

臺北市立聯合醫院

藥劑部藥訊

第四期 六月號 2005.06

發行人 譚延輝 編輯 廖宜立

地 址：臺北市大安區仁愛路4段10號 電話：(02)23252200

(Tpech Pharmacy Newsletter)

藥物不良反應通報系統之重要性仁愛院區藥劑科楊瑛碧

No drug is 100% safe for all people in all circumstances

✂ 序：

藥物不良反應(Adverse drug reactions, ADRs)工作小組將於94.06.19、06.26、07.03對全院醫療相關人員舉行三場ADR的研討會，屆時希望大家踴躍參加。基於用藥安全的理念，良好的藥物不良反應通報系統有助於醫療品質的提升，更何況此項業務乃評鑑之重點項目，若能執行徹底還有加分的可能。因此筆者認為有必要藉此刊物(市醫藥訊 Tpech Pharmacy Newsletter, TPN)，透過市醫內網電子報方式作全院的再加強宣導。

⑥ 前言：由疾病管理至藥物管理間，一連串的問題是環環相扣著，因為藥物相關問題(Drugrelated problems, DRPs)衍生出來無數的藥物不良反應，導致病人住院或延長病人住院時間、造成永久性殘疾或先天性畸形、或需作處置以防止永久性傷害、危及生命、甚至死亡等等，所有產生的各種藥物不良反應事件(Adverse drug events, ADEs)，無疑是在提醒醫療相關人員重視用藥的安全。因此如何發揮藥物最佳的療效、進而提升醫療品質及病患的生活品質(quality of life, QOL)，將病人傷害降到最低，以節省國家醫療資源，都是我們應該重視的。臨床醫療相關人員(含醫師、

藥師、護理師、放射診斷師、營養師--等等)更應發揮專業知識從事良好的醫療照顧，以確保病患用藥安全性、合理性、有效性及經濟性，使病患獲得最好的治療，進而獲得最佳的生活品質。

⑥ 藥物不良反應通報系統之重要性：

1. 所有與drug-induced disorders有關的文獻報告指出，以用藥疏失(medication error)居首位，至少有>80%的案例產生。

2. 1998年發表於JAMA，收集39個前瞻性研究，經meta-analysis 所作的報告指出：

⊙ 住院病人發生嚴重ADR的發生率為6.7%，致死性 ADRs 的發生率為0.32%。

er 估計美國於1994年，約有220萬住院病人發生嚴重ADRs，及約有10萬住院病人發生

市醫

藥訊94.06 致命性ADRs 。

3. 藥物不良反應(ADRs)的監測及通報，乃是藥品使用安全性評估的重要一環。基本上，藥品上市前所作的動物試驗及臨床試驗，所提供的多為有效性及早期毒性的有限資料。

藥品上市前(臨床試驗階段)：受限於⊙ 病人人數少er 治療時間短& 用藥種類限制& 高度篩選的病人& 排除小兒、孕婦與老人。

藥品上市後：不同於藥品上市前，由於

⊙ 劑量或治療期間改變er 藥物交互作用之產生& 人種、病人群之不同& 飲食、抽煙、營養狀態& 病人人數大大的提高---等等差異，而產生無數的藥物不良反應。一旦藥品經過新藥查驗登記上市後，大規模使用的同時，應該進行嚴密的上市監視，以

確保民眾用藥的安全。監視的目的：在於監視藥物不良反應之發生，適時發現已知的及不可預期且未知的藥物不良反應，並監視發生頻率、嚴重度增加---等等藥物不良反應，以期降低藥物不良反應所造成的傷害。

藥品上市前臨床資料有限，並無法發現所有可能發生之藥品不良反應---如一些發生率較低或因人種差異，潛在可能發生之藥品不良反應。藉由藥物不良反應監視及通報系統，即可在藥品上市後，發現藥品臨床試驗時所未發現之不良反應，而致使部分藥物上市後下市(見下表)，提供藥品公司及衛生單位採取必要措施，以保障用藥者之安全。

表: 1980-1998 在美國市場下市之藥物

商品名(學名)	下市原因	上市年份	下市年份
Selacryn (Ticrynafen)	Liver necrosis	1979	1980
Oraflex (Benoxaprofen)	Liver necrosis	1982	1982

Zomax (Zomepirac)	Anaphylaxis	1980	1983
Merital (Nomifensine)	Hemolytic anemia	1985	1986
Suprol (Suprofen)	Flank pain syndrome	1986	1987
Enkacid (Encainide)	Excessive mortality	1987	1991
Omniflox (Terafloxacin)	Hemolytic anemia	1992	1992
Manoplax (Flosequinan)	Excessive mortality	1992	1993
Redux (Dexfenfluramine)	Cardiac valvular disease	1996	1997
Pondimin (fenfluramine)	Cardiac valvular disease	1973	1997
Seldane (Terfenadine)	Drug interaction/fatal cardiac arrhythmias	1985	1998
Posicor (Mibefradil)	Multiple drug interaction	1997	1998
Duract (Bromfenac)	Serious hepatotoxic effect	1997	1998

⑥ 定義：

WHO ---副作用(Side effect):正常劑量使用下，藥品所造成原有藥理特性之外，不想要的作用。不良事件(Adverse event):病人用藥期間發生的任何不幸事件，不一定與該藥品之使用有關係。不良反應(Adverse reaction):用以預防、診斷、治療疾病或調節生理功能的**正常劑量**下，藥品造成的有害反應。非預期不良反應(Unexpected adverse reaction):未列於標示、不為市場認知、或由其藥理無法預期的嚴重不良反應

市醫
藥訊
94.06

FDA/衛生署 ---ADR 定義

病人用藥期間發生的**任何不幸事件**：

1. **專業執業**時，用藥所發生之不良事件
2. **藥品過量**(意外或蓄意)所造成的不良事件
3. **藥品濫用**造成的不良事件
4. **藥品戒斷**所產生的不良事件
5. 明顯**未達預期**藥理作用

⑥ ADR 分類:Type A Reaction: 可預期的

(Anticipated) 反應與正常藥理反應相關，**可預期且與劑量有關**。Type B Reaction :不可預期(Bizarre)的反應無法由已知之作用預知，**與劑量無關且通常為致命性的**。Type A 和Type B 的比較：

	Type A	Type B
Pharmacologically predictable	Yes	No

Dose-dependent	Yes	No
Incidence	High	Low
Morbidity	High	Low
Mortality	Low	High
Management	Dosage adjustment often	Appropriate

⑥ 藥物相關問題 (Drug-related problems , DRPs) :

1. 根據美國研究學者Johnson and Bootman's 指出，臨床上因藥物相關之問題而付出之醫療費用相當可觀，於1995年約為每年766億美元，而研究學者Ernst and Grizzle 估計2000年時則每年要花費高達1774億美元來處理用藥所造成之相關問題，其中住院費用佔1215億(69%)、長期照護花費328億(18%)、醫師費用138億(8%)、急診室費用58億(3%)及其它費用35 億(2%) 等等。會影響病患藥物治療結果的八大藥物相關問題 (drug-related problems , DRPs)為：

1. 有病但沒獲得藥物治療(untreated indication)
2. 不適當的藥物選擇(improper drug selection)
3. 藥物劑量不足(subtherapeutic dose)
4. 沒有吃藥而造成疾病(failure to receive drugs)
5. 藥物劑量過高(overdose)
6. 藥物不良反應(adverse drug reactions)
7. 藥物交互作用(drug interactions)
2. 8. 沒病但在使用藥物(drug use without indication) 處理藥物相關之問題所需費用相當龐大，預防甚於治療，可見藥物問題是多麼的重要。
3. 2. 另有一篇報導：資料取自8 篇回溯性及4 篇前瞻性的研究，指出至急診室造訪的病人有28%是因為藥物相關問題所引起。而其中70%可預防，24%須住院。

國外藥物不良反應事件之探討：

1977-1997 的 20 年間，陸續有多篇藥物不良反應事件的研究報告發表於Clin-Alert。有關藥物不良反應事件(ADEs)導致【危及生命Life Threatening， LTs】的報告，不斷地被報

市醫

藥訊94.06 導出來；且每5 年報告期間有呈增加的趨勢，1977-1981(20%)，1993-1997(29%)；其中主要的案例來源為medical journals (91%)，大部分發生的案例來自北美(56%)和歐洲(34%)。報告中因果關係判定為確定的(definite)佔11%、極有可能的(probable)佔63%、可能的(possible)佔26%。其中屬於Type A 的佔7%，其餘的93% 為Type B。

發生於常用劑量及低於常用劑量的案例有583 (89%)，年齡層傾向集中於中年及中度疾病619 (75.9%)。至於最常發生的藥物分類為抗菌劑和中樞神經興奮劑；在127(15%)的藥物血漿濃度監測的案例中，發生危及生命的藥物不良反應事件有31(24%)。

依照事件造成的型態分為ADR (50%)、allergic reactions (35%)、drug interactions (11%) 及 medication error (4%)，其中有52.5%危及生命的事件是可以預防的，且有170 案件 (52.3%) 是由藥師主動提出預防的。

以下為此研究報告的分析資料(表1~ 表4)提供給臨床醫療相關同仁們參考。表

Dosage	No. (%)
Below usual	LTs 47
Usual	(7.2) 536
Two to three times usual	(82.0) 36
More than three times usual	(5.5) 35
	(5.4)

1. 藥物誘發危及生命案件(LTs)與藥物劑量之比例 (n = 654)

表2. 預防藥物誘發危及生命之比例 (n = 816)

Patient Status^a	No. Patients (%)	Preventable	No. (%) LTs Preventable by Pharmacist
Healthy	74 (9.1)	619	5 (23.8)
Moderately ill	123 (75.9)	325	30 (46.9)
Severely ill	64 (15.1)	210	

^a There were no terminally ill patients.

表3. 預防藥物誘發危及生命之可能性機轉 (n = 424)

Mechanism	No. (%)
Improved patient monitoring	LTs 94
Computer screening	(22.2) 77
Earlier discontinuation of therapy	(18.2) 55
Improved laboratory test monitoring	(13.0) 37
Patient risk assessment	(8.7) 35
Patient counseling	(8.3) 23
Use of more appropriate drug	(5.4) 20
	(4.7)

Other

83 (19.6)

表4. 藥物誘發危及生命之比例 (n = 846)

Life Threat	No. (%)
Anaphylaxis	101
Thrombocytopenia	(11.9) 61
Renal failure	(7.2) 58
Hemorrhage	(6.9) 27
Hypotension	(3.2) 25
Neutropenia	(3.0) 25
Pulmonary edema	(3.0) 25
Anaphylactoid reaction	(3.0) 23
Agranulocytosis	(2.7) 23
Toxic epidermal necrolysis	(2.7) 22
Stevens-Johnson syndrome	(2.6) 19
Cardiac arrest	(2.2) 18
Pseudomembranous colitis	(2.1) 17
Erythema multiforme	(2.0) 17
Respiratory failure	(2.0) 16
Other	(1.9) 369
	(43.6)

⑥ 結論：

所有藥物不良反應事件主要是在喚醒國人重視用藥的安全。藥物問題層出不窮，每一個案均因不同的疾病、不同的年齡、不同的性別、不同的用藥記錄、不同的病史過敏史、不同的生化檢驗值及是否懷孕、是否授乳等等之個體差異，以至於表現出來的反應也因人而異。同一藥品在某人完全沒有不良反應發生或只產生輕微的反應，但在某人卻產生嚴重之藥物不良反應。

如86年療黴舒(Lamisil[®])事件--患者服用42天，發生猛爆性肝炎引發死亡之案例；88年適撲諾(Spororax[®])事件--患者服用後，引發藥物性肝病造成猛爆性肝炎死亡之案例；90年抗痙攣藥物Carbamazepine、抗痛風藥物事件--產生全身性皮膚潰爛的史

蒂文生氏-強生症候群傷害不治而死亡；91年滴目露(Timolol)降眼壓藥事件--因減緩心博、阻斷氣喘藥效、呼吸急促、支氣管痙攣因而誘發氣喘致死。91129北城醫院「打錯針」事件--因嬰兒室未妥善管理疫苗冰櫃，護士誤拿冰櫃內的肌肉鬆弛劑當做B型肝炎疫苗注射在新生兒的體內，造成一名嬰兒死亡。911209屏東崇愛診所「給錯藥」事件--誤把降血糖藥(Euglucon)「糖必鎮」倒入抗組織胺藥(Periactin)感冒藥的罐子，開給至少122名患者使用，造成11名幼童受害，其中一位九個月大的嬰兒，吃掉10包藥，相當於吃進大人一天5倍藥量，送醫不治。

類此種種，都是在提醒相關醫療人員省思，如何從全球發生之藥物不良反應事件，教育社會大眾，群策群力，大家一起來重視用藥的問題。根據美國研究學者Johnson and

市醫藥訊94.06 Bootman's指出，到2000年時每年需花費高達1774億美元來處理用藥所造成之相關問題。由此可知，用藥的問題是如此的重要，如何將病患的傷害降至最低，以提升病患的生活品質，同時又可減少國家醫療資源不必要的浪費，才是當務之急。

資料來源：

- 1.Lazarou-J,Pomeranz-BH, and Corey-PN, JAMA 1998; 279:1200-1205.
- 2.Macellino K and Kelly WN. Potential risks and prevention, part 3: drug-induced threats to life. *Am J*

*Health-Syst Pharm.*2001; 58:1399-1405.

1. 3. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality: a cost-of-illness model. *Arch Intern Med.* 1995;155:1949-1956.
2. 4. Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: Updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc.* 2001;41(2):192-199.
- 5.Detection of New Adverse drug reactions 4th edition, definitions and classifications of Adverse reaction terms.
1. 6. Pharmacoevidence 3th edition, Edited by Brian L. Strom
2. 7. Payal Patel, Peter J. Zed. Drug-related visit to the emergency department: How big is the problem? *Pharmacotherapy* 2002; 22(7):915-923.

藥物不良反應回報卡

病歷號：門診或病房/床：科別：

回報日期：回報者姓名：

你是：○醫師 ○藥師 ○護理師 ○營養師 ○放射診斷師○其他，單位：
懷疑之藥物：藥物之投予：

(藥名，劑型，途徑，劑量，給藥頻率，起始

日期) 目前發生的藥物不良的反應: 請描述

藥物不良反應發生日期:

此不良反應有無記錄在病歷上 ☐有 ☐沒有

是否已會診相關專科醫師確認 ☐是 ☐否 (專家確認時效性重要)

【舉手之勞，鼓勵通報，請多多回報各院區藥劑科】

目前請用此回報卡回報藥劑科，網路回報接洽中。

大家一起來

全人照護 追求卓越 市民健康