

藥物治療

高血壓的治療

邵月華 邱春吉
高雄長庚紀念醫院 藥劑部

前言

血壓與心臟血管疾病 (CVD; cardiovascular disease) 是呈線性與持續性的相關性。針對40到70歲的人而言，血壓範圍從115/75到185/115 mmHg之間，每增加收縮壓20 mmHg或舒張壓10 mmHg，會增加雙倍的CVD風險。¹ 當其他CVD危險因子諸如糖尿病或是慢性腎臟疾病同時存在時，CVD的風險與高血壓有更高的關聯性。在全世界中約有54%的中風和47%的冠狀心臟疾病是由高血壓引起的。² 故有效控制高血壓可以降低心臟血管事件的發生率。醫師若能應用各高血壓的治療指引，並依據患者特質和合併症情況調整治療藥物的選擇，在診治病患上就能達到最佳的療效。

定義和分類

如何正確的量測血壓在高血壓的定義和分類是非常重要的，會影響診斷。²

正確測量血壓的方法^{2,3}

- 一、量血壓前一小時禁止運動，前三十分鐘禁止吸菸及攝取含咖啡因的飲料，測量前必須休息五分鐘，於平靜和溫暖的地方量測。
- 二、排空膀胱和腸道，並移除所有覆蓋在袖口位置的衣物，坐在有靠背的椅子，手臂支撐在與心臟同高的位置，兩腳平放、避免交叉或翹腳。在特殊情況下必須量測平躺及站立之血壓。
- 三、以兩次或兩次以上之測量結果來求取平均值，並且兩次測量間必須間隔1-2分鐘以上。若前兩次的數值差異超過五毫米汞柱，數據可能有誤差，必須再測量更多次。
- 四、每天早上起床後以及每晚睡覺前，以坐姿測量。

- 五、建議使用水銀血壓計或校正過之無液或電子血壓計，並選用適當大小的血壓加壓帶。
- 六、收縮壓及舒張壓均需定期記錄，回診時提供醫師參考。

在台灣心臟學會 (the Taiwan Society of Cardiology; TSOC) 以及台灣高血壓協會 (the Taiwan Hypertension Society; THS) 2015年的高血壓治療指引中，血壓被分為正常、高血壓前期、第一期、第二期、第三期以及單純收縮性高血壓 (表一)。² 然而在2014年高血壓指引中則是避免分類此定義而是專注於以實證為基礎的血壓治療目標。⁴

表一 高血壓的分類

分期	收縮壓 (mmHg)	舒張壓 (mmHg)
正常	<120	和 <80
高血壓前期	120-139	或 80-89
第一期高血壓	140-150	或 90-99
第二期高血壓	160-179	或 100-109
第三期高血壓	≥180	或 ≥110
單純收縮性高血壓	≥140	和 <90

治療

一、生活型態改變：生活型態的改變 (life style modification; LSM) 在高血壓預防和管理是必要的一部分⁵。人們普遍認為，LSM對降低血壓的效果等同於單一藥物治療⁶。如果應用適當，LSM可延緩第一期高血壓病患的藥物治療，允許減少抗高血壓藥物的數量和劑量⁷。LSM可概括為S-ABCDE：限鹽 (Sodium restriction)，酒精的限制 (Alcohol limitation)，減少體重 (Body weight reduction)，戒菸 (Cigarette smoke cessation)，適當飲食 (Diet adaptation)，與運動 (Exercise adoption) (表二)。² 對於所有高血壓和高血壓前期患者，指引推

薦以調整生活型態的非藥物治療方式治療高血壓。^{4,8}

二、藥物治療：儘管生活型態調整，但許多高血壓患者還是需要藥物治療來控制血壓。JNC 8 建議所有患者使用Thiazide類利尿劑作為起始治療，但有糖尿病或慢性腎病患者推薦血管收縮素轉換酶抑制劑(ACEI)或ARB單獨使用，或與其它類藥物合併的劑型作為起始治療。

表二 生活型態的改變

生活型態改變	建議	潛在收縮壓下降值
限鹽	膳食中限鹽2.0-4.0 gm/天	2.5 mm Hg /每少1克鹽
酒精的限制	男性：乙醇<30 gm/天 女性：乙醇<20 gm/天	2-4 mm Hg
減重	保持正常體重標準(BMI: 22.5-25.0 kg/m ²)	1mm Hg /每減重1公斤
戒菸	完全節制	無單獨影響
適當飲食	DASH飲食：多吃富含水果、蔬菜和低脂膳食。	10-12 mm Hg
運動	有規律地有氧運動：每週至少3-4天，每天至少40分鐘	3-7 mm Hg

BMI: Body Mass Index 身體質量指數

DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension 終止高血壓膳食療法

(一)設定血壓目標

表三提供了各個指引的血壓控制目標。針對不同族群，其血壓標的亦不相同。

表五 各類降壓藥物在 compelling 適應症的治療^{2,15}

compelling 適應症	推薦藥物
心衰竭	利尿劑、β-阻斷劑、ACEI、ARB、醛固酮拮抗藥
心肌梗塞後	β-阻斷劑、ACEI、醛固酮拮抗藥
高冠心病風險	利尿劑、β-阻斷劑、ACEI、ARB+CCB
糖尿病	ACEI、ARB、CCB
慢性腎臟疾病	ACEI、ARB
預防復發性中風	利尿劑、ACEI
單純收縮性高血壓	利尿劑、CCB、ARB
良性前列腺肥大	α-阻斷劑
周邊動脈阻塞性疾病	CCB

ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitor
ARB: angiotensin-receptor blocker
CCB: calcium-channel blocker

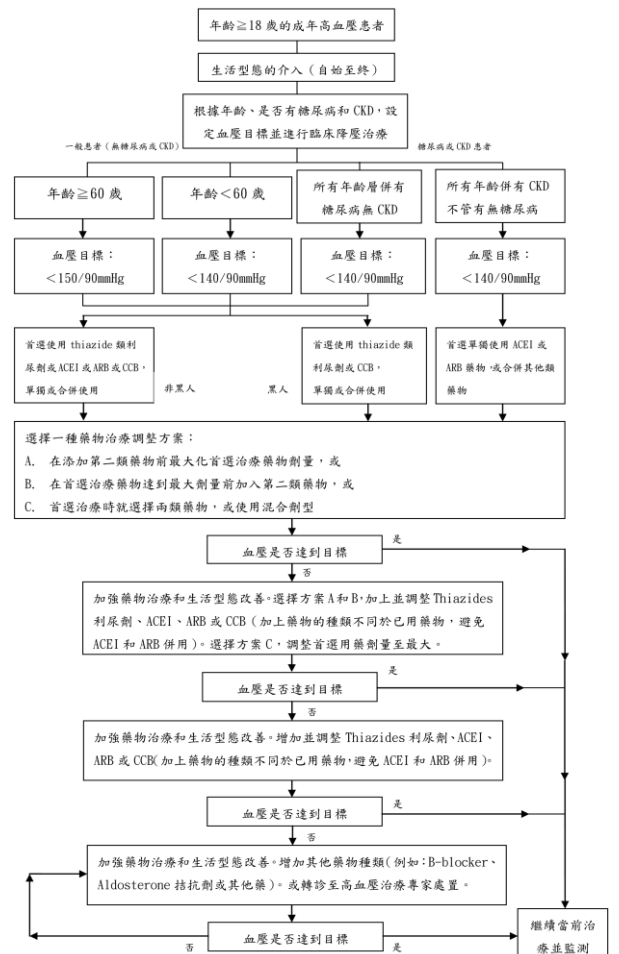
(二)藥物介紹

降血壓藥品種類很多，醫師主要依病人疾病的

狀況與藥品特性來選擇適合的治療藥品。表四呈現一些常用的抗高血壓藥物之劑量、作用機制以及優、缺點或禁忌。^{1,2,15}表五詳述各類降壓藥的適應症。^{2,15}

根據患者臨床特質和合併症情況，調整藥物的治療選擇

儘管Thiazide類利尿劑為一般推薦的首選藥物，然而醫師仍應根據患者臨床特質和合併症情況來加以調整藥物的治療選擇。一般而言，老年病人傾向對鹽較敏感，所以利尿劑或鈣通道阻斷劑對其療效較明顯。年輕的高血壓患者通常對腎素-血管收縮素系統的抑制劑反應較好，因此ACEI或ARB是較好的初始選擇；這些藥物對糖尿病患者也有幫助，特別是有微量白蛋白尿存在的情況下。心臟衰竭患者以ACEI、利尿劑、心臟選擇性β-受體阻斷劑和ARB類藥物為優。β-受體阻斷劑和ACEI對於罹患心肌梗塞之高血壓患者是很好的降壓藥。腎絲球過濾速率降低的患者以ACEI或ARB類藥物為優，尤其是如果有蛋白尿的情況下。



圖一 高血壓處置流程圖

(三)藥物治療原則

在2014年高血壓指引中，專家學者們根據randomized control trials (RCTs) 的策略及專家們的經驗制定了高血壓處置流程圖(如圖一)，以協助醫師們執行參考。⁴

1. 藥物合併治療(固定劑量複方藥物或單方藥物合併使用)

組合治療日益普及，它們有幾個優點，不但治療效果較好，還可藉由降低劑量來減少副作用。複方藥物製劑可減少藥丸的數量，減少副作用，增加服藥順從性。²高血壓患者有不同的合併症¹⁶，因此，併用不同機轉的抗高血壓藥物可能比單種藥物劑量更有效。²

建議合併的藥物種類

① ACEI類藥物+hydrochlorothiazide

② ARB類藥物+hydrochlorothiazide

許多ACEI和ARB類藥物可與thiazide類合併使用，具有很好的耐受性，對於血壓大於160/100毫米汞柱的患者，通常是較好的初始治療。

③ ACEI類藥物+nonhydropyridine鈣通道阻斷劑

④ ARB類藥物+nonhydropyridine鈣通道阻斷劑

許多學名藥常以ACEI或ARB與amlodipine在不同劑量下合併使用，而ACEI或ARB可以避免amlodipine單獨治療時出現的水腫副作用。

⑤ 鈣通道阻斷劑+β-阻斷劑

不建議合併的藥物種類

① ACEI與ARB合併治療

ACEI併用ARB似乎並不具臨床效益。ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) 證實ACEI併用ARBs在高血壓的治療並沒有好處，反而有更多副作用例如引起高血鉀和減少腎絲球過濾速率。¹⁷

② β-阻斷劑+利尿劑(除了心衰竭患者之外)

應該非常謹慎使用，因為有較高致糖尿病的風險。¹⁸

③ (ACEI或ARB) + DRI

在2011年發表的ASPIRE研究發現，在心肌梗塞後併發心臟衰竭的患者，在使用ACEI (或ARB) 加上aliskiren並不會改善心肌重塑、死亡率、心臟衰竭住院率，反而會增加不良反應事件，包括低血壓、高血鉀、腎衰竭。¹⁹

2. 血壓未達標準時，藥物調整策略

當血壓控制不好時，應排除下列幾項因素諸如白袍效應、併服引起血壓上升的藥物、過量的酒精或鹽分攝取、引起高血壓的續發性原因、服藥順從性差等。血壓控制不好的病人臨床上常出現明顯的容量過度負荷，因此對於腎功能正常的患者(腎絲球過濾速率大於45毫升/分鐘)可添加或增加thiazide類或thiazide-like類利尿劑，而對於腎功能異常的患者(腎絲球過濾速率 ≤ 45 毫升/分鐘)可給予loop類利尿劑控制其血壓。²⁰如果患者服用的兩個藥物是拮抗同一種致病機制，那麼其中一個應改為不同類別的藥物。如果患者服用三個藥物但血壓仍控制不佳，醫師應確定患者服用的是不同類別的藥物。若患者服用三或四個藥物但血壓仍控制不佳，醫師應考慮增加一類保鉀型利尿劑如spironolactone或amiloride。此外，合併 α -和 β -阻斷劑，中樞作用劑也可列入治療考量。如果血壓依然無法控制，應會診高血壓專家來處理。

結論

長期血壓偏高容易造成動脈血管傷害，導致動脈硬化、心臟血管疾病及腎臟衰竭等嚴重問題；輕微的血壓偏高可藉由減輕體重、適量規律的運動、限制鹽分的攝取、戒菸、減少飲酒量、降低飽和脂肪及膽固醇攝取量、保持愉悅心情、避免精神緊張等生活型態的改變來嘗試降壓，但若上述方法無效時，則應再配合藥物的治療。雖然各個指引提供不同族群有不同的目標血壓，醫師仍應根據患者臨床特質和合併症來加以調整藥物的治療選擇。理想的高血壓藥物治療目標是使用最少量的藥物與最少的副作用，以達到最佳的血壓控制療效。

表三 各種指引血壓目標^{2,4}

各種指引	族群	血壓目標 (mm Hg)	首選降壓藥
2014 高血壓指引 ⁴	一般族群 ≥ 60 歲	< 150/90	非黑人：Thiazide，ACEI，ARB或CCB。 黑人：Thiazide 或 CCB。
	一般族群 < 60 歲	< 140/90	
	糖尿病	< 140/90	ACEI 或 ARB。
	慢性腎病	< 140/90	
ESH/ESC 2013 ⁹	一般族群非年紀大者	< 140/90	B-blocker，Diuretic，CCB，ACEI或ARB。
	一般族群年紀 < 80歲	< 150/90	
	一般族群年紀 ≥ 80歲	< 150/90	
	糖尿病	< 140/85	ACEI 或 ARB。
	慢性腎病無蛋白尿	< 140/90	ACEI 或 ARB。
	慢性腎病有蛋白尿	< 130/90	
CHEP 2013 ¹⁰	一般族群 < 80歲	< 140/90	B-blocker (< 60歲)，Thiazide，ACEI (非黑人) 或 ARB。
	一般族群年紀 ≥ 80歲	< 150/90	
	糖尿病	< 130/80	有較大CVD風險用ACEI或ARB。若無則用ACEI，ARB，Thiazide 或DHPCCB。
	慢性腎病	< 140/90	ACEI或ARB。
ADA 2013 ¹¹	糖尿病	< 140/80	ACEI或ARB。
KDIGO 2012 ¹²	慢性腎病無蛋白尿	≤ 140/90	ACEI或ARB。
	慢性腎病有蛋白尿	≤ 130/80	
NICE 2011 ¹³	一般族群 < 80歲	< 140/90	< 55歲：ACEI或ARB。
	一般族群 ≥ 80 歲	< 150/90	≥ 55歲或黑人：CCB。
ISHIB 2010 ¹⁴	黑人，低風險	< 135/85	Diuretic或CCB。
	標的器官損傷或CVD風險	< 130/80	
TSOC/THS 2015 ²	一般族群非年紀大者	< 140/90	B-blocker，Diuretic，CCB，ACEI或ARB。 Thiazide diuretic，CCB。 ACEI，ARB，DRI B-blocker，ACEI，ARB，CCB (長效)。 ACEI，ARB，Thiazide diuretic，CCB。 ACEI，ARB，loop diuretic。 ACEI，ARB
	年紀大者 (年紀 ≥ 80歲)	< 150/90	
	糖尿病	< 130/80	
	心血管疾病	< 130/80	
	中風	< 140/90	
	慢性腎病無蛋白尿	< 140/90	
	慢性腎病有蛋白尿	< 130/80	
	末期腎臟疾病 (ESRD)	< 150/90	
使用抗血栓預防中風者	< 130/80		

ACEI : angiotensin-converting enzyme inhibitor ; ARB : angiotensin-receptor blocker ; CCB : calcium-channel blocker

DHPCCB : dihydropyridine calcium channel blocker ; DRI : Direct renin inhibitor

ESRD : end-stage renal diseases

ESH/ESC : European Society of Hypertension / European Society of Cardiology

CHEP : Canadian Hypertension Education Program

ADA : American Diabetes Association

KDIGO : Kidney Disease; Improving Global Outcomes

NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence

ISHIB : International Society on Hypertension in Blacks

TSOC/THS : Taiwan Society of Cardiology /Taiwan Hypertension Society

表四 高血壓的藥物治療^{1,2,15}

藥物類別 (每日劑量, 毫克)	優點	缺點
利尿劑 Hydrochlorothiazide (12.5-50) Chlorothiazide (250-500) Chlorothalidone (12.5-50) Indapamide(1.25-2.5)	對老年人、獨立性收縮性高血壓、糖尿病以及對鹽敏感的患者較有效。 價廉。	可能會增加葡萄糖、膽固醇和尿酸值。 引起低鉀血症。 光敏感性。 痛風禁忌。
ACEI Enalapril (5-40) Fosinopril (10-40) Lisinopril (5-40) Peridopril (4-16) Quinapril (5-80) Ramipril (1.25-20) Captopril (25-100)	慢性腎病、心衰竭、糖尿病首選。和利尿劑併用效果好。 ACEI 學名藥價廉。	15% 會引起咳嗽 (可換為 ARB)。血清中 creatinine 值可能上升 30%。 0.1% - 0.7% 引起血管性水腫。 懷孕禁忌。 高血鉀。
ARB Losartan (25-100) Candesartan (16-32) Irbesartan (150-300) Valsartan (80-320) Telmisartan (80-160) Azilsartan (20-80) Olmesartan (20-40)	耐受性佳。 血管性水腫少見。 和利尿劑併用效果好。 不會引起咳嗽。	暈眩。 相對價格較貴。 懷孕禁忌。 高血鉀
保鉀利尿劑 Spironolactone (25-100) Triamterene (25-100)	一般在 thiazide 類藥物引起低鉀血症時使用。	高血鉀症 (triamterene 較少發生)。 男性女乳症 (spironolactone)。 降壓效果較弱。
Loop 利尿劑 Furosemide (20-80) Bumetanide (0.5-2) Torsemide (2.5-10)	強效 適合用於心衰竭、末期腎衰竭。	引起低鉀血症、低血壓、電解質不平衡。
β -阻斷劑 Atenolol (5-100) Metoprolol (50-300) Propranolol (40-480) Nebivolol (2.5-10) Carvedilol (12.5-50) Bisoprolol (5-20)	Carvedilol 是 α - 和 β -阻斷劑。 Nebivolol 也是一種血管擴張劑。 注意：除心衰竭外，不要用 β -阻斷劑作為初始治療藥物。	支氣管痙攣、心搏緩慢、心衰竭。 遮蔽胰島素誘發的低血糖。 血液循環減弱。 失眠。 疲勞。 運動耐受力降低。 高三酸甘油酯 (具 ISA 除外)。 氣喘、慢性阻塞性肺部疾病禁忌。
CCB 類藥物 Diltiazem (120-360) Verapamil (120-480) Amlodipine (2.5-10) Nifedipine (30-120) Felodipine (2.5-20)	耐受性好且療效佳。 相對便宜。	引起利尿劑阻抗性水腫、頭痛、心臟傳導缺損、便秘、 牙齦腫脹。 勿與葡萄柚汁合用
Reserpine (0.05-0.25)	廉價	鼻塞、抑鬱、消化性潰瘍。
中樞 β -作用劑 Methyldopa (500-3000) Clonidine (0.2-1.2)	廉價	鎮靜、口乾、心搏緩慢、反彈性高血壓。
α -阻斷劑 Prazosin (2-30) Doxazosin (1-16) Terazosin (1-20) Alfuzosin (10)	非常有效。 廉價。	姿態性低血壓。 腹瀉。
Hydralazine (50-300)	廉價	頭痛。狼瘡性反應。水腫
直接腎素抑制劑 Aliskiren (150-300)	可減少血漿腎素。 與其他藥併用療效好。	腹瀉。 高血鉀。

ACEI : angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB : angiotensin-receptor blocker, CCB : calcium-channel blocker, ISA : intrinsic sympathomimetic activity

參考資料

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-52.
2. 2015 Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology and the Taiwan Hypertension Society for the Management of Hypertension. *Journal of the Chinese Medical Association* 78 (2015) 1-47.
3. 中華民國防高血壓協會. [Http://hypertension.org.tw/know.php](http://hypertension.org.tw/know.php)
4. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidencebased guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507-20.
5. Kokubo Y. Prevention of hypertension and cardiovascular diseases: a comparison of lifestyle factors in Westerners and East Asians. *Hypertension* 2014;63:655-60.
6. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:485-95.
7. Troost JP, Rafferty AP, Luo Z, Reeves MJ. Temporal and regional trends in the prevalence of healthy lifestyle characteristics: United States, 1994-2007. *Am J Public Health* 2012;102:1392-8.
8. Go AS, Bauman MA, Coleman King SM, Fonarow GC, Lawrence W, Williams KA, et al; American Heart Association. An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. *Hypertension*. 2014;63:878-85.
9. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-2219.
10. Hypertension without compelling indications: 2013 CHEP recommendations. Hypertension Canada website. <http://www.hypertension.ca/hypertension-without-compelling-indications>. Accessed October 30, 2013.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes Care*. 2013;36(suppl 1):S11-S66.
12. (KDIGO) Blood Pressure Work Group. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int [Suppl]*. 2012;2:414.
13. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension (CG127). <http://www.nice.org.uk/guidance/cg127>. Accessed October 30, 2013.
14. Flack JM, Sica DA, Bakris G, et al; International Society on Hypertension in Blacks. Management of high blood pressure in Blacks: an update of the International Society on Hypertension in Blacks consensus statement. *Hypertension*. 2010;56(5):780-800.
15. Weir MR. In the clinic: hypertension. *Ann Intern Med*. 2014;161(11):ITC1-15.
16. Kaplan NM, Opie LH. Controversies in hypertension. *Lancet* 2006;367: 168-76.
17. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547-59.
18. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201-7.
19. Solomon SD, Shin SH, Shah A, et al. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren on left ventricular remodeling following myocardial infarction with systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2011; 32: 1227-34.
20. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA*. 2000;283:1967-75.

藥物治療

抑制劑引起 B 型肝炎病毒再活化的預防與治療

張美枝 林育昱
嘉義長庚醫院藥劑科

前言

台灣是 B 型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 的流行地區, HBV 的帶原者佔 15-20%¹, 曾經感染 HBV 的患者, 當個體的免疫反應受到抑制時,

就存在 HBV 再活化 (hepatitis B virus reactivation) 的風險²。免疫抑制劑 (immunosuppressive agents), 自早期的類固醇、器官移植後的抗排斥藥物、化學治療藥物及自體免疫疾病治療藥物, 隨著

時代與研究的進步，陸續出現更多不同機轉生物製劑和單株抗體製劑，讓免疫抑制劑引起 HBV 再活化成為近年來備受重視的議題，HBV 的再活化伴隨肝炎發作 (hepatitis flare)，除可能延誤疾病的治療外，嚴重者會導致肝代償不全 (hepatic decompensation)、肝衰竭及死亡的發生³。

定義與機轉

B 型肝炎病毒再活化定義為原先未偵測到 HBV DNA 患者，在治療後偵測到 HBV DNA 的量，或原本已存在有 HBV DNA 但量突然上升超過原本的 2 log₁₀IU/ml，有些研究則定義上升超過原本量 10 倍以上。肝炎發作則定義為血中 ALT (alanine aminotransferase) 較治療開始前超過 3 倍以上的升高⁴。

HBV 再活化的確切機轉目前還不十分清楚，較為明確的是化學治療藥物部分，可能機轉是給予化學治療藥後，除淋巴球的功能受到抑制外，也影響 γ 干擾素 (γ -interferon) 和腫瘤壞死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的產生，導致免疫力下降，使潛伏在肝細胞的 B 肝病毒能大量複製並感染肝細胞；當結束治療後或在兩次治療間，隨著免疫力的逐漸恢復，特異性毒殺 T 細胞會攻擊被 B 肝病毒感染的肝細胞，而造成肝細胞損傷和壞死。另外部分免疫抑制劑藉由直接抑制 B 細胞功能，像是 B 細胞標靶生物製劑 anti-CD20 單株抗體 ofatumumab 和 rituximab，而引起 HBV 再活化²。

B 型肝炎感染篩檢及肝功能評估

使用免疫抑制劑治療前，應先進行肝功能評估及 B 型肝炎感染篩檢，肝功能評估包含 AST(Aspartate transaminase)、ALT (alanine aminotransferase)、total bilirubin、prothrombin time 及腹部超音波與 α -fetoprotein 檢查。B 型肝炎感染篩檢包括 B 型肝炎表面抗原(HBsAg)或 B 型肝炎核心抗體(anti-HBc)，呈現陽性反應者，表示曾經 HBV 感染，皆須測定基礎 HBV DNA 的量。若再同時測定 B 型肝炎表面抗體 (anti-HBs) 效價，可區分 HBV 再活化風險程度，但不影響預防性抗病毒藥物的使用，因為免疫抑制劑的使用會減低 anti-HBs 的效價，甚至造成血清轉換為陰性而喪失其保護力。若 HBsAg(+)則還需進一步測定 B 型肝炎 e 抗原(HBeAg)和 B 型肝炎 e 抗體(anti-HBe)。若 HBsAg(-)/anti-HBc(-)表示尚未感染過 HBV，在使用免疫抑制劑前應先接受 HBV 疫苗注射，追蹤檢測 anti-HBs 是否轉為陽性⁵。

肝功能追蹤方面，在免疫抑制劑使用前，若

HBsAg(+)有肝功能異常，需每月追蹤肝功能。免疫抑制劑治療期間，也應每月觀察肝炎症狀，並進行理學檢查及追蹤 ALT；HBV 篩檢結果為 HBsAg(+)/anti-HBc(+)與 HBsAg(-)/anti-HBc(+)宜每 6 個月進行腹部超音波與 α -fetoprotein 檢查。

HBV 病毒量追蹤方面，在 HBsAg(+)有肝功能異常者建議每月追蹤；在 HBsAg(+)無肝功能異常者，選用低抗藥性抗病毒藥物(entecavir、tenofovir)者，每 6-12 個月追蹤，若選用其他抗病毒藥物則每 3 個月追蹤；在 HBsAg(-)/anti-HBc(+)者也要每 3 個月追蹤⁶。

HBV 再活化風險評估

接受免疫抑制劑的患者 HBV 再活化的風險與患者 HBsAg 的狀態及使用的免疫抑制劑的種類有關，因血清檢測結果為 HBsAg(+)的病患接受免疫抑制劑時，相較於 HBsAg(-)的病患，其發生 HBV 再活化的風險較高。根據統合分析研究顯示固態腫瘤病患接受化學治療時，HBsAg(+)患者 HBV 再活化發生率是 4-68%，在康復型 HBV 感染 (HBsAg(-)/anti-HBc(+)/HBV DNA(-)) 患者是 0.3-9%⁷。

在免疫抑制劑種類方面，使用 Anti-CD20 藥物發生 HBV 再活化發生率，無論在 HBsAg(+)患者或 HBsAg(-)/anti-HBc(+)患者可能都大於 10%；而在 HBsAg(+)患者接受糖皮質類固醇 (glucocorticoid)，在高劑量(>20mg prednisone)脈衝式給藥或中劑量(10-20mg prednisone)長期給藥，HBV 再活化風險至少 10%。TNF- α 抑制劑用於克隆氏症、風濕性疾病和乾癬治療時，HBsAg(+)患者 HBV 再活化發生率是 0-40%，而 HBsAg(-)/anti-HBc(+)患者是 0-5%⁴。

美國肝病研究協會 (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) 依 HBV 再活化風險程度進行分級，區分為非常高度風險 (>20%)、高度風險(11-20%)、中度風險(1-10%)、及低度風險(<1%)，如表一²。

臨床症狀

大部份的人可能是沒有症狀，只檢測到 HBV DNA 量快速增加，在肝炎發作時伴隨 ALT 上升合併噁心、嘔吐症狀，嚴重時有黃疸、急性肝衰竭甚至死亡發生²。

HBV 再活化治療及預防

目前台灣在慢性 B 型肝炎的藥物治療分為兩大類：注射型干擾素 (Interferon) 和核酸類口服抗

病毒藥物 (Nucleoside or nucleotide analogs) 有干安能(lamivudine)、喜必福(telbivudine)、干適能(adefovir)、貝樂克(entecavir)及惠立妥(tenofovir)。當發生 HBV 再活化時,即使沒有臨床症狀,都建議開始使用抗病毒藥物治療,主要目的在是預防 B 肝發作,因為發生嚴重肝炎或肝衰竭的比率高達 25-50%,特別是接受合併 rituximab 化療的血液疾病患者,會有更高的風險。在發生 HBV 再活化時,建議在初次接受抗病毒藥物治療患者使用 tenofovir 或 entecavir,不推薦使用 lamivudine,因為會增加抗藥性風險。若先前已使用過 lamivudine 患者,推薦使用 tenofovir,因為在曾經使用過 lamivudine 的患者,有較高風險出現 entecavir 抗藥性。使用抗病毒藥物治療 HBV 再活化,在降低罹病率和死亡率的研究還很缺乏,雖然有個案報告顯示在早期給予抗病毒藥物治療會改善臨床症狀,但病程惡化造成肝衰竭甚至死亡的案例也有報告^{4,5}。

預防 HBV 再活化治療部分,在一個統合分析研究,顯示 HBsAg(+)固態腫瘤病患接受化學治療時,投與預防性抗病毒藥物可降低 82% HBV 再活化風險及肝炎發生,並減少 90%化學治療中斷,但無法有意義的降低急性肝衰竭和死亡⁷。因此使用預防性抗病毒藥物時機,須依據 HBV 再活化風險分級來決定,建議在中至非常高度風險病人,在開始免疫抑制劑治療前投與預防性抗病毒藥物;在低度風險病人,由於目前沒有預防性抗病毒藥物使用的相關研究,僅建議監測 HBV 再活化指標⁵。

預防性抗病毒藥物建議使用較不易產生抗藥性的 tenofovir 或 entecavir²,不建議使用干擾素⁵。雖然有系統文獻回顧 lamivudine 可以降低 80-100%的 HBV 再活化²,但在針對 HBsAg(+)的 B 細胞淋巴瘤患者使用有 rituximab 的化學治療組合時,發現即使已給予預防性抗病毒藥物,HBV 再活化風險有 3.4-80%,其中有 59%使用 lamivudine⁸。根據最近的隨機控制研究,比較 entecavir 0.5mg 和 lamivudine 100mg 用於接受 R-CHOP (rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine + prednisolone)的淋巴瘤病人,發現 entecavir 相較於 lamivudine 更能減少 HBV 再活化 (6.6% vs.30%) 和 HBV 肝炎(0% vs.13%)⁹;雖然目前沒有比較 tenofovir 和 lamivudine 研究,但仍相信 tenofovir 效果和 entecavir 一樣。因此在 2012 年風濕病醫學會免疫風濕病患接受生物製劑治療 B 型肝炎篩檢與防治共識建議,將 entecavir 和 tenofovir 列為首選,但若患者血中病毒量低 (≤ 2000 IU/ml) 亦可考慮

lamivudine、telbivudine、adefovir。美國胃腸學會(American Gastroenterological Association, AGA)也提及 lamivudine 可用於化學治療計劃是一年內且產生抗藥性風險較低的病人⁴。

表一、HBV 再活化風險程度分級

治療	HBsAg(+)	HBsAg(-) /anti-HBc(+)
Anti-CD20 單株抗體 血液幹細胞移植	非常高度風險	中度風險
高劑量糖皮質類固醇* Anti-CD52 單株抗體	高度風險	低度風險
細胞毒性化療組合 TNF- α 抑制劑 固態器官移植使用抗排斥藥物	中度風險	少見
Methotrexate Azathioprine	低度風險	少見
雄性素去除療法 雌激素和黃體素抑制劑	沒有已知風險	沒有已知風險

*高劑量糖皮質類固醇: >20mg prednisone

非常高度風險: >20%

高度風險: 11-20%

中度風險: 1-10%

低度風險: <1%

治療時間

不管是預防性或治療 HBV 再活化的抗病毒藥物,其治療的時間是一樣的,取決於免疫抑制治療的類型、治療前 HBV DNA 的數量、潛在肝臟疾病的嚴重度,一般建議在結束免疫抑制劑後,再持續使用至少 6 個月,若有使用 anti-CD20 藥物時,治療時間要再持續使用至少 12 個月,因為在這樣的病人的 B 細胞功能恢復時間會延遲。若是須長期使用免疫抑制劑的血液或器官移植病人,可能需要長期抗病毒藥物⁵,某些 HBsAg(+) HBV DNA>2000 IU/ml 或肝硬化患者,可能需要長期的治療。

針對預防性抗病毒藥物治療時間長短及何時開始給藥,目前並沒有很好的建議指引,有一大型研究顯示在化學治療前開始使用 lamivudine,並在化療結束後持續使用中位數 3.1 個月,在停用 lamivudine 後,有 24%的病人 HBV 再活化,這些病人中有 50%在治療前 HBV DNA>10⁴ Copies/ml(接近 DNA>2000 IU/ml),而 HBV DNA 量較低者,HBV 再活化率只有 10%¹⁰。

結論

所有接受免疫抑制劑患者在進行治療前,應先

告知醫師本身是否為B肝帶原者，並進行檢測HBV標記，評估HBV再活化風險。針對接受化學治療或免疫抑制治療的慢性B肝患者，健保自2009年11月起開始給付預防性抗病毒藥物，但對於新開發免疫抑制劑，目前臨床使用時間尚短，相關安全性研究報告也較少，因此臨床使用時需密切追蹤病人肝功能相關的檢驗數值，以減少病人在使用免疫抑制劑時的風險。

參考資料

1. Chen CH, Yang PM, Huang GT, et al: Estimation of seroprevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus in Taiwan from a large-scale survey of free hepatitis screening participants. *J Formos Med Assoc* 2007 Feb; 106(2):148-55.
2. Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, et al: Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: just the tip of the iceberg? *Hepatology* 2015; 61:703-711.
3. Gupta S, Govindarajan S, Fong TL, et al: Spontaneous reactivation in chronic hepatitis B: patterns and natural history. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12:562.
4. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015; 148:221-244.
5. Anna SF Lok, Peter A L Bonis. Hepatitis B virus reactivation associated with immunosuppressive therapy. In: *UpToDate*, Post TW(Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 21,2016.)
6. 陳怡行, 簡榮南, 黃怡翔等: 2012年風濕病醫學會免疫風濕病患接受生物製劑治療B型肝炎篩檢與防治共識建議. *Formosan Journal of Rheumatology*, 26(1&2), 1-7.
7. Paul S, Saxena A, Terrin N, et al: Hepatitis B virus reactivation and prophylaxis drug solid tumor chemotherapy: A systemic review and meta-analysis. *Ann Inter Med* 2016; 164:30.
8. Kim SJ, Hsu C, Song YQ, et al. Hepatitis B virus reactivation in Bcell lymphoma patients treated with rituximab: analysis from the Asia Lymphoma Study Group. *Eur J Cancer* 2013; 49:3486.
9. Huang H, Li X, Zhu J, et al. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B cell lymphoma receiving RCHOP chemotherapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312:2521.
10. Hui CK, Cheung WW, Au WY, et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of preemptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. *Gut* 2005; 54:1597.

藥物安全簡訊

Denosumab 造成下顎骨壞死 (osteonecrosis of jaw, ONJ)之案例報告

翁玟雯 林佩姿
嘉義長庚醫院藥劑科

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.11(3)

前言

過去大部分是雙磷酸鹽造成下顎骨壞死案例，近來發現其他藥物也會有此不良反應，促使美國口腔顎面外科協會(American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, AAMOS)建議將此不良反應統稱為藥物相關的顎骨壞死 (Medication-related osteonecrosis of the jaw, MRONJ)(1)。Denosumab主要降低骨骼相關事件的風險 (skeletal-related events, SRE)，用於骨質疏鬆症和實體腫瘤合併骨轉移的患者，對於實體腫瘤骨轉移患者使用denosumab需要劑量較高，每4週皮下注射120毫克，最常見的副作用為噁心、嘔吐、腹瀉、頭痛、呼吸困難、低血鈣等，則MRONJ發生率約為1.7%(2)，發生顎骨壞死的機率大於治療骨質疏鬆症患者。本文針對攝護腺癌合併骨轉移病患，使用denosumab

於第八個療程後發生顎骨壞死不良反應的案例報告。

案例報告

個案為65歲男性，2013年7月2日因為血尿、排尿困難且輕微疼痛到門診就醫，過去病史有高血壓、糖尿病，安排腎臟和膀胱超音波，測量膀胱尿量有餘尿，且尿流動力暨影像檢查結果最大尿流速及解尿量皆低，並且有斷續性解尿，抽血檢查攝護腺癌特異性抗原 (prostate specific antigen, PSA)數值為85.28 ng/mL，經直腸攝護腺超音波，穿刺取得活組織檢體切片，診斷為攝護腺惡性腫瘤。進一步做全身骨骼掃描和核磁共振攝影，發現攝護腺腫瘤遠處轉移腰椎L4/5、左側髖關節及髖臼，2013年8月20日開始使用zoledronic acid每4週靜脈輸注4毫克和Depot

leuprorelin acetate每4週皮下注射3.75毫克治療攝護腺癌合併實體腫瘤骨轉移，2013年9月2日因為上半口假牙鬆動情形到牙科就診，給與一般處置並且告知泌尿科醫師，經由醫師評估仍然持續給藥治療，2014年5月20日將zoledronic acid停用，改為denosumab每4週皮下注射120毫克治療，治療過程中於2014年12月25日到耳鼻喉科看診，診斷為膿性鼻漏(Purulent rhinorrhea)使用抗生素治療，2015年1月27日因為上顎骨第26顆位置牙骨外露約1公分，且骨壞死的範圍比露出的部分還要大，且第12、16、23和24位置植入人工牙根植體處傷口未癒合，轉介牙科評估是否為MRONJ不良反應，並且停用denosumab療程，病理切片結果為未受感染的壞死骨，目前接受牙科保守治療，移除第26顆位置假牙，腐骨刮除並切開其他位置的廔管引流膿液，治療過程中於2月5日因為左腳踝疼痛回診，疑似骨轉移造成，故3月26做腐骨切除手術並移除肉芽組織縫合。

討論

人類單株抗體 denosumab 是第一個 FDA 核准的 RANKL(Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand)抑制劑，RANKL 是造骨細胞(osteoblast)膜上的蛋白質，結合 RANK 受體活化蝕骨細胞(osteoclast)的形成、功能與存活，是調控骨質新生中重要的環節。當實質腫瘤發生骨轉移的情況時，蝕骨細胞的活性因 RANKL 的刺激而升高。因此 denosumab 會與 RANKL 結合，有效減少骨蝕作用(bone resorption)，增加骨密度，增強皮質骨與骨小樑，預防 SRE。

病理生理機轉

denosumab 具有預防骨折等相關風險，卻引發 MRONJ 不良反應，其病理生理機制尚未明確，專家學者提出各假說為：

(1).骨重塑失衡或過度抑制骨吸收:骨重建過程包括造骨細胞的骨形成作用及蝕骨細胞的骨吸收作用，兩者相輔相成，維持骨組織之間的平衡，當使用抗骨質吸收劑而過度抑制蝕骨細胞時，使得蝕骨細胞無法分化，進而造成細胞凋亡(apoptosis)，因此降低骨吸收和骨重建(3)，而發生部位通常在下顎骨約有三分之一，在動物實驗裡發現下顎骨的骨重建速率高且使用雙磷酸鹽具有嚴重抑制蝕骨細胞作用(4)。但這個假說在沒有使用抗骨質吸收劑的患者也有被觀察到 MRONJ，表示其假說不是唯一的觀點。

(2).抑制顎骨的血液供應: MRONJ 是屬於骨頭

缺血性壞死的一種，在體外試驗中，zoledronic acid 具有抑制血管新生作用，減少血管內皮生長因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)，因此抗血管新生藥物也會造成 MRONJ(5)。截至目前為止，denosumab 沒有證據指出具有抑制血管新生作用，因此這個假說不符合 denosumab 造成 ONJ 的不良反應。

(3).感染和發炎:口腔的危險因子，包括:牙周病、口腔衛生差或假牙等問題容易造成顎骨壞死，在動物試驗裡也有因為牙齦發炎或細菌感染，使用抗骨質吸收劑造成 MRONJ 的案例(6)。口腔內常發生感染的菌種通常為放射線菌屬，屬於厭氧菌會釋放內毒素引起骨組織的破壞和損失。有文獻表示咀嚼也是一種微創傷，因此造成顎骨壞死的比例就高(7)。

鑑別診斷

MRONJ 的臨床表現非特異性，常被認為是神經性牙痛、齲齒、牙周和牙齦發炎、鼻竇炎、肉瘤、纖維骨性病變等，因此 2014 年 AAOMS 建議診斷 MRONJ 需同時符合以下三要件: (1).目前或過去曾使用抗骨質吸收劑或抗血管新生藥物。(2).顎骨區骨外露或產生廔管(fistula,俗稱牙包)，存在八週以上未癒合。(3).顎骨沒有放射治療的病史，或明顯的轉移性骨病變。根據病例紀錄，此個案無放射治療紀錄，藥物使用過 zoledronic acid 和 denosumab，牙骨外露且植牙處傷口未癒合八週以上，符合上述要件，診斷為疑似使用 denosumab 所引起的顎骨壞死。

臨床表徵

MRONJ通常73%發生於下顎骨，22.5%上顎骨，兩者皆發生為4.5%(8)。其臨床表徵為牙骨外露或壞死，可能無症狀持續數周、數月甚至數年，當侵襲到軟組織發炎才開始有顎骨、口腔或牙齒疼痛、牙齒鬆動、骨腫大、牙齦腫脹、潰瘍或糜爛等，症狀發生過程可能是自發性的或者經由牙科手術部位開始，受影響的面積從一個未癒合拔牙位置，延伸至顎骨整個面積。壞死的骨頭變成繼發性感染也許會發展成口腔內外廔管，使上顎骨受波及，以致於發生慢性上顎竇炎，經由發炎附近，骨頭壓縮神經血管束而造成感覺異常問題(9)。此個案曾經因為膿性鼻漏就診，可能是 MRONJ 初期徵兆。

危險因子

使用denosumab相較於zoledronic acid的癌

症病人發生 MRONJ (1.9% vs. 1.3%; $p=0.08$)(10)，兩者沒有統計學上的意義。其發生率和使用劑量或作用時間有關，劑量越高發生率越高，使用於實體腫瘤骨轉移高於治療骨質疏鬆症患者100倍，但denosumab不同於zoledronic acid的是作用時間，zoledronic acid因為沉積在骨格內，因此作用時間越長發生MRONJ機會就高，在一組隨機、雙盲試驗中，比較denosumab和zoledronic acid治療骨轉移的癌症病患，每年發生MRONJ比例依序為0.6%，0.9%，1.3%，而denosumab使用於第二年和第三年發生MRONJ比例相同依序為0.5%，1.1%，1.1%(11)。除了藥物以外，牙科手術或伴隨口腔疾病為發展MRONJ最主要的危險因子，在一些研究報導發現MRONJ的族群裡，有52~61%病人有拔牙病史(8)。其他包括：類風濕性關節炎、貧血、糖尿病、惡性腫瘤，還有使用糖皮質激素或抽菸等。

治療與處置

接受denosumab之前需要進行口腔衛生評估，早期篩檢和適當的牙齒保健，目前有相關研究證實此建議可以降低MRONJ發生率，例如：2012年Vandone等人發現在使用藥物之前做過篩選及預防性牙科照護的病人，可以降低50%的發生率(12)。至於尚未發生MRONJ的患者需要進行拔牙手術或根管治療時，應該中斷denosumab治療，雖然denosumab主要作用在蝕骨細胞的受體，對於骨基質(bone matrix)沒有親和力，不會蓄積在骨頭上，大概中斷藥物後六個月大部分藥物都會消退，但這些證據仍然無法證明停止藥物治療是否能改變MRONJ發生率；同樣的，服藥期間盡量避免做侵入性牙科治療並且維持牙齒的健康。當服藥期間發生MRONJ時，需要多方面考慮風險及效益，學者建議停藥後並藉由牙醫師及口腔外科醫師的專業照護，直到軟組織已經開始癒合，再開始用藥。

癌症病患治療MRONJ的主要目標為：優先處理MRONJ並且持續使用抗骨質吸收劑，並且給予病人衛教和信心、控制疼痛、消除次級感染、降低骨壞死的進程和發展新的壞死部位。除非是stage 3或非手術治療失敗，不然應該避免牙槽外科手術，因為手術部位可能導致壞死骨外露面積

擴大，造成更惡化的情形。因此藉由不同分期給與治療(表一)，本文病患屬於stage 2，建議保守治療，清創發炎及感染的軟組織，但因為病患在2月5日因為左腳踝疼痛回診，故懷疑骨轉移造成，因此採取切除壞死骨，等傷口癒合後，繼續進行藥物治療。

參考資料

1. Salvatore L, Ruggiero, DMD, MD, et al: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons J Oral Maxillofac Surg 2014;72:1938-1956
2. Qi WX, Tang LN, He AN, et al: Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: A meta-analysis of seven randomized controlled trials. Int J Clin Oncol 2014;19:403
3. Aghaloo TL, Kang B, Sung EC, et al: Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat. J Bone Miner Res 2011;26:1871
4. Allen MR, Burr DB: The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: So many hypotheses, so few data. J Oral Maxillofac Surg 2009;67:61
5. Yamashita J, McCauley LK: Antiresorptives and osteonecrosis of the jaw. J Evid Based Dent Pract 2012;12:233
6. Kang B, Cheong S, Chaichanasakul T, et al: Periapical disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in mice. J Bone Miner Res 2013;28:1631
7. Hoefert S, Schmitz I, Tannapfel A, et al: Importance of microcracks in etiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a possible pathogenetic model of symptomatic and non-symptomatic osteonecrosis of the jaw based on scanning electron microscopy findings. Clin Oral Investig 2010;14:271
8. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, et al: Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: Integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. Ann Oncol 2012;23:1341
9. Allen MR, Ruggiero SL: A review of pharmaceutical agents and oral bone health: how osteonecrosis of the jaw has affected the field. Int J Oral Maxillofac Implants 2014;29:e45
10. Iliopoulou A, Saad F, Van Poznak CH, et al: Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients receiving denosumab or zoledronic acid for bone metastases from solid tumors or multiple myeloma: Results from three phase III trials (abstract). J Clin Oncol 2013; 31(suppl; abstr 9640).
11. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al: Randomized, double blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer(excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. J Clin Oncol 2011;29:1125
12. Vandone AM, Donadio M, Mozzati M, et al: Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: A single-center clinical experience. Ann Oncol 2012;23:193

表一、藥物相關的顎骨壞死(MRONJ)之嚴重程度分級和治療:

MRONJ 嚴重程度分級	治療策略
具有危險因子的條件:無壞死骨表現	病人衛教
第 0 期: 無壞死骨表現, 有非特異性的症狀	症狀治療, 針對疼痛和感染給與止痛劑和抗生素
第 1 期:有壞死骨裸露或瘻管表現, 無其他症狀和感染	<ul style="list-style-type: none"> ● 抗菌漱口水 ● 每季定期口腔檢查 ● 病人衛教和審視是否有需要繼續使用抗骨質吸收劑
第 2 期:有壞死骨裸露或瘻管表現, 且合併有疼痛和感染發生	<ul style="list-style-type: none"> ● 症狀治療, 針對疼痛和感染給與止痛劑和抗生素 ● 抗菌漱口水 ● 傷口清創:移除發炎和感染的軟組織
第 3 期: 有壞死骨裸露或瘻管表現合併疼痛和感染外, 且壞死骨飯為延伸至齒槽外造成口外瘻管、病理性骨折、口鼻異常相通或骨質溶解	<ul style="list-style-type: none"> ● 症狀治療, 針對疼痛和感染給與止痛劑和抗生素 ● 抗菌漱口水 ● 手術清創/切除壞死骨, 達到長期緩解病患疼痛及感染情況

表二、不良反應與藥物相關性之評估:Naranjo scale

	是	否	不知
1.以前是否有關於此種不良反應確定的研究報告?	+1	0	0
2.此種不良反應是否發生於服藥之後?	+2	-1	0
3.當停藥或服用此藥之解藥, 不良反應是否減輕?	+1	0	0
4.停藥一段時間再重新服用此藥, 同樣的不良反應是否再度發生?	+2	-1	0
5.有沒有其他原因(此藥物以外)可以引起同樣之不良反應?	-1	+2	0
6.當給與安慰劑時, 此項不良反應是否會再度發生?	-1	+1	0
7.此藥物的血中濃度是否達到中毒劑量?	+1	0	0
8.對此病人而言, 藥物劑量與不良反應的程度是否成正向關係?	+1	0	0
9.病人過去對同樣或類似藥物是否也產生同樣的不良反應?	+1	0	0
10.此項不良反應是否有客觀的證據證明是藥品引起的?	+1	0	0
總分: 判斷屬於以下何者			
<input type="checkbox"/> ≤ 0 分 存疑, <input checked="" type="checkbox"/> 1-4 分 可能, <input type="checkbox"/> 5-8 分 極有可能, <input type="checkbox"/> ≥ 9 分 確定			

藥物安全簡訊

疑似腎衰竭病人使用 Baclofen 引起意識不清的案例報告

陳芳婷¹ 戴慶玲¹ 莊曜聰²¹高雄長庚醫院藥劑部 ²高雄長庚醫院神經內科

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.11(5)

前言

Baclofen 為中樞神經性骨骼鬆弛劑，用來治療多發性硬化症或脊髓疾病、腦血管疾病所引起的痙攣。baclofen:化學結構類似 GABA，抑制突觸性反射與脊髓通路的傳導。常見不良反應為中樞神經及胃腸道兩方面，因具中樞神經抑制作用，常會造成嗜睡、頭暈、意識改變等不良反應發生。Baclofen 主由腎臟排除，洗腎病患可能因使用較高劑量藥物引起較嚴重的不良反應如意識不清而需住院診療。

案例報告

62 歲女性洗腎病人，W2,4,6 規則性洗腎已 3 年，最近一次洗腎日為 3/7。病人因最近 2 天意識逐漸不清而於 3/9 到急診求醫。在急診時病人呈現意識不清，言語混亂，嗜睡，雙側下肢抖動，當時血壓 150/95mmHg，心跳 91 下，體溫 37.3°C。病人沒有發燒，頭痛，幻覺，肌肉僵硬現象，病人因呼吸衰竭而插管使用呼吸器，昏迷指數為 E2VeM4。在急診時的生化數據為白血球 $7.8 \times 10^3/\text{ul}$ ，白血球片段 72.3%，紅血球 2.96 million/ul，血小板 $185 \times 10^3/\text{cmm}$ ，肌酐酸 7.96 mg/dl，鉀離子 5.1meq/l。脊椎穿刺顯示腦脊髓液白血球 WBC 12 CMM，蛋白質 protein 54mg/dl 等數據偏高，腦部核磁共振檢查(MRI)為顱內沒有病灶，不排除沒有中樞神經性感染。

回顧病人最近用藥情形，高血壓以 Amlodipine 1#qd、labetalol 1#bid 控制，最近一個月病人有疱疹神經痛 (herpetic neuralgia)，先使用 Tolmetin (200mg) 1# tid，Tolperisone 1#tid(中樞神經肌肉鬆弛劑)，接著使用 baclofen (10mg) 0.5# tid，acetaminophen(500mg) 1# tid，naproxen (25mg) 1# tid，bromazepam 0.5#tid，cimetidine 1#tid。在急診時的使用藥物有 acyclovir 1pc IV qd(3/11-3/21)。3/10 安排洗腎，洗腎後昏迷指數為 E3VeM4，意識狀態有進步。3/11 接著轉入神經內科加護病房照護，住院期間使用降壓藥物 amlodipine 1#qd，labetalol 1#bid，vitamin B complex 1#qd。3/14 鉀離子 5.1 使用口服 kalimate 1pc tid 後，3/16 鉀離子下降至 3.8 正常。經過藥物治療及洗腎 2 次，病人

意識逐漸恢復，昏迷指數 E4VeM6，3/17 病人昏迷指數為正常 E4V5 M6，病人移除呼吸器。經過治療後病情穩定出院，由門診繼續追蹤治療。

討論

此病人在院外因疱疹神經痛使用 baclofen 3/4 至 3/9 入本院急診時停藥，baclofen 主要是由腎臟排泄，藥物的半衰期在正常人是 3hr-6.8hr，但腎衰竭病人半衰期增加，因此會有積蓄現象。30%蛋白質結合可以通過腦血管障礙進入中樞神經系統，其腦脊髓液的排除半衰期為 1.5hr。洗腎可以增加 baclofen 的排除而縮短 baclofen 的半衰期，因此洗腎是藥物過量時的處理方式，且應儘快進行。¹根據文獻指出腎功能衰竭病人和一般病人使用 baclofen 後產生的毒性症狀有所不同。²腎衰竭的病人，在服用 12.5mg-70mg(平均 34mg)的劑量下，即有可能發生中毒，發生的時間從 1hr 至 10 days 都有可能；主要症狀為意識改變及腹痛；給予病人洗腎後意識不清的症狀可獲得改善，因此症狀發生時，儘快安排洗腎可以有效緩解症狀。根據不同的病例報告，有病例服用總量 45 mg (15mg/day X3 days)發生症狀時洗腎 1 次，8 小時後恢復意識。另外有病例服用總量 40mg，經過 2 次洗腎後意識較清醒，但經過 5 天住院才完全意識清醒。因此腎衰竭病人引起 baclofen 中毒，其意識不清從 1 天到 5-6 天都有可能。^{1,2}病人如果併用中樞神經抑制劑藥物則加快毒性產生的時間。本病例就是這種情形。baclofen 會導致意識不清之症狀，是因為其在中樞神經系統排除較慢而產生的較高藥物濃度所引起的反應。另外本病例尚有使用 cimetidine 和 bromazepam，這兩種藥物具有輕微程度的藥物交互作用，cimetidine 增加了 bromazepam 鎮靜、頭昏、虛弱的藥理作用，對 baclofen 引起意識不清的毒性發生有加成效果。本病例的 naranjo score 為 4 分，根據藥物使用的因果關係，病患經過停藥，洗腎治療後，意識恢復正常穩定出院。

結論

腎衰竭病人使用 baclofen 較小劑量

(20mg/day) 也可能會出現如意識不清等嚴重症狀導致需住院治療或緊急洗腎，因此這些病人使用 baclofen 藥物應該十分小心謹慎，使用其他藥物取代 baclofen 是較好的選擇。而根據文獻建議腎衰竭病人口服每天使用劑量應該不要超過 5mg/day 是較安全的用法³。因此提醒相關醫療人員需注意 baclofen 於腎衰竭病人的用藥安全，必要時可以選用其他肌肉鬆弛劑作為治療用藥。而醫院也設立了相關開方提示系統，提醒醫師開立 baclofen 時遇到腎衰竭病人應小心劑量使用。

參考資料

1. Vin-Cent Wu, Shuei-Liong Lin, Shu-meng Lin etc. Treatment of baclofen overdose by haemodialysis: a pharmacokinetic study. *Nephrol Dial Transplant*. 2005(20): 441-443
2. Kuo-su Chen, Michael J bullard, Yu-Yi Cien. Baclofen toxicity in patients with severely impaired renal function. *The Annals of Pharmacotherapy* .1997(31):1315-1320
3. Seyfert S, kraft D, Wagner K. Baclofen toxicity during intermittent renal dialysis. *Nernnarzt* 1981;52:616-7