



急性肝紫質症

盧柏先藥師

林口長庚紀念醫院臨床藥學科

前言

急性肝紫質症 (acute hepatic porphyria, AHP) 是由四個血基質 (heme) 生合成異常的罕見遺傳性疾病所組成，包含最常見的急性間歇性紫質症 (acute intermittent porphyria, AIP)、異位型紫質症 (variegate porphyria, VP) 以及遺傳性糞紫質症 (hereditary coproporphyria, HCP)，和一種非常罕見，文獻中報導不到十二例的 ALAD 缺乏紫質症 (5-aminolevulinic acid dehydratase deficiency porphyria, ADP) [1, 2]。

肝臟是人體中第二大合成血基質的器官，約占 15-20%。甘氨酸 (glycine) 與琥珀醯輔酶 A (succinyl-Coenzyme A) 會經由八道酵素步驟合成血基質如圖一[1]，並用於肌紅蛋白、細胞色素 P450 酶 (cytochrome P450)、過氧化氫酶和過氧化物酶的輔助因子生成，其中胺基乙醯丙酸合酶 1 (aminolaevulinic acid synthase 1, ALAS1) 是第一個同時也是最重要的限速酵素[3]，四種 AHP 基因缺陷導致其相對應酵素活性降低，使具有神經毒性前驅物 (precursor)：胺基乙醯丙酸 (δ -aminolevulinic acid, ALA) 與膽色素原 (porphobilinogen, PBG) 異常累積，從而損害神經細胞並引起嚴重急性神經內臟症狀[4]。

臨床表現

受神經毒性的前驅物影響，急性肝紫質症可能會出現中樞神經系統、周邊神經系統和自主神經系統等症狀。

(一) 中樞神經系統受影響會導致混亂、記憶減退、焦慮、抑鬱、疲倦、癲癇發作和幻覺。

(二) 周邊神經系統受影響則出現神經性疼痛、感覺喪失、肌肉無力、麻痺和呼吸衰竭等最常見表現。

(三) 自主神經系統受影響則有嚴重腹部、胸部與背部疼痛、低鈉血症、高血壓、心搏過速、噁心、嘔吐和便秘等症狀。

急性肝紫質症通常是在急性神經內臟發作時被診斷出來，大約 90% 病人都會出現劇烈、瀰漫性和持續性腹痛，通常需要住院治療，最嚴重情況下甚至需要重症照護。其他表現和症狀可能包括噁心、虛弱、心搏過速、低鈉血症、精神狀態變化、高血壓和尿液顏色變化。如果發作特別嚴重，未立即開始治療或長時間接觸觸發因素，病人還可能出現癲癇發作、譫妄和癱瘓、可逆性後部腦病綜合症 (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) 以及永久性神經損傷或死亡 [1]。

超過 65% 病人會出現影響日常生活機能和品質的慢性症狀，其中大多數與神經和精神障礙有關，如嚴重的慢性疼痛 (腹部、神經性或瀰漫性肌痛)、焦慮和情緒障礙、疲勞、睡眠障礙 (尤其是失眠) 和肌肉無力，日常生活的常規活動受限，只有不到一半的病人可以在沒有特殊照顧的情況下在家中獨立生活。此外亦可能面臨多種、多系統、長期併發症和合併症風險。與 AHP 及其治療相關的長期併發症包括肝臟疾病，如肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma)、纖維化和肝硬化、

慢性腎臟疾病、周圍神經病變、慢性疼痛和全身性動脈高血壓。相關合併症包括焦慮、抑鬱、脂肪酶/澱粉酶水平升高、胰腺炎、高血壓、心動搏過速和心律失常。四種 AHP 急性發作臨床表現相似，當中以 AIP 及 ADP 較為嚴重，VP 和 HCP 也可能在光暴露的皮膚區域如手部、前臂和背部，出現水泡的皮膚表現[5]。

AHP 於多數國家與地區盛行率 (prevalence) 約為 5/100,000[1]，發病年齡各不相同，但最常見於 20 歲至 40 歲之間，於青春前期發病並不常見，大約 90% 有症狀病人是女性，這些病人在月經開始前或停經後很少發作。有症狀 AHP 病人中，有 >90% 病人一生中只經歷過 1 次或少數幾次急性發作。發作通常是由於肝臟中血紅素生成的誘導因素如藥物、過量飲酒、經常吸煙以及禁食或快速節食所引起[1]。

臨床檢驗

有症狀的 AHP 診斷需要生化檢測，急性發作時尿液或血漿中的 ALA 和 PBG 顯著升高。除 ADP 外的所有 AHP，PBG 均升高。在急性發作期間，ALA 和 PBG 升高至少為正常上限 5 倍。採檢以單次隨機尿樣即可，不須特別收集 24 小時尿液。採檢樣本的最佳時間是發作期間或發作後不久，急性發作時 ALA 與 PBG 會顯著升高。尿液中高濃度且無色的 PBG，於光照下會漸漸凝聚轉變成紅棕色的紫質複合物，因此需注意發病前尿液顏色會轉變成紅棕色，或病情好轉時顏色也會逐漸轉變正常琥珀色。ALA 與 PBG 具有高靈敏度和特異性。一旦檢驗結果顯示為 AHP，可進一步透過對 ADP、AIP、HCP 和 VP 相對應之 ALAD、HMBS、CPOX 和 PPOX 基因進行定序，全基因定序可識別 95-99% 病例，一旦鑑定出家族致病性變異，應對一等親屬進行基因檢測，有症狀病人其家庭外顯率 >20%[2]。

AIP、VP 與 HCP 均為體染色體顯性遺傳疾病 (autosomal dominant disorder)，外顯率 (penetrance) 低，雜合子 (heterozygote) 突變導致受影響酵素活性降低。基因檢測雖是診斷 AHP 金標準，但不推薦用於疾病篩檢，因有症狀的表型外顯率約僅為基因攜帶者 1%，大多數基因攜帶者一生中都不會經歷有症狀的急性發作。AHP

因臨床症狀不具有特異性，常使得診斷經常被延遲，美國和歐洲數據顯示從有症狀發作到確定診斷平均需要 15 年時間，因此對於任何出現不明原因反覆嚴重腹痛的病人，尤其是任何育齡婦女，都應考慮 AHP[6]。

環境因素與處理

AHP 與其他酵素缺乏疾病不同，雖然酵素活性降低但不一定會發作，通常需要加上環境因素包含荷爾蒙、禁食、節食、熱量攝取不足、低碳水化合物飲食、酒精、吸煙、壓力、感染以及藥物[1]。這些因素被認為可以直接刺激 ALAS1 活性或間接透過增加肝臟血紅素合成的需求，進而增加對 ALAS1 需求[1]，大多數可能惡化紫質症藥物 (porphyrinogenic drugs) 與細胞色素 P450 酶的誘導密切相關，細胞色素 P450 酶會增加肝臟血基質轉化 (turnover)。此外發炎與感染性疾病會誘導肝臟產生可分解血基質的血紅素加氧酶 (heme oxygenase)，增加血基質分解代謝[4]。

急性肝紫質症治療，主要是透過降低肝臟 ALAS1 活性來減少 ALA、PBG 和紫質。處理第一步應避免使用任何可能惡化紫質症藥物，尤其是口服避孕藥、巴比妥類藥物、磺胺類藥物和其他誘導肝細胞色素 P450 藥物等 (安全和不安全藥物清單可以透過網路查詢，包括

American Porphyria Foundation :

<https://porphyriafoundation.org/drugdatabase/> 以及

European Porphyria Network :

www.porphyria-europe.com

皆有提供完整與詳細資料如藥物分類、學名、商品名、安全性分級與參考文獻)，避免其他觸發環境危險因子，並且針對感染給予適當治療。每日飲食攝入包括適當含量蛋白質、脂肪和碳水化合物以提供足夠熱量，並保持體重穩定。研究發現禁食會誘導 peroxisome proliferator-activated receptor γ co-activator 1- α (PPARGC1A) 表現[7]，進而調升 ALAS1 表現，而葡萄糖可以作為 5-ALAS1 轉錄的下調 (down-regulation) 因子。因此於急性發作期間，高劑量葡萄糖輸注 (大約高達 300-600 克/天) 可以減少前驅物產生並改善臨床狀態，不過輸注期間可能會導致低鈉血症發生，應密切監測血鈉濃度變化。

疼痛是 AHP 主要和具有挑戰性症狀，急性發作期間通常需要使用鎮痛藥物。選擇時應核對所選藥物是否在安全清單內，嗎啡被認為是安全的選擇。此外高血壓、心搏過速、修正低鈉血症及噁心、嘔吐等胃腸道症狀應選擇適當的藥物治療。如出現癲癇發作應謹慎處理。

因為許多抗癲癇藥物如 barbiturates, phenytoin, carbamazepine 與 valproic acid, 在 AHP 屬於使用禁忌 (contraindication)。可以考慮選擇使用 magnesium sulfate, benzodiazepines 與 levetiracetam 等安全用藥[5,8]。急性發作有時候會合併血容量不足與 SIADH, 導致低鈉血症和低鎂血症。急性發作期間應監測電解質, 如出現低鈉血症則應緩慢修正。

Human hemin 介紹

Hemin 製劑主要有兩種, 分別為於 1983 年獲得美國核准的 hemin (Panhematin[®]), 以及於 2006 年獲得歐盟核准的 heme arginate (Normosang[®]), 皆為急性神經內臟發作的標準一線治療藥物。作用機轉為透過靜脈輸注提供外源性 hemin 補充, 直接改善 heme 缺乏, 產生負回饋調控 (negative feedback regulation) 減少肝臟中 ALAS1 表現, 減少紫質和其他有毒前驅物合成, 改善 ALA 和 PBG 持續過量產生和累積。兩種藥物對於肝臟 ALAS1 抑制作用相當[9], 並且都被證實較葡萄糖更為有效, 因此在嚴重急性發作的治療中不應延誤 hemin 投予, 文獻也顯示 heme arginate 有更高的穩定性與安全性[10]。

在台灣使用以 heme arginate 為主, 衛生署已經公告為適用罕見疾病防治及藥物法之藥品, 適應症為治療肝臟型紫質症 (急性間歇性紫質症、異位型紫質症、遺傳性紫質症) 之急性發作[11]。建議劑量為每天 3mg/kg, 連續施打四日。每日使用劑量以不超過 250mg 為限。臨床症狀緩解主要取決於過量 ALA 和 PBG 消除, 往往需要 48-72 小時, 然而神經系統症狀恢復可能會有很大差異。不過及早開始治療可使 ALA 和 PBG 正常化、改善症狀與降低長期神經系統併發症的風險, 其給藥方式為通過靜脈內給藥, 主要併發症是血栓性靜脈炎, 如以大靜脈導管輸注或與白蛋白 (albumin) 一起輸注可以有效降低對靜脈刺激,

可以降低血栓性靜脈炎發生的風險[12]。

臨床實證

Hemin 於 1970 年代初首次使用並且於 1983 年上市, 相關實證數據多為小型隨機試驗、病例系列研究和病例報告, 結果多顯示 hemin 可以有效加速急性發作恢復時間, 且藥物不良反應風險偏低, 早期一項收錄 12 名 AHP 病人的隨機對照試驗, heme arginate 可以降低尿液 PBG (282 μ mol vs. 147 μ mol)、與縮短住院時間 (8 天 vs. 11 天) 和減少鎮痛藥需求 (pethidine equivalents 6425mg vs. 8150mg), 儘管在統計學上沒有達到顯著差異, 不過治療耐受性良好, heme arginate 組有 5 位病人發生靜脈炎, 對照組有 2 位[13]。

另一項評估及早給予 heme arginate 對於急性發作效果的研究, 包含 24 位 AHP 病人 (22 位 AIP、2 位 VP) 與 51 次連續急性發作, 住院 24 小時內接受每次 250mg 或 3mg/kg 治療, 該研究顯示所有病人對 heme arginate 均有反應, 腹痛或非腹痛持續 2.5 天, 於第一次 heme arginate 輸注後, 開始停用鴉片類藥物為 2.8 天。尿液 PBG 降低至治療前 16.2%, ALA 降低至治療前 11.6%, 唯一藥物不良反應是一名病人出現中度血栓性靜脈炎[10]。

2006 年一個包含 111 名病人及 305 次急性發作的開放性試驗, 其中 40 位病人接受預防性給藥。結果顯示 hemin 對 73% 病人的發作有效。當中 20% 病人使用劑量低於急性發作建議的 3-4mg/kg/天。且 hemin 預防輸注超過 1 個月的 31 名病人中, 有 68% 後續不再需要以 hemin 治療急性發作。該研究分析多數藥物不良反應, 認為多與紫質症疾病表現相關, 並且以急性發作使用較為常見[14]。2014 年一項包含 108 名急性紫質症病人 (90 位 AIP、9 位 HCP 及 9 位 VP) 的描述性研究, 顯示 hematin 為治療急性發作最有效的方法, 四分之三的病人腹痛和其他症狀得到改善, 此外以 0-10 分量表 (0 分為最無效, 10 分為最有效) 評估預防急性發作有效性, 相較於葡萄糖的 4.4 分, hematin 為 7.9 分[6]。

雖然 hemin 可有效改善急性發作的臨床症狀, 不過對於 3-8% 有症狀 AHP 病人會經歷頻繁發作 (定義為每年發作 4 次以上) [15], 臨床處理相

對棘手並具有挑戰性。2021 年林口長庚紀念醫院發表的一篇長期觀察性研究，該研究 5 名 AIP 病人在長達 15 年的時間，每週接受 3mg/kg heme arginate，研究結果顯示 heme arginate 預防性給藥可以有效減少急性發作的頻率與嚴重度，年發作率 (annualized attack rate) 從 11.82 次降低至 2.23 次。每次發作所需使用劑量從 2.81 劑降低至 1.39 劑。每週給予 heme arginate 預防期間，肝、腎功能保持穩定，最常見併發症是 port-A 導管相關感染，長期 heme arginate 預防性使用未發生其他併發症或安全問題[16]。

Givosiran 介紹

Givosiran (Givlaari[®]) 為第二個商業化的核糖核酸干擾 (RNA interference, RNAi) 藥物，其作用機轉為靶向 (target) ALAS1 信使 RNA (messenger RNA, mRNA)，以有效減少 ALA 與 PBG 累積。Givosiran 其結構包含對 ALAS1 有特异性序列的合成雙股 RNA，並與 trivalent N-acetyl-galactosamine (GalNac) 結合，GalNac 與肝細胞 (hepatocyte) 上跨膜受體-唾液酸糖蛋白受體 (asialoglycoprotein receptor, ASGPR) 具有高親和力和特异性，此受體於人體中幾乎僅於肝細胞可見，當皮下注射給藥後，藥物選擇性地與此受體結合進入肝細胞，而後雙股 RNA 會被核糖核酸內切酶 Dicer 加工成大約 20bp 長的單鏈，此小干擾核糖核酸 (small interfering RNA, siRNA) 會進一步與 ALAS1 mRNA 互補結合，並導致後者降解，達到基因靜默 (gene silencing) 作用[17]。Givosiran 在獲得孤兒藥優先審查和突破性治療指定後，2019 年獲得美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 核准用於治療成人急性肝紫質症，2020 年歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 則核准用於成人以及 12 歲及以上青少年急性肝紫質症[17]，台灣衛生福利部食品藥物管理署也於該年新增認定 givosiran 為「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」，適應症為「適用於治療成人急性肝紫質症 (acute hepatic porphyria, AHP)」[18]。

臨床實證

Givosiran 有效性和安全性在一項隨機分組、

雙盲、安慰劑對照的 III 期試驗 (ENVISION) 進行了評估，該試驗於全球 18 個國家收錄 94 名確定診斷 AHP 病人，其中多數為 AIP (89 名)，並符合納入標準 (年齡 ≥ 12 歲且在進入研究之前 6 個月內，至少有兩次因發作需要住院、警急就醫或於家中靜脈注射 hemin)。其中 48 位病人每月接受一次皮下注射 givosiran 2.5mg/kg 並持續使用六個月，46 位病人為安慰劑組 (接受無菌生理鹽水)，ENVISION 試驗的主要療效指標 (primary endpoint) 為 AIP 病人年綜合發作率 (composite porphyria attack)，定義為因發作需要住院、警急就醫或於家中靜脈注射 hemin，研究結果顯示 givosiran 組 6 個月內的年發作率平均為 3.2 次 (95% confidence interval [CI], 2.3 to 4.6)，安慰劑組平均為 12.5 次 (95% CI, 9.4 to 16.8)，降低了 74% ($p < 0.001$)。研究期間 givosiran 組有 50% 病人沒有發生急性發作，安慰劑組僅為 16.3%，givosiran 組 54% 病人不需使用 hemin，安慰劑組為 23%，並且 givosiran 使用 6 個月後，尿液 ALA 降低 86%，PBG 降低 91% ($p < 0.001$)；安全性方面，藥物不良反應多以輕度為主 (噁心、疲勞和注射部位反應)，此外也有肝臟和腎臟相關藥物不良反應，givosiran 組 ALT 升高超過正常上限 3 倍更為常見，givosiran 組 7 人，安慰劑組 1 人，不過 ALT 升高多為暫時和/或隨著每月劑量減少而消失。腎臟藥物不良反應 givosiran 組為 15%，安慰劑組為 7%，表現以血清肌酸酐升高和 eGFR 降低，肌酸酐升高在治療初期多已被注意並且是可逆的[19]。

由於 III 期 ENVISION 試驗取得統計學上顯著的結果，為更全面地評估 givosiran 安全性和有效性，對 ENVISION 所有符合條件病人，持續進行為期 24 個月的開放標籤擴展 (open-label extension, OLE) 延續研究，共進行了 30 個月。ENVISION 的 givosiran 組連續接受 givosiran 2.5mg/kg，安慰劑組則交叉接受 givosiran 1.25mg/kg，結果顯示連續 givosiran 組其年發作率持續下降 (ENVISION 中位數 1.0，OLE 中位數 0.0)，安慰劑交叉組發作率中位數年也從 10.7 下降到 1.4。連續 givosiran 組有更高比例病人無發作 (83% vs. 76%)，連續 givosiran 組 hemin 年使用天數也較低 (ENVISION 中位數 0.0，OLE 中

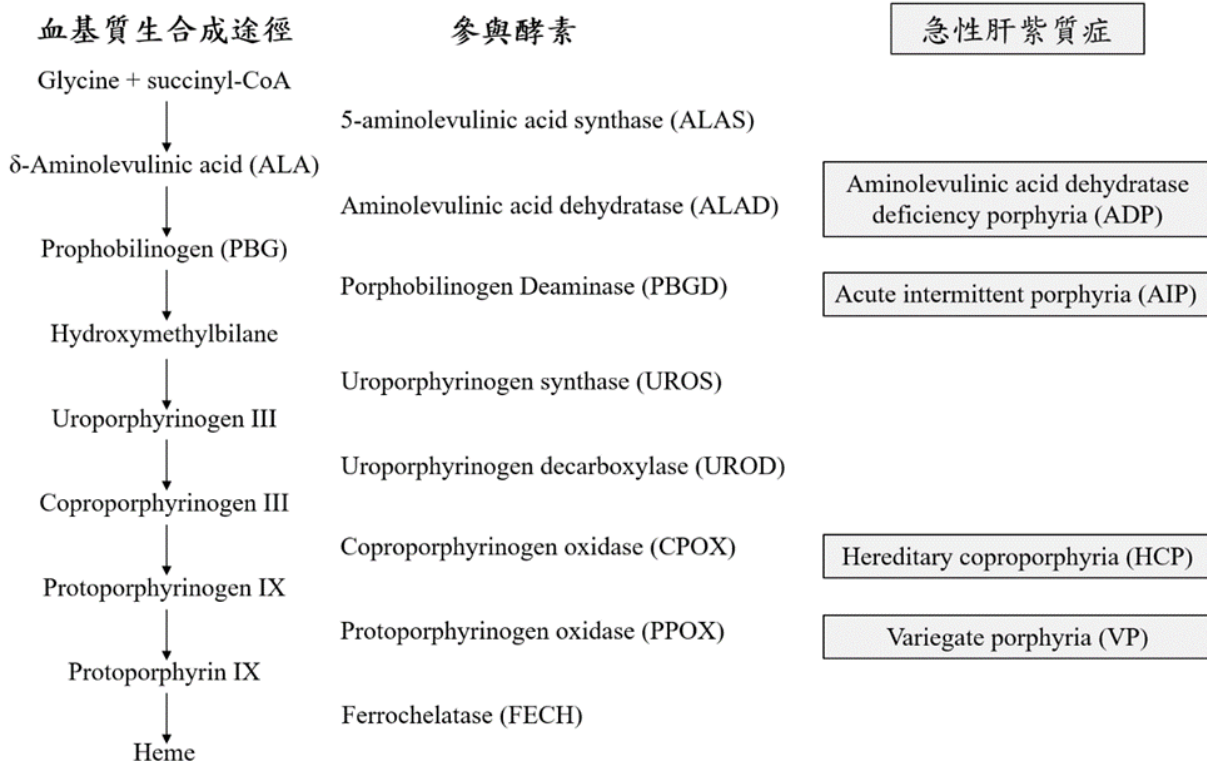
位數 0.0)，而安慰劑交叉組則從 14.98 天減少到 0.71 天，連續使用 givosiran 有更高比例不需要使用 hemin (68% vs. 49%)，此外 givosiran 治療使 ALA 持續降低至接近正常範圍，PBG 在第 24 個月持續降低>75%，SF-12 健康量表結果也反映病人身體機能、日常生活活動、治療滿意度及總體健康狀況等品質提升。OLE 期間 givosiran 安全性仍然可以接受，長期 givosiran 治療耐受性良好，17 名病人出現 ALT 輕度至中度升高，21 名病人報告了腎臟不良反應；然而沒有一位病人需要停止治療[20]。

美國胃腸病協會 (American Gastroenterological Association, AGA) 治療指引建議僅對已經生化和基因證實為頻繁發作 AHP 病人使用 givosiran，同時考量於安全數據有限，givosiran 不應用於懷孕或計劃懷孕的女性，使用 givosiran 應定期監測 ALT、BUN、血清肌酸酐、

homocysteine、amylase 與 lipase[2]。

結論

急性肝紫質症是一類罕見的嚴重疾病，由於肝臟血基質生物合成途徑酶因遺傳缺陷所引起。病人可能會經歷危及生命的急性發作、慢性表現和長期併發症。ALA 和 PBG 累積是疾病表現主要原因，對於有嚴重腹痛、周圍神經病變和頑固性低鈉血症者，診斷應考慮 AHP 可能。處理第一步應避免使用任何可能惡化紫質症藥物或接觸其他與之相關的環境因素，並且應及早給予 hemin 治療，大多數有症狀的病人一生中只有數次發作，然而少數頻繁發作病人，則對其生活品質產生強烈負面影響，givosiran 之作用可以產生核糖核酸干擾，導致 ALAS1 mRNA 降解，已被證實為急性肝紫質症有效的治療藥物。



圖一、血基質生物合成途徑、參與酵素與相對應之急性肝紫質症[1]

參考文獻

1. Bonkovsky HL, Dixon N, Rudnick S. Pathogenesis and clinical features of the acute hepatic porphyrias (AHPs). *Mol Genet Metab.* 2019 ; 128 (3) : 213-8.
2. Wang B, Bonkovsky HL, Lim JK, et al. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Management of Acute Hepatic Porphyrias : Expert Review. *Gastroenterology.* 2023 ; 164 (3) : 484-91.
3. Petrides PE. Therapy Follows Diagnosis : Old and New Approaches for the Treatment of Acute Porphyrias, What We Know and What We Should Know. *Diagnostics (Basel).* 2022 ; 12 (7) : 1618-37.
4. Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. *Lancet.* 2010 ; 375 (9718) : 924-37.
5. Marcacci M, Ricci A, Cuoghi C, et al. Challenges in diagnosis and management of acute hepatic porphyrias : from an uncommon pediatric onset to innovative treatments and perspectives. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 ; 17 (1) : 160-169.
6. Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, et al. Acute porphyrias in the USA : features of 108 subjects from porphyrias consortium. *Am J Med.* 2014 ; 127 (12) : 1233-41.
7. Handschin C, Lin J, Rhee J, et al. Nutritional regulation of hepatic heme biosynthesis and porphyria through PGC-1alpha. *Cell.* 2005 ; 122 (4) : 505-15.
8. Souza PVS, Badia BML, Farias IB, et al. Acute Hepatic Porphyria : Pathophysiological Basis of Neuromuscular Manifestations. *Front Neurosci.* 2021 ; 15 : 715523-35.
9. Sood GK, Anderson KE, Acute intermittent porphyria : Management, UpToDate, Waltham, MA : UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. (Accessed on May 14, 2022.)
10. Mustajoki P, Nordmann Y. Early administration of heme arginate for acute porphyric attacks. *Arch Intern Med.* 1993 ; 153 (17) : 2004-8.
11. 罕見疾病藥物資料庫暨線上通報系統 <https://www.pharmaceutic.idv.tw/prescription-view/Human-Hemin> (更新日期 : 2022/10/31)
12. Bonkovsky HL, Healey JF, Lourie AN, et al. Intravenous heme-albumin in acute intermittent porphyria : evidence for repletion of hepatic hemoproteins and regulatory heme pools. *Am J Gastroenterol.* 1991 ; 86 (8) : 1050-6.
13. Herrick AL, McColl KE, Moore MR, et al. Controlled trial of haem arginate in acute hepatic porphyria. *Lancet.* 1989 ; 1 (8650) : 1295-7.
14. Anderson KE, Collins S. Open-label study of heme for acute porphyria : clinical practice implications. *Am J Med.* 2006 ; 119 (9) : 801 e19-24.
15. Schmitt C, Lenglet H, Yu A, et al. Recurrent attacks of acute hepatic porphyria : major role of the chronic inflammatory response in the liver. *J Intern Med.* 2018 ; 284 (1) : 78-91.
16. Kuo HC, Lin CN, Tang YF. Prophylactic Heme Arginate Infusion for Acute Intermittent Porphyria. *Front Pharmacol.* 2021 ; 12 : 712305-13.
17. Majeed CN, Ma CD, Xiao T, et al. Spotlight on Givosiran as a Treatment Option for Adults with Acute Hepatic Porphyria : Design, Development, and Place in Therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2022 ; 16 : 1827-45.
18. 罕見疾病藥物資料庫暨線上通報系統 <https://www.pharmaceutic.idv.tw/prescription-view/Givosiran> (更新日期 : 2022/10/31)
19. Balwani M, Sardh E, Ventura P, et al. Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. *N Engl J Med.* 2020 ; 382 (24) : 2289-301.
20. Ventura P, Bonkovsky HL, Gouya L, et al. Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria : 24-month interim analysis of the randomized phase 3 ENVISION study. *Liver Int.* 2022 ; 42 (1) : 161-72.



Omega-3 脂肪酸在預防心血管疾病所扮演的角色

宋依倩、林麗梅
基隆長庚紀念醫院藥劑科

前言

2018 年美國心臟病學會(American College of Cardiology, ACC)和美國心臟協會(American Heart Association, AHA)發佈治療指引將高三酸甘油酯血症(hypertriglyceridemia, HTG),列為動脈粥狀硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)初級預防的"風險增強因素"(risk-enhancing factor)。對於 HTG 病人而言,降低 ASCVD 風險為主要治療目標之一。體內三酸甘油酯(triglyceride, TG)升高與殘餘膽固醇(remnant cholesterol particles)增加、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)減少以及低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)增加有關。在殘餘膽固醇升高的情況下,上升的 TG 與動脈粥狀硬化具因果關係[1]。

一般而言,所有 HTG 的第一線治療包括:生活方式改善、LDL、非高密度脂蛋白膽固醇(non-high-density lipoprotein cholesterol)和載脂蛋白 B (apolipoprotein B)的控制,但 HTG 更嚴格定義是:空腹 TG>200mg/dL,且不伴隨 LDL 升高(無論有無 statins 藥物治療),基於隨機對照試驗 TG 和 TG/HDL 比率的次分析(subgroup analyses)有限證據指出:在此情況下,使用 fibrates 和海洋 omega-3 脂肪酸(omega-3 fatty acids, OM3FAs)對心血管有益;而對於 TG 數值在 150 至 200mg/dL 且 LDL 升高的患者,中至高劑量 statins 藥物治療 LDL 的同時能使 TG 數值回歸正常(<150mg/dL) [2]。HTG 的嚴重度分類參照表一。

由於 OM3FAs 是否能降低心血管事件風險,目前仍未有定論,因此本文將介紹處方級(prescription grade) OM3FAs 的效果、安全性及探討 OM3FAs 目前在心血管事件臨床治療所扮演的角色。

Omega-3 脂肪酸介紹

OM3FAs 是一種多元不飽和脂肪酸,分成動物性及植物性。動物性 OM3FAs 主要源自於海洋(marine)的 omega-3 fatty acids,尤其是富含脂肪的魚類(fatty fish),主成分分別是 eicosapentaenoic acid (EPA) 和 docosahexaenoic acid (DHA)。植物性的 OM3FAs 則為中鏈多元不飽和脂肪酸的 α -次亞麻油酸(alpha-linolenic acid, ALA),多存於堅果與種子類食物[3]。OM3FAs 依效用可分成非處方級和處方級,前者定位為食品,後者則需要醫師處方,兩者是不能互相替換的,其差異比較請參見表二[1]。

處方級的 OM3FAs 有三種不同配方,包含(1) omega-3 fatty acid ethyl esters (OM3EE),為長鏈 OM3FAs 乙酯混合物(2) omega-3 carboxylic acids (OM3CA),為游離脂肪酸 OM3FAs 的混合物(3) icosapent ethyl (IPE),為僅含 EPA 的乙酯配方。此三種不同配方的 OM3FAs 的生體可用率是有差異的。OM3EE 和 IPE 需要胰脂酶(pancreatic lipase)水解後才能吸收,胰脂酶的體內濃度則取決於飲食中所攝取的脂質類型與數量,而 OM3EE 的吸收被認為高度依賴飲食中的脂肪。與 OM3EE 和 IPE 相比,游離脂肪酸 OM3FAs 配方(OM3CA)不須搭配高脂飲食,生體可用率至少高出四倍。市面上分別有不同廠牌的處方級 OM3FAs,如 OM3EE 有 Lovaza[®] 和 Omacor[®], OM3CA 為 Epanova[®], IPE 則是 Vascepa[®] [4]。所有處方級 OM3FAs 的成分含量與使用劑量請詳見表三 [4,5,6]。

其中 Omacor[®] 在 2016 年 4 月 12 日獲得台灣衛生福利部食品藥物管理署通過查驗登記核發藥品許可證,成為台灣目前唯一的 OM3FAs 口服處方藥,每顆膠囊為 1000mg,含有約 460mg 的 EPA 與 380mg 的 DHA。起始劑量每日兩次,每次一顆隨餐服用(2 克/天);未達療效反應時,可增加至每日兩次,每次兩顆隨餐服用(4 克/天),核准用於 HTG,作為低脂飲食控制的輔助療法[3,7]。

作用機轉

雖然已證實處方級 OM3FAs 具有降 TG 的能力，但仍不清楚確切的作用機轉。臨床實驗中觀察到 OM3FAs 可以透過減少 TG 的合成與分泌、降低 TG 和極低密度脂蛋白 (very-low-density lipoprotein, VLDL) 結合，及增強 TG 從 VLDL 粒子清除等達到降低血清中 TG 的濃度。因此，假設可能的機轉為：(1) 藉由抑制固醇調節結合蛋白-1c (sterol regulatory element-binding protein-1c) 的表現，以減少肝臟的脂肪生成 (lipogenesis)，最終能降低膽固醇、脂肪酸和 TG 等合成酵素的表現，(2) 增加脂肪酸的 β -氧化作用，減少合成 TG 和 VLDL 所需的受質 (substrate)，(3) 抑制在肝臟合成 TG 的重要酵素，包括 phosphatidic acid phosphatase 和 diacylglycerol acyltransferase，(4) 最後，藉由增加 lipoprotein lipase 的表現，使 TG 從循環中的 VLDL 及乳糜粒子中移除增加[4]。

EPA 和 DHA 兩者皆具有降低 TG 的效果，但 DHA 相較 EPA，更能降低 TG 及使 LDL 上升。DHA 和安慰劑相比，亦能使 HDL 上升，但 EPA 則無法增加 HDL。相關研究指出 OM3CA 還能夠降低 apolipoprotein CIII (ApoCIII)，而 ApoCIII 可透過活化及增強促發炎 (pro-inflammatory) 機制，使動脈粥狀硬化及心血管疾病惡化。OM3FAs 已被證實顯著減少數種與動脈粥狀硬化及心血管疾病的發炎標記。臨床試驗也證實 OM3CA 和 IPE 和安慰劑相比，可以降低 lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) 的數值，而且 IPE 同時能降低 high-sensitivity C-reactive protein[4]。

臨床試驗結果

針對尚未發生 ASCVD 族群，AHA/ACC 在 2018 年將 HTG 列為該族群的 ASCVD risk-enhancing factor，OM3FAs 雖然能使 TG 降低，但是否能同時降低心血管事件風險，至今仍未有定論。1999 年發表的 GISSI-Prevenzione 研究收錄近期三個月內發生心肌梗塞的病人，使用低劑量的 EPA 和 DHA，主要的複合式終點 (composite endpoints) 為全因死亡率 (all-cause mortality)、非致命性的心肌梗塞和中風，發現能顯著降低發生的風險[8]。但數個大型研究，如 ASCEND、

VITAL 和 OMEMI 等，同樣使用低劑量的 EPA 和 DHA 混合配方進行試驗，卻無法證實能對任何心血管的試驗終點提供好處[9-11]。

在平均追蹤 7.4 年的 ASCEND 試驗中，一共收納 15,480 名 ≥ 40 歲的糖尿病患者隨機分配服用含有 840mg OM3FAs (460mg EPA 和 380mg DHA) 或安慰劑，並觀察其主要的試驗終點 (首次發生血管事件，包括非致死性心肌梗塞或中風、暫時性腦缺血、血管性死亡等)。最後結果發現，服用 OM3FAs 患者發生嚴重血管事件風險與安慰劑相比並無顯著差異[9]。而平均追蹤時間 5.3 年的 VITAL 試驗中，將 25,871 名 50 歲以上的健康受試者隨機分配服用含有同樣劑量的 OM3FAs (460mg EPA 和 380mg DHA) 再加上 2000IU 的 Vit.D₃ 與安慰劑相比，所觀測的兩個主要試驗終點：重大心血管不良事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 或任何類型侵襲性癌症的發生皆無顯著差異[10]。

在多中心、隨機分派的 OMEMI 試驗，收納最近 2 至 8 週內發生急性心肌梗塞且年齡介於 70 至 82 歲的長者，使用較高劑量的 OM3FAs (930mg EPA 和 660mg DHA)，與安慰劑相比，在主要的複合式終點 (包括：非致死性心肌梗塞、突發性血管重建手術、中風、全因死亡率或因心臟衰竭住院的發生率) 無顯著差異。在發生心房顫動的次要終點，OM3FAs 組 (28 人, 7.2%) 與安慰劑組 (15 人, 4.0%) 相比，新發生的心房顫動事件較多，但未達顯著差異 (HR=1.84, 95% CI: 0.98-3.45, P=0.06) [11,12]。然而，在 GISSI-Prevenzione、ASCEND、VITAL、OMEMI 上述心血管風險降低試驗中，並未將受試者三酸甘油酯基礎值 (baseline) 作為研究納入標準[1]。

而另外兩項只含 EPA 單一配方的試驗 JELIS 和 REDUCE-IT，第一個單獨使用 EPA 的研究為日本的 JELIS 試驗，為前瞻性隨機的開放試驗 (open-label study)，收納 18,645 位高膽固醇血症患者 (總膽固醇基礎值約 250mg/dL) 分別服用低強度 statin 搭配 1.8 克/天 EPA 與單獨服用低強度 statin，追蹤觀察 4.6 年。結果發現 EPA 組別的主要冠狀動脈事件風險能降低 19%，但 LDL 數值在兩組間並無差別；在次分析族群中，TG ≥ 150 mg/dL 且 HDL 數值較低者似乎能獲得較多益處[13]。然

而 JELIS 所採用的無安慰劑開放性試驗，有些人會針對該研究未採用更嚴格的雙盲安慰劑對照試驗設計而對結果提出質疑[1]。於是，之後 2019 年的 REDUCE-IT 試驗(雙盲隨機對照跨國研究)，主要目的便是確認 JELIS 的研究結果，並且解決 JELIS 試驗中的侷限性。收納 8,179 受試者(其中 70.7% 為 ≥ 45 歲的次級預防(預防心血管疾病的再次發生與死亡率)患者，而 29.3% 為 ≥ 50 歲的初級預防(預防心血管疾病的發生)糖尿病患者同時具有至少一項心血管風險因子)，其 LDL 介於 41 至 100mg/dL，同時 TG 介於 135 至 499mg/dL，隨機分派至高劑量 EPA (4 克 IPE) 與安慰劑(礦物油)中持續觀察 4.9 年，主要試驗終點為複合式終點(包括：心血管死亡率、非致死性心肌梗塞、中風、冠狀血管重建手術、不穩定型心絞痛)，IPE 相較於對照組減少 25% 風險(HR=0.75, 95% CI:0.68-0.93)；而次要複合式終點(包括：心血管死亡率、非致死性心肌梗塞、非致死性中風)也能看到相似的成效(HR=0.74, 95% CI:0.65-0.83)。然而 IPE 組別的心房顫動風險卻顯著升高(absolute rates 5.3% vs. 3.9%, P=0.003) [14]。2020 年發表，與 REDUCE-IT 設計相似的 STRENGTH 試驗，收納 13,078 受試者，其三酸甘油酯 ≥ 180 mg/dL，同時 HDL 男性 < 42 mg/dL、女性 < 47 mg/dL，且存在以下任一情況：(1) 具有動脈粥狀硬化心血管疾病，(2) 具有一項額外風險因素的糖尿病，或(3) 或依據年齡及風險因子評估後的高風險初級預防患者。隨機分派至 4 克 OM3CA (550mg EPA 和 200mg DHA, 1g/per soft cap) 與安慰劑(玉米油)中，當 1,384 名患者達到主要複合式終點(心血管死亡率、心肌梗塞、中風、冠狀血管重建手術、需住院的不穩定型心絞痛)時，進行期中分析(interim analysis)發現其中有 785 人(12.0%)為治療組、795 人(12.2%)為安慰劑組，該試驗因無效而終止(HR=0.99, 95% CI:0.90-1.09, P=0.84)。此外，試驗中觀察到 OM3CA 組新發生的心房顫動風險顯著增加(2.2% vs. 1.3%, HR=1.69, 95% CI:1.29-2.21, nominal P<0.001) [15]。而 STRENGTH 與 REDUCE-IT 試驗結果不同，包含許多潛在研究差異因素，其中最具爭議的部分為，REDUCE-IT 試驗所使用的安慰劑為礦物油，使得實驗組與對

照組在發炎指標物質(Hs-CRP)、LDL 皆產生差異(礦物油組的 Hs-CRP 從中位數 2.1 增加至 2.8mg/L，而治療組的中位數下降 2.2 至 1.8mg/L、礦物油組的 LDL 數值增加 10.2%，而 IPE 組增加了 3.1%，造成 6.6% 的組間差距)。在研究的事後分析中，IPE 的益處與安慰劑組的 LDL 數值變化無關[1]。近期一篇回顧文獻發現，使用礦物油的受試者，血脂水平和發炎指標物質的變化不一致，且並無統計學差異，亦不具臨床意義[16]。因此，這項爭議仍需進一步研究來解釋礦物油的作用、潛在的發炎反應以及對臨床試驗結果解釋的影響[1]。各項 OM3FAs 對於心血管試驗的結果整理，詳見表四[12,17]。

基於上述發表的研究結果，目前美國 FDA 僅核准 IPE (含 EPA ethyl esters) 若有以下情況可增加 IPE 作為輔助治療：(1) 針對已確認有心血管疾病者或糖尿病病人同時併有大於等於兩種心血管疾病的風險因子者，當 statin 治療已達最大劑量的情況下，TG 仍 ≥ 150 mg/dL 時，以降低發生需住院治療的心肌梗塞、中風、冠狀動脈血管重建和不穩定心絞痛等等的心血管疾病風險；(2) 當使用飲食控制來降低 TG，但仍有嚴重 HTG (TG ≥ 500 mg/dL) [1]。

而同時含有 EPA 及 DHA 的 OM3EE 和 OM3CA 配方的 OM3FAs，目前僅能用在已接受飲食控制，但仍有嚴重 HTG (TG ≥ 500 mg/dL) 的輔助治療[1]。

安全性

處方級的 OM3FAs 通常耐受性良好，因不良反應而停藥的比例與安慰劑組相似。OM3EE 最常見的不良反應是打嗝(eructation)、消化不良和味覺障礙(taste perversion)，若是 IPE 配方的產品，則是骨骼肌肉疼痛、周邊水腫、便秘、痛風和心房顫動。研究顯示 OM3FAs 不會影響肝功能，與其他常見的降血脂藥品，如 statins，也沒有明顯的藥物交互作用。除此之外，雖然 OM3FAs 已證實有潛在抗血栓效果，但並不會增加臨床上出血的風險，甚至是正在服用 warfarin 或抗血小板藥品(如 aspirin) [1,4]。而心房顫動的部分，在近期所有 OM3FAs (REDUCE-IT、STRENGTH、OMEMI) 試驗的治療組中，有較高的心房顫動發

生率，因此對於心房顫動高風險者，使用前需謹慎評估 OM3FAs 的風險和益處[1]。

結論

目前 OM3FAs 降低 TG 的機轉仍尚未完全清楚，對於健康成人而言，長期服用 OM3FAs 是否能初級預防心血管疾病的發生，仍缺乏證據。對於 ASCVD 高風險患者，在調整生活方式和使用降血脂藥物控制 LDL 達最佳化後，TG 仍高於

150mg/dL 者，IPE（含 EPA ethyl esters）是目前在臨床實驗中觀察到可降低 ASCVD 風險的 OM3FAs，可作為 statin 的輔助治療。而同時含有 EPA 及 DHA 的 OM3EE 和 OM3CA 配方的 OM3FAs，因未能在研究中觀察到具有明顯降低 ASCVD 風險的效果，所以僅能用在已接受飲食控制，但仍有嚴重 HTG（TG \geq 500mg/dL）的輔助治療。

表一、2021 年 American College of Cardiology 治療指引針對 hypertriglyceridemia 的嚴重度分類[1]

嚴重度	定義
輕度至中度	空腹三酸甘油酯 \geq 150mg/dL 或進食後 \geq 175mg/dL，且 $<$ 500mg/dL。
重度	空腹三酸甘油酯 \geq 500mg/dL，特別是 \geq 1000mg/dL
持續性高三酸甘油酯血症	至少經過 4 至 12 週的生活方式介入、已使用最大劑量 statins 和評估治療繼發性 hypertriglyceridemia 後，空腹三酸甘油酯仍 \geq 150mg/dL 的情況。

表二、非處方級和處方級的 omega-3 脂肪酸之差異比較[1]

	非處方級 OM3FAs	處方級 OM3FAs
美國 FDA 分類	膳食補充劑	處方用藥
FDA 核准適應症	無	高三酸甘油酯血症
組成成分	依品牌不同，組成成分變化大	成分單一固定
純度	可能含有飽和脂肪、氧化脂肪酸、汙染物和/或熱量等額外添加物質	純度高
服用耐受性	打嗝、魚腥味、消化不良	耐受性良好

表三、處方級 omega-3 脂肪酸成分含量與使用劑量介紹[4,5,6]

品項	Omacor [®]	Lovaza [®]	Epanova [®]	Vascepa [®]
配方	omega-3 fatty acid ethyl esters (OM3EE)	omega-3 fatty acid ethyl esters (OM3EE)	omega-3 carboxylic acids (OM3CA)	icosapent ethyl (IPE)
美國 FDA 核准年份	2004	2004	2014	2012
適應症	作為飲食控制的輔助，用於降低成人重度高三酸甘油酯血症 ($\geq 500\text{mg/dL}$) 患者的三酸甘油酯數值。此外，針對已確認有心血管疾病者或糖尿病病人同時併有大於等於兩種心血管疾病的風險因子者，當 statin 治療已達最大劑量的情況下，TG 仍 $\geq 150\text{mg/dL}$ 時，IPE 能降低 ASCVD 風險。			
成分含量	每顆軟膠囊為 1 克，其中含有： EPA 460mg DHA 380mg	每顆軟膠囊為 1 克，其中含有： EPA 465mg DHA 375mg	每顆軟膠囊為 1 克，其中含有： EPA 550mg DHA 200mg	每顆軟膠囊為 1 克，其中含有： EPA 1000mg (icosapent ethyl)
服用劑量	起始劑量每日兩次，每次一顆隨餐服用 (2 克/天)；未達療效反應時，可增加至每日兩次，每次兩顆隨餐服用 (4 克/天)。	總劑量：4 克/天 可分為每次 2 顆 (共 2 克) 一天兩次，或每次 4 顆 (共 4 克) 一天一次使用。	總劑量：2 克/天或 4 克/天 可分為每次 2 顆 (共 2 克) 一天一次，或每次 4 顆 (共 4 克) 一天一次使用。	總劑量：4 克/天 可分為每次 2 顆 (共 2 克) 一天兩次，或每次 4 顆 (共 4 克) 一天一次使用。

EPA- eicosapentaenoic acid, DHA- docosahexaenoic acid

表四、各項 OM3FAs 對於心血管試驗的結果整理[12,15]

試驗名稱/出版年份	治療組配方/比較組	受試者族群	是否使用 Statin	主要試驗終點	試驗結果
早期的 EPA+DHA 試驗使用 Statin 類藥物，按照現行標準，效果欠佳					
GISSI-Prevenzione 1999	<u>治療組配方</u> ： EPA+DHA ethyl esters 850mg/天 <u>比較組</u> ：橄欖油 1 克/天	N=11,324 近期發生過心肌梗塞	試驗開始時使用率 5%，試驗完成時提 升至 46%	死亡、非致死性中 風、非致死性心肌梗塞	HR=0.85 (95% CI:0.74-0.98)，P=0.023
較近期的 EPA+DHA 試驗使用更適當的 Statin 類藥物劑量					
ASCEND 2018	<u>治療組配方</u> ： 海洋 OM3FA 1 克/天 (460mg EPA+380mg DHA) <u>比較組</u> ：橄欖油	N=15,480 年齡≥40 歲糖尿病患 者，無 ASCVD	75%	非致死性心肌梗塞、暫時性腦缺血、 血管性死亡	HR=0.97 (95% CI:0.87-1.08)，P=0.55 嚴重血管事件風險並無 顯著差異
VITAL 2019	<u>治療組配方</u> ： 海洋 OM3FA 1 克/天 (460mg EPA+380mg DHA) 搭配 2000IU Vit.D ₃ <u>比較組</u> ：橄欖油	N=25,871 男性 (≥50 歲)、 女性 (≥55 歲)， 無 ASCVD	50% (有收納低風險受 試者)	MACE	HR=0.92 (95% CI:0.80-1.06)，P=0.24 MACE 或任何類型侵襲 性癌症的發生皆無顯著 差異
OMEMI 2021	<u>治療組配方</u> ： EPA+DHA ethyl esters 1.8 克/天 <u>比較組</u> ：玉米油	N=1,027 年齡介於 70 至 82 歲 的急性心肌梗塞患 者	96.5%	非致死性心肌梗塞、血管重建手術、 中風、全因性死亡、 因慢性心臟衰竭住 院	HR=1.08 (95%CI 0.82-1.41)，P=0.60

試驗名稱/出版年份	治療組配方/比較組	受試者族群	是否使用 Statin	主要試驗終點	試驗結果
較近期的 EPA+DHA 試驗使用更適當的 Statin 類藥物劑量					
STRENGTH 2020	<u>治療組配方</u> ： EPA+DHA carboxylic acids 4 克/天 <u>比較組</u> ： 玉米油	N=13,078 年齡≥18 歲，高心血管 疾病風險、高 TG、低 HDL 數值者	100%	心血管疾病死亡、非 致死性心肌梗塞、非 致死性中風、冠狀動 脈血管重建手術、不 穩定型心絞痛	HR=0.99 (95% CI:0.90-1.09)， P=0.84 由於無臨床益處， 試驗提前終止
單一 EPA 試驗					
JELIS 2008	<u>治療組配方</u> ： 高純度 EPA 1.8 克/天 搭配低強度 statin <u>比較組</u> ：低強度 statin	N=18,645 高膽固醇血症日本 人	100%	MACE	HR=0.81 (95%CI 0.69-0.95), P=0.011 EPA 組別的主要冠 狀動脈事件風險能 降低 19%
REDUCE-IT 2019	<u>治療組配方</u> ： 高純度 EPA 4 克/天 <u>比較組</u> ：礦物油	N=8,179 大於 45 歲的高心血 管疾病風險者，或大 於 50 歲 LDL 介於 41-100mg/dL，同時 TG 介於 135-499mg/dL 的糖 尿病患者	100%	心血管疾病死亡、非 致死性心肌梗塞、非 致死性中風、不穩定 行心絞痛、血管重建 手術	HR=0.75 (95% CI:0.68-0.83)， P<0.001 主要試驗 終點減少 25%風 險；次要試驗終點 減少 26%風險 HR=0.74 (95% CI:0.65-0.83)

EPA- eicosapentaenoic acid, DHA- docosahexaenoic acid, HR- hazard ratio, CI-confidence interval, OM3FA- omega-3 fatty acids, ASCVD- atherosclerotic cardiovascular disease, MACE- major adverse cardiovascular events, HDL- high density lipoprotein cholesterol, LDL- low density lipoprotein cholesterol

參考文獻

1. Virani S, Morris P, Agarwala A, et al : 2021 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of ASCVD Risk Reduction in Patients With Persistent Hypertriglyceridemia. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Aug, 78 (9) 960–993. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.011>.
2. Rosenson, R.S., & Eckel, M.H. (2023). Hypertriglyceridemia in adults : Management. In M. W. Freeman, N. Parikh, & M. Swenson (Eds.), *UptoDate*. Available from : https://www.uptodate.com/contents/hypertriglyceridemia-in-adults-management?search=Hypertriglyceridemia%20in%20adults%20Management&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
3. 莊子璇、陳仲達、陳昱宏：Omega-3 脂肪酸與預防心血管疾病的相關性。 *基層醫療* 2021 ; 36 (3) : 80-87。
4. Backes J, Anzalone D, Hilleman D, Catini J : The clinical relevance of omega-3 fatty acids in the management of hypertriglyceridemia. *Lipids Health Dis.* 2016 Jul 22 ; 15 (1) : 118. doi : 10.1186/s12944-016-0286-4. PMID : 27444154 ; PMID : PMC4957330.
5. Peter, P.T., Chapman, M.J., Klaus G. et al : Differentiating EPA from EPA/DHA in cardiovascular risk reduction, *American Heart Journal Plus : Cardiology Research and Practice.* Volume 17, 2022, 100148, ISSN 2666-6022. <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2022.100148>
6. Ito MK : A Comparative Overview of Prescription Omega-3 Fatty Acid Products. *P T.* 2015 Dec ; 40(12) : 826-57. PMID : 26681905 ; PMID : PMC4671468.
7. Omacor[®] (EPA 460mg and DHA 380mg) 1000mg soft capsule ; package insert
8. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction : results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet.* 1999 Aug 7 ; 354(9177) : 447-55. Erratum in : *Lancet* 2001 Feb 24 ; 357 (9256) : 642. Erratum in : *Lancet.* 2007 Jan 13 ; 369 (9556) : 106. PMID : 10465168.
9. ASCEND Study Collaborative Group ; Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, Murphy K, Aung T, Haynes R, Cox J, Murawska A, Young A, Lay M, Chen F, Sammons E, Waters E, Adler A, Bodansky J, Farmer A, McPherson R, Neil A, Simpson D, Peto R, Baigent C, Collins R, Parish S, Armitage J. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2018 Oct 18 ; 379 (16) : 1540-1550. doi : 10.1056/NEJMoa1804989. Epub 2018 Aug 26. PMID : 30146932.
10. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, Gibson H, Albert CM, Gordon D, Copeland T, D'Agostino D, Friedenberg G, Ridge C, Bubes V, Giovannucci EL, Willett WC, Buring JE ; VITAL Research Group. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jan 3 ; 380 (1) : 23-32. doi : 10.1056/NEJMoa1811403. Epub 2018 Nov 10. PMID : 30415637 ; PMID : PMC6392053.
11. Kalstad AA, Myhre PL, Laake K, Tveit SH, Schmidt EB, Smith P, Nilsen DWT, Tveit A, Fagerland MW, Solheim S, Seljeflot I, Arnesen H ; OMEMI Investigators. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Elderly Patients After Myocardial Infarction : A Randomized, Controlled Trial. *Circulation.* 2021 Feb 9 ; 143 (6) : 528-539. doi : 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052209. Epub 2020 Nov 15. PMID : 33191772.
12. Kapoor K, Alfaddagh A, Stone NJ, Blumenthal RS : Update on the omega-3 fatty acid trial landscape : A narrative review with implications for primary prevention. *J Clin Lipidol.* 2021 Jul-Aug ; 15 (4) : 545-555. doi : 10.1016/j.jacl.2021.06.004. Epub 2021 Jun 15. PMID : 34294561.
13. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS) : a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet.* 2007 ; 369 : 1090–1098.
14. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019 ; 380 : 11–22.
15. Nicholls SJ, Lincoff AM, Bash D, et al : Assessment of omega-3 carboxylic acids in statin-treated patients with high levels of triglycerides and low levels of high-density lipoprotein cholesterol : rationale and design of the STRENGTH trial. *Clin Cardiol.* 2018 ; 41 : 1281–1288. doi : 10.1002/clc.23055. Epub 2018 Sep 28. PMID : 30125052 ; PMID : PMC6489732.
16. Olshansky B, Chung MK, Budoff MJ, et al : Mineral oil : safety and use as placebo in REDUCE-IT and other clinical studies. *Eur Heart J Suppl.* 2020 ; 22 : J34–J48.
17. Bosomworth NJ : Indications for omega-3 fatty acid supplementation in prevention of cardiovascular disease : From fish to pharmaceuticals. *Can Fam Physician.* 2023 Jul ; 69 (7) : 459-468. doi : 10.46747/cfp.6907459. PMID : 37452000 ; PMID : PMC10348792



藥物不良反應通報分析

2023年7~9月藥品不良反應電腦醫囑登錄分析

李銘文

嘉義長庚藥劑科

2023 年 7~9 月全體系各院區藥物不良反應共接獲 314 件通報，排除 13 件非藥物不良反應、11 件重複通報、13 件無法評估案例，進行評估之案例為 277 件。進行評估案例的通報來源及通報案件基本資料如表一所示，通報來源以住診病患最多，佔 53.79%；通報端以醫師職類最多，佔 54.87%；通報個案平均年齡約為 60.28 歲（範圍介於 0-95 歲），年齡大於 65 歲之老年族群佔 45.85%。

評估結果分析如表二所示，通報案件之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）（95 件，佔 34.42%）、抗腫瘤與免疫刺激劑（48 件，佔 17.39%）及診斷用藥（25 件，佔 9.06%）。通報案件發生之部位如表四所示，以發生在皮膚部位之比例最高（佔 48.18%）；發生症狀如表五所示，以 rash/eruption 最多有 109 件（佔 32.44%），其次依序為 46 件 itching、9 件 urticaria、8 件 anaphylactic shock 和 8 件 dyspnea。案件中有 40 件（佔 14.44%）需通報至全國 ADR 中心，有 211 件（佔 76.17%）連結至病人病歷首頁，提供系統警示功能。

第三季造成重度藥品不良反應者（包含導致死亡、危及生命、需加護病房治療治療需 7 天以上能恢復、造成永久性殘疾）共通報 21 件，重度案例詳列如表六。

7~9 月前二十大通報藥品其發生之中重度症狀之通報藥品中以 oxaliplatin、iohexol 最多，各 18 件，其次為 vancomycin 15 件與 ceftriaxone 14 件，詳如表七。

表一、2023 年度 7~9 月通報個案基本資料表

變項名稱	個案數	%
通報院區		
土城	11	3.97
台北	8	2.89
林口	134	48.38
桃園	15	5.42
高雄	30	10.83
基隆	4	1.44
情人湖	29	10.47
嘉義	45	16.25
鳳山	1	0.36
通報來源		
住院	149	53.79
門診	121	43.68
急診	7	2.53
通報者		
醫師	152	54.87
藥師	62	22.38
護師	63	22.74
年齡（歲）	平均年齡	60.28±20.11
年齡層		
<17	11	3.97
18-30	14	5.05
30-39	16	5.78
40-49	26	9.39
50-59	53	19.13
60-64	30	10.83
65-69	30	10.83
70-79	46	16.61
>=80	51	18.41
性別		
男性	137	49.46
女性	140	50.54

表二、2023 年度 7~9 月評估結果分析

變項名稱	個案數	%
不良反應嚴重度		
輕度	89	35.04
中度	144	56.69
重度	21	8.27
相關性		
極有可能	24	9.34
可能	232	90.27
存疑	1	0.39
造成原因		
過敏	159	63.10
不希望之藥理反應	77	30.56
特異體質	16	6.35
處理方式		
未停藥但投與解藥	19	7.45
未停藥僅密切觀察	11	4.31
投與解藥並改變藥物治療	37	14.51
急救	2	0.78
停藥	54	21.18
停藥，改變藥物治療	28	10.98
停藥並投與解藥	93	36.47
減低藥物劑量	11	4.31

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)	95	34.42
抗腫瘤與免疫刺激劑	48	17.39
診斷用藥	25	9.06
心臟血管系統	17	6.16
代謝	17	6.16
Analgesics 止痛	15	5.43
Nervous 神經	8	2.90
Psycholeptics 精神	8	2.90
血液製品與造血系統相關用藥	7	2.54
泌尿道與性荷爾蒙製劑	7	2.54
呼吸系統	6	2.17
胃腸道	6	2.17
營養、電解質	5	1.81
其他	4	1.45
荷爾蒙製劑 (不含性荷爾蒙製劑、胰島素)	3	1.09

抗過敏	2	0.72
眼、耳製劑	2	0.72
肌肉骨骼系統 (不含 NSAIDs: M01A)	1	0.36

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	146	48.18
呼吸系統	22	7.26
心臟血管	21	6.93
神經系統	20	6.60
眼耳口鼻	14	4.62
腸胃系統	14	4.62
肝臟系統	13	4.29
骨骼肌肉關節	8	2.64
泌尿生殖系統	6	1.98
血液	5	1.65
代謝、內分泌	4	1.32
精神系統	1	0.33
其他	29	9.57

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	109	32.44
Itching	46	13.69
Urticaria	9	2.68
Anaphylactic shock	8	2.38
Dyspnea	8	2.38
Dizziness	7	2.08
Hypersensitivity	7	2.08
Chest tightness	7	2.08
Hypotension	6	1.79
Liver dysfunction	6	1.79
Others	47	13.99

註：僅列出通報症狀件數 ≥ 5 的案件

表六、2023 年度 7~9 月 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	Mefenamic acid Etoricoxib	SJS, Mucosa ulcer, Red eyes	不希望之藥理反應， 過敏， 特異體質
重度 2	Brentuximab vedotin	Dyspnea, Rash/eruption, Salivation	過敏
重度 3	Sulfamethoxazole and trimethoprim	SJS	過敏
重度 4	Celecoxib	Rash/eruption	過敏
重度 5	Cefalexin	SJS	過敏
重度 6	Cefadroxil, Cefalexin	SJS	過敏
重度 7	Ofloxacin, Levofloxacin	Rash/eruption	過敏
重度 8	Oxaliplatin	Anaphylactic shock	過敏
重度 9	Paclitaxel	Anaphylactic shock	過敏
重度 10	Vancomycin	Anaphylactic shock, Rash/eruption	過敏
重度 11	Cefoperazone +Sulbactam	Rash/eruption	特異體質
重度 12	Vitamin B-complex Alprostadil	Anaphylactic shock	過敏
重度 13	Sulfamethoxazole and trimethoprim	Rash/eruption	過敏
重度 14	Vancomycin	Anaphylactic shock	過敏
重度 15	Oxaliplatin	Chills, Hypotension Dyspnea	過敏
重度 16	Ceftriaxone	TEN	過敏
重度 17	Cimetidine	Anaphylactic shock	過敏
重度 18	Cimetidine	Anaphylactic shock	過敏
重度 19	Acetazolamide	SJS	過敏
重度 20	Diphenhydramine	Anaphylactic shock	過敏
重度 21	Ibuprofen	DRESS	過敏

表七、2023 年度 7~9 月 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	Oxaliplatin	18	重度	Anaphylactic shock	1
				Hypotension	1
				Chills	1
				Dyspnea	1
			中度	Itching	10
				Rash/eruption	8
				Others	4
				Hypersensitivity	2
				Vomiting	1
				Cough	1
				Hypotension	1
				Chest tightness	1
				Nausea	1
				Sneeze/running nose	1
2	Iohexol	18	中度	Rash/eruption	7
				Chest tightness	1
				Hypotension	1
				Itching	1
				Urticaria	1
3	Vancomycin	15	重度	Anaphylactic shock	2
				Rash/eruption	1
			中度	Rash/eruption	10
				Itching	3
				Drug fever	2
				Headache	2
				Dyspnea	1
4	Ceftriaxone	14	重度	TEN	1
			中度	Rash/eruption	7
				Dyspnea	1
				Itching	1
				Hypersensitivity	1
5	Piperacillin and beta-lactamase inhibitor	9	中度	Rash/eruption	5
				Thrombocytopenia	2
				Itching	1
				Urticaria	1

排名	Drug	總通報件數	嚴重度	臨床反應	件數
6	Paclitaxel	8	重度	Anaphylactic shock	1
			中度	Hypersensitivity	3
				Dyspnea	2
				Rash/eruption	1
				Hypertension	1
				Itching	1
				Chest tightness	1
				Others	1
7	Ciprofloxacin	7	中度	Rash/eruption	4
				Urticaria	1
				Dyspnea	1
				Itching	1
8	Levofloxacin	7	重度	Rash/eruption	1
			中度	Rash/eruption	3
				Urticaria	1
9	Docetaxel	7	中度	Hypersensitivity	1
				Numbness	1
				Dizziness	1
				Rash/eruption	1
10	Cisplatin	7	中度	Rash/eruption	6
				Itching	5
				Dyspnea	1
				Hypotension	1
11	Cefoperazone and beta-lactamase inhibitor	5	重度	Rash/eruption	1
			中度	Rash/eruption	2
				Urticaria	1
12	Meropenem	5	中度	Rash/eruption	2
				Others	1
13	Gadoteric acid	5	中度	Rash/eruption	2
				Itching	1
14	Acetylsalicylic acid	4	中度	Dyspnea	1
				Rash/eruption	1
15	Atorvastatin	4	中度	Rhabdomyolysis	1
				Others	1

排名	Drug	總通報件數	嚴重度	臨床反應	件數
16	Amoxicillin and beta-lactamase inhibitor	4	中度	Rash/eruption	1
				Itching	1
17	Cefazolin	4	中度	Urticaria	1
				Rash/eruption	1
				Itching	1
				Hypotension	1
18	Rosuvastatin	3	中度	Liver dysfunction	1
19	Flomoxef	3	中度	Rash/eruption	3
				Itching	3
20	Sulfamethoxazole and trimethoprim	3	重度	Rash/eruption	1
				SJS	1
			中度	Rash/eruption	1

註：重度：導致死亡；危及生命；需加護病房治療或需 7 天以上才能恢復；造成永久性殘疾；中度：需治療。



衛福部公告

2023 年 7-9 月藥物安全警訊

衛福部公告用於治療嚴重痤瘡之含 isotretinoin 成分藥品安全評估相關事宜 (摘自 112/07/25 衛福部食藥署公告)

2023/4/26 英國醫藥品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 發布安全資訊, 將針對用於治療嚴重痤瘡之含 isotretinoin 成分藥品潛在之精神疾病不良反應及性功能障礙等風險, 以及未滿 18 歲青少年需額外監督等採取新的管控措施。

英國人體藥物委員會 (Commission on Human Medicines, CHM) 之 isotretinoin 專家工作小組, 針對 isotretinoin 潛在的精神病症與性功能障礙不良反應啟動安全性評估, 評估後認為現有證據無法指出 isotretinoin 確實會導致短期或長期的精神疾病和性功能障礙相關不良反應, 然而病人和其家人之經驗仍持續造成用藥疑慮, 因此工作小組強調使用此藥前應告知病人用藥風險、處方予未滿 18 歲青少年需額外監督以及持續監測不良反應的必要性。

英國醫藥品管理局將執行一系列措施:

1. Isotretinoin 不應用於青春期前痤瘡的治療, 且不建議用於 12 歲以下孩童。針對未滿 18 歲之病人使用 isotretinoin 治療前, 將要求需要兩位處方醫師共同同意病人的痤瘡嚴重到足以合理使用 isotretinoin, 且已充分嘗試其他標準療法仍無效。2. Isotretinoin 之精神病症相關警語: 曾有使用 isotretinoin 的病人發生憂鬱、焦慮及精神病症狀 (psychotic symptoms) 的案例被通報, 並曾有自殺死亡的案例。3. Isotretinoin 之性功能障礙相關警語: 使用 isotretinoin 可能與性功能障礙有關, 曾被通報的相關不良反應包含勃起功能障礙、性慾降低、外陰陰道乾燥、高潮困難及生殖器感覺遲鈍。4. 英國醫藥品管理局現正更新 isotretinoin 仿單以包含前述新的處方要求及風險警語等相關資訊。

本署提醒醫療人員注意: 1. 口服 isotretinoin 適用於對全身性抗生素及局部外用治療之標準療法無法產生療效的嚴重痤瘡 (例如: 結節性或囊泡型痤瘡), 應由皮膚專科醫師處方此類

藥品, 並監測病人狀況。2. 處方 isotretinoin 時應充分告知病人該藥品的潛在風險及預期的臨床效益。3. 在開始 isotretinoin 治療前, 建議評估病人的心理健康和性功能狀態, 並於用藥期間監測病人是否出現新的症狀或徵兆。4. 告知病人若感覺心理健康或性功能受影響或惡化時應尋求醫療協助; 亦應告知發生嚴重不良反應的病人需停藥並尋求緊急醫療協助。另也提醒病人注意: 若您有任何精神疾病相關病史及家族史, 或是有性功能障礙相關病史, 請於開始 isotretinoin 口服藥品治療前告知醫療人員。若於服藥後感覺心理健康或性功能受影響或惡化應尋求醫療協助。

衛福部公告口服抗凝血劑 (oral anticoagulants) 藥品安全評估相關事宜 (摘自 112/08/09 衛福部食藥署公告)

2023/6/1 澳洲 TGA (Therapeutic Goods Administration) 發布使用口服抗凝血劑 (oral anticoagulants) 可能導致抗凝血劑相關性腎病 (anticoagulant-related nephropathy, ARN) 風險之安全性資訊。

ARN 是一種因腎臟出血所導致的嚴重腎損傷, 雖然此風險的發生頻率罕見, 但卻嚴重並可能致命。澳洲 TGA 經評估國際間接獲的 ARN 案例與相關文獻, 及徵詢藥物諮詢委員會 (Advisory Committee on Medicines) 之獨立專家意見, 考量口服抗凝血劑於臨床之廣泛使用及此風險之嚴重性, 決議更新澳洲之口服抗凝血劑仿單, 加刊 ARN 之相關警語。

經查, 我國核准口服抗凝血劑 (oral anticoagulants) 藥品許可證共 33 張, 包含 apixaban、dabigatran、edoxaban、rivaroxaban、warfarin 等 5 種成分; 其中文仿單皆無刊載「抗凝血劑相關性腎病 (anticoagulant-related nephropathy, ARN)」等相關警語。本署現正評估是否針對該等成分藥品採取進一步風險管控措施。

本署提醒醫療人員注意: 1. ARN 的早期發

現、診斷及治療對於減少永久性腎損傷與死亡極具重要性，雖然此風險很罕見，但若病人用藥後發生急性腎損傷，有可能導因於未被診斷出的 ARN。2.目前接獲的 ARN 案例中曾有不具有腎臟相關疾病史的病人。3.若您的病人正在使用口服抗凝血劑，應與病人討論 ARN 之風險；對於產生過度抗凝血作用、具有腎臟相關疾病史或血尿之病人，應進行密切的監測，包括腎功能檢查。另也提醒病人注意：1.若您對用藥有任何疑問請諮詢醫療人員，切勿於未諮詢醫療專業人員前自行停藥。2.若您曾患有腎臟相關疾病，醫療人員會更密切的監測及評估您的腎功能狀況。3.若於服藥期間出現可能與腎功能惡化相關的任何徵兆或症狀，例如：高血壓、尿量減少、血尿、腿部腳踝及眼周腫脹等，請立即尋求醫療協助。

衛福部公告 Gavreto® (pralsetinib) 藥品安全評估相關事宜(摘自 112/08/17 衛福部食藥署公告)

Pralsetinib 是野生型 RET(wild-type RET)、致癌 RET 融合(CCDC6-RET)和 RET 突變(RET V804L、RET V804M 與 RET M918T)的激酶抑制劑。適應症包括：1.適用於治療局部晚期或轉移的 RET 融合陽性非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)成人病人；2.適用於需接受全身性治療的晚期或轉移的 RET 突變甲狀腺髓質癌(medullary thyroid cancer, MTC)成人病人；3.適用於需接受全身性治療且經放射性碘治療無效(如適用放射性碘治療)的晚期或轉移的 RET 融合陽性甲狀腺癌成人病人。前述適應症係依據整體反應率及反應持續時間加速核准，仍需執行確認性試驗以證明其臨床效益。

2023/6/16 歐洲藥品管理局(EMA)發布致醫療人員函(DHPC)，提醒 Gavreto®(pralsetinib)具有增加結核病的風險，將採取風險管控措施。一項針對 Gavreto®(pralsetinib)全球安全性數據的調查發現，曾接獲 9 例使用 Gavreto®(pralsetinib)治療的病人發生結核病的案例，且其中 7 例發生於結核病盛行地區。這些案例發生在具有或不具有已知結核病病史的病人，且多數為肺外結核，如淋巴結核、腹膜結核或腎結核。在 ARROW 試驗中，Gavreto®(pralsetinib)

治療組(N=528)共有 4 名病人(0.8%)發生結核病(包含所有嚴重程度)，而其中 1 名病人(0.2%)的結核病嚴重程度為第 3-4 級。此試驗中觀察到的結核病不良事件的發生頻率為不常見($\geq 1/1,000$ 至 $<1/100$)。

我國目前核准含 pralsetinib 成分藥品許可證共 1 張，其中文仿單於「用法用量」段刊載「請避免 GAVRETO 與強效 CYP3A 誘導劑合併給藥。若無法避免與強效 CYP3A 誘導劑合併給藥，請在合併給藥後的第 7 天增加 GAVRETO 起始劑量至目前的兩倍。」，惟未刊載結核病風險及相關檢測/治療建議等相關安全資訊。本署現正評估是否針對該藥品採取進一步風險管控措施。

本署提醒醫療人員注意：1.曾接獲使用 Gavreto®(pralsetinib)治療的病人發生結核病的通報案例，且多數為肺外結核。2.在病人開始 Gavreto®(pralsetinib)治療前，建議進行活動性和潛伏性結核病的評估。若病人具有活動性或潛伏性結核病，在開始 Gavreto®(pralsetinib)治療前應接受抗結核病的標準治療。3.另，同時投予 Gavreto®(pralsetinib)和強效 CYP3A4 誘導劑(如 rifabutin、rifampicin)會降低 Gavreto®(pralsetinib)血中濃度而影響 Gavreto®(pralsetinib)療效，應避免兩者併用；若無法避免併用，應增加 Gavreto®(pralsetinib)劑量。4.應告知病人使用 Gavreto®(pralsetinib)可能的結核病風險，並告知病人若出現結核病相關徵兆或症狀，應立即就醫。另也提醒病人注意：1.曾接獲使用 Gavreto®(pralsetinib)治療的病人發生結核病的通報案例，且多數為肺外結核。2.在開始 Gavreto®(pralsetinib)治療前，建議接受活動性和潛伏性結核病的評估。

衛福部公告含 hyoscine hydrobromide (scopolamine hydrobromide) 成分藥品安全評估相關事宜(摘自 112/08/24 衛福部食藥署公告)

2023/7/24 英國醫藥品管理局(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA)發布使用含 hyoscine hydrobromide (scopolamine hydrobromide) 成分藥品穿皮貼片劑可能發生包含高熱(hyperthermia)之嚴重

抗膽鹼 (anticholinergic) 不良反應。Hyoscine (scopolamine) 為一種生物鹼，具有抗膽鹼之特性，可競爭性抑制乙醯膽鹼的毒蕈鹼受體，且作為非選擇性毒蕈鹼受體拮抗劑，產生週邊抗毒蕈鹼特性及中樞鎮靜、止吐和失憶作用。抑制膽鹼系統 (如 hyoscine) 的藥品已被證實可有效預防動暈症。

移除貼片後，皮膚中的 hyoscine 仍會進入血液系統，故即使移除貼片，抗膽鹼副作用可能會持續長達 24 小時或更久的時間。兒童與老年族群更容易受到抗膽鹼毒性的影響。目前尚未知引發不良反應的其他具體風險因素，也缺乏穩健的數據可用於估計發生之頻率。而 hyoscine hydrobromide 成分藥品穿皮貼片劑已被廣泛地使用，然而曾接獲少數案例於使用後發生嚴重甚至危及生命的抗膽鹼不良反應，特別是在適應症外使用的情況下，其中包括一名兒童因使用 hyoscine hydrobromide 穿皮貼片劑引發高熱而導致非預期之死亡。英國 MHRA 已要求 hyoscine hydrobromide 穿皮貼片劑之許可證持有商更新仿單及病人用藥須知，加刊「高熱」為其不良反應及體溫過高時應進行的處置等相關安全性資訊。

我國核准含 scopolamine (hyoscine hydrobromide) 成分穿皮貼片劑，其中文仿單「用法用量」處刊載「12 歲以下：請洽醫師診治」，惟未刊載高熱及體溫過高時之處置、昏迷及呼吸道麻痺等相關安全性資訊。本署現正評估是否針對該藥品採取進一步風險管控措施。

本署提醒醫療人員注意：1. 對於使用 hyoscine hydrobromide 穿皮貼片劑病人可能發生的抗膽鹼副作用應保持警覺，兒童與老年族群更容易受到抗膽鹼毒性的影響；嚴重抗膽鹼不良反應包括高熱、尿液滯留、譫妄、幻覺、癲癇發作、昏迷及呼吸道麻痺。2. 若使用 hyoscine hydrobromide 穿皮貼片劑，應監測病人是否具有抗膽鹼不良反應的徵象及症狀，並於發生副作用時立即進行適當的醫療處置，亦應衛教病人、父母及照顧者須留意的副作用，及發生副作用時應如何處置。另也提醒病人注意：1. 使用 hyoscine hydrobromide 穿皮貼片劑後可能發生罕見但嚴重的不良反應，包括高熱、排尿困難、

意識混亂、迷失方向感、幻聽或幻覺、痙攣或抽搐、意識降低、呼吸困難等症狀。2. 若出現前述症狀，應立即取下貼片並尋求醫療協助；若病人出現高熱，除了取下貼片及尋求醫療協助之外，應立即採取適當處置降低體溫。3. 若對於用藥有任何的疑問，請諮詢醫療人員。

衛福部公告含 DPP-4 抑制劑類藥品安全評估相關事宜 (摘自 112/09/06 衛福部食藥署公告)

案係全國藥物不良反應通報中心接獲數例疑似使用 DPP-4 抑制劑類藥品導致大皰性類天皰瘡 (bullous pemphigoid) 之嚴重不良反應通報，包含死亡案例。大皰性類天皰瘡為罕見之自體免疫性表皮下水皰性疾病，皮膚大皰和糜爛性黏膜病變為其特徵。醫學資料庫、系統性回顧和統合分析研究等文獻證據，顯示 DPP-4 抑制劑類藥品與大皰性類天皰瘡的發生或惡化風險相關。美國及歐盟之 DPP-4 抑制劑類藥品仿單亦列入「大皰性類天皰瘡」風險警示。

經查，我國核准 DPP-4 抑制劑類藥品許可證共 30 張，包含 alogliptin、linagliptin、sitagliptin、saxagliptin、vildagliptin 等 5 種成分；所有仿單已於「不良反應」或「副作用」段落刊載「大皰性類天皰瘡」等相關安全資訊。考量已有文獻支持 DPP-4 抑制劑類藥品與大皰性類天皰瘡的發生或惡化風險有關，且國內陸續接獲相關嚴重不良反應通報 (包含死亡案件)，為確保民眾用藥安全，本署發布風險溝通表，提醒醫療人員及民眾注意相關風險。

本署提醒醫療人員注意：1. 曾接獲使用 DPP-4 抑制劑類藥品病人發生大皰性類天皰瘡之嚴重不良反應通報案例。這些案例中，病人通常可藉由局部性或全身性的免疫抑制治療及停止使用 DPP-4 抑制劑類藥品後康復，但仍有死亡案例之通報。2. 處方 DPP-4 抑制劑類藥品時，如果病人出現水泡、皮膚或口腔/黏膜糜爛，或懷疑為發生大皰性類天皰瘡，應停止使用 DPP-4 抑制劑類藥品並轉介病人至皮膚專科醫師診斷及接受適當的治療。3. 應提醒病人使用 DPP-4 抑制劑類藥品治療期間，如果出現水泡、皮膚或口腔/黏膜糜爛之症狀，應立即告知醫療人員或尋求醫療協助。另也提醒病人注意：1. 在您使

用 DPP-4 抑制劑類藥品（包含 alogliptin、linagliptin、sitagliptin、saxagliptin、vildagliptin 等成分）期間，如果出現水泡、皮膚或口腔破

損、糜爛之皮膚症狀，請立即告知醫療人員或尋求醫療協助。



藥局大小事

南遷樸城

蘇煜尊

嘉義長庚紀念醫院藥劑科

根據 112 年全民健保醫療資源不足地區鄉鎮分布資料顯示，雲嘉南屬於醫療資源不足地區共有 41 個鄉鎮市，嘉義長庚為重度級急救責任醫院，肩負守護雲嘉南地區健康照護重責大任。就學期間常參加醫療服務隊至偏鄉地區及小學服務，退伍後至醫學中心接受訓練，每日忙碌的工作與家庭，初衷已漸漸淡去：余誓以至誠，透過藥學專業，奉獻所學，服務人群...

婚後常驅車至嘉義，隔著車窗望向幅員廣闊地廣人稀的雲嘉南平原，心中不免想到在大都市裡，也許我只是一片綠葉；在樸城，我有機會成為照亮夜空的那一顆星。因此舉家南遷的念頭油然而生，但畢竟移動單位與一人飽全家飽相差甚遠，然好事多磨，還好有主管及貴人大力的幫忙，得讓移轉順利進行。

想留住的，不只是一片風景，而是心的悸動。偶遇四湖的病人來領藥時致上深深感謝，以往就醫至少五個小時車程，現在有了嘉義長庚就醫免舟車勞頓。是的，我恍然大悟，這就是我站在這裡的價值，也因此，更覺得願深耕在此的嘉長藥師們舉足輕重。領藥來速住東石

的大姐，則是跟一旁領藥鄰居寒暄，聊到早上同時在陽台批撒（台語：晾衣服）甫見面，來嘉義長庚領藥又巧遇。這皆是在北院區服務時，鮮少得到的寶貴職涯經驗。

屆調任之際，最令我煩心的，除了工作的銜接，莫過於兒女的教養。雖為同體系，但從醫師處方型態、開方習慣乃至藥品管理的著力點，工作規範，調劑習性等，適應期的壓力非同小可，慶幸同仁包容，漸漸融入團隊。嘉義長庚開院至今，員工育兒福利只有托嬰中心較不足，大寶們只能仰賴周圍縣市的幼稚園就讀，因此，董事長體恤員工的心意：私立嘉義長庚幼兒園因應而生，經園長與管理處的努力，課後才藝班也正式上線，讓忙碌於第一線的藥師無後顧之憂，尤其回嘉後有長輩的協助，更是一大助力。

面對未來仍需兢兢業業，記憶齒輪持續滾動，夜深人靜時，提起已經生鏽的筆，透過文字框住時間的流動，多年以後，走進長庚藥學報，回味職涯的點滴甚是甜美。