

三總藥訊

(TSGH Pharmacy Newsletter)

(76) 國報字第 一號

三軍總醫院臨床藥學部藥物諮詢室主編
藥事委員會 出版

中華民國 75 年 12 月創刊

中華民國 92 年 4 月

全國ADR最常通報之可疑藥品前10名

本期要目

- 一、全國 ADR 最常通報之可疑藥品前 10 名
- 二、有關 ADR 之藥品分析---Phenytoin
- 三、專題報導：如何提升病患之安全

91 年度可疑藥品前 10 名

懷疑藥品	通報個案數	百分比	主要症狀
Rifampicin	90	3.05%	Skin rash, jaundice, abnormal liver function, hepatitis, nausea, vomiting
Phenytoin	77	2.61%	Skin rash, Stevens Johnson syndrome, erythema multiform, fever, leucopenia
Vancomycin	71	2.41%	Skin rash, itching, allergy, erythema multiforme, red man syndrome, nephrotoxicity, renal dysfunction
Carbamazepine	68	2.30%	Stevens Johnson syndrome, skin rash
Diclofenac	59	2.00%	Skin rash, edema, urticaria, allergy
Ketoprofen	56	1.90%	Face edema, eye edema, skin rash, urticaria, bronchospasm, allergy
Digoxin	46	1.56%	Bradycardia, digoxin intoxication, vomiting, heart rate reduced, AV block, chest pain
Ketorolac	41	1.39%	Allergy, urticaria, face edema, eyelid edema, diarrhea, rash
Pyrazinamide	40	1.36%	Skin rash, itching, abnormal liver function, jaundice, hepatitis, eczema
Cefazolin	39	1.32%	Skin rash, diarrhea, pancytopenia

資料來源：<http://adr.doh.gov.tw>

有關 ADR 之藥品分析---Phenytoin

前言

西元 1938 年 phenytoin 開始用於癲癇的治療，尤其對全身性強直-間代型發作（generalized tonic-clonic）及重積癲癇（status epilepticus）為有效之選擇藥物；此藥用於神經外科手術後之癲癇發作預防及治療，亦為我國衛生署及美國 FDA 核准之適應症；其他臨床上的應用包括心律不整、慢性神經疼痛等非核准適應症（off label）的治療。然而 phenytoin 所導致的不良反應仍是臨床使用上的限制因素，必須謹慎評估。至九十一年十二月底，衛生署藥害救濟審議委員會審議之 223 件藥害救濟申請個案中，因懷疑藥品 phenytoin 導致之嚴重不良反應而申請救濟者，共有 15 件（6.7%）。

適應症：

癲癇（尤其是大發作、傑克森氏型發作（賈克遜氏癲癇）、精神運動發作、其他痙攣性發作），針劑之使用亦包括預防及治療神經外科手術時所引起之癲癇發作。

嚴重不良反應：

史帝文生 - 強生氏症候群（Stevens Johnson syndrome, SJS）

毒性表皮溶解症（Toxic epidermal necrosis, TEN）

急性肝炎（Acute hepatitis）。

文獻探討

Phenytoin 引起皮膚的不良反應中，皮膚疹（skin eruption）為主要且較早（約 7- 21 天）出現的症狀，可能發生在 5-10% 的服用者，最常見為似麻疹樣的（morbilliform）、猩紅熱樣的（scarlatiniform）或蕁麻疹樣的（urticarial），雖然有自行好轉的案例報告，但極有可能惡化。嚴重不良反應如史帝文生-強生氏症候群（發生率估計約每星期百萬的服用者有 1.5 件個案）、毒性表皮溶解症雖然罕見，但仍有案例報告。另外所謂之 phenytoin 過敏症候群（phenytoin hypersensitivity syndrome），則是除了皮膚疹，亦併有淋巴腺炎（lymphadenopathy）、血小板低下症（thrombocytopenia）等，嚴重者會造成腎衰竭、肝壞死的發生；其發生一般在治療後的 2-6 星期，發生機率为 1/1,000 - 1/10,000，然而家族史的存在或同步進行頭部放射療法（cranial radiation therapy）會增加過敏症候群發生的風險。

至於phenytoin相關之肝臟毒性（肝炎、肝壞死），其機轉不明，與劑量之間無直接關聯，可能與其arene oxide代謝物有關。在急性案例中，肝毒性的症狀出現於用藥後約1-8週，慢性案例則於用藥4個月以上；其發生通常伴隨發燒（75%）、皮膚疹（62.5%）、eosinophilia（89%）及leukocytosis（100%）。依據文獻報告，當phenytoin的過敏反應併發肝毒性時，死亡率可高達38%。目前在臨床上，對於疑似phenytoin有關之過敏及肝毒性，係建議採取症狀緩解及支持性療法，使用類固醇積極性的治療亦為普遍，但其療效仍缺乏客觀證明；若不良反應併發敗血症或肝衰竭時，治療上將更為棘手。

結論：

在藥害救濟申請案中，Phenytoin 之個案數高居所有藥品的第二位，其中有 93% 是因嚴重藥物不良反應而造成的，審議結果判定 Phenytoin 為唯一的懷疑因素；又根據 91 年全國 ADR 通報中心提供之資料顯示：因服用 Phenytoin 而出現不良反應者高居可疑藥品前 10 名之第二，由於該藥不良反應之嚴重性及發生率之高，盼醫療從業人員除應在處方使用時謹慎評估外，更要確實執行服藥期間之定期療效及可能之不良反應追蹤，並給與病患用藥教育及提供病患用藥的安全資訊。

然而無法避免的不良反應仍是發生，導致或延長病患住院以致身體器官功能障礙、甚至死亡，經判定確認後可依藥害救濟法所明定給與救濟；在此，仍要提醒醫療專業人員合理、安全的使用藥物，即早發現不良反應的發生，將傷害之可能性降至最低。

醫療專業人員使用應注意事項：

1. Phenytoin 之一般每日劑量為 300 毫克，但對於腎功能差、低白蛋白血症及老人等特殊病人群，需視個別情況調整劑量。
2. 由於 phenytoin 與其他藥品間（如：CNS depressants, amiodarone, anticoagulants, acetazolamide, fluconazole, other anticonvulsants 等）之藥物交互作用，於合併用藥時須謹慎評估。
3. 於患者接受 phenytoin 治療期間，需監測藥物血中濃度（10-20 $\mu\text{g/ml}$ ）、肝功能檢查、全血球數等；若靜脈注射給藥時，亦須注意血壓及心臟方面的影響。
4. Phenytoin 的停藥，建議逐步調降劑量。
5. 告知患者其可能產生之不良反應，提高患者之認知。

病患須知：

1. 告知醫師目前服用之其他藥物，以及對食物、藥物之過敏史。
2. 無醫師之指示，勿突然停藥。
3. 若服藥後有下列情況發生應立即與醫師聯絡 - 發燒、喉嚨痛、不尋常的出血 - 癲癇發作增加 - 皮膚疹、蕁麻疹或水泡 - 眼睛、皮膚發黃

資料來源：

1. <http://adr.doh.gov.tw>
2. Micromedex 2003, vol.115
3. Silverman et.al, Cutaneous and immunologic reactions to Phenytoin. 1988;18:721-741
4. Roujeau JC et.al, Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. N Engl J Med 1995; 333:1600-1607
5. Marik P, Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. Pharmacotherapy 1999; 19(3):346-348

如何提升病患之安全

臨床藥學部調劑科主任史明偉MS

三年前由 National Academy of Science's Institute of Medicine (IOM)所發表的 “To Err Is Human: Building a Safer Health System” 中指出在美國的醫院中，每年有 44,000-98,000 人是因為用藥疏失而死亡。另外，在醫療疏失發生比例上，每 131 位門診病患中即有一例發生；而住院病患中則是每 854 位即有一例發生。然而更值得注意的是，整個醫療照顧系統中醫院只是其中的一環而已，但其估計已必須額外發費近 20 億美金於醫療疏失之處理。

因此 2003 年起美國的健康照顧機構必須要配合美國醫療機構評鑑 JCAHO (Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations) 有關之新的病患安全目標“Patient Safety Standards”之要求。在美國 JCAHO 是很重要之醫療品質之指標，也會被部分保險給付當作給付標準的參考。

在 IOM 發表各項數據後，JCAHO 立即於 2001 年 7 月要求各醫院要在新的病患安全目標“Patient Safety Standards”之要求下建立安全的環境，且鼓勵員工在 blame-reduced environment 下提報疏失。JCAHO 更於 2003 年的全國的病患安全目標“National Patient Safety Standards”中特別提出六項改革措施，要求各醫療機構配合，並提出具體的做法。此六項措施的目標如下：

1. 改進病人身分確認之正確性：至少需用兩種方式來確認病人之身分，如病人姓名外，尚須利用病床號、生日或電話號碼等，雙重方式來確認。
2. 改進照顧提供者間之有效的溝通：針對處方內容有再確認方式，特別是口頭或電話之醫囑。各項注意事項必須明確註記在各表單須知處，且所使用之縮寫、代碼、符號等，必須要一致；必要時需特別強調不可使用的縮寫，以避免不必要之猜測。
3. 改進使用需高度額外警覺之藥品的安全：這是針對藥品的使用及藥事作業流程，亦即同種藥品盡量避免存在不同之劑量的品項，或在藥品濃度上之差異等，盡量做到品項限制及標準化。
4. 避免錯誤的手術：必須建立確認機制，包括手術部位、病患及手術名稱，必要時在手術部位作記號，並讓病人一起參與。
5. 改進使用輸注液的安全：要確保使用輸注幫浦的正確性。
6. 改進臨床警示系統的有效性：要有警示系統，並確認不論是在平時的使用或測試是可行的。

所以在現階段就整體的健康照顧系統下，我們一定要能有效的確保病患身分之正確性、使用藥品的正確性（包括醫師處方、藥師調劑、護理給藥及病患服用藥品等）及應用有效的臨床警示系統於臨床實務中。要達到安全之健康照顧系統，其中須有各部門之參與，一起訂定政策及流程。在這僅就安全的用藥環境之建立略表已見如下：

醫院用藥安全之醫療環境建立之準則（草案）

史明偉 MS

第一章 總則

- 一、 為確保病患獲得安全又有效的醫療照護及避免因用藥疏失而導致醫療糾紛，並就醫療用藥過程予以規範，特訂此準則。
- 二、 前項用藥疏失指的是會導致不適當用藥或病人傷害且是可以預防的事件。
- 三、 前項事件可能與各醫療專業、藥品、作業流程及醫療系統均會有相關性。
- 四、 各醫院必須以持續的品質精進方式，來建立其用藥安全的醫療環境。
- 五、 本準則未盡事宜，得依相關法規辦理。

第二章 醫療用藥流程：處方調劑前

- 六、 行政管理方面必須提供下列事項：
 - （一） 足夠之訓練良好並具執照的醫療人員。
 - （二） 適當之工作環境，環境設施符合醫院評鑑之要求。
 - （三） 充足之儀器設備及調劑設備。
 - （四） 完備的各項政策及作業流程。
- 七、 資訊方面必須有其完整性，包括：
 - （一） 任何文書需有效率的完成。
 - （二） 醫院要有明確且一致的醫學縮寫、代碼或作業上需用到的註記之政策及做法供醫院同仁使用。
 - （三） 病患之過敏及其他必要資料要正確的記錄。
 - （四） 處方上之資料，需符合各相關法規之要求，並正確且即時的輸入與記錄。
 - （五） 要建立必要之警示系統，如藥物交互作用、過敏史、重複用藥等。
 - （六） 須有有效且即時的藥品之資訊。
 - （七） 須有藥品辨識之輔助系統，區分外觀近似、名稱近似之藥品，以確保藥品正確使用。
- 八、 醫師須確認病患身分後，依診斷正確用藥且以清晰的書寫（或運用電腦）處方及記錄詳實，並確認處方藥品間之安全性。
- 九、 有關之臨床之書寫方式，如診斷、處方、藥品及其縮寫、手術及檢查等，應有共通性及一致性。
- 十、 護理作業應能有效處理下列事項：
 - （一） 即時且適當的處理醫師處方，例如 STAT 處方；並將處方正確傳遞至藥劑部門。
 - （二） 了解醫師處方上之藥物。
 - （三） 正確的轉錄用藥及停藥醫囑於 MAR 表單；並即時傳遞至藥劑部門。
 - （四） 正確處理特殊藥品，如管制藥品、專案藥品等。
 - （五） 於醫師更改處方時應能即時將正確資料輸入電腦中，予以更正，再將處方傳遞至藥劑部門；並將剩餘之藥品，經確認數量無誤後送回

藥劑部門。

- (六) 處方之輸入、記錄、傳遞需有核對機制。並且能有效的執行病患身分之確認作業。
- (七) 護理作業應依其各項標準作業執行，如點滴輸注液之正確計算及給予等。

第三章 醫療用藥流程：處方調劑

- 十一、處方之接收要清晰、即時，資料完整。藥品包裝容器標示應依衛生署公告之必須標示項目(共十三項)以及建議標示項目(共三項)辦理之。
- 十二、藥師調劑藥品時，除應充分了解醫師處方的用意外，應依「優良藥品調劑作業規範」實施處方確認、處方登錄、用藥適當性評估、藥品調配或調製、再次核對、交付藥品、用藥指導及其他藥品調劑有關之行為。
- 十三、藥品調劑過程要於「取出藥物罐時」、「調劑時」、及「給藥前」確定藥品標籤正確性；並於調劑過程中要注意「個案對」、「藥物對」、「劑量對」、「時間對」、以及「途徑對」。
- 十四、藥品應依相關法規之規定儲存、包裝，標示清楚；管制藥品應依管制藥品管理條例及實施細則辦理。

第四章 醫療用藥流程：藥品傳送及給予

- 十五、護理人員接收藥品時，須即時核對品名及標示之正確性。
- 十六、護理人員須正確的保持 MAR 上藥品與醫囑的正確性及即時性。
- 十七、前項 MAR 上藥品與醫囑之間之正確性，包括：停用之藥品及時間，新開立之藥品及時間，必要監測事項，特殊指示等。
- 十八、護理人員給予病患服用藥品前，應遵照護理專業及相關法規作到三讀五對。
- 十九、醫療專業人員對任何因用藥引起之不良反應均應予以正確處理、記錄及通報。

第五章 附則

- 二十、醫療用藥流程包括，診斷、處方開立、處方輸入、藥品調劑作業、給藥、用藥監測及遵照醫囑用藥。
- 二十一、安全用藥的醫療環境應函蓋前項之範圍。
- 二十二、有效的藥品管理能提升用藥之安全，故同成分之藥品的品項數應盡量單純化。
- 二十三、有未竟事宜，得另令修訂之。

主要參考資料：

Shirley J. Paine, JD, Sarah G. benator, JD. JCAHO Initiative Seeks to Improve Patient Safety. Drug Benefit Trends 15(1) : 23-24, 2003. available online at : www.medscape.com/viewarticle/448927_print.

請多多利用【藥物諮詢專線：87923311轉17304】