

# 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5月

## 全國ADR通報中心之藥品分析 Allopurinol

### 本期要目

- 一、全國 ADR 通報中心之藥品分析：**Allopurinol**
- 二、專題報導：**淺談腦下垂體疾病**

適應症：痛風、高尿酸血症

常見不良反應探討：

史帝文生氏-強生症候群 (Stevens-Johnson Syndrome, SJS)

毒性表皮壞死溶解症 (Toxic Epidermal Necrolysis, TEN)

Allopurinol 過敏症候群 (Allopurinol Hypersensitivity Syndrome, AHS)

### 前言

Allopurinol 是臨床上常用的藥品，它雖然有效，但若顧慮到它的副作用時，就必須在藥品效益和危險性間作評量。國內自八十八年至九十一年二月共接受了11 例使用allopurinol 的申請藥害案件(表一)，而所申訴的藥害皆屬嚴重的皮膚副作用。

- ◆有10 例為史帝文生氏-強生症候群(SJS)，1 例為毒性表皮壞死溶解症(TEN)。
- ◆在此11 個案例中，有5 例導致死亡，佔所有案例之45.4%。在這5 個死亡案例中，有3 例併有腎疾患，如慢性腎衰竭、腎病變等；有2 例併有肝臟疾病，如慢性活動性肝炎等；另有2 例同時使用amoxicillin，而amoxicillin 會與allopurinol 產生交互作用，使發生皮疹機率增加。又ampicillin 也有引起史帝文生氏-強生症候群的報告，Jick 與Porter 在1981年的研究發現，4434 位單獨使用ampicillin 的住院病人中，有251 人(5.9%) 在用藥21 天內產生皮膚紅疹，而在252 位併用allopurinol 的病人中，有35 人(13.9%) 產生皮膚紅疹，故該2 案例除allopurinol 外，amoxicillin 是否也是肇因，亦值得探討。有2 例同時併用captopril，而allopurinol 和captopril 併用引起史帝文生氏-強生症候群的案例亦有報告。尚有一例是與hydrochlorothiazide併用，以上幾例藥品交互作用的案例，在文獻上均有報導，醫師們在開具處方時以及藥師們在核對藥品時，若能稍加留意，應可避免不良作用的發生。

✦另外，此5個死亡案例中，有3例併有腎臟疾患，而患有腎臟疾患的病患在使用 allopurinol 時，劑量應予調整，這也是臨床治療上容易疏忽的部份。

表一 個案基本資料

變項名稱	個案數(11人)
<b>病患資料</b>	
年齡 (平均 59 歲)	28 歲~81 歲
性別 (男/女)	6/5
用藥天數 (平均 33.7 天)	4 天~120 天
<b>適應症</b>	
高尿酸血症	5
痛風性關節炎	6
<b>併有其他疾病</b>	
紅斑性狼瘡	1
腎疾患	3
肝疾患	2
高膽固醇血症	1
鬱血性心臟病	1
高血壓	3
血小板減少症	1
糖尿病	4
<b>不良反應</b>	
史蒂文生氏-強生症候群	10
毒性表皮壞死溶解	1
<b>給付分類</b>	
死亡	5
殘障	1
嚴重疾病	5

## 討論

Allopurinol 自1963年上市後就有不良反應的報告出現，但到1970年才有論文正式發表。Allopurinol 引起皮膚方面的不良反應發生率約為10%，其中最常見的為紅斑性丘疹 (maculopapular rash)。病患常伴有發燒、噁心、嘔吐及嗜伊紅血球過多 (eosinophilia) 的現象，亦有因嚴重過敏反應而產生脈管炎 (vasculitis)、多形性紅斑 (erythema multiforme)、血管性水腫 (angioedema)、史蒂文生氏-強生症候群 (SJS)、皮膚黏膜毒性 (TEN)、腎炎及肝炎的結果。Allopurinol 引起的過敏反應通常在用藥後數天或延至數個月後才出現 (平均為47天)。研究發現腎功能不好的病患若併用 allopurinol 及thiazide類利尿劑，則其過敏反應之發生率更高。一般若肌酸酐廓清率介於10-20mL/min之間，則每日劑量最好不要超過200 mg，若肌酸酐廓清率小於10 mL/min，則每日劑量做好不要超過100 mg。

Allopurinol 過敏症候群雖少見，但其嚴重的過敏反應所導致的致死率卻可高達30%。病患出現搔癢時是個警訊，若出現皮膚反應時就要停藥，以免演變成嚴重不良反應。

## 交互作用---

有多種藥品與allopurinol 併用時會有藥品交互作用，分別討論如下：

1. **Diuretics/thiazides**：會增加血中oxypurinol 的濃度，因而增加allopurinol 的毒性及過敏反應的機率。併用治療時，要調整劑量及密切監視不良反應的發生。
2. **Ampicillin/amoxicillin**：使皮膚疹的發生率增加。
3. **Captopril**：使皮膚疹的發生率增加。
4. **Oral anticoagulant**：allopurinol 會增加 dicumarol 的血中濃度，可使其半衰期從51 小

時延長到152 小時，併用治療時，要密切監視不良反應的發生。

5. **Chlorpropamide**：allopurinol 及其代謝物會與 chlorpropamide 競爭腎小管之分泌作用。使用時，要密切觀察病患有無低血糖現象。

6. **Azathioprine**：allopurinol 會抑制 xanthine oxidase 作用，使血中 6-mercaptopurine 濃度增加，進而增加骨髓抑制的危險性。

## 結語

目前對於allopurinol 引起的過敏症候群並無有效的預防方法，因此只有早期辨識副作用的產生，即時停藥並提供適當的輔助治療。早期辨識副作用的產生，實有賴藥師們在給藥時，對病患的用藥諮詢及衛教作業來配合。

表二、個案詳細資料

年齡/ 性別	用藥原由	用藥 天數	其他疾病	併用藥物 藥品交互作用	不良反應	給付分類
28/女	痛風性關節炎	18	紅斑性狼瘡	Colchicine、Prednisolone	SJS	障礙
81/女	高尿酸血症	10	糖尿病、慢性腎衰竭、腎病變	Furosemide、Dipyridamole Diltiazem	SJS	死亡
58/男	痛風性關節炎	22	慢性活動性肝炎	Captopril、Amoxicillin	SJS	死亡
64/男	高尿酸血症	56	糖尿病、腎疾患	Captopril、Dipyridamole	SJS	死亡
64/女	高尿酸血症	26	高膽固醇血症	Amoxicillin	TEN	嚴重疾病
32/男	痛風性關節炎	16	腳部感染	Gentamicin、Cefazolin Colchicine、Cefalexin	SJS	嚴重疾病
60/女	高尿酸血症	28	糖尿病、高血壓	Gliclazide、Lisinopril	SJS	嚴重疾病
63/男	痛風性關節炎	30	肝臟痛化膿性膿結石併發血症	Hydrochlorothiazide Diclofenac sodium、Nifedipine	SJS	死亡
70/男	高尿酸血症	4	充血性心臟衰竭、糖尿病、腎不全、高血壓、胃腸道出血	Furosemide、Aprestone Nifedipine	SJS	死亡
54/男	痛風性關節炎	120	高血壓	Ketoprofen、Antacid	SJS	嚴重疾病
74/女	痛風性關節炎	41	血小板減少症	Diclofenac potassium、Antacid	SJS	嚴重疾病

\*SJS：史蒂文生氏-強生症候群，TEN：毒性表皮壞死溶解症

## References:

1. Jick H, Porter JB. Potentiation of ampicillin skin reactions by allopurinol or hyperuricemia. J Clin Pharmacol 1981;21:456-8.
2. DrugDex under the title of allopurinol. Micromedex Inc. 2002, Vol. 114.
3. Pennell DJ, Nunan TO, O' Doherty MJ. Fatal Stevens-Johnson syndrome in a patient on captopril and allopurinol. Lancet 1984;1:463.
4. Product Information. Alopurinol™, allopurinol sodium for injection. USA, 1999.
5. Young LY, Campagna KD. Gout and hyperuricemia. In: Young LY, Koda-Kimble MA, editors. Applied therapeutics: the clinical use of drugs. 7th ed. Vancouver (WA): Applied therapeutics, 2001:40-1

## 淺談腦下垂體疾病

黃志偉藥師

### 一、前言

腦下垂體是人體荷爾蒙調節的樞控中心，舉凡甲狀腺、腎上腺、泌乳、性功能以及全身的生長、代謝都受到它的影響；但對於許多的病患及經驗不足的醫師來說，腦下垂體疾病卻是個較為陌生的疾病。它在臨床上的表現往往是徐緩而漸近的，因此唯有對這個疾病有適切的了解，才能使病人得到最完善的治療。

### 二、解剖學上的介紹

1. 腦下垂體位於蝶骨的空腔中，此空腔即 *sella turcica*。
2. 它是一個很小的腺體，以成人來講重量大概在0.4 – 1 g，大小約1.3x0.9x0.6 cm。
3. 分為兩個區域：
  - 腦下垂體前葉 (the anterior lobe), or adenohypophysis。
  - 腦下垂體後葉 (the posterior lobe), or neurohypophysis。

### 三、生理學上的介紹

1. 腦下垂體後葉：
  - ◆ 分泌兩個主要的荷爾蒙，oxytocin 和 vasopressin。
  - ◆ 它們主要在下視丘的 paraventricular 和 supraoptic nuclei 被合成。
  - ◆ 腦下垂體後葉含蓋了 paraventricular 和 supraoptic nuclei 的神經末梢以及特化的 secretory granules。
  - ◆ 位於下視丘的 osmoreceptors 和 vasopressin 的分泌有關；吸吮乳頭的刺激則會引起 oxytocin 的分泌。
2. 腦下垂體前葉：
  - ◆ 分泌的荷爾蒙有 prolactin(PRL), growth hormone(GH), 及4種 tropic hormones: corticotropin (ACTH), thyrotropin (TSH), 和 the gonadotropins (LH and FSH)。
  - ◆ 腦下垂體前葉的荷爾蒙受到下視丘所分泌釋放性或抑制性激素的調節，這些激素經由 hypothalamic-hypophyseal portal vessels，到達腦下垂體的前葉。

### 四、相關疾病介紹

這裏僅就生長激素缺乏或過多、泌乳素過多以及全腦下腺功能缺乏的情況作探討。

#### 1. GH Excess: 肢端肥大症 (Acromegaly)

生長激素 (Growth Hormone) 的生理性質---

- ◆ 具有 anti-insulin effects，其促進生長的效應主要透過 insulin-like growth factor 達成，也就是 somatomedins。
- ◆ GH 刺激肝臟生成 IGF-I，IGF-I 才是刺激細胞增生和生長的直接因子。
- ◆ GH 大多在夜間分泌，半衰期短 (約30分鐘)。
- ◆ 在青春期血中濃度達到最高。

GH Excess 主要會造成肢端肥大症 (Acromegaly) ---

- ◆ 約每一百萬人口就有50-70個 acromegaly 的病人。
- ◆ 近98% acromegaly 的 case 是 growth hormone-secreted pituitary adenoma 所造成。

- ◆身體上的表徵：面部特徵變粗大，手、腳變大，舌頭也變大。
- ◆近90% acromegaly 的病人會有骨關節炎的症狀和關節的傷害。
- ◆診斷：
  - 1) Acromegaly 的診斷主要是透過一些診斷性的試驗和臨床上的表徵、症狀。
  - 2) 通常使用 oral glucose tolerance test(OGTT) , acromegaly 的病患在投與 glucose 後 GH 的血中濃度仍會高於  $2 \mu\text{g/L}$ 。
  - 3) 也可以測量 IGF-I-binding-protein-3(IGFBP-3) 的血中濃度。
  - 4) Computed tomography(CT)和 MRI 則是用來確認 pituitary adenoma 的重要試驗。

### 肢端肥大症(Acromegaly)的治療---

- ◆治療的目標
  - 1) 降低 GH 的分泌。
  - 2) 改善疾病的臨床表徵和症狀。
- ◆pituitary adenoma 的治療首選是transsphenoidal 的外科切除術。
- ◆放射線療法：主要針對不適合做外科手術的病人。
- ◆不管是外科手術或是放射線療法都無法完全治療肢端肥大症，因此通常會加入藥物的治療。

### 藥物的治療---

- ◆Dopamine agonists 用在少數的病人身上可能有效。
- ◆近年來, the somatostatin analog octreotide 已成了最常用來治療 acromegaly 的藥物。
- ◆Dopamine Agonists:
  - 1) 用在健康成人的身上 - GH
  - 2) 用在 acromegaly 的病人身上 - GH
- ◆多數的臨床經驗使用的 dopamine agonists 是 bromocriptine 。
- ◆其它的 dopamine agonists：有： pergolide, cabergoline and quinagolide。
- ◆Bromocriptine：
  - 1) 主要在肝臟代謝，經膽汁由糞便排除。
  - 2) Dosage： 初始劑量, 1.25-2.5mg/day at bed time for 3 days ; 之後視需要每3-4天以 1.25mg 的量作調整。
  - 3) Side effects： 腸胃不適，頭痛，疲倦和眩暈。
  - 4) 在孕婦身上具有治療禁忌。
- ◆Somatostatin Analogs(Octreotide)
  - 1) 其強度是內生性 somatostatin 的 40倍。
  - 2) 價格昂貴，且須皮下給藥，相當不便。
  - 3) Dosage： 初始劑量,  $100 \mu\text{g}$  every 8 hours; 之後視需要每1-2 weeks以  $50 \mu\text{g}$  的量作調整。
  - 4) Side effects： 最常見的是腸胃方面的問題。

## 2. GH Deficiency: 身材短小(short stature)

### GH Deficiency 主要會造成身材短小 ( short stature ) ---

- ◆身材短小short stature – 由體身高來定義：
  - 1) 低於平均身高兩個標準差以上。
  - 2) 在某特定年齡群中身高在最矮的3%以內。
- ◆造成身材短小的原因有很多，生長激素的缺乏算是最少見的。

- ◆身體上的表徵： 個子矮、特出的頭顱、面部特徵不成熟。
- ◆診斷：
  - 1) 主要透過標準生長圖表和生長速率圖表來評估其生長情形。
  - 2) 給予GH 的刺激物： 如insulin-induced hypoglycemia, clonidine, L-dopa, arginine, glucagon and GHRH，在給予這些刺激物後2小時，若 Max. GH serum concentration  $< 7 \mu\text{g/L}$ ，則病人的 GH response 是不正常的。

### GH Deficiency的治療---

- ◆Recombinant GH 是現今用來治療GHD short stature (生長激素缺乏所造成) 的主流藥物。
- ◆Recombinant GH 用在 Renal failure 和 Turner's syndrom 的病人身上，被認為可以短時間增加生長的速率；用在 non-GHD short stature 的病人身上則是見仁見智。
- ◆Somatropin:
  - 1) 被製成凍晶乾燥的粉末，肌肉或皮下注射給藥。
  - 2) Dosage: 25-35  $\mu\text{g/kg/day}$  for GHD children,
  - 3) Contraindications: 患有惡性腫瘤或對製劑成份會過敏者。
  - 4) Interactions:
    - Glucocorticoids: 抑制其促進生長的效應。
    - Others: thyroid hormones, anabolic steroids, androgens and estrogens.
  - 5) Adverse effects: 在小孩子身上較少見；少數的病人會抱怨注射部位的疼痛或有關節炎的問題。
- ◆GH-Releasing Hormones:
  - 1) sermorelin: 係一合成的 GH-RH 製劑。
  - 2) 主要用來治療自發性生長激素缺乏的小孩。
  - 3) 相較於腦下垂體異常來說，GH-Releasing Hormones對於下視丘傷害所引起的生長激素缺乏較為有效。
- ◆新療法：
  - 1) growth hormones-releasing peptides.
  - 2) insulin-like growth factor I(IGF-I)。

### 3. Hyperprolactinemia

#### Physiologic Effects of prolactin

- ◆在睡覺時血中濃度達到最高。
- ◆主要受到下視丘釋放 Dopamine 抑制性的調節。
- ◆懷孕期間， prolactin 的血中濃度會有顯著的上升。

#### Hyperprolactinemia

- ◆定義： prolactin 的血中濃度高於  $20 \mu\text{g/L}$ 。
- ◆發生率： 少於 1%。
- ◆最常見的病因是分泌 prolactin 的腦下腺瘤，即prolactinomas；以及藥物所引起者。
- ◆Prolactinomas 可依腫瘤大小區分為--- microadenomas:  $< 10\text{mm}$  in diameter.  
macroadenomas:  $> 10\text{mm}$  in diameter.
- ◆Prolactin 血中濃度的升高會抑制 gonadotropin 的分泌和 sex-steroids 的生成。
- ◆Prolactin 的血中濃度若高於  $60 \mu\text{g/L}$ ，被認為和排卵的停止有關。
- ◆腦下腺瘤分泌過多的Prolactin情況下，病人可能有頭痛和視覺障礙的情形發生。

- ◆許多的藥物都可能造成 hyperprolactinemia，特別是一些精神科相關用藥及荷爾蒙製劑均應注意。

### Hyperprolactinemia的治療---

- ◆若是藥物所引起的 hyperprolactemia，應立即停止給予相關的藥物。
- ◆針對 prolactin-secreting microadenomas 減緩其症狀即可。
- ◆若是 prolactin-secreting macroadenomas 除了降低 prolactin concentrations，還要縮小 tumor size 並改善視覺上的障礙。
- ◆對於以上兩種的 prolactinomas 來說，dopamine agonists 的藥物療法都比 transsphenoidal surgery 來得有效。
- ◆transsphenoidal surgery: 主要是用在對 dopamine agonists 耐受性差或是 tumor 已非常大的病人。

### 藥物治療---

- ◆Dopamine agonist 被認為具有以下幾個效用：
  - 1) 降低 prolactin 的血中濃度。
  - 2) 恢復正常的經期。
  - 3) 經三至六個月的治療，約70%-100%的病人可以有效地減小 tumor 的 size。
- ◆Bromocriptine: Dopamine agonist 中治療 hyperprolactinemia 的主流藥物。
- ◆Cabergoline: 係一長效型 dopamine agonists 新藥，於1996年被 FDA approved。
- ◆Quinagolide: 係一 D<sub>2</sub> receptor agonist, 在歐洲常用。

## 4. Panhypopituitarism

- ◆定義：指的是腦下腺功能全部或部份的喪失，會涉及多種腦下腺荷爾蒙的缺乏。
- ◆分類：primary panhypopituitarism 及 secondary panhypopituitarism
- ◆原因：原發性腦下腺瘤，腦下腺缺血性壞死，外科創傷，放射線傷害及 CNS 的感染。
- ◆藥物治療絕對是必要的，且須在仔細評估後，給予最適切的荷爾蒙補充。
- ◆病人須長期地補充荷爾蒙且須持續地監控一些身體機能的衡定。

## 五、結論

由於腦下垂體所涉及的荷爾蒙是相當多樣性的，不同荷爾蒙量的過多或過少，會有不盡相同的治療方法，有些情況需要動到手術，有些情況透過藥物便能有很好的控制；因此，唯有透過病史、理學檢查作出正確的診斷，施予適當的治療方式，才能給予病人最適切的治療，讓病人的情況得到最大的改善。

資料來源：

1. Pharmacotherapy - A Pathophysiologic Approach (Fourth Edition)
2. The Washington Manual of Medical Therapeutics (29th Edition)

**請多多利用【藥物諮詢專線：87923311轉17304】**