



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：張聖原

主編：藥劑部

編輯：藥劑部臨床藥學組

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2091

創刊：94 年 3 月 15 日

101 年 3 月第 85 期

本期專題

1. 疑似Piperacillin, Tazobactam引起Stevens-Johnson Syndrome之案例探討
2. 藥物諮詢：BOTOX®用於膀胱過動症該如何給藥？
3. 藥名易混淆案例討論：Sevikar®與 Sevina®
4. 藥物安全資訊

疑似 Piperacillin, Tazobactam 引起 Stevens-Johnson Syndrome 之案例探討

撰稿：張慶名藥師；校稿：李佳利科主任

壹、前言

史蒂文生強生症候群（Stevens-Johnson syndrome, SJS）是一種少見的黏膜皮膚疾病，會造成黏膜和皮膚的傷害、黏膜糜爛潰瘍，嚴重時會造成死亡。藥物是引起SJS的主要因素，目前已知有超過一百種藥物被發現與發病有關，其他引發的因素則包括感染、惡性腫瘤、環境毒素及自體免疫系統疾病¹。

本文報告一個疑似piperacillin/tazobactam引起Stevens-Johnson Syndrome之案例，並探討此疾病的臨床特性及治療方式。

貳、案例簡介

個案黃女士，年齡71歲，因呼吸短促於100/02/18由家屬陪同來院急診。急診科醫師診斷為慢性呼吸道阻塞、肺炎、及泌尿道感染，於2/18 PM 02:22入住加護中心，並於處方中使用 Cefuroxime sodium® inj.(cefuroxime sodium 750 mg/vial) 1 vial q8h治療。

2/23病人因發燒照會感染科醫師，感染科醫師會診結果建議加開抗生素Taro® (piperacillin sodium 4 gm, tazobactam sodium 0.5 gm) 1 vial q8h，病人用藥紀錄詳如表一。2/28 PM 10:30病人身上出現一些紅疹，冰敷患處並減少蓋被，3/1 AM 04:00病人體溫為38.8度，全身多處紅疹，陰部及背部多處水泡，醫師表示先投予Panacal® inj. (diphenhydramine 30mg/mL) 1 amp，並停用Taro®；改用其它抗生素Mepem® inj (meropenem trihydrate 250 mg/vial) 2 vial q6h。3/2照會皮膚科醫師，會診建議給予治療用藥Compesolon® (prednisolone 5 mg/tablet) 4# PO tid, Denosin® (desloratadine 5 mg/tablet) 1# PO qd, Uburn® cream (silver sulfadiazine 10 mg/gm) 50 gm/bot topical use bid，並緊密照顧。

3/2 pm 18:00護理師發現病人雙手、腹胸背及大腿部位脫皮及有水泡。醫師使用Pethidine® inj (meperidine 50mg/mL/amp) 1 amp IVD bid，並使用無菌紗布包覆吸收滲出液。醫療人員在家屬探訪時說明病人情況，並表示協助辦理藥害救濟後續相關事宜。

3/6病人軀幹前後、雙手上臂、大腿處破皮仍存在，上半身至手掌，下半身到膝蓋以上未有新的水泡產生，持續使用無菌燙傷紗布包覆。3/7 AM 10:25，病人身上水泡及脫皮處有部份結痂，皮膚狀況較穩定未有新的脫皮和水泡產生。

表一、病人用藥紀錄 (patient drug profile)

藥物品項	劑量	日期				
		2/18		2/23		3/1
Quicran® (ranitidine)	150 mg 1# PO bid	→				→
Cartil® (diltiazem)	30 mg 1# PO q12h	→				→
Plavix® (clopidogrel)	75 mg 1# PO qd	→				→
Lanoxin® (digoxin)	0.25 mg 0.5# PO qd	→				→
Kascoal® (dimethicone)	40mg 1# PO qid	→				→
Kascoal® (dimethicone)	40mg 1# PO qid	→				→
Normabrain®(piracetam)	800mg 1#PO tid	→				→
Flucil® (acetylcysteine) 100mg/2.5gm/pkg	1pkg PO tid	→				→
Tinten® (paracetamol)	500 mg 1# PO qid	→				→
Thoin® (theophylline)	125 mg 1# PO qid	→				→
Cefuroxime sodium® inj. (cefuroxime 750mg/vial)	1vial IV q8h	→				→
Taro® inj (piperacillin 4gm, tazobactam 0.5gm/vial)	1vial q8h			→		→

參、討論

一、Stevens-Johnson Syndrome的症狀、病因

SJS是1922年由兒科醫師Stevens和Johnson所報告的2個兒童案例，出現發燒、糜爛性舌炎、眼炎而命名。SJS症候群的特性是黏膜腐蝕，在紅斑或紫斑上廣佈小水泡；病人的嘴巴、眼睛、皮膚、生殖道、咽、呼吸道也可能受影響。若波及眼睛，產生結膜炎或眼色素層炎，可能導致結痂和眼盲。SJS開始發生時（前1~3天）通常以非特異性徵狀出現，如咳嗽、疼痛、頭痛和輕微發燒，接著紅疹橫越臉、軀幹及散播到其他部位。紅疹會在眼、口、鼻腔、陰道形成水泡，黏膜發炎，患者也許會發燒和倦怠，可能變成肺炎、關節痛，嚴重者，眼睛可能失明。

SJS主要是藥物誘發的反應，發生的症狀可定義為涵蓋皮膚和最少2處黏膜發炎的疾病。許多研究者會以表皮受損的面積多寡來定義SJS及毒性表皮溶解症(Toxic epidermal necrolysis, TEN)，若皮膚脫落面積低於體表面積的10%則為SJS，死亡率約為5-18%；若脫落面積高於體表面積的30%則為TEN，死亡率為30%；若介於這兩者之間，屬於混合症狀²。

二、Taro[®] inj (piperacillin sodium 4gm, tazobactam sodium 0.5gm) 引起SJS

Taro[®] inj用來治療對piperacillin/tazobactam有感受性的菌株所引起之中至嚴重程度感染。通常成人每日總劑量為12g/1.5g至16g/2.0g，每6~8時給藥，血中半衰期由0.7到1.2小時不等，視感染嚴重的程度來調整劑量。

在住院處方治療前期時，病人並沒有特別的不良反應發生，而在使用Taro[®] inj 5天後，才出現皮膚上的不良反應。文獻報告指出，使用piperacillin, tazobactam的病人出現皮膚異常的不良反應有4.2%，造成SJS的機率小於1%⁴⁻⁶。當醫師停用Taro[®]，改以其他抗生素治療與支持性照顧後，皮膚的不良反應逐漸改善。此外，依據Naranjo不良反應評估表，本案例評估分數是7分，Taro[®] inj 極有可能是引起SJS的原因。

Naranjo score		是	否	不知	得分
1	以前是否有關於此種不良反應確定的研究報告？	1	0	0	1
2	此種不良反應是否發生於服藥之後？	2	-1	0	2
3	當停藥或服用此藥之解藥，不良反應是否減輕？	1	0	0	1
4	停藥一段時間再重新服用此藥,同樣的不良反應是否再度發生？	2	-1	0	0
5	有沒有其他原因(此藥物以外)可以引起同樣之不良反應？	-1	2	0	2
6	當給予安慰劑時，此項不良反應是否會再度發生？	-1	1	0	0
7	此藥物的血中濃度是否達到中毒劑量？	1	0	0	0
8	對此病人而言，藥物劑量與不良反應的程度是否成正向關係？	1	0	0	0
9	病人過去對同樣或類似藥物是否也產生同樣的不良反應？	1	0	0	0
10	此項不良反應是否有客觀的證據證明是藥品引起的？	1	0	0	1
總分					7
判斷屬於下列何者：極有可能					
<input type="checkbox"/> A.≤ 0分：存疑 <input type="checkbox"/> B.1-4分：可能 <input checked="" type="checkbox"/> C.5-8分：極有可能 <input type="checkbox"/> D.≥ 9分：確定					

三、Stevens-Johnson Syndrome的治療

- (一) 停用可疑的藥物：接觸致病藥物的時間越長，死亡的風險越高，越早把致病藥物停用會有較佳的預後^{3,5}。
- (二) 大多數可能的藥物在第一次給藥跟發生SJS/TEN間隔1~4週，可參考給藥紀錄，或已知可能導致SJS的藥物，以確認可能致病的來源³。
- (三) 支持性照顧：包含傷口照顧、體液與電解值平衡、營養補充、眼部照護、疼痛控制等支持性照顧^{3,5}。
- (四) 輔助治療：
 1. 全身性類固醇藥物：使用prednisone 2 mg/kg，持續4到7天⁵。
 2. 靜脈注射伽馬球蛋白（intravenous gammaglobulin, IVIG）：建議可以早期使用大劑量免疫球蛋白，劑量為1 g/kg，連續給予3天⁵。

肆、結論

史帝文生強生症候群雖不常見，但卻是高致命的疾病。雖然藥物是可能引起SJS發病主要原因，但也有其他非藥物所引起的可能。對於可能引起SJS的藥物或因子須儘早停用或移除，並且給予完善的支持性照顧，才能使病人有更好的預後。

為避免再度發生不良反應，對於病人需進行衛教，教導病人就醫時，應清楚告訴醫師及相關醫療人員，以減少再發生的可能性。

伍、參考資料

1. 戎家恆、丘國洲。史帝文生強生症候群一病例報告。J. Family Dent. 2010; 5(1): 50-56。
2. 曾美容。Stevens-Johnson syndrome的探討。藥學雜誌，2007；23(2):39-47。
3. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Orphanet Journal of Rare Diseases 2010, 5:39.
4. Taro[®] inj (piperacillin sodium 4gm, tazobactam sodium 0.5gm)中文仿單。
5. UpToDate online 17.1. Accessed March, 2012.

藥物諮詢：BOTOX® 用於膀胱過動症該如何給藥？

撰稿：張碧娟藥師；校稿：李佳利科主任

壹、前言

膀胱主要是受到交感神經與副交感神經的控制，當膀胱內尿量增加到一定程度時，膀胱壁的感覺神經會產生神經衝動傳入中樞神經，而有脹尿感及尿意。排尿時是經由副交感神經使膀胱收縮，同時尿道括約肌放鬆。膀胱過動症患者，其膀胱在尿液儲存過程中，還未達正常要排尿的容量時，就發生了無法抑制的收縮，使得病人會有頻尿、夜尿、急尿，甚至會有急迫性尿失禁現象。

一般治療方式以行為治療、藥物治療、電刺激，以及手術療法。藥物治療以抗膽鹼藥物為主。Botulinum toxin A (Botox®)經FDA核准，使用於神經性尿失禁，藥物注射在膀胱壁上，藉由阻斷神經傳導，可抑制膀胱不自主收縮，對於嚴重的神經性尿失禁是一個新的選擇，效果可維持9個月以上¹。

病人為48歲男性，自96年起一直在本院治療攝護腺肥大症（Benign prostatic hyperplasia, BPH），最近3個月頻尿（每1~1.5小時）及排尿困難，住院診斷為慢性間質性膀胱炎及無張力型膀胱障礙，醫師決定使用intra-bladder botox injection 治療。

貳、藥品介紹

一、Botox® (botulinum toxin)保妥適乾粉注射劑

Botulinum toxin 藉由與運動神經末梢上之受體結合，進入神經末梢，並抑制乙醯膽素之釋放，而阻斷神經肌肉傳導。當肌肉注射治療劑量時，產生局部化學性去神經化之肌肉麻痺作用。當肌肉呈化學性去神經化時，它會萎縮而且可能接合處發展出乙醯膽素受體。肌肉無力為可逆性，因神經可再生出並使肌肉再神經化。對於肌肉的麻痺作用，用於降低與眼瞼痙攣有關之過度、不正常收縮。當注射於頸部肌肉，本品可舒緩痙攣性斜視的症狀，如減少頭部的扭轉角度，減少肩部的高度，降低肥大肌肉之體積及強度，和減少疼痛。

本藥每一小瓶含有 100 單位呈血球凝集素複合體之 A 型肉毒桿菌毒素、0.5 mg 人類血清白蛋白，以及 0.9 mg 氯化鈉²。

二、衛生署核准適應症

眼瞼痙攣、半面痙攣、局部肌肉痙攣症、斜視、痙攣性斜頸、小兒腦性麻痺引起之肌肉痙攣。上臉部皺紋（皺眉紋、抬頭紋、魚尾紋）、原發性腋窩多汗症。成人中風後之手臂痙攣³。

參、諮詢回覆

一、Botox®用於膀胱過動症的稀釋及使用方式

每一小瓶含有 100 單位之 A 型肉毒桿菌毒素，以不含防腐劑 0.9% Normal Saline 6mL 溶解混合均勻，再以 10 mL 針筒抽取 4 mL 溶解後的藥品，加入 6 mL 0.9% Normal Saline 變成 10 mL 內含 67 Unit (6.7 Unit/mL) Botulinum toxin⁴。

使用時以可彎曲的膀胱鏡，施打在以食鹽水濕潤過的膀胱逼尿肌上，施打時以約 1 cm 距離於膀胱逼尿肌上 10-20 點上，每次施打 1 mL，總劑量 100 Unit 至 300 Unit，再次治療須間隔 6-12 個月^{5,6}。

二、使用注意事項

- (一) 調配後需於冰箱 2-8°C 冷藏，且在 4 小時之內注射。氣泡或劇烈振搖會導至藥品變性，因此稀釋時必須緩慢注入稀釋劑且輕輕搖動即可，稀釋後之藥品為無色澄清溶液，不可有顆粒狀物質。
- (二) 藥物不良反應包括眼瞼下垂、複視、吞嚥困難、尿滯留等，主要是藥物擴散到鄰近之肌肉或組織而受影響。
- (三) 與 aminoglycosides 或其他神經肌肉阻斷劑併用會有加強作用，對於神經肌肉相關疾患，如重症肌無力須小心使用¹。

肆、參考資料

1. Micromedex 2.0: Botulinum toxin type A. Accessed August, 2011.
2. Botox®藥品中文仿單
3. 中央健保局健保用藥品項查詢 Available at <http://www.nhi.gov.tw/> Accessed August, 2011
4. White WM, Pickens RB, Doggweiler R, et al: Short-term efficacy of botulinum toxin A for refractory overactive bladder in the elderly population. J Urol 2008; 180(6):2522-2526
5. Product Information: BOTOX® intramuscular intradetrusor intradermal injection powder for solution, onabotulinumtoxinA intramuscular intradetrusor intradermal injection powder for solution. Allergan, Inc. (per Manufacturer), Irvine, CA, 2011.
6. UpToDate online 17.1. Accessed August, 2011.

藥名易混淆案例討論：Sevikar[®]與 Sevina[®]

撰稿：郭小瑄藥師；校稿：李佳利科主任

壹、易混淆案例

Sevikar[®]與 Sevina[®]，此兩種藥物的藥名前4個字母相同，本院設置的藥品代碼相近，容易導致醫師處方點選及藥師調劑時產生混淆。



貳、討論

Sevikar[®]是由兩種降血壓藥組成的複方藥品，成分包括 olmesartan（屬於 selective AT1 type Angiotensin II Antagonist），及 amlodipine（屬於 Calcium channel blocker），這個藥品適用於以 amlodipine 或 olmesartan 單方無法獲得血壓有效控制的病人。衛生署核准的適應症為「治療高血壓，此複方藥品不適合用於起始治療」。

Sevina[®]為一種三階段雌性激素及黃體素製劑，在停經婦女可作為補充或替代卵巢內生的雌性激素，可減少婦女因雌性激素缺乏所產生症狀或使之完全消失，亦可防止停經後婦女之骨質流失。衛生署核准的適應症為「雌性激素不足所引起之諸症狀，和預防更年期婦女骨質流失」。

此兩種藥物在本院的藥品代碼：Sevikar[®]代碼為 OSEVI2，Sevina[®]代碼為 OSEVI1，目前電腦處方為明顯區分兩者，在 Sevina[®]的英文藥名中間加上「荷爾蒙」三個字，和 Sevika[®]作區別。醫師處方或藥師調劑時皆須仔細辨識藥名，以避免「藥名相似」之用藥疏失發生。

表一、Sevikar[®]和 Sevina[®]之對照

藥品代碼	OSEVI2	OSEVI1
商品名	Sevikar [®] (舒脈康膜衣錠)	Sevina [®] (詩維娜)
成分及含量	AmLodipine 5 mg / Olmesartan 20 mg	藍色錠- Estradiol 2 mg 白色錠- Estradiol 2 mg / Norethisterone 1 mg 橘色錠- Estradiol 1 mg
外觀	白色圓形錠(C73)	藍色圓形錠共 12 錠(SYG280) 白色圓形錠共 10 錠(SYG281) 橘色圓形錠共 6 錠(SYG282)
藥物作用	降血壓劑	賀爾蒙製劑
藥品照片		

藥物安全資訊

撰稿：張婉珍藥師；校稿：楊淑瑜組主任

壹、Boceprevir (Victrelis®)與 ritonavir-boosted 蛋白酶抑制劑會產生交互作用

美國 FDA 發表一項聲明指出，治療 C 型肝炎的蛋白酶抑制劑 (protease inhibitors) boceprevir (Victrelis®)，會與多種治療人類免疫不全病毒 (HIV) 蛋白酶抑制劑 (如 atazanavir, lopinavir, darunavir) 產生交互作用，降低這些藥物的療效¹。

醫療專業人員應注意同時使用這兩類藥物的病人，監測他們抗 C 型肝炎與 HIV 的病毒血清反應¹。

貳、PPI 類藥品，可能提高病人發生與困難梭狀桿菌 Clostridium difficile 有關之下痢 (Clostridium difficile – Associated Diarrhea, CDAD) 風險

美國 FDA 發佈有關氫離子幫浦抑制劑 (proton pump inhibitors, PPIs) 之用藥安全警訊，根據美國藥品不良反應通報及文獻資料，發現使用 PPI 類藥品，可能提高病人發生與 Clostridium difficile 有關之下痢 (Clostridium difficile – Associated Diarrhea, CDAD) 風險，其症狀如嚴重水瀉、腹痛、發燒或可能發展成較嚴重的腸道症狀，且腹瀉常不會改善。因此提醒醫療人員注意，如果病人有水瀉不止的症狀且正在服用 PPI，就可能要懷疑是 CDAD。目前美國 FDA 官方正在與廠商研擬於仿單內加註「CDAD 風險」之訊息²。

醫療專業人員應該事先提醒病人，服用 PPI 後如果有水瀉不止的症狀，請立即回診。衛生署食品藥物管理局正著手收集國內、外相關藥物安全資料，考慮是否請廠商修改仿單³。

參、參考資料

1. Food and Drug Administration. MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. Safety Information. FDA Drug Safety Communication: Victrelis (boceprevir) and Ritonavir-Boosted Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitor Drugs: Drug Safety Communication - Drug Interactions. Available at <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm291144.htm?source=govdelivery> Accessed Feb, 2012.
2. Food and Drug Administration. MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. Safety Information. FDA Drug Safety Communication: Proton Pump Inhibitors (PPIs) - Drug Safety Communication: Clostridium Difficile-Associated Diarrhea (CDAD) Can be Associated With Stomach Acid Drugs. Available at <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm290838.htm?source=govdelivery> Accessed Feb, 2012.

3. 行政院衛生署藥物不良反應通報系統。最新消息。食品藥物管理管理局提醒氫離子幫浦抑制劑藥品可能增加病人發生「困難梭狀芽孢桿菌有關之下痢」風險。Available at <http://adr.doh.gov.tw/default.asp> Accessed Feb, 2012.