細胞型(Hepatocellular)
定義	$R^* \leq 2$	$2 < R^* < 5$	$R^* \geq 5$
表現	肝細胞受傷、發炎，導致ALT顯著增加	介於兩者之間	膽管堵塞、擴張，ALP顯著增加，bilirubin也可能增加，造成黃疸
常見藥品 (Onset)*	Amoxicillin-clavulanate (短-中)，也可能是肝細胞型 TMP/SMX (短-中)，常伴隨過敏反應 Statins (短-長)	Fluoroquinolones (短) Phenytoin (短-中) Carbamazepine (短-中)	Macrolides (短) 也可能是膽汁型 Nitrofurantoin (短) Minocycline (中-長) Isoniazid (中-長) NSAID (中-長) PPI (短)

* $R = (ALT / ALT ULN) \div (ALP / ALP ULN)$

* Onset時間：短: 3-30天、中: 30-90天、長: >90天

蒼耳子等。本案例中flomoxef雖然造成DILI的比例甚低，但ALT上升幅度大，R值為9.85，屬於肝細胞型損傷，經停藥後，肝功能逐漸恢復。臨床上若遇到類似情境，用藥後ALT、ALP或total bilirubin升高，亦應多加留意是否屬於DILI。

用藥新警訊

Medication Watch

2022年1月藥物安全警訊

表、美國FDA發布藥物安全警訊

許櫻寶、周千澆

日期	摘要	說明
1/12	美國FDA發布警訊，含buprenorphine藥物溶解在口中治療鴉片類藥物成癮或疼痛，恐造成牙科問題，要求藥品仿單應加註相關風險警語，並含服藥期間應如何保持和改善口腔保健之措施。	Buprenorphine屬於 μ 鴉片類部分致效劑和 κ 拮抗劑，與 μ 受體間緩慢而可逆的連結，長時間後可以將鴉片類物質成癮病人的需求降至最低，適用於鴉片類物質成癮之替代療法。美國FDA於2002年核准buprenorphine舌下錠治療鴉片類物質成癮 (opioid use disorder, OUD)，於2015年核准buprenorphine口溶錠治療疼痛。Buprenorphine另有貼片及針劑劑型，但僅舌下錠及口溶錠出現口腔問題。美國FDA回顧不良事件通報資料庫 (FAERS) 及醫學文獻，發現自核准後共有305件以溶解口中方式使用buprenorphine造成牙科問題 (131件視為嚴重程度)，個案平均年齡為42歲，但也有年僅18歲病人受到影響。多數個案為用於鴉片類物質成癮之替代療法，28件為用於疼痛治療。有26件過去並無牙科問題病史，部份個案敘述使用藥物兩週後即出現牙科問題，平均的中位診斷時間大約是開始治療後兩年。在305例中，有113件是有兩顆以上牙齒受到影響，這些牙科問題最常見的治療是拔除牙齒 (71件)，其它個案則是需要根管治療、牙科手術，以及牙冠或植入等治療。美國FDA警告，含buprenorphine藥物溶解在口中可能會引起牙科問題，包括齲齒、牙齒蛀洞、口腔感染和牙齒脫落，可能引發嚴重症狀，即使過去未曾有牙科病史的病人也可能有類似情形。但即使存有上述風險，buprenorphine仍是治療鴉片類物質成癮及止痛的重要用藥，buprenorphine合併諮詢、其它行為治療等方式為治療鴉片類物質成癮最有效的方式之一 (medication-assisted treatments, MAT)，使用buprenorphine的益處明顯大於風險。美國FDA要求所有含buprenorphine並溶解在口腔中的藥品應於仿單中加註關於牙科風險的警語，並含有於服藥期間如何保持和改善口腔保健的措施，包括建議轉診至牙科保健、鼓勵病患服藥期間進行定期牙科檢查，同時應主動告知牙醫師用藥紀錄。美國FDA提醒醫療人員，開立處方前應先詢問口腔健康史，建議治療後轉診至牙科諮詢，說明服用藥物的潛在牙科問題，以及提醒病人在藥物完全溶解後要採取的額外步驟，包括用水溫和漱洗牙齒及牙齦後吞下，另外建議病人至少等待一小時後才可刷牙，以避免對牙齒產生傷害。牙醫師診治服用buprenorphine舌下錠或口溶錠的病人，應進行基礎牙科評估和齲齒風險評估，制定預防齲齒計畫，並鼓勵病人進行定期檢查。美國FDA並呼籲病人切勿未經醫師指示擅自停藥，以免出現戒斷症狀或病情復發，可能再次濫用鴉片類藥物而導致濫用過量和死亡。若有蛀牙等牙科病史，應主動告知醫師，服藥期間進行定期牙科檢查。