



新光醫療財團法人

新光吳火獅紀念醫院

SHIN KONG WU HO-SU MEMORIAL HOSPITAL

新光藥訊

探討非類固醇類消炎止痛藥之過敏反應

108年08月第160期

江文心 吳奕璋

一. 前言

藥物不良反應主要可分為Type A及Type B兩類，Type A（通常與劑量或藥理作用有關）較為常見，而藥物過敏屬於Type B（不可預期的不良反應，通常與劑量無關，具病人特异性），絕大多數的藥物過敏反應是透過免疫或發炎機制媒介。如何判斷非類固醇抗發炎藥物（non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs）引起的過敏類型，為病人選擇更適切的止痛藥物以避免再次過敏，是臨床上常會遇到的問題，本文將就此進行探討。

二. 藥物過敏的分類

藥物過敏反應可依據症狀出現時間、藥物對免疫或發炎細胞的作用模式及免疫機轉分類如下：

本院ADR通報專線

#2165 或 線上通報

<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

(1) 依症狀出現時間。世界過敏組織（The World Allergy Organization, WAO）建議將免疫媒介的藥物過敏反應區別為立即型（Immediate，暴露後一小時內發生）及延遲型（Delayed，一小時後，通常在給藥的6小時或數日後發生）¹，目的在於將IgE媒介的Type I過敏反應（屬於立即型）與其他型反應作出區隔，若病人屬於Type I過敏反應，再次暴露可能導致嚴重過敏反應（anaphylaxis），不可不慎；至於非IgE媒介的Type II、III及IV型過敏反應，則屬於延遲型過敏反應。

(2) 依藥物對免疫或發炎細胞的作用模式。可分成藥物與免疫受體的藥理學交互作用（pharmacological interaction of drugs with immune receptors, p-i reactions）及類過敏（pseudoallergy）兩種。雖然，多數藥物屬於小分子物質而無法引發免疫反應，

本期要目

- 探討非類固醇類消炎止痛藥之過敏反應.....江文心藥師 P1
- 淺談膀胱癌治療.....楊浥辰藥師 P6
- 淺談多發性硬化症之治療.....張好藥師 P13
- 新光吳火獅紀念醫院108年6月、108年7月藥品異動總覽.....編輯室 P17
- 藥物不良反應相關公告...編輯室 P19

但卻可能透過與蛋白質結合形成半抗原或半抗原胜肽複合體 (hapten-peptide complex)，進而引發不同型態的過敏反應。P-i reactions 指的是藥物與抗原呈現細胞的人類白血球抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 或T細胞上的免疫受體結合，進而導致T細胞刺激²，造成班丘疹、Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN)、drug rash with eosinophilia and systemic symptoms/drug-induced hypersensitivity syndrome (DRESS/DiHS) 或肝炎等過敏反應。倘若藥物偏好結合某種HLA蛋白，例如：carbamazepine會優先結合HLA-B*1502，在決定用藥前，應對病人進行HLA-B*1502基因檢測，若檢測結果為陽性，則應避免使用。另一種藥物不良反應的形式是類過敏，其症狀雖與IgE媒介的 (立即型) 藥物過敏反應類似 (發生迅速，都可能發生蕁麻疹、血管性水腫、過敏性休克等)，卻與藥物特異性抗體或T細胞無關。類過敏的機制目前僅部分被了解，例如：由NSAIDs造成的類過敏，

同時涉及肥大細胞活化與嗜酸性粒細胞發炎 (eosinophilic inflammation)。

(3) 依免疫機轉：根據 Gell and Coombs system，免疫反應可依機轉區分為四型³。Type I是透過藥物特異性IgE媒介的立即型過敏反應，當病人接觸該過敏藥物 (或交叉過敏的結構類似化合物)，藥物特異性IgE會快速產生，並與全身肥大細胞及嗜鹼性球結合，一旦再次接觸此藥，即便是低劑量也可能造成嚴重過敏反應，所以，詢問病人是否曾經對某藥過敏其實不完全可靠；Type II是經由抗體 (通常是IgG) 媒介造成細胞破壞，例如：溶血性貧血、血小板減少症、嗜中性白血球低下 (通常伴隨感染)，若再次給藥 (即使是低劑量) 也會迅速復發；Type III是藥物 (包括生物製劑) 與藥物特異性IgG結合成成的免疫複合體，結合發炎細胞及活化補體，造成發炎反應；Type IV則是由T細胞媒介的過敏反應，SJS/TEN和DRESS/DiHS等可能致命的延遲性過敏反應都屬此型，可能在給藥數週後出現。

三.常見NSAIDs引起的藥物不良反應

NSAIDs引起的腸胃不適及腎毒性等常見不良反應，屬於Type A藥物不良反應。NSAIDs引起的藥物過敏，則屬於Type B藥物不良反應，其中常見的藥物過敏，依是否涉及免疫機制又可分為兩類，第一類是IgE媒介的免疫型過敏反應，通常只涉及單一 (或結構相似) 的NSAID；SJS/TEN等嚴重的NSAIDs特異性不良反應被推測涉及其他類型的免疫機制，則不在此處討論；第二類

則是與免疫機制無關，但與NSAIDs抑制COX-1的能力有關的類過敏反應，任何會抑制COX-1的NSAIDs (包括aspirin) 用在易感病人都可能引起類過敏反應。環氧化酶包括COX-1及COX-2兩種同型體 (isoform)，其中COX-1是胃黏膜與血小板中環氧化酶的主要型態，參與保護性生理功能，抑制COX-1會損害這些保護機制而成傷害。而COX-2主要存在於發炎細胞，能促進前列腺素生成，

引起疼痛與發炎...等，因此，NSAIDs的抗發炎及止痛效果主要與COX-2的抑制有關。

(1) NSAIDs引起的類過敏。任何會抑制COX-1的NSAIDs（包括aspirin）都可能引起類過敏，在易感病人中，發生類過敏的可能性與抑制COX-1的強度有關，常見於有合併氣喘及慢性鼻竇炎（伴隨鼻息肉）或慢性蕁麻疹等共病症的病人。NSAIDs引起的類過敏，依照引起的NSAIDs、症狀、發作時間及病人的共病症，可分為四型⁴：

Type 1（NSAIDs誘發的氣喘與鼻竇炎）：通常在服藥後30分鐘到3小時發生。在有氣喘及慢性鼻竇炎（通常伴隨鼻息肉）的病人，會引起一系列鼻、眼或下呼吸道症狀，包括：嚴重過敏性鼻炎、鼻塞、眶周水腫、結膜充血、支氣管痙攣、喉痙攣，少數有嚴重呼吸道反應的病人會出現潮紅、腹痛、腹瀉及低血壓等症狀。

Type 2（在慢性蕁麻疹病史病人，NSAIDs誘發蕁麻疹與血管性水腫）：通常在服藥後30-90分鐘發生。在慢性蕁麻疹病史的病人，會顯著造成蕁麻疹的惡化，有時會伴隨血管性水腫，避免使用抑制COX-1的NSAIDs能減少慢性蕁麻疹的急性惡化。

Type 3（在無潛在慢性蕁麻疹病人，NSAIDs誘發蕁麻疹與血管性水腫）：在無潛在慢性蕁麻疹的孩童或成人，通常在服藥後30-90分鐘出現急性蕁麻疹或血管性水腫，單獨的血管性水腫常發生在眶周、嘴唇等

臉部區域。

Type 4（在其他無上述潛在病史或有aspirin引起呼吸道疾病惡化（aspirin-exacerbated respiratory disease, AERD）病人的混合反應）：這類型的類過敏，可能使病人於服藥後30-90分鐘後同時出現呼吸道及皮膚症狀。

(2) NSAIDs引起的免疫型過敏（IgE媒介）與類過敏不同，NSAIDs（不包括aspirin）引起的過敏反應被認為是透過IgE媒介，通常只由單一NSAID（或罕見由超過一種相似分子結構藥物）所誘發，病人在先前至少曾接觸過一次致敏藥物，在重覆暴露此藥的狀況下產生過敏症狀⁵。值得注意的是，目前並無aspirin引起嚴重過敏反應的確定案例，因此，除了詳細的病史詢問外，也可利用aspirin來區別病人對NSAIDs的反應是屬於過敏或類過敏。根據嚴重程度，NSAIDs引起的過敏反應可分成下列兩型：

Type 5（單一NSAID誘發蕁麻疹及血管性水腫）：在使用特定的NSAID後數分鐘到一小時內發生，通常病人並無潛在慢性蕁麻疹病史。

Type 6（單一NSAID誘發嚴重過敏反應）：若Type 5的病人重覆服用導致過敏的NSAID，就可能出現支氣管痙攣或喉頭水腫引起的呼吸短促、喘鳴、血管塌陷導致低血壓...等嚴重過敏反應。

四. NSAIDs過敏類型的診斷

要釐清NSAIDs引起的反應是哪一型過敏或類過敏反應，可以透過詳細的病史詢問來協助，若病人後續有使用NSAIDs治療的需求而需確定診斷，則需進行激發試驗程序（challenge procedures）。對於NSAIDs的類過敏反應而言（Type 1至Type 4），目前尚缺乏經過驗證的體外或皮膚測試方法；而對於Type 5及Type 6過敏反應而言，雖有相關研究，但臨床上不常使用。

(1) 病史詢問：應設法釐清反應是由單一NSAID或多種NSAIDs誘發，若病人在發生反應後，接著改用另一個抑制COX-1的NSAID也發生反應，則該反應是類過敏反應；但要注意的是，若發生反應前，病人曾服用

NSAIDs但沒有問題，則沒有關連性（因為對NSAIDs的反應幾乎都是後天的，故不能推斷目前病人對其他NSAIDs不會有類過敏反應）。此外，也應該釐清病人是否有氣喘、鼻竇炎、鼻息肉或慢性自發性蕁麻疹等潛在疾病。

(2) 激發試驗程序：Aspirin屬於強度COX-1抑制劑，且並無引起嚴重過敏反應的確認案例，因此常被用來進行激發試驗，以區別病人對NSAIDs的反應是屬於過敏或類過敏，若病人對aspirin起反應，評估此反應屬於類過敏反應，反之，則病人可能只對過去引起反應的單一NSAID過敏（屬於Type 5或Type 6）⁶。

五. NSAIDs過敏的後續處置

NSAIDs反應的類型屬於過敏或類過敏，將影響到後續的處理，依不同狀況處置方式如下：

(1) 反應嚴重且無法確定反應類型及藥物：應請病人避免所有NSAIDs，直到可以進行進一步評估。對於輕微疼痛的治療，大多數（包括AERD及對COX-1抑制劑極度敏感）的病人都能安全地接受每次劑量達650mg的acetaminophen；但因為acetaminophen在高劑量（每次劑量1000mg）時對COX-1仍有微弱抑制，約20% AERD病人會因此發生類過敏反應⁷，故應注意使用劑量。對於較嚴重的疼痛，則可使用麻醉止痛劑。

(2) 反應屬於Type 1到Type 4（類過敏反應）：當病人只有止痛需求，可使用acetaminophen（每次劑量可達650mg）來緩解疼痛；若病人除了止痛外還需要一些抗發炎作用，非乙醯水楊酸鹽類與弱效COX-1抑制劑是合理的選擇（表一），但需注意若劑量過高或病人屬於高度敏感族群，仍可能引起反應，最好在第一次給藥後由臨床專業人員進行三小時的醫學監督；若病人需要較強的抗發炎或已經因為使用NSAIDs造成腸胃毒性，則可選用高度選擇性COX-2抑制劑，如：celecoxib、etoricoxib、parecoxib等，

絕大多數對NSAIDs產生類過敏反應的病人都能耐受高度選擇性COX-2抑制劑。若病人需要每日服用NSAIDs來治療發炎疾病或需要服用aspirin預防血栓，可轉介到過敏專科執行減敏（desensitization），減敏指的是在醫療監督下，以劑量遞增方式給予藥物，來達到暫時耐受的狀態，一旦病人成功對某個NSAID減敏，就必須每日服用此NSAID來

維持耐受性。對於有Type 1類過敏反應（AERD）病人，幾乎都能成功減敏，但Type2、3及4則不盡然。

(3)反應屬於Type 5及Type 6的免疫型過敏反應:有這類型過敏的病人可安全地使用與致敏NSAID化學結構不同的NSAIDs⁸（表二）。

六. 病人衛教

由於NSAIDs引起的過敏與類過敏症狀可能輕微也可能危及生命，早期診治並避免再次誘發過敏是很重要的。醫療人員除了應詳細詢問及評估病人的病史與過敏史外，也應該衛教病人務必於就診時主動告知過敏史，避免接受或購買來路不明的藥物，且服用任何藥物前（包含綜合感冒糖漿等成藥），應

仔細檢視仿單或藥袋上的成份、警語或注意事項，並養成生病找醫師、用藥問藥師的好習慣，避免意外服用致敏藥物。此外，也別忘了提醒病人在服藥期間若出現如：「疹」、「破」、「痛」、「紅」、「腫」、「燒」等藥物過敏6大前兆時，應立刻回診評估，避免造成更大的傷害。

表一、NSAIDs與aspirin交叉反應:對COX-1與COX-2抑制的強度⁹

| |
|--|
| NSAIDs that preferentially inhibit COX-1 and cross-react with aspirin |
| Diclofenac, Etodolac, Fenoprofen, Flurbiprofen, Ibuprofen, Indomethacin, Ketoprofen, Ketorolac, Meclofenamate, Mefenamic acid, Naproxen, Piroxicam, Sulindac, Tiaprofenic acid, Tolmetin |
| Nonopioid analgesics and nonacetylated salicylates that are poor inhibitors of COX-1 and only with higher concentrations of drug; cross-reactions with higher doses |
| Acetaminophen (paracetamol), Choline magnesium trisalicylate, Diflunisal, Salsalate |
| NSAIDs that preferentially inhibit COX-2 but also inhibit COX-1 when higher doses given; cross-reactions with higher doses |
| Meloxicam, Nabumetone, Nimesulide |
| Highly selective COX-2 inhibitors that do not inhibit COX-1; cross-reactions are rare (may occur at the highest doses) |
| Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib (parenteral) |

表二、NSAIDs的結構分類

| |
|--|
| Drug |
| Para-aminophenol derivative |
| Acetaminophen (paracetamol, APAP) |
| NSAID agents |
| Salicylate (acetylated) |
| Aspirin |
| Salicylates (nonacetylated) |
| Diflunisal, Choline magnesium trisalicylate, Salsalate |
| Propionic acids (phenyl-propionic acid) |
| Naproxen, Ibuprofen, Ketoprofen, Flurbiprofen |
| Acetic acids (pyrano-indoleacetic acid) |
| Diclofenac |
| Etodolac, Indomethacin, Tolmetin, Sulindac, Ketorolac |
| Fenamates (anthranilic acids) |
| Meclofenamate (meclofenamic acid), Mefenamic acid |
| Nonacidic (naphthylalkanone) |
| Nabumetone |
| Selective COX-2 inhibitors |
| Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib |

七. 參考資料

1. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):832.
2. Pichler WJ, Adam J, Watkins S, et al. Drug Hypersensitivity: How Drugs Stimulate T Cells via Pharmacological Interaction with Immune Receptors. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;168(1):13.
3. Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy* 1988; 18:515.
4. Stevenson DD, Sanchez-Borges M, Szczeklik A, et al. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;87(3):177.
5. Quiralte J, Blanco C, Castillo R, et al. Anaphylactoid reactions due to nonsteroidal antiinflammatory drugs: clinical and cross-reactivity studies. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997;78(3):293.
6. UpToDate. Ronald A Simon, MD. Diagnostic challenge and desensitization protocols for NSAID reactions.
7. Settipane RA, Schrank PJ, Simon RA, et al. Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 1995 Oct;96(4):480-5.
8. Simon RA. Prevention and treatment of reactions to NSAIDs. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2003;24(2):189.
9. Stevenson DD. Aspirin and NSAID sensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24:491.