



創刊：94年3月15日  
97年9月第43期

# 臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：彭瑞鵬

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：羅雅貞

地址：台北市大同區鄭州路145號

電話：(02)2555-3000 轉 2144

本期題目：

疑似 phenytoin 引起之藥品不良反應案例報告

## 疑似 phenytoin 引起之藥品不良反應案例報告

撰稿：陳瑞瑜藥師；校稿：官玫秀總藥師、曾啟廷主任

### 壹、前言

歷年來藥品不良反應通報案例中，影響神經系統的藥品一直都是佔最大宗；其中 phenytoin 在 95 年通報的可疑藥品中更是排行第二。<sup>1</sup> 由此可知身為醫療從業人員，對於 phenytoin 在臨床上的使用的確需要更加留意。

Phenytoin 為一廣被使用的抗癲癇藥物，作用機轉為在去極化的過程中抑制鈉離子及鈣離子的內流，以穩定細胞膜。FDA 核准之適應症有治療或預防神經手術中或後發生的癲癇、泛發性強直-陣攣型發作 (generalized tonic-clonic seizures) 及複雜性局部發作、癲癇重積狀態 (status epilepticus)。臨床治療需注意事項為：(1) 應避免飲酒，一般在酗酒急性期會使 phenytoin 血中濃度增加，慢性酗酒則會使其血中濃度降低；(2) 避免驟然停藥，因可能誘發癲癇重積狀態；(3) 糖尿病患者的血糖可能升高，因 phenytoin 會誘導胰島素的阻抗性；(4) 若發生皮膚情形務必立刻停藥，例如疹子為剝落型 (exfoliative)、紫斑狀 (purpuric)、水泡性 (bullous) 時，或懷疑有紅斑性狼瘡或 Stevens-Johnson syndrome，則請勿再使用此藥；(5) 由於本藥由肝臟代謝，肝功能不全患者需小心使用；(6) 本藥為高蛋白結合藥物，故與其他會和蛋白結合的藥物併用時，會使本藥血中濃度升高；(7) 懷孕分級為 D，有導致畸型胎之危險性。<sup>2</sup>

Phenytoin用於成人的劑量，在治療一般癲癇方面口服給予起始劑量100mg tid，維持劑量為100mg tid-qid 或200 mg tid；若用於癲癇重積狀態則注射給予起始劑量為10-15 mg/kg，維持劑量為100mg，每6至8小時一次。<sup>2</sup> Phenytoin最常見的副作用與劑量有關，包括眼球震顫、運動失調、昏睡，高劑量可導致知覺和認知的改變；慢性副作用為牙齦增生、多毛症；罕見但嚴重的副作用為Stevens-Johnson syndrome、表皮溶解壞死（toxic epidermal necrolysis）。另靜脈注射常見的副作用有低血壓、心跳過慢、血栓靜脈炎（thrombophlebitis）。<sup>3</sup>

本文將介紹兩個案例，其發生的不良反應經評估皆極有可能是由 phenytoin 所引起。

## 貳、案例介紹

### 一、病例一

病人為 35 歲的男性，無藥物過敏史。在 96 年 4 月 21 日因為癲癇發作被送到急診，來院時病人抱怨頭暈、全身無力。醫生診斷為癲癇，並立刻給予 phenytoin（Aleviatin<sup>®</sup>）250mg 4 Amp 溶於 Normal saline 1 bottle，輸注速率約為 50mg/min；另開立 clonazepam（Rivotril<sup>®</sup>）0.5mg tid 兩天。5 月 1 日時病人至急診，主訴自 4 月 26 日起伸展左手肘時會痛，同時注射 phenytoin 的部位變硬且顏色變深；此時醫師診斷為左手臂之血栓靜脈炎，處方 fexofenadine（Allegra<sup>®</sup>）60mg bid, nicametate（Euclidan<sup>®</sup>）50mg tid。

### （一）討論

Phenytoin 本身為弱酸，溶解度略低，故其注射液中加入 40% propylene glycol 與 10% alcohol，將 PH 值調整至接近 12，但卻因此可能導致在靜脈注射時，造成血管收縮及血管栓塞的情形。本案例以靜脈注射 phenytoin，文獻報導就提到，無論在注射時有沒有發生滲漏（extravasation）的情形，都有可能對注射部位附近的軟組織造成刺激，甚至有發炎的現象，這樣的刺激小至產生輕微的觸痛感，較嚴重的可能產生較大面積的壞死、脫皮和 purple glove syndrome。<sup>4,5</sup>

本案例經評估藥品不良反應型態屬於 B 類（該藥品在一般治療劑量正常服用時，產生非已知藥理作用的其他副作用），嚴重程度屬於中度（需治療、導致住院或延長住院時間至少一天）。Nanranjo score 評估如下：

	是	否	不知	給分
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. 此種不良反應是否於服藥之後發生？	+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（此藥品以外）可以引起同樣的不良反應？	-1	+2	0	2
6. 當給予安慰劑時，此項不良反應是否也會再度發生？	-1	+1	0	0
7. 此藥品的血中濃度是否達到中毒劑量？	+1	0	0	0
8. 對此病人而言，藥品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品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？	+1	0	0	1

總分為7分，研判**極有可能**為phenytoin引起之血栓靜脈炎。

## （二）結論

過去曾有案例以皮下注射 hyaluronidase 來處理滲漏的情形，由於 hyaluronidase 是一種酵素，可分解人體結締組織的 hyaluronic acid，以降低滲漏液的局部濃度，減輕對組織的傷害。另有文獻指出，將傷處抬高與熱敷有助於改善可能產生的腫脹；局部給予 nitroglycerin 亦可能緩解血管痙攣和腫脹的情形。有報告提到 50mg/min 的輸注速率，對無動脈粥狀硬化等心血管疾病的患者是安全的，然而靜脈注射給予本藥時的輸注速率需小於多少？才可以避免滲漏或對軟組織的傷害，仍未成定論。<sup>5,6</sup>

醫療人員在給藥時需特別注意注射部位有無腫脹、瘀青的情形，在不良反應發生時才能迅速適當的處置，將傷害降到最低。

## 二、病例二

患者為 51 歲的女性，身高 155cm，體重 61 kg，過去有吸煙及喝酒的習慣，有多年高血壓及糖尿病的病史，目前有藥物控制。病患在 94 年 5 月 14 日時因腦內動脈瘤破裂而進行開顱手術，6 月 21 日時因皮膚搔癢至門診就醫，醫師處方 fexofenadine (Allegra®) 60mg bid；23 日病人在吃完海鮮後又再度起疹子，至當地診所就醫後皮膚仍然有嚴重的紅疹產生，且有發高燒的情形，故病人至急診就醫，主訴為皮膚搔癢、發燒及口腔內潰瘍；經醫師診斷為懷疑術後預防癲癇的藥物 phenytoin 引起的 drug fever 及 Stevens-Johnson syndrome，建議入院治療。在住院的過程中，紅色的丘疹佈滿了病人的軀幹、四肢、脖子，同時伴隨著顏面水腫與高燒，另外口腔內有著許多白色的膿包；會診皮膚科後診斷為 drug hypersensitivity syndrome，經過治療漸漸好轉，在 7 月 16 日時出院。

## (一) 討論

一般抗癲癇藥物的副作用分為兩類，第一類為與劑量相關之皮膚及非皮膚的反應，在停藥後即不再發生；另一類則為 anticonvulsant hypersensitivity syndrome (AHS)，為藥物的副作用牽涉到多重器官，而與劑量不相關的反應，主要特徵為高燒、多型性紅斑、淋巴球病變、肝炎及嗜酸性白血球過多。除此之外，AHS 臨床的表徵也可能出現臉部水腫、肌炎、腎炎等。若是藥物不良反應牽涉到肝臟或表皮溶解壞死，致死率從 5%-50% 不等。

本藥的 phenytoin hypersensitivity syndrome (PHS) 通常在三週到三個月間發生，而機轉仍不明朗，目前僅認為 phenytoin 可能是直接扮演抗原 (antigen) 的角色，或間接的作為半抗原 (hapten)，以誘導抗體的產生；有些研究則認為，患者因缺乏 epoxide hydrolase，所以無法代謝 arene oxides (phenytoin 的代謝物)，而造成 PHS。需注意的是，由於 Phenobarbital, carbamazepine, 及 phenytoin 因有相同的代謝途徑，病患若有 PHS 病史，同時亦會對這類抗癲癇藥物有交叉過敏反應 (cross-sensitivity)。<sup>7</sup>

案例二病患在開顱術後使用 phenytoin 以預防癲癇的發生，當時其他併用的藥物之後仍斷續使用，故排除其他藥物造成不良反應的可能性。觀察病人的檢驗數據 (附表二)，發現在住院期間的 AST 值曾升高至 273、ALT 值升高至 337，病人的肝酵素 (liver enzyme) 高於正常值；另方面患者的 eosinophil 升高至 16.4%，顯示有過敏反應。

附表二、案例二生化檢驗數據

項目 / 日期	5/14	5/15	5/23	6/26	6/29	7/11
WBC (4.5-10 k/uL)	8.71	15.99	13.71	9.89	18.99	14.82
Eosinophil (0-3 %)	4.5	0	4.2	<b>8.4</b>	<b>8</b>	<b>16.4</b>
AST (8-38 U/L)				<b>273</b>	<b>84</b>	
ALT (4-44 U/L)	40			<b>283</b>	<b>337</b>	
Creatinine (0.6-1.3mg/dL)	0.7			0.8	0.6	0.8

依文獻建議，本案例應先停用造成不良反應的可疑藥物，同時治療不良反應的症狀和表徵，也可以考慮使用類固醇；必要時使用其他替代藥物治療原有疾病。本案例中，醫師即停用 phenytoin，亦暫不使用其他抗癲癇藥物；投予類固醇 (methylprednisolone) 及抗組織胺藥物 fexofenadine (Allegra®) 治療過敏的症狀；另外做好皮膚清潔工作以避免皮膚感染。<sup>8</sup>

本個案經評估藥品不良反應型態屬於 B 類，嚴重程度屬於重度 (導致死亡、危及生命、需加護病房治療或需七天以上才能復原、造成永久性殘疾或先天性畸形)。Nanranjo score 評估如下：

	是	否	不知	給分
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.此種不良反應是否於服藥之後發生？	+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（此藥品以外）可以引起同樣的不良反應？	-1	+2	0	2
6.當給予安慰劑時，此項不良反應是否也會再度發生？	-1	+1	0	0
7.此藥品的血中濃度是否達到中毒劑量？	+1	0	0	0
8.對此病人而言，藥品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品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？	+1	0	0	1

總分為7分，研判**極有可能**為phenytoin引起之phenytoin hypersensitivity syndrome。

## （二）結論

由於 AHS 可能造成極高的致死率，故醫療人員應能迅速的辨明其表徵，即早做後續的治療；同時也要特別注意 Phenobarbital, carbamazepine, 及 phenytoin 之間的 cross-sensitivity，避免不必要的傷害。

## 參、參考資料

1. 行政院衛生署藥品不良反應通報系統：ADR 資料統計 <http://adr.doh.gov.tw/default.asp>
2. Micromedex®
3. UpToDate®-Phenytoin: Drug information.
4. Prod Info Phenytoin Sodium Injection, USP, 2002.
5. Edwards JJ, Bosek V. Extravasation Injury of the Upper Extremity by Intravenous Phenytoin. *Anesth Analg* 2002; 94:672-673
6. Sokol DK, Dahlmann A, Dunn DW. Hyaluronidase treatment for intravenous phenytoin extravasation. *J Child Neurol* 1998; 13:246-247.
7. Marik PE: Phenytoin Hypersensitivity Syndrome Presenting as Multi-System Organ Failure. *The Internet Journal of Emergency and Intensive Care Medicine* 1997.
8. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 6th ed. (2005).

附表一 案例二用藥紀錄表

	5/14	5/17	5/21	5/26	5/27	6/1	6/3	6/25	6/26	6/27	6/28	6/29	6/30	7/1	7/2	7/3	7/4	7/5	7/6	7/7	7/8	7/9	7/10	7/11	7/12	7/13	7/14	7/15	7/16	
phenytoin 200mg bid ac				改100mg tid																										
amlodipine 5mg qd																														
captopril 12.5mg bid				改2.5mg tid																										
glimepiride 1mg qdac																														
fexofenadine 60mg bid																														
methylprednisolone 40mg inj. q12h										q8h	q6h					q8h		q12h	qd											
diphenhydramine 30mg inj. bid																														
acetaminophen 500mg tid																														
cephalexin 500mg q6h																														
azatadine 1mg bid																														
zolpidem 10mg hs																														
MgO 250mg tid																														
Actrapid 6u tidac																														
Monotard 10 9pm																														
azulen 2mg qid																														
Lederscon 1# tid																														
triazolam 0.125mg hs																														
prednisolone 5mg bid																														
sennoside 40mg hs																														
gentamicin 120mg inj. q12h																														
cefazolin 1g q6h																														
cefmetazole 0.5mg inj. 2 vial																														