基督復臨安息日會醫療財團法人臺安醫院
TAIWAN ADVENTIST HOSPITAL

臺 安 藥 訊

VOL.16, NO.03 101 年 7 月

http://www.tahsda.org.tw/pharmacy/pharmacypaper/

發行人：院長 黃暉庭 編輯：臺安醫院藥劑科藥品資訊組

本期摘要

壹、藥品異動
貳、健保用藥規定新增及修訂條文
參、衛生署公告藥品警訊
肆、專題：藥物引起的皮膚疾病
伍、新進藥品介紹：Imuran®
陸、藥物諮詢 Q & A

壹、藥品異動

一、新增品項

	商品名	代碼	學名	藥廠(貿)	藥理分類/適應症	備註
1	Syntam granules for oral soln 2400 mg	OSYN2	Piracetam 2400 mg	健喬信元	CNS agents-Other psychostimulants and nootropics /1.腦血管障礙及老化所引起的智力障礙可能有效。2.皮質性陣發性抽搐之輔助療法。	院內同成分藥品：NuxiTam 1200 mg tab
2	Subacillin inj 1.5 gm	ISUB	Sulbactam sodium 0.5 gm + Ampicillin sodium 1 gm	永信藥品	Antiinfectives -Combinations of penicillins and enzyme inhibitor /鏈球菌、葡萄球菌、大腸桿菌、克雷氏菌、沙雷氏菌、流行感冒嗜血桿菌、口引口朵陰性變形桿菌屬、檸檬酸菌屬、厭氧性細菌引起之感染症。	複方抗生素，取代單方藥品 Maxtam inj 500 mg
3	Mobicam Tab 15 mg	OMOBI	Meloxicam	寶齡富錦生技	NSAIDs - Oxicams /類風濕性關節炎、骨頭關節炎及僵直性脊椎炎之症狀治療。	取代 Mobic 15 mg
4	Eurogel Plus Silicone gel 20 gm	YEUR	Silicone gel	M-Technologies (France)	醫療器材/矽膠片第一等級鑑別範圍	自費藥品

二、刪除藥品

	商 品 名	代 碼	備 註
1	Parkryl 5 mg	OPAR	庫存用罄關檔，請改以其他類似品項取代。
2	Maxtam inj 500 mg	IMAX	庫存用罄關檔，新進 Subacillin inj 1.5 gm 取代。
3	Mobic 15 mg	OMOB1	以同成分 Mobicam Tab 15 mg 直接替代。
4	Strataderm gel 10 gm	YSTR	庫存用罄關檔，請改以其他類似品項取代。
5	Kinloft 50 mg	OKIN	庫存用罄關檔，請改以同成分藥品 Zoloft 50 mg 取代。

三、更換廠牌者(以下為廠商停產、缺貨暫時替代藥)

	學　名	舊商品名	新商品名	新醫令碼	廠牌
1	Pyridoxine	Pyridoxine (B6) 50 mg	Pyridoxine (B6) 50 mg	**OPYR**	強生化學製藥
2	Dobutamine	DOBUha inj 250 mg/20 mL	Gendobu inj 250 mg/20 mL	**IDOB2**	健亞生技
3	5-Fluorouracil	FLUOROURACIL inj 1000 mg/20 mL	Fluorouracil inj 1000 mg/20 mL	**IFLUO**	Pharmachemie B.V. (海喬)

財團法人藥害救濟基金會鼓勵醫療人員通報藥品療效不等案例，請單位臨床醫師予以協助通報，相關訊息請參閱：
http://moss/SiteDirectory/5110/Lists/Announcements/DispForm.aspx?ID=21

四、更換劑型、包裝者

	學名	舊商品名	新商品名	新醫令碼	廠牌
1	每 mL 含有： Ascorbic acid 100 mg D-Panthenol 5 mg Niacinamid 20 mg Riboflavin 2 mg Pyridoxine 3 mg Tocopherol 1 mg	Multivita inj 2 mL	Multivita inj 5 mL	**IMV5**	優良化學製藥
2	Conjugated Estrogen	Premarin vag cream 42.5 gm	Premarin vag cream 14 gm	**EPRE1**	Wyeth

3. [IPROA] Protamine sulphate 50 mg/5 mL 改變藥品包裝，由小瓶改為安瓿，每安瓿 5 mL，開封後應立即使用。

五、其他

1. 自費疫苗[IPED5] Pediacel (五合一疫苗，自費)因廠商缺貨，庫存用完暫時關檔停用。
   同成分品項：[IPED0] Pediacel (五合一，政府提供) 0.5 mL/dose，符合下列條件可使用
   符合本項疫苗各劑次接種年齡(出生滿 2、4、6 及 18 個月)，並具有中華民國國民身分之學齡前幼童(如為外籍人士，父母任一方需具健保身分或持有居留證)。
2. 自費疫苗[IHAV1] HAVRIX 1440 (成人 A 肝疫苗) 1 mL/dose 因廠商缺貨，庫存用完暫時關檔停用。
   院內尚有同成分品項：[IHAV7] Havrix 720 (小兒 A 肝疫苗) 0.5 mL/dose
   成人如有需要，可一次使用 2 瓶 Havrix 720 替代。
3. 政府提供之 Tamiflu 75 mg 自 4 月 1 日起停止擴大對象使用，醫師處方公費 Tamiflu 時須勾選病人符合的使用條件。
4. 配合本院新增風濕免疫專科，原臨採品項 Imuran 50 mg tab (azathioprine)改列為常備藥品項。

其他新藥異動訊息、藥品外觀查詢，請自行至本院 MOSS 藥局網站查詢：
http://moss/SiteDirectory/5110/

貳、健保用藥規定新增及修訂條文

一、神經系統藥物 Drugs acting on the nervous system

1.1.6.Gabapentin、pregabalin、lidocaine 貼片劑（97/12/1、98/4/1、98/9/1、101/2/1、101/5/1）限使用於帶狀疱疹皮膚病灶後神經痛，並符合下列條件：

1.使用其他止痛劑或非類固醇抗發炎劑（NSAIDs）藥品治療後仍無法控制疼痛或有嚴重副作用者。(97/12/1、98/4/1)

2.Gabapentin 成分口服製劑，限每日最大劑量為 3,600 mg，且日劑量超過 2,400 mg 時，需於病歷記載理由。臨床症狀改善，應逐步調低劑量。 (97/12/1、98/4/1、98/9/1、101/5/1)

3.Lidocaine 貼片劑(限使用 Lidopat Patch)：（略）

4.Pregabalin 口服製劑：（略）

1.2.1.選擇性血清促進素再吸收抑制劑 (SSRI)、血清促進素及正腎上腺素再吸收抑制劑 (SNRI)及其他抗憂鬱劑（fluvoxamine maleate、fluoxetine、 paroxetine、sertraline、venlafaxine、milnacipran、mirtazapine、citalopram、escitalopram、duloxetine、agomelatine 等製劑）：(88/12/1、89/10/1、91/5/1、92/6/1、93/5/1、94/2/1、94/12/1、99/10/1、101/7/1)
使用時病歷上應詳細註明診斷依據及使用理由。

1.3.2.4.Levetiracetam（101/6/1)

1.一般錠劑膠囊劑（如 Keppra Film-Coated Tablets）：（97/1/1、101/6/1)

(1)限用於其他抗癲癇藥物無法有效控制之局部癲癇發作之輔助性治療 (add on therapy) 或作為第二線之單一藥物治療。

(2)十二歲以上青少年與成人病患之肌抽躍性癲癇發作之輔助治療。

2.緩釋錠劑膠囊劑（如 UFree ER 、Nobelin XR：（101/6/1)
限使用於十六歲以上病患之局部癲癇發作之輔助治療。

3.口服液劑（如 Keppra Oral Solution）：(略)

4.注射劑（如 Keppra 濃縮輸注液）：(略)

1.3.4.帕金森氏症治療藥品：(91/11/1、93/2/1、95/9/1、96/9/1、97/7/1、100/6/1、101/6/1)

~~1. Monoamine oxidase B inhibitors（selegiline）於帕金森氏症病人出現功能障礙之前即可使用。~~(刪除)(101/6/1)

1.如病人開始出現功能障礙，在使用 levodopa 之前或同時，得使用一種 dopamine agonist（ropinirole、pramipexole、pergolide、lisuride 及 rotigotine），或 amantadine，或是 levodopa 併用 COMT 抑制劑（entacapone：如 Comtan film-coated tab.）

2.Levodopa＋carbidopa＋entacapone 三合一製劑（如 Stalevo Film-Coated Tablets 150/37.5/200 mg 等 3 品項）：
限用於表現藥效終期運動功能波動現象，以左多巴/多巴脫羧基脢抑制劑無法達到穩定治療效果之巴金森氏症病人。（95/9/1）

3.若已同時使用上述藥物且達高劑量，仍無法達到滿意的 "on" state，或出現運動併發症（如異動症或肌強直），需合併使用多類藥物治療時，應於病歷上詳細記載理由。

4.Rasagiline：(101/6/1)

(1)可單獨使用，每日最高劑量為 1 mg；或與 levodopa 併用，rasagiline 每日最高劑量為 0.5 mg。

(2)本品不得與 levodopa 以外之其他帕金森氏症治療藥品併用。

5.(略)

6.(略)

二、激素及影響內分泌機轉藥物 Hormones & drugs affecting hormonal mechanism

5.6.1 抗骨質再吸收劑（anti- resorptive）(101/3/1、101/5/1)

1.（略）

2.使用規定

(1)限用於停經後婦女（alendronate 及 zoledronate 亦可使用於男性）因骨質疏鬆症（須經 DXA 檢測 BMD 之 T score≦ -2.5SD）引起脊椎或髖部骨折，或因骨質疏少症(osteopenia)(經 DXA 檢測 BMD 之-2.5SD <T score <-1.0SD)引起脊

椎或髖部 2 處或 2 次(含)以上之骨折。(101/5/1)

(2)略

(3)略

5.6.2 Parathyroid hormones and analogues（副甲狀腺素及類似劑）：teriparatide 注射劑限用於

1.~~55 歲以上~~停經後骨質疏鬆婦女。

2.~4.（略）

三、免疫製劑 Immunologic agents

8.2.4.Etanercept (如 Enbrel); adalimumab （如 Humira）; golimumab（如 Simponi）; abatacept（如 Orencia）：(92/3/1、93/8/1、93/9/1、98/3/1、99/2/1、100/12/1、101/1/1、101/6/1)

8.2.4.2.Etanercept (如 Enbrel)； adalimumab（如 Humira）; golimumab（如 Simponi）; abatacept（如 Orencia）(92/3/1、93/8/1、93/9/1、98/3/1、99/2/1、100/12/1、101/1/1、101/6/1)：成人治療部分

1.~5.（略）

◎附表十三：28 處關節疾病活動度 (Disease Activity Score, DAS 28)評估表

◎附表十四：疾病修飾抗風濕病藥物 (DMARDs) 之標準目劑量暨治療劑量之定義

◎附表十五：全民健康保險使用 etanercept；adalimumab；golimumab；abatacept 申請表

8.2.7. Rituximab 注射劑（如 Mabthera）：用於類風濕性關節炎之成人治療部分（97/11/1、99/2/1、101/7/1）

1.給付條件：

(1)限用於曾經接受抗腫瘤壞死因子 (如 etanercept、adalimumab 或 golimumab 等) 治療，但未達療效，或無法耐受的成人活動性類風濕性關節炎患者。(101/7/1)

I. Etanercept、adalimumab 或 golimumab 的療效：經治療後評估 DAS28 總積分下降程度大於等於(≧)1.2，或 DAS28 總積分小於 3.2 者。(101/7/1)

II.無法耐受的定義：無法忍受 etanercept、adalimumab 或 golimumab 治療的副作用。(101/7/1)

(2)需與 methotrexate 併用（但對 methotrexate 過敏，或 methotrexate 引起嚴重血球低下、肝毒性及其它嚴重副作用者除外）。

(3)給予重複療程之時機：

I. 與前次治療相隔 24 週或以上，且

II.符合下列給藥時機規定： DAS28 總積分 ≧ 3.2，或與前次接受 rituximab 治療後第 21 週比較，DAS28 總積分上升 ≧ 0.6。

(4)每次療程為靜脈注射 500 毫克～1,000 毫克，兩週後相同劑量再注射一次，共注射兩次。

2.~4.（略）。

四、抗癌瘤藥物 Antineoplastics drugs

9.31. Sunitinib（如 Sutent）：(98/2/1、98/5/1、99/1 /1、99/ 2 /1、101/5/1)

1.腸胃道間質腫瘤：(略)

2.晚期腎細胞癌：(略)

3.進展性，無法切除或轉移性分化良好之胰臟神經內分泌腫瘤的成人病患，須同時符合下列條件：(101/5/1)

(1)符合 WHO 2010 分類方式之 G1 or G2 胰臟神經內分泌瘤。

(2)於一年內影像檢查證實有明顯惡化者。

(3)不可合併使用 somatostain analogue、化學治療或相關標靶藥物。

經事前專案審查核准後使用，且需每 3 個月評估一次。

9.37. Bevacizumab (如 Avastin)：（100/6/1）(101/05/1)附表九之十

1. 轉移性大腸或直腸癌：

(1)Bevacizumab 與含有 irinotecan/ 5-fluorouracil/ leucovorin 或 5-fluorouracil/ leucovorin 的化學療法合併使用，作為轉移性大腸或直腸癌患者的第一線治療。

(2)使用總療程以 24 週為上限。

2. 惡性神經膠質瘤(WHO 第 4 級) - 神經膠母細胞瘤：

單獨使用可用於治療曾接受標準放射線治療且含 temozolomide 在內之化學藥物治療失敗之多型性神經膠母細胞瘤(Glioblastoma multiforme)復發之成人患者。(101/05/1)

本藥須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 12 週為限，再次申請必須提出客觀證據（如：影像學）證實無惡化，才可繼續使用。

五、抗微生物劑 Antimicrobial agents

10.7.1.1.全身性抗疱疹病毒劑

1.Acyclovir：(略)

2.Famciclovir；valaciclovir：(100/7/1、101/5/1)

使用本類製劑應以下列條件為限：

(1)~(6)（略）。

(7)骨髓移植術後病患得依下列規定用於預防復發性生殖器疱疹：(101/5/1)

A.限接受異體骨髓移植病患。

B.接受高劑量化療或全身放射治療 (TBI) 前一天至移植術後第 30 天為止。

3. Acyclovir、famciclovir 及 valaciclovir 除上述特別規定外，使用療程原則以 10 天為限，口服、注射劑及外用藥膏擇一使用，不得合併使用。（95/6/1、100/7/1、101/5/1）

六、眼科製劑 Ophthalmic preparations

14.9.2.Ranibizumab (如 Lucentis 10mg/mL solution for injection) (100/1/1、101/5/1)(附表二十九)

1.限用於 50 歲以上血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變(AMD)。（101/5/1）

2.限眼科專科醫師使用。

3.限病眼最佳矯正視力於 0.05~0.5 之間。

4.須經事前審查核准後使用，申請時需檢附一個月內有效之 fluorescein angiography (FAG)，Optical coherence tomography (OCT)，矯正視力及眼底彩色照片。若有需要排除多足型脈絡膜血管病變型黃斑部病變（polypoidal choroidal vasculopathy, PCV）之疑慮時，須執行並於申請時檢附 indocyanone green angiography (ICG)。

5.限定每眼每年使用不得超過 3 次，使用期限為 2 年。

6.必須排除下列情況：

(1)已產生黃斑部結痂者。

(2)血管新生型 AMD 進展至視網膜下纖維化或 advanced geographic atrophy 者反應不佳。

(3)經確認為多足型脈絡膜血管病變型黃斑部病變(PCV)。

(4)高度近視，類血管狀破裂症(angioid streaks)，或其他非 AMD 所造成視網膜中央窩（fovea）下之脈絡膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)。（101/5/1）

註：文字底下畫線部分為本次「全民健康保險藥品給付規定」增訂條文；文字中畫線部分為本次「全民健康保險藥品給付規定」刪除條文

參、衛生署公告藥品警訊

日期	標題	內容
101/06/06	有關含bevacizumab成分藥品之用藥安全資訊	衛生署核准bevacizumab (Avastin®)之適應症為癌症治療，經由靜脈注射給藥。目前有部分臨床醫師以仿單標示外方式使用該藥品於老年黃斑部病變(AMD)病人。經由眼球內注射給予bevacizumab用以治療AMD之長期安全性資料，目前仍不足，根據近期完成之一項比較年齡相關性黃斑部病變治療試驗研究之兩年完整報告，使用Avastin®於治療AMD之風險尚無法評估，必須有其他臨床試驗結果之完整報告後，才能進一步評估Avastin®用於治療AMD之長期安全性。
101/06/26	食品藥物管理管理局說明含 meprobamate 成分藥品之用藥安全資訊	歐洲醫藥管理局(EMA)近日發布含meprobamate成分藥品之用藥安全資訊，根據2012年該藥品之整體性臨床效益與風險評估報告，其臨床效益未能超過風險，根據該藥品之安全性及實際臨床使用療效資料評估結果，病人於正常情形下使用含meprobamate成分藥品可能增加嚴重甚至可能致死之不良反應風險，且該藥品具較狹窄的治療劑量範圍，易導致非蓄意性之劑量過高，增加上述嚴重不良反應之風險，尤其是年長之服藥者；另，少數病人對該藥品具有成癮性，長期使用後，突然停藥可能導致嚴重甚至致命性之副作用。基於考量該藥品之臨床治療效益有限，因此決定暫時停止販售所有含meprobamate成分之口服劑型藥品，直到有更進一步的證據顯示其臨床效益高於風險。

詳細內容，請自行至本院 MOSS 臺安醫院入口網站右側的”藥品資訊公告(含藥品異動)”專區查詢：http://moss/SiteDirectory/5110/DocLib1/Forms/AllItems.aspx

肆、專題

藥物引起的皮膚疾病

廖清瑩 藥師

摘譯自： Valerie Clinard and Jennifer D. Smith. Drug-induced Skin Disorders. US Pharmacist 2012

一、前言

藥物不良反應（adverse drug reactions, ADR）是重要的健康議題，病人服藥後的 ADR 發生率是 0.1-1%。住院病人因 ADR 而死亡的比率為 0.3%。皮膚是人體最大面積的器官，所以服藥後皮膚黏膜是最常受到影響的部位。藥物引起的皮疹中約有 2%是屬於世界衛生組織（World Health Organization, WHO）所定義的嚴重不良反應。藥物引起皮膚症狀的作用機制，大多不明確，有可能同時涉及免疫和非免疫作用。增加藥物引起過敏反應的風險因子是，1.分子量大於 4,000 道爾頓（Dalton, Da），如胰島素、促紅血球生成素；2.非人類來源的蛋白質或大分子的多胜肽（polypeptides），如 streptokinase、牛或豬的胰島素、嵌合的或鼠源的單株抗體；3.會和載體蛋白形成完整抗原的藥物，如 penicillins 和 sulfonamides。

藥物引起的皮膚疾病，可分為急性和慢性的。急性症狀，包括紅斑反應、蕁麻疹、血管神經性水腫、過敏性休克、固定性藥物疹、過敏症候群、史蒂芬強生症候群、毒性表皮壞死溶解症、warfarin 引起的皮膚壞死、血管炎、類血清疾病反應、急性廣泛的發疹樣

膿疱症以及光敏感反應。慢性症狀，包括藥物性狼瘡、藥物性痤瘡和皮膚色素的變化。

二、藥物引起的急性皮膚反應

1.紅斑反應（erythematous reactions）

紅斑反應是皮膚最常見的ADR。紅斑的出現通常是第四型延遲性細胞媒介過敏反應。不良反應一般出現在用藥後的 4-14 天，停藥後症狀仍可能持續 1-2 天。若重複用藥，不良反應的發生可能會更迅速。

病灶通常出現在軀幹或上肢，多為對稱性的紅斑或丘疹，有時伴有搔癢感。患者可能會有輕微的發燒，但黏膜細胞一般不會受損。

可能造成這類反應的藥物，包括 penicillins、cephalosporins、sulfonamides、anticonvulsants and allopurinol（見表一）。初步的治療原則是先停藥，但若藥物因治療的需要無法停止使用，除非有更嚴重 ADR 出現，否則仍可考慮繼續使用。一般在停藥 7-14 後，症狀可以完全消除。當然外用類固醇、全身性的類固醇或抗組織胺也可以考慮使用。皮疹出現後的 48 小時應小心監測，以確保沒有更嚴重的併發症或反應出現。這類皮膚反應也常出現於病毒感染、細菌毒素釋放、急性移植物對抗宿主疾病（acute graft-versus-host disease）和川崎氏症（Kawasaki disease）。

2.蕁麻疹、血管神經性水腫和過敏性休克（urticaria、angioedema and anaphylaxis）

蕁麻疹是一種急性且短暫的反應，有時也稱為過敏性的皮膚反應。它的特點是搔癢的單形性紅斑以及水腫性丘疹和斑塊。症狀的表現是快速的，有時幾分鐘內就會出現病灶。丘疹和斑塊持續的時間可從數個小時到 24 小時，新的病灶可能會持續出現。相對的，血管神經性水腫會影響到真皮層以及皮下組織，在臉部、口頰黏膜、舌頭和咽喉會出現蒼白或粉紅色的腫脹。過敏性休克會惡化蕁麻疹和血管神經性水腫，同時會影響身體系統，進而導致休克而死亡。蕁麻疹、血管神經性水腫和過敏性休克可能是免疫球蛋白 E（IgE）所媒介的第一型過敏反應或者是經由組織胺或其它發炎因子所引起的過敏反應。停止用藥是首要步驟，在急性期也可以考慮使用抗組織胺、全身性類固醇和腎上腺素。

許多藥物可能會引起蕁麻疹和血管神經性水腫（見表一）。過敏反應的例子，包括顯影劑、鴉片類藥物引起的蕁麻疹和 vancomycin 引起的紅人症（red man syndrome）。

3.固定性藥物疹（fixed-drug eruptions）

它的特點是搔癢、紅腫，病灶處可能會出現水泡或進一步發展成斑塊，而有灼熱或刺痛感。不良反應可發生於身體任何部位，甚至是黏膜細胞。不良反應通常出現在用藥後的數分鐘到數天，一般在幾天內就會消失，但反應引起的色素沈著可能會持續數個月。停藥是主要的治療方法，若重複用藥（見表一），不良反應會在身體同一部位出現。目前仍不清楚可能引起的作用機制。

4.藥物過敏症候群（drug hypersensitivity syndrome）

此症候群又稱為伴隨嗜伊性白血球增多全身過敏反應（drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS）。患者會出現發燒、淋巴結腫大的廣泛性全身紅斑，同時許多器官組織會受到影響。DRESS 常發生於非洲人種，如果未做適當的處置會有致命性的危險。紅疹和發燒通常是最常見的初始症狀，紅疹會先出現於臉部、軀幹上半部和四肢，有時甚至會造成臉部水腫。約 50%的病人會出現嗜伊性白血球增加、轉氨酶（aminotransferase）、鹼性磷酸酶（alkaline phosphatase）和膽紅素（bilirubin）數值上昇，嚴重肝炎常是造成死亡的原因。DRESS 通常出現在服藥後的 1-6 星期。

會引起 DRESS 的藥物可見表一。使用抗癲癇藥物的病人發生 DRESS 的比率是 1/1,000 到 1/10,000。最重要的治療措施是立刻停用造成 DRESS 的可能藥物，但是病程在停藥後仍可能持續著。皮膚的病灶可用外用類固醇進行治療，當心臟和肺部受到影響時，必需考慮使用全身性的類固醇。類固醇慢慢降低劑量的過程要很小心謹慎，以免病情復發，若突然停止類固醇的使用或減量太快，往往會造成 DRESS 立即惡化。DRESS 通常在停止使用致病藥物後會慢慢改善，但是症狀通常可以長達數週，甚至數月之久，這是 DRESS

與其它藥物過敏最大不同之處。

5.史蒂芬強生症候群（Stevens-Johnson syndrome, SJS）和毒性表皮壞死溶解症（toxic epidermal necrolysis, TEN）

SJS 和 TEN 雖然罕見，但是一旦發生往往會危及生命。高達 70%的 SJS 和 TEN 是因藥物所造成。SJS 的發生率大約是每年每百萬人 1-7.1 例，TEN 則約為每年每百萬人 0.4-1.2 例。風險最大的是有愛滋病的病人。

SJS 和 TEN 屬於嚴重的皮膚黏膜反應，目前認為 SJS 和 TEN 主要是激發免疫反應所造成。若受影響的皮膚占體表面積的 10%以下，稱之為 SJS；超過 30%稱為 TEN；若介於 10%-30%之間，則稱為“SJS/TEN overlap syndrome”。

因為 SJS 和 TEN 均為非常嚴重的藥物不良反應，所以許多研究已證實有 HLA-B*1502 基因的漢民族與使用 carbamazepine 發生 SJS 具高度相關性，而 HLA-B*5801 基因表現則和 allopurinol 引起的 SJS 具關連性。

SJS 和 TEN 會在用藥後的 4 週內出現，有些個案甚至在停藥後出現病灶。初始症狀常常是輕微的發燒、喉嚨痛和眼睛刺痛，1-2 天後才開始出現明顯的皮膚疹和黏膜損傷。一開始的皮膚病灶只是邊界不鮮明的紅斑，伴有紫黑色斑，然後擴散到全身變成大面積的紅斑，甚至造成表皮壞死。SJS 和 TEN 的特點是 Nikolsky 徵候（皮膚出現的水泡輕輕一推會往旁邊擴散，造成表皮和真皮分離）。八成以上的患者，黏膜（口腔、結膜、鼻腔、腸胃道、呼吸道或生殖系統）會受到侵蝕。而且病患極易出現體液流失、血壓下降、電解質不平衡和細菌感染等嚴重併發症。SJS 的死亡率為 5-10%，而 TEN 的死亡率則高達 30%以上。盡早停用任何可能的藥物是重要的，治療多採支持性療法，類固醇或其他藥物的使用，目前仍有爭議，未有共識。

會引起 SJS 或 TEN 的藥物，超過百種以上，表一是發生頻率較高的藥物。

6.Warfarin 引起的皮膚壞死（warfarin-induced skin necrosis）

Warfarin 引起的皮膚壞死是一種罕見但嚴重的併發症，通常發生於用藥後的 3-5 天，發生率約為 1/10,000。紅色的斑塊會發展成出血性水泡，形成潰瘍，甚至壞死。在剛開始使用 warfarin 時，protein C 下降的比凝血因子來得快，而 protein C 具抑制凝血的功能，因此 protein C 的下降會造成體內變成高凝集的狀態（hypercoagulable state）。而 warfarin 引起的皮膚壞死，一般發生在高凝集狀態最高點的時候。處理原則是先停用 warfarin，並給予 vitamin k 或新鮮冷凍血漿（fresh frozen plasma）；heparin 則持續使用。

7.藥物引起的血管炎（drug-induced vasculitis, DIV）

藥物引起血管發炎的作用機制仍不明確。病人可能會出現明顯的紫斑病變或斑塊丘疹。病灶處也可能會形成潰瘍、結節、出血性水泡或雷諾氏病（Raynaud's disease），同時會侵犯多個器官。血管炎通常出現在開始用藥後的 7-12 天，停用可能的藥物（見表一）可以迅速獲得改善，若是嚴重的個案可考慮使用類固醇或免疫抑劑。

8.類血清疾病反應（serum sickness-like reactions）

其主要表現是發燒、皮疹、關節疼痛和淋巴結腫大，一般發生在用藥後的 1-3 週內。據估計使用 cefaclor 的兒童，每 2,000 人中就有 1 人會發生此不良反應。此外，minocycline、penicillins 和 propranolol 也會引起類血清疾病反應。停用引起不良反應的藥物（見表一）是必要的，症狀嚴重的個案，全身性類固醇的治療可能需要 5 天以上才行。

9.急性廣泛的發疹樣膿疱症（acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP）

AGEP 的病因雖然可能是病毒或汞中毒所造成，但九成以上的個案是因為藥物引起的。AGEP 的特點是發燒和瀰漫性紅斑（diffuse erythema），皮疹常會有灼熱及搔癢感。患者可能會有顯著的臉部水腫、手部脹腫以及黏膜侵犯。非毛囊性的小膿疱會出現在水腫的紅斑中。病灶會持續 1-2 週，膿疱消失後會看到表皮脫屑的現象。治療包括停藥，使用外用類固醇、抗組織胺或全身性類固醇。

10.光敏感反應（photosensitivity）

光敏感反應可能是原發性的，也可能是內源性的光敏劑（photosensitizers）或外源的藥物造成。光敏感反應可分為光過敏性（photoallergic）或光毒性（phototoxic）反應，部分藥物會同時產生這兩類型反應。

臨床表現上，光毒性反應是常見而且往往可預見。藥物因吸收陽光中的紫外線 A（UVA）而引起光毒性反應。光毒性反應的特點是迅速的燒灼感。臨床上，患者先會有嚴重的曬傷，接著是色素沈著。光毒性反應只出現在陽光曝曬的皮膚上。光敏感性指甲分離症（photo-onycholysis）和喀紫質症（pseudoporphyria）是少見的光毒性反應。光過敏性反應是因陽光中的 UVA 活化了藥物結構，而形成光化合體與體內蛋白質形成抗原，進而引發皮膚的過敏反應。此反應可能出現在陽光曝曬或未受陽光曝曬的皮膚上。不像光毒性反應的快速，光過敏性反應可能會延遲至日曬後 24-72 小時。光過敏性反應可以是急性、亞急性或是慢性的皮膚炎。

相當多的藥物會有光敏感反應（見表一）。治療包括停藥以及避免陽光日曬。某些情況下可以使用外用類固醇和抗組織胺。使用防曬隔離霜來阻隔 UVA 和 UVB 也是非常重要的，但是對某些患者來說，防曬隔離霜反而會引起光敏感反應。

三、藥物引起的慢性皮膚反應

1.藥物性狼瘡（drug-induced lupus, DIL）

DIL 並不常見，美國每年的病例約在 15,000 到 30,000 之間。雖然已有幾種假說，推論 DIL 的作用機制，但是致病機轉仍不清楚。根據不同的藥物特性以及臨床證據，與紅斑性狼瘡相關的藥物可分為高風險、中等風險、低風險和尚未進行風險分類的（見表一）。

DIL 主要的臨床表現是關節痛、肌肉痛、關節炎、發燒、全身無力、食慾不振和體重減輕等。某些藥物會出現肝功能異常、肋膜炎和皮膚徵候。皮膚徵候除了 quinidine 有 39%的發生率以及 hydralazine 有 10-34%的發生率外，DIL 很少有典型的蝶形紅斑出現。DIL 的病程可以是急性的，但常常是緩慢且漸進的發展，時間可長達數月之久。但若重複用藥，大部分病患會在 1-2 天內復發。

亞急性皮膚紅斑狼瘡（subacute cutaneous lupus erythematosus, SCLE）也是一種 DIL，主要和血壓藥（calcium channel blockers、ACE inhibitors、beta-blockers 和 thiazide 利尿劑）、 HMGCoA reductase inhibitors、口服抗黴菌藥（terbinafine、griseofulvin）、抗憂鬱藥（bupropion）和 tumor necrosis factor (TNF) inhibitors （etanercept、infliximab、adalimumab）的使用有關連。藥物引起的 SCLE 和原發性的紅斑狼瘡有相似的臨床表現以及血清變化，皮膚光照部位會出現環狀或丘疹鱗屑形式的皮疹。

相較於全身性紅斑狼瘡（systemic lupus erythematosus, SLE）易發生於育齡婦女，DIL 的發生年齡層較長而且男女比率相等。同時研究發現乙醯化代謝緩慢者（slow drug acetylators），DIL 的發生率較高。因為 DIL 的發生是可逆的，所以臨床通常不會因藥物有引起狼瘡的風險而避免使用。DIL 在停藥後多會自動恢復，但仍有些患者需要使用到全身性類固醇和免疫抑制劑。

2.藥物性痤瘡（drug-induced acne）

藥物性痤瘡約占藥物引起皮膚不良反應的 1%。膿疱多出現於臉部和軀幹上半部，粉刺並不常見於此不良反應。痤瘡一般在用藥後的 1-3 週出現。引起痤瘡的藥物種類不同（見表一），甚至是治療氣喘所使用的吸入性類固醇也會引起痤瘡。可以使用外用的痤瘡治療劑進行治療，但通常只要停藥就可解決。

3.藥物性皮膚色素變化（drug-induced pigmentary changes）

不同的藥物可能藉由不同的作用機轉，導致皮膚色素改變，包括加強黑色素（melanin）的生成、藥物或其代謝物的沈積或光毒性造成發炎後的色素沈澱。色素變化容易出現在陽光曝曬過的部位。常引起色素沈著、色素減退和脫色素的藥物可見表一。皮膚色素的改變一般可隨時間恢復原狀，但少數病人會是永久性的改變。

表一、藥物引起皮膚不良反應的類型

類型	常見藥物
急性反應	
紅斑反應	Penicillins、cephalosporins、sulfonamides、anticonvulsants、allopurinol
蕁麻疹、血管神經性水腫和過敏性休克	NSAIDs、antimicrobials、anticancer drugs、ACE inhibitors、corticosteroids
固定性藥物疹	Tetracyclines、barbiturates、sulfonamides、codeine、carbamazepine、acetaminophen、NSAIDs
藥物過敏症候群	Allopurinol、sulfonamides、anticonvulsants (barbiturates、phenytoin、carbamazepine、lamotrigine) 、dapsone、minocycline、gold salts
史蒂芬強生症候群和毒性表皮壞死溶解症	Antibacterial sulfonamides、anticonvulsants、oxicam NSAIDs、allopurinol、nevirapine
Warfarin 引起的皮膚壞死	Warfarin
藥物引起的血管炎	Allopurinol、NSAIDs、cimetidine、penicillin、cephalosporins、fluoroquinolones、sulfonamides、hydantoin、propylthiouracil、minocycline、isotretinoin、methotrexate、colony-stimulating factors (drugs from almost every class have been implicated)
類血清疾病反應	Cefaclor、minocycline、penicillins、propranolol
急性廣泛的發疹樣膿疱症	Aminopenicillins、macrolides、quinolones、diltiazem、antimalarials
光敏感反應	光毒性反應: quinolones、amiodarone、psoralens、methotrexate、voriconazole、furosemide、tetracyclines、sulfonamides、coal tar、NSAIDs、antineoplastic agents 光過敏性反應: sulfonamides、sulfonylureas、thiazides、NSAIDs、chloroquine、carbamazepine、fluoroquinolones、phenothiazine、fibrates、statins、ACE inhibitors、calcium channel blockers、anticancer agents、topical treatments (antiseptics、sunscreen、cosmetics)
慢性反應	
藥物性狼瘡	Procainamide and hydralazine (高危險)；quinidine (中等危險); isoniazid、methyldopa、minocycline、chlorpromazine (低危險)；TNF inhibitors (尚未進行風險分類)
藥物性痤瘡	Corticosteroids、androgenic hormones、some anticonvulsants、isoniazid、lithium、oral contraceptives、azathioprine、EGFR inhibitors、inhaled corticosteroids
藥物性皮膚色素變化	色素沈著：minocycline、antimalarials、amiodarone、oral contraceptives、imipramine、anticancer drugs、NSAIDs 色素減退：topical tretinoin、corticosteroids 脫色素：monobenzyl ether of hydroquinone；contact with catechols、phenols、quinones

ACE：angiotensin-converting enzyme；EGFR：epidermal growth factor receptor；NSAIDs：nonsteroidal anti-inflammatory drugs

四、結論

雖然不是所有的皮膚反應都是藥物造成的，但重要的是醫護人員能了解各種藥物引起

皮膚疾病的特點。患者出現皮疹或皮膚損傷後，應完整評估可能引起的原因。若知道病因，應進行治療和病患教育（詳見表二）。反應變化應詳實記錄，如果是因為藥物過敏而造成的，患者應被告知，避免進一步的接觸。臨床使用不能因為藥物會引起皮膚不良反應而否決它的治療效益，重點是醫師要確保處方用藥的安全性，尤其是曾經歷皮膚不良反應的病人。

表二、藥物引起皮膚不良反應的處置

● 停用引起不良反應的藥物
● 提供支持性照護和症狀緩和治療，包括使用外用類固醇、抗組織胺、全身性類固醇和防曬隔離霜
● 血管神經性水腫或過敏性休克，可以考慮使用腎上腺素、全身性類固醇、抗組織胺或吸入性的氣管擴張劑
● 嚴重的不良反應，應提供支持性照護、監測生命徵象和穩定病患
● 衛教患者如何去避免不良反應的發生（尤其是藥物造成的過敏反應）
● 告知病人防曬的重要性

伍、新進藥品介紹

Imuran® (移護寧錠)

一、劑型與劑量

Imuran 為口服錠劑，每錠含 azathioprine 50 mg。

二、適應症

腎臟移植手術防止排斥作用的輔助療法、全身性紅斑狼瘡、重度類風濕關節炎、急慢性白血病。

三、作用機制

確切的作用方式仍不明，一些可能的機轉如下：

-釋放 6-mercaptopurine (6-MP)作為嘌呤的抗代謝物。

-可能因烷化而阻擋-SH 基。

-抑制許多核酸生成的路徑，因此防止與免疫反應有關細胞的增生。

-藉由併入嘌呤的硫類似物而損害 DNA。

由於這些機轉，imuran 可能在治療數周或數月後才有明顯療效。

四、用法用量

-一般而言，起始劑量範圍為 1-3 mg/kg/day，並依據臨床反應及血液耐受性，在此劑量範圍內做適度調整。

-當出現明顯治療反應，應考慮將維持劑量降至能維持此反應的最低劑量。若患者的狀況在 3 個月內沒有改善，應考慮停用 imuran。

-所需的維持劑量可能從低於1 mg/kg/day到3 mg/kg/day，視臨床治療症狀和病人個體反應(包括血液的耐受性)斟酌之。

-僅有有限的 imuran 用於老年患者的經驗。雖然現有資料並未顯示接受 imuran 治療的老年患者副作用發生率會較其他患者高，仍建議以劑量範圍的下限給藥。

-特別應注意監測血液反應，並將維持劑量降至維持臨床反應所需的最低劑量。

五、警告

-使用 imuran 的最初 8 個星期中，建議最少每星期一次血液計量或血小板數量測量。高劑

量下或有嚴重腎臟/肝臟機能不全時更應多做測量。後可視情況逐漸減少測量頻率。建議每個月做完整的血液計量或者至少間隔不要超過 3 個月。

-先天性缺乏 thiopurine 甲基轉移酶(TPMT)患者,可能對 imuran 的骨髓抑制作用非常敏感，而隨著 imuran 的開始治療則易於發展為快速骨髓抑制。若同時併用會抑制 TPMP 的藥物如 olsalalazine、mesalazine 或 sulphasalazine 時可能會使情況惡化。且有 6-MP 併用其他細胞毒性藥物的報告指出，降低 TPMT 活性與次發性血癌及脊髓發育不全可能有關。

-曾被預示腎功能不全者可能增加 imuran 的毒性，但對照組的研究結果並沒有支持前面的推論。

-肝功能不良的病人投予 imuran 期間應注意，並且應定期完成血球計數及肝功能的試驗。

六、不良反應

-感染：接受 azathioprine 且併用其他免疫抑制劑的移植患者的病毒、黴菌及細菌感染。

-血液與淋巴系統疾病：骨髓功能抑制、白血球減少、血小板減少。

-免疫系統：過敏反應。

-腸胃疾患：噁心。

七、藥物交互作用

-Allopurinol、oxipurinol、thiopurinol 會抑制 xanthine oxidase 的活性，而減少生物活性物 6-thioinosinic acid 轉變成生物不活性物 6-thiouric acid。因此當 allopurinol、oxipurinol、thiopurinol 和 6-MP 或 imuran 合用時，應將 6-MP 和 imuran 的劑量減為原劑量的 1/4。

- Imuran 會加強去極化劑 succinylcholine 神經肌肉阻斷作用;但會減弱去極化劑 tubocuraine 的阻斷效果。

-當投予 imuran 會發生抑制 warfarin 抗凝血的作用。

-伴隨細胞毒素投予或有骨髓抑制作用的藥物，如 penicillamine 應避免。在 imuran 和 co-trimoxazole 之間，有爭議性的交互臨床報告，致使嚴重的血液異常。

-曾有暗示 cimetidine 及 indomethacin 骨髓抑制作用可能伴隨 imuran 的投予而增進。

陸、藥物諮詢 Q & A

Q. 骨質疏鬆注射藥物保骼麗和骨力強比較差異？

A.

	保骼麗注射劑 Prolia® (denosumab)	骨力強注射劑 Aclasta® (zoledronic acid)
適應症	治療有骨折高風險性之停經後婦女骨質疏鬆症	停經後婦女的骨質疏鬆症、骨佩吉特氏病(Paget’s disease of bone)
劑量用法	60 mg/1 mL 皮下注射 6 個月 1 次	5 mg/100 mL 靜脈輸注大於 15 分鐘 1 年 1 次
機轉	RANKL 是一種對蝕骨細胞之形成極為重要的可溶性蛋白。Prolia 可阻止 RANKL 活化其接受體 RANK，遏阻 RANKL/RANK 間的交互作用而抑制蝕骨細胞的形成，降低溶蝕作用。	屬於雙磷酸鹽類化合物，蝕骨細胞骨質再吸收作用抑制劑。
副作用	低血鈣、皮疹、顎骨壞死、背痛、四肢疼痛、伺機性感染。	低血鈣、關節痛、肌痛、類流感疾病、發燒、頭痛、蕁麻疹、顎骨壞死。
自費價格	約 7700 元	約 16000 元

本期結束