

國立臺灣大學醫學院臨床藥學研究所

碩士論文

Graduate Institute of Clinical Pharmacy

National Taiwan University

Master Thesis

兒童抗組織胺處方型態研究與用藥安全分析

Prescribing Patterns and Pharmacovigilance of

Antihistamines in Children



Wan-Hua Lee

指導教授：何蘊芳 博士

李秉穎 博士

Advisor: Yunn-Fang Ho, Ph.D.

Ping-Ing Lee, M.D., Ph.D.

中華民國 98 年 7 月

July, 2009

謝詞

終於來到這刻劃句點的章節，回想去年十月剛由疲累的實習踏入 13 樓的實驗室，在何蘊芳老師的指導下，先由瀏覽各種文獻去學習其中的研究方法，讓我對研究設計上有了大概的理念。對於資料庫一知半解的我，託淑貞學姐的福，每次在操作上有問題都能很快得到解答，讓剛入門的我能加快了解資料庫的架構。

雖然在過年後才真正確定了題目的方向，但藉由和李秉穎醫師很阿莎力的討論模式下，幫我迅速解決許多疑難雜症，使得論文能順利進行下去，由其是最令我頭痛的英文摘要也幸由李醫師抽空幫忙修改才能順利畫下句點，也很感謝口委老師林慧玲及蕭朱杏老師給予我論文上的指導，讓本研究更加完整嚴謹。

整體研究設計在多次統計門診胡賦強老師的協助下，提供我在茫茫的統計理論中找到一條對的路，也很感謝統計助理珍珠學姊幫我設計統計程式，在這裡祝福總是很忙的胡老師身體健康及學姐順利生出健康的小寶寶！

另外，能持續這篇論文要感謝我的 13 樓的鄰居楊季儒啦，除了討論論文各種突發狀況外，每天打屁聊天排除進行論文時的鬱悶，這也是很重要的一環。感謝同樣是做資料庫研究的秋甫、怡霆、阿雅、玫君學姊和老是神龍見首不見尾的立芬，大家一起討論及分享彼此的經驗，避免走一些冤枉路。也很感謝遠在異鄉的有菇、婷雅、佳其和啾啾比，很高興有 R96 的大家一起撐過一年級的生活，才能有毅力升上二年級闖到畢業的最後一道關卡，當然也要感謝偉哲給我的鼓勵，在心情低落時讓我重展笑容，繼續努力。

最後要感謝默默在背後支持我的父母及家人（特別是堂哥，多謝百忙中幫忙協助我修改論文），親情補給站總是在我無力前進時給予我走下去的力量，最愛你們！

宛樺 98/8/10

中文摘要

研究背景

抗組織胺用於臨床已逾一甲子，是兒童常用藥品之一。然而，由於上市早或臨床試驗倫理及執行考量等因素，多數抗組織胺缺乏理想之兒童臨床試驗評估，遑論抗組織胺於兒童之使用劑量、療效及安全性等實證資料。兒童處方因而常見 off-label 使用，其所潛藏之危險性不容小覷，值得探討。

研究目的

瞭解國內兒童之抗組織胺處方型態，並探討抗組織胺之使用與神經、精神及心臟方面之藥品不良反應相關性。

研究方法

利用全民健康保險研究資料庫 2007 年之百萬歸人檔，探討 18 歲以下兒童門診使用抗組織胺之處方型態，主要以人次表現，分別就病人、醫事人員及醫療院所分析抗組織胺之使用頻次、類別頻次、重複使用處方及劑型等藥品相關特性。此外，將 2007 年 18 歲以下兒童隨機簡單抽樣 1/10 進行回溯性抗組織胺使用安全性研究，排除 2006 年有事件相關疾病史之群體，另外排除 2007 年於分析心律不整事件有心臟病史群體，於動作不正常事件則另排除曾用抗癲藥品及就醫科別為神經或精神科之群體，利用 time-dependent Cox's proportional hazard model，放入藥品、病人、醫療院所等相關變項進行存活分析，探討兒童使用抗組織胺與神經、精神（失眠、精神異常、動作不正常和癲癇）及心律不整等不良事件之相關性。

研究結果

本研究共納入 205841 位 18 歲以下兒童，其中達 86.6% 曾用過抗組織胺，最常被處方予抗組織胺的群體為 2~12 歲兒童（76.77%）。總處方張數為 2165173 張，其中 1323084 張處方（61.1%）含抗組織胺，口服固體劑型為主要使用劑型（83.4%），抗組織胺複方型態比例佔 37.0%。第一代抗組織胺佔 87.3% 總使用人次，依抗組織胺使用人次排序前 10 名依次為 chlorpheniramine、cyproheptadine、dexchlorpheniramine、carbinoxamine、triprolidine、mequitazine、cetirizine、loratadine、buclizine 及 brompheniramine 等藥品，抗組織胺最常被用於急性呼吸道感染疾病

(ICD-9-CM codes : 460-466 ; 74.5%) 診斷，惟第二代抗組織胺常被開立於慢性呼吸道疾病(例如：過敏性鼻炎，ICD-9-CM codes : 477)及皮膚炎(ICD-9-CM codes : 690-709)等診斷。就醫科別以小兒科佔 41.85%、耳鼻喉科佔 23.84%使用抗組織胺人次較高。抗組織胺處方中，抗組織胺重複用藥處方佔 31.1%，以小兒科(48.68%)比例較高；醫療院所層級方面，以基層診所(66.13%)最常見。有關抗組織胺使用安全性之研究上，共抽樣 19000 位 18 歲以下兒童，平均年齡為 10.7 ± 5.0 歲。在失眠事件中，使用第一代抗組織胺相對於未使用者發生事件的 hazard ratio(HR) 為 3.72 (95% CI = 1.21-11.44 ; $p = 0.022$)，使用第一代抗組織胺液體複方劑型亦有較高事件發生風險 (HR = 4.17, 95% CI=1.09-16.00 ; $p = 0.0377$)；在動作不正常事件中，使用第一代抗組織胺相較未使用者發生事件之 HR 為 9.56 (95% CI = 4.72-19.38 ; $p < 0.0001$)；在意識改變事件中，使用第一代抗組織胺相對於未使用者有較高風險 (HR = 1.45, 95% CI = 1.10-1.92 ; $p = 0.0089$)；在癲癇、心律不整事件之討論中，則抗組織胺使用與否未有顯著差異。

結論

兒童抗組織胺主要使用之年齡群體為 2~12 歲，平均每 10 張處方中，有 6 張含抗組織胺。抗組織胺之使用八成以上為第一代，且以口服固體劑型為主，最常見者為 chlorpheniramine、cyproheptadine、dexchlorpheniramine 及 carbinoxamine 等藥品。含抗組織胺處方中有 31.1% 為抗組織胺重複用藥處方，易有劑量過量之危險性，臨床使用上應特別注意。有關失眠、動作不正常及意識改變事件之分析中，發現皆與第一代抗組織胺之使用相關，另液體複方劑型會增高失眠事件之風險，6 歲以下為主要使用群體須小心。本研究未發現第二代抗組織胺與各類事件之顯著相關性。此外，癲癇及心律不整事件與抗組織胺之使用未達顯著相關。未來可以考慮延長分析時間或利用抗組織胺之化學結構分類進行分析或直接以問卷方式直接瞭解病人用藥情況，以期得到更多兒童抗組織胺使用之藥品資訊。

關鍵字：抗組織胺、兒童、處方型態、用藥安全、健保資料庫、臺灣

Abstract

Background

Although H₁-antihistamines, one of the common drugs used in children, have been introduced to clinical use for more than 60 years, many of them were deficient of appropriate clinical trial evaluations. Additionally, based on ethic and practical factors, it's difficult to promote a clinical trial to children, which makes it insufficient information to prove efficacy and safety of antihistamines and makes pediatric drug are prescribed "off-label" excessively which may increase potential risk of adverse drug reactions in children. Therefore, it is worth to analyze current status of antihistamine usage in children.

Objective

We focus the study on analyzing the prescribing patterns of antihistamines by clinicians for children, and investigate the risk of adverse drug reactions including neurological-, psychological-, and cardiac-related events related to antihistamines.

Methods

The study used the National Health Insurance Research Database (NHIRD) in 2007 and extracted data of patients aged below 18, focusing on prescriptions containing antihistamines to analyze prescribing patterns in Taiwan. Antihistamine prescriptions were quantified as person-time to analyze the prescription patterns associated with different settings of hospital and prescribers. Besides, we make use of a retrospective study to analyze antihistamine-related adverse events, including insomnia, movement disorders, psychosis, seizures, consciousness changes and arrhythmia. The analyses were done by using sampling data (one tenth of original data) from patients aged below 18 in 2007 with exclusion of data from those with underlying disorders of neurologic, psychotic, and cardiovascular system in 2006. We constructed time-dependent Cox's proportional hazard models for each variable.

Results

Among a total of 205841 out-patients aged under 18 from the NHIRD in 2007, 86.6% of children received at least one antihistamine during visits and 61.1% prescriptions contained some antihistamines. Children aged between 2 to 12 (76.77%) were the major age group receiving antihistamines and 87.3% of antihistamine usages were 1st-generation antihistamines. The top 10 frequently used antihistamines were chlorpheniramine, cyproheptadine, dexchlorpheniramine, carbinoxamine, triprolidine, mequitazine, cetirizine, loratadine, buclizine and brompheniramine. Oral solid form (83.4%) was the major dose form of antihistamine, and multi form was 37.0%. Most antihistamines were used for acute respiratory infection, and a high percentage of 2nd-generation antihistamines were used in chronic respiratory disease and dermatitis. Pediatric and E.N.T. departments were the major medical utilizations of antihistamines. More than one antihistamine were used in 31.1% of prescriptions, especially for pediatricians (48.68%) and private clinics (66.13%).

We sampled one tenth of original data to get 19000 patients whose ages was 10.7 ± 5.0 years in average for analysis of drug-associated adverse events. Patients exposed to 1st-generation antihistamines are more likely to experience insomnia than those who did not (HR = 3.72, 95% CI=1.21-11.44, $p = 0.022$), and 1st-generation antihistamines in multi liquid form were more likely to be associated with insomnia (HR = 4.17, 95% CI = 1.09-16.00, $p = 0.0377$). Patients exposed to 1st-generation antihistamines were more likely to have movement disorders than those who didn't (HR = 9.56, 95% CI = 4.72-19.38, $p < 0.0001$). Patients used 1st-generation antihistamines were more likely to have consciousness changes than those who didn't (HR = 1.45, 95% CI = 1.10-1.92, $p = 0.0089$). The occurrence of seizures and arrhythmia did not significantly related to any variables in the analysis.

Conclusions

Children aged between 2 to 12 were the major age group receiving antihistamines. Antihistamines were used in 6 out of every 10 prescriptions. Most antihistamines were 1st-generation antihistamines, and the major dose forms were oral solid form. Chlorpheniramine, cyproheptadine, dexchlorpheniramine, carbinoxamine were most commonly used. More than one antihistamine were used in 31.1% of prescriptions.

Insomnia, movement disorders, and consciousness changes were related to the use of 1st-generation antihistamine, but not 2nd-generation antihistamines. Otherwise, using the multi liquid form of 1st-antihistamines has a higher hazard ratio to induce insomnia. Events of seizures and arrhythmia were not related to the use of antihistamines in our study. Further studies may use different strategies to delineate the drug safety of antihistamine use in children, including correlating different categories of antihistamine's structures and adverse events, using questionnaires to obtain direct information from patients, and prolonging the duration of study to increase the sample size.

Keywords: antihistamine, children, prescription patterns, drug safety, National Health Insurance Research Database, Taiwan



目 錄

謝詞	i
中文摘要	ii
Abstract.....	iv
圖目錄	xi
表目錄	xv
第壹章 前言	1
第貳章 文獻探討	2
第一節 兒童藥品 off-label 使用概況及其潛在危險因素	2
第二節 兒童使用抗組織胺概況	4
第三節 Histamine 於人體之作用	5
第四節 抗組織胺概述	6
一、抗組織胺作用機轉	6
二、抗組織胺之抗過敏及抗發炎活性	7
三、抗組織胺分類	8
四、抗組織胺之藥品動態學	10
第五節 抗組織胺治療學於兒童之應用	22
一、過敏性鼻炎 (allergic rhinitis)	22
二、過敏性結膜炎 (allergic conjunctivitis)	22
三、其它呼吸道疾病	23
四、蕁麻疹 (urticaria)	24
五、異位性皮膚炎 (atopic dermatitis)	24
六、動暈及眩暈 (motion sickness, vertigo)	24
第六節 抗組織胺之副作用	25
一、中樞神經系統方面	25
二、心臟方面	25

三、其它方面.....	26
第七節 抗組織胺於兒童使用建議之各國比較.....	27
第參章 研究目的.....	29
第肆章 研究材料及方法.....	30
第一節 研究材料及對象.....	30
第二節 全民健康保險研究資料庫資料處理.....	31
一、門診及特約藥局就醫資料之處理.....	31
二、抗組織胺類藥品選取原則.....	32
三、抗組織胺類藥品劑量處理.....	32
四、抗組織胺類藥品劑型處理.....	35
五、抗組織胺類 off-label 處理.....	35
六、病人及醫師年齡或醫師年資處理.....	35
七、病人就醫科別及醫師專科別處理.....	36
第三節 研究架構.....	37
第四節 研究流程及分析方法.....	39
一、研究對象納入條件及排除條件.....	39
二、研究指標.....	39
三、研究期間及使用抗組織胺使用指標時序定義.....	41
四、併用藥品類別.....	42
五、研究變項種類及定義.....	43
六、分析方法.....	47
第伍章 研究結果.....	49
第一節 兒童抗組織胺處方型態分析.....	49
一、兒童之抗組織胺使用概況.....	49
二、抗組織胺兒童使用情況：依藥品別分類.....	50
三、抗組織胺於兒童使用情況：依劑型及單複方型態別.....	52
四、抗組織胺於兒童 off-label 使用之情形.....	54

五、抗組織胺於兒童使用之情形：依醫療院所相關變項別.....	55
六、抗組織胺於兒童使用之情形：依就醫科別.....	57
七、抗組織胺於兒童使用之情形：依主要診斷碼別.....	57
八、抗組織胺於過敏性鼻炎診斷者使用人次情況.....	61
九、抗組織胺於過敏性結膜炎診斷者使用人次情況.....	63
十、抗組織胺於急性上呼吸道感染診斷者使用人次情況.....	65
十一、抗組織胺和中耳炎診斷者使用人次情況.....	67
十二、抗組織胺於氣喘診斷者使用人次情況.....	69
十三、抗組織胺於蕁麻疹及異位性皮膚炎診斷者使用人次情況.....	71
十四、抗組織胺於動暈症診斷者使用人次情況.....	73
十五、抗組織胺重複用藥處方分析.....	77
十六、醫療人員相關變項之抗組織胺分布情況.....	80
第二節 兒童抗組織胺用藥安全分析.....	81
一、基本資料描述分析.....	81
二、神經及精神方面之研究指標結果分析.....	86
三、心律不整之研究指標結果分析.....	95
第陸章 討論.....	97
第一節 兒童抗組織胺處方型態比較.....	97
一、兒童抗組織胺使用盛行率.....	97
二、抗組織胺類別比較.....	97
三、抗組織胺藥品型態討論.....	98
四、臺灣抗組織胺 off-label 使用與國外情況比較.....	99
五、抗組織胺之臨床使用討論.....	99
六、抗組織胺重複藥品處方.....	101
第二節 研究指標與抗組織胺之相關性.....	102
一、抗組織胺藥物動態特性與事件相關性.....	102
二、兒童抗組織胺使用劑量情況.....	103
三、失眠事件.....	104

四、動作不正常事件.....	105
五、癲癇事件.....	106
六、精神異常事件.....	107
七、意識改變事件.....	107
八、心律不整事件.....	108
九、抗組織胺重複用藥處方與各事件之相關性.....	109
第三節 研究特色及限制.....	110
第七章 結論與未來方向.....	111
參考文獻.....	112
附錄一.....	120



圖目錄

圖 2-1 agonist 結合受體偏向活化形 ¹	6
圖 2-2 inverse agonist 結合受體偏向不活化形 ¹	6
圖 4-1 病人於特約藥局領藥資料處理流程.....	31
圖 4-2 口服固體劑量處理流程.....	33
圖 4-3 液劑劑量處理流程（包含內服液劑、糖漿劑、酏劑）.....	34
圖 4-4 研究期間示意圖.....	41
圖 4-5 抗組織胺使用與事件時序示意圖.....	42
圖 4-6 存活分析示意圖.....	48
圖 5-1 抗組織胺使用人次分布：依年齡層別.....	50
圖 5-2 第一代抗組織胺類別結構人次分布.....	51
圖 5-3 抗組織胺劑型使用人次分布：第一代 vs. 第二代.....	52
圖 5-4 抗組織胺劑型使用人次分布：依年齡層別.....	53
圖 5-5 抗組織胺之複方型態人次分布：第一代 vs. 第二代.....	53
圖 5-6 抗組織胺複方型態使用人次分布：依藥品劑型別.....	54
圖 5-7 抗組織胺複方型態使用人次分布：依年齡層別.....	54
圖 5-8 抗組織胺 off-label 使用人次分布：第一代 vs. 第二代.....	55
圖 5-9 抗組織胺 off-label 使用人次：依藥品別.....	55
圖 5-10 抗組織胺使用人次分布：依分局別.....	56
圖 5-11 抗組織胺使用人次分布：依醫療院所層級別.....	56
圖 5-12 就醫科別之抗組織胺使用人次分布：第一代 vs. 第二代.....	57
圖 5-13 抗組織胺主要診斷疾病者使用人次分布.....	58
圖 5-14 抗組織胺於過敏性鼻炎診斷者之使用分布：依年齡層別.....	61

圖 5-15 抗組織胺於過敏性鼻炎診斷者之使用人次分布：依藥品別	61
圖 5-16 抗組織胺於 2 歲以下過敏性鼻炎診斷者之使用分布：依藥品劑型別	62
圖 5-17 抗組織胺於 2~6 歲過敏性鼻炎診斷者之使用分布：依藥品劑型別	62
圖 5-18 抗組織胺於 6~12 歲過敏性鼻炎診斷者之使用分布：依藥品劑型別	62
圖 5-19 抗組織胺於 12 歲以上過敏性鼻炎診斷者之使用分布：依藥品劑型別	62
圖 5-20 抗組織胺過敏性結膜炎診斷者之使用分布：依年齡層別	63
圖 5-21 抗組織胺於過敏性結膜炎者之使用人次分布：依藥品別	63
圖 5-22 抗組織胺於 2 歲以下過敏性結膜炎診斷者之使用分布：依藥品劑型別	64
圖 5-23 抗組織胺於 2~6 歲過敏性結膜炎診斷者之使用分布：依藥品劑型別	64
圖 5-24 抗組織胺於 6~12 歲過敏性結膜炎診斷者之使用分布：依藥品劑型別	64
圖 5-25 抗組織胺於 12 歲以上過敏性結膜炎診斷者之使用分布：依藥品劑型別	64
圖 5-26 抗組織胺於急性上呼吸道感染診斷者之使用分布：依年齡層別	65
圖 5-27 抗組織胺於急性上呼吸道感染診斷者之使用人次分布：依藥品別	65
圖 5-28 抗組織胺於 2 歲以下急性上呼吸道感染診斷者之使用分布：依藥品劑型別	66
圖 5-29 抗組織胺於 2~6 歲急性上呼吸道感染診斷者之使用分布：依藥品劑型別	66
圖 5-30 抗組織胺於 6~12 歲急性上呼吸道感染診斷者之使用分布：依藥品劑型別	66
圖 5-31 抗組織胺於 12 歲以上急性上呼吸道感染診斷者之使用分布：依藥品劑型別	66
圖 5-32 抗組織胺於中耳炎診斷者之使用分布：依年齡層別	67
圖 5-33 抗組織胺於中耳炎診斷者之使用人次分布：依藥品別	67
圖 5-34 抗組織胺於 2 歲以下中耳炎診斷者之使用分布：依藥品劑型別	68
圖 5-35 抗組織胺於 2~6 歲中耳炎診斷者之使用分布：依藥品劑型別	68

圖 5-36 抗組織胺於 6~12 歲中耳炎診斷者之使用分布：依藥品劑型別	68
圖 5-37 抗組織胺於 12 歲以上中耳炎診斷者之使用分布：依藥品劑型別	68
圖 5-38 抗組織胺於氣喘診斷者之使用分布：依年齡層別	69
圖 5-39 抗組織胺於氣喘診斷者之使用人次分布：依藥品別	69
圖 5-40 抗組織胺於 2 歲以下氣喘診斷者之使用分布：依藥品劑型別	70
圖 5-41 抗組織胺於 2~6 歲氣喘診斷者之使用分布：依藥品劑型別	70
圖 5-42 抗組織胺於 6~12 歲氣喘診斷者之使用分布：依藥品劑型別	70
圖 5-43 抗組織胺於 12 歲以上氣喘診斷者之使用分布：依藥品劑型別	70
圖 5-44 抗組織胺於蕁麻疹及異位性皮膚炎診斷者之使用分布：依年齡層別	71
圖 5-45 抗組織胺於蕁麻疹及異位性皮膚炎診斷者之使用人次分布：依藥品別	71
圖 5-46 抗組織胺於 2 歲以下於蕁麻疹及異位性皮膚炎診斷者之使用分布：依藥品劑型別	72
圖 5-47 抗組織胺於 2~6 歲蕁麻疹及異位性皮膚炎診斷者之使用分布：依藥品劑型別	72
圖 5-48 抗組織胺於 6~12 歲蕁麻疹及異位性皮膚炎診斷者之使用分布：依藥品劑型別	72
圖 5-49 抗組織胺於 12 歲以上蕁麻疹及異位性皮膚炎診斷者之使用分布：依藥品劑型別	72
圖 5-50 抗組織胺於動暈症診斷者之使用分布：依年齡層別	73
圖 5-51 抗組織胺於動暈症診斷者之使用人次分布：依藥品別	73
圖 5-52 抗組織胺於 2~6 歲動暈症診斷者之使用分布：依藥品劑型別	74
圖 5-53 抗組織胺於 6~12 歲動暈症診斷者之使用分布：依藥品劑型別	74
圖 5-54 抗組織胺於 12 歲以上動暈症診斷者之使用分布：依藥品劑型別	74
圖 5-55 就醫科別之抗組織胺重複藥品處方數分布比例	77

圖 5-56 醫療院所層級之抗組織胺重複藥品處方數分布比例 78

圖 5-57 研究群體篩選結果 84



表目錄

表 2-1 各年齡階段生理特性之不同影響口服藥品吸收 ⁸	3
表 2-2 各種 histamine receptor 相關之生理作用 ³	5
表 2-3 第一代抗組織胺類別特性比較 ^{15, 27, 28}	8
表 2-4 第一代、第二代抗組織胺特性比較 ²⁹	9
表 2-5 抗組織胺比較表.....	11
表 2-6 抗組織胺劑型對照表.....	19
表 2-7 抗組胺於美國與臺灣之非處方與處方藥品對照.....	21
表 2-8 各種臨床使用抗組織胺之兒童臨床研究實證等級 ³⁰	24
表 2-9 抗組織胺文獻中具建議劑量之使用年齡 ^{69, 73-75}	27
表 4-1 相關事件之診斷碼對照表 ⁷⁶	40
表 4-2 相關事件之併用藥品大類.....	42
表 4-3 併用藥品種類.....	43
表 4-4 病人就醫科別與醫師專別之相關性.....	45
表 4-5 處方型態分析變項整理表.....	45
表 4-6 抗組織胺用藥安全分析變項整理表.....	46
表 4-7 抗組織胺用藥安全分析交互作用變項.....	46
表 5-1 臺灣兒童與使用抗組織胺群體人口結構 ⁷⁸	49
表 5-2 抗組織胺使用人次分布.....	51
表 5-3 各年齡層常用之抗組織胺.....	52
表 5-4 醫療院所相關變項之抗組織胺使用人次分布.....	56
表 5-5 就醫科別之抗組織胺使用人次分布：第一代 vs. 第二代.....	57
表 5-6 抗組織胺主要診斷疾病者人次分布：第一代 vs. 第二代.....	58

表 5-7 性別、各代抗組織胺、藥品劑型、單複方及就醫科別人次分布：依年齡層別	59
表 5-8 抗組織胺劑型於各診斷者使用分布：依年齡層別	75
表 5-9 抗組織胺重複藥品處方分布.....	78
表 5-10 抗組織胺單張處方重複筆數於就醫科別及醫療院所層級分布.....	79
表 5-11 抗組織胺於醫療人員相關變項.....	80
表 5-12 年齡及性別分布	82
表 5-13 各代抗組織胺使用情況	82
表 5-14 抗組織胺日劑量於就醫科別及醫療院所層級之分布	83
表 5-15 單張處方藥品品項數於就醫科別及醫療院所層級之分布.....	83
表 5-16 原始資料與抽樣資料事件比例對照.....	84
表 5-17 抽樣群體與各研究群體間年齡及性別分布	85
表 5-18 使用抗組織胺群體與未使用群體之比較：失眠事件	86
表 5-19 Time-dependent Cox's proportional hazard model 分析結果-失眠事件	87
表 5-20 使用抗組織胺群體與未使用群體之比較：動作不正常事件.....	88
表 5-21 Time-dependent Cox's proportional hazard model 分析結果-動作不正常事件	89
表 5-22 使用抗組織胺群體與未使用群體之比較：癲癇事件	90
表 5-23 Time-dependent Cox's proportional hazard model 分析結果-癲癇事件	91
表 5-24 使用抗組織胺群體與未使用群體之比較：意識改變事件.....	93
表 5-25 time dependent Cox's proportional hazard model 分析結果-意識改變事件 ..	94
表 5-26 使用抗組織胺群體與未使用群體之比較：心律不整事件.....	95
表 5-27 Time-dependent Cox's proportional hazard model 分析結果-心律不整事件.....	96

表 6-1 第二代抗組織胺於 6 歲以下兒童使用分布與劑量 ⁴³	104
表 6-2 第一代抗組織胺液體複方型態及其複方成分分布：依年齡層別.....	105
表 6-3 失眠事件前 3 日內使用第一代液體複方劑型分布：依年齡層別.....	105
表 6-4 重複抗組織胺與事件發生比例.....	109



第壹章 前言

藥品的上市，需經過動物試驗先測試藥品在動物上之安全性及有效性，評估過後，再經過人體臨床試驗，測試藥品在人體上之藥物動態學特性、毒性以及臨床療效等。基於一些倫理上以及實際執行上之困難等因素，例如：家長們通常不願意讓自己的子女參與臨床試驗、兒童臨床療效或副作用會因小朋友不容易清楚表達而不易評估判斷，此外，藥廠對於兒童群體較不願投資一額外筆費用針對此群體做臨床試驗，因此在有限的大型臨床試驗資料下，兒童用藥之安全性及有效性未被廣泛確立。

另外，抗組織胺在 1937 年被合成出來，1942 年就使用於臨床上，²事實上，在 1985 年之前使用在臨床之抗組織胺，是缺乏理想的臨床研究設計（randomized, double-blind, controlled trials），³而這類古老的藥品到現在仍常見使用於兒童群體中，但並非每一種藥品都有完整的兒童用藥建議。

劑型方面，由於年齡較小的兒童不會吞服錠劑及膠囊，需使用兒童製劑，例如：液劑或糖漿劑等，但非每一種藥品皆有兒童製劑，也並非每一家醫療院所都有提供這類製劑，在這樣的情況下，藥品磨粉分包就成為許多醫療院所給予兒童之用藥選擇，若沒有做好藥品磨粉分包標準程序，可能會使磨粉分包後之藥品有藥品交互污染、每包有效成分含量不均的狀況，再加上臺灣氣候潮濕，磨粉分包後之藥品不易保存，容易使藥品變質及安定性變差，此外，藥品的劑型被破壞也可能造成藥效的喪失導致兒童延遲治癒。

基於以上這些因素，兒童藥品 off-label 使用的可能性較高，根據 ASHP（American Society of Health-System Pharmacists）內某一章節-「medications for unlabeled uses」⁴提到所謂 off-label 是指藥品的使用方式沒有在藥品仿單內被說明或證實，包含沒有藥品給予劑量、沒有該適用年齡群體、沒有該適應症、沒有該使用途徑等這四類。兒童用藥建議劑量若沒有在仿單內說明，通常會依據大人的劑量等比例減量給予，可能會讓兒童用藥劑量過高或劑量不足，使潛在用藥安全危險機率增高。因此，本研究利用健保資料庫 2007 年百萬歸人檔探討這種在早期臨床上就已使用且常見於用予兒童群體之藥品-抗組織胺，分析臺灣門診兒童病患使用抗組織胺之處方型態及其用藥安全。

第貳章 文獻探討

第一節 兒童藥品 off-label 使用概況及其潛在危險因素

在 1985-2004 年間，文獻回顧研究中，分析 11 間兒童病房、7 間新生兒病房及 12 家社區醫療院所，顯示其 off-label 使用的比例分別為 16-62%、55-80%與 11-37%，其中地區醫療院所的研究顯示，年齡越小的群體有較高比例會被開方 off-label 藥品，最常見的 off-label 藥品型態是劑量沒有在建議範圍內、沒有該年齡層用藥建議。⁵

2005 年，一篇以問卷調查方式研究英國社區藥局藥師對於兒童（0-12 歲）藥品 off-label 使用之態度及調劑經驗，有 40%的藥師在過去的一個月有調配過兒童 off-label 使用之藥品，其中有 84.6% off-label 使用原因為該年齡群體仿單內沒有建議劑量，主要的藥品有 antihistamines、analgesics 及 β_2 -agonists：73.9%高於使用建議劑量而低於使用建議劑量有 41%，主要的藥物有 antibiotics 和 analgesics。針對非處方藥品，有 61%的藥師曾經有調配過 off-label 使用之非處方藥品，有 90%的 off-label 使用原因為該年齡群體仿單內沒有建議劑量，常見藥品為 antihistamines、analgesics 及 steroid creams；66%的 off-label 使用為用藥高於建議劑量，主要藥品有 antihistamines 與 analgesics。⁶

上述文獻顯示兒童 off-label 使用藥品的情況不論在何種醫療院所型態都有一定的比例，甚至在社區藥局販售的非處方藥品也有這種情況，然而藥品 off-label 使用並不代表一定是不正確用藥，大部分之 off-label 使用是有文獻根據或是有經過一些研究，臺灣行政院衛生署對於藥品 off-label 使用有發布以下幾點原則：（1）需基於治療疾病的需要（正當理由），（2）需符合醫學原理及臨床藥理（合理使用），（3）應據實告知病人，（4）不得違反藥品使用當時，已知的、具公信力的醫學文獻，（5）用藥應盡量以單方為主，如同時使用多種藥品，應特別注意其綜合使用的療效、藥品交互作用或不良反應等問題。⁷另外，有些仿單上之兒童建議缺乏卻是因為廠商沒有積極去更新而使得藥品處於 off-label 使用狀態。

然而，兒童藥品 off-label 使用相對於成人是有比較高機率發生藥物不良反應。兒童之生理特性是會隨著年齡的增長而改變，因此在每個年齡階層對藥品之吸收、

分布、代謝及排除程度上是有差異的，尤其在早產兒到足月期間、嬰幼兒至 1 歲和青少年青春等時期，是生理特性變化很大的階段。

以下介紹藥物動力學特性在年齡層不同之影響：⁸

- (1) 吸收方面：新生兒 (neonate) 因其胃酸分泌、胃排空及腸胃蠕動能力較低，相對於其他年齡階層吸收較慢 (表 2-1)。
- (2) 分布方面：由於體內水分比例之改變、血漿中蛋白質濃度不同、心輸出量之差異，造成藥物分布比例有差異，嬰幼兒之血漿蛋白濃度較低要至 10 月至一歲其濃度才會達到成人之水平。
- (3) 代謝方面：新生兒之氧化酶之能力較成人差，所以藥品留在體內時間較長，另外，CYP450 每一種 subtype 成熟之時機不同，例如：CYP1A2 與 CYP3A4 在出生後幾個月內會成熟相對較 CYP2C19 與 CYP2C9 早，這些因素會造成藥品留在體內時間和成人不同，可能會有藥物累積之情況。
- (4) 排除方面：新生兒之腎血流量至 5~12 個月會到達成人之標準，而腎小球過濾率至 3~5 個月才會到達成人之標準，在早產兒之腎小球過濾率則會較足月新生兒低。

表 2-1 各年齡階段生理特性之不同影響口服藥品吸收⁸

	新生兒 (neonate)	嬰幼兒 (infant)	孩童 (child)
胃酸分泌	↓	—	—
胃排空	↓	↑	↑
腸胃蠕動	↓	—	—
膽功能	↓	—	—

2000 年於瑞典，利用藥物不良反應 (adverse drug reaction) 通報案件去分析小於 16 歲兒童之門診處方，其中有 112 位兒童發生了 158 件藥物不良反應，42.4% 為 off-label 使用藥品相關藥物不良反應，大部分之 off-label 使用原因為劑量及年齡沒有在仿單建議中，在嚴重藥物不良反應 (有危及生命或是需住院) 中，off-label 使用藥品占了 51%，相較於不嚴重之藥物不良反應為 38.5%，其中 off-label 使用 antihistamine (含 systemic steroids) 佔約 6.5%，8 件藥物不良反應中有 2 件和這類藥品 off-label 使用相關，顯示藥品 off-label 使用在兒童群體是有其潛在危險性發生藥物不良反應。⁹

第二節 兒童使用抗組織胺概況

抗組織胺是常見使用予兒童群體的藥品之一，¹⁰ 在歐洲一retrospective cohort study中，利用荷蘭、英國及義大利三國之資料庫，分析 2000~2005 年小於 18 歲兒童處方用藥之情況，抗組織胺之使用盛行率為 29.7/1000 人年，屬於moderate level (1~10/100 人年) 藥品使用盛行率，以呼吸道用藥來說，抗組織胺是最常被開方藥品之一，包括cetirizine、loratidine及chlorpheniramine，¹¹ 雖然抗組織胺不是兒童使用率最高的藥品，但在非處方藥-感冒藥 (common cold medication) 中，抗組織胺不僅有作為單方使用，也常見於和antitussives、decongestants及expectorants等藥品併用，在美國調查 4267 位兒童過去一個禮拜所用的藥品中，發現有 10%的兒童有使用感冒藥，6.5%的兒童有使用第一代抗組織胺 (chlorpheniramine、diphenhydramine及brompheniramine)，以 2~5 歲的兒童為使用率較高之群體。¹²

從 1983 年後，陸續有 21 位兒童和第一代抗組織胺- carbinoxamine 相關之死亡案例被報導，雖然還有其它藥品也可能是造成這些死亡案例之因素，但考量到兒童群體其代謝系統正值發育生長期間，對於正確之給藥劑量難以建立，且該年齡群體因為人為調劑錯誤或是在不經意情況下使用過量劑量會有較大機會發生藥品不良反應，因而美國 FDA 於 2006 年 6 月，將這個使用已久之抗組織胺排除於小於 2 歲之兒童群體來使用。¹³

Carbinoxamine 早在 1953 年就已經被美國 FDA 核准上市，但當時臨床試驗制度發展還不完全，可以見得雖早期的藥品使用至今，一些臨床用藥資訊還是需要被關注，尤其市面上有超過 40 種的抗組織胺被使用，除了處方藥品外，非處方藥品也經常含有抗組織胺之成分，再加上複方藥品 (包含 antitussives、expectorants 及 decongestants)，無形中可能使兒童用藥危險機率增加。

第三節 Histamine 於人體之作用

Histamine 主要是由胺基酸 L-histidine 經由酵素 histidine decarboxylase 作用後形成，這種酵素在中樞神經細胞、胃黏膜的壁細胞、肥大細胞、嗜鹼性白血球中都有存在，大部分的 histamine 被製造出來後會快速的被儲存起來或是變成不活化的型態 (methylhistamine、methylimidazoleazetic acid 與 imidazoleacetic acid)。大部分的 histamine 存在於肥大細胞和嗜鹼性白血球中，在特別易受到傷害的組織像是口、鼻、腳、器官黏膜、血管等地方含有大量的肥大細胞，一旦這些細胞受到刺激就會釋放出 histamine，另外，在大腦內部也有 histamine 的存在，做為腦中神經傳導物質之一。這些 histamine 主要透過和四種類型的受體 (H₁、H₂、H₃ 及 H₄) 結合來表現體內各種生理作用，每一種受體分布在體內不同的地方，所表現的生理反應也不相同 (表 2-2)。¹⁴

表 2-2 各種 histamine receptor 相關之生理作用³

Subtype	體內分部	histamine 對組織及器官之影響
H ₁	分布廣泛： 平滑肌 (包括血管、 呼吸道)、內皮細 胞、神經細胞、上皮 細胞、中性球、嗜中 性球等	(1) 刺激神經末梢：疼痛、癢、咳嗽、支氣管痙攣 (2) 支氣管收縮 (3) 血管擴張、滲透性增加 (4) 心跳變快 (反射性) (5) 作用於內皮細胞：使滲出液體、物質增加 (6) 作用於中樞神經系統：睡醒週期、食慾、記憶 (7) 過敏反應 (8) 刺激前庭神經核傳導訊息至延腦嘔吐中樞
H ₂	分布廣泛： 胃壁黏膜細胞、心肌 細胞、上皮細胞、中 性球、嗜中性球等	(1) 胃酸分泌增加 (2) 心跳變快 (3) 血管擴張、滲透性增加
H ₃	集中於神經細胞	抑制中樞神經系統、肺、皮膚中之 histamine 之合成、 避免過度的支氣管收縮
H ₄	集中於骨髓，血球細 胞	和 myeloblasts、promyelocytes 之分化有關

第四節 抗組織胺概述

一、抗組織胺作用機轉

抗組織胺作用在 H_1 receptor 來抑制原本 histamine 所表現之生理作用來達到治療之效果，在早期，普遍認為抗組織胺之作用機轉為跟體內 histamine 競爭抑制來達到藥效，較近期的理論認為 H_1 receptor 同時有兩種形態存在於體內- 活化形 (active state) 和不活化形 (inactive state)，彼此間是有一平衡關係存在，histamine 對於活化形較具有親和力，一旦結合上去，就會使得 receptor 在活化形較穩定，使得平衡反應向活化形之方向走 (圖 2-1)；反之，抗組織胺會結合到不活化形 (圖 2-2)，使得受體處於不活化形，來阻斷 histamine 的作用。¹ 這跟傳統的理論不同的地方在於把抗組織胺視為 inverse agonist，而非 neutral antagonist，inverse agonist 可以調控 histamine receptor 下游之反應，不論 histamine 是否存在；neutral antagonist 會同時結合到兩種型態上只能阻斷 histamine 和 receptor 之結合而不會影響 receptor 本身之活性，因此，依據以前競爭抑制之理論，大部分第一代之抗組織胺都有和 histamine 相似的結構-ethylamine，而較近期發展出之抗組織胺，彼此間就有比較大的差異 (表 2-5)。¹⁵

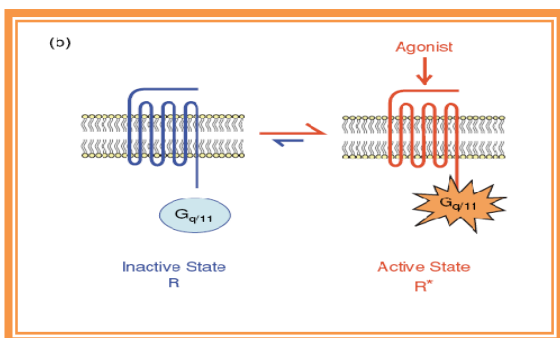


圖 2-1 agonist 結合受體偏向活化形¹

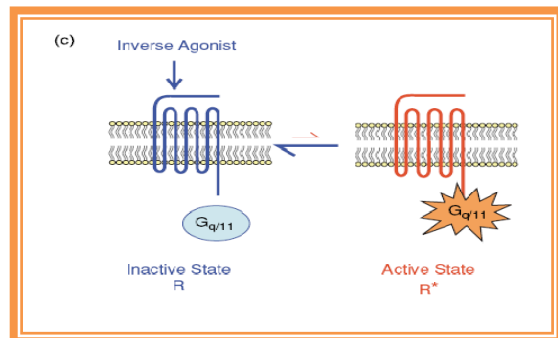


圖 2-2 inverse agonist 結合受體偏向不活化形¹

二、抗組織胺之抗過敏及抗發炎活性

(一) 抗過敏活性 (antiallergy)

Histamine 是過敏反應中重要的調節因子，在人體暴露過敏原之後，histamine 較其它調節因子所占的比例高 (microgram/million cells : picogram/million cells) 顯示 histamine 在過敏反應中有重要的地位，因此，抗組織胺阻斷 histamine 的作用而有抗過敏之效果。除了透過 H₁ receptor 之外，也可藉由阻斷鈣離子通道使得 mast cell 和 basophils 沒有辦法釋放出過敏反應中之調節因子，讓過敏反應無法繼續在體內發生。³

(二) 抗發炎活性 (antiinflammatory)

慢性發炎是過敏性疾病的特點之一，histamine 會在急性過敏反應中被釋放出來，後來有越來越多的證據證明 histamine 在慢性過敏期間也占有重要的地位，說明 histamine 可能會影響免疫及發炎的功能。^{14, 16} Histamine 會促使許多 proinflammatory cytokines (例如：IL-1a、IL-1β 及 IL-6) 在許多細胞及局部組織中分泌出來，加重過敏發炎反應。¹⁷⁻²⁰ Histamine 會调控顆粒球聚集在組織中的比例，當過敏原引起之 eosinophils 聚集在皮膚、鼻子及呼吸道中，發現抗組織胺能有效減少 eosinophils 聚集在組織中的情況，²¹ 顯示 histamine 這種促使 cytokines 移動的現象和長期發炎之過敏性疾病有相關。²² 抗組織胺會阻斷 histamine 活化 nuclear factor-κB，使得一些调控 proinflammatory cytokines、adhesion protein 的產生相關之基因無法發揮作用，進而有抗發炎之功效，^{1, 23} cetirizine 及 azelastine 被證實有此效果，²⁴ 後來也證實在接觸過敏原之前預先給予局部抗組織胺於鼻黏膜與結膜有調節發炎反應發生之效果。²⁵

三、抗組織胺分類

抗組織胺依其鎮靜作用之強弱而有第一代之區別，²⁶ 第一代之抗組織胺因具有較高之脂溶性、分子量較小、較不會被中樞神經系統微血管內皮細胞上之 P-glycoprotein drug efflux pump 認出而被排除，所以有較強的鎮靜作用，主要結構為 ethylamine，依據此結構上所接的分子不同而分成六大類：ethanolamines、ethylenediamines、alkylamines、piperazines、piperidines 及 phenothiazines，這些類別彼此間對生物活性的表現上有差異，例如：alkylamine 類之抗組織胺相較於 ethanolamines 鎮靜程度較弱；phenothiazines 鎮靜效果及抗吐效果強，雖然各類別之性質都有差異，但是在臨床使用上並不清楚這些程度上之不同是否具有臨床意義，其餘種類特性比較請見表 2-3。¹⁵

第二代抗組織胺也可以結構做區分，除了 acrivastine 屬 alkylamine 類，cetirizine 與 levocetirizine 屬 piperazine 類，azelastine 屬 phthalazinone 類，其餘大部分屬於 piperidine 類，但類別彼此間特質差異不大，請見表 2-3。

表 2-3 第一代抗組織胺類別特性比較^{15, 27, 28}

結構類別	Sedative effects	Antihistaminic effects	Anticholinergic activity	Antiemetic effects
第一代抗組織胺				
Ethanolamine	++ ~ +++	+ ~ ++	+ ~ +++	++ ~ +++
Alkylamine	+ ~ ++	++ ~ +++	++ ~ +++	±
Ethylenediamine	+ ~ ++	---	+	---
Piperazine	++ ~ +++	++ ~ +++	+ ~ ++	++ ~ +++
Piperidine	+ ~ ++	++	++	+
Phenothiazine	+ ~ +++	+++	++ ~ +++	++++
第二代抗組織胺				
Phthalazinone	±	++ ~ +++	±	---
Piperazine	+	++ ~ +++	±	---
Piperidine	±	++ ~ +++	±	---

++++ = very high, +++ = high, + = low, ± = low to none, --- = no data

一般來說，第二代抗組織胺較沒有中樞神經方面之作用（鎮靜、興奮、癲癇及失眠），半衰期較長，一天通常服用 1~2 次即可，第一代、第二代抗組織胺特性之比較請見表 2-4。但並非所有第一及二代抗組織胺都擁有這些特性，例如：chlorpheniramine 及 brompheniramine 半衰期都長達 20 小時以上，第二代的 acrivastine 其半衰期卻只有 1.4 小時；在高劑量使用下，loratadine、cetirizine、desloratadine 仍會出現中樞神經方面的作用，這些各別之藥品特性是不能以偏概全來論斷。

表 2-4 第一代、第二代抗組織胺特性比較²⁹

特性	第一代抗組織胺	第二代抗組織胺
給予次數/天	通常需一天給予 3~4 次	通常一天給予 1~2 次
穿過 BBB	脂溶性高、分子量小、不會被 P-glycoprotein efflux pump 排出	脂溶性低、分子量大、會被 P-glycoprotein efflux pump 排出
CNS 副作用	Sedation、hyperactivity、insomnia、convulsions	較不會發生
兒童臨床實證	缺乏隨機、雙盲、對照的大型臨床試驗於兒童群體	有較多的大型臨床試驗於兒童群體



四、抗組織胺之藥品動態學

如同上一段所介紹，第一代抗組織胺較缺乏臨床試驗資料，因此抗組織胺之藥物動力學資料在健康成人羣體不多，兒童及老年羣體資料更缺乏，第二代抗組織胺有較齊全之藥品動態學資料，尤其是 cetirizine、desloratadine、levocetirizine 及 loratadine 等藥品於兒童羣體資料較齊全。³⁰⁻³⁵

(一) 吸收方面：不論是錠劑或液劑，大部分口服抗組織胺劑型吸收都很好，在成人或是兒童羣體，大約在服用抗組織胺後 1~4 小時候到達血中最高濃度。¹⁰

(二) 分布方面：各種抗組織胺之分布體積變化大，levocetirizine 分布體積為 0.33 L/Kg，cetirizine 分布體積為 0.5 L/Kg，而 loratadine 分布體積為大於 100 L/Kg。血漿蛋白結合程度上也有差異，fexofenadine 為 60%，而 cetirizine、desloratadine、levocetirizine 則大於 95%。³⁶⁻⁴¹

(三) 代謝方面：所有第一代抗組織胺以及大部分第二代抗組織胺需經由肝臟以 CYP450 代謝，其它像 cetirizine、levocetirizine 及 fexofenadine 則幾乎不需經由肝臟代謝，以原型藥品排出體外。¹⁰

(四) 排除方面：各種抗組織胺間之排除半衰期差異大，從最短排除半衰期 2 小時 (acrivastine) 至最大排除半衰期 27 小時 (desloratadine)，² 且於兒童羣體中有差異，例如：levocetirizine 在兒童羣體為 6 小時，在成人則為 8 小時，兒童排除藥品之時間較成人快，此時兒童之給藥頻率以一天兩次之給法較一天一次來得恰當。^{33, 35, 42} 大部分第二代抗組織胺以原型至尿液或是糞便中排出，cetirizine 有 60% 以原型從尿液中排出，levocetirizine 有 86% 以原型從尿液中排出，fexofenadine 則是 80% 以原型從糞便中排出。^{38, 40, 41}

表 2-5 抗組織胺比較表

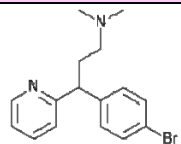
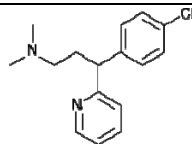
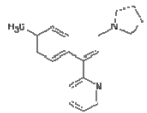
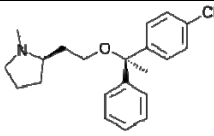
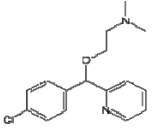
第一代抗組織胺					
學名 (Brand name)	藥動參數**	T _{MAX} /T _{1/2}	建議劑量/DDD	適應症	結構
結構類別：alkylamine					
Brompheniramine	O:15~30 min (口服) A: 70% (口服) D: 11.7 L/kg M: liver E: 17% (kidney)	2~5 hr/25 hr	≥ 12 y/o: 0.125 mg/kg tid~qid 6~<12 y/o: 2 mg q4h~q6h; 2~<6 y/o: 1 mg q4h~q6h; DDD: 24 mg	FDA: allergic rhinitis, urticaria, vasomotor rhinitis	
Chlorpheniramine	O:30 min D: 3.2 L/kg; 兒童: 3.8 L/kg [†] M: liver E: 20% (kidney)	2 hr (口服) / 20hr;兒童: 9.6~13.1 hr	≥ 12 y/o: 8 mg bid; 6~<12 y/o: 4 mg bid; DDD: 24 mg [†]	FDA: allergic rhinitis, common cold	
Dexchlorpheniramine	O:30 min (口服) D: 3.2 L/kg M: liver E: 50% (kidney)	2~3 hr (口服) / 20 hr	≥ 12 y/o: 2 mg q4~q6h; 6~<12 y/o: 1 mg q4~q6h; 2~<6 y/o: 0.5 mg q4~q6h; DDD: 6 mg	FDA: allergic conjunctivitis, allergic rhinitis, anaphylaxis, blood transfusion reaction, common cold, cutaneous hypersensitivity, vasomotor rhinitis, urticaria,	-----
Tripolidine	M: liver E: 0.3~2.3% (kidney)	2 hr/ 2.1~5hr	6~12 y/o: 1.25 mg q4~q6h; 4~6 y/o: 0.938 mg q4~q6h; 2~4 y/o: 0.625 mg q4~q6h; DDD: 7.5 mg	FDA: allergic rhinitis, common cold (FDA 未核准用於小於 6 歲)	
結構類別：ethanolamine					
Clemastine (Tavist)	O:2 hr (口服) A: 39.2% (口服) D: 799 L/kg M: liver (minimal) E: main (kidney)	4.77 hr/ 21hr	≥ 12 y/o: 1.34 mg~2.68 mg tid; 6~12 y/o: 0.5 mg bid; Infants~<6 y/o: 0.25~0.5 mg/day DDD: 2 mg	FDA: allergic rhinitis, cutaneous hypersensitivity	
Carbinoxamine (Histex)	-----	/10~20 hr	> 6 y/o: 4~6 mg tid~qid; 3~6 y/o: 2~4 mg tid~qid; 1~3 y/o: 2 mg tid~qid; DDD: 16 mg	FDA: allergic rhinitis	

表 2-5 抗組織胺比較表

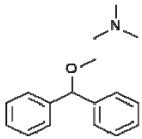
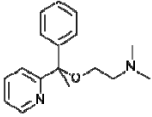
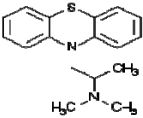
第一代抗組織胺					
學名 (Brand name)	藥動參數**	T _{MAX} /T _{1/2}	建議劑量/DDD	適應症	結構
Diphenhydramine (Benadryl)	O: 15 min~1 hr (口服) A: 65~100% (口服) D: 6.86~4.17 L/kg M: 50% (liver) E: 49~64% (kidney)	2~4 hr (口服) / 4~8 hr	≥ 12 y/o: 25~50 mg q4~q6; 6~12 y/o: 12.5~25 mg q4~q6; < 6 y/o: 6.25~12.5 mg q4~q6; DDD: 250 mg	FDA: allergic rhinitis, common cold, anaphylaxis, insomnia, motion sickness, parkinsonism, pruritus of skin	
Dimenhydrinate	O: 15~30 min (口服) M: liver	/3.5 hr	6~12 y/o: 25~50 mg q6~q8h; 2~6 y/o: 1.25~25 mg q6~q8h; DDD: 250 mg	FDA: motion sickness	----
Doxylamine	O: 30 min M: liver	2.4 hr (口服) /10.1 hr	≥ 12 y/o: 25~50 mg; 6~12 y/o: 3.75~6.25 mg q4~6h; 2~6 y/o: 1.9~3.125 mg q4~6h; DDD: 52.5 mg	FDA: allergic rhinitis, common cold, insomnia	
Phenyltoloxamine	O: 5~6 hr (口服) M: liver E: kidney	----	6~12 y/o: 4 mg q3~4h; 2~6 y/o: 2 mg q3~4h; 6~12 month: 1 mg q3~4h; DDD: 66 mg	FDA: allergy, sedation	----
結構類別：phenothiazines					
Promethazine (phenergan)	O: 20 min (口服) [†] A: 88% [†] D: 171 L M: liver	/7~15 hr	≥ 2 y/o: 6.25~12.5 mg tid; DDD: 25 mg [†]	FDA: allergy, sedation, anesthesia, motion sickness, nausea/vomiting, postoperative pain,	
Mequitazine	E: feces [‡]	----	5 mg bid DDD: 10 mg	FDA: 沒有此藥 (relief of allergic condition, rhinitis, conjunctivitis, skin disorder, urticaria) [‡]	----
Trimeprazine	A: 70% M: liver	3.5~4.5hr/4.78 ~8 hr	> 3 y/o: 2.5 mg tid; 6 month~3 y/o: 1.25 mg tid; DDD: 25 mg	FDA: 沒有此藥 (puritus, sleep disorder, anesthesia)	----

表 2-5 抗組織胺比較表

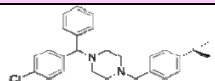
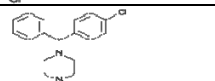
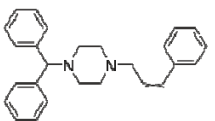
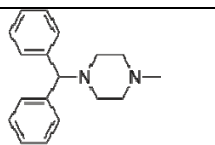
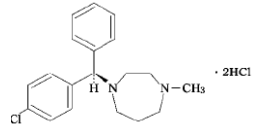
第一代抗組織胺					
學名 (Brand name)	藥動參數**	T _{MAX} /T _{1/2}	建議劑量/DDD	適應症	結構
結構類別：piperazine					
Buclizine	O:30 min	-----	Max: 150 mg/day DDD: 50 mg	FDA: motion sickness	
Chlorcyclizine	-----	-----	50~100 mg qd~bid [‡] DDD: 100 mg	FDA: 沒有此藥 (symptomatic relief of hypersensitivity reaction; antiemetic) [‡]	
Cinnarizine	O:3~4.5hr M: liver E: 20~33% (kidney) ; 40~67% (feces)	2~4 hr/ 3~6 hr	Vertigo, vestibular disorder [‡] : 75 mg qd~bid; prevent motion sickness [‡] : 15 mg q8h; 5~12 y/o: 1/2; vascular disorder [‡] : 75 mg qd~tid (cerebral) , bid~tid (peripheral) DDD: 90 mg	FDA: 沒有此藥 (nausea, vertigo, vestibular disorder, prevent motion sickness, periphera and cerebral vascular disorder) [‡]	
Cyclizine	O: 2hr [‡] M: liver	/20 hr [‡]	成人 : 50 mg tid; [‡] 6~12 y/o: 25 mg tid; [‡] 1 mon~ < 6y/o: 0.5~ 1 mg/kg tid; [‡] DDD: 100 mg	FDA: 沒有此藥 (motion sickness) [‡]	
Flunarizine	D: 43.2 L/kg M: liver E:<0.01% (kidney)	2~4 hr/18~23 days	5~10 mg/day [‡] DDD: 10 mg	FDA: 沒有此藥 (migraine prophylaxis, vertigo, vestibular disorder) [‡]	-----
Homochlorcyclizine	-----	-----	10~20 mg tid [§] DDD: 45 mg [□]	FDA: 沒有此藥 [Itching sensation resulting from skin diseases (eczema or dermatitis, pruritus, drug eruption, toxic erythema and infant strophulus) , urticaria ,allergic rhinitis] [§]	

表 2-5 抗組織胺比較表

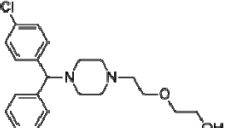
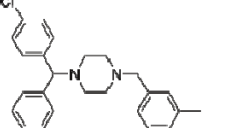
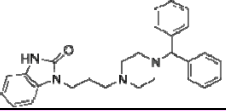
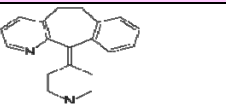
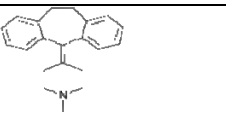
第一代抗組織胺						
學名 (Brand name)	藥動參數**	T _{MAX} /T _{1/2}	建議劑量/DDD	適應症	結構	
Hydroxyzine (Vistaril)	O: 15~30 min [†] D: 16 L/kg; 1~14y/o: 18.5±8.6 L/kg [†] M: liver (active)	2 hr/3~20 hr (7.1 hr)	≥ 6 y/o: 50~100 mg/day < 6 y/o: 50 mg/day DDD: 75 mg	FDA: alcohol withdrawal syndrome, analgesia in labor, anxiety, nausea and vomiting, pain, pre- and postoperative, pruritus, psychomotor agitation, sedation		
Meclizine	O: 1 hr M: liver E: kidney, feces	/6 hr	Motion sickness: ≥ 12 y/o: 25~50 mg/day Vertigo: ≥ 12 y/o: 25~100 mg/day DDD: 62.5 mg	FDA: motion sickness, vertigo		
Oxatomide	O: 4 hr (asthma) M: liver E: kidney, feces	4 hr (口服) /14~30 hr	30 mg bid [‡] DDD: 60 mg	FDA: 沒有此藥 (relief of allergic condition: rhinitis, conjunctivitis, skin disorder, urticaria) ‡		
結構類別：piperidines						
Azatadine	A: 90% (錠劑) M: liver E: 50% (kidney); 19.6% (feces)	4 hr(錠劑)/9 hr	成人：1~2 mg bid (錠劑) DDD: 2 mg	FDA: allergic rhinitis, obstruction of eustachian tube, urticaria		
Cyproheptadine	M: 57% (liver) E: 40% (kidney); 2~20% (feces)	6~9 hr (口服) /16 hr	7~14 y/o: 4 mg bid~tid (口服) 2~6 y/o: 2 mg bid~tid (口服) DDD: 12 mg	FDA: allergic conjunctivitis, allergic rhinitis, anaphylaxis, blood transfusion reaction, cutaneous hypersensitivity, vasomotor rhinitis, urticaria,		
Diphenylpyraline	-----	-----	6 mg/day [‡] DDD: 9 mg [□]	FDA: 沒有此藥 (relief of allergic conditions; pruritic skin disorder; coughs, common cold) ‡	-----	

表 2-5 抗組織胺比較表

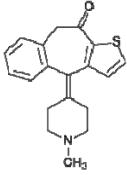
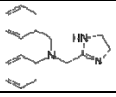

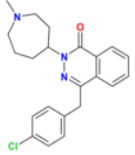
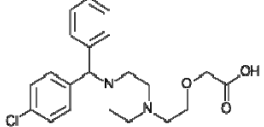
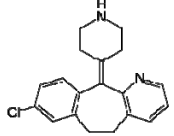
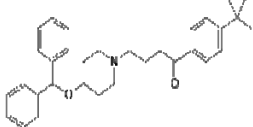
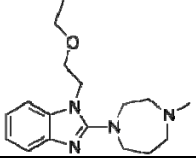
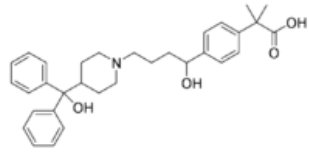
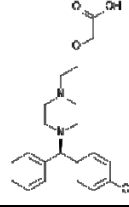
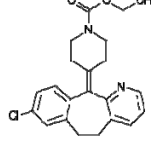
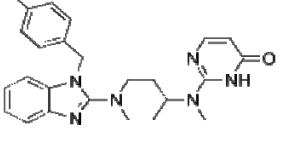
第一代抗組織胺					
學名 (Brand name)	藥動參數**	T _{MAX} /T _{1/2}	建議劑量/DDD	適應症	結構
Ketotifen	O: 5~15min [†] (眼藥水) A: 50% (膠囊) D: 56 L/kg M: liver E: 60~70% (kidney); 30~40% (feces)	2~4 hr (口服) /21 hr	≥ 3 y/o: 1 drop bid DDD: 2 mg	FDA: allergic conjunctivitis	
Phenindamine	-----	-----	成人: 25 mg q4h~6h, max: 150 mg; ‡ > 6 y/o: 1/2‡ DDD: 125 mg‡	FDA: 沒有此藥 (relief of allergic condition: rhinitis, conjunctivitis, urticaria; common cold) ‡	-----
Piprinhydrinate	-----	-----	DDD: 9 mg [□]	FDA: 沒有此藥 (relief of allergic condition: rhinitis, conjunctivitis, skin disorder, urticaria) ‡	-----
結構類別: ethylenediamine					
Antazoline	-----	-----	≥ 6 y/o: 1-2 drops up to qid DDD: 300 mg	FDA: allergic conjunctivitis	
Mebhydroline	-----	-----	DDD: 200 mg	FDA: 沒有此藥 (relief of allergic condition: rhinitis, conjunctivitis, skin disorder, urticaria) ‡	-----

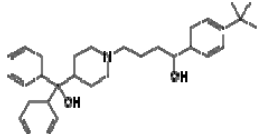
表 2-5 抗組織胺比較表 (續)

第二代抗組織胺					
學名 (Brand name)	藥動參數**	T _{MAX} /T _{1/2}	建議劑量	適應症	結構
Astemizole (Hismanal)	O: 2~5 days (口服) M: liver (active) E: 5.4~6.3% (kidney); 44~73% (feces)	1~4 hr (口服) /20~24 hr	6~12 y/o: 5 mg/day; < 6 y/o: 0.2 mg/kg/day DDD: 10 mg	FDA: 沒有此藥 (allergic conjunctivitis, allergic rhinitis, urticaria) ‡	
Azelastine [†] (Azep)	O: 0.5~1 hr [†] (眼鼻製劑) A: 40% D: 14.5 L/kg M: liver (active metabolite) E: 25% (kidney); 50~75% (feces)	2~3 hr [†] (眼鼻製劑) / 22 hr [†] (眼鼻製劑)	≥ 12 y/o: 137 mg~274 mg/nosril bid; ≥ 5~11 y/o: 137 mg/nosril bid DDD: 0.56 mg	FDA: seasonal allergic rhinitis	
Cetirizine (Zyrtec)	O: 20 min A: 70% (soln.) D: 0.5~0.8 L/kg; 兒童: 0.7 L/kg [†] M: liver (minimal) E: 60% (kidney); 10% (feces)	0.5~1 hr/ 7.4~9 hr (兒童: 6.2 hr)	≥ 6 y/o: 5~10 mg qd; 1~<6 y/o: 2.5~5 mg qd; 6 month~<1 y/o: 2.5 mg qd ^{††} DDD: 10 mg	FDA: perennial allergic rhinitis, seasonal allergic rhinitis, chronic urticaria	
Desloratadine ^{††} (Clarinex)	O: 1~24 hr (口服) D: 0.686~1.565 L M: liver (active metabolite) E: 40.6% (kidney); 46.5% (feces)	3 hr (兒童: 2 hr) / 19~40 hr (兒童: 16.4~19.4 hr)	≥ 12 y/o: 5 mg qd; 6~11 y/o: 2.5 mg qd; 1~<6 y/o: 1.25 mg qd; 6 month~<1 y/o: 1 mg qd ^{††} DDD: 5 mg	FDA: perennial allergic rhinitis, seasonal allergic rhinitis, chronic urticaria	
Ebastine (Ebastel)	O: 1~4 hr (口服) D: 90~140 L; 兒童: 2 L/kg M: liver (active metabolite) E: 40% (kidney); 6%	1.5~3hr (口服) / 10~16 hr (兒童: 14 hr)	≥ 12 y/o: 5~20 mg/day; 2~15 y/o: 2.5~20 mg/day DDD: 10 mg	FDA: 沒有此藥 (perennial allergic rhinitis)	

第二代抗組織胺

學名 (Brand name)	藥動參數** (feces)	T _{MAX} /T _{1/2}	建議劑量	適應症	結構
Emedastine (Emadine)	M: liver E: 44% (kidney)	1~4 hr (口服) /2~6.6 hr	≥ 3 y/o: 1 drop of 0.05% up to qid DDD: 3 mg ^l	FDA: allergic conjunctivitis	
Fexofenadine ** (Allegra)	O: 1~3 hr (口服) D: 5.4~5.8 L/kg; 兒童: 5.4~5.8 L/kg M: 3.5% (liver); 1.5% (intestinal) E: 11% (kidney); 80% (feces)	2.6 hr (膠囊) /14~18 hr	≥ 12 y/o: 60 mg bid~ 180 mg qd; 2~11y/o: 30 mg bid; 6 month~<2 y/o: 15 mg bid DDD: 120 mg	FDA: seasonal allergic rhinitis, chronic urticaria	
Levocetirizine (Xyzal)	O: 1 hr (口服) A: ≥ 85% D: 0.4 L/kg; 兒童: 0.4 L/kg M: < 14% (liver) E: 85.4% (kidney); 12.9% (feces)	0.5~1.5 hr (兒童: 1.2 hr) / 7~9 hr (兒童: 5.7 hr)	≥ 12 y/o: 5mg qd; 6~11 y/o: 2.5 mg qd DDD: 5 mg	FDA: perennial allergic rhinitis, seasonal allergic rhinitis, chronic urticaria	
Loratadine (Claritin)	O: 1~3 hr (口服) M: liver (active metabolite) E: 80% (kidney, feces)	1~2 hr (口服) / 12~15 hr; 活性代謝物: 28 hr	≥ 6 y/o: 10mg qd; 2~5 y/o: 5 mg qd DDD: 10 mg	FDA: seasonal allergic rhinitis, chronic urticaria	
Mizolastine (Mizollen)	O: <1 hr A: ≥ 65~90% D: 1.01~1.19 L/kg M: liver E: 0.5% (kidney); 84~95% (feces)	1 h (口服) / 8~16.7 hr	成人: 10 mg/day DDD: 10 mg	FDA: 沒有此藥 (allergic rhinitis, chronic urticaria)	

第二代抗組織胺

學名 (Brand name)	藥動參數**	T _{MAX} /T _{1/2}	建議劑量	適應症	結構
Terfenadine (Teldane)	O: 1~2 hr (口服) M: liver (active metabolite) E: 40% (kidney); 60% (feces)	2.5 hr(口服)/ 6 hr; 活性代謝物: 8.5 hr	≥ 12 y/o: 60 mg bid DDD: 120 mg	FDA: 沒有此藥 (allergic conjunctivitis, allergic rhinitis, urticaria) ‡	

* : 表 2-5 主要以 Micromedex 所得之內容為主⁴³

† : Pediatric Dosage Handbook with International Trade Names Index (2008-2009)⁴⁴

‡ : Martindale (2007)⁴⁵

§ : Drugs in Japan (2008)⁴⁶

|| : MIMS (2007)⁴⁷

¶ : 台灣只有鼻噴劑型;國外另有點眼液劑及口服劑型;FDA 另有核准用於 allergic conjunctivitis 及 vasomotor rhinitis。

** : O : onset ; A:吸收 ; D:分布 ; M:代謝 ; E:排除

†† : seasonal allergic rhinitis 沒有小於 2 歲以下之建議劑量。

‡‡ : 糖漿、口服錠劑在小於 6 個月之兒童安全性及有效性未建立; 口含錠在小於 6 歲兒童安全性及有效性未建立。

DDD : defined daily dose, 僅以口服藥品表示



表 2-6 抗組織胺劑型對照表

	口服劑型			針劑	外用劑型					
	固體劑型*	顆粒粉劑 [†]	液體劑型 [‡]		點眼液	鼻噴劑	栓劑	洗劑	軟膏	外用粉劑
第一代抗組織胺										
Brompheniramine	✓	✓	✓	✓						
Chlorpheniramine	✓	✓	✓	✓				✓	✓	
Dexchlorpheniramine	✓		✓							
Triprolidine	✓		✓							
Clemastine	✓			✓						
Carbinoxamine	✓		✓							
Diphenhydramine	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	
Dimenhydrinate	✓			✓						
Doxylamine	✓		✓							
Phenyltoloxamine	✓									
Promethazine	✓									
Mequitazine	✓									
Trimeprazine	✓									✓
Buclizine	✓									
Chlorecyclizine	✓									
Cinnarizine	✓									
Cyclizine	✓									
Flunarizine	✓									
Homochlorcyclizine	✓									
Hydroxyzine	✓									
Meclizine	✓									
Oxatomide	✓									
Azatadine	✓									
Cyproheptadine	✓	✓	✓							
Diphenylpyraline	✓								✓	

	口服劑型			針劑	外用劑型					
	固體劑型*	顆粒粉劑†	液體劑型‡		點眼液	鼻噴劑	栓劑	洗劑	軟膏	外用粉劑
Ketotifen	✓		✓		✓					
Phenindamine	✓									
Piprinhydrinate	✓			✓						
Antazoline					✓					
Mebhydroline	✓									
第二代抗組織胺										
Azelastine						✓				
Cetirizine	✓		✓							
Desloratadine	✓									
Ebastine	✓									
Emedastine					✓					
Fexofenadine	✓									
Levocetirizine	✓									
Loratadine	✓		✓							
Mizolastine	✓									

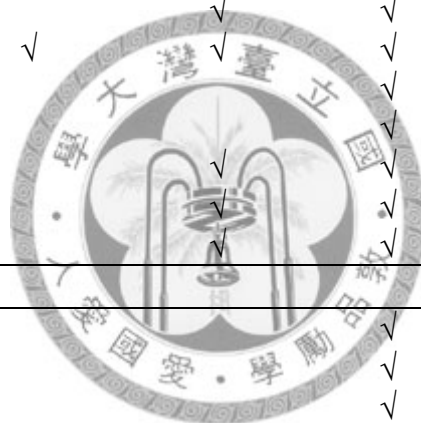
*：口服\固體劑型：錠劑、膠囊、膜衣錠、糖衣錠、緩釋微粒膠囊、持續性藥效錠、持續釋放膜衣錠、持續性膜衣錠

†：口服\顆粒粉劑：散劑、內服顆粒劑、粉劑

‡：口服\液體劑型：糖漿劑、醃劑、內服液劑、液劑

表 2-7 抗組胺於美國與臺灣之非處方與處方藥品對照

抗組織胺學名	美國 ²⁸		臺灣 ⁴⁸		
	非處方藥品	處方藥品	非處方藥品	指示藥	處方藥品
第一代抗組織胺					
Brompheniramine	√	√		√	√
Carbinoxamine		√		√	√
Clemastine	√	√		√	√
Chlorpheniramine	√	√	√	√	√
Dexchlorpheniramine		√		√	√
Diphenhydramine	√	√	√	√	√
Cyproheptadine		√		√	√
Hydroxyzine		√		√	√
Phenindamine	√			√	√
Promethazine	√			√	√
Triprolidine	√			√	√
第二代抗組織胺					
Azelastine		√			√
Cetirizine		√			√
Desloratadine		√			√
Fexofenadine		√			√
Loratadine	√				√



第五節 抗組織胺治療學於兒童之應用

一、過敏性鼻炎 (allergic rhinitis)

過敏性鼻炎在兒童群體中是最常見的慢性疾病，通常會伴隨有氣喘、鼻竇炎、seromucous otitis。⁴⁹Histamine 在過敏性鼻炎病生理學中扮演一重要地位，特別是在早期之過敏反應，histamine 刺激感覺神經，會出現打噴嚏、鼻子癢、喉嚨癢、鼻塞等症狀，使得病患的生活品質下降；在晚期過敏反應中，會活化表皮細胞、嗜酸性球、嗜鹼性球、肥大細胞、T 細胞、Langerhans cell 等，並調節細胞附著分子 (cell adhesion molecules) 之表現，而抗組織胺這類藥品就是透過作用於 H₁ receptor 來抑制過敏發炎反應，²並減輕這些症狀的出現。

第一代抗組織胺沒有完整之臨床試驗證實使用於過敏性鼻炎兒童群體中，一般不建議以第一代抗組織胺為第一線用藥。¹⁰ 第二代抗組織胺：cetirizine、levocetirizine、ebastine、fexofenadine 及 loratadine 有較充分之證據使用於兒童群體中，特別是大於等於四歲之兒童。^{30, 50-54} 抗組織胺對於緩解鼻塞之症狀效果較不佳，因此在臨床上會看到第一代抗組織胺併用 decongestant 的使用情形，但並沒有完整的臨床試驗評估這樣的組合用藥，¹⁰但在 3~15 歲的兒童群體，有臨床試驗證實 loratadine 併用 pseudoephedrine 能有效解過敏鼻炎症狀。⁵⁵

二、過敏性結膜炎 (allergic conjunctivitis)

「癢」是過敏性結膜炎主要症狀之一，口服抗組織胺可以緩解這種症狀，通常使用第二代抗組織胺，例如：cetirizine、levocetirizine、desloratadine、loratadine 及 fexofenadine。局部眼用抗組織胺製劑 onset 在 3~5 分鐘內，比起口服的效果快很多；⁵⁶ketotifen 之眼用製劑，在 8~16 歲兒童群體中也顯示能有效緩解過敏性結膜炎症狀；⁵⁷emedastine、levocabastine 之眼用製劑，在 3~16 歲兒童群體中，emedastine 症狀緩解較佳。⁵⁸

三、其它呼吸道疾病

(一) 上呼吸道感染 (respiratory tract infection)

抗組織胺單用或併用其他藥品 (decongestant、antitussive agents) 是很廣泛被用於治療兒童呼吸道感染疾病，¹⁰ 但 metaanalysis 顯示不論在成人或兒童群體，單用抗組織胺不能有效緩解症狀或促進疾病改善，第一代抗組織胺較對照組還有較多的副作用發生；在抗組織胺和 decongestant 併用於大於等於 6 歲之群體才顯示能減少鼻子的症狀及促進疾病之改善，但用於小於 6 歲之群體是沒有效果的。⁵⁹

(二) 中耳炎 (otitis media)

中耳炎之中耳積水中 (middle ear effusion) 發現 histamine 伴隨有其它過敏發炎物質有上升之現象，因此抗組織胺被認為可能可以用於中耳炎。⁶⁰ 但 metaanalysis 顯示使用抗組織胺於中耳炎沒有達統計上或是臨床上顯著之利益，甚至比對照組多了 11% 之副作用發生率，只有在過敏群體使用抗組織胺於 seromucosal otitis 可能較有效果。⁶¹

(三) 氣喘 (asthma)

呼吸道對 histamine 過度敏感 (airway hyperresponsiveness) 是氣喘的重要特徵之一，在健康個體上市不會出現這樣的狀況。氣喘病人吸入過敏原後，在早期及晚期支氣管收縮的時候發現血漿中 histamine 的濃度會提高，在氣喘急性發作期，也可能會有此現象。² 預防性使用抗組織胺能有效抑制 histamine 引起之 bronchospasm、抑制 80% 由 adenosine-monophosphate 引起之 bronchospasm、抑制 20% 由運動引起之 bronchospasm，但對於 methacholine、leukotriene D4、neurokinin A 引起之 bronchospasm 沒有效果。當抗組織胺和 leukotriene receptor antagonist 併用有協同抗過敏之作用，但對於由運動引起之 bronchospasm 沒有效果。⁶² 由於第一代抗組織胺有 anticholinergic 作用使呼吸道分泌變濃稠或乾燥，可能會惡化氣喘疾病，第二代抗組織胺較沒有 anticholinergic 作用，使用於氣喘上較安全。目前研究並不支持使用抗組織胺於氣喘，³ 但對於同時有過敏性鼻炎及氣喘病人，使用抗組織胺能有效緩解過敏性鼻炎及氣喘之症狀，也發現能有效減少 β 2-agonist 使用量。⁶³ 其中 ketotifen、cetirizine、loratadine 有研究顯示在本身有過敏疾病 (過敏性鼻炎、異位性皮膚炎等) 之兒童群體能有效預防或是減少氣喘惡化之發生。⁶⁴⁻⁶⁶

四、蕁麻疹 (urticaria)

癢是蕁麻疹最主要的症狀之一，而造成這種症狀最主要的物質就是 histamine，因此，使用抗組織胺能有效緩解癢的情況，但對於皮膚上之紅疹大小的消退效果較不佳。¹⁵ 某研究顯示，在 1~2 歲有異位性皮膚炎兒童群體中，使用 cetirizine 能有效預防及性蕁麻疹之發作。¹⁰

五、異位性皮膚炎 (atopic dermatitis)

在某些異位性皮膚炎病患之皮膚及血漿中可以發現 histamine 的濃度有升高的情況，「scratch-itch cycle」是這種疾病著名的症狀，尤其在夜間癢的情況會變嚴重。抗組織胺使用於異位性皮膚炎的研究證據不多，有些認為使用第一代抗組織胺加上其對中樞神經嗜睡的效果可以有效緩解症狀，但這未被研究證實。⁶⁷ 有一研究顯示，在其 secondary endpoint 中，cetirizine 用於異位性皮膚炎兒童能減少局部類固醇使用的量，可能對異位性皮膚炎有益處。⁶⁸

六、動暈及眩暈 (motion sickness, vertigo)

抗組織胺能阻斷由前庭核 (vestibular nucleus) 之 histaminergic system 傳出的訊息至延腦之嘔吐中樞，來達到緩解或是預防動暈、眩暈之症狀，以第一代抗組織胺為主，例如：cinnarizine、dimhydrinate、diphenhydramine、meclizine、promethazine，² 第二代抗組織胺不能作為預防動暈症狀之用途。⁶⁹

表 2-8 各種臨床使用抗組織胺之兒童臨床研究實證等級³⁰

臨床用途	Level
Allergic rhinoconjunctivitis	1A
Urticaria	1A
Atopic dermatitis	1B
Upper respiratory tract infections (colds)	3D
Otitis media	3D
Asthma	1C

Level 1: randomized, controlled, clinical trial; level 2: case-control cohort study; level 3: consensus of expert groups; A: good evidence for use; B: some evidence for use; C: evidence neither for nor against use; D: some evidence against use; E: strong evidence against use

第六節 抗組織胺之副作用

一、中樞神經系統方面

在正常劑量使用下，很常看到抗組織胺造成中樞神經系統抑制的作用，特別是第一代抗組織胺 ethanolamine 類的藥品 (diphenhydramine, clemastine)，臨床表現為嗜睡、意識不清、精神不振、認知功能及記憶力下降，如果過量使用下，甚至會有昏迷的可能，有些人在服用抗組織胺後的 2~3 天這些症狀會自動消失，⁷⁰ 另外，可能會出現肌肉僵直、坐立不安、意識混亂或幻覺等症狀；第二代抗組織胺較不會出現中樞神經症狀，但在使用 cetirizine 大於 10 mg 也可能會出現嗜睡的副作用。²

在兒童的群體中，服用抗組織胺有可能會出現 paradoxical excitement，會出現坐立不安、睡不著、顫抖、欣快感、精神不安、譫妄、心悸、癲癇等症狀，特別是在第一代抗組織胺 alkylamine 類與 piperidine 類較容易出現。¹⁵ 若同時讓兒童口服和給予皮膚局部塗抹抗組織胺更容易發生上述狀況。在過量的情況下，兒童比較常見以中樞神經興奮來表現，而老年人則以中樞神經抑制表現居多。

二、心臟方面

抗組織胺會抑制 I_{kr} 通道，使 QT interval 延長，誘使早期在其在極化(early after depolarization) 之發生，可能會產生 torsades de pointes、心室顫動等心律不整之症狀。第一代抗組織胺 (cyproheptadine、diphenhydramine 與 hydroxyzine) 作用於心臟之效果是 dose-dependent，劑量過高會發生 torsades de pointes，² 第二代抗組織胺 terfenadine、astemizole 在上市後被發現也出現 torsades de pointes 及致命的心律不整報告而後在許多國家中紛紛下架，臺灣於 2005 年 2 月由藥政處公告 terfenadine 之藥品安全性評估不通過，於其後 6 個月內發布 terfenadine 許可證廢除，⁷¹ 另外臺灣於 2006 年 10 月前公告回收完 astemizole 之藥品。⁷² 但並非所有第二代抗組織胺都有這樣致命的副作用發生，研究顯示 cetirizine、levocetirizine、fexofenadine、loratadine 或 desloratadine 即使在使用過量的情況下，也沒有發現有心臟毒性作用。

三、其它方面

抗組織胺作用於 muscarinic receptor 上，會出現口鼻喉乾燥、排尿困難、尿抑制流、不能勃起、視力模糊、複視、耳鳴、便秘、內耳炎、facial dyskinesia。另外，也會作用於 serotonergic receptor 上，會刺激食慾，讓體重上升，主要之抗組織胺有 cyproheptadine、ketotifen。³



第七節 抗組織胺於兒童使用建議之各國比較

大部分之第一代抗組織胺在 2~3 歲以下沒有該年齡層建議劑量資料，由於抗組織胺可能由其它非歐美日國家所進口，有許多資料在美國、日本與英國是找不到相對應之資料，相對來說，臺灣使用抗組織胺之種類較其它幾個國家多元。反觀第二代抗組織胺，雖然較第一代具有更多兒童臨床資料，但是像 desloratadine、fexofenadine 及 levocetirizine 在 6 歲以下仍沒有該年齡層建議劑量資料。

表 2-9 抗組織胺文獻中具建議劑量之使用年齡^{48, 70, 74, 75}

藥品名 / 適用年齡	臺灣	美國	日本	英國
Antazoline	≥ 2	≥ 2	----	≥ 2
Astemizole	已下市	已下市	----	----
Azatadine	≥ 3	≥ 2	----	≥ 12
Azelastine	≥ 6	≥ 2	----	----
Brompheniramine	≥ 3	≥ 0.3	----	----
Buclizine	≥ 3	----	≥ 1	----
Carbinoxamine	≥ 3	≥ 0.5	----	≥ 6
Cetirizine	≥ 3	≥ 2	----	----
Chlorcyclizine	≥ 12	≥ 3	----	----
Chlorpheniramine	≥ 2	----	----	----
Cinnarizine	----	----	----	----
Clemastine	≥ 2	----	----	----
Cyclizine	----	≥ 3	≥ 0.5	≥ 3
Cyproheptadine	≥ 2	≥ 2	----	≥ 12
Desloratadine	≥ 12	≥ 6	≥ 7	----
Dexchlorpheniramine	≥ 2	----	----	≥ 0.25
Dimenhydrinate	≥ 3	----		----
Diphenhydramine	≥ 3	≥ 6	≥ 1	----
Diphenylpyraline	≥ 7	≥ 6	----	≥ 6
Doxylamine	≥ 1	----	----	≥ 1
Ebastine	all	≥ 0.5	----	≥ 1
Emedastine	≥ 3	≥ 3	----	----

表 2-9 各種抗組織胺最大之年齡建議劑量 (續)

適用年齡 藥品名	臺灣	美國	日本	英國
Fexofenadine	≥ 6	≥ 12	-----	-----
Flunarizine	-----	-----	-----	-----
Homochlorcyclizine	-----	-----	-----	-----
Hydroxyzine	-----	≥ 2	-----	-----
Ketotifen	≥ 0.5	≥ 2	-----	≥ 2
Levocetirizine	≥ 6	-----	-----	-----
Loratadine	≥ 2	≥ 5	-----	≥ 5
Mebhydrolin	-----	≥ 6	-----	-----
Meclizine	≥ 5	-----	-----	-----
Mequitazine	≥ 2.5	-----	-----	-----
Mizolastine	≥ 12	-----	-----	≥ 12
Oxatomide	-----	≥ 2	≥ 2	≥ 2
Phenindamine	≥ 3	-----	-----	-----
Phenyltoloxamine	≥ 3	-----	-----	-----
Piprinhydrate	-----	≥ 5	-----	≥ 5
Promethazine	≥ 2	≥ 6	-----	-----
Terfenadine	已下市	已下市	-----	-----
Trimeprazine	-----	≥ 0.08	-----	≥ 6
Triprolidine	≥ 3	-----	-----	-----

「-----」：仿單內沒有提及兒童使用劑量建議

「all」：兒童群體安全性尚未確定

參考資料來源：

臺灣：衛生署藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢網站 (2009) ⁴⁸

美國：AHFS (2009) ⁷⁰、Martindale (2007) ⁴⁵

日本：Drugs in Japan (2008) ⁷⁵

英國：Medicines Compendium (2008) ⁷⁴

第參章 研究目的

一、以健保資料庫百萬歸人檔探討 18 歲以下門診兒童病患使用抗組織胺之處方型態，分析各類抗組織胺、藥品劑型、單複方型態、抗組織胺重複使用、抗組織胺 off-label 使用，於下列之變項探討其處方差異：

- (1) 病人相關：年齡、性別及就醫科別
- (2) 醫事人員相關：醫師年齡、性別、專科別、專科年資及執照年資
- (3) 醫療院所相關：醫療院所層級及分局別

二、兒童使用抗組織胺於精神、神經副作用分析

- (1) 中樞神經相關：嗜睡、失眠、精神疾病
- (2) 癲癇
- (3) 動作不正常

三、兒童使用抗組織胺於心臟副作用（心律不整）分析



第肆章 研究材料及方法

第一節 研究材料及對象

本研究用分析檔案為健保資料庫 2007 年百萬歸人檔，百萬歸人檔是以 2005 年之承保資料檔中隨機選取 100 萬人，並做代表性測試，比較資料中年齡、性別、每年出生之人數分布、平均投保金額和抽樣母群體、內政部提供之資料是否有差異，之後擷取其每年度之就醫紀錄匯集而成，並每年更新其就醫紀錄，所包含之就醫紀錄範圍涵蓋門診處方及治療明細檔 (CD)、門診處方醫令明細檔 (OO)、住院醫療費用清單明細檔 (DD)、住院醫療費用醫令明細檔 (DO)、特約藥局處方及調劑明細檔 (GD)、特約藥局處方調劑醫令明細檔 (GO)，以及原始承保資料 (ID)。

CD、GD、DD 檔中包含病人基本資料、就醫治療費用明細、診斷代號、給藥日份、就醫日期等；OO、GO、DO 檔中包含病人之使用藥品種類、藥品劑量、藥品使用頻次等；DRUG 檔中包含病人所使用該藥品之含量規格、劑型、藥品成分名稱、藥理分類等。本研究主要利用門診及特約藥局之用藥紀錄檔案，選取 18 歲以下之兒童就醫資料來進行研究分析。

第二節 全民健康保險研究資料庫資料處理

一、門診及特約藥局就醫資料之處理

由於醫藥分業之實施，許多在基層醫療院所會將處方箋釋出，讓病患至社區藥局領取藥品，在這樣的情況下，CD 檔所看到的資料會呈現有看診之費用而無藥費，若病人有至社區藥局領藥，這筆藥費應會出現在 GD 檔中，因此會確保病人有確實去領藥，因此，將 CD 檔中用藥名細金額小計 (drug_amt) 中為 0 的取出，找出在 GD 檔中相對應之處方，並對應在 GD 檔中之用藥明細金額小計也不等於 0 才取出，若 GD 檔中用藥名細金額小計為 0，或未在 GD 檔中找相對應之處方則視為病人未去領藥，此筆處方將不列入分析 (圖 4-1)。

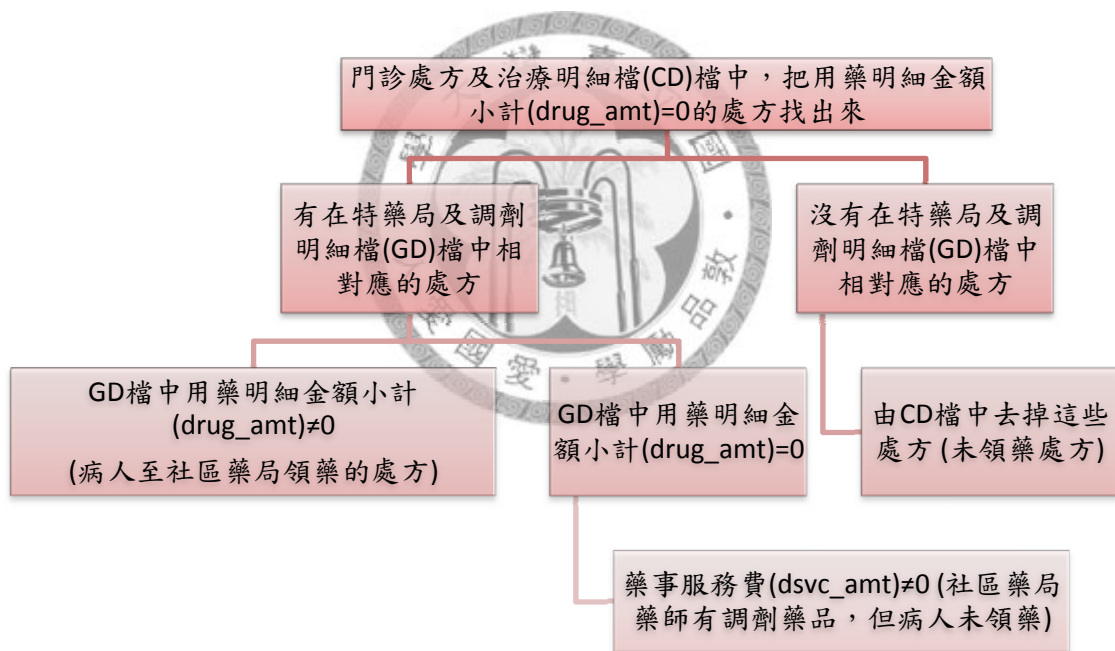


圖 4-1 病人於特約藥局領藥資料處理流程

二、抗組織胺類藥品選取原則

抗組織胺有超過 40 種於臨床上使用，抗組織胺也常見於複方藥品之中，但健保資料庫中之藥品主檔只會顯示出一個主成分，藥理分類也依其所表現出之主成分而定，因此若只依據抗組織胺之藥理分類（40000-抗組織胺劑及 40099-抗組織胺劑複方）選出使用抗組織胺之藥品，會低估抗組織胺之使用況，因此利用行政院衛生署藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢網站，將 Martindale 所涵蓋之抗組織胺成分分別鍵入成份欄位中查詢。

三、抗組織胺類藥品劑量處理

抗組織胺使用劑量以每日使用多少毫克來計算，抗組織胺有些是屬於複方藥品，若其主成分不為抗組織胺，需經由衛生署藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢網站查查詢其複方含量來校正。由於每種藥品的單位含量可能不同，使用劑量之單位也不一致，所以先將所有抗組織胺類藥品之規格單位（typeunit_name）全部換算成毫克（mg）。每日使用劑量有以下兩種算法可以求得：

(1) 藥品使用頻率(drug_fre)*藥品用量(drug_use)*藥品規格單位含量(drcon_qty)

(2) [總量(total_qty)/給藥日份(drug_day)]*藥品規格單位含量(drcon_qty)

基本上，以上這兩個算式所求得之劑量要相等，但由於資料庫龐大，會出現藥品使用頻率無法辨識或未填寫、藥品用量及總量有誤等情況，液劑或是糖漿劑等在總量的地方可能會以瓶數填寫或直接以毫升數填寫，所以需事先做處理。另外，在社區藥局之用藥劑量沒有藥品使用頻率的資料，只能以第二個算式求得。以下分別以錠劑及液劑劑量處理流程圖 4-1 及 4-2 求得每日抗組織胺使用劑量。藥品劑型若為外用劑型或是點眼劑、鼻噴劑，因無法得知每次塗抹用量、點眼及鼻噴之使用次數，此部分之劑量視為劑量無法辨識。

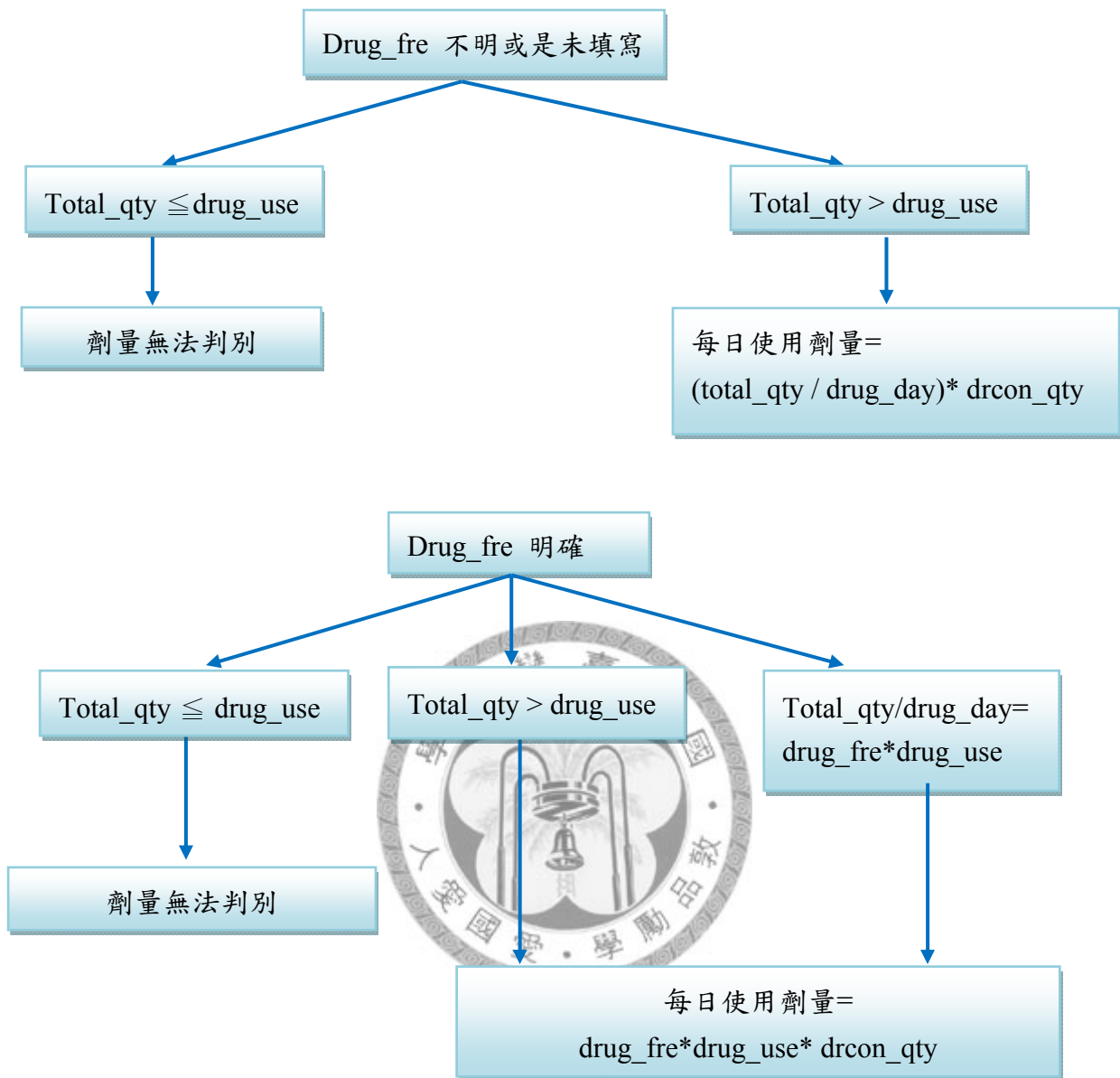


圖 4-2 口服固體劑量處理流程

Drug_fre：藥品使用頻次
 Total_qty：藥品總量
 Drug_use：藥品用量
 Drcon_qty：藥品規格單位含量

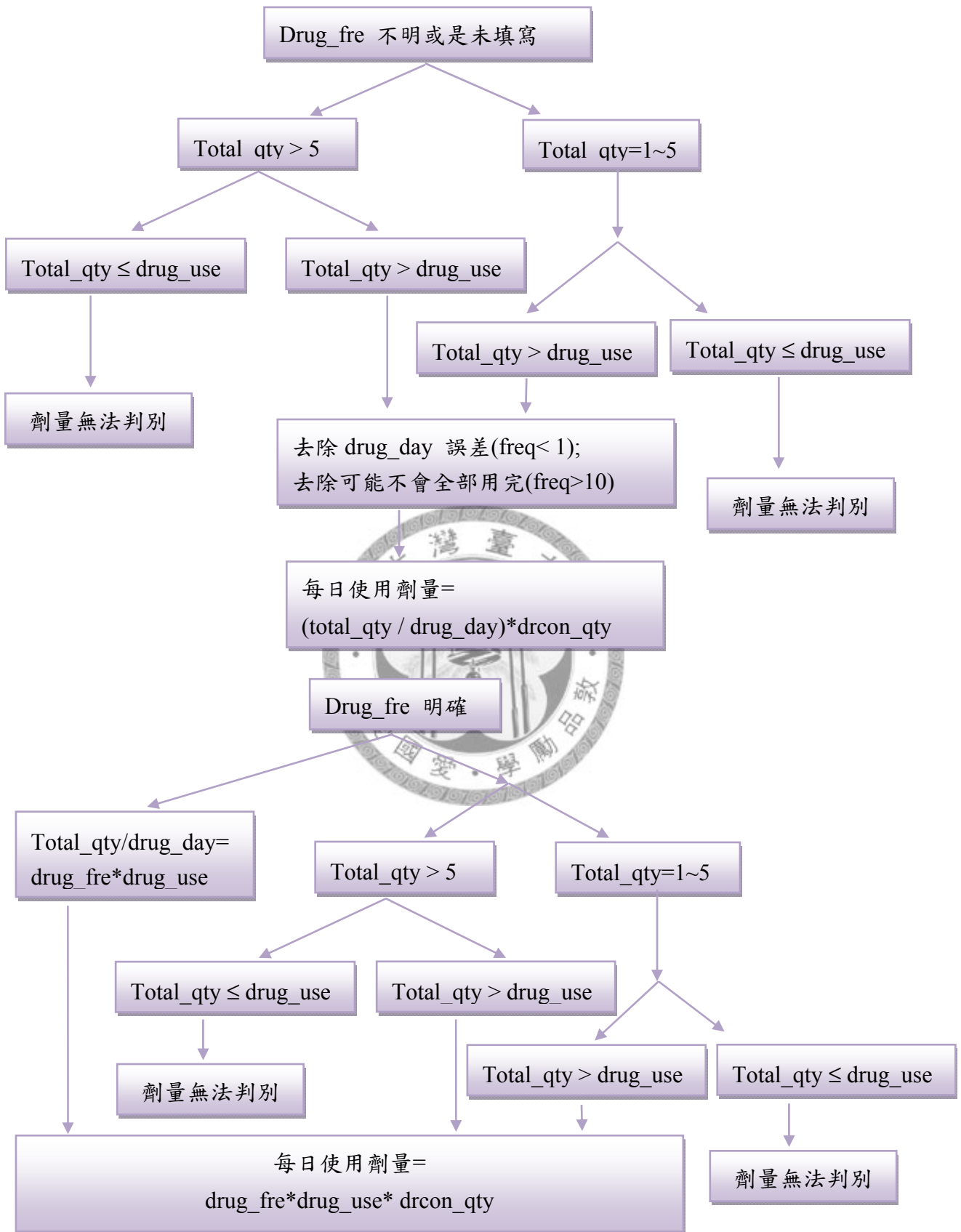


圖 4-3 液劑劑量處理流程 (包含內服液劑、糖漿劑、酏劑)

四、抗組織胺類藥品劑型處理

將抗組織胺劑型分為以下四大類：

- (1) 口服固體劑型：持續性膜衣錠、持續性藥效錠、持續釋放膜衣錠、緩釋微粒膠囊、膜衣錠、膠囊劑、糖衣錠、錠劑、內服顆粒劑與散劑
- (2) 口服液體劑型：內服液劑、液劑、糖漿劑與醃劑
- (3) 外用劑型：點眼液劑、點鼻液劑、鼻用噴液劑、外用液劑、洗劑、軟膏劑與栓劑
- (4) 注射劑型

五、抗組織胺類 off-label 處理

本研究之 off-label 使用定義為在文獻中未有該年齡層之使用建議劑量，參考文獻以表 2-8 所列各國抗組織胺建議劑量之使用年齡層，取其建議使用年齡最低者為標準，若兒童年齡低於此標準則為 off-label 使用。例如：臺灣為年齡小於 2 歲沒有使用建議劑量，而美國為小於一個月沒有使用建議劑量，最終取美國的結論，小於一個月使用的兒童才算是 off-label 使用抗組織胺。

六、病人及醫師年齡或醫師年資處理

- (1) 病人年齡：以病人就醫日期 (func_date, CD 檔) 或是調劑日期 (drug_date, GD 檔) 和病人之出生年月日 (id_birthday) 相減得到病人就醫或是領藥時之年齡。
- (2) 醫師年齡：以病人就醫日期 (func_date, CD 檔) 或是調劑日期 (drug_date, GD 檔) 和醫師之出生年月日 (id_birthday) 相減得到給予病人醫療處置時之年齡。
- (3) 醫師之執業年資：以病人就醫日期 (func_date, CD 檔) 或是調劑日期 (drug_date, GD 檔) 和醫師執照核發日 (linc_date, PER 檔) 相減得到給予病人醫療處置時之執業年資。

- (4) 醫師之專科年資：以病人就醫日期(func_date, CD 檔)或是調劑日期(drug_date, GD 檔)和醫師專科原始發證日期(init_date, PER 檔)相減得到給予病人醫療處置時之專科年資。

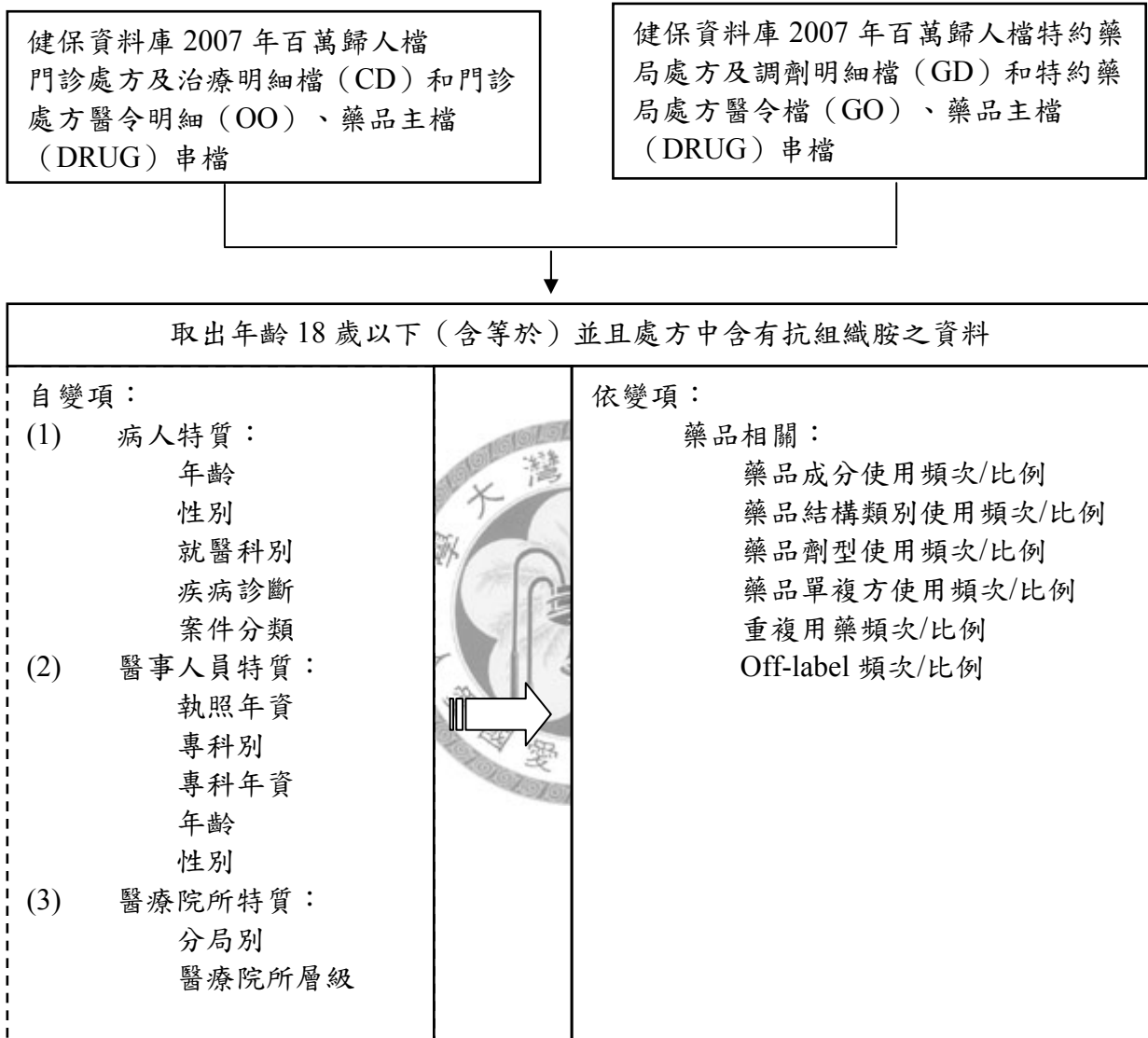
七、病人就醫科別及醫師專科別處理

- (1) 就醫科別：共分為 11 項，依序為小兒科、耳鼻喉科、眼科、皮膚科、內科、家醫科、神經精神科、外科、急診醫學科及不分科與其他科別。其中婦產科、泌尿科、整形外科、神經外科、骨科歸為外科，其餘牙科、復健科、麻醉科、放射科、病理科、核醫科、結核科及洗腎科等科別歸為其他科別。次分科別依其所屬之科別歸類。
- (2) 專科醫師科別：相對應就醫科別，也分為 11 項，小兒科、耳鼻喉科、眼科、皮膚科、內科、家醫科、神經精神科、外科、急診醫學科、其他專科別及無專科別。其中婦產科、泌尿科、整形外科、神經外科及骨科歸為外科專科，其餘牙科、口腔顎面外科、口腔病理科、復健科、麻醉科、放射科、病理科、核子醫學科、心臟專科、職業病科及職業醫學等科歸為其他專科別。

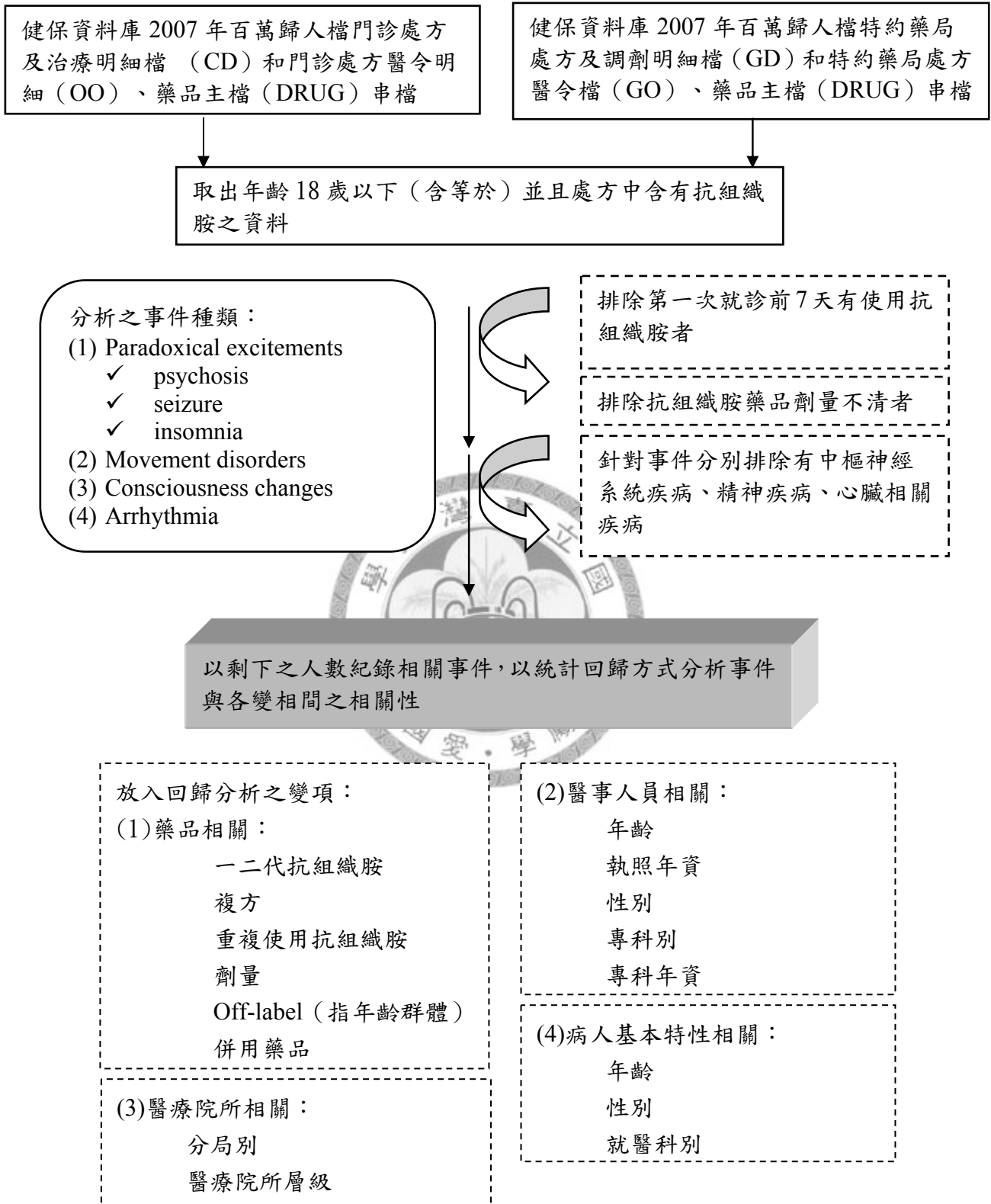


第三節 研究架構

一、兒童抗組織胺處方型態分析



二、兒童抗組織胺用藥安全分析



第四節 研究流程及分析方法

一、研究對象納入條件及排除條件

本研究第一部分選取 18 歲以下門診兒童病患於健保資料庫 2007 年百萬歸人檔中有使用過抗組織胺則納入描述性分析。

第二部分用藥安全分析，將 2007 年第一次就診前 7 天有使用抗組織胺之群體排除，以降低因過去之用藥因素影響分析結果之干擾，因抗組織胺之排除半衰期最長大約為 30 小時左右，排除 7 天前有使用抗組織胺應可代表納入時不受之前抗組織胺之影，再排除抗組織胺劑量不明的資料，剩下這群人即為新使用抗組織胺之群體。

接下來針對精神、神經相關事件，將 2006 年有被診斷過精神或神經疾病 (ICD-9-CM codes：320-349，290-319) 之群體排除，針對動作不正常之事件，由於服用抗癲癇藥品對於此分析事件干擾較大，因此排除有服用抗癲癇藥品及就醫科別曾經為精神或神經科之群體；針對心律不整之事件，將 2006 年有心臟相關診斷 (ICD-9-CM codes：390-459) 之群體排除，再排除 2007 年除了心律不整以外有關心臟相關診斷之群體，以降低因過去病史影響分析結果之干擾。

二、研究指標

主要分為二大部分：(1) 精神或神經相關事件、(2) 心律不整相關事件，由於抗組織胺所造成之相關事件，在停藥後是可以恢復的，因此在選擇事件之疾病診斷碼時主要是以急性症狀或是一般症狀類別來選取 (表 4-1)。精神或神經相關事件包含：失眠、意識狀態改變 (包含嗜睡)、癲癇、動作不正常及藥品引起之精神疾病。這些相關事件診斷碼是由 CD 檔三欄診斷碼 (acode_icd9_1、acode_icd9_2、acode_icd9_3) 及 DD 檔中之主診斷碼 (icd9cm_code) 取得。⁷⁶

表 4-1 相關事件之診斷碼對照表 ⁷⁶

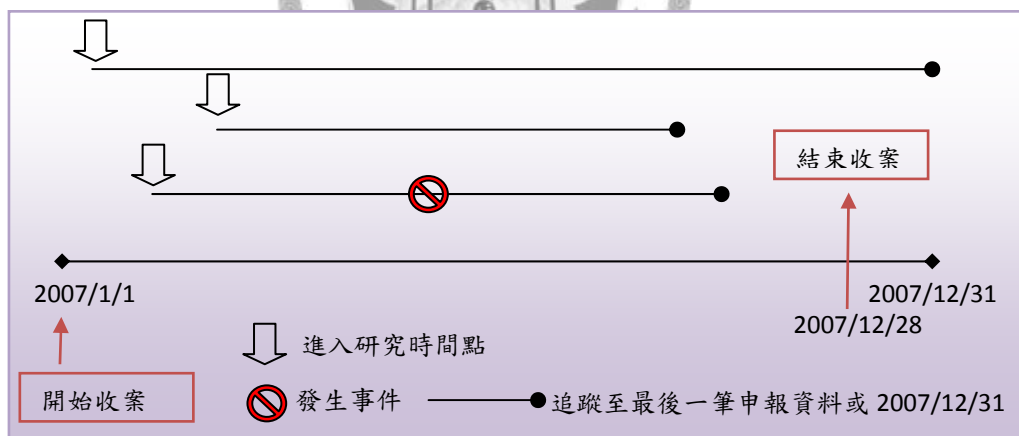
相關事件	ICD9-CM code
Insomnia	
780.52	Insomnia, unspecified
Psychosis	
292	Drug-induced mental disorders
292.1x	Drug-induced psychotic disorders
292.2x	Pathological drug intoxication
292.8	Other specified drug-induced mental disorders
292.81	Drug-induced persisting delirium
292.84	Drug-induced mood disorder
292.89	Other specified drug-induced mental disorders
292.9	Unspecified drug-induced mental disorder
293.x	Transient mental disorders due to conditions classified elsewhere
368.16	Psychophysical visual disturbances
780.1	Hallucinations
Movement disorder	
333	Other extrapyramidal disease and abnormal movement disorders
333.1x	Essential and other specified forms of tremor
333.2x	Myoclonus
333.3x	Tics of organic origin
333.5x	Other choreas
333.6x	Idiopathic torsion dystonia
333.7x	Symptomatic torsion dystonia
333.8x	Fragments of torsion dystonia
333.9	Other and unspecified extrapyramidal diseases and abnormal movement disorders
333.90	Unspecified extrapyramidal disease and abnormal movement disorder
333.99	Other extrapyramidal diseases and abnormal movement disorders
334.3x	Other cerebellar ataxia
334.4x	Cerebellar ataxia in diseases classified elsewhere
334.8x	Other spinocerebellar diseases
334.9x	Spinocerebellar disease unspecified
781	Symptoms involving nervous and musculoskeletal systems
781.0x	Abnormal involuntary movements
781.2x	Abnormality of gait
781.3x	Lack of coordination
781.9	Other symptoms involving nervous and musculoskeletal systems
781.99	Other symptoms involving nervous and musculoskeletal systems
784.5x	Other speech disturbance
Seizure	
345.xx	Epilepsy
780.39	Other convulsions

表 4-1 相關事件之診斷碼對照表 (續)

相關事件	ICD9-CM code
Consciousness change	
780.0	Alteration of consciousness
780.01	Coma
780.02	Transient alteration of awareness
780.09	Alteration of consciousness other
780.4x	Dizziness and giddiness
780.79	Other malaise and fatigue
780.54	Hypersomnia, unspecified
Arrhythmia	
426	Conduction disorders
427	Cardiac dysrhythmias
794.3	Nonspecific abnormal results of function study of cardiovascular system

三、研究期間及使用抗組織胺使用指標時序定義

本研究之研究起始點為 2007 年 1 月 1 日，以病人之第一次門急診就醫日期為病人進入研究之日期，追蹤至病人發生事件為止，若沒有發生事件之病人則一直追蹤至 2007 年 12 月 31 日為止 (圖 4-4)。



由上述所列之診斷碼做為相關事件，必須是在抗組織胺使用後或是使用當下所發生，抗組織胺使用後 3 日內所發生之相關事件都視為可能由抗組織胺所造成之相關事件 (圖 4-5)。

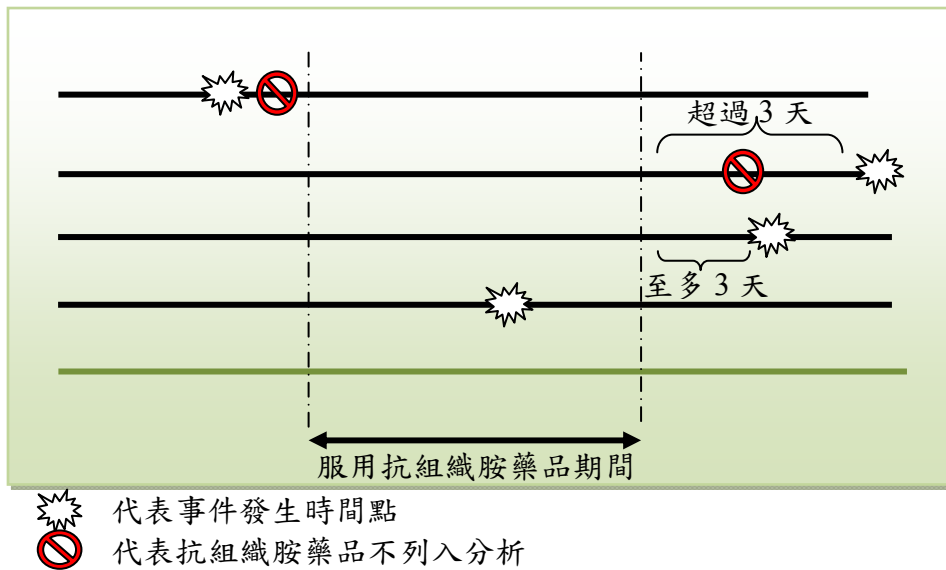


圖 4-5 抗組織胺使用與事件時序示意圖

四、併用藥品類別

精神、神經相關事件之併用藥分析，依據不同特性事件之類別分別有不同之併用藥考量，大至類別為抗精神病藥品、抗憂鬱症藥品、抗癲癇藥品等；心律不整方面為，quinolones、抗黴菌azole類藥品、抗心律不整藥品等，詳細內容見（表4-2、4-3）。

表 4-2 相關事件之併用藥品大類

Event	併用藥品
Insomnia	抗憂鬱症藥品、抗帕金森氏症藥品、中樞神經興奮劑、類固醇、antimalarial agents、lovastatin、acetazolamide、clonidine、 β -blocker
Psychosis	抗癲癇藥品、抗帕金森氏症藥品、抗膽鹼藥品、中樞神經興奮劑、BZD、類固醇
Movement disorder	抗精神病藥品、抗憂鬱症藥品、metoclopramide、抗帕金森氏症藥品、抗膽鹼藥品、中樞神經興奮劑、amiodarone、lithium、methydoxa、reserpine、theophylline、aminophylline、 β -agonist、antimalarial agents、perphenazine、cyclosporin
Seizure	抗精神病藥品、抗憂鬱症藥品、中樞神經興奮劑、theophylline、aminophylline、antimicrobials、insulin、allopurinol
Consciousness change	抗憂鬱症藥品、抗癲癇藥品、analgesics and antipyretics、BZD、baclofen、terbutaline
Arrhythmia	Quinolones、azole、macrolides、antivirals、sulfamethoxazole、trimethoprim、抗憂鬱症藥品、抗精神病藥品、抗心律不整藥品、antimalarial agents、antineoplastic agents、 β -blocker、cyclosporin、cisapride、鈣離子阻斷劑、octreotide、prochlorperazine、probuco

表 4-3 併用藥品種類

抗精神病藥品	Amisulpride, aripiprazole, chlorpromazine, chlorprothixene, clopenthixol, clothiapine, clozapine, flupentixol, fluphenazine, haloperidol, levomepromazine, loxapine, methotrimeprazine, moperone, olanzapine, paliperidone, penfluridol, pimozide, pipotiazine, quetiapine, risperidone, sulphiride, thioridazine, thiothixene, trifluoperazine, ziprasidone, zotepine, zuclopenthixol
抗憂鬱症藥品	Amitriptyline, benactyzine, bupropion, citalopram, clomipramine, doxepin, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, imipramine, maprotiline, mianserin, milnacipran, mirtazapine, moclobemide, oxitriptan, paroxetine, sertraline, trazodone, venlafaxine, viloxazine
抗癲癇藥品	Allobarbital, carbamazepine, clonazepam, dipropylacetamide, divalproex, gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, magnesium sulfate, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, primidone, tiagabine, topiramate, valproic acid, vigabatrin
抗帕金森氏症藥品	Apomorphine, bromocriptine, cabergoline, levodopa, lisuride, pergolide, pramipexole, ropinirole
抗膽鹼藥品	Alverine, anisotropine, atropine, belladonna, butropium, butylscopolamine, clidinium, cyclonium, dicyclomine, glycopyrrolate, homatropine, hyoscyamine, ipratropium, mebeverine, mepenzolate, methscopolamine, oxyphenyclimine, piperidolate, pipethanate, pipethanate, pirenzepine, prifinium, propantheline, scopolamine, scopolia extract, timepidium, tiotropium, tropine, valethamate
中樞神經興奮劑	Caffeine, methylphenidate
Analgesics /antipyretics	Alfentanil, codeine, ethoheptazine, fentanyl, meperidine, morphine, opium, pantopon, propoxyphene, tramadol
BZDs	Alprazolam, bromazepam, brotizolam, chlordiazepoxide, clobazam, clorazepate, cloxazolam, diazepam, estazolam, fludiazepam, flunitrazepam, flurazepam, lorazepam, lormetazepam, midazolam, nimetazepam, nitrazepam, nordazepam, oxazepam, oxazolam, prazepam, temazepam, triazolam
類固醇	Beclomethasone, betamethasone, budesonide, cortisone, dexamethasone, fludrocortisone, fluticasone, hydrocortisone, methylprednisolone, paramethasone, prednisolone, triamcinolone
β -agonists	Albuterol, bambuterol, clorprenaline, dobutamine, dopamine, etilefrin, fenoterol, formoterol, hexoprenaline, isoproterenol, metaproterenol, protokylol, ritodrine, salmeterol, terbutaline, trimetoquinol
α -blockers	Alfuzosine, bunazosin, doxazosin, prazosin, terazosin
Antimalarial agents	Hydroxychloroquine, mefloquine, quinine
Antimicrobials	Antibacterials, antifungals, antimycobacterials, antivirals, anthelmintics, antiprotozoals

五、研究變項種類及定義

研究變項種類分為兩種，分別是類別變項及連續變項，共有四大特性分類（表 4-4）。

(一) 抗組織胺劑量變項處理

DDD⁷⁷ (defined daily dose, 由 WHO 所公布之成人每日使用劑量) 校正, 依據各年齡層之標準體重及身高換算出體表面積, 和成人的體表面積 1.73 平方公尺作等比例之 DDD 劑量校正, 使每個年齡層都有一個相對應之 DDD (標準體重、身高及體表面積換算參見附錄)。

劑量之表示方式為將所算得之劑量 (mg) 除以校正後之 DDD, 最後所得之劑量單位以 DDD 來表示, 以方便各種藥品間之劑量大小來做比較, 例如: A 兒童 (12 歲) 使用 fexofenadine 60 mg bid, 每日使用劑量為 120 mg, fexofenadine 之校正 DDD: $120 * (1.29/1.73) = 89.48$ mg, 所以 A 兒童之每日使用劑量為 1.34 DDD ($=120/89.48$); B 兒童 (6 歲) 使用 fexofenadine 30 mg bid, 每日使用劑量為 60 mg, fexofenadine 之校正 DDD: $120 * (0.82/1.73) = 56.88$ mg, 所以 B 兒童之每日使用劑量為 1.05 DDD ($=60/56.88$); C 兒童 (3 歲) 使用 cetirizine 5 mg qd, 每日使用劑量為 5 mg, cetirizine 之校正 DDD: $10 * (0.62/1.73) = 3.58$ mg, 所以 C 兒童之每日使用劑量為 1.4 DDD ($=5/3.58$), 因此劑量比較上 C 兒童的劑量最大, 而 B 兒童的劑量最小。未校正之劑量與年齡間的 Pearson correlation coefficient 約為 0.3 (p -value < 0.0001), 校正後為 -0.25 (p -value < 0.0001)。

為了同時評估兩個變項間對於事件發生之影響, 因而引入交互作用項, 本研究所用之交互作用項有: 第一、第二代抗組織胺及 terfenadine、astemizole 與劑量、累積劑量、劑型、複方型態及併用藥品等作交互作用項 (表 4-7)。

(二) 病人就醫科別和醫師專科別之相關性

由於健保資料庫內之就醫科別之定義為診治醫師具專科醫師資格者, 其就醫科別依其專科醫師科別填寫, 若診治醫師具有兩種專科醫師資格者, 會選擇者主要專科別填寫, 因此, 病人就醫科別變項與醫師專科別可能具有某些程度上之相關性, 因此計算此兩變項之 kappa 值為 0.7047 (表 4-4), 表示本研究之資料其病人就醫科別與醫師專科別有一致性, 因此未避免干擾分析結果, 兩個彼此具一致性之變項取其中之一, 本研究第二部分用藥安全分析最後取病人就醫科別之變項。

表 4-4 病人就醫科別與醫師專別之相關性

病人就醫科別	醫師專科別											
	沒有專科	家醫科	內科	外科	小兒科	耳鼻喉科	眼科	皮膚科	急診醫學科	神經、精神科	其它科別	Total
不分科	305	117	304	230	244	17	2	0	5	4	67	1295
家醫科	3137	12864	3699	4876	6803	109	32	23	478	237	1757	34015
內科	1806	683	9201	3214	1627	32	8	1	204	195	906	17877
外科	182	134	123	4412	23	6	0	8	148	14	77	5127
小兒科	850	391	429	333	51119	67	12	13	154	31	137	53536
耳鼻喉科	581	1110	546	421	2028	33050	63	34	35	135	330	38333
眼科	354	7	0	32	115	0	16811	0	0	0	14	17333
皮膚科	247	317	121	278	167	8	0	7023	9	35	155	8360
急診醫學科	242	47	170	295	930	3	2	0	1107	3	60	2859
神經、精神科	9	14	1	3	32	0	0	0	2	1037	2	1100
其它科別	856	7	11	73	10	2	0	0	0	2	324	1285
Total	8569	15691	14605	14167	63098	33294	16930	7102	2142	1693	3829	181120

Simple Kappa = 0.7047

表 4-5 處方型態分析變項整理表

變項名稱	種類	定義
藥品特性		
第一代抗組織胺	類別	代表第一代抗組織胺
第二代抗組織胺	類別	代表第二代抗組織胺
結構類別	類別	第一代 alkylamine 類、第一代 ethanolamine 類、第一代 phenothiazine 類、第一代 piperazines 類、第一代 piperidines 類、第一代 phthalazinone 類、terfenadine+astemizole、其餘第二代
複方	類別	抗組織胺為複方
重複用藥	類別	單張處方重複使用 2 個以上之抗組織胺
Off-label	類別	使用之抗組織胺是否沒有該年齡層建議劑量
病人特性		
性別	類別	男、女
年齡層	類別	< 2 歲、2~< 6 歲、6 歲~< 12 歲、12~18 歲
疾病診斷	類別	ICD9-CM code
就醫科別	類別	家醫科、內科、外科 (包含神經外科、整形外科、婦科、泌尿科、骨科)、小兒科 (小兒外科、新生兒)、耳鼻喉科、眼科、皮膚科、神經精神科、不分科、其它科 (復健科)
處方類別	類別	西醫一般案件、西醫急診、西醫慢性病 (包含慢性病連續處方調劑)
醫療院所特性		
層級別	類別	醫學中心、區域醫院、地區醫院、基層院所、特約藥局
分局別	類別	台北分局、北區分局、中區分局、南區分局、東區分局

表 4-6 抗組織胺用藥安全分析變項整理表

變項名稱 (代號)	種類	定義
藥品特性		
第一代抗組織胺 (sedation)	類別	代表第一代抗組織胺
第二代抗組織胺 (secon)	類別	代表第二代抗組織胺 (排除 terfenadine、astemizole)
Terfenadine、astemizole (terast)	類別	代表 terfenadine、astemizole
複方 (multi)	類別	抗組織胺為複方
重複用藥 (again)	類別	單張處方重複使用 2 個以上之抗組織胺
Off-label (off)	類別	使用之抗組織胺是否沒有該年齡層建議劑量
抗組織胺劑量		
日劑量 (n_ddd)	連續	抗組織胺日劑量 (以 DDD 的倍數表示)
累積劑量 (na_ddd)	連續	抗組織胺累積劑量 (以 DDD 的倍數表示)
併用藥品 (combine)	類別	表 4-2、4-3
病人特性		
性別 (a_sex)	類別	男、女
年齡層 (age)	連續	年歲
就醫科別 (func_one、func_two、 func_three、func_four、func_ear、 func_eye、func_derm、func_nerv、 func_none、func_other)	類別	家醫科、內科、外科 (包含神經外科、整形外科、婦科、泌尿科、骨科)、小兒科 (小兒外科、新生兒)、耳鼻喉科、眼科、皮膚科、神經精神科、不分科、其它科 (復健科)
處方類別 (case_gen、case_er、 case_long)	類別	西醫一般案件、西醫急診、西醫慢性病 (包含慢性病連續處方調劑)
共存疾病 (d_one、d_four)	類別	神經、精神方面疾病
醫事人員特性		
醫師年齡 (age_per)	連續	年歲
執照年資 (linc)	連續	年
專科年資 (init)	連續	年
醫療院所特性		
層級別 (hosp_cent、hosp_reg、 hosp_local、hosp_base、hosp_phar)	類別	醫學中心、區域醫院、地區醫院、基層院所、特約藥局

表 4-7 抗組織胺用藥安全分析交互作用變項

交互作用項 (代號)	種類	定義
藥品特性		
各代抗組織胺與劑量 (one_n_ddd、 two_n_ddd、terast_n_ddd)	連續	第一代抗組織胺*劑量、第二代抗組織胺*劑量、(Terfenadine + astemizole)*劑量
各代抗組織胺與累積劑量 (one_na_ddd、two_na_ddd、 terast_na_ddd)	連續	第一代抗組織胺*累積劑量、第二代抗組織胺*累積劑量、(Terfenadine + astemizole)*累積劑量
抗組織胺與 decongestants 併用 (one_epi、two_epi、terast_epi)	類別	第一代抗組織胺*decongestants、第二代抗組織胺*decongestants、(Terfenadine + astemizole)*decongestants
各代抗組織胺與複方劑型 (one_solid_multi、 two_solid_multi、terast_solid_multi、one_liq_multi、two_liq_multi)	類別	第一代抗組織胺固體劑型*複方、第二代抗組織胺固體劑型*複方、(Terfenadine + astemizole)固體劑型*複方、第一代抗組織胺液體劑型*複方、第二代抗組織胺液體劑型*複方、

交互作用項 (代號)	種類	定義
藥品特性		
各代抗組織胺與心律不整併用藥品 交互作用 (one_psy, one_quino, one_azole, one_marco, one_vir, one_sufa, one_arrhy, one_cis, one_other_int, secon_psy, secon_quino, secon_azole, secon_marco, secon_vir, secon_sufa, secon_arrhy, secon_cis, terast_psy, terast_quino, secon_other_int, terast_azole, terast_marco, terast_vir, terast_sufa, terast_arrhy, terast_cis, terast_other_int	類別	第一代抗組織胺、第二代抗組織胺、(Terfenadine + astemizole) 併用以下藥品：(抗精神病藥品、quinolones、antifungal azole 類、marcolides、antivirals、trimethoprin、antiarrhythmia agents、cisapride、其它)

* (Terfenadine + astemizole) 液體劑型*複方資料內無液體劑型

六、分析方法

(一) 處方型態描述性分析

分別依年齡層別、性別、診斷別與醫療院所特性，計算抗組織胺類別、抗組織胺劑型、重複使用抗組織胺與抗組織胺 off-label 使用所佔處方之比例及頻次。

(二) 抗組織胺用藥安全分析

利用表 4-6 及表 4-7 所列之變項與表 4-1 所列之相關事件分別做回歸分析。為求分析結果能有較好之品質，在回歸分析時要用以下三種 model-fitting techniques 來輔助分析，分別是 (1) variable selection、(2) goodness-of-fit (GOF)、(3) regression diagnostics，本研究利用 stepwise variable selection 的方式決定最後回歸模型中應放入的變項是哪些。首先將所有可能引影響事件之變項全部放入分析程式中，設定 SLE (significant levels for entry)、SLS (significant levels for stay) 在 0.15 的顯著程度，篩選出顯著程度 ≤ 0.15 的變項，將這些選出的變項再作一次回歸分析，篩選出顯著程度 ≤ 0.05 的變項，即為最符合此分析模型之變項。

本研究利用 time-dependent Cox's proportional hazard model 作 survival analysis，比較有使用抗組織胺與沒有使用抗組織胺之群體在校正其他干擾因子後發生事件之 hazard ratio。所放入分析之變項分為兩種，一種是回隨著時間而改變之變項，例如：病人之是否使用抗組織胺、就醫科別、併用藥品、醫事人員之年齡、性別及年資等，另一種是不隨時間而變之變項，例如：病人之性別及年齡。每一人之

事件發生點 (T) 都做一次分析，發生過事件之人其後之資料不再列入分析，計算在每個 T 時間點在控制許多變因下和使用抗組織胺之相關性 (圖 4-6)，程式中是以事件發生點往前推 3 日來分析，若病人在這 3 日中之任一天曾使用抗組織胺，則會被標記為使用抗組織胺和事件發生是相關的，最後整合每個事件發生點來統計分析，可計算出抗組織胺之使用在控制許多變因下會造成事件發生之 hazard ratio。

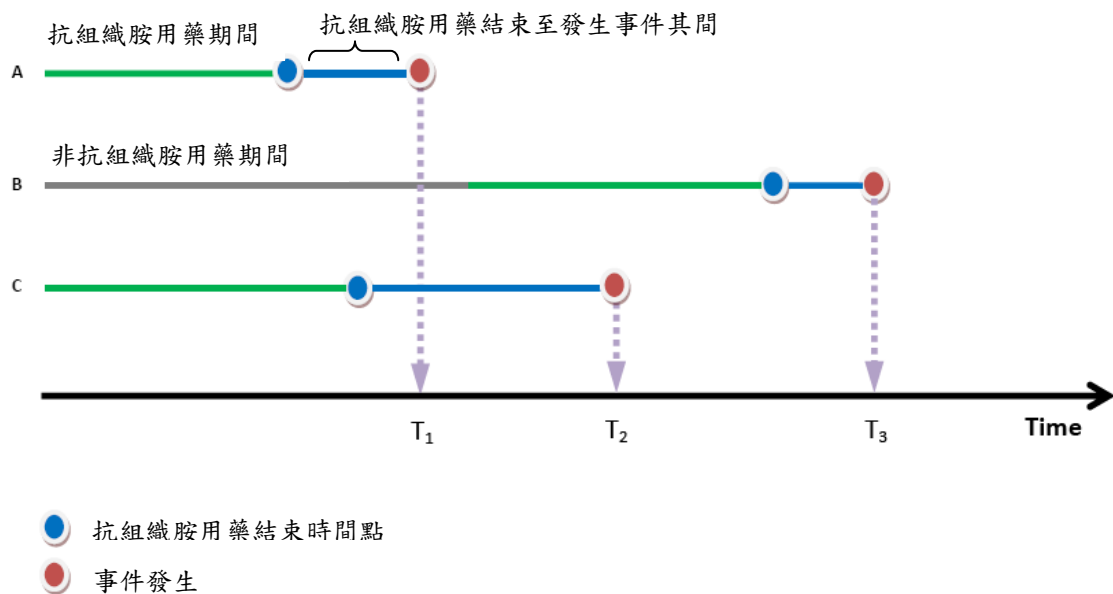


圖 4-6 存活分析示意圖

由於資料庫內原始資料量大，不易調整及篩選變項之合適度，因此以隨機簡單抽樣方式選取 1/10 之原始資料來做分析。

(三) 變項分析

類別變項以 chi-square 來分析組別間之差異，比較兩組間連續變項差異時，以 t-test 來分析，兩組以上則以 ANOVA 來分析組別間之差異。

(四) 統計軟體

利用 SAS 統計軟體 9.1 版 (SAS Institute, 2003, Cary, NC, USA)、Microsoft Office Excel 2007 作資料之處理及統計分析。

第五章 研究結果

第一節 兒童抗組織胺處方型態分析

一、兒童之抗組織胺使用概況

根據行政院內政部所提供 2007 年的人口結構統計資料，於 19 歲以下人口共有 5650971 位，10~14 歲及 15~19 歲兩個年齡層群體人口比例較大約 28%，各年齡層之男女比例皆約類似，各佔一半左右（表 5-1）。⁷⁸ 在全民健康保險研究資料庫 2007 年百萬歸人檔之門診及特約藥局檔中，總計納入 902183 人，總計處方 13470757 張，共有 18 歲以下兒童 205841 人，其中 178200 人曾被處方過抗組織胺（86.6%），依性別來看，男性使用比例較女性為高（54.0% vs. 46.0%）。

抗組織胺總使用人次為 1826660，含抗組織胺之處方數為 1323084 張（總處方數為 2165173 張），相當於每開出十張兒童藥品處方，有 6 張處方含抗組織胺（61.1%）。依年齡層別來看，2 歲以下兒童佔 5.0%（91004 人次），2 至未滿 6 歲兒童佔 43.4%（793652 人次），6 歲至未滿 12 歲兒童佔 33.3%（608758 人次），12 至 18 歲兒童佔 18.2%（333246 人次），比對本研究之用藥分布情況，用藥人數分布和內政部提供之人口分布比例、男女人數比例均相似（表 5-1）。⁷⁸ 小於 2 歲及 2 歲至在未滿 6 歲兒童使用第一代抗組織胺比例較高（94.6%及 92.2%），第二代抗組織胺於 6 歲以上至未滿 12 歲及 12 歲至 18 歲兒童使用比例較高（15.0%及 22.5%）（圖 5-1）。

表 5-1 臺灣兒童與使用抗組織胺群體人口結構⁷⁸

臺灣 2007 年兒童群體分布				
N (%)	0~4 歲	5~9 歲	10~14 歲	15~19 歲
總人數	1052585(18.6)	1359780(24.1)	1618280(28.6)	1620326(28.7)
性別				
男	550561(52.3)	709220(52.2)	841204(52.0)	844751(52.1)
女	502024(47.7)	650560(47.8)	777076(48.0)	775575(47.9)
本研究之抗組織胺使用群體分布				
N (%)	0~4 歲	5~9 歲	10~14 歲	15~19 歲
總人數	35444(18.1)	49848(25.5)	58283(29.8)	51771(26.6)
性別				
男	18517(52.2)	26164(52.5)	30633(52.6)	26165(50.5)
女	16927(47.8)	23684(47.5)	27650(47.4)	25606(49.5)

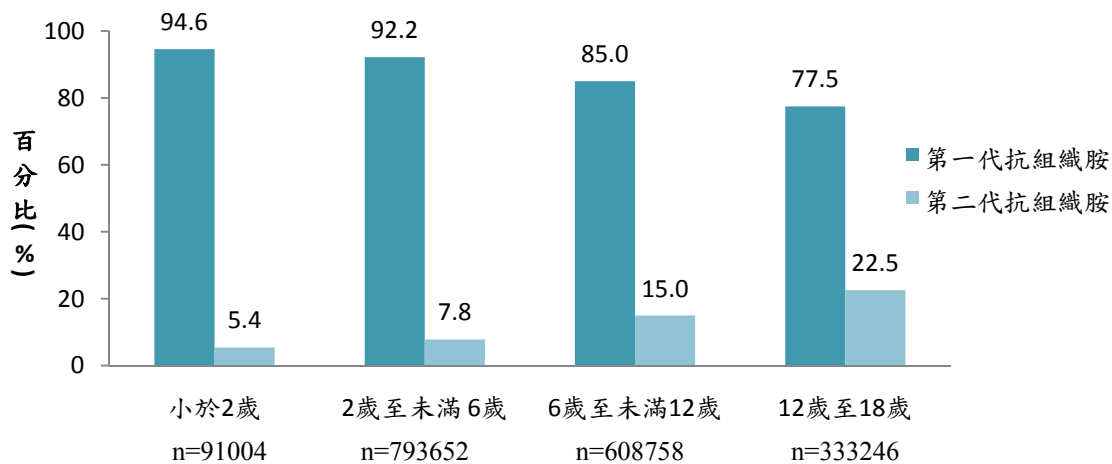


圖 5-1 抗組織胺使用人次分布：依年齡層別

二、抗組織胺兒童使用情況：依藥品別分類

總計本研究之抗組織胺共 910 種品項，依學名分類共 41 種，使用人次前十名依序為 chlorpheniramine (341789, 18.7%)、cyproheptadine (239648, 13.1%)、dexchlorpheniramine (224258, 12.3%)、carbinoxamine (177988, 9.7%)、triprolidine (142748, 7.8%)、mequitazine (108782, 6.0%)、cetirizine (103908, 5.7%)、loratadine (100454, 5.5%)、buclizine (66227, 3.6%) 及 brompheniramine (65663, 3.6%) 等藥品，以第一代抗組織胺所佔比例較高 (87.25%) (表 5-2)；依結構類別來看，在第一代抗組織胺中，使用人次最多為 alkylamines 類 (48.8%) (圖 5-2)。第二代抗組織胺以 cetirizine、loratadine、fexofenadine 及 levocetirizine 等藥品使用人次較多。

表 5-2 抗組織胺使用人次分布

抗組織胺	使用人次	百分比	抗組織胺	使用人次	百分比
Chlorpheniramine	341789	18.71	Hydroxyzine	4077	0.22
Cyproheptadine	239648	13.12	Emedastine	3618	0.20
Dexchlorpheniramine	224258	12.28	Desloratadine	2949	0.16
Carbinoxamine	177988	9.74	Diphenylpyraline	2925	0.16
Triprolidine	142748	7.81	Meclizine	2534	0.14
Mequitazine	108782	5.96	Dimenhydrinate	1770	0.10
Cetirizine	103908	5.69	Trimeprazine	1488	0.08
Loratadine	100454	5.50	Flunarizine	1164	0.06
Buclizine	66227	3.63	Ebastine	1079	0.06
Brompheniramine	65663	3.59	Cinnarizine	914	0.05
Piprinhydrinate	64355	3.52	Azatadine	874	0.05
Mebhydrolin	49259	2.70	Phenyltoloxamine	372	0.02
Ketotifen	34133	1.87	Astemizole	336	0.02
Doxylamine	17190	0.94	Terfenadine	259	0.01
Diphenhydramine	16304	0.89	Mizolastine	229	0.01
Fexofenadine	13645	0.75	Promethazine	151	0.01
Homochlorcyclizine	9534	0.52	Azelastine	112	0.01
Oxatomide	7931	0.43	Phenindamine	25	0.00
Clemastine	7260	0.40	Chlorcyclizine	2	0.00
Levocetirizine	6290	0.34	Cyclizine	2	0.00
Antazoline	4414	0.24			

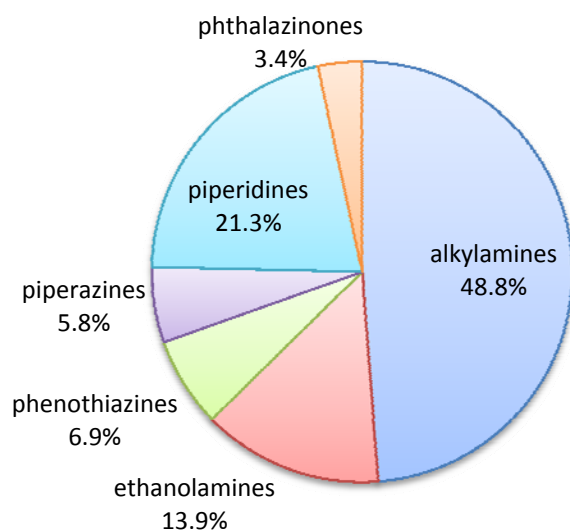


圖 5-2 第一代抗組織胺類別結構人次分布

表 5-3 各年齡層常用之抗組織胺

年齡層別	前 10 名最常被開之抗組織胺（依序排列）
2 歲以下	Cyproheptadine、chlorpheniramine、dexchlorpheniramine、triprolidine、carbinoxamine、brompheniramine、buclizine、piprinhydrinate、loratadine、mequitazine
2 歲至未滿 6 歲	Chlorpheniramine、cyproheptadine、dexchlorpheniramine、triprolidine、carbinoxamine、brompheniramine、loratadine、buclizine、mequitazine、piprinhydrinate
6 歲至未滿 12 歲	Chlorpheniramine、dexchlorpheniramine、carbinoxamine、cyproheptadine、triprolidine、cetirizine、mequitazine、loratadine、buclizine、piprinhydrinate
12 歲以上	Chlorpheniramine、carbinoxamine、mequitazine、cetirizine、dexchlorpheniramine、loratadine、triprolidine、piprinhydrinate、buclizine、mehydrolin

三、抗組織胺於兒童使用情況：依劑型及單複方型態別

依藥品劑型別來看，不論第一代或第二代抗組織胺皆以使用口服固體劑型為主，其次為口服液體劑型、外用劑型及針劑，其中第二代抗組織胺針劑劑型無使用人次（圖 5-3）。依年齡層別來看，皆以使用口服固體劑型為主，其次為口服液體劑型，年齡層越小使用口服液體劑型比例越高（圖 5-4）。

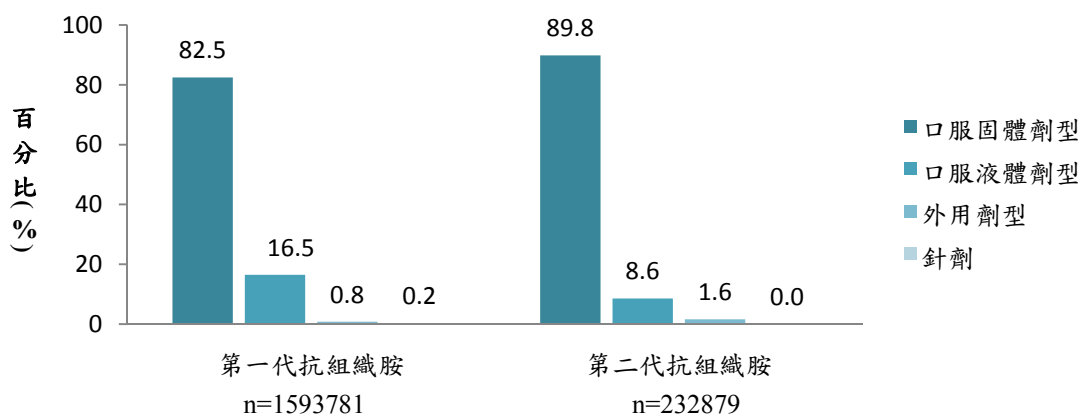


圖 5-3 抗組織胺劑型使用人次分布：第一代 vs. 第二代

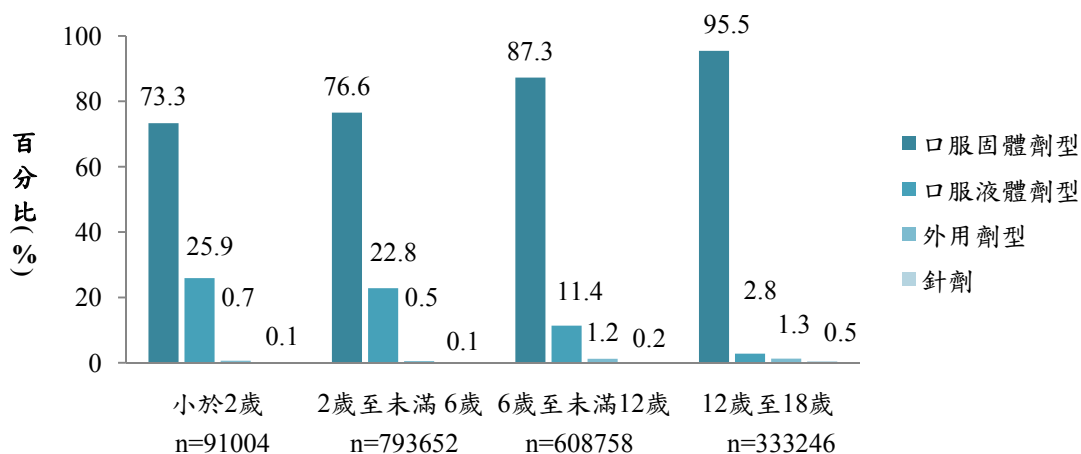


圖 5-4 抗組織胺劑型使用人次分布：依年齡層別

複方型態使用人次佔總抗組織胺使用人次 37.0%，其中 98% 為第一代抗組織胺。第二代抗組織胺中，以單方型態為主（94.2%），而第一代抗組織胺之複方型態佔 41.6%（圖 5-5）。依藥品劑型別來看，抗組織胺口服固體劑型及針劑有約 70% 的比例為單方型態，而口服液體劑型及外用劑型有約 80% 以上之比例為複方型態（圖 5-6），第二代抗組織胺中，口服液體劑型及外用劑型皆無複方使用人次。依年齡層別來看，單方型態約佔各年齡層 60% 左右，其中小於 2 歲兒童使用複方型態比例較少（35.0%），12 歲以上兒童使用複方比例最高（38.9%）（圖 5-7）。

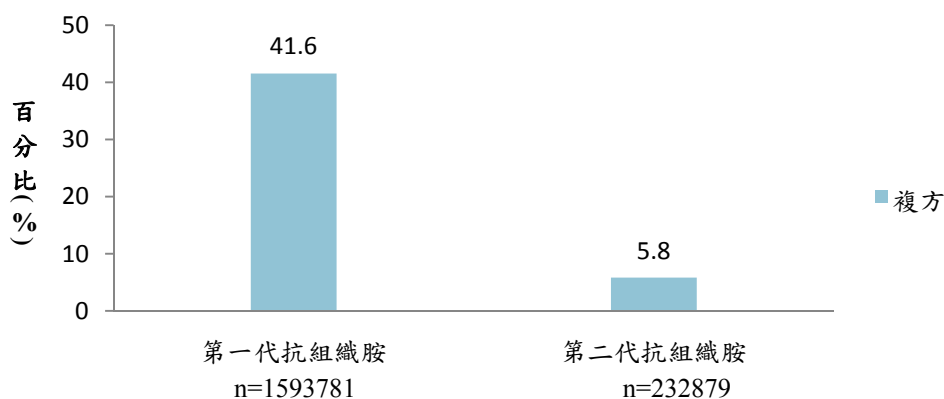


圖 5-5 抗組織胺之複方型態人次分布：第一代 vs. 第二代

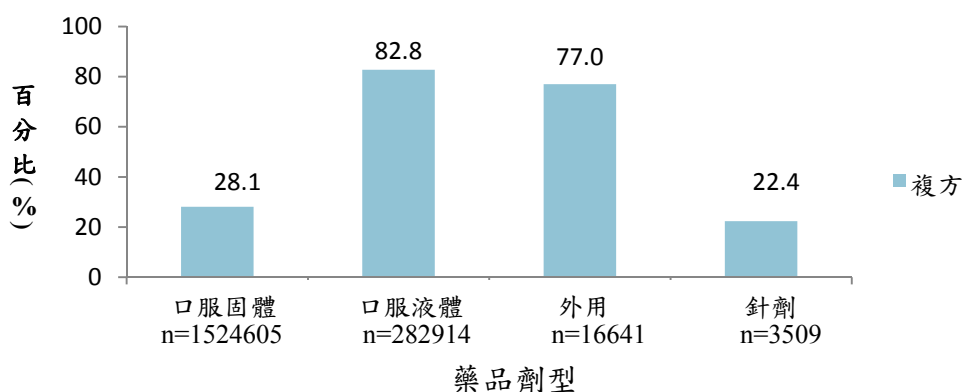


圖 5-6 抗組織胺複方型態使用人次分布：依藥品劑型別

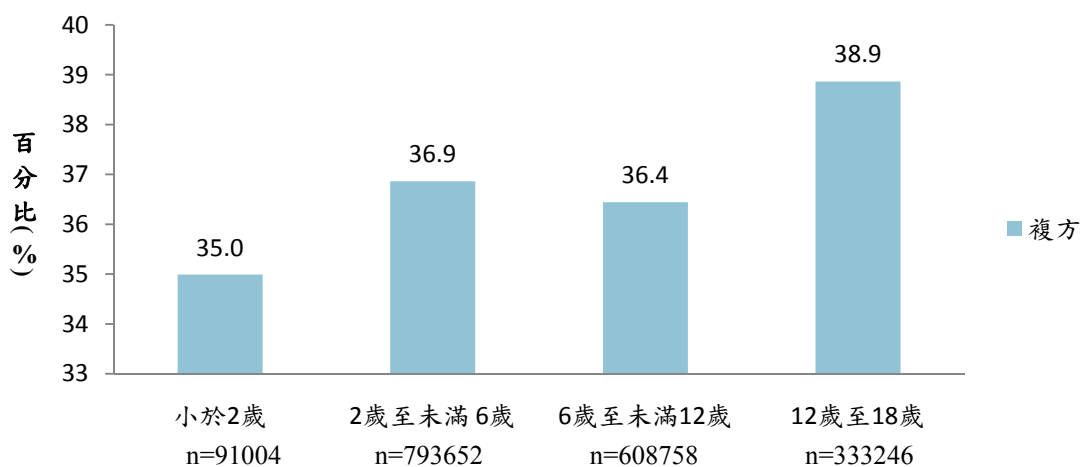


圖 5-7 抗組織胺複方型態使用人次分布：依年齡層別

四、抗組織胺於兒童 off-label 使用之情形

在 1826660 抗組織胺使用人次中，抗組織胺 off-label 使用佔 6.87%，第一代抗組織胺中，off-label 使用人次為 7.4%，較第二代抗組織胺比例高（圖 5-8）。依藥品別來看，抗組織胺 off-label 使用人次最多為 piperinhydrinate，其次為 cyproheptadine、mehydrolin 及 triprolidine 等藥品，第二代抗組織胺 off-label 使用人次最多為 loratadine，其次為 cetirizine、fexofenadine 及 levocetirizine 等藥品（圖 5-9）。

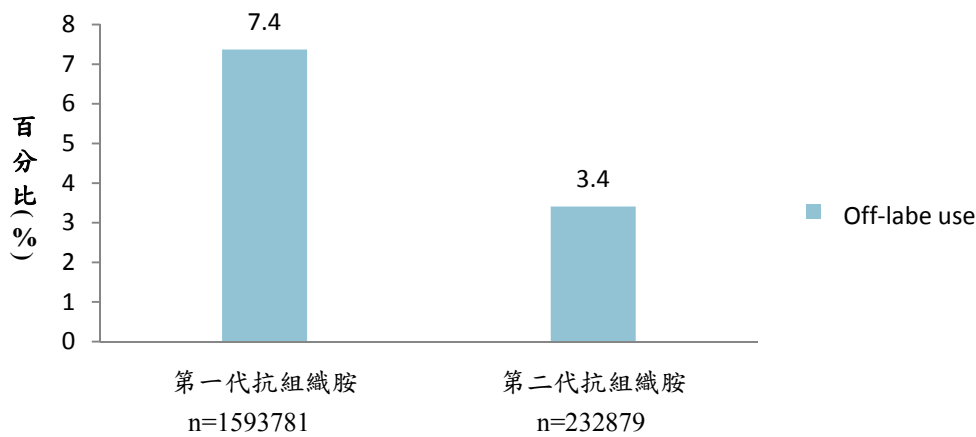


圖 5-8 抗組織胺 off-label 使用人次分布：第一代 vs. 第二代

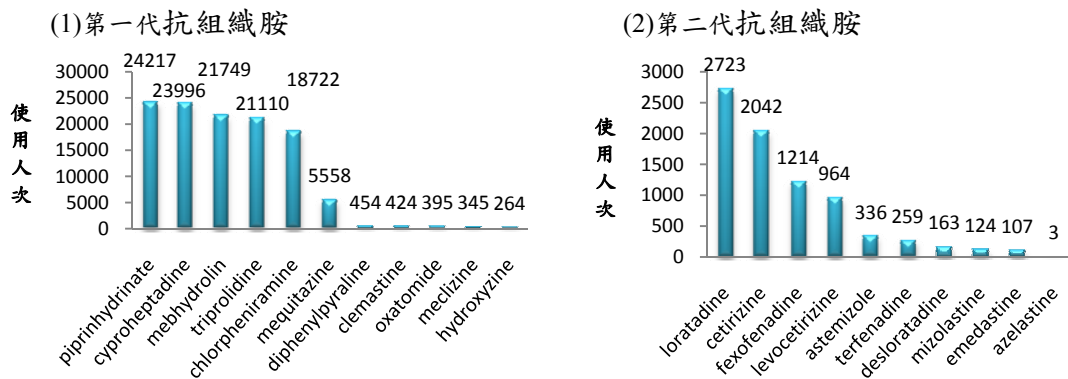


圖 5-9 抗組織胺 off-label 使用人次：依藥品別

五、抗組織胺於兒童使用之情形：依醫療院所相關變項別

依分局別來看，抗組織胺使用分布中，不論是第一代或第二代其台北分局及中區分局有較高比例；基層醫療院所及特約藥局為抗組織胺使用人次較高之醫療院所層級別（表 5-4）。各分局別使用第一代或第二代抗組織胺比例情況類似，於高屏分局使用第二代比例略高（16.2%）（圖 5-10）。醫學中心、區域醫院及地區醫院第二代抗組織胺使用比例較高（29.2%、19.4%及 16.5%），第一代抗組織胺於基層醫療院所及特約藥局分布比例較高（87.6%及 89.2%）（圖 5-11）。

表 5-4 醫療院所相關變項之抗組織胺使用人次分布

變項名稱	第一代抗組織胺處方		第二代抗組織胺處方		p-value*
	使用人次	(%)	使用人次	(%)	
分局別					
台北分局	434517	(27.26)	66046	(28.36)	<0.0001
北區分局	227501	(14.27)	30399	(13.05)	<0.0001
中區分局	403388	(25.31)	61762	(26.52)	<0.0001
南區分局	257593	(16.16)	40376	(17.34)	<0.0001
東區分局	240081	(15.06)	28369	(12.18)	<0.0001
高屏分局	30701	(1.93)	5927	(2.55)	<0.0001
醫療院所層級					
醫學中心	27617	(1.51)	11376	(0.62)	<0.0001
區域醫院	56356	(3.09)	13591	(0.74)	<0.0001
地區醫院	57227	(3.13)	11264	(0.62)	<0.0001
基層醫療單位	978736	(53.58)	139005	(7.61)	<0.0001
特約藥局	473845	(25.94)	57643	(3.16)	<0.0001

*Chi-square test

%：第一代及第二代抗組織胺分別於分局別或醫療院所層級分布百分比

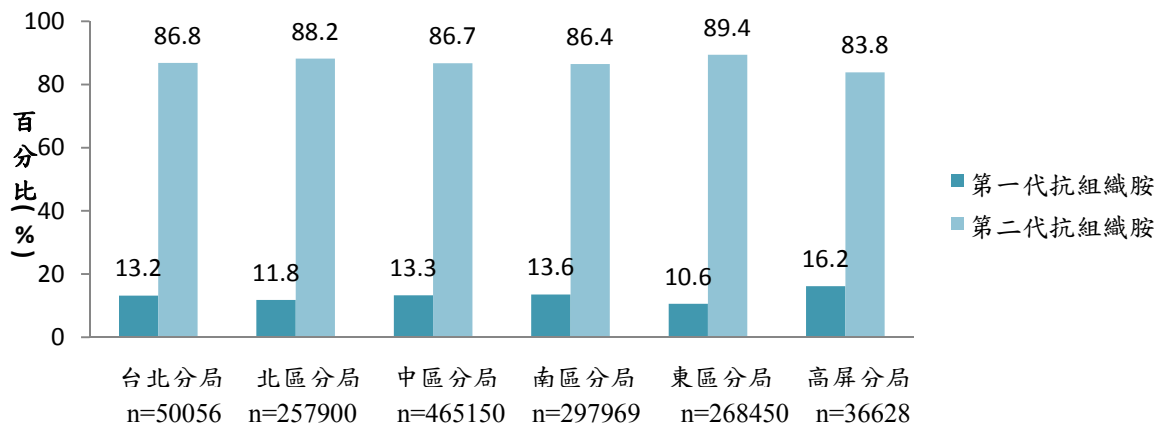


圖 5-10 抗組織胺使用人次分布：依分局別

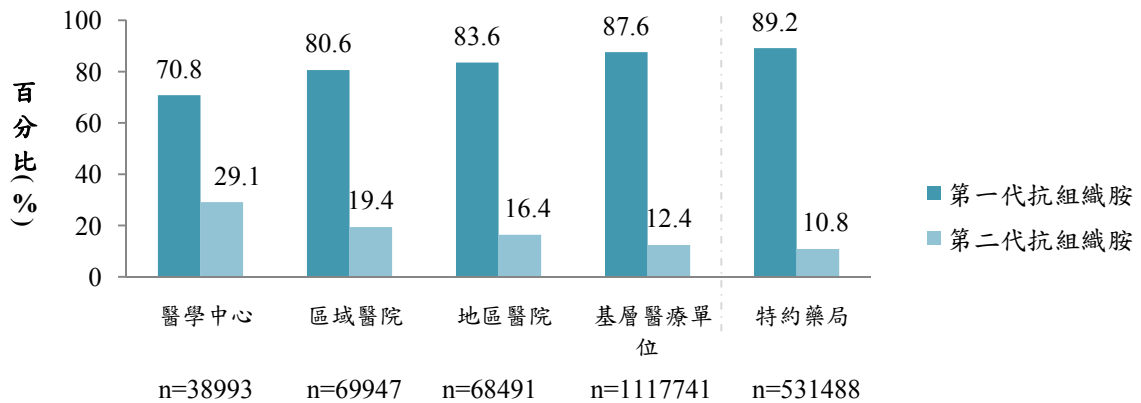


圖 5-11 抗組織胺使用人次分布：依醫療院所層級別

六、抗組織胺於兒童使用之情形：依就醫科別

小兒科為抗組織胺使用人次最多之就醫科別（41.85%），其次為耳鼻喉科（23.84%）及家醫科（20.04%）。小兒科、耳鼻喉科及皮膚科之就醫科別其第二代抗組織胺人次分布比例較第一代抗組織胺高，就醫科別為家醫科、內科及急診醫學科則為相反之情況（表 5-5）。各科別皆以使用第一代抗組織胺為主，於眼科、皮膚科及及他科別使用第二代抗組織胺比例較高（圖 5-12）

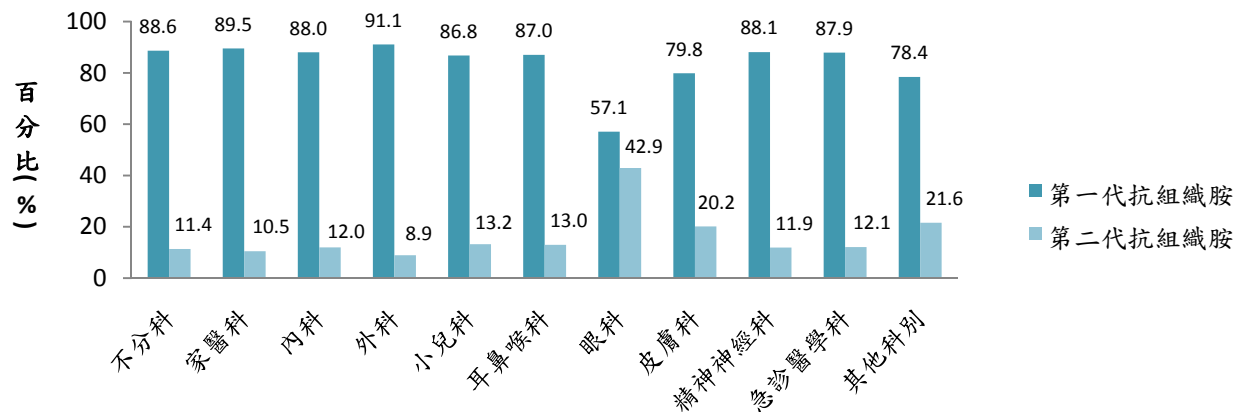


圖 5-12 就醫科別之抗組織胺使用人次分布：第一代 vs. 第二代

表 5-5 就醫科別之抗組織胺使用人次分布：第一代 vs. 第二代

人次 (%)	不分科	家醫科	內科	外科	小兒科	耳鼻喉科	眼科	皮膚科	精神神經科	急診醫學科	其他科別
第一代抗組織胺	11628 (0.64)	327597 (17.93)	146576 (8.02)	11600 (0.64)	663308 (36.31)	379003 (20.75)	4796 (0.26)	32612 (1.79)	1608 (0.09)	14700 (0.80)	353 (0.02)
第二代抗組織胺	1489 (0.08)	38456 (2.11)	19994 (1.09)	1133 (0.06)	101235 (5.54)	56384 (3.09)	3602 (0.20)	8243 (0.45)	217 (0.01)	2029 (0.11)	97 (0.01)

七、抗組織胺於兒童使用之情形：依主要診斷碼別

分析含抗組織胺處方之第一診斷碼（acode_icd9_1），其抗組織胺用於急性呼吸道感染疾病佔 74.48%總處方數，以使用第一代抗組織胺為主，其次為其它呼吸道疾病，包括慢性鼻炎、慢性咽喉氣管炎、慢性扁桃腺炎、過敏性鼻炎等，由表 5-6 得抗組織胺大部分會用於呼吸道相關疾病方面，其次用於皮膚方面之疾病。第一代抗組織胺中，有 77.4%用於急性呼吸道感染，第二代抗組織胺也有相同之趨勢，但以其它上呼吸道疾病來看，第二代抗組織胺使用人次比例（14.06%）高於第一

代抗組織胺（4.78%），慢性肺阻塞疾病、皮膚發炎等相關疾病使用第二代抗組織胺人次比例也較高（圖 5-13）。

表 5-6 抗組織胺主要診斷疾病者人次分布：第一代 vs. 第二代

診斷碼 (ICD-9-CM)	第一代抗組織胺處方		第二代抗組織胺處方	
	使用人次	(%)	使用人次	(%)
急性呼吸道感染(460-466)	1181172	(77.40)	143174	(64.93)
其它上呼吸道疾病(470-478)	72925	(4.78)	30997	(14.06)
症狀(780-789)	91526	(6.00)	11329	(5.14)
肺炎或流行性感冒 (480-487)	41608	(2.73)	5224	(2.37)
慢性阻塞性肺部疾病(490-496)	25489	(1.67)	10527	(4.77)
皮膚炎(690-698)	28877	(1.89)	6828	(3.10)
其它皮膚疾病 (700-709)	26439	(1.73)	5871	(2.66)
耳部疾病(380-389)	24490	(1.61)	3602	(1.63)
病毒感染(070-079)	16474	(1.08)	1417	(0.64)
非感染性腸炎(555-558)	16187	(1.06)	1543	(0.70)

%：第一代及第二代抗組織胺分別於主要診斷疾病分布百分比

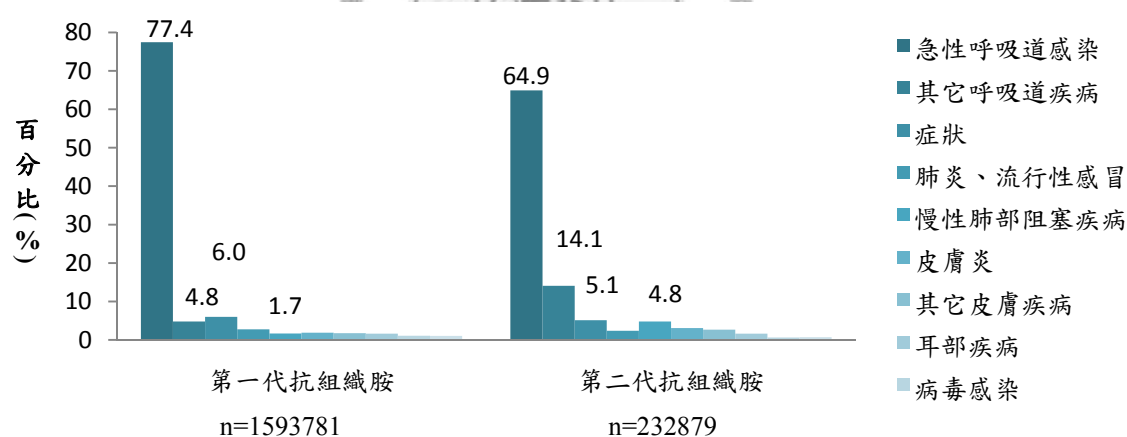


圖 5-13 抗組織胺主要診斷疾病者使用人次分布

表 5-7 性別、各代抗組織胺、藥品劑型、單複方及就醫科別人次分布：依年齡層別

變項名稱	未滿 2 歲		2 歲至未滿 6 歲		6 歲至未滿 12 歲		12 歲至 18 歲	
	人次	(%)	人次	(%)	人次	(%)	人次	(%)
性別								
男性	48725	(53.54)	431130	(54.32)	334273	(54.91)	175538	(52.68)
女性	42279	(46.45)	362522	(45.68)	274485	(45.09)	157708	(47.32)
就醫科別								
小兒科	53721	(59.03)	414308	(52.20)	234257	(38.48)	62257	(18.68)
耳鼻喉科	15728	(17.28)	170969	(21.54)	156650	(25.73)	92040	(27.62)
家醫科	13558	(14.90)	133310	(16.80)	127738	(20.98)	91447	(27.44)
內科	4954	(5.44)	50310	(6.34)	56892	(9.53)	54414	(16.33)
外科	204	(0.22)	3259	(0.41)	4738	(0.78)	4532	(1.36)
眼科	68	(0.07)	1402	(0.18)	4611	(0.76)	2317	(0.70)
皮膚科	881	(0.97)	7665	(0.97)	13793	(2.27)	18516	(5.56)
精神、神經科	1175	(1.29)	8119	(1.02)	4277	(0.70)	3158	(0.95)
急診科	18	(0.02)	398	(0.05)	698	(0.11)	711	(0.21)
其它科別	7	(0.01)	114	(0.01)	168	(0.03)	161	(0.05)
不分科	690	(0.76)	3798	(0.48)	4936	(0.81)	3693	(1.11)
抗組織胺								
第一代	86081	(94.59)	731830	(92.21)	517672	(85.04)	258198	(77.48)
第二代	4923	(5.41)	61822	(7.79)	91086	(14.96)	75048	(22.52)
藥品劑型								
口服固體劑型	67736	(73.62)	607590	(76.56)	531154	(87.25)	318125	(95.46)
口服液體劑型	23571	(25.62)	180952	(22.80)	69147	(11.36)	9244	(2.77)
外用劑型	605	(0.66)	4276	(0.54)	7445	(1.22)	4315	(1.29)
針劑	92	(0.10)	834	(0.11)	1021	(0.17)	1562	(0.47)

變項名稱	未滿 2 歲		2 歲至未滿 6 歲		6 歲至未滿 12 歲		12 歲至 18 歲	
	人次	(%)	人次	(%)	人次	(%)	人次	(%)
藥品單/複方								
單方	59161	(65.01)	501090	(63.14)	386913	(63.56)	203732	(61.10)
複方	31843	(34.99)	292562	(36.86)	221845	(36.44)	129514	(38.90)
案件分類								
西醫一般案件	49951	(54.89)	454501	(57.27)	355491	(58.40)	183929	(55.19)
西醫急診	1923	(2.11)	12837	(1.62)	7226	(1.19)	5311	(1.59)
西醫慢性病	1264	(1.39)	16621	(2.09)	19515	(3.21)	11738	(3.52)
其他案件類別*	37866	(41.61)	309693	(39.02)	226526	(37.21)	132268	(39.69)

*其他案件類別為西醫其它專案、西醫門診手術、洗腎、結核病、牙醫急診、牙醫其它專案、預防保健、職災專案等



八、抗組織胺於過敏性鼻炎診斷者使用人次情況

在 1826660 抗組織胺使用人次中，有 76846 使用人次於過敏性鼻炎診斷者，第一代抗組織胺佔 56.8%，其中 40.9% 為口服固體劑型，口服液體劑型佔 15.3%，第二代抗組織胺佔 43.2%，亦是口服固體劑型使用比例較高（37.0%）。第二代抗組織胺使用人次最多為 cetirizine（19.8%）、loratadine（14.3%）及 levocetirizine（3.6%）等藥品，第一代以 chlorpheniramine（11.8%）、triprolidine（8.0%）及 cyproheptadine（7.8%）等藥品為主（圖 5-15）。

依年齡層別來看，小於 6 歲兒童以使用第一代抗組織胺為主，12 歲以上兒童則以第二代之為主（圖 5-14）。依藥品劑型別來看，年齡層越大使用口服固體劑型比例越高，口服液體劑型則有相反之趨勢，鼻噴劑型在 6 歲以上兒童有較高之使用比例（表 5-8、圖 5-16、圖 5-17、圖 5-18 及圖 5-19）。

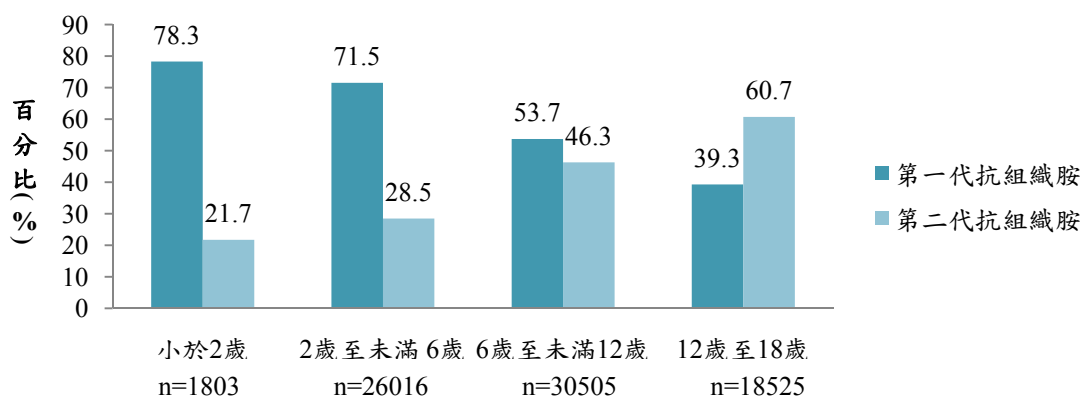


圖 5-14 抗組織胺於過敏性鼻炎診斷者之使用分布：依年齡層別

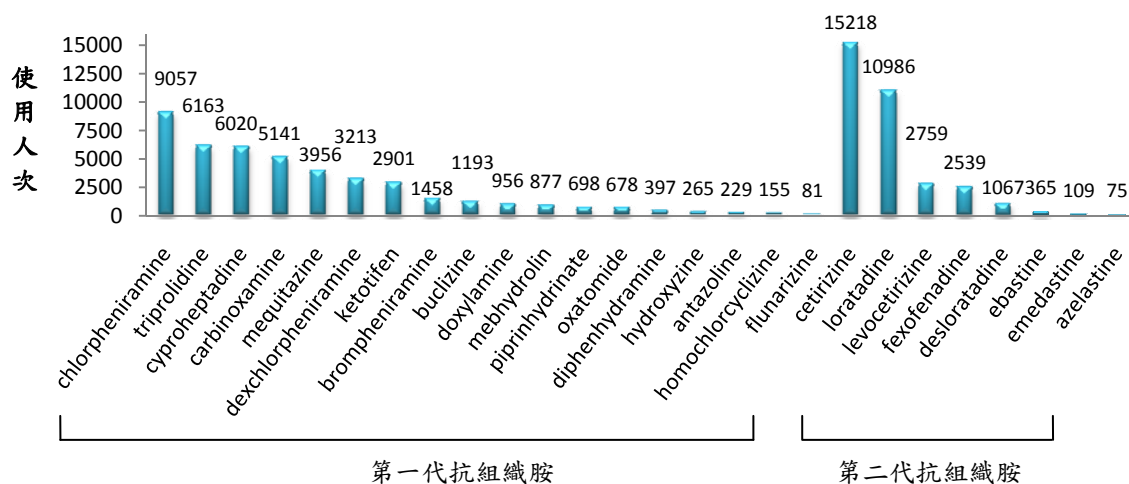


圖 5-15 抗組織胺於過敏性鼻炎診斷者之使用人次分布：依藥品別

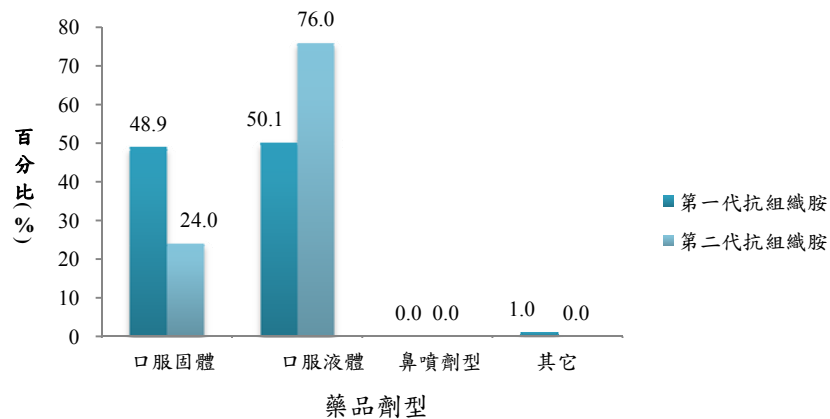


圖 5-16 抗組織胺於 2 歲以下過敏性鼻炎診斷者之使用分布：依藥品劑型別

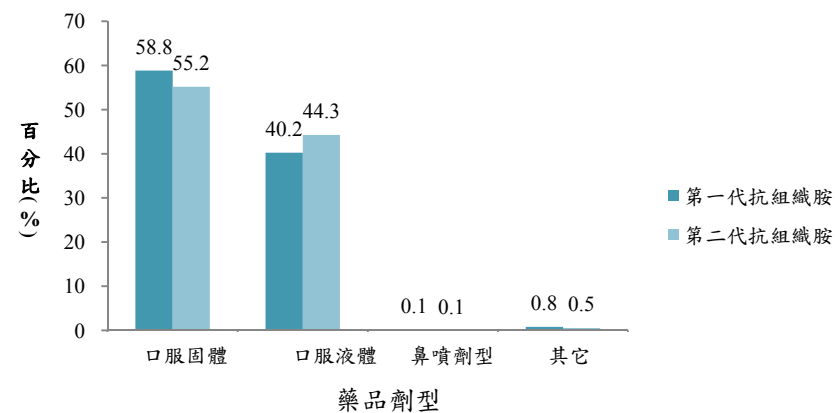


圖 5-17 抗組織胺於 2~6 歲過敏性鼻炎診斷者之使用分布：依藥品劑型別

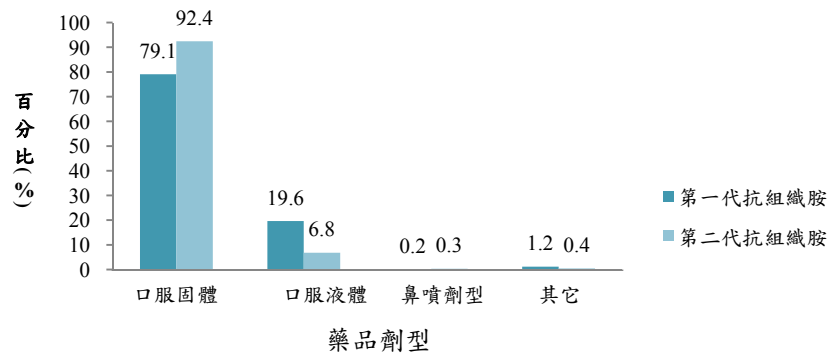


圖 5-18 抗組織胺於 6~12 歲過敏性鼻炎診斷者之使用分布：依藥品劑型別

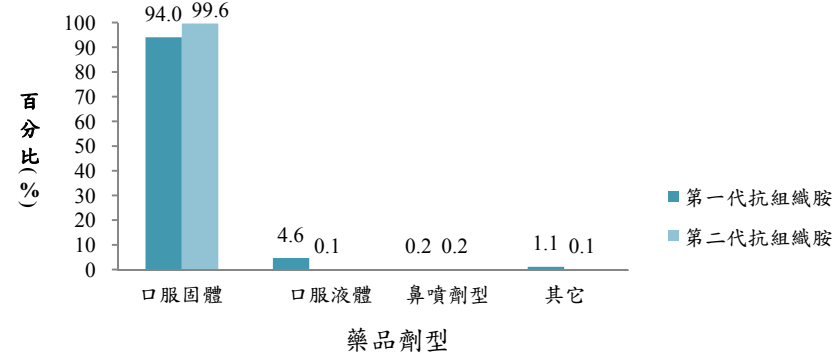


圖 5-19 抗組織胺於 12 歲以上過敏性鼻炎診斷者之使用分布：依藥品劑型別

九、抗組織胺於過敏性結膜炎診斷者使用人次情況

在 1826660 抗組織胺使用人次中，有 6693 使用人次於過敏性結膜炎診斷者，第一代抗組織胺佔 55.1%，其中有 84.5% 為眼用劑型，13.8% 為口服固體劑型，口服液體劑型佔 1.6%，第二代抗組織胺佔 45.0%，眼用劑型為使用比例最高之藥品劑型（89.1%）。第二代抗組織胺以 emedastine 使用人次最多（40.1%），第一代以 antazoline（46.1%）為主（圖 5-21）。

依年齡層別來看，各年齡層皆以使用第一代抗組織胺為主（圖 5-20）。依藥品劑型別來看，眼用劑型為各年齡層主要使用劑型。（表 5-8、圖 5-22、圖 5-23、圖 5-24 及圖 5-25）。

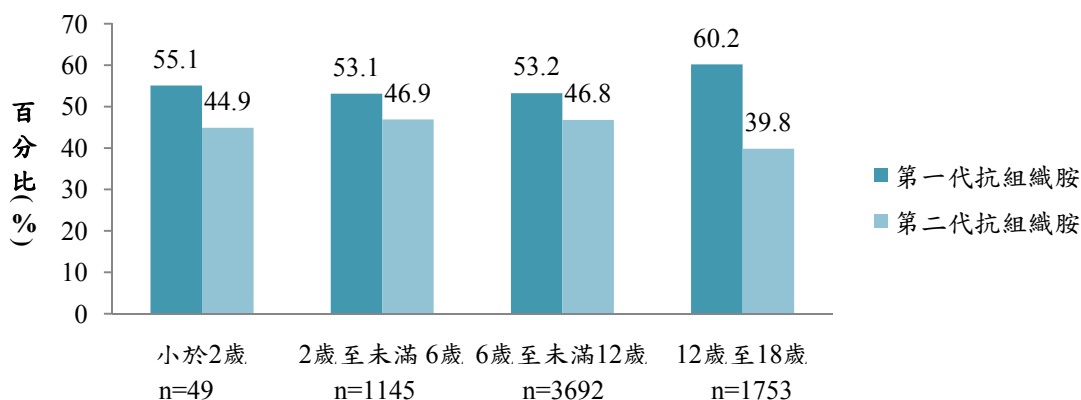


圖 5-20 抗組織胺過敏性結膜炎診斷者之使用分布：依年齡層別

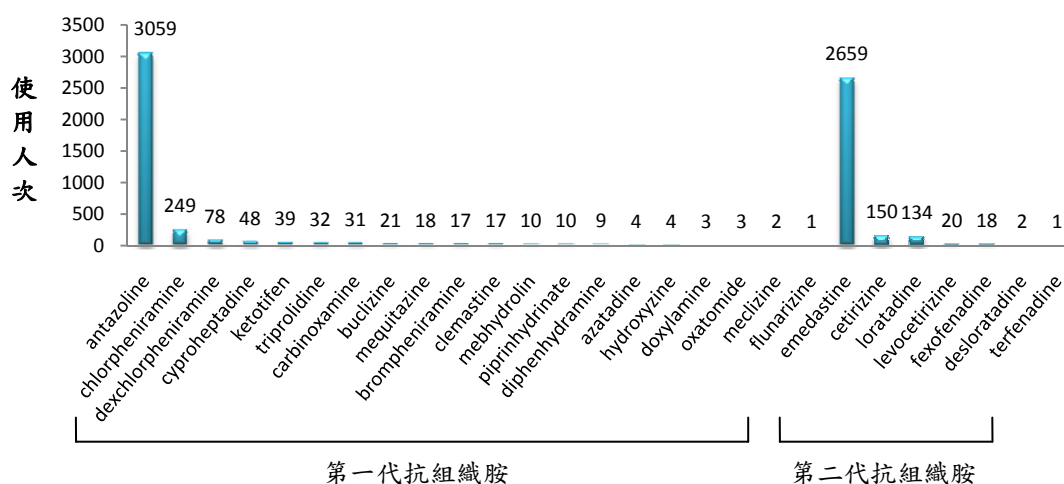


圖 5-21 抗組織胺於過敏性結膜炎者之使用人次分布：依藥品別

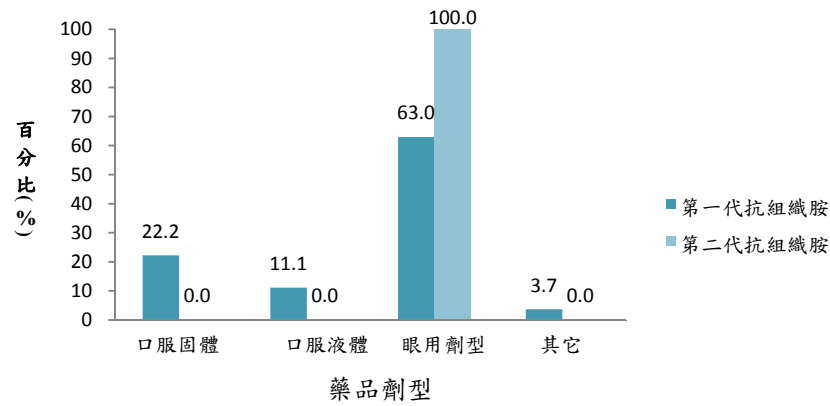


圖 5-22 抗組織胺於 2 歲以下過敏性結膜炎診斷者之使用分布：依藥品劑型別

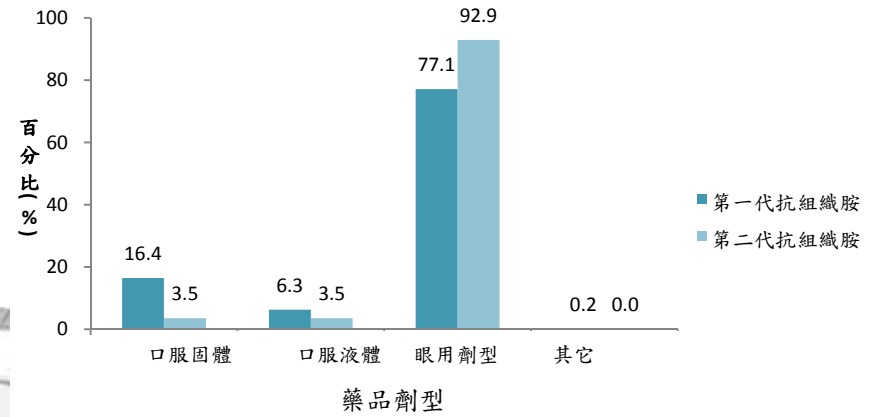


圖 5-23 抗組織胺於 2~6 歲過敏性結膜炎診斷者之使用分布：依藥品劑型別

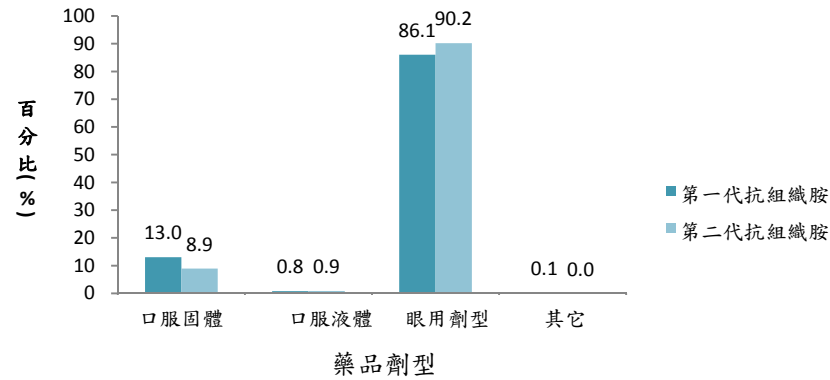


圖 5-24 抗組織胺於 6~12 歲過敏性結膜炎診斷者之使用分布：依藥品劑型別

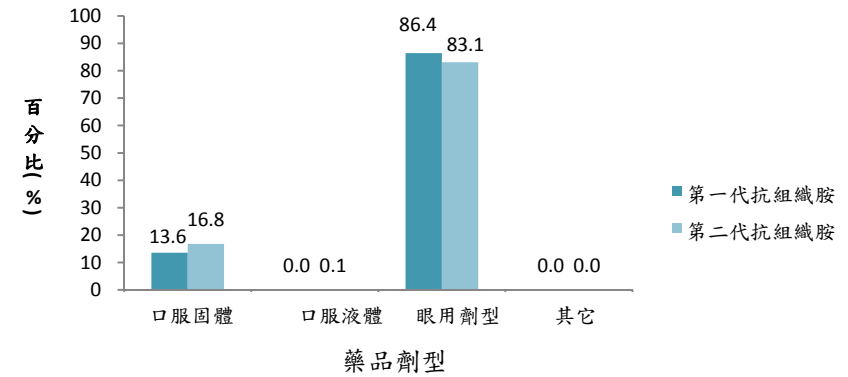


圖 5-25 抗組織胺於 12 歲以上過敏性結膜炎診斷者之使用分布：依藥品劑型別

十、抗組織胺於急性上呼吸道感染診斷者使用人次情況

在 1826660 抗組織胺使用人次中，有 145473 使用人次於急性上呼吸道感染診斷者，第一代抗組織胺佔 89.4%，其中 85.4% 為口服固體劑型，14.5% 為口服液體劑型，第二代抗組織胺佔 10.6%，亦是口服固體劑型使用比例較高（94.8%）。第二代抗組織胺使用人次最多為 loratadine（4.9%）及 cetirizine（4.9%）等藥品，第一代以 chlorpheniramine（17.9%）、dexchlorpheniramine（15.5%）、cyproheptadine（12.0%）及 carbinoxamine（11.1%）等藥品為主（圖 5-27）。

依年齡層別來看，各年齡層皆以使用第一代抗組織胺為主，12 歲以上兒童使用第二代抗組織胺相對比例較高（圖 5-26）。依藥品劑型別來看，各年齡層主要以口服劑型為主，年齡層越大使用口服固體劑型比例越高，口服液體劑型則有相反之趨勢（表 5-8、圖 5-28、圖 5-29、圖 5-30 及圖 5-31）。

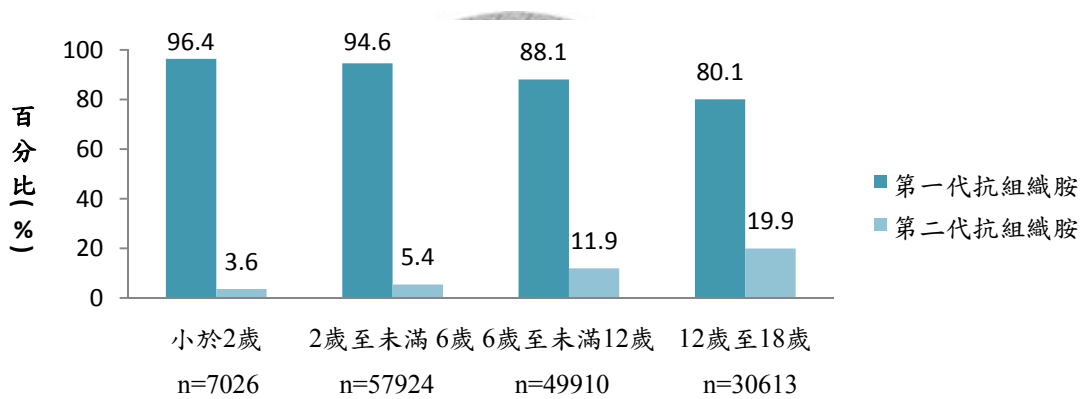


圖 5-26 抗組織胺於急性上呼吸道感染診斷者之使用分布：依年齡層別

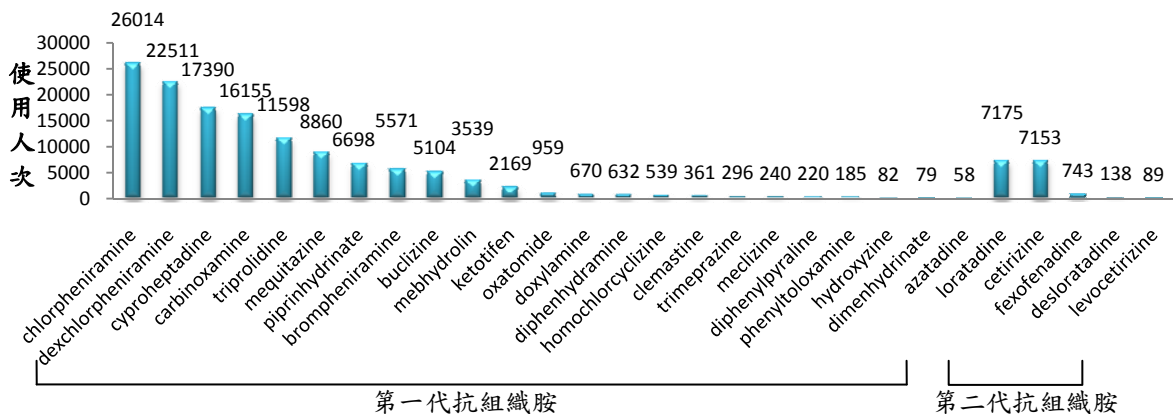


圖 5-27 抗組織胺於急性上呼吸道感染診斷者之使用人次分布：依藥品別

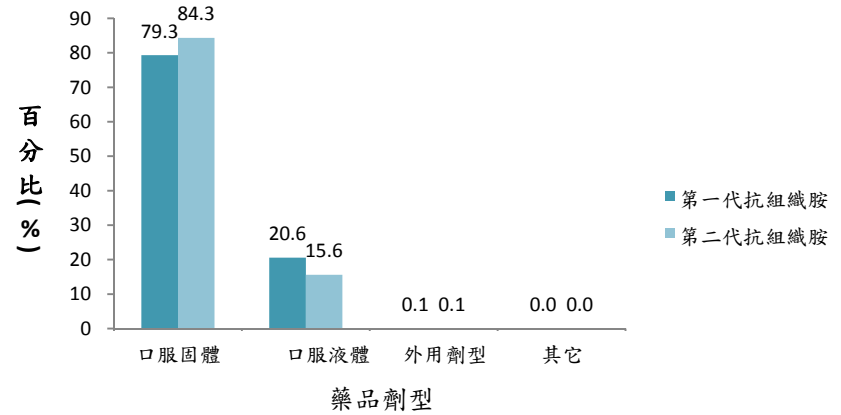
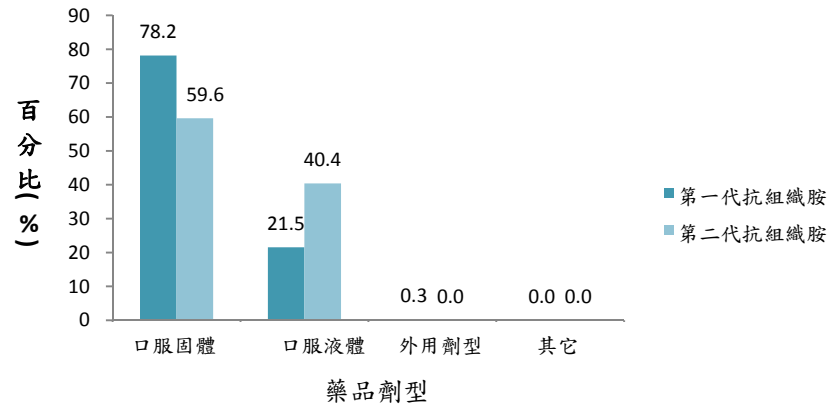


圖 5-28 抗組織胺於 2 歲以下急性上呼吸道感染診斷者之使用分布：依藥品劑型別

圖 5-29 抗組織胺於 2~6 歲急性上呼吸道感染診斷者之使用分布：依藥品劑型別

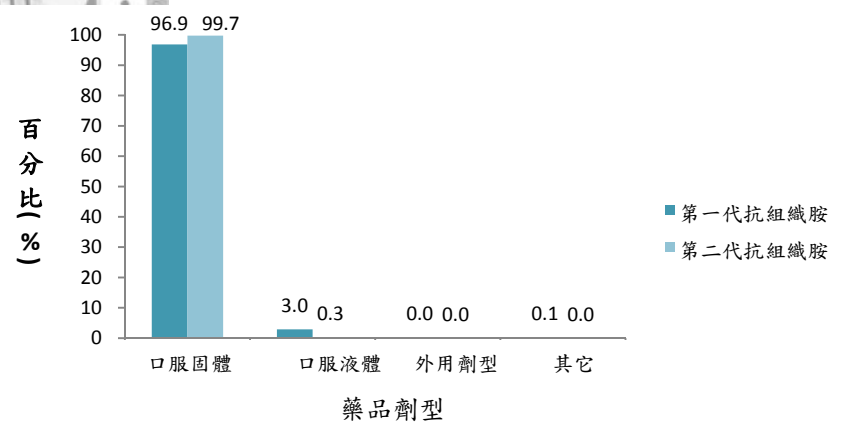
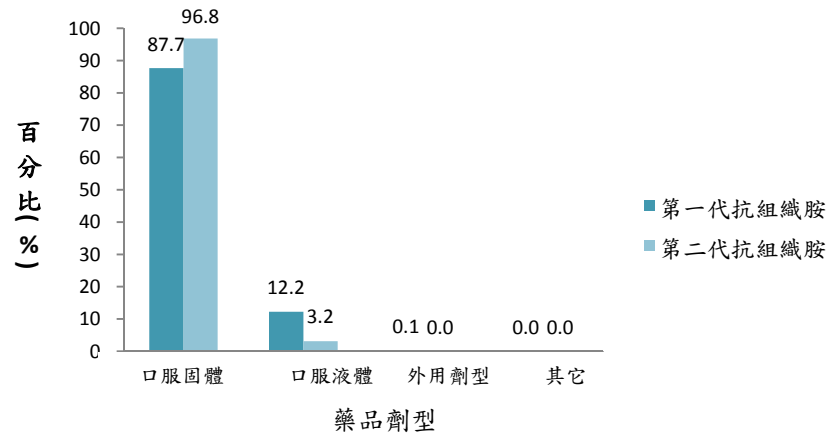


圖 5-30 抗組織胺於 6~12 歲急性上呼吸道感染診斷者之使用分布：依藥品劑型別

圖 5-31 抗組織胺於 12 歲以上急性上呼吸道感染診斷者之使用分布：依藥品劑型別

十一、抗組織胺和中耳炎診斷者使用人次情況

在 1826660 抗組織胺使用人次中，有 32698 使用人次於中耳炎診斷者，第一代抗組織胺佔 88.1%，其中 76.2% 為口服固體劑型，口服液體劑型佔 23.6%，第二代抗組織胺佔 11.9%，亦是口服固體劑型使用比例較高（85.1%）。第二代抗組織胺以 loratadine(5.7%)及 cetirizine(4.9%)使用人次較多，第一代以 chlorpheniramine(18.1%)、cyproheptadine(14.6%) dexchlorpheniramine(11.5%)及 carbinoxamine(10.7%)等藥品為主（圖 5-33）。

依年齡層別來看，6 歲以下兒童以使用第一代抗組織胺為主，12 歲以上兒童使用第二代抗組織胺相對比例較高（圖 5-32）。依藥品劑型別來看，各年齡層主要以口服劑型為主，年齡層越大使用口服固體劑型比例越高，口服液體劑型則有相反之趨勢（表 5-8、圖 5-34、圖 5-35、圖 5-36 及圖 5-37）。

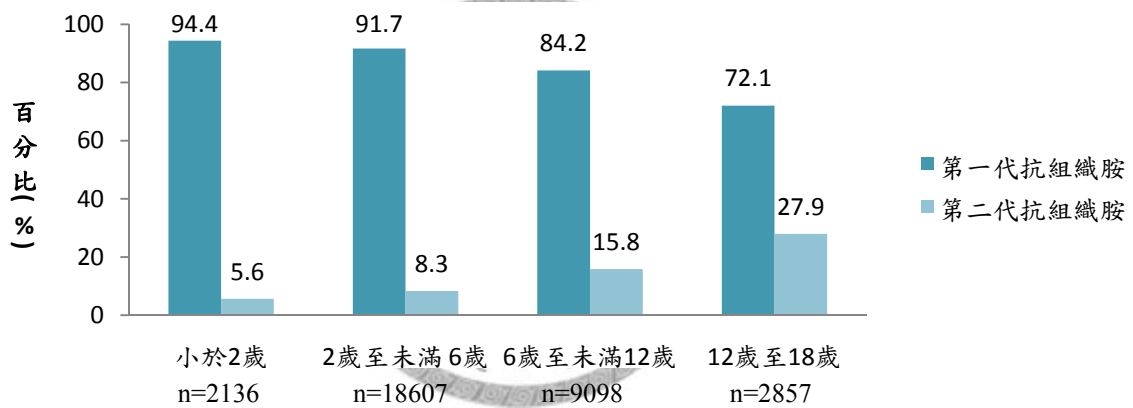


圖 5-32 抗組織胺於中耳炎診斷者之使用分布：依年齡層別

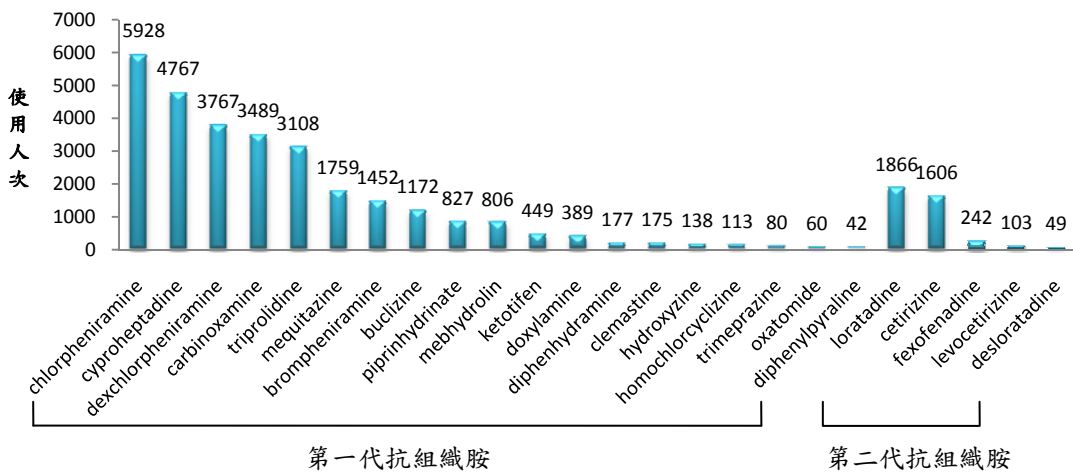


圖 5-33 抗組織胺於中耳炎診斷者之使用人次分布：依藥品別

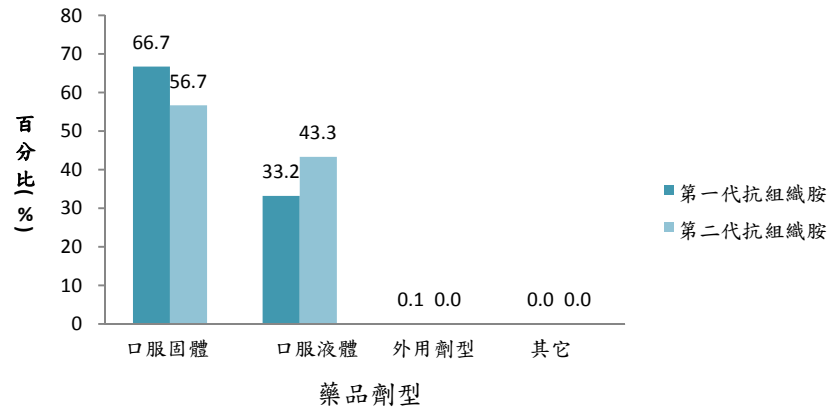


圖 5-34 抗組織胺於 2 歲以下中耳炎診斷者之使用分布：依藥品劑型別

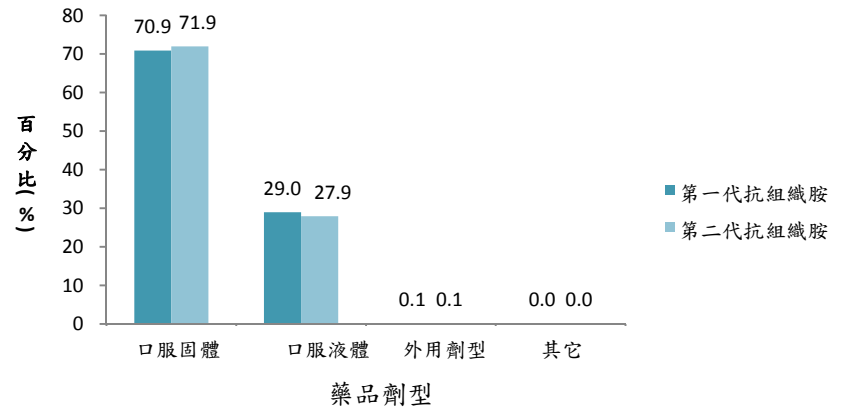


圖 5-35 抗組織胺於 2~6 歲中耳炎診斷者之使用分布：依藥品劑型別

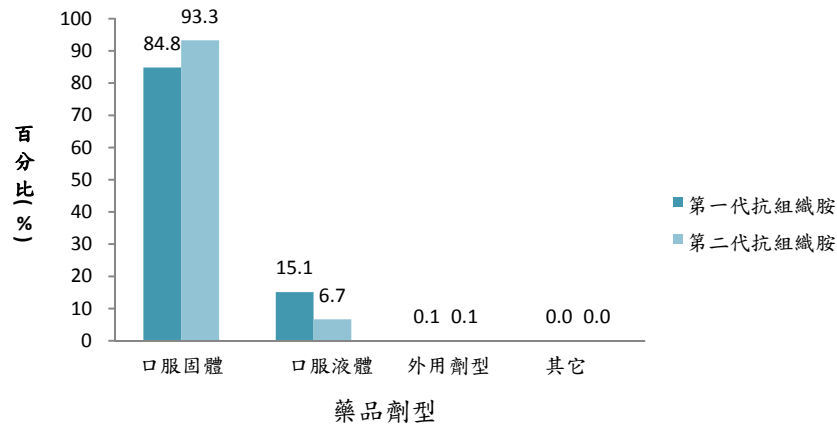


圖 5-36 抗組織胺於 6~12 歲中耳炎診斷者之使用分布：依藥品劑型別

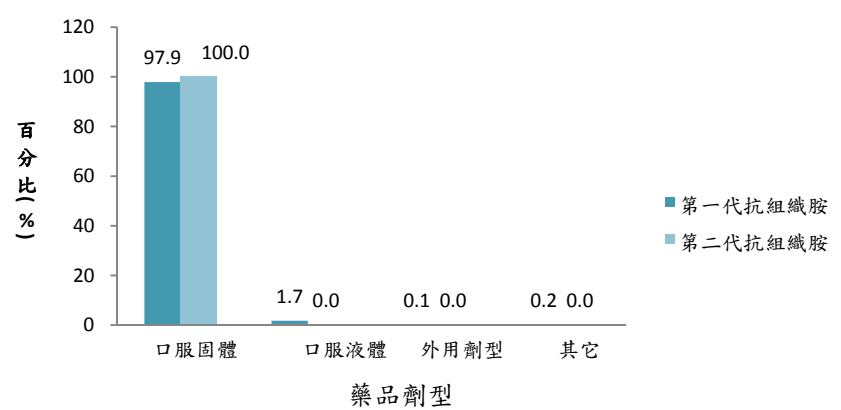


圖 5-37 抗組織胺於 12 歲以上中耳炎診斷者之使用分布：依藥品劑型別

十二、抗組織胺於氣喘診斷者使用人次情況

在 1826660 抗組織胺使用人次中，有 43760 使用人次於氣喘診斷碼者，第一代抗組織胺佔 72.9%，其中 69.2% 為口服固體劑型，30.2% 為口服液體劑型，第二代抗組織胺佔 27.1%，亦是口服固體劑型使用比例較高（82.2%）。第二代抗組織胺使用人次較多為 cetirizine（12.8%）、loratadine（8.1%）及 levocetirizine（3.3%），第一代以 chlorpheniramine（17.7%）、cyproheptadine（11.7%）、triprolidine（10.2%）、dexchlorpheniramine（6.8%）及 carbinoxamine（5.7%）為主（圖 5-39）。

依年齡層別來看，6 歲以下兒童以使用第一代抗組織胺為主，12 歲以上兒童使用第二代抗組織胺相對比例較高（圖 5-38）。依藥品劑型別來看，各年齡層主要以口服劑型為主，年齡層越大使用口服固體劑型比例越高，口服液體劑型則有相反之趨勢（表 5-8、圖 5-40、圖 5-41、圖 5-42 及圖 5-43）。

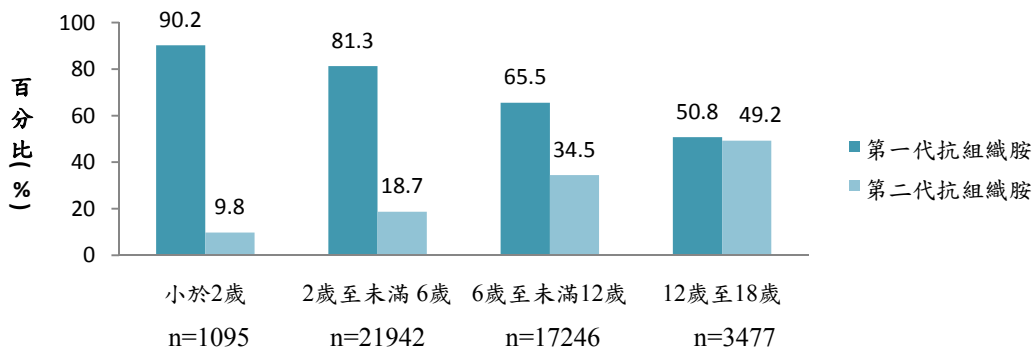


圖 5-38 抗組織胺於氣喘診斷者之使用分布：依年齡層別

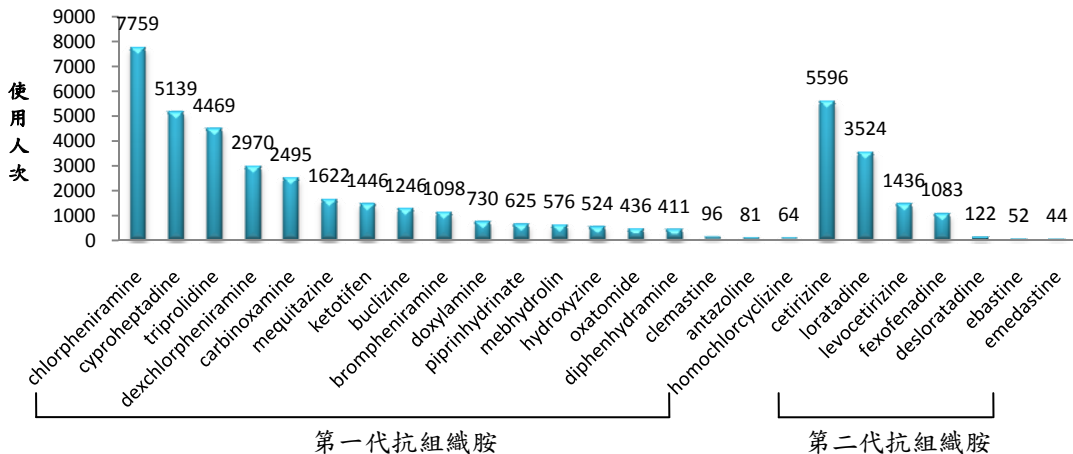


圖 5-39 抗組織胺於氣喘診斷者之使用人次分布：依藥品別

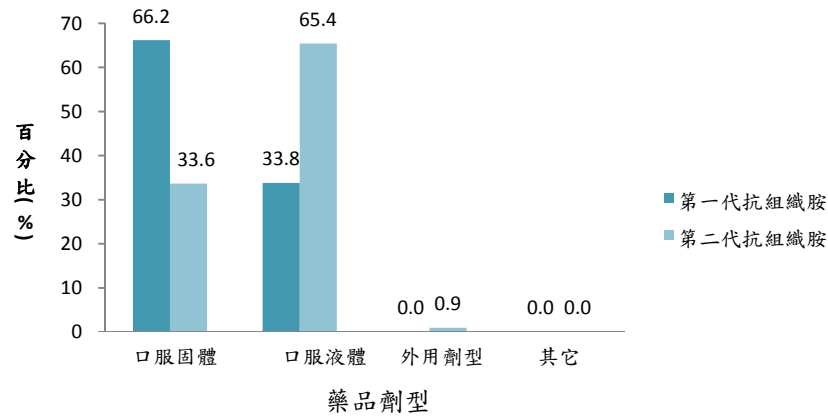


圖 5-40 抗組織胺於 2 歲以下氣喘診斷者之使用分布：依藥品劑型別

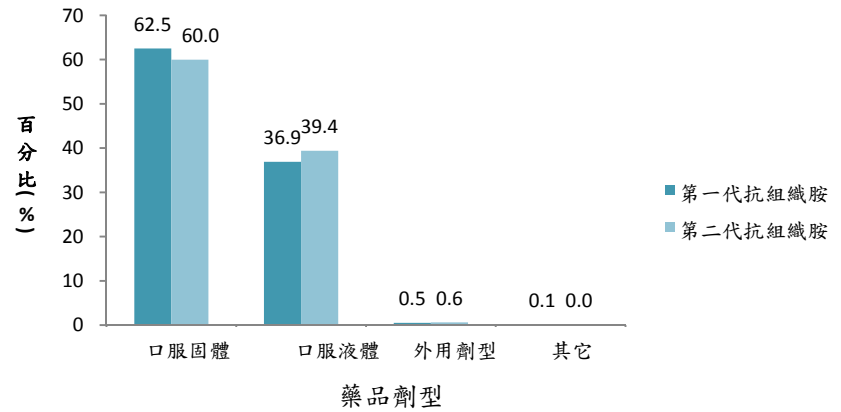


圖 5-41 抗組織胺於 2~6 歲氣喘診斷者之使用分布：依藥品劑型別

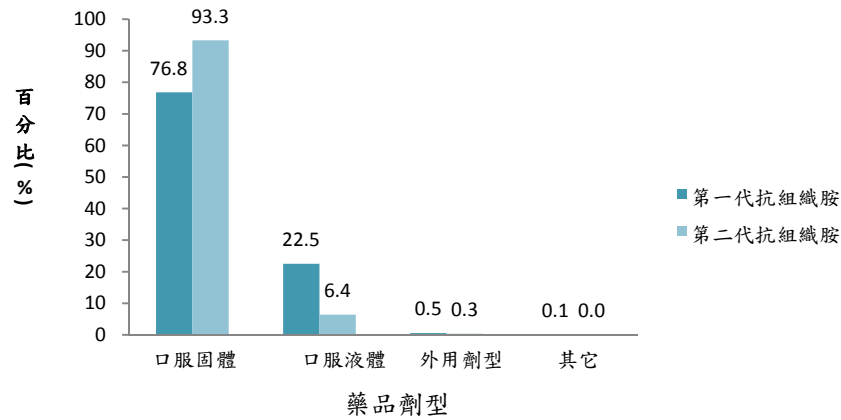


圖 5-42 抗組織胺於 6~12 歲氣喘診斷者之使用分布：依藥品劑型別

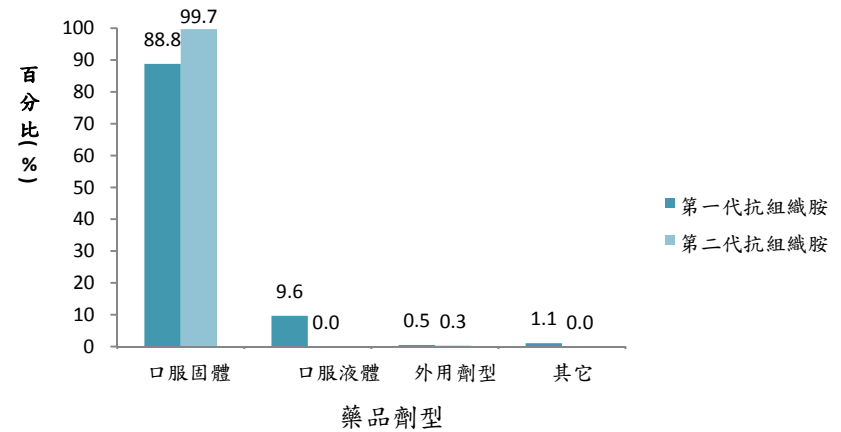


圖 5-43 抗組織胺於 12 歲以上氣喘診斷者之使用分布：依藥品劑型別

十三、抗組織胺於蕁麻疹及異位性皮膚炎診斷者使用人次情況

在 1826660 抗組織胺使用人次中，有 73793 使用人次於蕁麻疹及異位性皮膚炎診斷者，第一代抗組織胺佔 72.9%，其中 69.2% 為口服固體劑型，30.2% 為口服液體劑型，第二代抗組織胺佔 27.1%，亦是口服固體劑型相對使用比例較高(82.2%)。第二代抗組織胺以 cetirizine (9.1%) 及 loratadine (4.9%) 使用人次居多，第一代以 chlorpheniramine (17.0%) 及 cyproheptadine (13.3%) 等藥品為主(圖 5-45)。

依年齡層別來看，6 歲以下兒童以使用第一代抗組織胺為主，12 歲以上兒童使用第二代抗組織胺相對比例較高(圖 5-44)。依藥品劑型別來看，各年齡層主要以口服劑型為主，年齡層越大使用口服固體劑型比例越高，口服液體劑型則有相反之趨勢，相對於其它診斷者，外用劑型有較高使用比例趨勢(表 5-8、圖 5-46、圖 5-47、圖 5-48 及圖 5-49)。

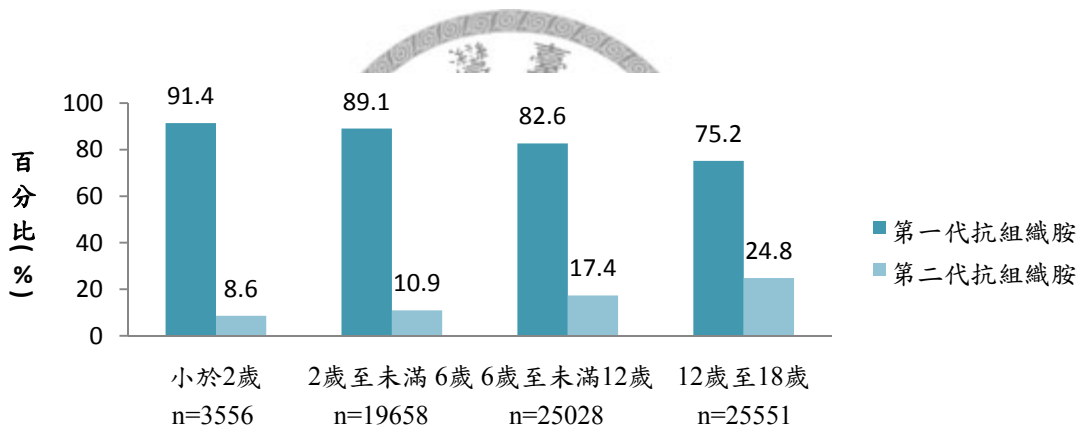


圖 5-44 抗組織胺於蕁麻疹及異位性皮膚炎診斷者之使用分布：依年齡層別

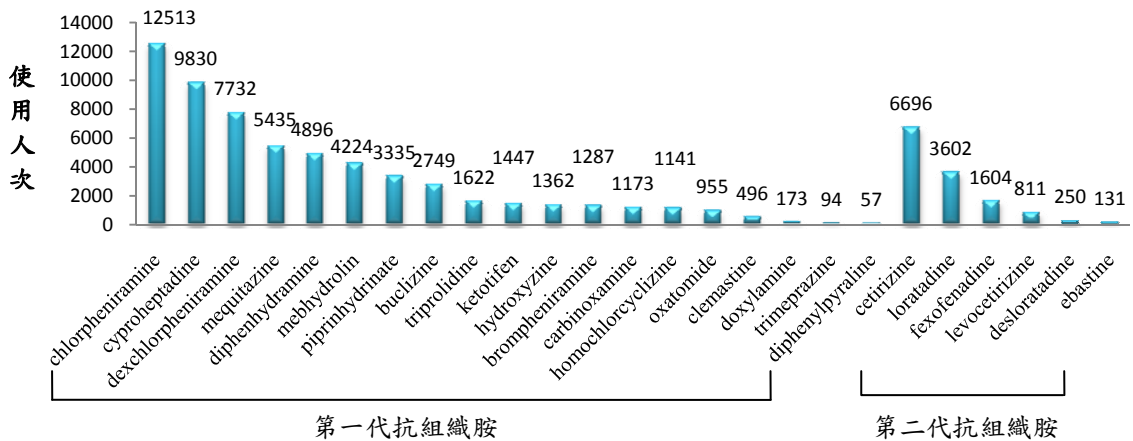


圖 5-45 抗組織胺於蕁麻疹及異位性皮膚炎診斷者之使用人次分布：依藥品別

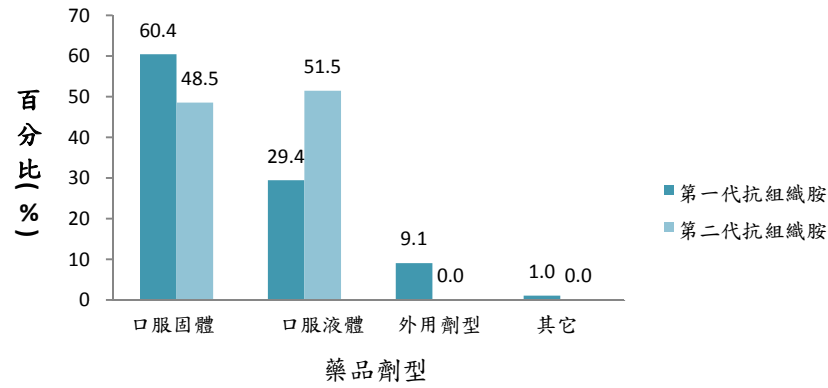


圖 5-46 抗組織胺於 2 歲以下於蕁麻疹及異位性皮膚炎診斷者之使用分布：依藥品劑型別

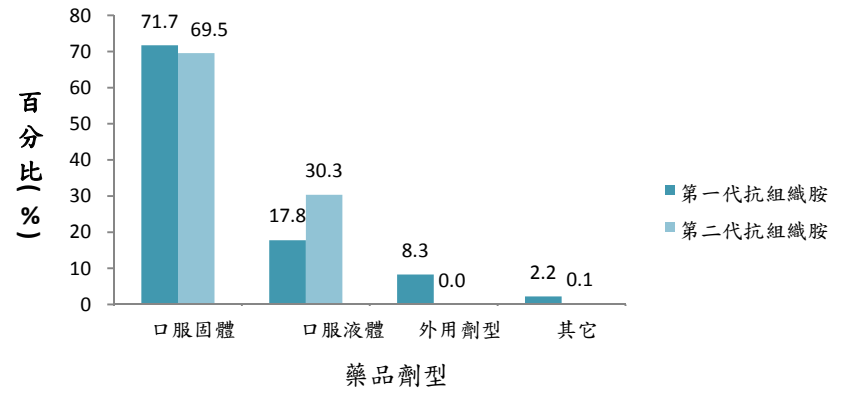


圖 5-47 抗組織胺於 2~6 歲蕁麻疹及異位性皮膚炎診斷者之使用分布：依藥品劑型別

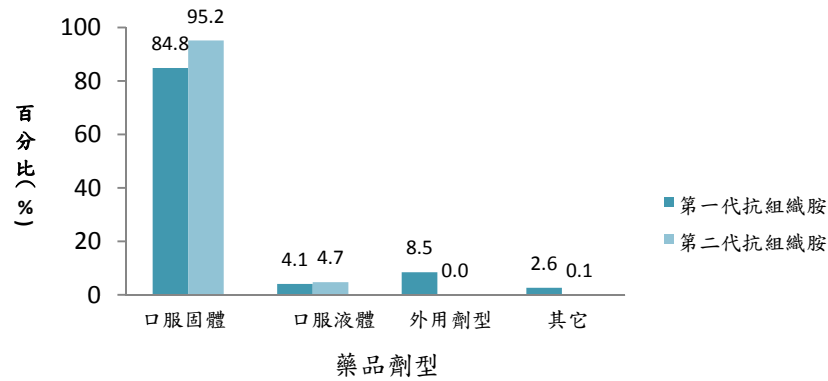


圖 5-48 抗組織胺於 6~12 歲蕁麻疹及異位性皮膚炎診斷者之使用分布：依藥品劑型別

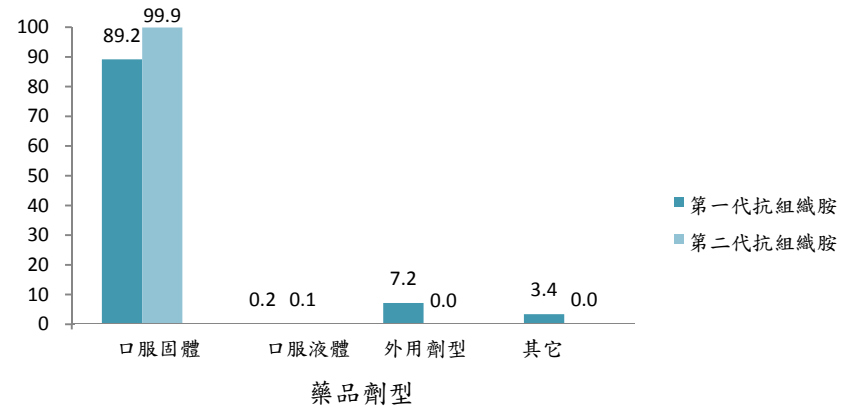


圖 5-49 抗組織胺於 12 歲以上蕁麻疹及異位性皮膚炎診斷者之使用分布：依藥品劑型別

十四、抗組織胺於動暈症診斷者使用人次情況

在 1826660 抗組織胺使用人次中，有 429 使用人次於動暈症診斷者，第一代抗組織胺佔 86.0%，其中 92.1% 為口服固體劑型，1.9% 為口服液體劑型，第二代抗組織胺佔 13.99%，亦是口服固體劑型使用比例較高（98.3%）。第二代抗組織胺以 loratadine(5.4%) 及 fexofenadine(3.0%) 使用人次居多，第一代以 flunarizine(24.5%)、meclizine（16.6%）、diphenhydramine（6.5%）及 chlorpheniramine（6.3%）等藥品為主（圖 5-51）。

依年齡層別來看，2 歲以下兒童沒有使用抗組織胺於動暈症，其餘年齡層皆是以使用第一代抗組織胺為主，6 歲以上兒童使用第二代抗組織胺有相對較高比例（圖 5-50）。依藥品劑型別來看，各年齡層主要以口服劑型為主，年齡層越大使用口服固體劑型比例越高，口服液體劑型則有相反之趨勢（表 5-8、圖 5-52、圖 5-53 及圖 5-54）。

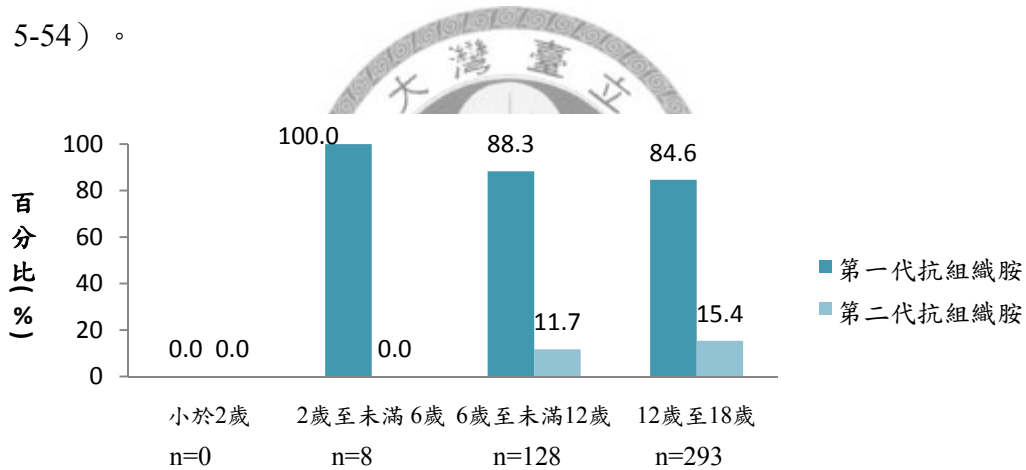


圖 5-50 抗組織胺於動暈症診斷者之使用分布：依年齡層別

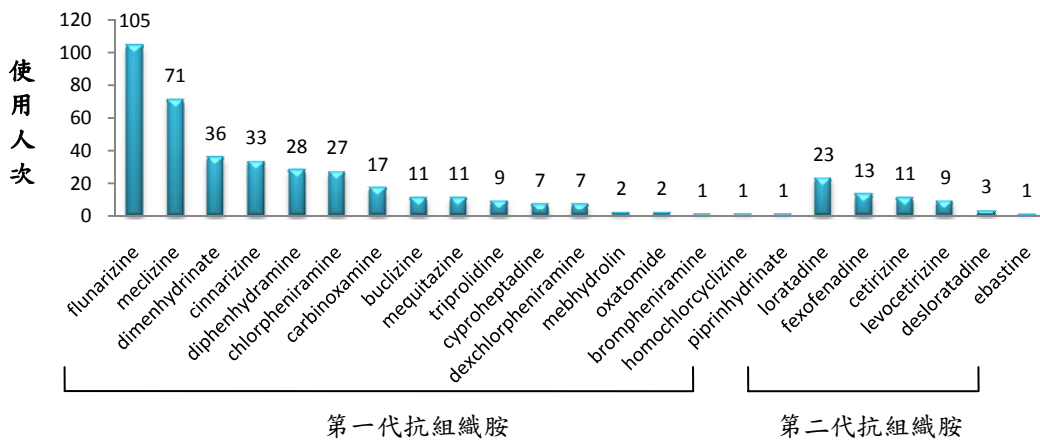


圖 5-51 抗組織胺於動暈症診斷者之使用人次分布：依藥品別

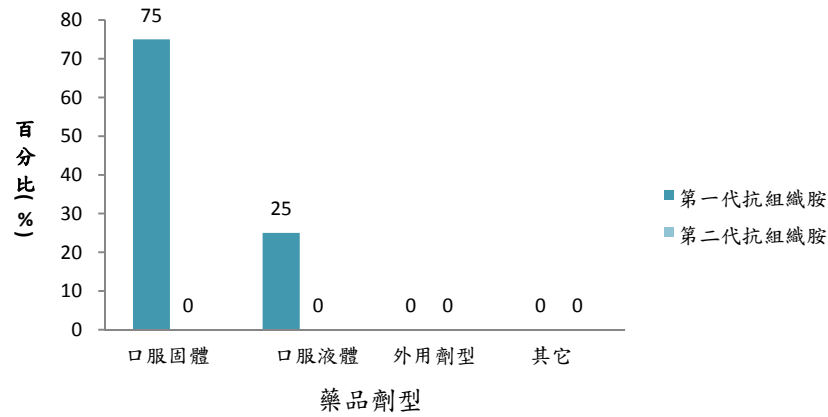


圖 5-52 抗組織胺於 2~6 歲動暈症診斷者之使用分布：依藥品劑型別

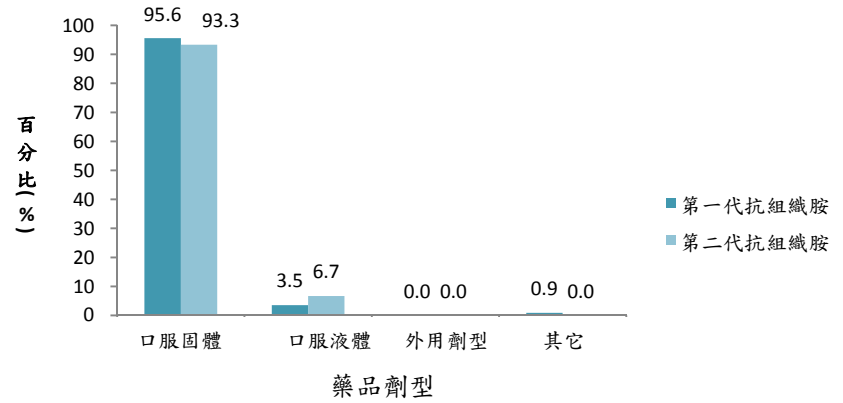


圖 5-53 抗組織胺於 6~12 歲動暈症診斷者之使用分布：依藥品劑型別

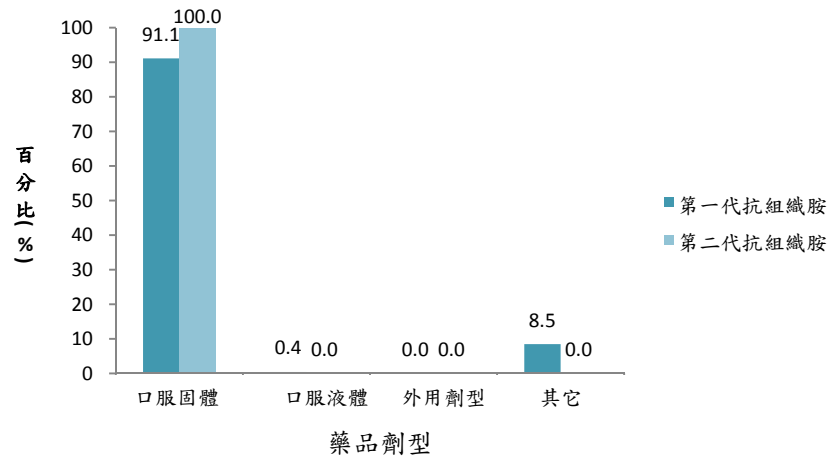


圖 5-54 抗組織胺於 12 歲以上動暈症診斷者之使用分布：依藥品劑型別

表 5-8 抗組織胺劑型於各診斷者使用分布：依年齡層別

變項名稱	未滿 2 歲		2 歲至未滿 6 歲				6 歲至未滿 12 歲				12 歲至 18 歲					
	1-gen 人次	(%)	2-gen 人次	(%)	1-gen 人次	(%)	2-gen 人次	(%)	1-gen 人次	(%)	2-gen 人次	(%)	1-gen 人次	(%)	2-gen 人次	(%)
過敏性鼻炎(76849 人次)																
藥品劑型																
口服固體劑型	690	(48.90)	94	(23.98)	10944	(58.83)	4089	(55.17)	12951	(79.06)	13055	(92.43)	6842	(94.05)	11203	(99.58)
口服液體劑型	707	(50.11)	298	(76.02)	7486	(40.24)	3280	(44.25)	3212	(19.61)	960	(6.80)	338	(4.65)	15	(0.13)
鼻噴劑型	0	(0.00)	0	(0.00)	23	(0.12)	4	(0.05)	28	(0.17)	49	(0.35)	15	(0.20)	22	(0.20)
其它	14	(0.99)	0	(0.00)	151	(0.81)	39	(0.53)	190	(1.16)	60	(0.42)	80	(1.10)	10	(0.09)
過敏性結膜炎(6639 人次)																
藥品劑型																
口服固體劑型	6	(22.22)	0	(0.00)	100	(16.45)	19	(3.54)	256	(13.03)	154	(8.92)	143	(13.55)	117	(16.76)
口服液體劑型	3	(11.11)	0	(0.00)	38	(6.25)	19	(3.54)	16	(0.81)	15	(0.87)	0	(0.00)	1	(0.14)
眼用劑型	17	(62.96)	22	(100.00)	469	(77.14)	499	(92.92)	1691	(86.06)	1558	(90.21)	912	(86.45)	580	(83.10)
其它	6	(3.71)	0	(0.00)	1	(0.16)	0	(0.00)	2	(0.10)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
急性上呼吸道感染(145473 人次)																
藥品劑型																
口服固體劑型	5292	(78.16)	152	(59.61)	43451	(79.33)	2655	(84.31)	38536	(87.67)	5763	(96.82)	23745	(96.85)	6080	(99.74)
口服液體劑型	1457	(21.51)	103	(40.39)	11277	(20.59)	491	(15.59)	5381	(12.24)	188	(3.16)	729	(2.97)	16	(0.26)
外用劑型	20	(0.30)	0	(0.00)	40	(0.07)	3	(0.10)	29	(0.07)	1	(0.02)	12	(0.05)	0	(0.00)
針劑	2	(0.03)	0	(0.00)	7	(0.01)	0	(0.00)	12	(0.03)	0	(0.00)	31	(0.13)	0	(0.00)
中耳炎(32698 人次)																
藥品劑型																
口服固體劑型	1345	(66.72)	68	(56.67)	12095	(70.88)	1110	(71.94)	6495	(84.82)	1344	(93.27)	2016	(97.91)	798	(100.00)
口服液體劑型	669	(33.18)	52	(43.33)	4943	(28.97)	431	(27.93)	1156	(15.10)	96	(6.66)	36	(1.75)	0	(0.00)
外用劑型	2	(0.10)	0	(0.00)	22	(0.13)	2	(0.13)	5	(0.07)	1	(0.07)	3	(0.15)	0	(0.00)
針劑	0	(0.00)	0	(0.00)	4	(0.02)	0	(0.00)	1	(0.01)	0	(0.00)	4	(0.19)	0	(0.00)

變項名稱	未滿 2 歲		2 歲至未滿 6 歲				6 歲至未滿 12 歲				12 歲至 18 歲					
	1-gen 人次	(%)	2-gen 人次	(%)	1-gen 人次	(%)	2-gen 人次	(%)	1-gen 人次	(%)	2-gen 人次	(%)	1-gen 人次	(%)	2-gen 人次	(%)
氣喘(43760 人次)																
藥品劑型																
口服固體劑型	654	(66.19)	36	(33.64)	11149	(62.49)	2461	(60.00)	8684	(76.85)	5547	(93.29)	1567	(88.78)	1707	(99.71)
口服液體劑型	334	(33.81)	70	(65.42)	6586	(36.92)	1616	(39.40)	2545	(22.52)	379	(6.37)	170	(9.63)	0	(0.00)
外用劑型	0	(0.00)	1	(0.94)	91	(0.51)	25	(0.60)	62	(0.55)	20	(0.34)	9	(0.51)	5	(0.29)
針劑	0	(0.00)	0	(0.00)	14	(0.08)	0	(0.00)	9	(0.08)	0	(0.00)	19	(1.08)	0	(0.00)
蕁麻疹、異位性皮膚炎(73793 人次)																
藥品劑型																
口服固體劑型	1965	(60.44)	148	(48.52)	12557	(71.73)	1495	(69.53)	17548	(84.84)	4135	(95.17)	17127	(89.19)	6342	(99.89)
口服液體劑型	957	(29.44)	157	(51.48)	3112	(17.77)	652	(30.33)	839	(4.06)	206	(4.74)	46	(0.24)	5	(0.08)
外用劑型	295	(9.07)	0	(0.00)	1453	(8.30)	0	(0.00)	1749	(8.46)	0	(0.00)	1377	(7.17)	0	(0.00)
其他	34	(1.05)	0	(0.00)	386	(2.20)	3	(0.14)	547	(2.64)	4	(0.09)	652	(3.40)	2	(0.03)
動暈症 (429 人次)																
藥品劑型																
口服固體劑型	0	(0.00)	0	(0.00)	6	(75.00)	0	(0.00)	108	(95.58)	14	(93.33)	226	(91.13)	45	(100.00)
口服液體劑型	0	(0.00)	0	(0.00)	2	(25.00)	0	(0.00)	4	(3.54)	1	(6.67)	1	(0.40)	0	(0.00)
外用劑型	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
其他	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.88)	0	(0.00)	21	(8.47)	0	(0.00)

十五、抗組織胺重複用藥處方分析

在 1323084 張抗組織胺處方中，其中 411822 張處方為抗組織胺重複用藥處方，佔 31.13% (表 5-9)，依就醫科別來看，小兒科、皮膚科及不分科之抗組織胺重複用藥處方相對比例較高，眼科、其他科別及精神神經科抗組織胺重複用藥處方數比例較低 (圖 5-55)。依醫療院所層級別來看，抗組織胺重複藥品處方數相對比例較高為基層醫療院所、地區醫院及區域醫院，醫學中心及特約藥局相對比例較低 (圖 5-56)。

抗組織胺重複用藥處方中，重複筆數最高為每張處方中含 6 筆抗組織胺，重複筆數為 2 者中，以小兒科 (44.77%) 及耳鼻喉科所佔比例最高，重複筆數 3、4 及 5 中，皆以小兒科及家醫科分布較高，開出重複筆數為 6 之處方皆為家醫科 (n=3)。依醫院層級別來看，各種重複抗組織胺筆數皆以基層醫療院所和特約藥局所佔比例最高，基層醫療院所約佔各種重複筆數六至七成左右，於重複筆數為 6 之處方中，有 2 張處方為特約藥局調劑，基層醫療院所為 1 張 (表 5-10)。

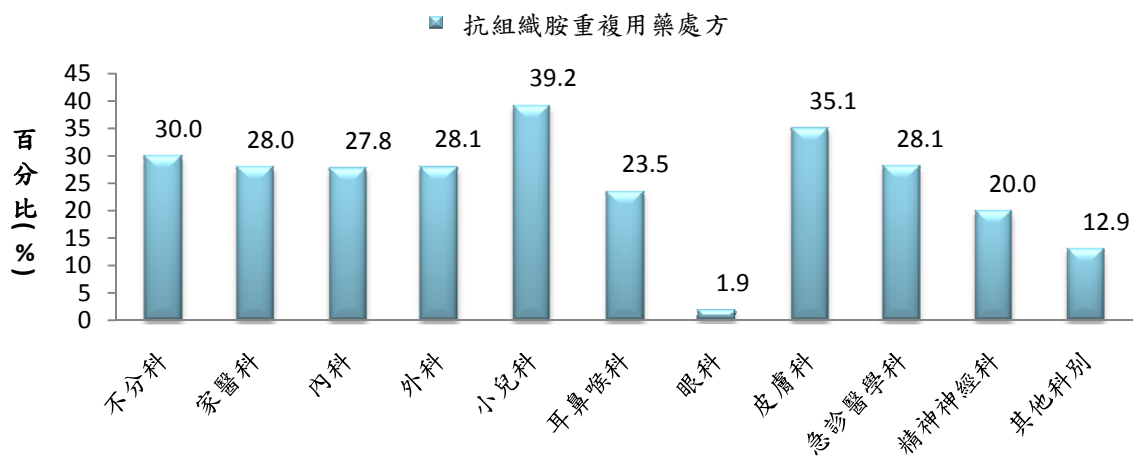


圖 5-55 就醫科別之抗組織胺重複藥品處方數分布比例

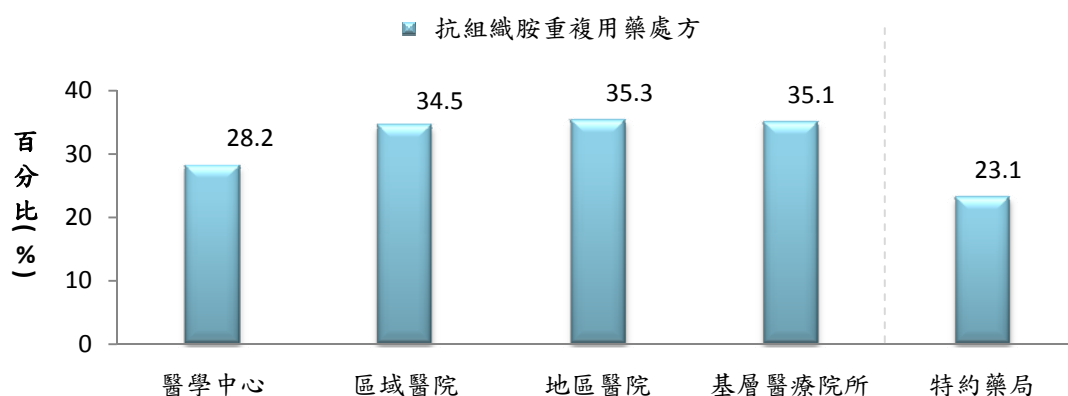


圖 5-56 醫療院所層級之抗組織胺重複藥品處方數分布比例

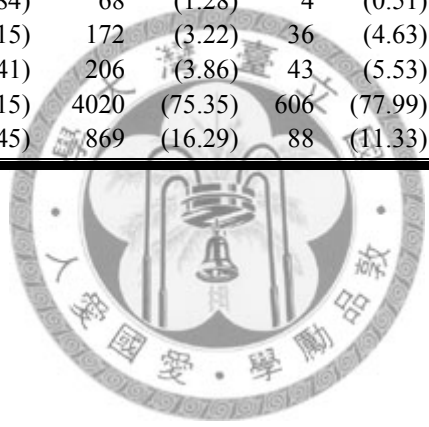
表 5-9 抗組織胺重複藥品處方分布

變項名稱	沒有抗組織胺重複處方 (n=911262)		抗組織胺重複處方 (n=411822)		p-value*
	處方數	(%)	處方數	%	
就醫科別					<0.0001
家醫科	195882	(21.50)	75985	(18.45)	
內科	90323	(9.91)	34836	(8.46)	
外科	6812	(0.75)	2662	(0.65)	
小兒科	311201	(34.15)	200455	(48.68)	
耳鼻喉科	262962	(28.86)	80857	(19.63)	
眼科	8061	(0.88)	158	(0.04)	
皮膚科	18697	(2.05)	10090	(2.45)	
急診醫學科	9044	(0.99)	3542	(0.86)	
精神神經科	1199	(0.13)	300	(0.07)	
其它科別	343	(0.04)	51	(0.01)	
不分科	6738	(0.74)	2886	(0.70)	
醫療院所層級					<0.0001
醫學中心	21131	(2.32)	8288	(2.01)	
區域醫院	32655	(3.58)	17161	(4.17)	
地區醫院	31112	(3.41)	16962	(4.12)	
基層醫療單位	503998	(55.31)	272352	(66.13)	
特約藥局	322366	(35.38)	97059	(23.57)	

*Chi-square test：分析比較抗組織胺重複藥品處方於就醫科別及醫療院所層級分布差異

表 5-10 抗組織胺單張處方重複筆數於就醫科別及醫療院所層級分布

重複抗組織胺 筆數	2		3		4		5		6	
	處方數 ()		處方數 ()		處方數 ()		處方數 ()		處方數 ()	
總處方數	26103		5335		777		44		3	
就醫科別										
不分科	177	(0.68)	34	(0.64)	9	(1.16)	0	(0.00)	0	(0.00)
家醫科	5018	(19.22)	997	(18.69)	160	(20.59)	16	(36.36)	3	(100.00)
內科	2289	(8.77)	394	(7.39)	53	(6.82)	1	(2.27)	0	(0.00)
外科	146	(0.56)	37	(0.69)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
小兒科	11686	(44.77)	2994	(56.12)	455	(58.56)	17	(38.64)	0	(0.00)
耳鼻喉科	5726	(21.94)	704	(13.2)	80	(10.3)	8	(18.18)	0	(0.00)
眼科	16	(0.06)	2	(0.04)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
皮膚科	794	(3.04)	144	(2.7)	15	(1.93)	1	(2.27)	0	(0.00)
精神神經科	239	(0.92)	28	(0.52)	5	(0.64)	1	(2.27)	0	(0.00)
急診醫學科	10	(0.04)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
其他科別	2	(0.01)	1	(0.02)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
醫療院所層級										
醫學中心	479	(1.84)	68	(1.28)	4	(0.51)	1	(2.27)	0	(0.00)
區域醫院	1084	(4.15)	172	(3.22)	36	(4.63)	4	(9.09)	0	(0.00)
地區醫院	1152	(4.41)	206	(3.86)	43	(5.53)	0	(0.00)	0	(0.00)
基層院所	16744	(64.15)	4020	(75.35)	606	(77.99)	28	(63.64)	1	(33.33)
特約藥局	6644	(25.45)	869	(16.29)	88	(11.33)	11	(25)	2	(66.67)



十六、醫療人員相關變項之抗組織胺分布情況

抗組織胺之開方者特性主要以男性醫師為主，醫師平均年齡約為 44.9 ± 8.2 歲，執照年資約為 6.5 ± 7.0 年，專科年資為 3.0 ± 3.2 年，專科別以小兒科、耳鼻喉科、家醫科及內科為主，和病人就醫科別分布情況類似。

表 5-11 抗組織胺於醫療人員相關變項

變項名稱	第一代抗組織胺		第二代抗組織胺		mean \pm SD	mean \pm SD	p-value*
	使用人次	(%)	使用人次	(%)			
醫師性別							<0.0001
男性	1425116	(89.45)			206257	(88.59)	
女性	168000	(10.55)			26570	(11.41)	
醫師年齡 (a)			45.0 \pm 8.2			44.0 \pm 7.6	<0.0001
22 < a < 40	455980	(28.65)	36.2 \pm 2.5	75696	(32.53)	36.0 \pm 2.6	<0.0001
40 \leq a < 60	1066790	(67.02)	47.3 \pm 4.9	151241	(65.00)	47.1 \pm 4.9	<0.0001
60 \leq a < 90	68935	(4.33)	67.1 \pm 6.5	5745	(2.47)	65.8 \pm 6.4	<0.0001
執照年資 (b)			6.6 \pm 6.8			5.8 \pm 8.0	<0.0001
b < 5	797492	(50.04)	2.1 \pm 5.5	128769	(55.29)	2.0 \pm 8.2	<0.0001
5 \leq b < 10	364895	(22.89)	7.4 \pm 1.5	53017	(22.77)	7.4 \pm 1.5	<0.0001
10 \leq b	431394	(27.07)	14.3 \pm 4.2	51093	(21.94)	13.9 \pm 4.3	<0.0001
專科年資 (c)			3.0 \pm 3.2			3.0 \pm 3.2	0.0007
c < 5	1252916	(78.61)	1.6 \pm 1.9	181481	(77.93)	1.6 \pm 1.8	0.1747
5 \leq c < 10	320970	(20.14)	7.5 \pm 1.4	49024	(21.05)	7.5 \pm 1.4	<0.0001
10 \leq c	19895	(1.25)	14.1 \pm 2.6	2374	(1.02)	13.7 \pm 2.6	<0.0001
專科別							<0.0001 [†]
家醫科	154130	(9.67)		19528	(8.39)		
內科	126890	(7.96)		16387	(7.04)		
外科	85543	(5.37)		8613	(3.70)		
小兒科	756935	(47.49)		111886	(48.04)		
耳鼻喉科	323662	(20.31)		50012	(21.48)		
眼科	5767	(0.36)		3526	(1.51)		
皮膚科	27409	(1.72)		7162	(3.08)		
急診醫學科	10002	(0.63)		2163	(0.93)		
精神神經科	7396	(0.46)		1247	(0.54)		
不分科	69188	(4.34)		8026	(3.45)		
其它科別	26859	(1.69)		4329	(1.86)		

*ANOVA

†Chi-square test

第二節 兒童抗組織胺用藥安全分析

一、基本資料描述分析

依本研究之納入及排除條件篩選，2007年共有205841位18歲以下兒童，排除一個禮拜前曾用過抗組織胺及抗組織胺劑量無法辨識之群體15216位，最後符合條件的群體為190625人，再隨機抽樣約1/10人數得19000人做為抽樣群體，原始資料及抽樣後群體特性分布之平均年齡及人數分布比例均類似，以下皆以此19000人做資料描述及分析（表5-12）。

（一）抗組織胺劑量描述

本研究之抽樣群體平均年齡為 10.7 ± 5.0 歲，抗組織胺使用人次為143470，平均每一抗組織胺使用天數為 3.6 ± 3.3 天，第二代抗組織胺平均使用天數較常為 5.5 ± 6.7 天；抗組織胺平均使用日劑量為 1.3 ± 1.0 DDD，第二代抗組織胺平均使用日劑量較高為 1.8 ± 0.0 DDD（表5-13）。

依就醫科別來看，小兒科之抗組織胺日劑量較高（ 1.4 ± 0.8 DDD），其中之基層醫療院所使用量最高（ 1.4 ± 0.9 DDD），其次為耳鼻喉科，使用日劑量為 1.2 ± 0.7 DDD，其中之區域醫院及基層醫療院所使用日劑量較高，其他科別之就醫科別使用抗組織胺日劑量較低（ 1.1 ± 0.6 DDD），各科別間、醫療院所層級間皆達顯著差異（表5-14）。

（二）藥品品項數描述

依就醫科別來看，單張處方藥品品項數在小兒科較高（ 4.0 ± 0.8 項/處方），其中之地區醫院之單張處方藥品品項數最多（ 5.0 ± 1.9 項/處方），其次為耳鼻喉科，平均一張處方品項數為 3.69 ± 1.50 項/處方，其中之基層醫療院所之單張處方藥品品項數最多（ 4.1 ± 1.4 項/處方），其它就醫科別藥品品項數較小，為 2.1 ± 1.7 項/處方。各科別間、醫療院所層級間皆達顯著差異（表5-15）。

表 5-12 年齡及性別分布

	原始資料 (n=190625)			抽樣資料 (n=19000)		
	人數	(%)	mean ± SD	人數	(%)	mean ± SD
性別						
男性	98104	(51.46)		9685	(50.97)	
女性	92521	(48.54)		9315	(49.03)	
年齡 (a, 年歲)			10.7 ± 5.0			10.7 ± 5.0
a < 2	7034	(3.69)	1.4 ± 0.5	682	(3.59)	1.4 ± 0.5
男性	3312	(1.74)		342	(1.80)	
女性	3722	(1.95)		340	(1.79)	
2 ≤ a < 6	33486	(17.57)	4.1 ± 1.2	3339	(17.57)	4.1 ± 1.2
男性	17387	(9.12)		1688	(8.88)	
女性	16099	(8.45)		1651	(8.69)	
6 ≤ a < 12	67294	(35.30)	9.1 ± 1.7	6678	(35.15)	9.1 ± 1.7
男性	35048	(18.39)		3370	(17.74)	
女性	32246	(16.92)		3308	(17.41)	
12 ≤ a < 19	82811	(43.44)	15.5 ± 2.0	8301	(43.69)	15.5 ± 2.0
男性	42357	(22.22)		4285	(22.55)	
女性	40454	(21.22)		4016	(21.14)	

表 5-13 各代抗組織胺使用情況

	第一代抗組織胺	第二代抗組織胺	p-value*
使用人次	124791	18679	<0.0001
平均使用天數	3.3 ± 2.2	5.5 ± 6.7	<0.0001
平均使用日劑量 (DDD [†])	1.22 ± 0.00	1.79 ± 0.01	<0.0001
未滿 6 歲 (n=51382)	1.33 ± 0.00	2.25 ± 0.01	<0.0001
6 歲至未滿 12 歲 (n=37978)	1.13 ± 0.00	1.81 ± 0.01	<0.0001
12 歲至 18 歲 (n=25655)	0.80 ± 0.00	1.29 ± 0.01	<0.0001

* T test

†DDD: defined daily dose

表 5-14 抗組織胺日劑量於就醫科別及醫療院所層級之分布

平均每張處方箋之抗組織胺平均日劑量 (單位: DDD)																	
就醫科別		家醫科			內科			小兒科			耳鼻喉科			其他科別			*p-value
醫療院所層級	合計處方數	處方數	mean	SD	處方數	mean	SD	處方數	mean	SD	處方數	mean	SD	處方數	mean	SD	
醫學中心	1224	15	1.20	0.43	30	1.16	0.61	726	1.32	0.75	146	1.10	0.39	307	1.21	0.49	0.0011
區域醫院	2726	65	1.07	0.41	112	1.11	0.50	1885	1.29	0.58	252	1.27	0.50	412	1.20	0.52	<0.0001
地區醫院	3095	128	1.20	0.69	577	1.08	0.55	1854	1.30	0.69	264	1.16	0.68	272	1.09	0.51	<0.0001
基層醫療院所	58682	14351	1.14	0.72	6613	1.09	0.65	20317	1.41	0.92	14479	1.26	0.80	2922	1.12	0.64	<0.0001
特約藥局	32127	6849	1.17	0.59	2456	1.13	0.64	10059	1.33	0.68	11564	1.19	0.67	1199	1.10	0.55	<0.0001
total	97854	21408	1.15	0.68	9788	1.10	0.64	34841	1.38	0.83	26705	1.23	0.74	5112	1.12	0.60	<0.0001

*ANOVA

表 5-15 單張處方藥品品項數於就醫科別及醫療院所層級之分布

平均一張處方品項數																	
就醫科別		家醫科			內科			小兒科			耳鼻喉科			其他科別			*p-value
醫療院所層級	合計處方數	處方數	mean	SD	處方數	mean	SD	處方數	mean	SD	處方數	mean	SD	處方數	mean	SD	
醫學中心	2028	15	3.67	0.98	35	3.23	1.65	1274	4.31	1.73	191	3.03	1.32	513	4.81	1.98	< 0.0001
區域醫院	3917	80	4.18	1.57	124	3.89	1.88	2797	4.80	1.88	297	3.49	1.59	619	4.60	1.82	< 0.0001
地區醫院	3934	144	4.27	1.48	640	4.54	1.64	2533	5.04	1.93	302	3.89	1.44	315	4.15	1.76	< 0.0001
基層醫療院所	61337	14914	4.18	1.50	7035	4.19	1.56	21664	4.47	1.62	14906	4.11	1.44	2818	3.77	1.48	< 0.0001
特約藥局	33834	7176	3.32	1.41	2534	3.47	1.32	10959	3.92	1.64	11989	3.80	1.43	1176	3.05	1.49	< 0.0001
total	105050	22329	3.50	1.59	10368	3.53	1.60	39227	3.98	1.79	27685	3.69	1.50	5441	2.06	1.37	< 0.0001

*ANOVA

由於事件間性質不同，因此將這 19000 人依其條件再做篩選。在失眠、癲癇、意識改變及精神異常等事件中，排除 2006 年有診斷過精神及神經疾病的群體，最後得研究群體 A 18667 人；動作不正常事件除了排除 2006 年有診斷過精神、神經疾病的群體之外，於 2007 年曾服用過抗癲癇藥品及就醫科別有神經科記錄也予以排除，最後得研究群體 B 18040 人；在心律不整事件中，排除 2006 年有診斷過心臟疾病的群體及 2007 年有心臟疾病診斷（除了心律不整之診斷碼外），最後得研究群體 C 18842 人（圖 5-57）。抽樣後事件數與原始資料事件數比較參見表 5-16，抽樣資料之事件數約為原始資料事件數的 1/10，在抽樣群體之失眠、動作不正常事件其抽樣比例略高。

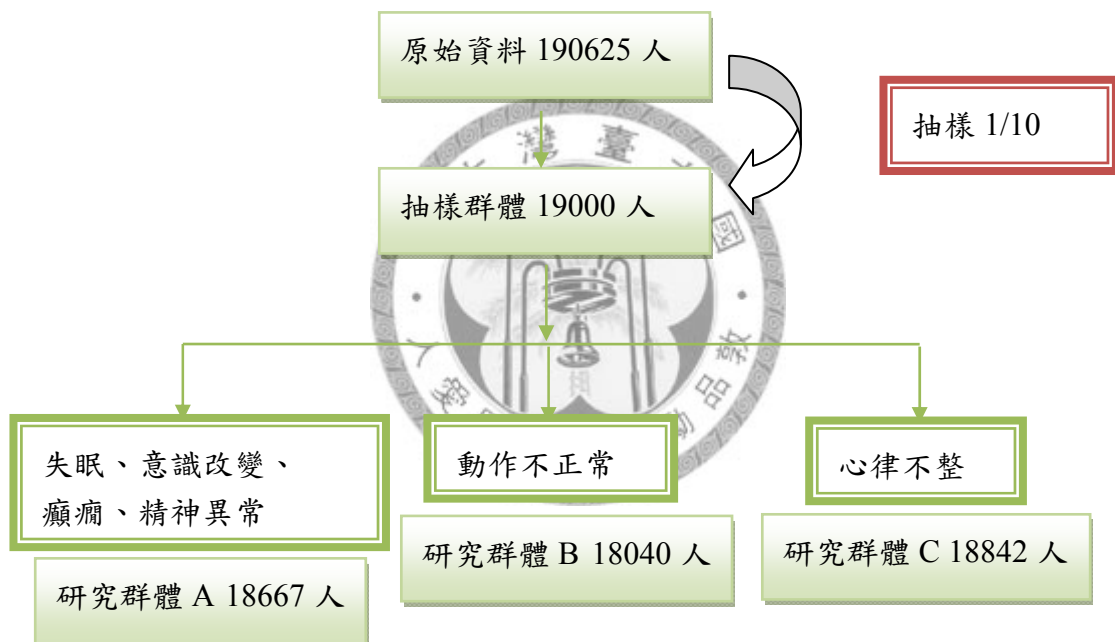


圖 5-57 研究群體篩選結果

表 5-16 原始資料與抽樣資料事件比例對照

	失眠	動作不正常	精神異常	癲癇	意識改變	心律不整
	(事件人數/總人數)					
原始資料	175/186983	981/180466	22/186983	449/186983	4304/186983	267/190583
抽樣資料	25/18667	104/18040	1/18667	44/18667	420/18667	24/18842

表 5-17 抽樣群體與各研究群體間年齡及性別分布

	抽樣群體	研究群體 A	研究群體 B	研究群體 C
總人數	19000	18667	18040	18842
年齡 (year)				
mean (SD)	10.7 (5.00)	10.7 (5.00)	10.7 (5.00)	10.7 (5.00)
range	0-18.99	0-18.99	0-18.99	0-18.99
年齡層別 no. (%)				
2 < age	682 (3.59)	665 (3.56)	643 (3.51)	675 (3.58)
2 ≤ age < 6	3339 (17.57)	3299 (17.67)	3168 (17.56)	3318 (17.61)
6 ≤ age < 12	6678 (35.15)	6546 (35.07)	6364 (35.23)	6649 (35.29)
12 ≤ age < 19	8301 (43.69)	8157 (43.70)	7865 (43.60)	8200 (43.52)
性別				
男性 (%)	9685 (50.97)	9105 (48.78)	9138 (50.65)	9618 (51.05)



二、神經及精神方面之研究指標結果分析

(一) 失眠事件

事件發生前 3 日內曾使用抗組織胺之人數為 10717，最後共有 25 人發生失眠事件，發生事件前 3 日內有使用抗組織胺有 14 人 (Event-antihistamine 組)，失眠事件之發生率為 0.13%，其抗組織胺使用人次為 14，併用藥品 decongestants 使用人次有 8；事件發生前 3 日內未使用抗組織胺 (Event-non-antihistamine 組) 有 13 人，平均年齡較大為 14.9 歲 (表 5-18)。

在單變項分析結果中，使用第一代抗組織胺、抗組織胺日劑量、decongestants 及第一代抗組織胺併用 decongestants 皆為失眠事件之正相關因子，其中 decongestants 及第一代抗組織胺併用 decongestants 均未達顯著差異。以 stepwise selection 分析結果發現，在控制其他變因下，使用第一代抗組織胺為失眠事件正相關因子，hazard ratio 為 3.72 (95% CI = 1.21-11.44, $p = 0.022$)，使用第一代抗組織胺液體複方劑型相對於未使用者發生事件之 hazard ratio 為 4.17 (95% CI = 1.09-16.00, $p = 0.0377$)，病人年齡及就醫科別為不分科亦為失眠事件正相關因子，皆達顯著差異 (表 5-19)。

表 5-18 使用抗組織胺群體與未使用群體之比較：失眠事件

	Event-antihistamine (n=14 人)	Event-non-antihistamine (n=11 人)	<i>p</i> -value
平均年齡 (range)	13.2 (5.3~17.8)	15.0 (8.0~18.6)	0.4898
抗組織胺 (人次)	14	--	
平均使用日劑量 (DDD)	1.4 ± 1.0	--	
第一代抗組織胺 (n=13)	1.5 ± 1.1	--	
未滿 6 歲 (n=2)	3.5 ± 0.6	--	
6 歲至未滿 12 歲 (n=2)	1.2 ± 1.2	--	
12 歲至 18 歲 (n=9)	1.1 ± 0.5	--	
第二代抗組織胺 (n=1)	1.0 ± .	--	
12 歲至 18 歲 (n=1)	1.0 ± .	--	
Terfenadine, astemizole	--	--	
平均使用天數	2.8 ± 0.4	--	
第一代抗組織胺 (n=13)	2.8 ± 0.4	--	
第二代抗組織胺 (n=1)	3.0 ± .	--	
Terfenadine, astemizole	--	--	
併用藥品(人次)			
Decongestants	8	--	

Event-antihistamine：事件發生前 3 日內有使用抗組織胺；event-non-antihistamine：事件發生前 3 日內未使用抗組織胺

表 5-19 Time-dependent Cox's proportional hazard model 分析結果-失眠事件

variable	變項解釋	Parameter Estimate	Standard Error	Chi- Square	Hazard Ratio	95% CI	P-value
Univariate analysis							
Sedation	第一代抗組織胺	1.1771	0.5544	4.5084	3.24	1.10-9.62	0.0337
Secon	第二代抗組織胺	-0.5093	1.0305	0.2442	0.60	0.08-4.53	0.6212
Terast	Terfenadine, astemizole	-10.0015	1153.0000	0.0001	0.00	0-.	0.9931
N_ddd	抗組織胺日劑量	0.2529	0.1247	4.1130	1.29	1.01-1.64	0.0426
Na_ddd	抗組織胺累積劑量	-7.1892	1535.0000	0.0000	0.00	0-.	0.9963
Epi	decongestant	0.2640	0.1226	4.6354	2.16	0.85-5.50	0.1081
One_epi	第一代抗組織胺 + decongestant	0.7679	0.4779	2.5816	2.13	0.81-5.56	0.1240
Stepwise variable selection result							
Age	病人年齡	0.2175	0.0593	13.4630	1.24	1.11- 1.40	0.0002
Sedation	第一代抗組織胺	1.3132	0.5734	5.2455	3.72	1.21-11.44	0.0220
Func_non	就醫科別不分科	1.5020	0.7509	4.0014	4.10	1.03-19.57	0.0455
One_liq_multi	第一代抗組織胺液 體複方劑型	1.4279	0.6869	4.3207	4.17	1.09-16.00	0.0377

The goodness-of-fit (GOF) measure, *adjusted generalized R*² = 0.0712, indicated a fair fit because the value of that measure is usually low. The covariates considered in the *stepwise* variable selection procedure with the significance level for entry (SLE) and the significance level for stay (SLS) set to 0.15 during the regression analysis were age, a_sex, dep, antipark, cnsti, stero, htn, statin, atmari, epi, func_four, func_two, func_ear, func_eye, func_derm, func_one, func_er, func_nerv, func_three, func_non, func_other, case_gen, case_er, case_long, hosp_cent, hosp_reg, hosp_local, hosp_base, hosp_phar, linc, init, age_per, again, off, multi, d_one, d_four, d_item, item, sedation, second, terast, n_ddd, na_ddd, one_n_ddd, two_n_ddd, terast_n_ddd, one_na_ddd, two_na_ddd, terast_na_ddd, one_solid_multi, two_solid_multi, terast_solid_multi, one_liq_multi, two_liq_multi, terast_liq_multi. Model-fitting techniques for *regression diagnostics* (e.g., check for multicollinearity) were used to assure the quality of analysis result.

(二) 動作不正常事件

事件發生前 3 日內曾使用抗組織胺之人次為 10685，最後共有 104 人發生動作不正常事件，發生事件前 3 日內有使用抗組織胺有 54 人 (Event-antihistamine 組)，動作不正常事件之發生率為 0.5%，其抗組織胺使用人次為 57，併用藥品使用較多為 decongestants 及 β -agonists，使用人次分別為 25 及 15；事件發生前 3 日內未使用抗組織胺 (Event-non-antihistamine 組) 有 50 人，平均年齡較大為 12.4 歲，併用藥品 decongestants 及 β -agonists 使用人次皆為 1 (表 5-20)。

在單變項分析中，第一代抗組織胺、第二代抗組織胺及抗組織胺日劑量都顯示為動作不正常事件之正相關因子，第二代抗組織胺未達顯著差異。以 stepwise selection 分析結果發現，在控制其它變因下，使用第一代抗組織胺為動作不正常事件正相關因子，hazard ratio 為 9.56 (95% CI = 4.72-19.38, $p < 0.0001$)，併用藥品 β -agonists 也為此事件之正相關因子，hazard ratio 為 2.76 (95% CI = 1.46-5.21, $p = 0.0017$)，病人年齡及就醫科別眼科、皮膚科為動作不正常事件正相關因子，均達顯著差異 (表 5-21)。

表 5-20 使用抗組織胺群體與未使用群體之比較：動作不正常事件

	Event-antihistamine (n=54 人)	Event-non-antihistamine (n=50 人)	p-value
平均年齡 (range)	11.3 (3.2~18.9)	12.4 (1.2~18.9)	0.4656
抗組織胺 (人次)	57	--	
平均使用日劑量 (DDD)	1.2 \pm 0.5	--	
第一代抗組織胺 (n=48)	1.1 \pm 0.5	--	
未滿 6 歲 (n=6)	1.3 \pm 0.7	--	
6 歲至未滿 12 歲 (n=21)	1.2 \pm 0.5	--	
12 歲至 18 歲 (n=21)	1.0 \pm 0.5	--	
第二代抗組織胺 (n=9)	1.7 \pm 0.5	--	
未滿 6 歲 (n=1)	2.3 \pm .	--	
6 歲至 18 歲 (n=4)	1.6 \pm 0.6	--	
12 歲至 18 歲 (n=4)	1.7 \pm 0.4	--	
Terfenadine, astemizole	--	--	
平均使用天數	6.6 \pm 8.7	--	
第一代抗組織胺 (n=48)	4.6 \pm 5.4	--	
第二代抗組織胺 (n=9)	9.4 \pm 9.0	--	
併用藥品(人次)			
Decongestants	25	1	
Anticholinergic agents	2	--	
Theophylline	5	--	
Metoclopramide	--	1	
β -agonists	15	1	

Event-antihistamine：事件發生前 3 日內有使用抗組織胺；Event-non-antihistamine：發生事件前 3 日內未使用抗組織胺

表 5-21 Time-dependent Cox's proportional hazard model 分析結果-動作不正常事件

variable	變項解釋	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Hazard Ratio	95% CI	P-value
Univariate analysis							
Sedation	第一代抗組織胺	1.8111	0.3437	27.7737	6.12	3.12-11.10	<0.0001
Secon	第二代抗組織胺	0.6469	0.3633	3.1707	1.91	0.94-3.89	0.0750
Terast	Terfenadine, astemizole	-10.0016	628.0216	0.0003	0.00	0-	0.9873
N_ddd	抗組織胺日劑量	0.3605	0.0677	28.3740	1.43	1.26-1.64	<0.0001
Na_ddd	抗組織胺累積劑量	-8.5044	1035.000	0.0001	0.00	0-	0.9934
Stepwise variable selection result							
Age	病人年齡	0.0682	0.02712	6.3296	1.07	1.02-1.13	0.0119
Sedation	第一代抗組織胺	2.2579	0.36040	39.2492	9.56	4.72-19.38	<0.0001
Ba	β -agonists	1.0160	0.32378	9.8460	2.76	1.46-5.21	0.0017
Func_eye	就醫科別眼科	1.4908	0.47130	10.0051	4.44	1.76-11.18	0.0016
Func_derm	就醫科別皮膚科	1.9933	0.34475	33.4295	7.34	3.73-14.43	<0.0001

The goodness-of-fit (GOF) measure, *adjusted generalized R*² = 0.0625, indicated a fair fit because the value of that measure is usually low. The covariates considered in the *stepwise* variable selection procedure with the significance level for entry (SLE) and the significance level for stay (SLS) set to 0.15 during the regression analysis were age, a_sex, psy, dep, antipark, meto, atcho, cnsti, heart, ba, atmari, cyo, theo, epi, func_four, func_two, func_ear, func_eye, func_derm, func_one, func_er, func_three, func_non, func_other, case_gen, case_er, case_long, hosp_cent, hosp_reg, hosp_local, hosp_base, hosp_phar, linc, init, age_per, again, off, multi, d_one, d_four, d_item, item, sedation, second, terast, n_ddd, na_ddd, one_n_ddd, two_n_ddd, terast_n_ddd, one_na_ddd, two_na_ddd, terast_na_ddd, one_solid_multi, two_solid_multi, terast_solid_multi, one_liq_multi, two_liq_multi, terast_liq_multi. Model-fitting techniques for *regression diagnostics* (e.g., check for multicollinearity) were used to assure the quality of analysis result.

(三) 癲癇事件

事件發生前 3 日內曾使用抗組織胺之人次為 5182，最後共有 44 人發生癲癇事件，事件發生前 3 日內有使用抗組織胺共 8 人 (Event-antihistamine 組)，癲癇事件發生率為 0.15%，其抗組織胺使用人次為 8，併用藥品 decongestants 使用人次為 5；事件發生前 3 日內未使用抗組織胺 (Event-non-antihistamine 組) 有 36 人，併用藥品 decongestants、theophylline 及 antimicrobials 使用人次分別為 2、2、3 (表 5-22)。

在單變項分析中，第一代抗組織胺顯示為癲癇事件之正相關因子，但未達顯著差異。以 stepwise selection 分析結果發現，在控制其他變因下，抗組織胺相關變項皆未出現，神經科與精神科之就醫科別及急診案件為癲癇事件正相關因子，均達顯著差異，病人年齡及基層醫療院所為其相關因子，亦達顯著差異 (表 5-23)。

表 5-22 使用抗組織胺群體與未使用群體之比較：癲癇事件

	Event-antihistamine (n=8 人)	Event-non-antihistamine (n=36 人)	p-value
平均年齡 (range)	7.7 (1.6~17.0)	7.9 (1.3~18.5)	0.9625
抗組織胺 (人次)	8	--	
平均使用日劑量 (DDD)	0.9 ± 0.6	--	
第一代抗組織胺 (n=8)	0.9 ± 0.6	--	
未滿 6 歲 (n=3)	1.2 ± 0.9	--	
6 歲至未滿 12 歲 (n=4)	0.7 ± 0.2	--	
12 歲至 18 歲 (n=1)	0.5 ± .	--	
第二代抗組織胺 (n=0)	--	--	
Terfenadine, astemizole (n=0)	--	--	
平均使用天數	4.6 ± 5.9	--	
第一代抗組織胺 (n=26)	2.8 ± 0.4	--	
第二代抗組織胺 (n=0)	--	--	
Terfenadine, astemizole (n=0)	--	--	
併用藥品 (人次)			
Decongestants	5	2	
Theophylline	--	2	
Antimicrobials*	--	3*	

Event-antihistamine：事件發生前 3 日內有使用抗組織胺；Event-non-antihistamine：事件發生前 3 日內未使用抗組織胺

*cephalexin

表 5-23 Time-dependent Cox's proportional hazard model 分析結果-癲癇事件

variable	變項解釋	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Hazard Ratio	95% CI	P-value
Univariate analysis							
Sedation	第一代抗組織胺	0.0529	0.40807	0.0168	1.05	0.47-2.35	0.8968
Secon	第二代抗組織胺	-13.0670	576.531	0.0005	0.00	0-	0.9819
Terast	Terfenadine, astemizole	-8.0005	556.057	0.0002	0.00	0-	0.9885
N_ddd	抗組織胺日劑量	-0.2942	0.35456	0.6883	0.75	0.75-0.37	0.4068
Na_ddd	抗組織胺累積劑量	-8.4877	807.359	0.0001	0.00	0-	0.9916
Stepwise variable selection result							
Age	病人年齡	-0.1018	0.0347	8.6017	0.90	0.84-0.97	0.0034
Func_nerv	神經及精神科	3.1733	0.7604	17.4147	23.89	5.38-106.02	<.0001
Case_er	急診案件	1.4243	0.5093	7.8213	4.16	1.53-11.27	0.0052
Hosp_base	基層醫療院所	-0.8082	0.3959	4.1683	0.45	0.21-0.97	0.0412

The goodness-of-fit (GOF) measure, *adjusted generalized R*² = 0.0451, indicated a poor fit because the value of that measure is usually low. The covariates considered in the *stepwise* variable selection procedure with the significance level for entry (SLE) and the significance level for stay (SLS) set to 0.15 during the regression analysis were age, a_sex, psy, theo, cnsti, alo, antibio, insu, epi, func_four, func_two, func_ear, func_eye, func_derm, func_one, func_er, func_nerv, func_three, func_non, func_other, case_gen, case_er, case_long, hosp_cent, hosp_reg, hosp_local, hosp_base, hosp_phar, linc, init, age_per, again, off, multi, d_one, d_four, d_item, item, sedation, second, terast, n_ddd, na_ddd, one_n_ddd, two_n_ddd, terast_n_ddd, one_na_ddd, two_na_ddd, terast_na_ddd, one_solid_multi, two_solid_multi, terast_solid_multi, one_liq_multi, two_liq_multi, terast_liq_multi. Model-fitting techniques for *regression diagnostics* (e.g., check for multicollinearity) were used to assure the quality of analysis result.

(四) 意識改變事件

事件發生前 3 日內曾使用抗組織胺之人次為 115873，最後共有 420 人發生意識改變事件，發生事件前 3 日內曾使用抗組織胺有 95 人(Event-antihistamine 組)，意識改變事件發生率為 0.08%，其抗組織胺使用人次為 102，併用藥品 decongestants 及 terbutaline 使用人次分別為 44 及 1；事件發生前 3 天內未使用抗組織胺 (Event-non-antihistamine 組) 有 325 人，併用藥品 decongestants 有 21 使用人次，BZDs 之使用人次為 9 (表 5-24)。

在單變項分析結果中，第一代抗組織胺、第二代抗組織胺、抗組織胺日劑量及抗組織胺累積劑量皆為意識改變事件之正相關因子，其中抗組織胺累積劑量未達顯著差異。以 stepwise selection 分析結果發現，在控制其他變因下，使用第一代抗組織胺為意識改變事件之正相關因子，hazard ratio 為 1.45 (95% CI = 1.10-1.92, $p = 0.0089$)；併用藥品 BZDs 亦為此事件之正相關因子，hazard ratio 為 2.91 (95% CI = 1.46-5.79, $p = 0.0024$)；單張處方每增加一項藥品，發生此事件之 hazard ratio 為 1.25 (95% CI = 1.16-1.33, $p < 0.0001$)；病人年齡每增加 1 歲，發生此事件之 hazard ratio 為 1.22 (95% CI = 1.19-1.26, $p < 0.0001$)，病人為男性相對於女性，發生此事件之 hazard ratio 為 0.73 (95% CI = 0.57-0.92, $p = 0.0089$)；急診醫學科、外科及醫學中心除外之醫療院所層級，皆為此事件之正相關因子，均達顯著差異 (表 5-25)。

表 5-24 使用抗組織胺群體與未使用群體之比較：意識改變事件

	Event-antihistamine (n=95 人)	Event-non-antihistamine (n=325 人)	p-value
平均年齡 (range)	12.9 (1.4~18.9)	13.2 (1.4~18.9)	0.7693
抗組織胺 (人次)	102	--	
平均使用日劑量 (DDD)	1.1 ± 0.7	--	
第一代抗組織胺 (n=87)	1.0 ± 0.7	--	
未滿 6 歲 (n=11)	1.2 ± 0.3	--	
6 歲至未滿 12 歲 (n=20)	1.4 ± 1.1	--	
12 歲至 18 歲 (n=56)	1.0 ± 0.5	--	
第二代抗組織胺 (n=15)	1.2 ± 0.3	--	
6 歲至未滿 12 歲 (n=4)	1.7 ± 0.2	--	
12 歲至 18 歲 (n=11)	1.0 ± 0.2	--	
Terfenadine, astemizole	--	--	
平均使用天數	4.2 ± 4.6	--	
第一代抗組織胺 (n=212)	3.8 ± 3.7	--	
第二代抗組織胺 (n=47)	6.0 ± 7.4	--	
併用藥品(人次)			
Decongestants	44	21	
Antiseizure agents	--	2	
NSAIDs	--	1	
BZDs	--	9	
SSRIs	--	1	
Terbutaline	1	3	

Event-antihistamine：事件發生前 3 日內有使用抗組織胺；Event-non-antihistamine：事件發生前 3 日內未使用抗組織胺



表 5-25 time dependent Cox's proportional hazard model 分析結果-意識改變事件

variable	變項解釋	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Hazard Ratio	95% CI	P-value
Univariate analysis							
Sedation	第一代抗組織胺	1.6603	0.1444	132.2610	5.26	3.96-6.98	<0.0001
Secon	第二代抗組織胺	0.9347	0.2864	10.6481	2.55	1.45-4.46	0.0011
Terast	Terfenadine, astemizole	-7.0005	272.9250	0.0007	0.00	0-	0.9795
N_ddd	抗組織胺日劑量	0.4167	0.0431	93.5025	1.52	1.39-1.65	<0.0001
Na_ddd	抗組織胺累積劑量	0.0451	0.0432	1.0902	1.05	0.96-1.14	0.2964
Stepwise variable selection result							
Age	病人年齡	0.2024	0.0145	194.5150	1.22	1.19-1.26	<0.0001
A_sex	病人性別男性	-0.3216	0.1230	6.8345	0.73	0.57-0.92	0.0089
Sedation	第一代抗組織胺	0.3742	0.1431	6.8422	1.45	1.10-1.92	0.0089
Bzd	BZDs	1.0676	0.3513	9.2344	2.91	1.46-5.79	0.0024
Func_ear	就醫科別耳鼻喉科	-0.6769	0.1856	13.2494	0.51	0.35-0.73	0.0003
Func_derm	就醫科別眼科	-0.8101	0.3289	6.0680	0.45	0.23-0.85	0.0138
Func_er	就醫科別急診	1.1252	0.3161	12.6744	3.08	1.66-5.72	0.0004
Func_three	就醫科別外科	0.7079	0.2416	8.5874	2.03	1.26-3.26	0.0034
Hosp_reg	地區醫院	0.9662	0.2776	12.1143	2.63	1.52-4.53	0.0005
Hosp_local	區域醫院	1.3804	0.2530	29.7659	3.98	2.42-6.53	<0.0001
Hosp_base	基層醫療院所	2.1845	0.1678	169.4580	8.86	6.40-12.35	<0.0001
Hosp_phar	特約藥局	2.0861	0.1652	159.4000	8.06	5.83-11.13	<0.0001
Init	醫師專科年資	0.0558	0.0188	8.8126	1.06	1.02-1.10	0.0030
Item	單張處方藥品品項	0.2193	0.0354	38.3614	1.25	1.16-1.33	<0.0001

The goodness-of-fit (GOF) measure, *adjusted generalized R*² = 0.2061, indicated a fair fit because the value of that measure is usually low. The covariates considered in the *stepwise* variable selection procedure with the significance level for entry (SLE) and the significance level for stay (SLS) set to 0.15 during the regression analysis were age, a_sex, dep, antisei, bzd, bacl, terbu, pain, epi, func_four, func_two, func_ear, func_eye, func_derm, func_one, func_er, func_nerv, func_three, func_non, func_other, case_gen, case_er, case_long, hosp_cent, hosp_reg, hosp_local, hosp_base, hosp_phar, linc, init, age_per, again, off, multi, d_one, d_four, d_item, item, sedation, second, terast, n_ddd, na_ddd, one_n_ddd, two_n_ddd, terast_n_ddd, one_na_ddd, two_na_ddd, terast_na_ddd, one_solid_multi, two_solid_multi, terast_solid_multi, one_liq_multi, two_liq_multi, terast_liq_multi. Model-fitting techniques for *regression diagnostics* (e.g., check for multicollinearity) were used to assure the quality of analysis result.

(五) 精神異常事件

共有 1 人發生此事件，無任何變項達顯著意義。

三、心律不整之研究指標結果分析

事件發生前 3 日內曾使用抗組織胺之人次為 5190，最後共有 24 人發生心律不整事件，發生事件前 3 日內有使用抗組織胺有 4 人（Event-antihistamine 組），心律不整事件發生率為 0.07%，事件發生前抗組織胺使用人次為 4；事件發生前 3 日內未使用抗組織胺（Event-non-antihistamine 組）有 20 人，平均年齡較大為 12.3 歲（表 5-26）。

在單變項分析中，抗組織胺相關變項皆為心律不整事件之相關因子，皆未達顯著差異。以 stepwise selection 分析結果發現，在控制其他變因下，抗組織胺相關變項及併用藥品相關變項也都沒有出來。病人年齡、就醫科別為小兒科及慢性病案件為心律不整事件之正相關相關因子，均達顯著差異（表 5-27）。

表 5-26 使用抗組織胺群體與未使用群體之比較：心律不整事件

	Event-antihistamine (n=4 人)	Event-non-antihistamine (n=20 人)	p-value
平均年齡 (range)	8.5 (4.4~13.4)	12.3 (4.1~17.7)	0.6380
抗組織胺 (人次)	4	--	
平均使用日劑量 (DDD)	0.9 ± 0.5	--	
第一代抗組織胺 (n=4)	0.9 ± 0.5	--	
未滿 6 歲 (n=1)	0.9 ± .		
6 歲至未滿 12 歲 (n=2)	0.6 ± 0.3		
12 歲至 18 歲 (n=1)	1.2 ± .		
第二代抗組織胺 (n=0)	--	--	
Terfenadine, astemizole	--	--	
平均使用天數	5.5 ± 4.5	--	
第一代抗組織胺 (n=4)	3.0 ± .	--	
第二代抗組織胺 (n=2)	10.5 ± 4.9	--	
Terfenadine, astemizole	--	--	

Event-antihistamine：事件發生前 3 日內有使用抗組織胺；Event-non-antihistamine：事件發生前 3 日內未使用抗組織胺

表 5-27 Time-dependent Cox's proportional hazard model 分析結果-心律不整事件

variable	變項解釋	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Hazard Ratio	95% CI	P-value
Univariate analysis							
Sedation	第一代抗組織胺	-0.5550	0.5511	1.0140	0.57	0.20-1.69	0.3140
Secon	第二代抗組織胺	-13.0700	674.7720	0.0004	0.00	0-.	0.9845
Terast	Terfenadine, astemizole	-9.0005	1052.0000	0.0001	0.00	0-.	0.9932
N_ddd	抗組織胺日劑量	-0.9020	0.5969	2.2835	0.41	0.13-1.31	0.1308
Na_ddd	抗組織胺累積劑量	-0.7558	0.5144	2.1591	0.47	0.17-1.29	0.1417
Stepwise variable selection result							
Age	病人年齡	0.0989	0.0463	4.5321	1.10	1.01-1.21	0.0333
Func_four	就醫科別小兒科	1.5704	0.4428	12.5785	4.81	2.09-11.54	0.0004
Case_long	慢性病、連續處方箋	1.3330	0.6230	4.5784	3.79	1.12-12.86	0.0324

The goodness-of-fit (GOF) measure, *adjusted generalized R²* = 0.0397, indicated a poor fit because the value of that measure is usually low. The covariates considered in the *stepwise* variable selection procedure with the significance level for entry (SLE) and the significance level for stay (SLS) set to 0.15 during the regression analysis were age, a_sex, func_four, func_two, func_ear, func_eye, func_derm, func_one, func_er, func_nerv, func_three, func_non, func_other, func_heart, case_gen, case_er, case_long, hosp_cent, hosp_reg, hosp_local, hosp_base, hosp_phar, linc, init, age_per, again, off, multi, d_item, item, sedation, second, terast, n_ddd, na_ddd, one_n_ddd, two_n_ddd, terast_n_ddd, one_na_ddd, two_na_ddd, terast_na_ddd, one_psy, one_quino, one_azole, one_marco, one_vir, one_sufa, one_arrhy, one_cis, one_other_int, secon_psy, secon_quino, secon_azole, secon_sufa, secon_marco, secon_vir, secon_other_int, secon_arrhy, secon_cis, terast_psy, terast_quino, terast_azole, terast_sufa, terast_marco, terast_vir, terast_other_int, terast_arrhy, terast_cis, one_solid_multi, two_solid_multi, terast_solid_multi, one_liq_multi, two_liq_multi, terast_liq_multi. Model-fitting techniques for *regression diagnostics* (e.g., check for multicollinearity) were used to assure the quality of analysis result.

第陸章 討論

第一節 兒童抗組織胺處方型態比較

抗組織胺於臨床使用已久且為兒童常用藥品之一，本研究以健保資料庫 2007 年探討臺灣兒童抗組織胺使用情況，以下將就研究結果和文獻於藥品使用盛行率及藥品類別作比較，並依藥品型態、抗組織胺臨床使用及重複用藥情況做進一步討論。

一、兒童抗組織胺使用盛行率

歐洲之英國、義大利及荷蘭之基層醫療服務研究資料庫（primary care research databases）有關 18 歲以下兒童之門診用藥紀錄的分析中，抗組織胺（Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification R06）使用盛行率為 29.7/1000 人年，¹¹ 相較於本研究 18 歲以下兒童使用情況，抗組織胺使用盛行率約為 865.7/1000 人年，高於歐洲數值許多，然而，由於醫療及國情習俗的不同，如非處方用藥（例如：感冒藥）在國外給予兒童使用率可能較高，但歐洲資料卻未列併入計算，此外，皮膚製劑、眼用劑型及鼻噴劑型於該篇研究也未列入計算，使用情況可能低估。除此之外，歐洲文獻所用資料庫為全部群體兒童，因為在荷蘭、英國及義大利所有的兒童會被醫生登錄其資料，但是在義大利只有 14 歲以下的兒童資料，可能也會造成用藥盛行率低估的狀況。以臺灣兒童 2007 年就醫率為 13.8% 左右⁷⁹，若換算成以全部兒童為分母得 119.5/1000 人年，但仍比歐洲之盛行率 29.7/1000 人年高。本研究發現每 10 張兒童處方中就出現 6 張抗組織胺處方藥，可見國內兒童有很高的機率暴露於抗組織胺下。

二、抗組織胺類別比較

2006 年西班牙之 International Medical Statistics (IMS) 研究中，兒童使用之抗組織胺有 34% 為第一代，¹⁰ 另外文獻中也提及荷蘭常用為 desloratadine、xylometazoline 及 levocetirizine 等藥品，英國以 cetirizine、chlorpheniramine 及 loratadine 使用為主，而義大利則以使用 cetirizine 較多，¹¹ 在本研究中，第一代抗組織胺佔 87.25%，較西班牙使用比例高，其中使用頻次比例較高為 chlorpheniramine

(18.71%)、cyproheptadine (13.12%)、dexchlorpheniramine (12.28%) 及 carbinoxamine (9.74%) 等藥品，歐洲兒童較常使用第二代抗組織胺與臺灣兒童以使用第一代為主不同。本研究中常用之抗組織胺於 2~3 歲以下兒童多缺乏建議劑量，臨床使用須注意用藥過量之情況。自 1983 年開始在美國陸續有嬰幼兒與 carbinoxamine 相關的死亡案例出現，目前雖無法確立是否因此藥品造成，FDA 目前的規定為 2 歲以下為 carbinoxamine 之使用，然而本研究中之 carbinoxamine 為小於 2 歲兒童常用抗組織胺之一，臨床使用上需特別留意。第二代抗組織胺中的 astemizole 及 terfenadine 由於其心臟毒性的副作用於 2005 及 2006 年應全國回收下架，但在本研究中卻仍有其使用資料，由於這兩種藥品之申報日期大多為 2007 前半年的資料，推測可能為醫療院所仍有庫存導致這些應下架的藥品仍出現於資料庫中，另外，查看衛生署藥品查詢網站，astemizole 仍有未之藥品，且藥證有效期限至 2011 年，而 terfenadine 目前之藥證皆為之情況，但可能於 2007 年仍有未之藥品導致在資料庫中出現。

三、抗組織胺藥品型態討論

劑型適合兒童使用為理想兒童的藥品製劑條件之一（例如：液劑、糖漿、顆粒劑及錠等），⁸ 依據表 2-6 所整理的藥品劑型，劑型含有顆粒粉劑、液體劑型的抗組織胺有 brompheniramine、chlorpheniramine、dexchlorpheniramine、triprolidine、carbinoxamine、diphenhydramine、doxylamine、cyproheptadine、ketotifen、cetirizine 及 loratadine 等藥品，可以發現兒童常使用之抗組織胺大多有顆粒粉劑或液體劑型等理想兒童製劑。本研究中，口服固體劑型佔 83.41%，有 15.49% 為口服液體劑型，6 歲以下兒童之口服液體劑型所佔比例較其它年齡層來得高，佔口服液體劑型使用人次 72.29%。將口服固體劑型除顆粒粉劑之劑型使用人次，仍佔 6 歲以下兒童抗組織胺使用人次 72.66%，由於 6 歲以下兒童吞錠劑或膠囊可能有困難，推測該年齡層使用磨粉分包之藥品比例高，但磨粉分包若未以標準之作業程序操作，可能會有藥品交互污染、藥品變質及保存不易等因素造成兒童用藥安全的缺。另外，臺灣健保局於 2008 年 9 月推動增加幼兒專用藥品給以期能提升

醫療院所使用此種製劑之比例，減少兒童使用磨粉分包的機會。

藥品單複方型態也是影響兒童用藥安全因素之一，單方藥品較不易有藥品交互作用的問題，在本研究中，使用複方藥品人次比例為 36.99%，以第一代抗組織胺為主，2 歲以下兒童使用複方藥品相對比例有較少的趨勢（35%），顯示醫療人員於此群體以單方使用為主，這是兒童用藥安全的好現象，但在各年齡層約有三成以上使用相對比例，易有劑量過量或藥品交互作用發生增加而危害兒童用藥安全。

四、臺灣抗組織胺 off-label 使用與國外情況比較

本研究中，off-label 使用單指該年齡層無建議劑量用藥，抗組織胺 off-label 使用人次比例為 6.7%，文獻中提到英國社區藥局對於 12 歲以下兒童處方調劑一個月約有 33% off-label（該年齡層無建議劑量）之藥品，且抗組織胺為其中常被調劑藥品之一，⁶比對本研究 12 歲以下群體，一年內之比例為 8.38%，但本研究僅探討抗組織胺 off-label 使用，且依據 label 判斷的來源不同，數據上可能有差異。目前國內並無類似的相關資料，因提供此資訊以期對未來用藥安全研究有益。

五、抗組織胺之臨床使用討論

（一）過敏性鼻炎

文獻中指出過敏性鼻炎於 4 歲以上兒童使用第二代抗組織胺是目前臨床實證較強之用法，¹⁰本研究中過敏性鼻炎診斷者使用抗組織胺人次最多為第二代（cetirizine 及 loratadine），由於抗組織胺對於過敏性鼻炎鼻塞的症狀緩解效果較差，因此常會併用 decongestants 來使用，第一代抗組織胺併用 decongestants 沒有臨床試驗實證，有臨床試驗證實第二代抗組織胺併用 decongestants 有效緩解症狀，本研究中有 21.89% 為第一代抗組織胺和 decongestants 併用，第二代抗組織胺和 decongestants 併用有 5.26%，decongestants 和第一代抗組織胺併用比例較高，歐洲也有類似情況。¹⁰

（二）過敏性結膜炎

抗組織胺用於過敏性結膜炎其臨床實證為 1A（randomized, controlled, clinical trial），口服第二代抗組織胺及局部眼用製劑皆顯示有緩解效果，¹⁰ 本研究中以眼用製劑為主，使用頻次最多為 antazoline 及 emedastine，和文獻所提之使用製劑及抗組織胺類別相符合。

（三）其它呼吸道疾病

單用抗組織胺不能有效改善上呼吸道感染症狀，併用 decongestants 於 6 歲以上兒童能有效減少鼻子症狀、改善病情，⁵⁹ 本研究中，有 7.96% 抗組織胺使用人次用於急性上呼吸道感染，主要以使用第一代抗組織胺為主，其中 6 歲以下使用抗組織胺人次比例為 44.65%，30.79% 為併用 decongestants，但目前研究顯示未證實抗組織胺用於 6 歲以下兒童群體的效用及安全性，這些兒童可能暴露於療效差或非必需使用之藥品，抗組織胺於此群體之療效有 更多研究來證實，目前臨床使用上須注意。

抗組織胺用於中耳炎的實證不足（3D, consensus of expert groups），¹⁰ 僅於中耳炎併有過敏疾病群體可能有效，本研究中有 1.79% 抗組織胺使用人次於中耳炎，其中有 935 筆為併有過敏性鼻炎診斷，佔約 60%，主要以第一代抗組織胺為主，但仍有 40% 使用於中耳炎而未併有過敏性鼻炎，使用非必要之藥品，可能增加用藥不良反應之發生。

目前臨床證據不支持抗組織胺用於氣喘疾病，僅對於伴隨有過敏性疾病的氣喘病患使用抗組織胺能同時緩解過敏性鼻炎及氣喘之症狀，¹⁰ 本研究中有 2.4% 抗組織胺使用人次於氣喘，其中 32.81% 併有過敏性鼻炎及過敏性皮膚炎等診斷，仍有 大多數為非併有過敏性疾病。但因為氣喘大多合併有過敏性鼻炎現象，有可能因為診治醫師未輸入過敏性鼻炎的診斷，導致高估氣喘使用抗組織胺的比率。第一代抗組織胺佔大部分之使用人次比例，文獻中提到 ketotifen、cetirizine 及 loratadine 為有研究顯示用於氣喘伴有過敏兒童，能有效預防或是減少氣喘的發生，而本研究中使用人次較高為 chlorpheniramine、cetirizine、cyproheptadine、triprolidine 及 loratadine 等藥品，而 ketotifen 的使用人次比例較低。

(四) 蕁麻疹及異位性皮膚炎

抗組織胺用於此診斷其臨床實證等級分別為 1A 及 1B，¹⁰ 本研究中，以第一代抗組織胺為主，使用人次較高為 chlorpheniramine、cyproheptadine、dexchlorpheniramine 及 cetirizine 等藥品，口服比例較高，外用劑型相對於別的疾病診斷碼有較高之使用比例。文獻中並未特別針對哪一代抗組織胺比較有效，其中 chlorpheniramine 及 cetirizine 是文獻中有提及之抗組織胺，其臨床特色以輔助為主。

(五) 動暈症

目前文獻以使用第一代抗組織胺為主，² 第二代抗組織胺沒有此療效，本研究中，使用人次較高為 flunarizine、meclizine、diphenhydramine 及 chlorpheniramine 等藥品，也大多為第一代抗組織胺，符合文獻資料。

六、抗組織胺重複藥品處方

31.11% 抗組織胺處方中為重複使用 2 筆以上之抗組織胺，尤其以地區醫院及基層醫療院所重複藥品處方數相對比例較多，就醫科別為小兒科、皮膚科及不分科相對開方比例較多，2 歲以下群體相對於未重複處方使用比例較低 (35.0%)，12 歲以上兒童使用相對比例最高 (38.9%)，但各年齡層皆約有 3 成以上之相對使用比例。分析門診健保資料庫 2006 年百萬歸人檔重複藥理分類處方，發現抗組織胺重複筆數最高到達每張處方含 6 筆重複抗組織胺，2007 年也有此情況，由於重複用藥為影響用藥安全因素之一，尤其於年齡較小的群體，可能會增加藥品劑量過多的可能性而導致用藥不良反應發生。

第二節 研究指標與抗組織胺之相關性

基於倫理及操作上等因素考量，臨床使用較缺乏兒童用藥相關資訊，因此本研究利用資料庫來分析抗組織胺之副作用於兒童群體之用藥安全，以下將以回歸模式結果探討精神、神經及心臟方面之副作用與兒童使用抗組織胺之相關性。

一、抗組織胺藥物動態特性與事件相關性

本研究以事件點回推 3 天之用藥情況進行分析，由於完全排除藥物約需 4 個排除半衰期的時間，往前推 3 天約可涵蓋半衰期為 12.5~18 小時以上之藥品，根據表 2-5 半衰期小於 12.5~18 小時之藥品有 tripolidine(2.1~5 小時)、diphenhydramine (4~8 小時)、dimehydrinate (3.5 小時)、doxylamine (10.1 小時)、trimeprazine (4.78~8 小時)、cinnarizine (3~6 小時)、meclizine (6 小時)、azatadine (9 小時)、cetirizine (6.2 小時)、emedastine (2~6.6 小時) 及 levocetirizine (7~9 小時)，當這些藥品往前回推 3 天的分析雖可考慮大部分的藥品影響，但可能會高估抗組織胺對事件的風險值，因此若往前推算 2 天可較涵蓋全部藥品對人體之影響評估。改為事件往前推算 2 天所得之結果與往前回推 3 天之結果一樣。另外，根據案例報告，某男孩服用抗組織胺 2 天後因動作不正常而至急診，某 66 歲女性以 IV 給予 diphehydramine 後即有動作不正常之副作用，另一 8 歲女童於晚上 7 點及 11 點服用因感冒服用含抗組織胺之感冒藥，結果於半夜 2 點發生精神異常症狀，基於案例報告中皆於服用短時間內而發生不良反應，且八成以上之開方天數為 3 天，因此本研究僅以 3 天為分析期間。

Flunarizine 之半衰期長達 18~23 天，並同時具有鈣離子通道阻斷作用，於本研究中共有 82 人曾經使用過 flunarizine，平均年齡為 13.3 ± 3.7 歲 (range: 3.6~18.9 歲)，最後共有 1 人發生意識改變事件，為 13.5 歲兒童，臨床使用適應症為 migraine，開藥天數為 3 天，其餘相關事件皆未發現與此藥之相關性。

二、兒童抗組織胺使用劑量情況

本研究以各年齡層之體表面積作適當劑量之校正，一般用於估計兒童劑量有四種方法，分別為依據年齡、體重、體表面積和 allometric scaling。依年齡作校正臨床上較方便，但是需有前提 為每一年齡層之生理成長對於藥品的影響是一致的，此種方式較不精確。依體重來給與劑量相較於年齡校正，體重較 近藥物動態學的變化，但是許多藥品的排除速率在兒童身上較成人為快，因此一般建議需增加以體重校正之劑量來給予。體表面積校正是 Crawford et al.所提出的觀點，由於許多基 生理器官成長過程和體表面積是有一致性的，和體重校正所得之劑量於年齡越小的兒童差 越大，12 歲的兒童以體表面積所得劑量約為 1.2 倍的體重校正劑量，但是於 2 歲的兒童，卻可以差 到 1.7 倍，和體重校正方法相比，使用體表面積校正來給予兒童可以降低用藥過量之風險，但是臨床使用較不易，此外於嬰幼兒使用體表面積校正劑量可能會有過量之風險。最後一種是以體重的 0.75 次方來預估，和體表面積所得結果類似，但是不需身高的資訊即可算出。⁸¹ 本研究 2 歲以上兒童約佔 96.31%，因此以體表面積作適當劑量之校正應合理。

第一代抗組織胺日劑量平均為 1.22 ± 0.00 DDD (mean \pm SD)，且各年齡層使用劑量約為 1 DDD。第二代抗組織胺日劑量平均為 1.79 ± 0.01 DDD (mean \pm SD)，於未滿 6 歲群體約使用 2.25 DDD，由於本研究利用各年齡之體表面積校正各年齡層之劑量，換算回原始真實使用劑量約為 0.4~0.9 DDD，顯示此群體給藥劑量介於成人劑量減半至一般成人劑量間，cetirizine、loratadine 為主要使用藥品(95.36%)。Cetirizine 用於未滿 6 歲群體之 Micromedex 建議劑量為成人劑量之 1/2~1/4，⁴³ 換算原始使用情況未滿 2 歲群體使用約為 0.4 DDD ($1.5 * 0.44 / 1.73$ ，以 1 歲為例)，2 歲至未滿 6 歲群體約 0.8 DDD ($2.0 * 0.67 / 1.73$ ，以四歲為例)，其使用符合建議劑量。Loratadine 於 2 歲至未滿 6 歲群體使用劑量偏高為 2.5 DDD，比照前面做法，換算原始劑量約為 1.0 DDD，然而該群體之建議劑量應為 0.5 DDD，使用劑量過高，未滿 2 歲群體換算回原始劑量為 0.8 DDD，顯示 loratadine 於未滿 6 歲群體大多給予一般成人使用劑量，較文獻建議劑高。

表 6-1 第二代抗組織胺於 6 歲以下兒童使用分布與劑量⁴³

第二代 抗組織胺	age > 2			6 ≥ age > 2		
	使用人次()	平均日劑量 (mean ± SD)	建議劑量 (DDD)	使用人次()	平均日劑量 (mean ± SD)	建議劑量 (DDD)
Astemizole	3 (0.5)	3.4 ± 0.6	0.2 mg/kg	3 (0.1)	3.0 ± 2.1	0.2 mg/kg
Cetirizine	256 (38.7)	1.5 ± 1.3	1/2	2206 (47.8)	2.0 ± 1.5	1/2~1
Desloratadine	1 (0.2)	3.8 ± .	1/5	12 (0.3)	1.7 ± 0.8	1/4
Ebastine	-- --	--	--	13 (0.3)	2.1 ± 1.7	1/2~1
Fexofenadine	12 (1.8)	1.5 ± 0.4	1/4	129 (2.8)	1.6 ± 0.7	1/2
Levocetirizine	1 (0.2)	1.9 ± .	--	70 (1.5)	1.8 ± 0.5	--
Loratadine	389 (58.8)	3.3 ± 2.0	--	2185 (47.3)	2.5 ± 1.5	1/2
Mizolastine	-- --	--	--	1 (0.0)*	1.2 ± .	--

*0.02

三、失眠事件

兒童使用抗組織胺可能會有 paradoxical excitement 的副作用發生，年齡越小越容易發生，而非以嗜睡之中樞抑制表現，本研究已排除有精神及神經病史的群體，並加入現存疾病是否有精神及神經疾病進行回歸分析。第一代抗組織胺在此事件有達顯著意義，而第二代抗組織胺則未顯著，此種狀況合理，因第二代抗組織胺於中樞神經系統作用較低，不易出現這種狀況。

此外，第一代抗組織胺液體複方劑型亦為此事件之正相關因子，雖然不能證實多小的年齡群體服用第一代抗組織胺會發生，但依據第一部分的處方型態描述分析，液體劑型為 6 歲以下兒童最常使用之劑型，表 6-2 顯示第一代液體複方劑型有 73.64% 使用人次為該年齡層，推測此事件應與年齡較小的兒童服用第一代抗組織胺有相關；複方型態發生事件風險也較容易發生，由於併用藥品 decongestants 本身也有類似的副作用，會刺激中樞神經系統，本研究中有 31.63% 使用人次為抗組織胺複方含 decongestants，其中未滿 6 歲 群使用複方藥品含 decongestants 比例最高 (75.69%)，此藥品之併用可能也為影響此事件發生因素之一。當這兩種藥品併用時，應該會增加出現此事件的機會，但在這個模式下，變項 decongestants、交互作用變項第一代抗組織胺與 decongestants，都沒有顯著，在單變項分析中，雖然顯示出和此事件有關，但都沒有顯著差異，可能仍有 decongestants 之複方型態未被 出，而導致此變項不 顯著。

病人相關變項方面，在控制其它變因下，病人年齡越大，和此事件越相關，和文獻有異，可能因為年齡較小的病人表達方式較不佳，或是自己較沒有能力沒有覺這是異常狀況，因此以年齡大者為顯著正相關因子。就醫科別為不分科，相對於其他科別和此事件較相關，不分科為醫師還未有專科執照，可能為經驗較不足的醫師，但針對是否醫師資較而越易造成此事件在本研究未針對此點做分析。

表 6-2 第一代抗組織胺液體複方型態及其複方成分分布：依年齡層別

	未滿 6 歲		6 歲至未滿 12 歲		12 歲至 18 歲	
	人次	(%)	人次	(%)	人次	(%)
複方	12678	(73.64)	3869	(22.47)	669	(3.89)
Decongestants	10731	(75.69)	3084	(21.75)	363	(2.56)
β -agonists	462	(74.52)	128	(20.65)	30	(4.84)
Others	1485	(61.41)	657	(27.17)	276	(11.41)
單方	1847	(86.07)	292	(13.61)	7	(0.33)

表 6-3 失眠事件前 3 日內使用第一代液體複方劑型分布：依年齡層別

	未滿 6 歲		6 歲至未滿 12 歲		12 歲至 18 歲	
	人次	(%)	人次	(%)	人次	(%)
複方	769	(54.39)	503	(35.57)	142	(10.04)
Decongestants	696	(90.51)	428	(85.90)	107	(75.35)
others	73	(9.49)	75	(14.10)	35	(24.65)

四、動作不正常事件

抗組織胺作用於中樞神經系統可能影響病人的體動作，對於中樞影響較大的第一代抗組織胺相對於第二代較容易發生。本研究中，第一代抗組織胺對於此事件有顯著影響，在控制其他變因下，使用第一代抗組織胺有 9.56 倍的風險會發生此事件，為此模式中風險率最高的一個變項。在這類副作用有幾個案例報告，某三歲男童於 2 天前因上呼吸道感染而開始服用含有第一代抗組織胺及 decongestants，於正常使用劑量範圍內，且男童無其它疾病史，2 天後因動作不正常而被至急診，在其尿液及洗胃液中發現 diphenhydramine 及 phenylpropanolamine 這兩種第一代抗組織胺，此男童在給予 benztropine 後 5 個小時即出院回家。⁸² 另外，某 66 歲女性在給予靜注射 diphenhydramine 也有出現

過此種狀況，其症狀於 45 分鐘後緩解消失。⁸³ 文獻指出，即使在正常劑量使用下，仍有可能會出現這類副作用，特別是在兒童身上。⁸⁴ 本研究動作不正常事件模式中，第一代抗組織胺有達顯著意義合理。

第二代抗組織胺在此模式下沒有顯著，但可以看到在單變項分析中雖然不顯著，但和事件為正相關，而臨床上確實也有案例和服用第二代抗組織胺相關報導^{85, 86}，但目前只有和 cetirizine 之相關案例，cetirizine 為第二代抗組織胺影響中樞最多的藥品，本研究中，cetirizine 於 6 歲以上兒童服用比例較多，其穿過中樞的比例仍較第一代抗組織胺低，所以互相競爭下，這個變項可能就看不到效果，但這並不代表第二代抗組織胺就比較安全，要注意在服用精神病相關藥品的兒童群體，出現此副作用的機率仍會增加。

併用藥品方面， β -agonists 有達統計意義，此藥亦為此發生事件影響因素之一，文獻中指出當併用精神病藥品時出現此症狀比例最高，但由於本研究已排除精神及神經病史的病患，並且除於 2007 年就醫科別為精神及神經科之群體，因此精神病藥品可能就沒有出來。

病人相關變項顯示，年齡越大，和此事件越相關，可能為年齡較小的病人表達方式較不佳，或是自己較沒有能力沒有覺此異常狀況。

五、癲癇事件

此事件未出現和抗組織胺相關之變項，找相關文獻也較少看到相關案例，發生率較低，用藥需接近於至死劑量，此事件發生率可能較高，²⁸ 本研究中癲癇事件前 3 日內有使用抗組織胺之日劑量約 0.9 ± 0.6 DDD (mean \pm SD)，平均使用天數不長約 4.6 ± 5.9 天，推測可能無過量使用情況，因未達中毒劑量以至於使用抗組織胺和癲癇事件之相關未達顯著意義。

癲癇為兒童群體常見疾病之一，發生率約為 10%，發生原因有高、感染、頭部傷等，年齡越小可能抗力較差越易發生此事件。

六、精神異常事件

此事件沒有任何變項達顯著意義，且此事件發生人數較少，原始資料中僅有 12 人發生此事件，由於本研究所納入的診斷碼多為因藥品引起造成之事件，臨床上較不容易被確診或是病人本身就醫時醫生未開此診斷，因此比例較低，未來可利用人數較多之群體來分析抗組織胺與精神異常之相關性。

七、意識改變事件

抗組織胺最廣為所知的副作用即是頭昏及嗜睡等中樞神經抑制症狀，第一代抗組織胺在此事件模式下有達顯著意義，而第二代抗組織胺則無，與文獻一致。併用藥品 出 BZDs，其臨床適應症為失眠，因此若併用此藥品，會增加此事件發生的風險，和此事件模式一致。單張處方藥品品項數變項也達統計意義，藥品品項數越多，藥品交互作用機會增加，可能增加此副作用出現的機會，此變項出現也合理。

病人相關變項方面，年齡越大，越容易出現此副作用，年齡較大的群體使用抗組織胺在中樞神經系統為抑制作用，在此事件合理，但此模式看不出年齡和使用第一代抗組織胺對於此事件之相關性，須做進一步分析。

本研究中，cetirizine 佔第二代抗組織胺使用人次 46.62%，cetirizine 為第二代之最易影響中樞神經的藥品，約有 30%和中樞神經系統內 H_1 受體結合，但和第一代 (>70%) 相比其結合比例仍較低，此外在前述劑量討論中，cetirizine 在各年齡階層之劑量在建議範圍內，因此沒有在此事件中顯著合理。Loratadine 佔第二代抗組織胺使用人次 48.74%，雖然 loratadine 使用劑量於 6 歲以下平均使用為成人劑量，但 loratadine 相對於 cetirizine 及第一代抗組織胺於中樞之 H_1 受體結合率較低，所以第二代抗組織胺於此事件未達顯著意義。目前文獻缺乏兒童過量使用 loratadine 之相關資訊，有一案例報導於某 6 歲男童服用 loratadine 至 300 mg/day (DDD: 10 mg) 之過量劑量，僅出現輕微血 上升及心跳變快等症狀，但臨床仍需更多研究或案例提供兒童使用 loratadine 的劑量安全範圍。

八、心律不整事件

心律不整副作用與第一代抗組織胺的關係為 dose-dependent，但在此事件卻未出來，事件發生前 3 日內有使用抗組織胺日劑量為 0.9 ± 0.5 DDD(mean \pm SD)，因此可能為病人之使用劑量沒有過高的情況，此外，若抗組織胺引起的心律不整不嚴重，病人本身可能也不會發覺，或是臨床症狀不嚴重不用治療，而在健保資料庫是看不出這樣的情況。

第二代抗組織胺 terfenadine 及 astemizole 有嚴重心律不整副作用，已經全面下市，但在本研究中有出現，其使用人次較低可能無法在此事件模式下看出，另外，臨床上可能已經有特別注意這兩個藥品所造成的副作用，臨床上會避免和其他造成心律不整的藥品併用。



九、抗組織胺重複用藥處方與各事件之相關性

重複用藥為危害用藥安全因素之一，可能會有使用劑量過高的情況出現，導致發生藥品不良事件之機率增高，然而，於本研究中抗組織胺重複用藥處方之變項於各事件模式中皆未出現，但細分重複用藥筆數來看，失眠事件中，其抗組織胺重複筆數大於4筆之事件發生率為1.25%，較重複筆數3或2的處方發生率高，重複筆數越高，發生率也越高。於意識改變事件中各重複筆數之發生率皆大於1%，但是並沒有看到重複筆數與發生率有正向關係，動作不正常事件、癲癇事件及心律不整事件與抗組織胺重複用藥筆數之發生率皆低於1%。本研究之抗組織胺重複處方對於各事件之發生率不同，可能是因為重複筆數越多的處方情況較少，若增加分析群體人數，所得結果應更觀準確，另外，重複用藥並非一定會有劑量過量之情況，所以於事件分析中可能沒有顯著出現，然而這樣的用藥情況會使得病人使用到過多不必要的藥品且增加醫療資源之費。

表 6-4 重複抗組織胺與事件發生比例

重複抗組織胺筆數	2	發生率(%)	3	發生率(%)	>4	發生率(%)
總分析次數	2503		499		80	
發生失眠事件	3	0.12	1	0.2	1	1.25
未發生失眠事件	2500		498		79	
總分析次數	2680		521		80	
發生動作不正常事件	9	0.34	2	0.38	0	0
未發生動作不正常事件	2671		519		80	
總分析次數	2380		468		78	
發生癲癇事件	11	0.46	1	0.21	0	0
未發生癲癇事件	2369		467		78	
總分析次數	51213		10433		1698	
發生意識改變事件	1186	2.32	207	1.98	24	1.41
未發生意識改變事件	50027		10226		1674	
總分析次數	2383		475		79	
發生心律不整事件	10	0.42	0	0	0	0
未發生心律不整事件	2373		475		79	

第三節 研究特色及限制

抗組織胺為兒童常用藥品之一，於臨床使用已久，許多第一代抗組織胺更是缺乏臨床兒童使用資訊，本研究利用健保資料庫百萬歸人檔建立臺灣兒童使用抗組織胺情況，由於臺灣約 99% 國人加入健保，因此健保資料庫可以間接反映臺灣群體，進一步了解臺灣兒童抗組織胺使用分布。在用藥安全分析中，利用存活分析探討兒童使用抗組織胺於短時間內對於精神、神經及心律不整等副作用發生之相關性，給予臨床兒童使用需注意之資訊。

健保資料庫為集合國人就醫及領藥之申報紀錄，自門診、住院、急診及特約藥局等資料皆有完整記錄，可以追蹤個人之用藥情況及完整就醫診斷，但由於此資料庫本身並非以研究為目的而建立，因此有一些研究限制，本研究之研究限制如下：

資料庫相關研究限制：

- (1) 門診診斷碼只有 3 個欄位，可能有其它診斷未知
- (2) 抗組織胺複方型態可能未完全被列出
- (3) 用藥天數以每筆處方中開藥天數最多的藥品為主，確用藥天數未知
- (4) 藥品劑量資訊不清或錯誤，特約藥局沒有用藥頻次的資訊，液劑、點眼液及鼻噴劑等不知確日用劑量
- (5) 沒有病人之身高體重資訊，依據標準身高體重估算體表面積，適當劑量可能有誤差
- (6) 病人自行非處方用藥的部分無法得知
- (7) 無法得知病人之用藥順從性
- (8) 資料本身鍵入時可能有誤

其它相關研究限制：

- (1) 未考慮住院或出院病人所暴露之抗組織胺，但本研究僅分析事件發生之前 3 日，這部分影響可能較小
- (2) 事件的診斷碼可能有不完整
- (3) 病人年齡變項未分類別，前提設為每增加 1 歲對事件的影響在每個年齡層風險一樣

第七章 結論與未來方向

本研究發現國內兒童之抗組織胺使用頻率高，2~12歲為主要使用對象，常見有 chlorpheniramine、cyproheptadine、dexchlorpheniramine 及 carbinoxamine 等藥品，以第一代抗組織胺為主。口服固體劑型為主要使用劑型，6歲以下群體仍有多數為非使用液體劑型、顆粒粉劑等兒童合適製劑，可能多為磨粉分包劑型，需依臨床標準作業程序以減少用藥不良反應之發生。複方藥品易有重複用藥及藥品交互作用之情況，本研究之複方藥品使用佔 36.99%，於各年齡層比例相似，健保局於 2008 年 9 月將幼兒專用藥品給 增加，以增加醫療院所使用此製劑之比例，期未來兒童專用製劑之普及化能盡量減少兒童使用複方藥品情況。2007 年約有三成以上含抗組織胺處方為重複用藥，易有用藥過量之風險，加強「三五對」的落實可能有助於減少此現象發生。

抗組織胺有中樞神經、心臟相關之副作用，本研究發現失眠、動作不正常及意識改變等事件皆與兒童使用第一代抗組織胺相關，當用於年齡較小群體可能與劑量過量相關，且液體複方劑型會提高失眠事件之風險，6歲以下為主要使用年齡群體，臨床使用要留意或提醒兒童照顧者此相關訊息。癲癇及心律不整事件之抗組織胺相關變項皆未達統計意義。第二代抗組織胺相對於第一代引起失眠、動作不正常及意識改變等事件風險較低，然而使用第二代者平均年齡較大，仍不可視年齡較小兒童（6歲以下）使用第二代之風險。

本研究建立臺灣兒童抗組織胺使用情況與其安全性探討，雖於抗組織胺用藥安全分析中，所預測之模式顯示可能尚有一些因素未考慮，未來可再加入其它因子進行分析，例如：抗組織胺之結構分類。另外，本研究僅分析事件發生前三天之情況，針對動作不正常事件，文獻曾提及長期使用亦為危險因子，可將分析時間延長以得到更多相關資訊。在精神異常方面，由於僅少數人發生事件，未來可以納入更多群體進行研究，以得使用抗組織胺與精神異常之相關性。未來需更多研究以證明本研究之發現，以期提高兒童使用抗組織胺之安全性。

參考文獻

1. Leurs R, Church MK, Taglialatela M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy* 2002;32:489-98.
2. F. Estelle R S, Cezmi A A. Histamine and H1-antihistamines. In: Middleton's allergy principles and practice. 7th ed. Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier; 2009:1517-47.
3. F. Estelle R S. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* 2004;351:2203-17.
4. ASHP statement on the use of medications for unlabeled uses. In: Best practices for hospital & health-system pharmacy. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2005:111-2.
5. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr* 2005;164:552-8.
6. Stewart D, Rouf A, Snaith A, Elliott K, Helms PJ, McLay JS. Attitudes and experiences of community pharmacists towards paediatric off-label prescribing: a prospective survey. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:90-5.
7. 行政院衛生署：醫療機構以「尾療法」為民減肥，其使用之藥物非屬其適應症，上開行為應否認屬為醫師法之不正當行為，衛署醫字第 0910014830 號。中華民國 91 年 2 月 8 日。(Accessed 2009/5/20, at http://dohlaw.doh.gov.tw/Chi/FINT/FINTQRY04.asp?sel_word=%B1%60%A5%CE%A6r%A7O&N1=&N2=&Y1=91&M1=2&D1=&Y2=91&M2=3&D2=&kw=&sdate=20020200&edate=20020331&keyword=&etype=*&EXEC2=%ACd++%B8%DF&datatype=etype&typeid=*&page=4&recordNo=39.)
8. Gal P, Reed MD. Principles of drug therapy. In: M. Kliegman R, ed. Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia Saunders; 2009.
9. Ufer M, Kimland E, Bergman U. Adverse drug reactions and off-label prescribing for paediatric outpatients: a one-year survey of spontaneous reports in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:147-52.
10. Del Cuvillo A, Sastre J, Montoro J, Jauregui I, Ferrer M, Davila I, Bartra J, Mullol J, Valero A. Use of antihistamines in pediatrics. *J Investig Allergol Clin Immunol*

- 2007;17 Suppl 2:28-40.
11. Sturkenboom MC, Verhamme KM, Nicolosi A, Murray ML, Neubert A, Caudri D, Picelli G, Sen EF, Giaquinto C, Cantarutti L, Baiardi P, Felisi MG, Ceci A, Wong IC. Drug use in children: cohort study in three European countries. *BMJ* 2008;337:a2245.
 12. Vernacchio L, Kelly JP, Kaufman DW, Mitchell AA. Cough and cold medication use by US children, 1999-2006: results from the slone survey. *Pediatrics* 2008;122:e323-9.
 13. Shuren J. Carbinoxamine products: enforcement action dates. *Fed Regist* 2006;71:33462-5.
 14. Katzung BG. Drug With Important Actions on Smooth Muscle. In: Katzung BG, ed. *Basic & clinical pharmacology*. London McGraw-Hill; 2002:259-68.
 15. Lieberman PL, Anderson JA. Antihistamines. In: Lieberman PL, Anderson JA, eds. *Current Clinical Practice:allergic diseases:diagnosis and treatment* 3rd ed. Totowa, N.J.: Humana Press; 2007:319-33.
 16. Akdis CA, Simons FE. Histamine receptors are hot in immunopharmacology. *Eur J Pharmacol* 2006;533:69-76.
 17. Meretey K, Falus A, Taga T, Kishimoto T. Histamine influences the expression of the interleukin-6 receptor on human lymphoid, monocytoid and hepatoma cell lines. *Agents Actions* 1991;33:189-91.
 18. Jeannin P, Delneste Y, Gosset P, Molet S, Lassalle P, Hamid Q, Tsicopoulos A, Tonnel AB. Histamine induces interleukin-8 secretion by endothelial cells. *Blood* 1994;84:2229-33.
 19. Bayram H, Devalia JL, Khair OA, Abdelaziz MM, Sapsford RJ, Czarlewski W, Campbell AM, Bousquet J, Davies RJ. Effect of loratadine on nitrogen dioxide-induced changes in electrical resistance and release of inflammatory mediators from cultured human bronchial epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:93-9.
 20. Vannier E, Dinarello CA. Histamine enhances interleukin (IL)-1-induced IL-1 gene expression and protein synthesis via H2 receptors in peripheral blood mononuclear

- cells. Comparison with IL-1 receptor antagonist. *J Clin Invest* 1993;92:281-7.
21. Fadel R, Herpin-Richard N, Rihoux JP, Henocq E. Inhibitory effect of cetirizine 2HCl on eosinophil migration in vivo. *Clin Allergy* 1987;17:373-9.
 22. Buckland KF, Williams TJ, Conroy DM. Histamine induces cytoskeletal changes in human eosinophils via the H(4) receptor. *Br J Pharmacol* 2003;140:1117-27.
 23. Bakker RA, Schoonus SB, Smit MJ, Timmerman H, Leurs R. Histamine H(1)-receptor activation of nuclear factor-kappa B: roles for G beta gamma- and G alpha(q/11)-subunits in constitutive and agonist-mediated signaling. *Mol Pharmacol* 2001;60:1133-42.
 24. Ghosh AK, Hirasawa N, Ohtsu H, Watanabe T, Ohuchi K. Defective angiogenesis in the inflammatory granulation tissue in histidine decarboxylase-deficient mice but not in mast cell-deficient mice. *J Exp Med* 2002;195:973-82.
 25. Paolieri F, Battifora M, Riccio AM, Bertolini C, Cutolo M, Bloom M, Ciprandi G, Canonica GW, Bagnasco M. Terfenadine and fexofenadine reduce in vitro ICAM-1 expression on human continuous cell lines. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:601-7.
 26. Katzung BG. Histamine, Serotonin, & the Ergot Alkaloids. In: Katzung BG, ed. *Basic & clinical pharmacology* London : McGraw-Hill; 2007:259-68.
 27. Leong Wai Fun BS. Summary Table-Antihistamine. In: MIMS. 35 ed: Ben Teo; 2007:A88.
 28. Antihistamine. In: *Drug facts and comparisons*. St. Louis Facts and Comparisons; 2008.
 29. de Benedictis FM, de Benedictis D, Canonica GW. New oral H1 antihistamines in children: facts and unmet needs. *Allergy* 2008;63:1395-404.
 30. Simons FE. H1-antihistamines in children. *Clin Allergy Immunol* 2002;17:437-64.
 31. Gupta S, Khalilieh S, Kantesaria B, Banfield C. Pharmacokinetics of desloratadine in children between 2 and 11 years of age. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:534-40.
 32. Gupta SK, Kantesaria B, Banfield C, Wang Z. Desloratadine dose selection in children aged 6 months to 2 years: comparison of population pharmacokinetics between children and adults. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:174-84.

33. Cranswick N, Turzikova J, Fuchs M, Hulhoven R. Levocetirizine in 1-2 year old children: pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005;43:172-7.
34. Simons FE, Simons KJ. Levocetirizine: pharmacokinetics and pharmacodynamics in children age 6 to 11 years. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:355-61.
35. Simons FE. Population pharmacokinetics of levocetirizine in very young children: the pediatricians' perspective. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:97-103.
36. Golightly LK, Greos LS. Second-generation antihistamines: actions and efficacy in the management of allergic disorders. *Drugs* 2005;65:341-84.
37. Molimard M, Diquet B, Benedetti MS. Comparison of pharmacokinetics and metabolism of desloratadine, fexofenadine, levocetirizine and mizolastine in humans. *Fundam Clin Pharmacol* 2004;18:399-411.
38. Curran MP, Scott LJ, Perry CM. Cetirizine: a review of its use in allergic disorders. *Drugs* 2004;64:523-61.
39. Murdoch D, Goa KL, Keam SJ. Desloratadine: an update of its efficacy in the management of allergic disorders. *Drugs* 2003;63:2051-77.
40. Hair PI, Scott LJ. Levocetirizine: a review of its use in the management of allergic rhinitis and skin allergies. *Drugs* 2006;66:973-96.
41. Simpson K, Jarvis B. Fexofenadine: a review of its use in the management of seasonal allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria. *Drugs* 2000;59:301-21.
42. Hussein Z, Pitsiu M, Majid O, Aarons L, de Longueville M, Stockis A. Retrospective population pharmacokinetics of levocetirizine in atopic children receiving cetirizine: the ETAC study. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:28-37.
43. Micromedex® Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically. . 2009. (Accessed at
44. Taketomo CK. Pediatric dosage handbook. United States: American Pharmacists Association; 2008.

45. Antihistamines. In: Sweetman SC, ed. Martindale, the complete drug reference 35th ed. Chicago Pharmaceutical Press; 2007:506-36.
46. Japan pharmaceutical reference. 2009. (Accessed at http://www.e-search.ne.jp/~jpr/jpr_db/eindex.html.)
47. Antihistamine & antiallergics. In: Leong WF, ed. MIMS Taiwan. 35th ed: CMPMedica Pacific Ltd; 2007:390-5.
48. 行政院衛生署：藥品、醫療器材、化妝品許可證查詢網站. (Accessed 2009/5/5, at <http://203.65.100.151/DO8180.asp>.)
49. Meltzer EO. Allergic rhinitis: managing the pediatric spectrum. Allergy Asthma Proc 2006;27:2-8.
50. Lai DS, Lue KH, Hsieh JC, Lin KL, Lee HS. The comparison of the efficacy and safety of cetirizine, oxatomide, ketotifen, and a placebo for the treatment of childhood perennial allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89:589-98.
51. de Blic J, Wahn U, Billard E, Alt R, Pujazon MC. Levocetirizine in children: evidenced efficacy and safety in a 6-week randomized seasonal allergic rhinitis trial. Pediatr Allergy Immunol 2005;16:267-75.
52. Potter PC. Efficacy and safety of levocetirizine on symptoms and health-related quality of life of children with perennial allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;95:175-80.
53. Yang YH, Lin YT, Lu MY, Tsai MJ, Chiang BL. A double-blind, placebo-controlled, and randomized study of loratadine (Clarityne) syrup for the treatment of allergic rhinitis in children aged 3 to 12 years. Asian Pac J Allergy Immunol 2001;19:171-5.
54. Meltzer EO, Scheinmann P, Rosado Pinto JE, Bachert C, Hedlin G, Wahn U, Finn AF. Jr, Ruuth E. Safety and efficacy of oral fexofenadine in children with seasonal allergic rhinitis--a pooled analysis of three studies. Pediatr Allergy Immunol 2004;15:253-60.
55. Serra HA, Alves O, Rizzo LF, Devoto FM, Ascierio H.

- Loratadine-pseudoephedrine in children with allergic rhinitis, a controlled double-blind trial. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:147-50.
56. Bielory L, Lien KW, Bigelsen S. Efficacy and tolerability of newer antihistamines in the treatment of allergic conjunctivitis. *Drugs* 2005;65:215-28.
 57. Abelson MB, Ferzola NJ, McWhirter CL, Crampton HJ. Efficacy and safety of single- and multiple-dose ketotifen fumarate 0.025% ophthalmic solution in a pediatric population. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:551-7.
 58. Secchi A, Ciprandi G, Leonardi A, Deschenes J, Abelson MB. Safety and efficacy comparison of emedastine 0.05% ophthalmic solution compared to levocabastine 0.05% ophthalmic suspension in pediatric subjects with allergic conjunctivitis. Emadine Study Group. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 2000:42-7.
 59. Sutter AI, Lemiengre M, Campbell H, Mackinnon HF. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD001267.
 60. Chonmaitree T, Patel JA, Lett-Brown MA, Uchida T, Garofalo R, Owen MJ, Howie VM. Virus and bacteria enhance histamine production in middle ear fluids of children with acute otitis media. *J Infect Dis* 1994;169:1265-70.
 61. Griffin GH, Flynn C, Bailey RE, Schultz JK. Antihistamines and/or decongestants for otitis media with effusion (OME) in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003423.
 62. Wilson AM. The role of antihistamines in asthma management. *Treat Respir Med* 2006;5:149-58.
 63. Baena-Cagnani CE, Berger WE, DuBuske LM, Gurne SE, Stryszak P, Lorber R, Danzig M. Comparative effects of desloratadine versus montelukast on asthma symptoms and use of beta 2-agonists in patients with seasonal allergic rhinitis and asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;130:307-13.
 64. Baki A, Orhan F. The effect of loratadine in exercise-induced asthma. *Arch Dis Child* 2002;86:38-9.
 65. Ciprandi G, Tosca M, Ricca V, Passalacqua G, Fregonese L, Fasce L, Canonica GW. Cetirizine treatment of allergic cough in children with pollen allergy. *Allergy* 1997;52:752-4.

66. Kabra SK, Pandey RM, Singh R, Seth V. Ketotifen for asthma in children aged 5 to 15 years: a randomized placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:46-52.
67. Klein PA, Clark RA. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1999;135:1522-5.
68. Diepgen TL. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:278-86.
69. Cheung BS, Heskin R, Hofer KD. Failure of cetirizine and fexofenadine to prevent motion sickness. *Ann Pharmacother* 2003;37:173-7.
70. Antihistamine Drugs. In: AHFS drug information. Bethesda, MD Authority of the Board of Directors of the American Society of Hospital Pharmacists; 2008.
71. 行政院衛生署：公告含 Terfenadine 藥品之安全性再評估結果相關事，衛署藥字第 0940304691 號。中華民國 94 年 02 月 16 日。(Accessed 2009/5/16, at http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2_p01.aspx?class_no=2&now_fod_list_no=106&level_no=2&doc_no=40204.)
72. 行政院衛生署：公告含 astemizole 成分藥品安全性評估未通過相關事，衛署藥字第 0950328746 號。中華民國 95 年 7 月 13 日。(Accessed 2009/5/16, at http://dohlaw.doh.gov.tw/Chi/FINT/FINTQRY04.asp?sel_word=%B1%60%A5%CE%A6r%A7O&N1=&N2=&Y1=&M1=&D1=&Y2=&M2=&D2=&kw=astemizole&sdate=&edate=&keyword=%22astemizole%22&etype=*&EXEC2=%ACd++%B8%DF&datatype=etype&typeid=*&recordNo=1.)
73. Yap YG, Camm AJ. Potential cardiac toxicity of H1-antihistamines. *Clin Allergy Immunol* 2002;17:389-419.
74. Medicines Compendium Datapharm communications Ltd; 2008.
75. 醫療藥日本醫藥品集. Tokyo Japan: 藥業時報社; 2008.
76. 中 健康保險局：疾病分類代碼及範圍。(Accessed 2009/5/20, at http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.asp?menu=3&menu_id=56&webdata_id=1008.)
77. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (Accessed 2009/5/7,

- at <http://www.whooc.no/atcddd/>.)
78. 內政統計年報-人口年齡分布. 內政部統計處. (Accessed 2009/08/05, at <http://sowf.moi.gov.tw/stat/year/list.htm>.)
 79. 96 年度衛生統計動向. 行政院衛生署. (Accessed 2009/08/05, at http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2_2.aspx?now_fod_list_no=10493&class_no=440&level_no=2.)
 80. 認識兒童用藥. 法人臺灣醫療改革基金會. (Accessed 2009/7/1, at <http://www.thrf.org.tw/activity/knowledge.htm>.)
 81. Imke H. Bartelink, Carin M.A. Rademaker, Alfred F.A.M. Schobben, Anker. JNvd. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 2006:1077-9.
 82. Joseph MM, King WD. Dystonic reaction following recommended use of a cold syrup. *Ann Emerg Med* 1995;26:749-51.
 83. Roila F, Donati D, Basurto C, Del Favero A. Diphenhydramine and acute dystonia. *Ann Intern Med* 1989;111:92-3.
 84. Nairn SJ, Diaz JE. Cold-syrup induced movement disorder. *Pediatr Emerg Care* 2001;17:191-2.
 85. Esen I, Demirpence S, Yis U, Kuru S. Cetirizine-induced dystonic reaction in a 6-year-old boy. *Pediatr Emerg Care* 2008;24:627-8.
 86. Rajput A, Baerg K. Cetirizine-induced dystonic movements. *Neurology* 2006;66:143-4.
 87. 2000 CDC Growth charts: United States. Centers for Disease Control and Prevention. (Accessed 2007/7/6, at <http://www.cdc.gov/growthcharts/>.)
 88. Taketomo CK. Average weights and surface areas. In: *Pediatric dosage handbook including neonatal dosing, drug administration & extemporaneous preparations*. 15th ed. United States: American Pharmacists Association; 2008:1952.

附錄一

一、依年齡及性別分布之平均體重、身高及體表面積 8 88

年齡	女性			男性		
	身高 (cm)	體重 (Kg)	體表面積 (m ²)	身高 (cm)	體重 (Kg)	體表面積 (m ²)
出生	49.5	3.4	0.22	50	3.6	0.22
0.25 歲	59	5.6	0.3	61	6	0.32
0.5 歲	65	7.2	0.36	67	7.9	0.38
1 歲	74.5	9.5	0.44	75.5	10.3	0.46
2 歲	86	12	0.54	87.5	12.6	0.55
3 歲	94.5	13.8	0.6	96	14.3	0.62
4 歲	101	16	0.67	102	16	0.67
5 歲	107.5	18	0.73	109	18.5	0.75
6 歲	115	20	0.8	115	21	0.82
7 歲	121.5	23	0.88	122	23	0.88
8 歲	127.5	25.5	0.95	127.5	26	0.96
9 歲	133	29	1.04	133.5	28.5	1.03
10 歲	138	33	1.12	138.5	32	1.1
11 歲	144	37	1.22	143.5	36	1.2
12 歲	151	41.5	1.32	149	40.5	1.29
13 歲	157	46	1.42	156	45.5	1.4
14 歲	160.5	49.5	1.49	163.5	51	1.52
15 歲	162	52	1.53	170	56	1.63
16 歲	162.5	54	1.56	173.5	61	1.71
17 歲	163	55	1.58	175	64.5	1.77
18 歲	163.5	58	1.62	177	83.5	2.03