

# 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. 含碘顯影劑以血管投予之注射劑型藥品安全資訊.....1
2. 帶狀疱疹的診治與預防.....2
3. 新藥公告- Micardis® Plus 複必康平.....7

## 用藥安全簡訊

~全國藥物不良反應中心公告~

### 含碘顯影劑以血管投予之注射劑型藥品安全資訊

1. 美國 FDA 近期回顧 11 篇探討嬰幼兒（出生至 3 歲）暴露於含碘顯影劑（ICM）後甲狀腺功能異常風險之文獻，包含 6 篇前瞻性研究和 5 篇回溯性研究，總共涵蓋 3,481 位幼兒。大多數案例屬於暫時性的亞臨床甲狀腺機能低下（subclinical hypothyroidism），並不需治療。根據這些文獻，通報率約介於 1~15%，但在新生兒有較高的傾向，尤其是早產者。具心臟相關問題的病人有最高的風險，因其在進行侵入性心臟相關臨床處置（如心導管）時通常需要高劑量的顯影劑。此外，從暴露於 ICM 後到診斷發生甲狀腺問題的時間約介於 8.5~138 天，但多數發生在 3 週內。
2. 美國 FDA 評估後認為發生甲狀腺機能低下或暫時性甲狀腺荷爾蒙濃度降低的情形雖然不常見，但上述情況應被辨識並及早治療以避免可能的後續併發症。新生兒（尤其是早產兒）和 3 歲（含）以下潛在有臨床情況（如心臟問題）的幼兒可能導致較高的甲狀腺功能異常風險，美國 FDA 建議新生兒和 3 歲（含）以下的幼兒在接受 ICM 注射後的 3 週內追蹤甲狀腺功能。
3. 美國 FDA 已核准更新含碘顯影劑注射劑型仿單中以血管投予之警語及注意事項，針對旨揭類別藥品可能造成嬰幼兒的甲狀腺功能低下、暫時性甲狀腺荷爾蒙濃度降低以及建議監測甲狀腺功能等相關風險資訊。

# 帶狀疱疹的診治與預防

劉照傑 藥師

## 病原和致病機轉

疱疹病毒(herpes virus) 或稱水痘-帶狀病毒(varicella-zoster virus, VZV)，屬雙股型DNA 病毒，初次感染(primary infection)常生在幼兒和青少年期，水痘發病初期，症狀與感冒類似，常伴隨著倦怠感與輕度的發燒，隨即在軀幹及頭皮出現成群的紅斑，迅速地形成透明的水疱，加上底部泛紅的皮膚，就像玫瑰花瓣上的露珠，在數小時後轉變為膿疱，一至二天後開始結痂；皮疹從軀幹中央往四肢、手掌、腳掌呈現離心式向外擴散。

因為皮疹變化快速，故水疱、膿、結痂等病灶可同時存在，數目也可由數十到數百個不等，且經常伴隨著惱人的疼痛癢感，這均是水痘初次感染時獨特的臨床表徵，水痘是常見且具高傳染力的傳染病，傳染方式主要為飛沫及接觸傳染，傳染力在發疹前兩天及後五天為最強，且會持續到結痂，感染後會終生免疫；但該病毒可能沒有消失，其後匿藏在背根神經節(dorsal root ganglion)，在免疫力下降時，如老年期、過度疲倦、外傷、重大手術、惡性腫瘤、接受放射線治療、化學治療或高量類固醇等免疫抑制劑，個體抗水痘病毒專屬的細胞免疫力(VZV-specific cellular immunity)降低時，病毒便趁機復發，再活化的病毒會沿著神經節所支配的神經擴散至皮膚表面，使皮膚出現紅疹和水疱，合併神經節發炎，故引發厲害的神經痛(neuralgia)，最典型的病徵是沿神經節分布長出成帶狀的疱疹，也就是臺語所說的「皮蛇」，美國人叫“shingles”。

## 帶狀疱疹的流行病學資料

因HZ不是法定傳染病，故臺灣地區無相關的流行病學資料，美國報告約30%的人在一生中會發生HZ，每年的發生率約是千分之1.5-4，估計每年約一百萬美國人患此病，T 淋巴細胞免疫力(T lymphocytes cellular immunity)下降是帶狀疱疹發病的重要機轉；在自然老化過程中T 淋巴球的數量、活化和增生能力均下降，也稱免疫老化，也是老年期易發生帶狀疱疹或肺結核復發的原因，一般HZ好發在50 歲以上的健康老人，60 歲以上老人的發病風險較年輕者約高出8-10倍，在75歲以上老年人，HZ的發病率較一般群族約高出5 倍(10 人/千人)，故高齡是最常見的危險因素；若因疾病或用藥併發細胞免疫力被抑制，如愛滋病、惡性血液腫瘤、骨髓或器官移植、自體免疫異常或接受免疫抑制治療等病患，HZ發病的風險較免疫功能正常者更是高出20 至100 倍，此外，心理精神壓力大或嚴重外傷等併發的免疫異常也是發病的危險因素；因約10-20%患者有年幼期感染水痘病史，故曾患水痘病史是另一項HZ發病的危險因素，雖然痊癒後可終生免疫，一般不易復發，但當免疫力低下時，如80 歲以上老人也可能會發生多次的HZ；因部分患者無臨床明顯徵狀，病史的參考價值有限，若發病者出現水疱疹時，可經皮膚、空氣飛沫傳染接觸者，故安養機構內其他住民或醫護人員被傳染的危險性高。

## 臨床病徵

HZ 在老年人和免疫力差者常見，其臨床徵狀與水痘的最大差異是神經節分佈區域性的皮膚病灶和異常疼痛，典型的前驅徵狀(prodrome syndrome)多是倦怠、頭痛或畏光，但發燒則不

常見，這些徵狀可在出現皮疹發出前數天或週，皮膚異常感覺和疼痛是常見徵狀，接著出現紅腫丘突狀皮疹，水疱隨後在12-24小時內出現，3-5 天後開始進入化膿、潰瘍和結痂階段，一般在2 至4 週內痊癒，多會留有疤痕和膚色變深。皮疹病灶一般不超過體表中線，其中以三叉(trigeminal)神經 和胸腰部間神經節(thoracic ganglia, T3-L2)是好發部位，臨床上常見沿著身體的一側繞成帶狀半圓的聚集疱疹(典型皮膚病灶)，若HZ 長在眼睛周圍，表示病灶侵犯顏面三叉神經的第一分支，若發現皮疹出現在鼻尖時(影響到 nasociliary 神經分支)，較高風險發生眼睛的併發症，如眼角膜、鞏膜麻痺、潰瘍、視神經炎、眼壓高、導致眼瞼下垂、眼瞼內縮、角膜炎、鞏膜炎、視網膜炎，甚至導致失明的危險。

偶然可見只有痛感但無出現皮疹，這情況稱為zoster sine herpete[1]；若HZ 發生在第七對腦神經，外觀可發現單側耳道和皮膚出現皮疹，症狀可能有暈眩、耳鳴，同側聽力下降，並合併有臉部神經麻痺，這病徵即是 Ramsay Hunt Syndrome。這疾病的另一項特徵是單側皮膚過度痛感(hyperalgesia)或異感痛(allodynia)，一般的碰觸都會感到疼痛，痛覺可能是酸疼(aching)、熱疼(burning)、刺痛(stabbing)、或電觸痛(shock-like)，疼痛程度個別差異很大；疼痛難受的神經痛是一特殊病徵，痛的感覺可出現在發疹前或伴隨皮疹出現，年齡愈大疼痛會較嚴重；其他嚴重但不常見的併發症包括內頸動脈炎、腦炎、脊髓炎、中樞或周邊神經麻痺(facial paresis)或平衡感、聽力異常等。處理原則是避免細菌感染，緩和神經性痛、縮短病程及降低PHN，故及早給予抗病毒治療和選用適當緩和疼痛藥很重要。

#### 疱疹後神經痛

PHN 是指皮膚病灶已癒合後90-120天皮膚仍疼痛，干擾睡眠、情緒及日常活動，嚴重影響其生活品質；在老年人、皮膚病灶面積大、或開始時嚴重疼痛者，發生PHN 的風險較高。嚴重時可能持續數年，一般HZ 患者發生PHN 的機率为10-15%，但老年人(60 歲以上)患者出現PHN 的風險較高，在60歲者約為50%，在80 歲以上者可高達80%；另外，HZ 長在臉部、分佈範圍大、急性期疼痛嚴重或血液病毒抗體指數偏高者，皆屬高風險出現PHN。

#### 診斷和處置

一般依其獨特的病徵(典型皮膚病灶和神經痛)便可做診斷，如存疑時亦可經免疫螢光法(direct immunofluorescence assay)或是取病灶組織或體液經polymerase-chain-reaction 技術檢驗做診斷。治療以抗病毒藥物為主，目的是縮短病程和緩和疼痛。臨床實驗顯示抗病毒藥須在水疱出現72 小時內療效較好，但不少病例是在發病多天後才被診斷出，而抗病毒劑的效應在72 小時後的效益缺臨床證據可供參考，一般建議若發現續有新疹出現，可看作體內病毒仍繼續複製，是應用抗病毒劑仍有效益的參考指標。一般對60 歲以上老年人，若其臨床病徵嚴重，或高風險發生嚴重併發症者，都應給與抗病毒的藥物治療；或是應用“50-50-50 準則”作為用藥參考：即皮膚病灶出現在50 小時內，或年齡在50 歲或以上，或病灶數超過50 個時，建議應給與抗病毒劑治療。此外，因HZ 若發生在視神經(herpes zoster ophthalmicus)，約有半數發生眼睛併發症，但若用抗病毒劑治療，眼睛發生併發症的風險則可降低為20-30%，故建議皮膚病灶出現在眼睛周圍時須用抗病毒藥，同時也需請專治眼角膜的眼科醫師給與診治。

治療用藥是口服抗病毒為主(表1)，早期多以Acyclovir，口服劑量为每天服五次，約四小時一次，每次800 毫克，療程共七至十天；針劑主要應用在嚴重免疫不全患者。因新一代口服抗病毒藥Famciclovir (500 mg)及 Valacyclovir (1000mg)的療效與Acyclovir (800 mg) 差異不大，

療程同是七天，但有較佳的生物利用率(bioavailability)，一天只需投藥三次，方便老年人用藥，故近期多建議應用新一代的抗病毒劑，使用抗病毒劑可縮病程及減輕疼痛，常見的副作用是頭痛(11-23%)、嘔心(12-16%)，需特別注意的是口服或靜脈注射Valacyclovir 均可能併發暫時的腎功能異常(transient renal dysfunction)，主要原因是藥物在腎小管內形成結晶導致腎功能損害，亦可能因飲水不足或投藥速率過快，一般在停藥數天後可恢復，但若腎功能不全者發生急性腎衰竭(acute renal failure)風險高，因腎功能衰退在老年期常見，故老人用藥時需小心，更要提醒患者充份飲水(adequate hydration)來降低風險。普拿疼或非類固醇止痛劑可緩和輕度疼痛，對屬中度或嚴重疼痛患者，亦可用嗎啡類止痛劑(如Oxycodone)，一般建議以短效藥劑，相當於5 mg 一天4 次的Oxycodone 劑量，依緩和效果或副作用再調整劑量。當疼痛控制效果理想時，可考慮改長效型藥劑，方便和止痛效果更穩定。但嗎啡類的止痛劑，在老年人常見副作用有鎮靜、噁心和便秘，需小心用藥。

### 輔助劑

類固醇多應用在臉部和腦神經受迫(compression)症狀的緩和，早期也有學者認為因類固醇具抗發炎作用，可能有助縮短病程、減輕病徵或降低PHN 的風險，但在一項大型評估抗病毒劑同時給予類固醇(40 mg/天，三周內遞減)的研究發現，疼痛以5 等級(0 分為不痛，5分嚴重)來評估，類固醇服用者較對照組自評，在第7 天分別下降1.4 分和1.0 分，在第14 天時則分別下降1.8 分和1.5分，且達顯著差異，在後期兩組間痛減輕的程度無差異，同時併用類固醇組患者的皮膚病灶在第一、二週痊癒的比例較高，故合併口服類固醇使用在急性期有助疼痛的緩和，其副作用是腸胃道不適(5%)、頭痛(1%)和水腫(3%)，但未見病灶擴散(dissemination)的個案出現。

若給與抗病毒和止痛劑後仍未能足夠緩和疼痛時，可考慮加入抗痙攣劑(Gabapentin 或 Pregabalin)、或三環抗憂鬱劑(tricyclic antidepressant, TCA)或神經阻斷劑(neural blockade)，但不能預期能降低PHN 的風險，主要副作用可能有嗜睡、頭暈、走路不穩(ataxia)，故第一次用藥最好在睡前，並以低劑量開始，依疼痛緩和程度調高劑量，但需注意藥物發生過量的危險，必要時要檢驗藥物血中濃度，監控及預防藥物過量的情況發生(表2)，緩和PHN 也可參考選用其他藥劑(表3)。

現時無證據支持抗病毒劑、類固醇或TCA 可降低發生PHN 的風險，2008年Cochrane Database of Systematic Reviews 統合分析(meta-analysis)文獻報告，結論是使用類固醇和對照組在發病後半年內發生PHN 的比率無顯著差異，故現時缺足夠證據支持類固醇可有效預防PHN]，曾有研究發現60 歲以上老年人在皮疹出現48 小時內開始用抗憂鬱劑 amitriptyline (Laroxyl®) (25mg)，發生PHN 的比率較低[13]，但TCA 類藥品因其抗膽鹼(anticholinergic)、鎮靜(sedation)、心臟傳導障礙(cardiac conduction effects)、姿位性血液滯留(orthostasis)或腸胃道等不良反應[16]，在老年人易發生倦怠、認知障礙、心律不整、視力障礙、尿滯留、失禁、便秘和口乾等副作用，依對老年人評估潛在不適當用藥的標準(如Beers Criteria)，amitriptyline的嚴重度評定等級(severity rating)為“高”(high)，故屬應避免用藥，或應用時也要特別小心，開始時應睡前和低劑量；用藥前後也需檢查靜態心電圖，若個人或家族病史有QT 延長、心臟房室傳導阻礙、或近期心肌梗塞病患則是使用TCA 的禁忌。

處理PHN 的原則可先以外用止痛劑 (Lidocaine patch 5%)，一天兩片，一天不超過3 片，或lidocaine gel 每天3-5次，如仍未能緩和疼痛，再加三環抗憂鬱劑(開始時睡前10 mg desipramine或nortriptyline，一天最高劑量不超過150 mg)，需要時再併用抗痙攣劑 (anticonvulsants) (100 mg Gabapentin，最高劑量1,200 mg 一天三次，或Pregabalin75 mg，一天二次)，若未能緩和疼痛時可加入嗎啡劑類止痛劑，如仍未能緩和PHN 時，可考慮轉介麻醉疼痛科接受脊髓內麻醉(intrathecal)。

## 疫苗

HZ 疫苗是一種活性減毒株疫苗(live, attenuated strain of VZV)，含水痘疫苗相同的病毒株，但其強度(potency) 較水痘疫苗高出14 倍以上，在2006 年獲美國食品和藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 准許上市應用，商品名為 Zostavax®，HZ 疫苗可提升細胞免疫力高於病毒再活化的閾值(threshold)，降低發病風險。曾對38,546 名60 歲及以上的美國老人進行為期三年的追蹤研究，發現HZ 疫苗約可減少50%的病例和67%的PHN，預防發病的效能則隨著年齡的增加而轉弱，即接種HZ 疫苗後的高齡人仍可能會發病，但出現慢性疼痛的風險較低，整體的效益據美國疾病防制局的估計每17 位接種者，可減少一位發病個案，而每31 位接種可減少了一位發生PHN 個案。

最常見的副作用為接種部位疼痛和輕微頭痛，或在45 天內約0.1%在接種部位發出類似水痘的皮疹，從現有資料來看HZ 疫苗對健康老人是相當安全。皮下注射一劑，在拆封後必須在30 分鐘內使用，使用前避免陽光照射，接種前不需查詢其過去有否水痘病史、亦不需檢驗血清病毒抗體的免疫能力，如有特殊需要時也可在不同部位，同時接種流感、肺炎或破傷風疫苗。接種後保護力可持續多久目前仍未有資料，需觀察十年後才能評估，目前預期HZ 疫苗可能接種後5-10 年需要追加一劑。

## 接種對象

HZ 疫苗在60-69 歲預防發病的效益最好，在70 歲及以上老人則有明顯降低PHN 的風險，故美國預防接種專家委員會(Advisory Committee of Immunization Practices, ACIP)建議接種對象為年齡60歲至80 歲健康或慢性病患但無免疫不良或禁忌的老年人，包括曾經患過HZ 者，建議只需接種一劑來預防HZ 發病和PHN，藉此降低老年期發生嚴重慢性疼痛的困擾，但不能用作治療帶狀疱疹或PHN，雖然在80 歲以上老人的效益未明，但美國FDA 或ACIP 目前均無界定接種對象的年齡上限，對年齡在50 至59中老年人則因缺證據，故不建議接種HZ疫苗。

美國曾對3,662 位老人調查，在2007年接種 HZ 疫苗的比例和影響因素，發現1.9%回應有接種HZ 疫苗，其中以女性、75 歲以上高齡和知道有HZ 疫苗占主，共有72.9%回應「不知道」有HZ 疫苗，又77.8%回應如醫師推薦願意接種，不考慮接種的理由主要以「健康不需要」(34.8%)、「低風險發病」(12.5%)，及對醫師或HZ 疫苗無信心(9.5%)，可見老年人接種HZ 疫苗的主要因素以醫師提供訊息為關鍵性，故加強醫療人員對HZ 疫苗的認知，對促進疫苗接種的普及率很重要。

那些人不宜接種帶狀疱疹疫苗？

對gelatin、抗生素 neomycin 或任何HZ疫苗內含物質曾發生過嚴重過敏反應者、免疫功能不全如愛滋病患者、正使用影響免疫藥物如類固醇、化療或電療、活性期或未治療結核病患者，或有發燒，體溫在 101.3°F(38.5°C)或以上者都均不宜接種HZ 疫苗。

表 3 帶狀疱疹後神經痛的其他止痛劑選擇

止痛劑／類型	開始劑量	注意事項	潛在性不良反應
嗎啡類如 Oxycodone (Opioids)／口服劑	2.5–15 mg q4 h	可依疼痛嚴重度調整劑量，一日最高量為 80 mg	鎮靜、頭暈、便秘、藥物濫用
辣椒膏(Capsaicin 0.025-0.075%)／貼片	每天使用 3-4 次	只能用在無破損的皮膚，可能產生耐受性 (tolerance)	局部刺激或灼熱感
麻醉劑(lidocaine 5%)／貼片	一片藥效持續約 12 小時，最多可同時用三片	只能用在無破損的皮膚	局部刺激感

表 2 緩和帶狀疱疹後神經痛的選擇和用藥方法

用藥學名	商品名	使用方法	衛生署用藥資訊： 可能潛在不良反應
三環抗憂鬱劑(Tricyclic antidepressants)			
Amitriptyline	Laroxyl S.C. <sup>®</sup>	開始時睡前口服 10-25 mg，需要時每 2-4 週增加劑量 25mg，一天最高劑量 150 mg	眩暈、疲累感、激動或焦慮、失眠、便秘、排尿困難、頻尿、視力模糊、青光眼患者禁用
Nortriptyline	Pamelor <sup>®</sup>	開始時睡前口服 10-25 mg，需要時每 2-4 週增加劑量 25mg，一天最高劑量 150 mg	口乾、頭暈、視覺模糊、手抖動、尿滯留、心跳不規則
Imipramine	Tofranil <sup>®</sup>	開始時睡前口服 25 mg，需要時每 2-4 天調升劑量 25mg，一天最高劑量為 150 mg	姿態性低血壓、心律不整病患不宜使用、頭暈、昏昏欲睡，口乾，噁心
Desipramine	Norpramin <sup>®</sup>	開始時睡前口服 25 mg，需要時每 2-4 天調升劑量 25mg，一天最高劑量為 150 mg	姿態性低血壓、心跳不規則
(Anticonvulsants) 抗痙攣劑			
Phenytoin	Dilantin <sup>®</sup>	開始時睡前口服 100 - 300 mg，依效果調整劑量或是血中濃度在 10 to 20 µg/mL	腳步不穩，意識混淆，眼球顫動，口齒不清
Carbamazepine	Tegretol <sup>®</sup>	開始時睡前口服 100 mg，依疼痛緩和程度每天增加劑量 100-300mg/天，最高劑量的 200mg tid 或是血中濃度為 6 to 12 µg/mL	視力模糊或複視、胸悶、呼吸困難，心跳不規則
Gabapentin	Neurontin <sup>®</sup>	開始時睡前口服 100-300 mg; 依疼痛緩和程度每三天增加劑量 100-300 mg，高劑量 300-900 mg tid (這類藥缺乏血中濃度資料)	腳步笨拙或不穩

## 新藥介紹

# Micardis® Plus 複必康平

林文信藥師

### 藥理作用

MICARDIS PLUS 成分含有血管收縮素 II 接受體 (angiotensin II) 拮抗劑 telmisartan 及 thiazide 類利尿劑 hydrochlorothiazide。

### 適應症

原發性高血壓、無法單獨以 telmisartan 或 hydrochlorothiazide 得到適當血壓控制的病患。

### 用法用量

建議每天口服一錠。處方改成 MICARDIS PLUS 前，telmisartan 可向上調整劑量，可直接考慮由單方藥品治療改成複方藥品治療。

- MICARDIS PLUS 40/12.5 公絲可使用於血壓無法用 MICARDIS 40 公絲或 hydrochlorothiazide 得到控制的病患。

- MICARDIS PLUS 80/12.5 公絲使用於血壓無法用 MICARDIS 80 公絲或 MICARDIS PLUS 40/12.5 公絲得到控制的病患。

MICARDIS PLUS 一般在開始治療後 4 至 8 週，可得到最大的降壓效果。

如有必要，MICARDIS PLUS 可以和其他抗高血壓藥物一起服用。治療嚴重高血壓患者時，當 telmisartan 日劑量最高達 160 公絲，hydrochlorothiazide 之日劑量為 12.5-25 公絲，病人的耐受性及療效良好。

MICARDIS PLUS 可與食物併服或空腹服用。

### 藥物動力學

在血液中的排除半衰期約 17.6 小時，這表示 metformin 可能分佈於紅血球。

### 副作用

頭痛、暈眩、咳嗽、上呼吸道感染、疲勞、噁心、血管水腫。

### 禁忌

- 對本藥之主成分、賦形劑或其他 sulphonamide 衍生物 (hydrochlorothiazide 是一種 sulphonamide 的衍生物) 過敏。
- 懷孕第二期及第三期的婦女
- 授乳婦女。
- 膽汁鬱滯及膽道阻塞性疾病。
- 嚴重之肝功能損害。 - 嚴重之腎功能損害 (肌酸酐廓清率小於 30 mL/min)。
- 難以治療之低血鉀、高血鈣。