

國泰藥訊

發行人：林志明 總編輯：黃婉翠 主編：高啟蘭

中華民國八十一年七月一日創刊

本期要目

1. 行政院衛生福利部食品藥物管理署藥品相關公告資訊(102年10-12月)

- 公告 statin 類藥品再評估結果相關事宜
- 修訂「含 Lovastatin 成分藥品仿單加刊警語注意事項相關事宜」
- 修訂「含 Simvastatin 成分藥品仿單加刊警語注意事項相關事宜」
- 公告含 zolpidem 成分藥品再評估結果相關事宜
- 短效型 β -agonists 類藥品安全資訊風險溝通表
- Nicardipine 成分注射劑型藥品安全資訊風險溝通表

2. 國泰綜合醫院 ADR 通報案例 (102年10-12月)

3. 藥物不良反應案例之實證討論與學習

- Propofol related pyrexia
- Etoricoxib related fixed drug eruption

行政院衛生福利部食品藥物管理署藥品相關公告資訊 (102 年 10-12 月)

公告日期	標題
20131011	公告 statin 類藥品再評估結果相關事宜
20131011	修訂「含 Lovastatin 成分藥品仿單加刊警語注意事項相關事宜」
20131018	修訂「含 Simvastatin 成分藥品仿單加刊警語注意事項相關事宜」
20131115	公告含 zolpidem 成分藥品再評估結果相關事宜
20131217	短效型 β -agonists 類藥品安全資訊風險溝通表
20131230	Nicardipine 成分注射劑型藥品安全資訊風險溝通表

公告 statin 類藥品再評估結果相關事宜

摘要：公告事項：HMG-CoA 還原酶抑制劑 (statin 類)藥品，經本部彙集國內、外相關資料及臨床相關文獻報告進行整體性評估，評估結果為：

所有 statin 類藥品之仿單均應加刊下列內容：

(一)「警語及注意事項」：

- 1、使用本品可能引起病人肝轉氨酶的持續升高，建議所有病人於起始治療前接受肝功能檢測，並告知病人於治療時應注意是否出現肝損傷之症狀，包括疲勞、食慾減退、右上腹不適、尿色深或黃疸等。
- 2、醣化血色素(HbA1c)上升:病患接受 HMG-CoA 還原酶抑制劑 (statin 類藥品)治療後，曾有醣化血紅素及/或空腹血漿血糖值上升的情況。
- 3、可逆性認知障礙：曾有少數上市後研究顯示，使用 statin 類藥品與認知功能障礙（如：記憶力減退、健忘、記憶障礙、認知混亂等）可能有關。該等認知功能問題通常是不嚴重的，且於停藥後可恢復，其症狀發生及緩解時間不定(症狀發生可為 1 天至數年，症狀緩解時間中位數為 3 週)。

(二)「交互作用」：與 HIV 蛋白酶抑制劑（如：boceprevir、telaprevir 及 nefazodone 等）併用時會減少本品的排除，增加發生肌病的風險。

修訂「含 Lovastatin 成分藥品仿單加刊警語注意事項相關事宜」

(一)「禁忌」：

- 1、併服強 CYP3A4 抑制劑（如：itraconazole, ketoconazole, posaconazole, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, HIV protease inhibitors, boceprevir, telaprevir, and nefazodone)者。
- 2、同時服用紅黴素(erythromycin)者。

(二)「用法用量」及「交互作用」：

- 1、cyclosporine、gemfibrozil 應避免與 lovastatin 併用。
- 2、與 verapamil、diltiazem、danazol 併用時，lovastatin 每日劑量不可超過 20 mg。
- 3、與 amiodarone 併用時，lovastatin 每日劑量不可超過 40 mg。

修訂「含 Simvastatin 成分藥品仿單加刊警語注意事項相關事宜」

摘要： (一)有關 99 年 6 月 2 日 FDA 藥字第 09991406841 號公告「含 Simvastatin 成分藥品仿單加刊警語注意事項相關事宜」，公告事項修訂如下：

- 1、第一項第一點「2、Simvastatin 若與 diltiazem 併用時，simvastatin 劑量不可超過 40mg/day」，修訂為「2、Simvastatin 若與 diltiazem 併用時，simvastatin 劑量不可超過 10mg/day」。
- 2、刪除第二項第一點「併用 amlodipine 與 simvastatin 80mg 時，應特別注意會增加肌病之風險」。

(二)於「禁忌」處加刊下列內容：

- 1、併服強 CYP3A4 抑制劑 (如：itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, HIV protease inhibitors, boceprevir, telaprevir, and nefazodone)者。
- 2、同時服用 gemfibrozil、cyclosporine 或 danazol 者。

(三)於「用法用量」及「交互作用」加刊下列內容：

- 1、與 verapamil、dronedarone 併用時，simvastatin 每日劑量不可超過 10 mg。
- 2、與 amiodarone、amlodipine、ranolazine 併用時，simvastatin 每日劑量不可超過 20 mg。

公告含 zolpidem 成分藥品再評估結果相關事宜

摘要： 公告事項：含 Zolpidem 成分藥品，經本部彙集國內、外相關資料及臨床相關文獻報告進行整體性評估，評估結果為：

一、含 zolpidem 成分速放劑型(IR)藥品之中文仿單「用法用量」處應修訂如下：

(一)必須用最低有效劑量開始治療，建議起始劑量女性為 5 毫克，男性為 5 毫克或 10 毫克。若 5 毫克劑量無效，劑量可增加至 10 毫克。每日最高劑量不可超過 10 毫克。女性的建議起始劑量與男性不同，是因為 zolpidem 的清除率，女性較低。

(二)本藥作用快速，須於臨睡前服用，或坐於床上服用。

(三)老年人或衰弱的人對 zolpidem 可能特別敏感，所以此類患者的建議劑量是每日 5 毫克，劑量得視個別情況增減之。

二、含 zolpidem 成分緩釋劑型(CR)藥品之中文仿單「用法用量」處應刊載下列內容：

(一)必須用最低有效劑量開始治療，建議起始劑量為 6.25 毫克。若 6.25 毫克劑量無效，劑量可增加至 12.5 毫克。每日最高劑量不可超過 12.5 毫克。

(二)老年人或衰弱的人對 zolpidem 可能特別敏感，所以此類患者的建議劑量是每日 6.25 毫克，劑量得視個別情況增減之。

三、所有 zolpidem 成分藥品之中文仿單「警語及注意事項」處均應刊載「使用本藥治療後，應小心避免從事駕駛或操作機械能力之行為，以避免危險；且次日早晨可能會有思睡之風險，在服藥後需有 7-8 小時的睡眠時間。」

短效型 β -agonists 類藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 歐盟EMA 發布有關fenoterol, hexoprenaline, isoxxsuprine, ritodrine, salbutamol, terbutaline 等6 項成分之短效型 β -agonists 藥品療效及安全性再評估結果，認為該等藥品應用於產科相關適應症時，其心血管之風險大於效益，故建議限縮其使用。

Nicardipine 成分注射劑型藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 1、EMA 之人用醫藥品委員會(CHMP)已完成 nicardipine 靜脈注射劑型之風險評估，建議該成分靜脈注射劑型藥品應僅適用於治療急性、危及生命的高血壓，以及術後高血壓之控制，不建議用於其他適應症。

2、CHMP 並建議該藥品僅可由專業人員以靜脈持續輸注方式給予，並應密切監控病人的血壓。於成人，應以 3-5 mg/h 的起始速率持續輸注，必要時給藥速率可再提高，但不可超過 15 mg/h，一旦達到目標血壓，劑量應逐漸減低。使用於特殊族群，包括有肝臟、腎臟問題的病人或孩童，應以較低劑量謹慎使用。

國泰綜合醫院 102 年 10-12 月 ADR 通報案例

通報日期	藥品名	藥物不良反應種類	症狀或檢驗值	來源	藥品來源	通報職別
10/2	Docetaxel	Blood dyscrasia	10/02 WBC=690 Neut. Seg=17.0	門診	院內	乳癌個管師
10/2	Docetaxel	Blood dyscrasia	10/02 WBC=940 Neut. Seg=23.0	門診	院內	乳癌個管師
10/3	Amphotericin B	Febrile reaction	10/03 Fever	住院	院內	藥師
10/3	Prochlorperazine	Neurotoxicity	6/1 EPS	急診	院內	藥師
10/4	Ethambutol	Hepatotoxicity	7/4 Skin rash	門診	院內	肺結核 個管師
10/5	Docetaxel	Blood dyscrasia	10/5 WBC=1940 Neut. Seg=21.0	門診	院內	乳癌個管師
10/5	Docetaxel	Blood dyscrasia	10/4 WBC=3640 Neut. Seg=10.0	門診	院內	乳癌個管師
10/5	Docetaxel	Blood dyscrasia	10/5 WBC=1290 Neut. Seg=35.0	門診	院內	乳癌個管師
10/7	Tramadol/ Acetaminophen	Hepatotoxicity	10/7 GOT=97 GPT=66	住院	院內	藥師
10/9	Valaciclovir	Other	10/9 Chills、Nausea、Headache	門診	院內	藥師
10/14	Ceftriaxone	Febrile reaction	10/14 Fever	住院	院內	藥師
10/17	Lamotrigine	Dermatomucosal toxicity	9/11 DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)	急診	院外	醫師
10/22	Epirubicin Cyclophosphamide Fluorouracil	Blood dyscrasia	10/3 WBC=880 Neut. Seg=50.0	門診	院內	乳癌個管師
10/22	Ceftibuten	Dermatomucosal toxicity	10/11 Skin rash	急診	院內	藥師
10/24	Estazolam	Neurotoxicity	8/15 Poor saturation	急診	院內	藥師
10/25	Docetaxel	Blood dyscrasia	11/13 WBC=1090 Neut. Seg=13.0	門診	院內	藥師
10/25	Aspirin	GI.toxicity	10/25 Peptic ulcer	住院	院內	藥師
10/25	Digoxin	Cardiotoxicity	10/25 Hypotension and Dysrhythmia	急診	院內	藥師
10/25	Vancomycin	Nephrotoxicity	8/5 Acute renal failure	住院	院內	藥師
10/26	Vancomycin	Nephrotoxicity	6/13 Acute renal failure	住院	院內	藥師
10/29	Oxaliplatin	Blood dyscrasia	10/9 PLT=39000	門診	院內	藥師

通報日期	藥品名	藥物不良反應種類	症狀或檢驗值	來源	藥品來源	通報職別
10/31	Vancomycin	Nephrotoxicity	6/13 Acute renal failure	住院	院內	藥師
10/31	Warfarin	Other	10/26 Hematuria	住院	院內	藥師
11/1	Montelukast	Neurotoxicity	100/11/29 Severe headache	門診	院內	藥師
11/1	Cetirizine / Pseudoephedrine	Other	10/28 Dry mouth	門診	院內	藥師
11/6	Tamsulosin Solifenacin	GI.toxicity	10/30 Constipation	門診	院內	藥師
11/8	Ibuprofen Vancomycin	Nephrotoxicity	7/17 Acute renal failure	住院	院內	藥師
11/13	Valproate	Hepatotoxicity	11/12 GOT=99 GPT=84	住院	院內	藥師
11/13	Clarithromycin	Hepatotoxicity	11/9 GOT=696 GPT=339	住院	院內	藥師
11/13	Metformin	Other	11/12 Lactic acidosis	住院	院內	藥師
11/13	Pantoprazole	Hepatotoxicity	11/4 GOT=85 GPT=103	住院	院內	藥師
11/14	Docetaxel	Blood dyscrasia	11/13 WBC=780 Neut. Seg=27.0	門診	院內	乳癌個管師
11/14	Docetaxel	Blood dyscrasia	11/13 WBC=2380 Neut. Seg=9.0	門診	院內	乳癌個管師
11/14	Docetaxel	Blood dyscrasia	11/13 WBC=1480 Neut. Seg=23.0	門診	院內	乳癌個管師
11/14	Docetaxel	Blood dyscrasia	11/13 WBC=1340 Neut. Seg=23.0	門診	院內	乳癌個管師
11/14	Docetaxel	Blood dyscrasia	11/13 WBC=1110 Neut. Seg=12.0	門診	院內	乳癌個管師
11/14	Docetaxel	Blood dyscrasia	11/13 WBC=1720 Neut. Seg=26.0	門診	院內	乳癌個管師
11/15	Flomoxef	Hepatotoxicity	11/15 GPT=175	住院	院內	藥師
11/15	Cefazolin	Dermatomucosal toxicity	11/12 Skin rash	住院	院內	藥師
11/19	Baktar(複方)	Dermatomucosal toxicity	11/12 Generalized macular rash over trunk and extremities	住院	院內	藥師
11/20	Phenytoin	Blood dyscrasia	11/19 WBC=580	住院	院內	藥師
11/20	Spironolactone Furosemide	Other	10/15 Dehydration	住院	院內	藥師
11/20	Cefepime	GI.toxicity	9/23 Diarrhea	住院	院內	藥師
11/22	Ceftriaxone	Dermatomucosal toxicity	11/17 胸腹背及四肢處多紅疹	住院	院內	護理人員

通報日期	藥品名	藥物不良反應種類	症狀或檢驗值	來源	藥品來源	通報職別
11/25	Bendamustine	Blood dyscrasia	10/28 Thrombocytopenia	住院	院內	藥師
11/30	Amoxicillin/ Clavulanate	Nephrotoxicity	11/10 Acute renal failure	門診	院內	藥師
11/30	Rituximab	Blood dyscrasia	11/28 WBC=2880 Neut. Seg=15.0	住院	院內	藥師
12/2	Epirubicin Cyclophosphamide Fluorouracil	Blood dyscrasia	11/30 WBC=810 Neut. Seg=75.0	門診	院內	乳癌個管師
12/5	Docetaxel	Blood dyscrasia	12/4 WBC=2230 Neut. Seg=14.0	門診	院內	乳癌個管師
12/5	Docetaxel	Blood dyscrasia	12/2 WBC=1630 Neut. Seg=28.0	門診	院內	乳癌個管師
12/5	Docetaxel	Blood dyscrasia	12/4 WBC=1100 Neut. Seg=24.0	門診	院內	乳癌個管師
12/5	Docetaxel Trastuzumab	Blood dyscrasia	12/4 WBC=780 Neut. Seg=21.0	門診	院內	乳癌個管師
12/7	Docetaxel Trastuzumab	Blood dyscrasia	12/7 WBC=1330 Neut. Seg=27.0	門診	院內	乳癌個管師
12/12	Flomoxef	Other	12/11 Hematuria	住院	院內	藥師
12/19	Oxaliplatin	Dermatomucosal toxicity	12/2 全身紅疹的過敏反應	住院	院內	藥師
12/19	Aceclofenac Chlorzoxazone Imipramine	Other	12/19 Thirsty	門診	院內	藥師
12/19	Topotecan Cisplatin	Blood dyscrasia	12/16 Anemia (Hb=7.8)	住院	院內	藥師
12/20	Docetaxel	Blood dyscrasia	9/25 WBC=1420 Neut. Seg=29.0	門診	院內	乳癌個管師
12/24	Gemcitabine	Hepatotoxicity	12/4 GOT=144 GPT=200	住院	院內	藥師
12/26	Atorvastatin Itraconazole	Hepatotoxicity	12/18 GOT=488 GPT=206	住院	院內	藥師
12/30	Amoxicillin/ Clavulanate Clarithromycin	Dermatomucosal toxicity	12/30 Fixed drug eruption	住院	院內	藥師
12/31	Amphotericin B	Other	12/23 低血鉀	住院	院內	藥師
12/31	Leuprorelin depot	Neurotoxicity	12/4 Syncope	門診	院內	兒科醫師
12/31	Leuprorelin depot	Neurotoxicity	11/29 Syncope	門診	院內	兒科醫師

檢驗單位(正常值)：

WBC= 4000-10000(*u/L) ; Neut. Band= -(%) ; Neut. Seg= 40-75(%) ; PLT= 130-400 (*1000/uL)

GOT= 5-35(IU/L) ; GPT= 5-35(IU/L) ; Ammonia= 9-33(umol/L) ; Creatitine = 0.44-1 (mg/dL) ; Hb=10-14g/dL

藥物不良反應案例之實證討論與學習

Propofol related pyrexia

國泰綜合醫院藥劑科 夏安琪藥師

案例簡介：

61 歲女性病人，身高 149cm，體重 54kg，過去病史有糖尿病及高血壓。2013 年 4 月 4 日至急診，病人自訴因 4 天前不慎被魚骨刺傷，曾至耳鼻喉科診所求助，並未發現異物。之後喉嚨持續疼痛及吞嚥困難，經急診處置後，帶藥返家。4 月 5 日放射科醫師發現食道有空氣，打電話請病人回急診，建議開刀處置，4 月 5 日進行電視輔助胸腔剝離手術 (Video-assisted thoracic surgery, VATS)，術後住進加護病房照護，其間 4 月 14 日晚上 11：40 病人躁動，開始使用 propofol，4 月 15 日 下午 5：00 出現 40°C 高溫，醫師懷疑可能是 propofol 引起的發燒，故暫停使用。4 月 16 日凌晨 4：20 因病人躁動而再次使用 propofol，體溫隨 propofol 使用又開始上升，持續冰枕使用並給予 indomethacin 50mg 栓劑仍無法有效退燒，終至早上 8：35 因體溫過高(39.7°C) 而停止使用 propofol，中午 12:00 體溫降至 36.6°C。因此高度懷疑可能是 propofol 引起的發燒。病人住院期間用藥(表一)、propofol 給藥後相關體溫變化(表二)、檢驗值(表三)，細菌學報告(表四)。

案例分析：

一、前言：

藥物熱是指在病人使用藥物的過程中或使用後，直接或間接引起的體溫上升。造成的機轉不明，但臨床上最常見的原因包括：1. 使用抗生素、心血管、或抗痙攣藥物所導致的藥物過敏。2. 藥物藥理特性或病人特異體質使得藥品使用後干擾了體溫的調節。3. 輸注速度過快。4. 注射藥品或導管遭到微生物的汙染等，都是導致藥物熱的原因。

藥物熱出現的時間點因藥品種類各異，如抗生素可能於使用後 7-14 天、心血管藥物使用後 30-40 天發生。藥物熱的形式可能是持續或間歇性的發燒，體溫可能高達 41°C，停藥後 14-72 小時即可退燒，若

再次使用可能在短時間內再次引發高燒。

探討本病人可能引起藥物熱的藥品，經文獻查詢計有 acetylcysteine、alanyl glutamine、albumin、metronidazole、furosemide、fentanyl (1% to 10%)、pantoprazole ($\leq 2\%$)及 propofol ($< 1\%$)，然而除 propofol 以外，其他藥品在本案例突發性發燒(spike fever)的開始及結束均持續使用未曾間斷，因此初步排除這些藥品為導致發燒的原因。

本報告所呈現的案例分析，在描述藥師如何以實證藥學的概念與應用步驟，從搜尋文獻，閱讀整理後與本案例比較異同點並做出結論。

步驟一：形成可以回答的問題

P (Patient/Problem) : 61/F , DM , HTN , perforation of esophagus , abscess of mediastinum

I (Intervention) : Propofol

C (Comparison) : Placebo

O (Outcomes) : Fever (pyrexia , hyperthermia)

Type of question : Harm

步驟二：尋找可獲得之最佳證據文獻

我們使用PubMed資料庫來進行文獻搜尋，鍵入的關鍵詞如下：propofol AND fever AND pyrexia AND hyperthermia，設限人類與全文共找到22篇文獻，之後選出與案例相關文獻共3篇。

步驟三：文獻閱讀與評讀

我們所選用的3篇文獻，證據等級均為 level 4 (表五)，文獻【1】為一病例系列報告，結果提及以propofol 作為內視鏡檢查的鎮靜劑時，部分的病人產生了短暫的發燒，並伴隨寒顫與肌痛。文獻【2】為一案例報告，描述經長時間(大於48小時)及高劑量輸注(大於5 mg/kg/hr) propofol 之後，病人發生了高血鉀、肝腫大、代謝性酸中毒及橫紋肌溶解等稱之為propofol 輸注症候群的藥物不良反應報告。文獻【3】為一病例系列報告，結果提及加入propofol 作為手術麻醉時的例行用藥時，病人發生了暫時性的發燒(38°C)。

步驟四：應用到臨床個案上

二、討論與學習：

1. Propofol 引起發燒的原因：

Propofol 引起的藥物熱在臨床上並不常見，文獻提及 propofol 有輸注症候群 (Propofol related infusion syndrome, PRIS)，是一種罕見易致命的併發症，多

發生在高劑量 (大於5mg/kg/h) 及長時間 (超過48小時) 輸注 propofol 時發生，臨床表現有代謝性酸中毒、橫紋肌溶解、心律不整、心肌衰竭、腎臟衰竭、肝腫大等，發燒多是伴隨這些發炎的出現而產生。除此之外，大部分 propofol 引起的藥物熱都原因未明，除發熱外，可能伴隨寒顫及肌痛，這些症狀在 propofol 停藥後多可自行緩解。

2. 案例討論

本病人自4月5日入院手術後就有陸續發燒的現象，4月10日實驗檢查 WBC/seg/band=19290/uL/81%/6%，皆比正常值增加，顯示確有感染的問題，經抗生素控制，體溫均維持在39°C以下。自4月14日晚間開始使用 propofol，17小時後發生高燒40°C，停藥並使用栓劑後體溫降至正常，第2次使用僅4個小時即再次高燒至39.8°C，停藥後體溫也降回正常值，兩次高燒的發生與 propofol 投與的時序性讓我們強烈懷疑 propofol 引起藥物熱的可能性。

於此案例中進一步探討 propofol 引起藥物熱的原因，本案例使用的 propofol，劑量範圍從 0.3 mg/kg/hr 到 0.5 mg/kg/hr，連續使用不超過48小時(第1次使用17小時、第2次使用4個小時)，均未達到引發 PRIS 的危險值，且除了發燒以外，病人並未發生其他 PRIS 相關的臨床症狀(如代謝性酸中毒、橫紋肌溶解…等)，判斷此次的發燒可能與 PRIS 關聯性不大。

進一步發現，此病人於使用 propofol 期間併用了 fentanyl，雖文獻未提及兩者有明顯交互作用，但 FDA 官網曾發現在2451位同時併用 fentanyl 和 propofol 的病人中，有118位(4.81%)的病人有發燒的

狀況產生，因此我們無法完全排除 propofol 與 fentanyl 合併使用導致發燒的可能性。

除此之外，病人在 propofol 使用前後，一直都有潛在感染的問題，讓我們在強烈懷疑此次的發燒具高度藥物相關性的同時，亦無法排除疾病的相關性。

3. 藥師對本案例之建議事項(Plan)

鎮靜劑在重症病人照顧非常重要，適當的鎮靜藥物使用可以控制焦慮、促進病人與呼吸器配合得宜，利於侵犯性治療(如氣管內管放置)之執行避免意外事件的發生。但鎮靜藥物仍有其危險性，臨床上如何給予，考驗重症照護團隊，希望藉由本病人疑似有發生血壓下降，發燒與心跳過快的症狀，再次提醒使用鎮靜劑時須密切注意其安全性。

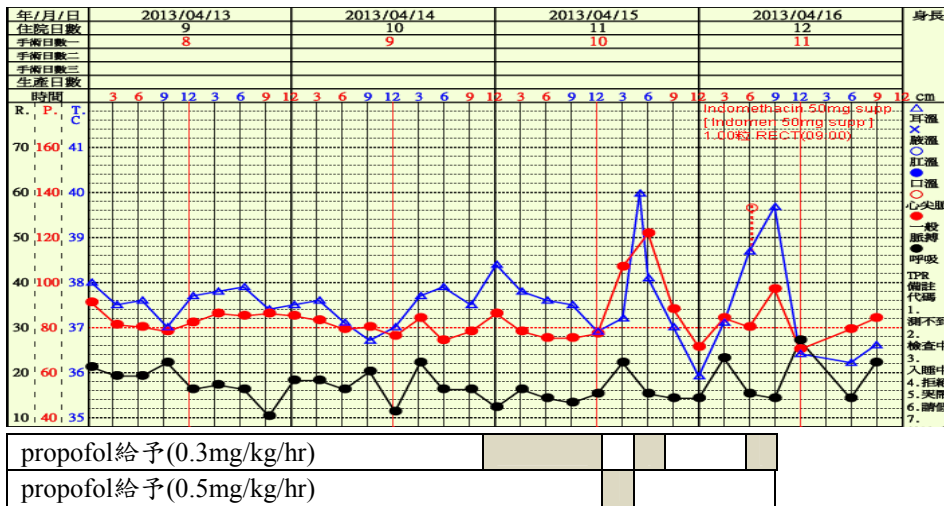
參考文獻：

1. Blossom DB, Chen TH, Li J, et al. Self-limited febrile syndromes temporally associated with the use of propofol for sedation in gastrointestinal endoscopic procedures. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009; 18(4):344-8.
2. Machata AM, Gonano C, Bîrsan T, Zimpfer M, Spiss CK. Rare but dangerous adverse effects of propofol and thiopental in intensive care. *J Trauma.* 2005 ; 58(3):643-5.
3. Fukayama H, Kohase H, Umino M. Benign hyperthermia following prolonged TIVA with propofol. *Can J Anaesth.* 2000; 47(11):1141-3.

表一、病人住院期間用藥

藥物及劑量\日期	102年4月															
	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Ipratropium/Salbutamol				1 vial QID												
Acetylcysteine 300mg/3ml				1 amp QID												
Alanyl glutamine 20g/100ml						1 btl QD										
Albumin human serum 25%						1 btl QD										
Amino acid mixture 5%					1 btl QD											
Amino acid mixture 7%						1 btl QD										
Oliclinomel N4-550 E (複方)						1 bag QD										
Ascorbic acid(Vit C)		1 amp Q12H			1 amp Q8H											
Thiamine inj 100mg/2ml						1 amp BID										
Vit. K110mg/1ml						1 amp QD										
Flomoxef 1g		1 vial Q6H														
Metronidazole 500mg inj				1 bag Q8H												
Streptokinase 250000u														AS		
Furosemide 20mg/2ml		0.5 amp Q12H					1 amp Q8H									
Propofol 200mg/20ml										AS						
Fentanyl 0.5mg/10ml		AS														
Lorazepam 2mg/ml inj													PRN			
Morphine 10mg/ml inj		PRN														
Potassium chloride 20meq								AS								
Metoclopramide 9.08mg/2ml						1 amp Q8H										
Pantoprazole 40mg IV		1 vial QD														
Bisacodyl 10mg supp				1 supp Q6H					1 supp QD							
Tetrastarch 6% 500ml		0.2 bag Q12H														
Indomethacin 50mg supp											PRN					

表二、Propofol 給藥後相關體溫變化



表三、檢驗值

項目	正常值	4/6	4/10	4/14	4/15	4/16	4/17	4/18
Hb	12-16 g/dl	11.6	10.4	11.3	9.0	11.3	10.5	10.7
Ht	37-47 %	33	28.5	33	26.4	32.5	31.9	32.7
RBC	4.2-5.4 *1000/uL	3.84	3.4	3.82	3.03	3.82	3.60	3.65
CRP	0.01-0.5 mg/dL	21.28	21.7	9.56	6.61	12.1	9.3	7.6
WBC	4-10 *1000/uL	14.25	19.29	12.4	14.51	11.2	9.37	10.69
Neut.Band	0-5 %	11	6	16		34		19
Neut.Seg	40-75 %	75	81	68	87.3	54.0	78.7	62
Lympho	20-45 %	8	7	5	4.1	6.0	10.7	11
Mono.	2-10 %	5	5	9	8.3	4	10	6
Eos.	0-7 %	0	1	1	0.1	1	0.3	0
Baso.	0-1 %	0	0	0	0.2	0	0.3	0
MCV	81-97 fL	85.9	83.8	86.4	87.1	85.1	88.6	89.6
MCH	26-34 Pg	30.2	30.6	29.6	29.7	29.6	29.2	29.3
MCHC	30-35 g/dl	35.2	36.5	34.2	34.1	34.8	32.9	32.7
PLT	130-400 *10 ³ /uL	209	234	339	277	252	290	259
GOT/	5-35 IU/L		22	15	21			
GPT	5-35 IU/L		14	13	12			
T.Bilirubin	0.2-1.5 mg/dl		2.4	1.3				
D.Bilirubin	0.1-0.5 mg/dl		1.6	0.6				
Albumin	3.5-5.5 g/dl		2.3			2.7		
PT	8-12 sec	11.2	14.4	13.0	14.7	15.4	14.8	13.9
PT control		10.9	10.9	10.9	10.9	10.9	10.9	10.9
INR		1.05	1.36	1.23	1.39	1.47	1.40	1.32
APTT	23.9-35.5 sec	44.3	55.2	28.5	33.8	31.6		30.9
APTT control		30	30	30	30	30		30
pH	7.35-7.45	7.439	7.468	7.415	7.45	7.420	7.429	7.427
pCO2	35-45 mmHg	31.0	37.7	51	43.3	45.7	47.9	45.9
pO2	83-108 mmHg	137.0	97.5	86.9	148.4	89.8	89.6	69.3
HCO3 act	21-28 mmol/L	20.5	26.7	32.0	29.4	29.0	31.0	29.6
O2 SAT	95-98 %	98.8	97.7	96.8	98.9	97.0	96.9	94.6
Na	135-145mmol/L	129	129	127	128	132	134	138
K	3.5-5.3 mmol/L	3.4	3.2	4.1	3.8	3.9	4.1	3.9
Ca	8.5-10 mg/dl	9.1	8.8	9.3	8.3	9.1		9.2
Cl	100-110mmol/L	102	96	90	96	99		104
P	2.5-4.5 mg/dl		2.3			3.1		
Mg	1.6-2.3 mg/dL					2.2		
BUN	8-25 mg/dl	16	14	31	39	49	45	48
Creatinine	0.44-1 mg/dL	0.72	0.54	0.64	0.83	0.81	0.81	0.68
Glucose	70-140 mg/dl	193	255	223	263			

4/10 HbA1c =9.9%(H) , Alk P-tase =83 IU/L , T. Protein=5.0 mg/dl , Cholesterol=100 mg/dl , TG=68 mg/dl

表四、細菌學報告

簽收\確認日期	取樣部位	培養結果
4/5\4/11	Blood	No aerobic or anaerobic pathogen was isolated
4/6\4/8, 4/9	Chest tube pus	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
4/8\4/11	引流物	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
4/17\4/20	Blood	<i>Enterobacter cloacae</i> (3/4)

表五、相關文獻

文獻	文獻類別	證據等級	重要性
1. Self-limited febrile syndromes temporally associated with the use of propofol for sedation in gastrointestinal endoscopic procedures Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2009 ;18(4):344-8.	Case series	Level 4	1. Active case finding for patients who underwent endoscopy between 1 April and 30 May 2007 and suffered unexplained fever, chills, or myalgia within 48 hour after the procedure. 2. Seventy-four cases at eight facilities in five states were identified yielding a rate of 36 reactions per 1000 procedures, compared with a baseline rate of 0.6 per 1000. The majority of patients experienced self-limited fever (89.2%), chills (73.0%), or myalgia (63.5%).
2. Rare but dangerous adverse effects of propofol and thiopental in intensive care J Trauma. 2005 ;58(3):643-5.	Case report	Level 4	1. Summarized the common clinical features of hyperkalemia, hepatomegaly, lipemia, metabolic acidosis, myocardial failure, and rhabdomyolysis after propofol administration as “propofol infusion syndrome) 2. Clinicians managing intensive care patients sedated with propofol should avoid long-term (>48hr) or high-dose (> 5 mg/kg/hr) administration of the drug.
3. Benign hyperthermia following prolonged TIVA with propofol. Can J Anaesth. 2000 ; 47(11):1141-3.	Case series	Level 4	1. We had four cases that had higher body temperatures toward the end of anesthesia. 2. Their body temperatures were normal preoperatively and stable during the operation, toward the end of anesthesia (one hour), they increased to over 38°C 3. Body temperature returned to normal in the ward and no complications due to the high temperature were seen postoperatively.

藥物不良反應案例之實證討論與學習

Etoricoxib related fixed drug eruption

國泰綜合醫院藥劑科 陳怡晏藥師

案例簡介：

病人為 80 歲男性，身高 164 公分，體重 74 公斤，有高血壓，高血脂，冠狀動脈疾病，於頸部及冠狀動脈皆放置過支架，無藥物過敏史。102 年 4 月 22 日，因關節疼痛於本院骨科門診求治，疑似骨關節病變(osteoarthritis)，故處方 etoricoxib 60mg 每天 1 粒及複方(acetaminophen 300mg/chlorzoxazone 200mg, sketa[®]) 每天 1 粒，共開立 14 天份。4 月 29 日病人於皮膚科求診，主訴頸部有紅斑及生殖器(glans)部份有大皰性斑塊已有 4 天，已自行在藥房買 doxycycline 吃了 3 天，經診斷為 fixed drug eruptions，因懷疑是 etoricoxib 導致故停止使用。病人住院期間用藥(表一)。

案例分析：

一、前言：

固定型藥物疹(fixed drug eruption, FDE)是指病人在每次服用同類藥物後，都會在相同部位出現藥物疹的情況。在皮膚過敏反應中的發生率約佔 2~3%，在兒童中發生率較高佔 14~22%。最常發生的部位為臉部、唇部、外生殖器及肢端。

FDE 常見的誘發藥物為磺胺類(如: trimethoprim-sulfamethoxazole)及四環素類的抗生素(如: tetracycline)、非類固醇的止痛消炎藥 (NSAIDs)、acetaminophen、barbiturates、hypnotics、antimalarials 等藥物，若有類似的化學結構也會有過敏的可能。通常在給藥後 30 分鐘到 8 小時內、最久到投藥兩個禮拜後產生症狀，呈現圓形或卵圓形紅紫色斑塊，伴隨著搔癢及刺痛症狀，斑塊可以是單一個或多處，較嚴重者會變成大水皰。急性期過後，會留下棕黑色的色素沉著。在停藥後約 7~10 天症狀會消退。

步驟一：形成可以回答的問題

P (Patient/Problem)：80 /M，OA，HTN，hyperlipidemia，atrial fibrillation，bil. ICA stenosis s/p PTA + stent; CAD s/p PTCA + stent

I (Intervention)：Etoricoxib /doxycycline/chlorzoxazone

C (Comparison)：Control / placebo

O (Outcomes)：Fixed drug eruption (eruption，skin rash)

Type of question：Harm

步驟二：尋找可獲得之最佳證據文獻

我們使用 PubMed 資料庫來進行文獻搜尋，鍵入的關鍵詞如下：etoricoxib AND eruption (OR etoricoxib AND skin rash)、doxycycline AND eruption (OR doxycycline AND skin rash)、chlorzoxazone AND eruption (OR chlorzoxazone AND skin rash)，設限人類與有全文可下載共找到 11 篇文獻，之後選出與本案例相關文獻共 4 篇。

步驟三：文獻閱讀與評讀

我們所選用的4篇文獻，證據等級均為 level 4（表二），文獻【1】為 etoricoxib-induced FDE之案例，內文提到因為NSAIDs 藥物結構的不同，對其中一種藥物過敏，仍可換用另一種成分，有可能不會有過敏反應，此案例的病人在做後續的皮膚貼布試驗時，對 etoricoxib 會生過敏反應，但對 celecoxib、parecoxib 不會產生過敏反應。文獻【2】為一病例系列報告，內文提到兩個 etoricoxib-induced FDE 的案例，在之後的皮膚貼布試驗結果皆是對 etoricoxib 會產生過敏反應，是很典型的案例。文獻【3】為一案例報告，內文中提到產生 FDE 的皮膚表皮內的免疫細胞 CD8⁺ T 細胞會特別旺盛，可用來判定 FDE 的發生。文獻【4】為一 doxycycline-induced FDE 之單一案例，內文提到雖然四環黴素類抗生素是常見引起 FDE 的藥物種類，但不同成分會有交叉反應性，所以換用另一成分的四環黴素類抗生素(如: minocycline)就不一定會產生過敏反應。

步驟四：應用到臨床個案上

二、討論與學習：

1. 固定型藥物疹的診斷：

在診斷 FDE 時，醫師一般以病人的臨床表現為主，第二次的發作並非確立診斷的必要條件，臨床上可依以下部分做參考：

首先詢問用藥史，本病人於發生皮疹前，曾使用 etoricoxib 和 doxycycline，此二者於文獻中皆有可能引起 FDE。第二就是看時序性，文獻提及最快有可能半個小時就出現、一般而言會到半天、最晚也有可能到兩個禮拜才發生，發生的時間會比其他嚴重的藥物

疹(如：SJS)快，第三就是看形狀，FDE 的形狀通常會很規則，顏色會呈紅色或紅紫色，比較嚴重時會起水泡，通常會是很大塊的水泡，不會像是皰疹那樣小小的水泡，最後是分佈的部位，本病人的症狀分佈在黏膜部分算是 FDE 中常見的。

2. 固定型藥物疹的治療：

治療的部分通常會先停用可疑藥品，再依嚴重程度給予支持療法，合併抗組織胺或類固醇藥物做治療。

3. 案例討論：

回溯本病人用藥史，曾於 97 年 11 月 13 日至 98 年 4 月 16 日間陸續於本院骨科門診處方 celecoxib，控制關節疼痛，且 100 年 11 月 29 日於骨科門診曾處方 etoricoxib 7 天，皆未有皮膚方面抱怨，但本次 102 年 4 月 22 日處方 etoricoxib 和 acetaminophen 300mg/chlorzoxazone 250mg (複方)，約於 102 年 4 月 25 日出現皮膚反應，時序上仍強烈懷疑與藥物相關，而本病人於 102 年 5 月 20 日持續至皮膚科追蹤，與一般停藥後 7-10 天之恢復期不同，推測與自行服 doxycycline 3 天，導致加重皮膚反應並延長恢復時間相關。

4. 藥師對本案例之建議事項(Plan)

本病人對於藥物過敏與用藥的正確知識應再加強，服用藥物後有皮膚過敏的症狀應立即告知醫師或藥師並回診，不可自行服用其它藥物。並建議未來可加做皮膚貼布試驗，以釐清是否為 etoricoxib 或 doxycycline 所導致的固定型藥物疹。

參考文獻：

1. Ponce V, Muñoz-Bellido F, Moreno E, Laffond E, González A, Dávila I. Fixed drug eruption caused by etoricoxib with tolerance to celecoxib and parecoxib. Contact Dermatitis. 2012 ; 66(2): 107-8.
2. Andrade P, Gonçalo M. Fixed drug eruption caused by etoricoxib – 2 cases confirmed by patch testing. Contact Dermatitis. 2011 ; 64(2): 118-20.
3. Duarte AF, Correia O, Azevedo R, do Carmo Palmares M, Delgado L. Bullous fixed drug eruption to etoricoxib-further evidence of intraepidermal CD8+ T cell involvement. Eur J Dermatol. 2010;20(2):236-8.
4. O. Correia, L. Delgado, J. Polo' nia. Genital fixed drug eruption: cross-reactivity between doxycycline and minocycline. Clinical and Experimental Dermatology. 1999; 24:137.
5. 林政偉，許仲瑤，張雅菁。臨床常見的藥物過敏反應。長庚醫訊 2011；第 32 卷(9 期):287-289.

表一、病人住院期間用藥

藥物及劑量/日期	~4/11	4/22	4/25	4/29	5/3	5/10	5/11	5/17	5/24	5/31	6/7
Propranolol 10mg	0.5# BID		皮膚反應症狀 (±)								
Isosorbide mononitrate	1# BID										
Zolpidem 10mg	1#HS										
Amiodarone 200mg	0.5# QD										
Clopidogrel 75mg	1#QD										
Nifedipine 30mg	1#QD										
Warfarin 5mg	QD6PM										
Etoricoxib 60mg		1# QD									
Acetaminophen300mg		1# QD									
Prednisolone 5mg				2# BID	1# TID	1# BID		1# BID			
Levocetirizine 5mg				1# QD	1# HS			1# HS			
Dexamethasone 0.5mg									2# BID	1# BID	

表二、相關文獻

文獻	文獻類別	證據等級	重要性
<p>1. Fixed drug eruption caused by etoricoxib with tolerance to celecoxib and parecoxib</p> <p>Contact Dermatitis. 2012 ;66(2):107-8</p>	Case report	Level 4	<p>1. Most adverse cutaneous reactions to cyclooxygenase-2 inhibitors have been attributed to celecoxib, rofecoxib, or valdecoxib. We report a case of fixed drug eruption (FDE) caused by etoricoxib.</p> <p>2. Celecoxib, valdecoxib and its prodrug parecoxib contain a sulfonamide moiety that would involve the risk for cross-reactivity in patients. However, etoricoxib is slightly different; it is a monoaryl substituted bipyridine, and has a three-ring configuration that is superimposable onto the diaryl heterocyclic pharmacophore; this could explain our patient's tolerance to celecoxib and parecoxib.</p>
<p>2. Fixed drug eruption caused by etoricoxib – 2 cases confirmed by patch testing</p> <p>Contact Dermatitis. 2011 ;64(2):118-20</p>	Case series	Level 4	<p>Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are responsible for most fixed drug eruptions (FDEs), which are uncommon forms of cutaneous adverse drug reaction. In our experience, nimesulide and piroxicam are most frequently responsible for this adverse effect. We present two cases of FDE caused by etoricoxib, a recently developed but widely used selective cyclo-oxygenase (COX) isoenzyme 2 inhibitor, which has rarely been described as a cause of FDE.</p>
<p>3. Bullous fixed drug eruption to etoricoxib -further evidence of intraepidermal CD8+ T cell involvement</p> <p>Eur J Dermatol. 2010 ;20(2):236-8</p>	Case series	Level 4	<p>1. Flow cytometry analysis of the blister fluid showed increased lymphocyte (64.4%) and granulocyte counts (23.2%), along with a predominance of CD8+ T lymphocytes (72.4%; CD4/CD8 = 0.02). All CD4+ and CD8+ T cells were of the CD29+ effector/memory phenotype.</p> <p>2. Intraepidermal CD8+ T cells are likely to be involved in the pathogenesis of FDE because they are abundant in the acute lesions and persist for at least 4 years as a stable population of effector memory T cells. A severe form of FDE may clinically and histologically mimic TEN.</p>
<p>4. Genital fixed drug eruption: cross-reactivity between doxycycline and minocycline</p> <p>Clin Exp Dermatol. 1999 ;24(2):137.</p>	Case report	Level 4	<p>Tetracyclines are a well recognized cause of fixed drug eruptions(FDE). Although cross-reactivity has been described between tetracycline-type drugs, a lack of cross-sensitivity between tetracycline, doxycycline and minocycline has also been reported. We now report a case of FDE after minocycline in a patient with a previous FDE due to doxycycline.</p>