

建佑 藥訊

主編：建佑醫院藥劑科
地址：高雄市林園區東
林西路 360 號
<http://www.chien-yu.com.tw>

CHIEN-YU HOSPITAL 追求卓越·永續經營

關懷·希望·創新·賦權·專業 Care·Hope·Innovation·Empower·Profession

本·期·內·容

- 1. Fluoroquinolone 可能增加罕見但嚴重的主動脈血管破裂或撕裂的風險.....1
- 2. 肝硬化合併食道靜脈曲張出血：最新預防與治療之原則.....2
- 3. 藥品異動-本院最新藥品異動資訊.....5
- 4. 新藥介紹-Foster NEXThaler.....6

用藥安全簡訊

~全國藥物不良反應中心公告~

美國 FDA 發布 fluoroquinolone 類抗生素藥品使用於特定病人，可能增加罕見但嚴重的主動脈血管破裂或撕裂的風險之安全性資訊

1. 美國 FDA 評估不良事件通報資料庫 (FAERS) 及藥物流行病學研究 後發現，全身性作用(口服或注射)的 fluoroquinolone 類抗生素藥品可能增加罕見但嚴重的主動脈剝離或主動脈瘤破裂的風險，而導致危及生命的出血，甚至死亡。

2. 除非沒有其他適合的治療方案，否則 fluoroquinolone 類抗生素藥品不應使用於下述高危險群病人，包括：具主動脈或其他血管阻塞或動脈瘤(異常凸起)病史、高血壓、與血管病變相關的特定遺傳性疾病(如：Marfan syndrome 與 Ehlers-Danlos syndrome)及老年人。

3. 美國 FDA 正要求於所有 fluoroquinolone 類抗生素藥品仿單新增警語 以充分反映上述風險。

食品藥物管理署說明

經查我國核准 fluoroquinolone 類抗生素藥品之中文仿單皆未刊載「使用於特定病人，可能增加罕見但嚴重的主動脈血管破裂或撕裂的風險」等相關安全資訊。針對是否更新該類藥品之中文仿單以包含上述安全資訊，現正評估中。

醫療人員應注意事項

使用 fluoroquinolone 類抗生素藥品與主動脈瘤破裂或剝離具關聯性。

肝硬化合併食道靜脈曲張出血：最新預防與治療之原則

黃美雲 藥師

食道靜脈曲張出血是造成肝硬化患者死亡的重要原因之一。食道靜脈曲張的成因，乃是肝硬化引起門靜脈與下腔靜脈壓力差達到10mm Hg 以上，造成原先要引流入左胃靜脈(屬門脈系統)的食道表淺靜脈因血流量增大與逆流而擴張所致；當壓力差達到12 mm Hg以上，即有出血的可能。目前對降低食道靜脈曲張出血所引致之死亡及相關併發症的策略上，可大致分為：初級預防(預防第一次出血)、急性出血之治療及次級預防(預防下一次出血)

初級預防

根據2015年Baveno VI共識會議指引，造成肝硬化的原因(如飲酒、慢性病毒性肝炎或肥胖)應盡可能除去，所有的肝硬化者皆應戒除酒精，如此才可以減輕門脈高壓惡化的程度，進而達到降低食道靜脈曲張出血機率的目的。

門脈壓力若可降低，則食道靜脈曲張出血的機率也可下降。1980年由Lebrec開始導入以非專一性β阻斷劑(non-selective beta blockers; NSBB)來治療門脈高壓，並獲致良好之成效。傳統NSBB的β₁阻斷效應可使心輸出量下降，其β₂阻斷效應則可使供應腸道血流之血管收縮，綜合兩種效應下，可使門脈之血流量及壓力下降，故而可作為預防食道靜脈曲張出血之用藥。常用藥劑有短效之propranolol或長效之nadolol；用法為自低劑量開始，視患者接受程度，將劑量增加至降低1/4心跳速率或至55/min左右；然而，能以此類藥物達到治療目標的患者只有約40%。

Carvedilol為較新型的NSBB，其除了可阻斷β接受器之外，也可阻斷α₁接受器，此額外之效應可降低肝內血管之阻力；其降門脈壓力的效果在許多與傳統NSBB比較的臨床試驗上，似乎較為優勝；在那些對傳統NSBB反應不理想的患者身上，更可能有56%的患者能達到降門脈壓力的目標¹²。然而，此藥用於低血壓、低血鈉、腎衰竭或有難治性腹水患者身上可能會出現加重症狀的副作用¹³，所以也要十分小心；依現有證據，仍無法提出Carvedilol可完全取代傳統NSBB於治療門脈高壓的建議。

對於大型的食道靜脈曲張，NSBB可以明顯降低首次出血的風險，其效果與預防性經內視鏡食道靜脈曲張結紮術(endoscopic variceal ligation; EVL)相當；口服NSBB的優點為費用低，且可減少其它門脈高壓併發症之發生率，但也有易導致疲倦、頭暈或氣喘等副作用，此皆可導致服藥順從性變差。

急性出血之治療

急性出血時，首要保持呼吸道暢通，呼吸及血液循環穩定；呼吸狀況不佳或有吸入性肺炎風險時，應進行氣管內管插管以保護呼吸道；輸液及輸血具有穩定血壓之效果，但過量之輸液反而會導致門脈壓力升高，而更進一步造成持續或反覆出血，甚至提高死亡率，故有研究建議輸血目標值訂在7-8g/dl即可(亦須考患者是否有心血管疾病、年齡、心跳血壓狀態及是否仍處於出血中)；有動物實驗指出，輸血與輸液相比，較不會導致血液黏稠度下降，所以相對較不易升高門脈壓力，故也較不易使出血惡化²⁵，輸血以packed RBC為較佳選擇。針對凝血時間延長或血小板不足之出血者，目前無足夠證據顯示輸注新鮮冷凍血漿或血小板對改善病患預後

有幫助。

肝硬化患者於急性腸胃道出血期間，因腸道細菌移行(translocation)，發生嚴重菌血症的機率會提高，死亡率或再出血率也會因而增加。許多研究顯示使用預防性抗生素可以降低發生菌血症的機率，也可以藉此減少感染症或再出血的發生，進而提高病患短期內的存活率。由出血開始，連續七天口服Norfloxacin、點滴注射Ciprofloxacin 或Ceftriaxone 三至七日可達到減少上述感染的目的；有些研究甚至認為肝失代償者，使用靜脈注射Ceftriaxone 比用口服Norfloxacin 或靜脈注射Ciprofloxacin 效果更好；2011年，國內有一份引入113位患者的研究指出使用cefazoline 1 g iv q8h 與未打抗生素者相比，具有降低感染率、菌血症及7日內再出血率的效果，但在縮短住院天數及改善死亡率方面則看不出明顯差異；2013年，國內另一份引入102人的研究比較了cefazoline 與ceftriaxone 用在Child A 及Child B/C 腸胃道出血病患上的效果差異，發現在Child A 的患者上，使用這兩種抗生素在預防感染及再出血率上並無明顯差異，但在Child B/C的患者身上，使用ceftriaxone 的人發生感染及再出血的比率較低。

藥物治療上，可用促使腸道血管收縮的藥物(vasoactive drugs) 來達到降低門脈壓力並進而止血，這些藥物有：Vasopressin，Terlipressin，Somatostatin 或Octreotide。這類藥物止血與預防再出血的效果，被認為與EIS 相當，且副作用更少；達成止血的機率有60-80%，2011 APASL guideline 建議應在到院的30分鐘內投予這類藥物。Vasopressin 可有效地使腸道血管收縮，然而它也有造成血壓升高，心臟、腸或身體末梢缺血等眾多嚴重副作用，故而目前已不建議使用；Terlipressin 則是一種合成的Vasopressin 類似物，具有較長的作用時間與較少的副作用，亦是目前有較強證據可降低急性食道靜脈曲張出血死亡率的藥，其劑量及使用方式為 2 mg iv bolus + 1 mg iv q6h，使用vasopressin 或terlipressin 前，建議作baseline 12-lead EKG；Somatostatin 是一種天然的胜肽，具有抑制腸胃蠕動、減少分泌荷爾蒙及降低血流量的作用，因此可降低門靜脈及其側枝循環血管內的血壓³⁷。Octreotide 是合成的Somatostatin 類似物，其效力較強，作用時間也更長，然而在急性上消化道靜脈曲張出血的止血上，其效力仍待證明，其使用方法為先iv bolus 50ug，接著以每小時50ug 的速度持續輸注，若一小時內出血仍未獲得控制，則可再iv bolus 50ug。

經頸靜脈肝內門體靜脈支架分流術(transjugular intrahepatic portosystemic shunt；TIPS) 在過去一般被認為是在藥物及內視鏡治療失敗後的救援治療，但2010年一份發表在新英格蘭醫學期刊的研究論文發現：針對Child B/C的患者，在實施食道靜脈曲張出血之標準治療(內視鏡+ 抗生素+ 促使腸道血管收縮的藥物)後的72小時內，施予TIPS 那一組，止血失敗率較低、再出血率及死亡率也較低³⁸，而且，肝腦病變之發生率在施予TIPS 那一組也沒有較高，而沒有早期施予TIPS 者，預後較差；雖然目前仍待有更多研究來驗證前述發現，但對於嚴重肝硬化又合併食道靜脈曲張出血者，及早施予TIPS 確實是可以考慮的治療方式之一。

次級預防

發生過第一次食道靜脈曲張出血而存活下來者，若未接受預防再出血的治療，兩年內有60% 會再次出血，死亡率為33%³⁻⁴。出血若控制住，應儘快於病患穩定後針對再次出血開始預防。非專一性貝它阻斷劑藉由讓門脈壓力下降，可使再出血的機率由60% 降至約42%，若無禁忌症，建議於急性出血控制住之後第三至五天開始使用；此類藥物與Nitrate類藥物(ISMN) 合用，可使門脈壓力降更低，然而，現有的證據並沒能證實合用Nitrate 類藥物可獲致更優異的臨床療效，反而許多患者因為藥物合用後產生更多的副作用而導致治療無法持續下去。

EVL 與合併性藥物治療(NSBB & ISMN) 經比較，預防再出血的成效相當，但藥物治療組的存活時間較長41-44；EVL 結合藥物治療，預防再出血的效果比單純EVL 為佳，所以面對首次食道靜脈曲張出血後，應儘速施行EVL且合併NSBB 藥物治療。

TIPS 相較於內視鏡加藥物治療，可以更加降低再出血的機率，但對於病患之存活率並不具更佳優勢，且其成本較高，肝腦病變之風險也較高；目前還是較建議將其納為傳統內視鏡加藥物治療失敗後的選擇。如果TIPS 的材質或技術可以有較突破性的進展（如：支架通暢性維持更久），也許它在預防再出血的重要性可以更為提升。

結 論

以EVL 或NSBB 藥物治療來進行首次出血的預防，應實施的對象為：1. 具有大型食道靜脈曲張 2. 小型食道靜脈曲張，但肝失代償 3. 靜脈曲張有明顯red color sign。發生急性出血時，優先穩定病患之呼吸心跳及血壓等生命徵象，並應儘速投予可使腸道血管收縮之藥物如：Terlipressin，同時投予抗生素，並於到院12 小時之內進行經內視鏡靜脈曲張結紮術。

初次出血控制住之後，應待病患穩定後，儘速進行次級預防：將靜脈曲張依次結紮完畢，同時投予非專一性貝它阻斷劑。TIPS 目前的定位是若內視鏡加藥物治療的次級預防失敗後，所進行的附加治療選項。對於食道靜脈曲張出血的治療，雖然近年來持續有進步，但未來仍有賴藉由持續的新藥研發、內視鏡技術進步、換肝技術之持續進步及肝硬化治療之持續進展來達到更好的成果。

藥品異動訊息

新藥：

代碼	品名	適應症
IMIDAT	(1cc)Midatin(Dormicum) 5mg/Amp	知覺鎮靜、急救加護病房鎮靜、麻醉誘導及維持、手術前給藥
OACY	Acylo 400mg/tab	帶狀皰疹病毒引起之感染、單純皰疹病毒引起之皮膚黏膜感染、預防骨髓移植及白血病所引起之免疫不全病人之單純皰疹感染、復發性單純皰疹感染之抑制、水痘之感染。

換廠公告：

1. 原溫士頓 Acetaminophen 更換永信(Panadol)Fucole Paran 500mg/tab 新代碼 **OFUCP**
2. 原永信 Buwecon 0.125mg 更換為"景德"Nuspas 0.125mg/tab 新代碼 **ONUS**
3. 原羅氏(公費) Tamiflu 75mg/cap 更換為永信(公費)Eraflu 75mg/cap 新代碼 **OERA**
4. 原台裕(針)Vit B-Complex 1cc/amp 更換為應元(針)Vit B-Complex 1cc/amp 代碼 **IB**

藥品外觀變更：

1. Kerolac(Ketorolac)30mg/ml/AMP 變更外觀。
2. Piperacillin power 2gm/vial 變更外觀。
3. Diflucan 50mg/cap 變更外觀。

新藥介紹

Foster NEXThaler

肺舒坦耐舒樂 乾粉吸入劑

張簡介仁藥師

性阻塞性肺病」，也就是所謂的 COPD(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 簡稱 COPD)。全球每 10 秒鐘就有一个人死於 COPD，台灣一年更有超過 5 千人因 COPD 死亡。慢性阻塞性肺病是一種呼吸道長期發炎導致無法恢復之呼吸道阻塞，使得氣體無法通暢地進出呼吸道的疾病，其中包括了有「慢性支氣管炎」與「肺氣腫」兩大類型；由於肺部氣體交換功能不良，病患往往出現「咳、痰、悶、喘」的症狀。根據研究顯示，約 9 成 COPD 患者都是因「吸菸」引起，但被診斷為 COPD 患者中卻仍有 4 成還在吸菸，要遠離 COPD，請務必要戒菸及拒絕二手菸、三手菸。

【藥理作用】

Foster NEXThaler 採用乾粉劑型，內含 beclometasone dipropionate 和 formoterol，以吸入方式投予 beclometasone dipropionate 建議劑量時，會在肺內產生糖皮質素的抗發炎作用，進而減輕氣喘的症狀並減少氣喘發作事件，且副作用少於全身性投予皮質類固醇的情況。Formoterol 是一種選擇性 beta 2-腎上腺素致效劑，對氣道發生可逆性阻塞的患者，能產生支氣管平滑肌鬆弛作用。支氣管擴張效應會在吸入後 1 至 3 分鐘內迅速出現，而且單次給藥後能維持 12 小時。

【成分劑量】

beclometasone dipropionate anhydrous 100mcg 及 formoterol fumarate dihydrate 6mcg。

【適應症】

適用於需規律使用吸入型皮質類固醇與長效 beta 2-致效劑合併治療的氣喘病患。慢性阻塞性肺病 (COPD) 患有較嚴重之慢性阻塞性肺病 (FEV1 少於預測值之 50%) 及有反覆惡化病史，已定期使用長效型支氣管擴張劑，而仍有明顯症狀病患之治療。

【用法與用量】

【氣喘】

成人 (18 歲及以上) 患者的劑量建議：一天 2 次，每次吸入 1 或 2 劑。每日劑量上限為 1 天 4 劑。

兒童及青少年 (未滿 18 歲) 患者的劑量建議：

Foster NEXThaler 使用於未滿 18 歲兒童及青少年的安全性與療效目前尚未確立。目前尚無使用於 11 歲或以下兒童之相關數據。

【慢性阻塞性肺病 (COPD)】

成人 (18 歲及以上) 患者的劑量建議：一天 2 次，每次吸入 2 劑。

【交互作用】

1. Beclometasone dipropionate 可透過酯酶的作用非常快速地進行代謝，不須細胞色素 P450 系統的參與。

2. 氣喘患者應避免使用 beta-阻斷劑 (包含眼用滴劑)。如迫不得已必須使用 beta-阻斷劑，則 formoterol 的作用將減弱或徹底消除。併用其他 beta-腎上腺素藥物，可能發生加成作用；

因此茶鹼 (theophylline) 或其他 beta-腎上腺素藥物與 formoterol 同時開立時，必須特別注意。治療時併用 quinidine、disopyramide、procainamide、phenothiazine 類藥物、特定抗組織胺 (如 terfenadine)、單胺氧化酶抑制劑 (monoamine oxidase inhibitors) 與三環抗憂鬱劑 (tricyclic antidepressants)，會延

長QTc 間隔，並提高心室心律不整的風險。

【不良反應】

最常見的不良反應為顫抖；已觀察到的各種不良反應中，通常與 formoterol 有關者為：顫抖、頭痛、心搏過速、竇性心搏過緩、心絞痛、心肌缺血、QT 間隔延長。已觀察到的各種不良反應中，通常與 beclometasone dipropionate 有關者為：鼻咽炎、口腔念珠菌感染、發聲困難、喉嚨刺激、易怒、尿中游離皮質醇減少、血中皮質醇減少、血糖增加。

【懷孕等級】

懷孕婦女使用 Foster NEXThaler 的相關臨床數據，目前仍然欠缺。由於 beta 2-類交感神經藥物具有抑制子宮收縮的作用，因此在分娩之前應特別留意。

【注意事項】

1. 每次吸入後，患者應以清水沖洗口腔或漱口、或者刷牙
2. 欲停止治療時，建議應逐步調降劑量，不可突然中斷治療。
3. FOSTER NEXThaler 不應作為氣喘的第一線治療。

參考資料：仿單

