

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. 行政院衛生署食品藥物管理局藥品相關新聞稿(101年7-9月)

- 公告含 Domperidone 成分藥品之仿單加註相關事宜
- Cefepime 成分藥品安全資訊風險溝通表
- Methylphenidate 成分藥品安全資訊風險溝通表
- Ondansetron 類藥品安全資訊風險溝通表
- Calcitonin 藥品安全資訊風險溝通表
- Menthol、methyl salicylate、capsaicin 藥品安全資訊風險溝通表
- Codeine 藥品安全資訊風險溝通表

2. 國泰綜合醫院 ADR 通報案例 (101年7-9月)

3. 藥物不良反應案例之實證討論與學習

- Tranexamic acid induced seizure
- Moxifloxacin induced seizure

行政院衛生署食品藥物管理局藥品相關公告資訊 (101 年 7-9 月)

公告日期	標題
20120709	公告含 Domperidone 成分藥品之仿單加註相關事宜
20120710	Cefepime 成分藥品安全資訊風險溝通表
20120730	Methylphenidate 成分藥品安全資訊風險溝通表
20120808	Ondansetron 類藥品安全資訊風險溝通表
20120824	Calcitonin 藥品安全資訊風險溝通表
20120924	Menthol、methyl salicylate、capsaicin 藥品安全資訊風險溝通表
20120927	Codeine 藥品安全資訊風險溝通表

公告含 Domperidone 成分藥品之仿單加註相關事宜

摘要： 含 domperidone 成分藥品可能引起心室心律不整及突發性心因性死亡之風險，經本署彙集國內、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)藥品仿單應於「注意事項」處加註：

1. 「Domperidone 應以最小有效劑量為起始治療劑量，包括使用於帕金森氏症病人。」
2. 「Domperidone 應謹慎使用於：與其他可能造成 QT interval 延長的藥品併用時、本來具有心臟傳導間隔問題的病人如 QTc、顯著電解質失衡的病人、及有心臟疾病的病人（例如充血性心臟衰竭患者）。」

(二)藥品仿單應於「警語」處加註：「較高的心室心律不整及突發性心因性死亡風險，可能出現於每天口服使用 domperidone 劑量超過 30mg 的病人，及年齡大於 60 歲以上的病人。」

Cefepime 成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 1. 美國 FDA 近期自不良反應通報系統資料庫(Adverse Event Reporting System, AERS)中回顧多件疑似因使用含 cefepime 成分藥品發生非抽搐性重積性癲癇 (nonconvulsive status epilepticus, NCSE)不良反應之通報案例，該等案例大多為腎功能不良病人卻未適當調整 cefepime 治療劑量者。

2. 美國 FDA 建議該成分藥品使用於腎功能不良病人($Cl_{cr} \leq 60$ ml/min)時應調整劑量，以降低不良反應發生之風險。NCSE 症狀包括意識狀態改變(altered mental status)、意識混亂(confusion)及反應低下(decreased responsiveness)等，該不良反應經停藥或血液透析大部分可恢復，如發現病人有上述症狀時應立即檢視病人是否使用含 cefepime 成分之藥品。

Methylphenidate 成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 瑞士衛生單位近期回顧含 methylphenidate 成分藥品之安全性資料，並發布其仿單內容應包含下列重點事項：

1. 此藥須經特殊訓練專科醫師開立。
2. 注意力缺陷過動症(Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD)之診斷須依據 DSM-IV 及 ICD-10，如該成分藥品用於治療成人，其先決條件為自幼年既有之持續症狀。
3. 用於 6 歲以上 - 65 歲以下的病人。
4. 病人於起始治療前，醫師應先瞭解病人心血管系統及心臟方面之問題。
5. 於病人治療期間，應注意其精神異常(psychiatric disorders)方面不良反應發生情形，包括：自殺意念及依賴性(如濫用、耐受性、突然停藥後出現的戒斷症狀)等。
6. 嚴重憂鬱之病人可能不宜使用。
7. 病人於治療期間有發生生長遲緩、體重減輕與食慾不振之高風險。
8. 病人於治療前與治療期間皆應注意其心跳及血壓等同類藥品之嚴重不良反應(class effect)，例如心臟病發作(heart attack)及腦循環疾病(circulatory disorders of the brain)等。

Ondansetron 類藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 美國食品藥物管理局於 101 年 6 月 29 日發布有關含 ondansetron 成分藥品之用藥安全資訊。近期臨床研究資料顯示：單一靜脈注射 32 mg 的 ondansetron 可能會增加心臟的 electrical activity (QT 間隔延長)，進而導致致命性的心律異常，如 Torsade de Pointes。

Calcitonin 藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 歐洲醫藥管理局(EMA)及加拿大衛生單位分別於於 101 年 7 月 20 日及 101 年 8 月 1 日發布含 calcitonin 成分藥品之用藥安全資訊，建議含 calcitonin 成分藥品應停止使用於骨質疏鬆症的治療，並限縮 Paget's disease 針劑劑型的使用，同時決定停止使用(withdrawn)所有的鼻噴劑型。

Menthol、methyl salicylate、capsaicin 藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 美國 FDA 依據美國藥品不良反應通報資料，發現使用含 menthol、methyl salicylate 或 capsaicin 等成分之外用製劑藥品，可能會出現罕見但嚴重之灼傷風險，其中大多為使用含 menthol 單一成分藥品或使用含大於 3% menthol 和大於 10% methyl salicylate 之複方藥品，少部份為使用含 capsaicin 成分藥品，因此美國 FDA 提醒醫療人員及病人注意，並說明將持續追蹤該類藥品之安全性，評估是否修訂該類藥品仿單內容。

Codeine 藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 美國 FDA 於 2012 年 8 月 15 日發布一則安全警訊，說明進行扁桃腺切除 (Tonsillectomy) 及腺樣增殖體切除手術 (Adenoidectomy) 後的兒童，以含 codeine 成分藥品來緩解疼痛時，有可能引起罕見但危及生命甚或死亡之不良事件。

國泰綜合醫院 101 年 7-9 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
7/04	Docetaxel	Blood dyscrasia	7/04 WBC=750 Neut. Seg=44.0 Neut. Band=7.0	門診	院內	乳癌個管師
7/12	Docetaxel; Cyclophosphamide	Blood dyscrasia	7/11 WBC=930 Neut. Seg=24.0 Neut. Band=1.0	門診	院內	乳癌個管師
7/24	Paclitaxel; Carboplatin	Blood dyscrasia	7/24 WBC=2400 Neut. Seg=3.0	門診	院內	婦癌個管師
7/31	Fluorouracil; Epirubicin; Cyclophosphamide	Blood dyscrasia	7/28 WBC=1040 Neut. Seg=25.0	門診	院內	乳癌個管師
7/31	Epirubicin; Cyclophosphamide	Blood dyscrasia	7/28 WBC=720 Neut. Seg=12.0 Neut. Band=3.0	門診	院內	乳癌個管師
7/31	Epirubicin; Cyclophosphamide	Blood dyscrasia	7/28 WBC=820 Neut. Seg=13.0 Neut. Band=3.0	門診	院內	乳癌個管師
8/06	Docetaxel	Blood dyscrasia	8/04 WBC=1040 Neut. Seg=42.0	門診	院內	乳癌個管師
8/11	Flomoxef	Febrile reaction	8/07 Fever	住院	院內	內科醫師
8/11	Allopurinol	Dermatomucosal toxicity	7/20 Early SJS Acute conjunctivitis. Anemia with Hb 8.8 Fever up to 39.7 and leukocytosis	住院	院外	內科醫師
8/11	Epirubicin; Cyclophosphamide	Blood dyscrasia	8/11 WBC=860 Neut. Seg=19.8	門診	院內	乳癌個管師
8/14	Moxifloxacin	Neurotoxicity	8/14 Generalized tonic clonic seizure	住院	院內	內科醫師
8/14	Thyroxine	Dermatomucosal toxicity	病人主訴過去 8 個月內身體上反覆發生疼痛性的膿包，當下也抽取出 1.5ml 的膿，病人未發燒。101/5/9 回門診時告知皮膚的膿包有改善，101/6/8 病人的皮膚狀況已痊癒，故醫師讓病人重新使用 thyroxine 1 [#] QD，於 101/8/1 再提高劑量為 1.5 [#] QD，病人於 101/8/8 回診時主訴及林主任也發現其皮膚疹復發。	門診	院內	內科醫師

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
8/25	Prednisolone	Dermatomucosal toxicity	8/24 L't leg skin rash	門診	院內	內科醫師
8/27	Piperacillin/ Tazobactam; Phenytoin (IV); Phenytoin (Oral)	Dermatomucosal toxicity	8/23 Diffuse erythematous skin rash and oral ulcers. 8/27 Steven johnson syndrome	住院	院內	內科醫師
8/31	Oxacillin sodium	Hepatotoxicity	8/31 Hepatitis	住院	院內	內科醫師
9/04	Metformin	Other	8/24 Severe metabolic acidosis	住院	院內	藥師
9/04	Paclitaxel; Carboplatin	Blood dyscrasia	8/29 WBC=1800 Neut. Seg=5.0	門診	院內	婦癌個管師
9/19	Cefazolin	Dermatomucosal toxicity	9/19 Skin rash over left forearm and upper back	住院	院內	內科醫師
9/19	Docetaxel	Blood dyscrasia	9/19 WBC=560 Neut. Seg=13.0	門診	院內	乳癌個管師

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)

藥物不良反應案例之實證討論與學習

Tranexamic acid induced seizure

國泰綜合醫院藥劑科 李巧茹藥師

案例簡介：

74歲女性病人，158 cm，72 kg，有糖尿病史20多年，高血壓15年，持續服藥控制中，因慢性腎功能不全，進行每週3次血液透析(W2，4，6)，2012/1/24透析後，20:30左右出現頭暈目眩，然後倒下，頭部受傷送來急診。到院時意識清楚，因頭部有傷口，故安排腦部斷層，報告顯示右側顳頂葉硬腦膜下血腫約0.5公分，收入外科加護病房做進一步的評估。入院後於1/25凌晨1:30開立tranexamic acid 1000mg IVD Q8H使用，投予第4次(1/26)之後停用。病人於1/26凌晨1:30發生右臉右手focal seizure持續約1分鐘，約經半小時(1:52) seizure再度發生，持續約30秒。當日清晨4:00 seizure頻率增加且動作加大，投予valproate 400mg IV Q8H。1/26 AM 6:00-1/27 AM 12:48期間seizure持續，陸續投與diazepam 10mg IM 1次，lorazepam 2mg IVD 3次。12/27 12:48之後未再發生seizure。2/2病情穩定出院，住院期間用藥(見表一)，檢驗值(見表二)，相關檢查(見表三)。

案例分析：

一、前言：

Tranexamic acid (TXA)被廣泛使用在各種出血的臨床應用上，特別是在2008年aprotinin上市後，tranexamic acid的角色更顯重要。

TXA目前在仿單中並沒有提及可能引起發作(seizure)之副作用，在Micromedex®中雖有提及此副作用，但並沒有其發生率的數據。有幾篇討論TXA造成發作的回溯性文章，發表年份在2010~2012年間，背景都是分析開心手術或瓣膜置換的病人在手術過程中使用TXA後發生的發作。

本文希望透過此案例及綜合其他文章的結論，增加醫護人員對腎功能不佳病人在使用TXA時，應仔細觀察評估，選用安全劑量以避免此嚴重副作用的發生。

二、討論與學習：

1. 發作是一種因為腦細胞不正常放電，而引起的肌肉不正常收縮或其他症狀。發生的原因可能有頭部創傷、腦部感染、藥物誘發及腦中風等，頭部外傷引發的發作發生率約6~10%¹，發生的時間大多集中在受傷後24小時內，但仍可能發生在受傷後24小時的任何時間點。

2. TXA透過競爭性抑制plasmin的活化來抑制出血。其由腎臟排除，腎功能不佳需調整劑量，在洗腎病人的建議劑量為10 mg/kg IV Q48H 或 5 mg/kg IV Q24H²。本病人為洗腎病人，其TXA的使用劑量(42mg/kg/d)約為建議劑量的8倍，可能因此增加發生發作的機率。

3. TXA-誘發發作之機轉³：神經細胞突觸後的GABA-A受體是管理氯離子通道的開關，使神經細胞去極化，不易被活化。而

TXA 是一種競爭性 GABA-A 受體拮抗劑，此特性和劑量有正相關性，因此 TXA 會降低神經的去極化，增加神經被活化的機會，進而增加了病人發生發作的可能性。

4. 案例分析：

可能引起老年人的急性症狀發作⁴的原因有(1)急性腦中風(2)代謝性腦病變(3)藥物(4)頭部創傷。本病人並沒有中風和腦病變之病史，頭部創傷和藥物皆可能為本病人發生發作的原因。

而可能引起發作的藥品，根據使用藥物期間與不良反應發生的時序可以篩選出 Vit-K1 和 TXA 二種。Vit K1 在仿單和 Micromedex[®] 皆無可能造成發作的資料，而 TXA 在仿單中未提及其可能引發發作，但在 Micromedex[®] 中，有提及曾經有使用 TXA 而引發發作的案例，所以我們進一步用實證藥學的手法搜尋是否有類似本病人的案例報告，但搜尋到的文獻多為回溯性研究，無法從文獻中取得明確的病人資訊(包含發生的發作型式，發作時間、使用的 TXA 劑量、潛在疾病…)，所以無法與本病人進行比較。

文獻中發現比較使用 TXA 組(100mg/kg) 和 aminocaproic acid 組(50mg/kg)，發現其手術後 24 小時內發作的發生率為 6.4%：

0.6%($p<0.001$)，又以是否發生發作將病人分成二組作比較發生發作組的病人年齡較高(77 vs 73.2, $p=0.039$)、手術前 Clcr 較低(55.4 vs 72.6, $p=0.002$)⁵。亦有提及 TXA 引起發作和其使用的劑量有正相關性⁶。

影響病人在使用 TXA 後發生發作的相關因子有(1)高劑量使用 TXA(2)年紀較大(3)腎功能較差。而依照本病人的腎功能(Scr 大於 5.66 mg/dL)，其本次入院使用的 TXA 劑量偏高(3000 mg/d)，故 TXA 和其頭部創傷皆為可能造成病人發作的原因。

5. 建議事項：

使用 TXA 於老年人時要特別注意發作的副作用，建議在腎功能不良的病人要調整劑量以減少不良反應的發生。建議劑量請參下表：

Scr (mg/dL)	IV 劑量建議	
1.36~2.83	10mg/kg	Q12H
2.83~5.66	10mg/kg	Q24 H
大於 5.66	10mg/kg	Q48 H

表一、病人住院前與住院期間用藥

1/26AM1:30 Seizure 發生

藥品	日期	12/27,1/17 OPD併用30天	1/25	1/26	1/27	2/2 出院
	Isosorbide 20mg 1tab BID		V	V	V	V
Sitagliptin 100mg 1 tab QD		V	V	V	V	V
Fluvastatin 80mg 1 tab QD		V	V	V	V	V
Insulin detemir 300IU/3ml 20U QD		V				
Glimepiride 2mg 1 tab BIDAC		V			V	V
Sennoside A+B 12mg 2tab HS		V	V	V	V	
Magnesium oxide 250mg 1tab TID			V	V	V	
Topiramate 100mg 1tab BID			V	V	V	V
Pantoprazole 40mg 1vial QD			V	V	V	
Tranexamic acid 1000mg/10ml 1amp Q8H			3 amp	1 amp		
Vit. K110mg/1ml 1 amp QD			V			
Nicardipine 1mg/ml inj 2amp AS				2 amp	6 amp	
Sodium Valproate 400mg inj 1 vial Q8H				V	V	
Levetiracetam 500mg 1 tab BID				V	V	

表二、病人住院期間檢驗值

洗腎完
頭暈跌倒入急診

1/26 AM1:30
Seizure onset

項目/正常值	日期	1/20	1/24	1/26	1/28	1/30
	Hb 14-18 g/dL			8.9	8.1	9.0
Ht 42-52%			26.5	23.8	26.9	32.6
RBC 4.7-6.1*10 ⁶ /uL			3.21	2.89	3.29	3.87
RDW 11.5-14.5%			15.9	15.6	14.5	14.7
WBC 4-10*10 ³ /uL			9.47	6.17	6.17	6.17
Neut. Seg 40-75%			88.7		83.8	78.0
Lympho 20-45%			5.8		10.1	13.0
GOT /GPT 15-35 IU/L		21/33	35/72		23/34	19/27
PLT 130-400*1000/uL		101	99		109	94
Alk P-tase 30-120 IU/L		121				
BUN 8-25 mg/dl		60		54	39	33
Creatinine 0.63-1.3 mg/dL		7.57		7.13	7	6.63
Uric acid		6.7				
Na 135-145 mmol/L		139	135	131	135	139
K 3.5-5.3 mmol/L		3.4	3.2	3.6	2.8	3.2
Ca 8.5-10 mg/dL		8.2		8.7	8.5	8.6
Cl 100-110 mmol/L		98		91	95	98
P 2.5-4.5 mg/dL		5.5				
Glucose AC 70-99 mg/dL		154	200			

表三、相關檢查

日期	檢查項目	報告結果
1/24	CT--HEAD & NECK : Routine Brain	1. SDH at right parietal-temporal region without definite mass effect and midline shift. 2. Senile change of brain and bil. frontal subdural fluids.
1/25	CT--HEAD & NECK: Routine Brain	1. Stationary SDH at right parietal-temporal region without definite interval change as compared with last CT on 2012/01/24. (出血未擴大) 2. Senile change of the brain with bil. frontal subdural fluid collections.
1/26	CT--HEAD & NECK : Routine Brain	1. Stationary SDH at right parietal-temporal region without definite interval change as compared with last CT on 2012/01/25.(出血未擴大,r/o infarct) 2. Bil. frontal subdural fluid collection.

參考文獻：

1. Evans, RW. Post-traumatic seizures and epilepsy. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012. Retrieved from [http://www.uptodate.com/contents/search/\(cited: Feb/8/2012\)](http://www.uptodate.com/contents/search/(cited: Feb/8/2012)).
2. Tranexamic acid. In: DRUGDEX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: [http://www.micromedexsolutions.com/\(cited: Sep/30/2012\)](http://www.micromedexsolutions.com/(cited: Sep/30/2012)).
3. Furtmüller R, Schlag MG, Berger M, Hopf R, Huck S, Sieghart W, Redl H. Tranexamic acid, a widely used antifibrinolytic agent, causes convulsions by a gamma-aminobutyric acid(A) receptor antagonistic effect. (mechanism) J Pharmacol Exp Ther 2002; 301(1): 168-73.
4. Boggs, JG. Seizures and epilepsy in the elderly patient: Etiology, clinical presentation, and diagnosis. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012. Retrieved from [http://www.uptodate.com/contents/search/\(cited: Sep/5/2012\)](http://www.uptodate.com/contents/search/(cited: Sep/5/2012)).
5. Keyl C, Uhl R, Beyersdorf F, Stampf S, Lehane C, Wiesenack C, Trenk D. High-dose tranexamic acid is related to increased risk of generalized seizures after aortic valve replacement. Eur J Cardiothorac Surg 2011; 39(5): e114-21.
6. Manji RA, Grocott HP, Leake J, Ariano RE, Manji JS, Menkis AH, Jacobsohn E. Seizures following cardiac surgery: the impact of tranexamic acid and other risk factors. Can J Anaesth 2012; 59(1):6-13.

藥物不良反應案例之實證討論與學習

Moxifloxacin induced seizure

國泰綜合醫院藥劑科 許芳瑞藥師

案例簡介：

86 歲男性病人，158 cm，49.2 kg，有攝護腺肥大，老年失智，低血鈉，壓力性潰瘍與上消化道功能障礙之病史，病人於 2012/8/10 由照顧者扶持，步行入急診，主要因發燒 1 天，便秘 4 天至本院求治，胸部 X-ray 顯示右上葉有陰影及浸潤現象，腎-輸尿管-膀胱攝影於結腸出現大量糞便，疑似便秘導致，檢查值 WBC：10690 /uL，Neut. Seg：92.8%，CRP：5.1mg/dL，Procalcitonin：0.212ng/mL，尿液分析無泌尿道感染現象。入院後於 8/11-8/13 AM9:00 使用 moxifloxacin 400mg inj IVD QD，8/12PM8:30 發生雙眼上吊，全身不斷抖動。PM8:40 再次 seizure 約 5 分鐘，吐黃清牛奶。PM8:52 lorazepam 2mg IVP，PM9:22 seizure 停止。8/13 抗生素改用 flomoxef 1g inj IVD Q8H，持續治療至 8/21，抗生素改為口服 ceftibuten 200mg BID，穩定出院。病人住院期間用藥(見表一)，檢驗值(見表二)，相關檢查(見表三)。

案例分析：

一、前言：

發作(seizure)，為大腦突然出現不正常的放電，同時伴隨著意識障礙、運動、行為、精神等症狀的變化。造成老年人急性症狀的原因有以下三點：(1)急性顱內事件(2)全身性疾病(3)藥物影響。

本案例所使用之 Moxifloxacin 為第三代 quinolones 抗生素，被核准用於治療成人上下呼吸道感染(急性鼻竇炎、慢性支氣管炎的急性惡化、社區型肺炎)，皮膚和軟組織感染，複雜腹腔內感染(包括多種細菌感染症)。Moxifloxacin 抗菌範圍廣，具有高口服吸收及生體可用率之特性。

本報告所呈現的案例，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，閱讀並整理做出結論。

步驟一：形成可以回答的問題

P(Patient/Problem)：86/M，Pneumonia、Hyponatremia、Gastrointestinal bleeding、BPH、Senile dementia

I(Intervention)：Moxifloxacin

C(Comparison)：Placebo

O(Outcomes)：Drug-induced seizure

Type of question：Harm

步驟二：尋找可獲得之最佳證據文獻

Moxifloxacin AND seizure 於 OVID 資料庫及 PubMed 網站，無與本案例相關文獻。Google 搜尋，與本案例相關 1 篇。

步驟三：文獻閱讀與評讀

Moxifloxacin- induced seizures in an epileptic patient. *J Pharm Technol* 2003;19:355-7

文獻類別：案例報告

證據等級：Level 4

重要性：

1. Quinolone use is associated with a variety of CNS adverse effects in approximately 1 - 2% of patients.

2. Seizures with quinolones, albeit rare, need to be considered in certain populations, particularly patients who have had prior seizures, the elderly, patients with renal dysfunction, and patients on multiple medications.

步驟四：應用到臨床個案上

二、討論與學習：

1. 引起老年人急性症狀發作 (acute symptomatic seizures) 的原因¹：

半數以上的老年人發生急性症狀發作是由於急性中風的發生，任何形式的中風都可能造成發作。全身性疾病也是原因之一，因老年人較容易有多重用藥的問題，且併發症機率較高，代謝紊亂可能造成發作。例如：血糖控制不佳導致低血糖或是非酮酸高血糖、低血鈉、低血鈣、尿毒症及肝性腦病變都可能造成發作。在藥物方面，老年人的身體對藥物清除率降低，對誘發發作的藥物更為敏感，又常有多重用藥問題。停用酒精、benzodiazepines、barbiturates 後也可能引起戒斷症狀(頭痛、失眠、甚至發作...)。藥物引起急性症狀發作大約佔 10%。

2. Quinolones 引起發作^{2,3,4}：

Quinolones 造成中樞神經系統方面的副作用約為 1-3%，包括：頭痛、頭暈、失眠、嗜睡、噩夢、意識混亂、顫抖和發作²。引起發作的機轉，可能是抑制 GABA 與

GABA 受體結合，具有 GABA 拮抗劑的特性，減少 GABA 釋出或促進 GABA 排空，刺激細胞膜去極化作用持續增加⁴。誘發因子為：有癲癇病史、腦部創傷、代謝失調或是多重藥物治療 (theophylline or NSAIDs)³。Quinolones 與 theophyllines 併用，可能減少 theophyllines 清除率，增加血中濃度，因而提高發作的發生率。若病人 BMI 值偏低(例如：亞洲人)也會增加副作用發生的風險³。

臨床試驗的資料顯示發作的發生率 moxifloxacin 小於 0.1%，levofloxacin 在 0.1-1% 之間，ciprofloxacin 小於 1%，且中樞神經方面副作用通常發生在第一次接受治療後⁵。若以化學結構來預測發作的發生率則 levofloxacin 是相對低的，因在 R7 位置有一個大烷基側鏈，較不易刺激中樞神經系統²。

3. 本案例使用 quinolones 產生發生的可能危險因子：

本案例	危險因子
	(1) 癲癇或發作病史
✓	(2) 電解質不平衡(低血鈉)
✓	(3) 併用藥物(Aminophylline)
	(4) 肝/腎功能不佳之病史
✓	(5) 年紀大(86 歲)
	(6) 劑量過高

4. 案例分析(Assessment)

本案例自入院到出院一直存在低血鈉的現象，且文獻提及低血鈉引起發作，多為血漿中鈉離子濃度快速下降至低於 115 mmol/L，故認為引起此次發作的可能性較小。本案例所使用的 moxifloxacin、aminophylline 皆有可能引起發作，但病人服用 aminophylline 已一年多，惟當與 moxifloxacin 併用時產生發作的不良反

應，且發生不良反應後仍持續使用也未再產生類似狀況，故可排除單獨使用 aminophylline 而引起發作的可能性。因此推測本案例是因 moxifloxacin 與 aminophylline 併用之交互作用而造成的發作可能性較高。

雖然 quinolones 類引起發作的發生率非常低，moxifloxacin 的案例更是少，但對於年紀大，有電解質不平衡(如:低血鈉)，或是具有其他可能引發發作危險因子(合併 theophylline 使用)的病人，臨床上有增加發作的機率，應謹慎觀察病人用藥後的狀況。

5.藥師對本案例之建議事項

表一、病人住院前與住院期間用藥

藥物及劑量\日期	20:30 & 20:40 Seizure										MBD
	8/11	8/12	8/13	8/14	8/15	8/17	8/18	8/19	8/20	8/21	
Acetaminophen 500mg PRN	1#	1#	1# PRN	1#PRN		1# PRN	1# PRN				
Acetylcysteine 100mg/5gm 1包TID	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
Aminophylline 100mg 1#BID	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
Amlodipine 5mg 1#QD	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
Buspirone 10mg 0.5#BID	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
Pentoxifylline 100mg 1#TID	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
Sennoside A+B 12mg 2#HS	V		V	V	V	V	V	V	V	V	V
Tamsulosin 0.2mg	V		V	V	V	V	V	V	V	V	V
Aspirin 100mg 1#QD			V	V	V	V	V	V	V	V	V
Iwell 1#QD			V	V	V	V	V	V	V	V	V
Moxifloxacin 400mg QD	V	V	V								
Lorazepam 2mg/ml inj		1Amp St									
Phenytoin 250mg/5ml inj		100mg st (21:14)	100mg (9:00 & 17:54)	100mg Q8H	V						
Flomoxef 1g 1gQ8H			17:54V	V	V	V	V	V	V	V	V
Piracetam 1000mg 1#Q6H			V	V	V	V	V	V	V	V	V
Dimethicone 40mg tab 1#TID						V	V	V	V	V	V
Pantoprazole 40mg 5支 IVD 20ml/hr						V	1#BID	V			
Esomeprazole 40mg 1#BID									V	1#QD	
Piracetam 1200mg tab 1#QD										1#QD	
Ceftibuten 100mg 2#BID											V

表二、病人住院期間實驗值

項目/正常值	日期	8/10	8/12	8/13	8/16	8/17	8/20
		Hb	14-18g/dl	11.4	9.7		10.9
Ht	42-52%	32.6	28.3		31.1	34.5	32.0
RBC	4.7-6.1*10 ⁶ /uL	3.63	3.19		3.51	4.06	3.65
RDW	11.5-14.5%	12.9	12.4		12.4	12.2	12.6
WBC	4-10*1000/uL	10.69	9.55		4.63	7.51	6.56
Neut. Seg	40-75%	92.8	90.6		71.5	84.0	72.7
Lympho	20-45%	4.4	2.7		17.5	9.6	20.9
PLT	130-400*1000/uL	180	162		192	190	240
ESR 1h	0-15mm/1hr			111			
ESR 2h	0-30mm/2hr			132			
Glucose AC	70-99mg/dL			79			
Uric acid	3.5-8mg/dL			5.0			
T. Protein	6.3-8.5g/dL			5.8			
Albumin	3.5-5.5g/dL			3.0			
A/G	1.2-2			1.1			
Na	135-145mmol/L	126	126		126		122
K	3.5-5.3mmol/L	4.0	3.6		4.1		3.8
Ca	8.5-10mg/dL		8.9				

項目/正常值	日期	8/10	8/12	8/13	8/16	8/17	8/20
Cl 100-110mmol/L			97				
Glucose 70-140mg/dL			129				91
BUN 8-25mg/dL		14	9		8		10
Creatinine 0.63-1.3mg/dL		0.66	0.68		0.58		0.48
GOT/GPT 5-35IU/L		18/-	24/19		34/ 36		28/35
P 2.5-4.5mg/dL			2.7				
CRP 0.01-0.5mg/dL		5.114			4.718		
Mg 1.6-2.3mg/dl			2.1				
Procalcitonin 0-0.064ng/mL		0.212					

表三、相關檢查

日期 (2012年)	檢查項目	報告結果
8/10	CHEST: AP view	Prominent bil. lung markings. No definite enlarged heart size. Mottled opaque shadow with suspicion of focal infiltrative lesion at right upper lung field. Pneumonic change have to rule out. NG intubation in place.
8/10	ABDOMEN: Supine AP view (KUB)	Osteoporotic appearance and marginal spur formation at lumbar spine. Massive fecal material in the colon which may be due to constipation. Wall calcification at the abdominal aorta and bil. iliac arteries.
8/12	CHEST: AP view	Increased peribronchial/interstitial infiltrate are noted in right upper lung and right hilar region. S/P NG tube insertion. Calcification of the aortic knob is noted. Enlarged cardiac silhouette is noted.
8/12	EEG	Background with diffuse theta waves with one episode of generalized convulsion without postical slow waves. Mild diffuse cortical dysfunction.
8/12	CT-HEAD& NECK: Routine Brain	Aging appearance of the brain with atherosclerosis of the ICA and vertebral arteries, with multiple old lacunar infarcts at bilateral basal ganglia and brainstem. No definite evidence of acute intracranial hemorrhage or acute ischemic lesion of the brain in present study.
8/16	CHEST: AP view	Patchy opacity at right upper lung . Atherosclerotic changes with calcification at aortic knob and thoracic aorta. S/P nasogastric intubation. Exaggerated lung markings bilateral lungs. Blunting of left right bilateral CP angles, indicating possibility of pleural effusion prominent right hilar.
8/17	ABDOMEN: Supine AP view (KUB)	Osteoporotic appearance and marginal spur formation at lumbar spine. NG intubation in place. Increased pelvic density possible due to distended urinary bladder with urinary retention. Mild increased bowel gas suggestive of mild intestinal ileus.
8/20	CHEST: AP view	in comparison to previous final similar study of the patient in our hospital, slightly progression of the pulmonary condition is noted.

參考文獻：

1. Boggs, JG. Seizures and epilepsy in the elderly patient: Etiology, clinical presentation, and diagnosis. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012. Retrieved from <http://www.uptodate.com/contents/search/>(cited: Sep/5/2012).
2. Liu HH. Safety profile of the fluoroquinolones focus on levofloxacin. *Drug Saf* 2010; 33(5): 353-69.
3. Van Bambeke F, Tulkens PM. Safety profile of the respiratory fluoroquinolone moxifloxacin comparison with other fluoroquinolones and other antibacterial classes. *Drug Saf.* 2009; 32(5): 359-78.
4. Tomé AM, Filipe A . Quinolones: review of psychiatric and neurological adverse reactions. *Drug Saf.* 2011; 34(6): 465-88.
5. Kushner JM, Peckman HJ, Snyder CR. Seizures associated with fluoroquinolones. *Ann Pharmacother.* 2001; 35(10): 1194-8.
6. Moxifloxacin. In:DRUGDEX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com/> (cited: Sep/25/2012).