

長時間或反覆使用全身性麻醉劑及鎮靜劑，可能影響胎兒或幼兒腦部發育。

1. 動物實驗發現，使用阻斷 NMDA 受器和促進 GABA 活性的麻醉劑及鎮靜劑超過三小時，會增加腦部神經凋亡（neuronal apoptosis），而導致長期認知缺損（cognitive deficits）；推估最有可能影響第三孕期胎兒及三歲以下幼兒。
2. 近期人類研究指出，單次、短時間使用全身性麻醉劑及鎮靜劑不太會對嬰幼兒的行為和學習造成負面影響。
3. 但部分臨床研究顯示，長時間或反覆使用麻醉藥品可能與神經發育遲緩（neurodevelopmental delay）、學習障礙（learning disability）、注意力不足過動症（ADHD）等認知及行為問題有關，但尚無法釐清係因麻醉藥品或諸如手術本身、病人既有疾病等其他因素所致。
4. 病人在危及生命的情況下，不應延誤必要手術的進行，病人家屬和照護者應與醫療人員充分討論手術的效益及風險。

**轉知公告（二） Asunaprevir、dasabuvir、ombitasvir /paritaprevir/ritonavir 藥品安全資訊
風險【發布日期：2016-1-19】**

公告事項內容：根據上市前臨床試驗及上市後通報資料發現，asunaprevir、dasabuvir 和 ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir 有潛在肝臟毒性風險。禁止用於中度或重度肝功能不全的病人。用藥期間應定期監測肝功能。

◎ 醫療人員應注意事項：

- 一、藥品仿單皆已明確記載相關肝毒性（包含肝臟衰竭），請依照仿單密切注意相關不良反應，並採取因應措施。
- 二、用藥前應確認病人肝功能情形以及 Child Pugh 分級，中度或重度肝功能不全的病人屬該類藥品之使用禁忌。
- 三、用藥期間應定期監測其肝臟相關生化檢驗數值，如出現異常時應停藥。
- 四、含 asunaprevir、dasabuvir、ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 等成分藥品具有引起肝臟毒性及藥品交互作用之潛在風險，與其他藥品併用時，應注意是否有使用禁忌之情形。

◎ 病人應注意事項：

- 一、用藥期間若出現疲倦、虛弱、食欲不振、噁心嘔吐、皮膚或眼白變黃（黃疸）、淺色糞便等嚴重肝功能異常症狀，請立即告知醫療人員。
- 二、應按照醫師的建議，定期接受肝功能監測和血液檢驗。

專題：可能引起眼部不良反應的藥物

前言

服藥後產生非預期性的藥物反應稱為副作用（side effect），當這些反應為負面影響時即為不良反應（adverse effect）。臨床上有許多藥物可能具有潛在與眼睛有關的藥物不良反應，藥物造成視覺異常通常是漸進性的，與劑量高低、使用時間長短有關。眼睛是一個高度分化的器官，結合血管、肌肉和皮膚的結構，功能性複雜，由於其富含充足的血液和相對小的質量，因此，易受到藥物所影響。體內存在的藥物分子可能選擇性的沉積在特定的眼組織中，如角膜、水晶體和視網膜，造成藥物毒性的多樣性症狀，當此毒性作用未及時被監測到，就可能持續進展，對眼睛造成不可逆的損傷，降低視覺功能。許多藥物引起的眼部不良反應案例報告結果，高於正常使用劑量者，臨床上易發生視覺異常反應。藥物引起之眼部不良反應評估過程，需先釐清不良反應發生與用藥或增加使用劑量的時序性，當然也可以發生在結束治療後任何時間內。

藥物不良反應分類

根據WHO核定之藥物不良反應因果關係評估指南，評估結果分為「確認」、「很有可能」、「可能」、「不可能」、「無法分類」等。「確認」之藥物不良反應與服用和不良反應發生的時間點有時序關係，且無其他疾病或藥物、化學物質與目前的不良反應有關。「很有可能」之藥物不良反應則與「確認」的差異，僅止於有無再次投藥（rechallenge）的動作。「可能」的藥物不良反應，則無法排除其他藥物或疾病造成同樣反應的可能性。

可能造成眼部不良反應的藥物

回顧過往的回溯性的案例報告，發現某些藥物可能具眼毒性，這些藥物包括 bisphosphonates、topiramate、vigabatrin、isotretinoin、retinoids、ethambutol、amiodarone、hydroxychloroquine、tamoxifen、COX-2 阻斷劑、改善勃起功能障礙劑和某些中草藥，以下簡述這些藥物發生的背景資料。

1. **Bisphosphonates**：不同的雙磷酸鹽因個別藥物結構的不同，所以在藥品作用和副作用上也不一樣。這類藥品對眼部的影響，主要是發炎反應，例如結膜炎、葡萄膜炎和鞏膜外

層炎 (episcleritis) 等。Pamidronate 是經脈注射的雙磷酸鹽類，當投與劑量 30-90 mg，約 48 小時後，曾有病人發生上述眼部發炎症狀。Alendronate 是一口服雙磷酸鹽類，服用劑量為每日 5 至 40 mg，亦曾經發生過眼睛模糊、眼部疼痛及發炎症狀，發生時間為服藥後 2 天至 2 星期內。¹ 通常病人在夜間眼睛會更刺痛，且易因疼痛而從睡眠中醒來。使用雙磷酸鹽類後發生眼睛眼部不良反應時，建議先至眼科檢查，需要時，也可使用 NSAIDs 眼藥水，至於是否繼續使用雙磷酸鹽類則需由醫師來判斷。

2. **抗癲癇藥物**：如 topiramate、vigabatrin。Topiramate 除可用於抗癲癇治療外，也可用於偏頭痛、憂鬱和神經性疼痛治療。Topiramate 引起的眼部不良反應，除急性青光眼外，還包括其他眼疾，如表一所示。Topiramate 造成眼壓上升常見的時間點通常是開始服藥後前二星期，但也有服藥數小時內發生之案例，立即停止治療，並給予降眼壓藥物，眼壓也許在數小時至數天內會回覆正常。Vigabatrin 是 GABA-Transaminase 之選擇性非可逆性抑制劑，會增加 GABA (Gama amino butyric acid) 之濃度，GABA 是腦內主要的抑制性傳導物質，與其他抗癲癇藥併用，治療具有或無續發全身性頑強性部分癲癇，同時也負責視網膜上光傳遞 (phototransduction) 作用。過去報告指出服用 vigabatrin 之患者產生視野障礙 (visual field defects) 之發生率頗高，通常於服用數月至數年後發生，而視野障礙之程度可能是嚴重的，即使停藥，也無法恢復。對於臨床上已有視野障礙之患者不建議使用 vigabatrin。患者於開始接受治療時，每隔一段時間應作全身性的篩檢檢測是否有視野障礙副作用之發生，治療期間每六個月例行進行視力檢查。
3. **Retinoids 和 isotretinoin**：類維他命 A (retinoids) 可用於頑固型痤瘡、牛皮癬等。這類藥品引起眼部不良反應通常與使用劑量有關。Isotretinoin 是廣泛被處方的類維他命 A，過去曾有引起顱內高血壓之案例外，也有引起眼板腺萎縮、近視、眼部乾燥不適等，其他不良反應列於表一。治療期間需監測視力狀況。
4. **EMB (ethambutol) 和 INH (isoniazid)**：EMB 是結核分枝桿菌治療藥物，可能造成視力改變、視野損傷、視神經病變等，通常與使用劑量和時間長短有關。文獻顯示每日使用劑量為 60-100 mg/kg，視神經炎發生率為 50%，25 mg/kg，發生率為 5-6%，≤ 15 mg/kg，發生率為 1%；平均發生時間為開始治療後 2 至 8 個月，停藥後二個月內仍有

影響。EMB 造成視神經炎的機轉目前並不非常清楚，推測可能是 EMB 及其代謝物與視網膜上神經節細胞（ganglion cells）及視神經中的纖維的銅（copper）螯合所致，銅是體內重要的輔酶，對神經有重要的影響。INH 常與 EMB 併用，用於結核分枝桿菌治療，也同樣有視神經炎影響，但影響通常較小且是可逆的。

5. **Amiodarone** : amiodarone 是 benzofuran 衍生物，用於治療各種心律不整。眼部不良反應是 amiodarone 常見不良反應之一，通常與使用劑量及時間長短有關，角膜是最常見受影響的組織，除此之外，眉毛、睫毛掉落伴隨光敏感亦屬常見的副作用，而 amiodarone 引起視神經病變的發生率為 1.79%，病變的原因，可能與脂質在視神經的軸突上沉積，此不良反應的進展為緩慢漸進性，另由於此藥代謝時間極長，約 26-160 天，因此，即使停藥，對眼部的影響仍將持續存在一段時間。使用本藥期間包括停藥後數月，建議每 6-12 個月對眼部進行基礎檢查，一旦發生疑似 amiodarone 造成視神經病變症狀，則應照會醫師，並考慮停藥。
6. **Hydroxychloroquine** : Hydroxychloroquine 除了用於抗瘧治療外，臨床上用於類風濕性關節炎、紅斑性狼瘡治療和各種發炎性疾病。Hydroxychloroquine 造成的眼部不良反應，在發生初期，通常沒有特別症狀，病人可能會逐漸注意到眼睛近中心處（paracentral）有一視野缺損（scotoma），導致閱讀困難及色覺減少，當情況變得嚴重時，大部分的人這時才會意識到眼睛有事了，然一旦發生則無法藉由停藥來恢復已受損的視力，甚至會持續惡化。透過眼科檢查，也許可能會發現雙邊黃斑部視網膜色素上皮（retinal pigment epithelium, RPE）發生改變。Hydroxychloroquine 對視網膜造成傷害的機轉尚不完全被釐清，研究顯示可能與藥物影響視網膜細胞代謝，並且與 RPE 中的黑色素（melanin）結合有關，累積服用劑量及每日服用劑量超過 400 毫克或長期服用超過 5 年，影響藥物代謝的肝、腎疾病，年紀大於 60 歲及潛在有視網膜疾病或黃斑部病變都是危險因子。³
7. **Sildenafil** : 回顧性觀察性研究發現中央漿液性脈絡膜視網膜病變（central serous chorioretinopathy）患者有 11 名 33 至 70 歲（平均 51 歲）的男性患者，過去曾每週使用 sildenafil 1-6 次，每次 50mg 至 100mg，持續時間為 1 天至 2 年，而使用 sildenafil 者，

也曾有無動脈缺血性視神經病變 (Non-arteritic ischemic optic neuropathy, NAION) 案例報告，因此，當使用者突然發生視力喪失時，應立即尋求醫療協助。有潛在血管性危險因子或組織缺陷，如低眼睛杯盤比 (cup/disc ratio)、年紀大於 50 歲、糖尿病、高血壓、冠狀動脈疾病、高血脂共病者及有抽菸習慣者，罹患 NAION 風險較一般人高。

8. **Tamoxifen**：是一抗雌激素製劑，用於治療雌激素受體呈陽性反應的乳癌、卵巢癌、胰臟癌和惡性黑色素瘤。Tamoxifen 引起視網膜病變通常是發生在使用時間超過一年，總使用量超過 100 克。視網膜病變包括囊性黃斑水腫 (cystoid macular oedema)、斑狀黃斑視網膜色素上皮變化、中心凹處出血等。
9. **其他藥物**：抗膽鹼基性藥物 (Anticholinergics)：這類型藥物包括 atropine、tropicamid (眼用劑型)、ipratropium (吸入劑型)、atropine、scopolamine 等，可能會造成閉角型青光眼有關。抗組織胺劑：包括 H1 受器阻斷劑，如 diphenhydramine、chlorpheniramine、loratadine 及 H2 受器阻斷劑，如 cimetidine、ranitidine 等，亦可能會造成閉角型青光眼有關。其他會造成閉角型青光眼的藥物還有利尿劑如 acetazolamide, hydrochlorothiazide，抗精神病藥物如三環抗憂鬱劑 (tricyclic antidepressants, TCAs)，如 amitriptyline、imipramine，選擇性血清素回收抑制劑 (Selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)，如 citalopram、paroxetine，血清素正腎上腺素回收抑制劑 (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs)，如 venlafaxine 等。酪胺酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)⁴：是癌症標靶治療中常見的藥物，對眼睛的影響包括：角膜炎、葡萄膜炎、結膜炎、畏光、眼眶及眼瞼周圍水腫、嚴重視網膜剝離、視網膜靜脈栓塞等。TKI 引起眼部副作用，視影響及嚴重度，給予支持性療法或進一步眼科檢查，甚或停藥。

表一、引起眼部藥物不良反應的藥物¹

藥物/ADR 評估結果	確定 (Certain)	即可能 (Probable)	可能 (Possible)
Pamidronate	視覺模糊 疼痛 畏光 眼刺激 非特異性結膜炎	眼瞼和眼眶水腫	複視 視幻覺 視野泛黃 眼球後神經炎 顱神經麻痺

藥物/ADR 評估結果	確定 (Certain)	即可能 (Probable)	可能 (Possible)
	鞏膜外層炎		
Alendronate	視力模糊 疼痛 結膜炎 葡萄膜炎 鞏膜炎	複視	青光眼
Risedronate		結膜炎 疼痛 葡萄膜炎 鞏膜炎 視覺模糊	複視 視乳頭水腫 鞏膜外層炎
Etidronate	視覺模糊	結膜炎	複視
Topiramate	急性青光眼 眼前房變淺 眼壓增加 瞳孔放大 脈絡膜積液	眼瞼痙攣 動眼神經危象 視網膜出血 葡萄膜炎	鞏膜炎 眼部畸形
Isotretinon	異常眼板腺分泌 角膜混濁 黑暗間適應力降低 穿戴形眼鏡之適應力降低 視力減退 角膜炎 眼板腺萎縮 近視 眼部乾燥、不適 畏光 假性腦瘤 致畸性 (眼部)	色覺下降 黑暗間適應力持續降低	角膜潰瘍 複視 眼瞼水腫 視神經炎 高血壓併視神經盤水腫 持續性乾燥樣症狀 結膜下出血
Amiodarone	乾燥症加劇 眼瞼結膜炎 色彩及光暈的產生 角膜微沉積 眩光 視覺模糊 光敏感 眼周圍皮膚色素沉澱 甲狀腺眼疾 視覺敏感	晶狀體混濁 角膜潰瘍 睫毛或眉毛脫落 非動脈缺血性視神經病變 假性腦瘤	自體免疫反應 (口乾、眼乾、周邊神經炎和肺炎)
Sildenafil	對顏色的感覺產生變化		瞳孔放大 視網膜血管意外