



## 侵襲性肺麴菌病之藥物治療

邱宗佑<sup>1</sup> 林子鈺<sup>1</sup> 陳敦涼<sup>2</sup>

<sup>1</sup>台北長庚紀念醫院藥劑組 <sup>2</sup>林口長庚紀念醫院藥劑科

### 前言

麴菌 (*aspergillus*) 為大自然常見的微生物之一，普遍存在於室外環境（如：土壤、穀物、工程塵埃）及室內環境（如：醫療院所）中。人體每天都會在不經意間吸入麴菌孢子，對健康人不具有致病性，但在免疫功能不全或曾有肺部相關疾病的病人卻有可能導致肺麴菌病 (pulmonary aspergillosis)[1]。

依據病人的潛在疾病及疾病表現的不同，肺麴菌病共分成三大類別：(1)過敏性支氣管肺麴菌病 (allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA)、(2)慢性肺麴菌病 (chronic pulmonary aspergillosis, CPA) 及 (3) 侵襲性肺麴菌病 (invasive pulmonary aspergillosis, IPA)[2]。其中 IPA 的病程進展最快，會在幾天至幾週內惡化，死亡率也高達 50% 以上[3]。IPA 是由麴菌侵入肺部組織引起，根據現行微生物流行病學統計，臨床上絕大部分 IPA 的致病菌為煙麴菌 (*aspergillus fumigatus*)[4]。IPA 主要影響免疫功能嚴重不全的病人，如長期嗜中性白血球低下、血液惡性腫瘤、造血幹細胞移植、長期使用免疫抑制劑及長期使用高劑量類固醇之病人。然而，近年來非免疫功能不全病人發生 IPA 的案例有逐漸增加的趨勢，有以下相關危險因子如：重症病人、急性呼吸窘迫、慢性阻塞性肺疾病、器官移植、肝臟疾病、糖尿病、流感病毒感染、愛滋病毒感染的病人往往會發生非預期性的

IPA，因此需提高警覺，以免延誤診斷，錯失最佳治療時機。

### 臨床症狀

IPA 的臨床症狀不具特異性，在疾病早期容易與細菌性肺炎產生混淆，導致延誤診斷。若已使用抗生素治療一段時間病人仍持續發燒，需懷疑可能為麴菌感染。IPA 病人一般會有咳嗽、咳痰及呼吸急促等現象，其它可能之症狀包括：胸口疼痛、咳血等；而嚴重者則可能發生心搏過速、呼吸困難及缺氧。值得注意的是，並非每一位病人都會有發燒的現象，是否發燒與病人的免疫功能相關，免疫功能嚴重不全的病人較不會有發燒表現。

### 診斷

IPA 的診斷需同時考慮以下四種因素：(1) 病人潛在之危險因子、(2) 影像學檢查、(3) 黴菌檢測與培養以及 (4) 組織病理學檢查。透過胸腔鏡將肺部切片進行組織病理學檢查為目前標準的診斷方法，一旦在顯微鏡下發現麴菌菌絲即可確診為 IPA。若無法取得相關切片，也可以經由支氣管鏡檢查將支氣管肺泡沖洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF)、血液及痰液分別進行黴菌培養。除此之外，還可以將血液及支氣管肺泡沖洗液進行半乳甘露聚糖檢測 (aspergillus galactomannan detection test)，其敏感性比黴菌培養更佳。在影像學檢查方面，疑似 IPA 的病人應接受胸部電腦斷層檢查；若能

夠使用高解析度電腦斷層檢查 (HRCT)，將更有助於診斷。

## 藥物治療

目前對於麴菌有感受性可使用於治療 IPA 的抗黴菌藥物有 polyenes、triazoles 及 echinocandins 三種類別。Polyenes 與 triazoles 對麴菌具有殺菌效果，而 echinocandins 則只有抑菌效果。Polyenes 類藥品有傳統型 amphotericin B deoxycholate、amphotericin B lipid complex 及 liposomal amphotericin B，其作用機轉為透過與細胞膜成分麥角固醇 (ergosterol) 結合而改變細胞滲透性，造成細胞內容物滲出及細胞死亡。可用於治療 IPA 的 triazoles 類藥品有 voriconazole, isavuconazole, posaconazole 及 itraconazole，透過抑制黴菌細胞色素 P450 減少麥角固醇合成，從而抑制黴菌細胞膜生成。Echinocandins 類藥品有 caspofungin, micafungin 及 anidulafungin，經由抑制葡萄聚糖合成酶 ( $\beta$ -1,3-D-glucan synthase) 導致黴菌細胞壁之必要成分  $\beta$ -1,3-D-glucan 無法形成。以下分別介紹 IPA 第一線治療 (primary therapy) 及救援性治療 (salvage therapy)，並進一步探討抗黴菌藥物使用選擇及藥物相關副作用。

### 第一線治療 (primary therapy)

根據 2016 年美國感染症醫學會 (Infectious Disease Society of America, IDSA) 所發佈之麴菌病診斷與治療指引 [5]，IPA 的首選治療藥物為 voriconazole。此建議是依據過去 20 年抗黴菌藥物用於治療侵襲性麴菌感染之存活率分析結果 [6]，其結果顯示接受藥物治療後第 12 週存活率達到 60% (含) 以上者皆為使用 triazoles 的病人，使用 polyenes 及 echinocandins 的病人第 12 週存活率相比 triazoles 治療組皆較低。現行指引將 voriconazole 列為治療首選藥物，其它可選擇的替代藥物有同為 triazoles 的 isavuconazole 以及 liposomal amphotericin B。

#### (一) Voriconazole

Voriconazole 的建議起始劑量為 6mg/kg Q12H IV，第二天起改為 4mg/kg Q12H IV，待

病人狀況穩定後，可考慮轉換為口服劑型，口服劑型的建議劑量為 200-300mg Q12H 或 3-4mg/kg Q12H。Voriconazole 主要經由肝臟代謝，由於同時為 CYP2C19 及 CYP3A4 的受質與抑制劑，因此臨床使用需特別注意藥物交互作用。Voriconazole 的副作用有噁心、嘔吐、腹瀉、皮膚紅疹等；其中眼睛部位之短暫性視覺障礙、閃光症、視幻覺屬於自限性且可逆性的副作用。另外，voriconazole 會造成與藥物血中濃度相關的肝毒性，使病人的血中膽紅素 (serum bilirubin)、鹼性磷酸酶 (alkaline phosphatase)、肝臟轉胺酶 (hepatic aminotransferase) 指數增加，但導致嚴重肝臟損傷並不常見。

#### (二) Isavuconazole

Isavuconazole 於 2015 年 6 月經美國 FDA 核准上市；台灣也於 2021 年 2 月 1 日將此藥納入全民健保給付規定 (健保審字第 1100034764 號)，限用於治療侵襲性麴菌病及不適合接受 amphotericin B 治療的侵襲性白黴菌病 (invasive mucormycosis)。Isavuconazole 的前驅物為 isavuconazonium sulfate，在血液中水解後產生活性成分 isavuconazole。Isavuconazole 分別有口服及注射劑型，口服生體可用率為 98%，口服及注射建議起始劑量為 200mg Q8H，使用 6 個劑量後更改為 200mg QD。

Isavuconazole 之療效與安全性已於 SECURE trial 中顯示不劣於 voriconazole [7]，SECURE trial 為第三期雙盲隨機對照之不劣性試驗，主旨為比較 isavuconazole 與 voriconazole 用於治療侵襲性黴菌 (包含麴菌及其他絲狀真菌) 感染的療效與安全性。試驗共納入 516 位受試者，納入條件為 18 歲 (含) 以上、懷疑 (possible/probable) 或證實 (proven) 有侵襲性黴菌感染及肝腎功能正常者，並分成兩組各 258 人分別接受 isavuconazole 及 voriconazole 治療。試驗進一步將受試者分成三個族群：(1) ITT 族群 (intention-to-treat，定義為凡納入本試驗且接受至少一劑試驗藥物之受試者)、(2) mITT 族群 (modified intention-to-treat，定義為經資料審查委員會認定懷疑或證實有侵襲性黴菌感染之受試者) 及 (3) myITT 族群 (mycological

intention-to-treat, 定義為經資料審查委員會認定懷疑或證實有侵襲性麴菌感染之受試者)。試驗的主要療效指標為 ITT 族群從接受第一劑試驗藥物開始至第 42 天的總死亡率 (all-cause mortality), 次要療效指標為 mITT 族群於治療結束時 (end of treatment) 的整體反應 (overall response)。

主要療效指標分析結果顯示, ITT 族群中 isavuconazole 組第 42 天的總死亡率為 19% (48 人), voriconazole 組總死亡率為 20% (52 人), 兩組之間調整後的療效差異 (adjusted treatment difference) 為 -1.0% (95% 信賴區間 -7.8 至 5.7); 其中 95% 信賴區間上限未超過臨界值 (10%), 顯示 isavuconazole 的療效不劣於 voriconazole。在 mITT 族群的次要療效指標分析中, isavuconazole 組於治療結束時的治療成功率為 35% (50/143), voriconazole 組為 36% (47/129), 兩組之間的整體反應相似。在安全性評估方面, 兩組受試者最常見且發生率達 5% 以上的不良反應為噁心、嘔吐、腹瀉、發熱及低血鉀; 但 isavuconazole 組發生眼睛、肝膽系統、皮膚與皮下組織病變的比例有顯著較低, 因發生藥物相關不良反應導致永久停藥的比例也相對較低 (8% vs 14%)。

SECURE 試驗的結果證實 isavuconazole 用於治療侵襲性黴菌感染的療效不劣於 voriconazole, 加上 isavuconazole 有耐受性佳及副作用更少的優勢, 因此 IDSA 將 isavuconazole 列為第一線治療的替代藥物之一, 2017 年歐洲臨床微生物和感染病學會 (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease, ESCMID)、歐洲醫學真菌學聯盟 (European Confederation of Medical Mycology, ECMM) 及歐洲胸腔醫學會 (European Respiratory Society, ERS) 共同發佈之麴菌病診斷與治療指引更是將 isavuconazole 和 voriconazole 共同列為第一線治療的首選藥物[8]。

### (三) Liposomal Amphotericin B

傳統型 amphotericin B 由於腎毒性及輸注反應等副作用造成臨床使用上有一定的限制, 劑型上採用雙層微脂粒設計改良後相關不良反應都得到很大的改善。目前各大指引皆建議, 因

治療禁忌或無法耐受 voriconazole 的病人, liposomal amphotericin B 為建議的替代藥物, 傳統型 amphotericin B 保留給資源缺乏或無其他替代藥物的病人使用。Liposomal amphotericin B 的建議劑量為 3-5mg/kg/day, 應避免使用高劑量 (10mg/kg/day) 治療, 因為腎毒性風險會相對增加, 對療效也沒有太大的助益[9]。

### 救援性治療 (salvage therapy)

難治型 IPA 是臨床上需要面對的棘手問題之一, 當感染症狀沒有改善、病人病情惡化或發生不良反應無法耐受第一線治療藥物時, 可考慮更換或加上不同機轉的抗黴菌藥物接續治療。IDSA 建議的二線治療藥物分別有 amphotericin B lipid complex、posaconazole、itraconazole、caspofungin 及 micafungin。關於此建議有以下幾點需特別注意: (1) 本院並無 amphotericin B lipid complex 劑型; (2) 指引中建議使用的 itraconazole 為口服懸浮液劑型, 而本院目前只有口服膠囊劑型; (3) anidulafungin 因臨床使用經驗有限, 目前並不納入建議選項之一。

#### (一) Posaconazole

Posaconazole 分別有錠劑、口服懸浮液、針劑三種劑型, 錠劑及針劑的建議劑量為第一天 300mg BID, 第二天開始改為 300mg QD; 而口服懸浮液的建議劑量為 200mg TID。口服懸浮液與錠劑因配方上的差異無法進行替換, 由於錠劑相較於口服懸浮液可提供較高且較穩定的藥物血中濃度[10]、服藥頻次較低、藥物吸收不受食物影響, 治療時應優先使用錠劑。與 voriconazole 相比, posaconazole 引起的不良反應 (如: 噁心、嘔吐、皮膚紅疹、肝毒性等) 症狀較為輕微, 但兩者同為 CYP3A4 抑制劑, 因此使用時仍需注意藥物交互作用。

#### (二) Itraconazole

在早期新型 triazoles 類藥物尚未研發面世之前, itraconazole 常用於治療麴菌感染; 在發現 itraconazole 有增加病人發生鬱血性心衰竭的風險後, 目前已不建議常規用於治療急性期或嚴重的 IPA, 除非是症狀輕微或沒有其他藥物可

選擇的病人。IDSA 建議的 itraconazole 劑型與劑量為口服懸浮液（優先使用）或膠囊 200mg Q12H，主要副作用有腸胃不適、高三酸甘油酯、低血鉀等。

### （三）Caspofungin & Micafungin (Echinocandins)

Echinocandins 目前在 IPA 的角色為後線治療，可單獨使用也可以合併其他類別的抗黴菌藥物一起使用。Echinocandins 雖然對麴菌有抗菌活性，但使用於第一線治療的研究不多且個別研究之間的療效評估也有很大落差，因此不建議單獨使用於第一線治療[11]。另外，至今仍缺乏 anidulafungin 單獨使用於第一線/後線治療的相關資料，因此 IDSA、ESCMID-ECMM-ERS 或是熱病(Sanford Guide)之治療指引都未將 anidulafungin 列入治療選項之一。在合併治療(combination therapy)方面，由於作用機轉不同，echinocandins 與 triazoles/amphotericin B 併用會有協同效應[12,13]；Marr KA *et al.* 2015 年發表的隨機對照試驗發現合併使用 voriconazole 和 anidulafungin 比起單獨使用 voriconazole 的病人治療 6 週後之死亡率有比較低的趨勢[14]。針對嚴重或彌漫性麴菌感染，有學者認為應在第一線就使用合併治療，在 triazoles 未達到理想血中濃度前先加上 echinocandins 以儘早控制病情[15]。關於合併治療最佳的啟動時機未來需要更多的研究證實，但對重症或有 azole 抗藥性的病人而言不失為值得考慮的方法。Echinocandins

皆為針劑劑型，其中 caspofungin 的建議起始劑量為 70mg/day，第二天改為 50mg/day；而 micafungin 的建議劑量為 100-150mg/day。一般而言，echinocandins 的耐受性良好，常見副作用為腸胃道不適，但曾有少數案例使用此類藥品導致肝臟受損，治療時需密切監測肝功能。

以上為 IPA 第一線治療及救援性治療的相關介紹，在此將現行治療指引建議與本院現有藥物品項進行統合，請詳見表一。

### IPA 療程

IPA 的治療一般需要至少 6 至 12 週的時間，但仍需視病人的治療反應、臨床表現與免疫狀況延長療程。目前對於合併治療的理想併用時間，則尚無定論。

### 結論

及早診斷並開始進行治療對降低 IPA 死亡率極為關鍵；在選擇抗黴菌藥物時，除了參考現行指引建議，病人的疾病嚴重程度、肝腎功能、現狀用藥等因素都需要綜合考量。IPA 的建議治療時間為 6-12 週，首選藥物為 voriconazole。由於 triazoles 藥品有引起肝毒性之疑慮且容易跟其他藥物產生交互作用，藥師在審核處方時需特別為病人把關，適時做出最符合病人的用藥調整。

表一、IPA 第一線治療及救援性治療之藥物

第一線治療(primary therapy)			
藥物	使用劑量	腎功能不佳 是否需調整劑量	肝功能不佳 是否需調整劑量
Voriconazole	IV: 6 mg/kg Q12H x 2 doses, then 4 mg/kg Q12H  PO: >40 kg: 400 mg Q12H, then 200 mg Q12H <40 kg: 200mg Q12H, then 100mg Q12H	CrCl < 50 ml/min: 建議使用口服劑型	Child Pugh class A or B: 6 mg/kg Q12H x 2 doses, then 2 mg/kg Q12H
Liposomal amphotericin B	IV: 3-5 mg/kg/day	不需調整	不需調整
救援性治療(salvage therapy)			
Posaconazole	IV/Tablet: 300 mg BID x 2 doses, then 300 mg QD Suspension: 200 mg TID	CrCl < 50 ml/min: 建議使用口服劑型	不需調整
Itraconazole	PO: 200 mg Q12H	不需調整	不需調整
Caspofungin	IV: 70 mg on day 1, then 50 mg QD	不需調整	Child Pugh class B or C: 70 mg on day 1, then 35 mg QD
Micafungin	IV: 100-150 mg QD	不需調整	不需調整

參考文獻

- Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev* 2011; 20(121): 156-74.
- Kanj A, Abdallah N, Soubani AO. The spectrum of pulmonary aspergillosis. *Respir Med* 2018; 141: 121-31.
- Yeghen T, Kibbler CC, Prentice HG, et al. Management of invasive pulmonary aspergillosis in hematology patients: a review of 87 consecutive cases at a single institution. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 859-868.
- Serrano R, Gusmão L, Amorim A, et al., Rapid identification of *Aspergillus fumigatus* within the section *Fumigati*. *BMC Microbiol.* 2011; 11:82.
- Patterson TF, Thompson GR, 3rd, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 63(4): e1-e60.
- Ledoux MP, Guffroy B, Nivoix Y, et al. Invasive Pulmonary Aspergillosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2020; 41(1): 80-98.
- Maertens JA, Raad II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *The Lancet* 2016; 387(10020): 760-9.
- Ullmann AJ, Aguado JM, Arian-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24 Suppl 1: e1-e38.
- Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Efficacy outcomes in a randomised trial of liposomal amphotericin B based on revised EORTC/MSG 2008 definitions of invasive mould disease. *Mycoses* 2011; 54: e449-55.
- Chen L, Krekels EHJ, Verweij PE, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Posaconazole. *Drugs* 2020; 80(7): 671-95.
- Heinz WJ, Buchheidt D, Ullmann AJ. Clinical evidence for caspofungin monotherapy in the first-line and salvage therapy of invasive *Aspergillus* infections. *Mycoses* 2016; 59: 480-493.
- Seyedmousavi S, Bruggemann RJ, Melchers WJ, et al. Efficacy and pharmacodynamics of voriconazole combined with anidulafungin in azole-resistant invasive aspergillosis. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 385-393.
- Caillot D, Thiebaut A, Herbrecht R, et al. Liposomal amphotericin B in combination with caspofungin for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: a randomized pilot study (Combistrat trial). *Cancer* 2007; 110: 2740-2746.
- Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015; 162(2): 81-9.
- Aruanno M, Glampedakis E, Lamotha F. Echinocandins for the Treatment of Invasive Aspergillosis: from Laboratory to Bedside. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2019; 63(8): e00399-19



## 滲透壓療法於腦水腫治療之應用

蕭淑珍

高雄長庚紀念醫院 臨床藥學科

### 前言

腦水腫 (cerebral edema) 和 顱內壓 (intracranial pressure, ICP) 上升是神經損傷常見的後遺症，其導致原因包括：創傷性腦損傷、顱內腫瘤、腦血腫、腦梗塞或出血等，若未能適當地治療處置，可使顱內高壓的情況迅速惡化，造成腦缺血，最終發展成為腦疝 (brain herniation)，進而使患者的預後變差與死亡率增高[1]。

腦水腫定義為腦實質內液體不正常堆積，而使腦組織腫脹，由於顱骨內的空間是固定的，因此只要顱骨內的組織成分 [腦組織、腦血管內的血液與腦脊髓液 (cerebrospinal fluid, CSF)] 中，有任何一部份容積增加，勢必要減少其他部分佔有之空間，以維持整體容積之平衡，根據 Monro-Kellie 假說，顱內容積與 ICP 間的關係近似指數曲線，一旦上升超過轉折點 (inflection point) 之後，ICP 會呈現指數增長，於成年人此轉折點約在 20 至 25 mmHg 左右[2]。

腦部有其自我調節機制 (autoregulation)，可維持適當的腦灌注壓 (cerebral perfusion pressure, CPP)，以提供腦組織代謝時所需之氧氣與葡萄糖 [備註：CPP = 平均動脈壓 (mean arterial pressure, MAP) - ICP]，但條件是全身動脈壓需介於 60 至 160 mmHg 且 ICP  $\leq$  40 mmHg [3]。除自我調節機制外，ICP 的調節可藉由顱內液體 (CSF 與腦血流) 之動力機轉進行調控，在 ICP 上升的早期階段，調控方式為 CSF 的置換或分流，藉由減少 CSF 的製造或吸收速率增加，或者從顱內蛛網膜下腔 (subarachnoid space) 和側腦室 (lateral ventricular) 進入脊髓蛛網膜下腔，以調節 ICP [2,3]。若初期的調節作用無法維持 ICP 平衡，會改變腦部靜脈血匯流入靜脈竇的自體調節，藉由減少腦部循環血量，

讓 ICP 上升控制在最小範圍內。然而，持續代償的結果將使顱內血流量逐漸減少，導致腦組織缺氧、pH 值降低，進而造成腦血管擴張及水腫。當腦血管擴張及水腫後，大腦容積隨之增加，使得 ICP 再度升高，此時腦部的自動調節機制已經失效，代償機能減退，只要稍微增加顱內之容積，壓力即會迅速上升，臨床上出現顱內壓增高的症狀[3]。顱內高壓 (intracranial hypertension) 的定義為 ICP 持續性地上升高於 20 mmHg (正常範圍在 3 至 15 mmHg 之間)，一旦 ICP 上升至將近 50 至 60 mmHg，將會造成全面性的腦缺血而導致腦死[2]。

由於將近 80% 的腦實質是由水分組成的 [細胞內 (intracellular) 與組織間隙 (interstitial)]，所以水分的轉移對其容積大小有相當大的影響 [2,4]，滲透壓療法即是利用高滲透壓藥物，如：mannitol 和 hypertonic saline (HTS)，藉由血腦障壁 (blood-brain barrier, BBB) 內外的滲透壓梯度，將組織間隙內的水分轉移至血管內，以改善腦水腫、降低 ICP [1,2,4,5]。

### 臨床應用與治療併發症

以滲透壓療法來治療中樞神經異常疾病的概念，起始於 1919 年，Weed 與 McKibben 兩位研究人員發現將 30% 食鹽水溶液靜脈注射至麻醉後的貓，進而使正常的大腦縮小將近 3-4 mm，之後便有案例報導指出使用高張葡萄糖溶液，可治療腦膜炎引起的腦水腫。1960 年代研究發現 mannitol 有較長效的顱內壓控制效果，較小的毒性風險，自此數十年來仍是滲透壓療法中建議的治療選擇。直到 1985 年，Todd 等人以兔子實驗發現 HTS 對 ICP 和腦血流的影響效果後，臨床上，也開始使用 HTS 來降低 ICP 與提升腦灌注壓 [1,5]，漸漸取代 mannitol 在滲透壓療法的角色地位，成為優先選用的治療藥

物[7,8]。

## Mannitol

Mannitol 經由兩種不同的作用機制來降低 ICP。首先，利用流變作用 (rheological effect) 將血液黏稠度降低，使紅血球更容易通過血管，以改善局部腦微血管血流與氧合作用，而後透過腦血流自身調節效果，使腦血管收縮腦血容積降低。其次，透過 BBB 產生滲透壓梯度，將水分由腦細胞外空間 (cerebral extracellular space) 帶往血管內 (intravascular compartment)，使腦組織容積減少來降低 ICP[2]。Mannitol 亦可作為滲透壓利尿劑，藉由自由水 (free water) 清除，減少血管內的水分使血清滲透壓上升，因此具有較為持久的脫水效果[1,5]。

Mannitol 的降腦壓效果為劑量相關性的，可約在 10 至 20 分鐘內產生作用，尖峰效果出現在 20 至 60 分鐘左右，作用可持續約 4 至 6 小時，據研究報導顯示，mannitol 劑量在 0.5 至 1.5 g/kg/dose 之間，具有較顯著且持續的 ICP 降低作用。Mannitol 用於治療腦水腫，通常需要輸注超過 20 至 60 分鐘，然而若是用於急性 ICP 升高之治療處置，則可以較快的輸注速率投與[5]。

## Mannitol 相關併發症

腎衰竭是 mannitol 常引起的併發症之一，其導致腎毒性的作用機制包括：劑量相關性的腎動脈血管收縮作用，以及藉由滲透壓利尿作用使血管內容積排空[1]。為防止腎功能異常，當血清滲透壓大於 320 mOsm/L 時，要避免使用 mannitol，尤其是滲透壓間隙 (osmolar gap) 大於 20 時，應特別注意[5]。經高滲透壓藥物治療後，ICP 出現反彈現象，較常發生於接受 mannitol 治療的患者身上，有研究認為此反彈作用是因為滲透壓藥物穿透到受傷的組織，將水分帶入細胞內所致，但也有學者認為暫時性的 ICP 上升，較有可能是因為中樞神經系統的滲透性代償作用，而讓細胞內電解質濃度增加的緣故[1,6]。反覆投與高滲透壓藥物，特別是在投與下一次劑量前，沒有足夠時間讓先前的藥物清除，較

易促使反彈現象發生[1,6]。此外，mannitol 可能因為使血管內體液容積減少，而導致低血鉀和低血氯鹼中毒，也可能因為滲透壓利尿作用而導致低血壓，急性低血壓通常與輸注速率過快有關 (小於 5 分鐘)，延長輸注時間 (15 至 30 分鐘) 可能有助於減輕此不良反應。另外，mannitol 會抑制鈉在腎小管的再吸收，可能使血清鈉濃度減少 9 mEq/L 至 13 mEq/L[1,5]

## Hypertonic saline

與 mannitol 類似，HTS 亦可藉由兩種不同的作用機制來降低 ICP，先是產生流變學 (rheology) 的變化，透過 BBB 產生滲透壓梯度，使水分移往血管內。物質的反射係數 (reflection coefficient) 為 0 (完全滲透性) 到 1 (完全不具滲透性)，與 mannitol 相較之下，HTS 有著較高的反射係數 (mannitol: 0.9, HTS: 1)，因此，HTS 可在血液與腦組織間產生滲透壓梯度，卻不易使水分跟隨溶質 (NaCl) 進入腦細胞，反彈性腦水腫惡化的副作用也較 mannitol 來得低[1,2]。HTS 有快速的降腦壓起始作用，大約 5 分鐘左右，效果可持續長達 12 小時，且較不會有反彈性 ICP 上升的現象[5]。

血漿滲透壓通常介於 280 至 295 mOsm/L 之間，而各種濃度的 HTS (3% - 23.4%)，因具有自 1,026 至 8,008 mOsm/L 不等的滲透壓，可產生不同程度的滲透性水分移動作用。關於 HTS 建議的使用濃度，目前尚未有一致性的共識，在臨床研究中，從最常用的 2-3% HTS，到較高濃度如：5%、7.5%、23.4%，都有相關報導[5]。此外，HTS 最佳的給藥方式究竟是該以連續靜脈輸注 (continuous infusion) 的方式投與，還是要依據既定目標 (如：血中鈉離子濃度或標的 ICP 目標值) 大劑量 (bolus) 投與，尚未有一致性的結論，因此需要進一步的研究去證實其療效和安全性的影響[5,7]。

## HTS 相關併發症

在低血鈉狀態下，快速鈉的補充使血清鈉濃度上升過快，會產生滲透性去髓鞘症候群 (osmotic demyelinating syndrome) 或腦橋中央髓

鞘溶解症 (central pontine myelinolysis, CPM) 的合併症，此症候群為不可逆的急症，會導致腦部神經脫髓鞘化 (demyelination) 而引起嚴重長期失能。低血鈉的患者以 HTS 治療時，應避免血清鈉濃度於 24 小時內上升超過 12 mEq/L，但截至目前為止，尚未有因使用 HTS 治療顱內高壓，而導致 CPM 的案例報導出現過[1,5]。另外，HTS 不僅會抑制碳酸氫鹽在近曲小管的再吸收，也可能因為反覆投與大劑量的氯，而導致高血氯酸中毒。其他與 HTS 相關的不良反應尚有：電解質失衡 (如：高血鈉、高血氯、低血鉀)、鬱血性心衰竭、抽搐、意識狀態改變、凝血功能異常與輸注速率相關的低血壓[1]。

### 治療選擇

包含 Cochrane 系統性回顧和其他統合分析在內，都嘗試針對 HTS 和 mannitol 在降腦壓的效果提出解答，但目前的研究尚未有明確的定論[9-16]。

有三個統合分析研究結果顯示：相較於 mannitol，HTS 有較佳的 ICP 降低效果，且治療失敗率也較低[12-14]；此外，若 ICP 上升大於 30 mmHg，HTS 可提供較快速且較持續的 ICP 降低作用[17]。

2020 年 Neurocritical Care Society 針對神經重症患者腦水腫治療所發表臨床指引中，因創傷性腦損傷和顱內出血而導致的腦水腫或 ICP 上升，HTS 優先於 mannitol，可作為初始之治療選擇；而 mannitol 可作為無法接受 HTS 治療患者的替代藥物。然而，目前現有證據中，無論是 HTS 還是 mannitol，都無法改善這些患者神經學方面的併發症[18]。

除了療效之外，尚需考量不同藥品間，在不良反應上的差異。Mannitol 會因為滲透壓利尿效果而使血壓降低，此可能惡化患者低血壓或低容積病況；相反地，HTS 可灌注血管內容積，會使血壓上升，也可能造成心衰竭患者出現肺水腫的問題。Mannitol 會導致高滲透壓性的腎衰竭；而 HTS 則是要留意高血氯酸中毒與高血鈉。另外，由於兩者皆為高滲透壓藥物，所以需要

注意，若外滲可能會引起血栓性靜脈炎 (thrombophlebitis)[1,5,9]。

儘管選擇不同的高滲透壓治療藥物可能會有療效或藥品不良反應上的差別，但仍需更多高品質的臨床研究，來釐清 HTS 和 mannitol 對神經重症患者在臨床治療結果的差異(臨床常用的高滲透壓藥物之比較與建議劑量參見表一)。

### 藥師在滲透壓療法中的角色

藥師是重症照護專業團隊中的一員，當患者需要以高滲透壓藥物治療腦水腫時，除了監測藥品相關不良反應外，尚可提供用藥選擇、建議劑量、正確的輸注路徑、輸注速率，並監測相關檢測數值包括：血清鈉、氯、鉀濃度和滲透壓以及 ICP 是否達治療目標 (參見表二)[5]。腦水腫的治療目標為維持 ICP 小於 22 mmHg，並使腦灌注壓維持在 60 至 70 mmHg 之間。

當醫師處方的 HTS 濃度超過 3% 時，須由中央靜脈導管投與輸液，以避免外滲的風險，而 3% 以下 HTS 和 mannitol 則可由週邊靜脈給藥。此外，mannitol 時常會結晶，在給藥前需要檢視是否有結晶出現，如有結晶析出時，可以 40-50 °C 水浴法加溫溶解[5]。

另外要確認同時是否輸注低滲透壓溶液如：乳酸林格氏液 (lactated ringer) 或 5% 葡萄糖注射液 (dextrose 5% in water)，由於低滲透壓溶液可能抵銷高滲透壓藥物的治療效果，因此需避免同時併用[5]。

### 結論

根據目前研究證據顯示，滲透壓療法對創傷性腦損傷或顱內出血等腦部傷害所引起的腦水腫和 ICP 上升確實有所助益，但 HTS 和 mannitol 之間可能存在療效與安全性的差異。因此，當患者需要以高滲透壓藥物治療時，藥師身為重症醫療團隊中的一員，可以協助確認用藥選擇、劑量、輸注路徑、輸注速率的適當性，並監測相關檢測數據、確認治療目標與相關不良反應，以確保患者能獲得最佳治療效果。



表一、高滲透壓藥物之比較[5,9]

	鈉濃度 (mEq/L)	滲透壓 (mOsm/L)	建議劑量
Mannitol 20%	n/a	1,098	0.5-1.5 g/kg <sup>a</sup>
Mannitol 25%	n/a	1,375	0.5-1.5 g/kg <sup>a</sup>
3% Sodium Chloride	513	1,026	2 mL/kg
7.5% Sodium Chloride	1,283	2,566	1-2 mL/kg
23.4% Sodium Chloride	4,004	8,008	30 mL

<sup>a</sup> 依據實際體重計算

表二、高滲透壓療法核對清單[5]

治療目標	
腦灌注壓 <sup>a</sup> ：60-70 mmHg	
顱內壓：<22 mmHg	
高滲透壓療法核對清單	
Hypertonic saline	Mannitol
<ul style="list-style-type: none"> <li>·靜脈通路                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 週邊：2%, 3%(短期使用)</li> <li>- 中央：所有濃度 saline solution</li> </ul> </li> <li>·確認輸液濃度</li> <li>·每 4-6 小時監測檢驗數據                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sodium goal：145-155 mEq/L</li> <li>- Osmolality goal：300-320 mOsm/L</li> </ul> </li> <li>·血清鈉濃度變化適當性                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 每 24 小時增加 &lt;12 mEq</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>·滲透壓間隙(osmolar gap)<sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 目標：&lt;20</li> </ul> </li> <li>·血液動力學穩定</li> <li>·確認輸液濃度</li> <li>·輸液澄清、無變色或異物</li> <li>·依據實際體重調整劑量</li> </ul>

<sup>a</sup> 腦灌注壓(cerebral perfusion pressure) = 平均動脈壓(mean arterial pressure) - 顱內壓(intracranial pressure)

<sup>b</sup> Osmolar gap = measured osmolality - calculated osmolality<sup>c</sup>

<sup>c</sup> Calculated osmolality = [(2xNa) + (BUN/2.8) + (Glucose/18)]

## 參考文獻

- Witherspoon B, Ashby NE: The use of mannitol and hypertonic saline therapies in patients with elevated intracranial pressure: a review of the evidence. Nurs Clin North Am 2017;2:249-60.
- Ropper AH: Hyperosmolar therapy to raised intracranial pressure. N Engl J Med 2012;367:746-52.
- Wang LW, Kao CW: Clinical evaluation and nursing management of a patient with decreased intracranial adaptive capacity. Hu Li Za Zhi 2012;59:91-96.
- Mokri B: The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. Neurology 2001;56:1746-8.
- Peters NA, Farrell LB, Smith JP: Hyperosmolar therapy for the treatment of cerebral edema. US Pharm 2018;43(1)HS-8-HS-11.
- Hinson HE, Stein D, Sheth KN: Hypertonic saline and mannitol therapy in critical care neurology. J Intensive Care Med 2010;28:3-11.
- Diringer MN: New trends in hyperosmolar therapy? Curr Opin Crit Care 2013;19:77-82.
- Marko NF: Hypertonic saline, not mannitol, should be

- considered gold-standard medical therapy for intracranial hypertension. Crit Care 2012;16:113.
- Freeman N, Welbourne J: Osmotherapy: science and evidence-based practice. BJA Education 2018;18:284-90.
  - Prabhakar H, Singh GP, Anand V, et al.: Mannitol versus hypertonic saline for brain relaxation in patients undergoing craniotomy. Cochrane Database Syst Rev 2014(7):CD010026.
  - Wakai A, McCabe A, Raberts I, et al.: Mannitol for acute traumatic brain injury. Cochrane Database Syst Rev 2013(8):CD001049.
  - Kamel H, Navi B, Nakagawa K, et al.: Hypertonic saline versus mannitol for the treatment of elevated intracranial pressure: a meta-analysis of randomized clinical trial trials. Crit Care Med 2011; 39: 554-9.
  - Mortazavi MM, Romeo AK, Deep A, et al.: Hypertonic saline for treating raised intracranial pressure: literature review with meta-analysis. J Neurosurg 2012;116:210-21.
  - Rickard AC, Smith JE, Newell P, et al.: Salt or sugar for your injured brain? A meta-analysis of randomized controlled trials of mannitol versus hypertonic sodium solutions to manage raised intracranial pressure in traumatic brain injury. Emerg Med J 2014;31:679-83.
  - Li M, Chen T, Chen SD, Cai J, et al.: Comparison of equimolar doses of mannitol and hypertonic saline for the treatment of elevated intracranial pressure after traumatic brain injury: a systemic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2015; 94:e668.
  - Berger-Pelleiter E, Lauzier F, Shields JF, et al.: Hypertonic saline in severe traumatic brain injury: a systemic review and meta-analysis of randomized control trials. CJEM 2016;18:112-20.
  - Alnemari AM, Krafcik BM, Mansour TR, et al.: A comparison of pharmacologic therapeutic agents used for the reduction of intracranial pressure after traumatic brain injury. World Neurosurg 2017;106:509-28.
  - Cook AM, Jones GM, Hawryluk GWJ, et al.: Guidelines for the acute treatment of cerebral edema in neurocritical care patients. Neurocrit Care 2020;32:647-66.



## 衛福部公告

## 2021 年 2 月藥物安全警訊

**衛福部公告含 Erythromycin 成分藥品安全評估  
相關事宜** (摘自 2021/2/2 衛福部食藥署公告)

2020/12/17 英國醫藥管理局(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA) 發布安全資訊，含 erythromycin 成分藥品具 QT 間隔延長、併用口服抗凝血劑之交互作用及嬰兒肥厚性幽門狹窄(infantile hypertrophic pyloric stenosis)之風險，擬修訂仿單以加強警示上述風險資訊。

經查，我國核准含 erythromycin 成分藥品許可證共 68 張，惟其中文仿單未刊載 QT 間隔延長、致命性心律異常及嬰兒肥厚性幽門狹窄等相關警訊。

本署現正評估是否針對含該成分藥品採取進一步風險管控措施。

醫療人員應注意事項：

- 處方含 erythromycin 成分藥品予下列病人時，應考量其臨床效益與風險：
  - 具心臟疾病或心臟衰竭之病人。
  - 心臟傳導障礙或具臨床意義之心律徐緩情況之病人。
  - 併用其他與 QT 間隔延長相關藥品之病人。
- 含 erythromycin 成分藥品與含 rivaroxaban 成分藥品併用時，可能會產生交互作用，如需併用直接作用型抗凝血劑藥品(包含 rivaroxaban、edoxaban、dabigatran 及 apixaban)，於處方前應考量其臨床效益及風險。
- 處方含 erythromycin 成分藥品予嬰兒時，應審慎評估其臨床效益及風險。



藥物不良反應通報分析

2021年第一季藥品不良反應電腦醫囑登錄分析

蔡雨駒

基隆長庚紀念醫院藥劑科

2021年第一季(1-3月)全體系各院區藥物不良反應共接獲286件通報,排除6件非藥物不良反應、13件重複通報、9件無法評估案例、14件資料不全案例,最後進行評估之案例為244件。通報個案之基本資料,如表一所示,通報來源以住診病患最多,佔50%;通報者以醫師最多,佔52.87%;通報個案平均年齡約56.47歲(範圍介於1-94歲),另年齡大於65歲者佔36.48%。

評估結果分析,如表二所示,嚴重度以中度最多,佔71.43%;造成原因以過敏為最多,佔54.26%。

通報案件通報藥品分類統計,如表三所示,通報最多之前三類藥品依序為抗感染(不含J06及J07)(89件,佔37.55%)、抗腫瘤與免疫刺激劑(29件,佔12.24%)及診斷用藥(23件,佔9.7%)。

通報案件發生之部位,如表四所示,以發生在皮膚之比例最高(佔45.89%),其次為神經系統(佔8.23%);另發生症狀,如表五所示,以發生rash/eruption最多,共55件(佔24.02%),其次為itching有24件,myalgia 10件,而未歸類症狀有108件。通報案件中有49件(佔20.08%)需通報至全國藥物不良反應中心;需連結至病患病歷首頁以提供系統警示功能之案件有157件(佔64.34%)。

第一季共通報15件重度藥物不良反應(包含導致死亡、危及生命、需加護病房治療、需7天以上才能恢復等),全部重度案例詳列如表六。

第一季通報案件中症狀為中度以上的以iohexol案件最多,共16例,其次為Covid-19 vaccine 12例與Piperacillin and Beta-lactamase inhibitor 10例,茲將前二十大通報藥品及發生之中重度症狀詳列如表七。

表一、2021年第一季通報個案基本資料表

變項名稱	個案數	(% )	
<b>通報院區</b>			
土城	2	0.82	%
台北	5	2.05	%
林口	78	31.97	%
桃園	7	2.87	%
高雄	63	25.82	%
基隆	23	9.42	%
情人湖	8	3.28	%
雲林	3	1.23	%
嘉義	55	22.54	%
鳳山	0	0.00	%
<b>通報來源</b>			
住診	122	50.00	%
門診	88	40.16	%
急診	24	9.84	%
<b>通報者</b>			
醫師	129	52.87	%
藥師	72	29.51	%
護師	43	17.62	%
<b>年齡(歲)</b>			
年齡層			
<17	8	3.28	%
18-30	23	9.43	%
30-39	17	6.97	%
40-49	30	12.3	%
50-59	53	21.72	%
60-64	24	9.84	%
65-69	20	8.20	%
70-79	40	16.39	%
>=80	29	11.89	%
		平均年齡	56.47±19.51
<b>性別</b>			
男性	120	49.38	%
女性	123	50.61	%

表二、2021年第一季評估結果分析

變項名稱	個案數	(%)	
<b>不良反應嚴重度</b>			
輕度	53	22.27	%
中度	170	71.43	%
重度	15	6.30	%
<b>相關性</b>			
確定	1	0.42	%
極有可能	32	13.45	%
可能	202	84.87	%
存疑	3	1.26	%
<b>造成原因</b>			
過敏	121	54.26	%
不希望之藥理反應	93	41.70	%
特異體質	9	4.04	%
<b>處理方式</b>			
未停藥但投與解藥	29	13.12	%
未停藥僅密切觀察	8	3.62	%
投與解藥並改變藥物治療	53	23.98	%
停藥	27	12.22	%
停藥，改變藥物治療	27	12.22	%
停藥並投與解藥	76	34.39	%
減低藥物劑量	1	0.45	%

表三、通報案件通報藥品分類統計

藥品分類	通報件數	(%)	
抗感染 (不含 J06,J07)	89	37.55	%
抗腫瘤與免疫刺激劑	29	12.24	%
診斷用藥	23	9.70	%
代謝	14	5.91	%
免疫	14	5.91	%
心臟血管系統	13	5.49	%
Analgesics 止痛	11	4.64	%
Psycholeptics 精神	5	2.11	%
肌肉骨骼系統 (不含 NSAIDs: M01A)	5	2.11	%
呼吸系統	4	1.69	%
Nervous 神經	4	1.69	%
泌尿道與性荷爾蒙製劑	3	1.27	%

藥品分類	通報件數	(%)	
胃腸道	3	1.27	%
荷爾蒙製劑	1	0.42	%
血液製品與造血系統			
相關用藥	1	0.42	%
其他	18	7.59	%

註：每件通報案件可能通報兩種以上藥品

表四、通報案件藥品不良反應發生部位分析

部位分類	通報件數	(%)	
皮膚	106	45.89	%
神經系統	19	8.23	%
骨骼肌肉關節	16	6.93	%
腸胃系統	15	6.49	%
肝臟系統	14	6.06	%
血液	11	4.76	%
眼耳口鼻	10	4.33	%
心臟血管	7	3.03	%
呼吸系統	6	2.60	%
代謝、內分泌	5	2.16	%
精神系統	4	1.73	%
泌尿生殖系統	1	0.43	%
其他	17	7.36	%

註：每件通報案件可能發生在兩種以上部位

表五、通報案件藥品不良反應發生症狀分析

症狀分類	通報件數*	(%)	
Rash/ Eruption	55	24.02	%
Itching	24	10.48	%
Myalgia	10	4.37	%
Dizziness	8	3.49	%
Headache	7	3.06	%
Chills	6	2.62	%
Urticaria	6	2.62	%
Liver dysfunction	5	2.18	%
Others	108	47.16	%

註：僅列出通報症狀件數≥5 的案件

表六、2021 年度第一季 ADR 重度案例

案件代號	藥品成分	重度案例之症狀	造成原因
重度 1	Pitavastatin	Rhabdomyolysis, myalgia	不希望之藥理反應
重度 2	Methotrexate	Pancytopenia, others	過敏
重度 3	Metformin and sitagliptin	Others	不希望之藥理反應
重度 4	Metformin	Others	不希望之藥理反應
重度 5	Metformin and linagliptin	Others	不希望之藥理反應
重度 6	Ertapenem	TEN, SJS	過敏
重度 7	Metformin and empagliflozin	Others	不希望之藥理反應
重度 8	Cefoperazone and combinations, lenalidomide	SJS	過敏
重度 9	Rosuvastatin	Myositis, hepatotoxicity, jaundice	不希望之藥理反應
重度 10	Rosuvastatin	Rhabdomyolysis	不希望之藥理反應
重度 11 & 12	Piperacillin and enzyme inhibitor	Dypsnea, chest tightness, hypotension	過敏
重度 13	Vancomycin	Others	過敏
重度 14	Phenobarbital, Levetiracetam	Others	過敏
重度 15	Vancomycin	SJS	過敏

表七、2021 年度第一季 ADR 通報前二十大藥品與中重度臨床反應

排名	Drug	總通報件數	嚴重度	臨床反應	件數
1	Iohexol	16	中度	Rash/ Eruption	9
				Itching	6
				Dizziness	3
				Urticaria	3
				Nausea	1
				Vomiting	1
				Cold sweating	1
				Hypotension	1
				Others	4
				2	Covid 19 vaccine
Headache	3				
Drug fever	3				
Chills	1				
Fatigue	1				
Urticaria	1				
Nausea	1				
Weakness	1				
Others	5				
3	Piperacillin and Beta-lactamase inhibitor	10	中度		
					5

				Liver dysfunction	2
				Itching	1
				Thrombocytopenia	1
				Hypernatremia	1
			重度	Dypsnea	2
				Hypotension	2
				Chest tightness	2
4	Levofloxacin	9	中度	Rash/ eruption	6
				Itching	3
				Dypsnea	1
				Headache	1
				Others	1
5	Ceftriaxone	8	中度	Rash/ eruption	7
				Itching	2
				Periorbital edema	1
				Bronchospasm	1
				Others	1
6	Oxaliplatin	8	中度	Rash/ eruption	7
				Itching	4
				Chills	2
				Dypsnea	2
				SOB	1
				Others	1
7	Sulfamethoxazole and trimethoprim	6	中度	Rash/ eruption	4
				Itching	1
				Hyperkalemia	1
				Urticaria	1
				Liver dysfunction	1
8	Teicoplanin	6	中度	Rash/ Eruption	4
				Itching	1
				Anaphylactic shock	1
				Others	2
9	Cisplatin	6	中度	Rash/ Eruption	4
				Itching	3
				Urticaria	2
				Angioedema	1
				Dypsnea	1
				Red eyes	1
10	Vancomycin	5	中度	Rash/ Eruption	1
				Others	3
			重度	SJS	1
11	Cefoperazone, combinations	4	中度	Coagulation disorder	2
				Eosinophilia	1
				Itching	1
				Rash/eruption	1
			重度	SJS	1

12	Denosumab	4	中度	Bone destruction	2
				Others	2
13	Piperacillin	3	中度	Itching	3
				Rash/ Eruption	2
				Sleepy	1
14	Ertapenem	3	中度	Seizure	2
			重度	TEN	1
				SJS	1
15	Imipenem and enzyme inhibitor	3	中度	Vomiting	1
				Rash/eruption	1
				Others	1
16	Methotrexate	3	中度	Liver dysfunction	1
				Urticaria	1
			重度	Pancytopenia	1
				Others	1
17	Cetuximab	3	中度	Chills	1
				Rash/eruption	1
				Itching	1
				Others	1
18	Rosuvastatin	2	重度	Hepatotoxicity	1
				Rhabdomyolysis	1
				Jaundice	1
19	Rifampicin, pyrazinamide, ethambutol and isoniazid	2	中度	Hepatotoxicity	1
				Thrombocytopenia	1
				Liver dysfunction	1
				Hyperbilirubinemia	1
				Itching	1
				Rash/eruption	1
20	Amoxicillin and enzyme inhibitor	2	中度	Hypersensitivity	1
				Rash/ eruption	2
21	Moxifloxacin	2	中度	Hyperbilirubinemia	1
				Rash/ eruption	1
22	Docetaxel	2	中度	Itching	1
				Others	1

註：重度：導致死亡；危及生命；導致病人住院；延長病人住院時間；造成永久性殘疾及可能導致永久性傷害需做處置者；中度：需治療。



## 藥局大小事

藥師參與國際藥物流行病學學會線上會議  
與口頭論文發表心得

侯慕宣 邵時傑

基隆長庚紀念醫院藥劑科

國際藥物流行病學學會 (International Society for Pharmacoepidemiology, ISPE) 會議為全球重要的藥物流行病學會議，此會議每年都會吸引全球各領域專家學者與會分享研究新知，例如台大團隊報告懷孕婦女使用 ritodrine 具較高的心血管事件風險、瑞典卡羅林斯卡醫學院團隊報告質子幫浦抑制劑與骨折的風險、美國 FDA 團隊比較新型口服抗凝血藥物和 warfarin 引起不正常嚴重子宮出血事件的風險差異。此外，會議過程中也有一系列流行病學研究相關的基礎及進階課程，例如基礎藥物流行病學概論中，來自哈佛的講者分享進行醫療大數據研究時容易遇到的偏差，包含 confounding bias, selection bias, information bias 等，這些內容對於藥師未來進行後續資料庫分析研究都很有幫助。透過這些精彩的課程，讓我更清楚了解如何做研究，雖然此次因為疫情關係，許多精采的研究無法透過現場口頭發表，但大會特別透過線上預錄影片並存放在線上平台，使更多有興趣的學者知道。對於熱門主題，例如 COVID-19，大會也安排 Q&A 直播時間，讓全球與會者可以即時提問。藉由觀摩國際頂尖學術機構的研究報告或課程演講，讓自己更國際化與了解現在的研究趨勢。

這次很榮幸能從超過 2000 篇的論文摘要中獲選為口頭論文發表，我研究的主題是比較兩種全基因型 C 肝藥物 Maviret (glecaprevir/pibrentasvir) 及 Eplclusa (sofosbuvir/velpatasvir) 的療效及安全性。研究利用長庚醫學研究資料庫進行分析，發現兩種藥品的治療後成效均可達到 95% 以上，但不同的藥物之間安全性可能有所差異，例如 Maviret 治療後可能造成 total bilirubin 的增加，因此對

於肝功能較差的病人更需謹慎使用。由於此次投稿時只追蹤兩種藥品治療開始到療程結束後的療效及安全性，尚無法針對 C 肝治療的指標性數據 SVR12 進行探討，因此後續我們將持續進行研究分析，同時比較不同藥物治療後是否會有腎功能的變化差異，相關數據盼能於之後完成論文發表，提供臨床醫師在處方不同藥物前的重要參考。

身為一個剛進醫院的 PGY 藥師，當初跟著學長踏進研究領域只覺得能有機會出國參與學術會議是件很難得的經驗，但是直到做完分析並初步發表完後才發現，藥師也可以透過評估藥品的效果與安全性，將自己的專業發現的讓全世界的醫療人員知道，透過彼此交流與學習，讓醫療品質與照護變得更好。雖然做研究對一位新進的醫院藥師並不是件輕鬆的事情，但只要想到自己的一點研究成果能有機會讓更多人受惠或是臨床醫療人員參考，所有辛苦也能換成一抹笑容了吧。