

國泰藥訊

發行人：林志明 總編輯：黃婉翠 主編：王麗萍

中華民國八十一年七月一日創刊

本期要目

1. 行政院衛生福利部食品藥物管理署藥品相關公告資訊(103 年 1-3 月)
 - Allopurinol 成分藥品之用藥安全資訊
 - Acetaminophen 成分藥品安全資訊風險溝通表
 - Drospirenone 及 estrogen 複方成分藥品安全資訊風險溝通表
2. 國泰綜合醫院 ADR 通報案例 (103 年 1-3 月)
3. Dabigatran 與 Rivaroxaban 使用於心房纖維顫動病人預防中風
與全身性栓塞
4. 高血壓治療新指引~簡介 JNC8

行政院衛生福利部食品藥物管理署藥品相關公告資訊 (103 年 1-3 月)

公告日期	標題
20140109	Allopurinol 成分藥品之用藥安全資訊
20140206	Acetaminophen 成分藥品安全資訊風險溝通表
20140207	Drospirenone 及 estrogen 複方成分藥品安全資訊風險溝通表

Allopurinol 成分藥品之用藥安全資訊

摘要：常用於痛風治療之 allopurinol 成分藥品，可能發生罕見但嚴重的過敏反應，如史蒂文生氏-強生症候群(Stevens-Johnson syndrome)及毒性表皮壞死溶解症(Toxic Epidermal Necrolysis)，食品藥物管理署提醒民眾，使用含 allopurinol 成分藥品治療期間，如出現喉嚨痛、嘴巴破、眼睛癢、皮膚紅疹等嚴重皮膚徵兆，應立即停藥並回診原處方醫師，而醫師於處方該成分藥品前，亦應詳細詢問病人過敏病史，並告知病人用藥後可能出現的不良反應症狀。

Acetaminophen 成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要：一、美國 FDA 為避免病人因誤用 acetaminophen 成分藥品，導致過量使用而發生肝損傷之風險，故建議：

1. 醫療人員停止處方及調劑含 acetaminophen 成分含量超過 325mg 之複方藥品。
2. 藥師接獲含 acetaminophen 成分含量超過 325mg 之複方藥品處方時，應與醫師討論處方含量小於 325 mg 之 acetaminophen 複方藥品。
3. 必要時仍可使用兩錠(膠囊)之劑量，總量為 650 mg。
4. 醫療人員處方 acetaminophen 與 opioid 類藥品之複方產品時，應注意各別成分含量。

二、美國 FDA 說明，常發現病人誤用 acetaminophen 成分藥品之情形，包括：

1. 病人於 24 小時內，使用超過醫囑之劑量。
2. 同時使用多種含 acetaminophen 成分藥品。

3. 同時使用含酒精之飲料。

Drospirenone 及 estrogen 複方成分藥品安全資訊風險溝通表

- 一、日本 PMDA 提醒使用含 drospirenone 及 estrogen 複方成分藥品可能有發生血栓的風險，日本曾有民眾疑似使用該藥品於治療生理痛(月經困難症)出現血栓甚至死亡之通報案件，因此提醒醫療人員：
 1. 若發現服用此藥的病人疑似出現血栓的情形，應停藥並採取適當的醫療措施。
 2. 醫療人員應向正在服用此藥的病人說明，若出現疑似血栓的症狀應立即停藥並至急診就醫。
 3. 疑似發生血栓的症狀包含：下肢突然疼痛腫脹、突然的呼吸急促、胸痛、劇烈頭痛、四肢麻痺無力、說話困難、急性視力模糊等。
- 二、並提醒服用此藥的病人：
 1. 若出現疑似血栓的症狀應立即停藥並至急診就醫。
 2. 至其他醫院或科別就診時，應主動告知醫師。

國泰綜合醫院 103 年 1-3 月 ADR 通報案例

通報日期	藥品名	藥物不良反應種類	症狀或檢驗值	來源	藥品來源	通報職別
1/3	Indomethacin	Dermatomucosal toxicity	1/2 眼睛腫	住院	院內	藥師
1/9	Rifampin Isoniazid Pyrazinamide	Hepatotoxicity	1/4 GOT=231 GPT=43	住院	院內	藥師
1/11	Ceftriaxone	Hepatotoxicity	102/12/24 GOT=166 GPT=92	住院	院內	藥師
1/11	Vancomycin	Nephrotoxicity	1/9 BUN=94 Cr=2.74 Vancomycin trough=77.44,	住院	院內	藥師
1/13	Oseltamivir	Neurotoxicity	1/7 Visual hallucination	門診	院內	醫師
1/14	Docetaxel	Blood dyscrasia	1/13 WBC=900 Neut. Seg=50.0	門診	院內	乳癌個管師
1/14	Ado-Trastuzumab Emtansine	Blood dyscrasia	1/13 PLT=46000	住院	院內	藥師
1/14	Flomoxef	GI.toxicity	1/8 Diarrhea CD toxin positive	住院	院內	藥師
1/15	Amoxicillin/ Clavulanate	Febrile reaction	1/8 Fever	住院	院內	藥師
1/17	Lidocaine	GI.toxicity	1/10 Nausea and vomiting	住院	院內	藥師
1/17	Erythromycin	GI.toxicity	1/15 Abdominal pain	住院	院外	藥師
1/18	Doxycycline Flomoxef Levofloxacin	Hepatotoxicity	12/30 GOT=246 GPT=166 ALP=342 T.bil=9.4 D.bil=6.4	住院	院內	藥師
1/18	Docetaxel	Blood dyscrasia	1/18 WBC=660 Neut. Seg=5.0	門診	院內	乳癌個管師
1/18	Docetaxel	Blood dyscrasia	1/18 WBC=750 Neut. Seg=17.0	門診	院內	乳癌個管師
1/20	Glimepiride	Hypoglycemia	1/18 SMBG=61 1/19 SMBG=51	住院	院內	藥師
1/21	Pantoprazole Oseltamivir	Hepatotoxicity	1/7 GOT=212 GPT=181	住院	院內	藥師
1/23	Gemcitabine	Blood dyscrasia	1/6 WBC=2520 Neut. Seg=33.0	門診	院內	藥師
1/24	Heparin	Blood dyscrasia	1/22 PLT=95000	住院	院內	藥師
1/27	Atorvastatin	Hepatotoxicity	1/23 GOT=75 GPT=111	住院	院內	藥師

通報日期	藥品名	藥物不良反應種類	症狀或檢驗值	來源	藥品來源	通報職別
1/27	Docetaxel	Blood dyscrasia	1/27 WBC=390 Neut. Seg=26.0	門診	院內	乳癌個管師
1/27	Cetuximab	Hepatotoxicity	1/23 GOT=233 GPT=164	門診	院內	藥師
1/28	Pyrazinamide	Hyperuricemia	1/21 Uric acid=17 mg/dl	住院	院內	藥師
1/28	Digoxin	Cardiotoxicity/ GI.toxicity	1/24 Palpitation and vomiting	急診	院內	藥師
2/5	Procaterol	Cardiotoxicity/ Neurotoxicity	2/3 Tachycardia and tremor	急診	院外	藥師
2/5	Digoxin	Cardiotoxicity	1/9 Heart rate=55 停藥 4 天 digoxin conc=2 ng/ml	住院	院內	藥師
2/7	Docetaxel	Blood dyscrasia	1/9 WBC=590 Neut. Seg=19.0	門診	院內	乳癌個管師
2/7	Cefpirome	Hepatotoxicity	2/2 GOT=243 GPT=51 T.Bil=2.3	住院	院內	藥師
2/8	Epirubicin Cyclophosphamide	Blood dyscrasia	2/7 WBC=1800 Neut. Seg=10.0	門診	院內	乳癌個管師
2/8	Docetaxel	Blood dyscrasia	2/7 WBC=1730 Neut. Seg=23.0	門診	院內	乳癌個管師
2/8	Epirubicin Cyclophosphamide	Blood dyscrasia	2/7 WBC=1680 Neut. Seg=28.0	門診	院內	乳癌個管師
2/8	Docetaxel	Blood dyscrasia	2/7 WBC=2280 Neut. Seg=20.0	門診	院內	乳癌個管師
2/10	Meloxicam	GI.toxicity	1/2 血便黑便	住院	院內	藥師
2/11	Vancomycin	Dermatomucosal toxicity	2/6 Skin rash and itching	住院	院內	藥師
2/12	Vancomycin	Nephrotoxicity	2/10 BUN=74 Cr=7.68 2/11 Vanco trough=44.59 ug/ml	住院	院內	藥師
2/12	Aspirin	GI.toxicity	2/8 Coffee ground 引流物 OB (3+)	住院	院內	藥師
2/18	Levofloxacin	Dermatomucosal toxicity	2/5 Skin rash and pruritus	急診	院內	藥師
2/18	Warfarin	GI.toxicity	2/12 胃及下腹痛合併解黑便並有呼吸困難的問題，abdomen CT 顯示小腸壁腫脹，並有腹水及腹腔積血的現象	住院	院內	藥師
2/22	Docetaxel	Blood dyscrasia	2/22 WBC=1200 Neut. Seg=16.0	門診	院內	乳癌個管師

通報日期	藥品名	藥物不良反應種類	症狀或檢驗值	來源	藥品來源	通報職別
2/24	Paclitaxel	Dermatomucosal toxicity	2/13 Skin rash	住院	院內	藥師
2/24	Levetiracetam	Hepatotoxicity	2/22 GOT=122 GPT=91	住院	院內	藥師
2/25	Paclitaxel Carboplatin	Blood dyscrasia	2/25 WBC=1110 Neut. Seg=30.0	住院	院內	護理人員
2/26	Gemcitabine	Blood dyscrasia	2/12 WBC=1960	門診	院內	藥師
2/27	Erlotinib	Dermatomucosal toxicity	2/23 Skin rash	住院	院內	藥師
2/27	Amphotericin B	Nephrotoxicity	2/24 Scr=2.46	住院	院內	藥師
2/27	Docetaxel	Blood dyscrasia	2/12 WBC=1570	門診	院內	藥師
2/27	Vancomycin	Nephrotoxicity	2/17 BUN=73 Cr=1.98 Vanco trough=26.87	住院	院內	藥師
2/27	Eltrombopag	GI.toxicity	2/17 嚴重惡心嘔吐	門診	院內	藥師
3/3	Glycerin(複方)	Nephrotoxicity	2/17 Hematuria	住院	院內	藥師
3/4	Amoxicillin/ Clavulanate	Dermatomucosal toxicity	3/1 Skin rash and itching	住院	院內	藥師
3/5	Furosemide	GI.toxicity	3/4 病人意識不清 Amylase=998 Ammonia=86	住院	院內	藥師
3/7	Amoxicillin	Dermatomucosal toxicity	3/7 Skin rash	門診	院內	醫師
3/14	Docetaxel	Blood dyscrasia	3/12 WBC=1870 Neut. Seg=21.0	門診	院內	乳癌個管師
3/15	Amoxicillin/ Clavulanate	Dermatomucosal toxicity	3/1 Skin itching	急診	院內	藥師
3/15	Amiodarone	Cardiotoxicity	1/13 BP=137/49 HR=63	住院	院內	藥師
3/18	Paclitaxel Carboplatin	Blood dyscrasia	3/8 WBC=880	住院	院內	藥師
3/19	Paclitaxel	Dermatomucosal toxicity	2/13 Skin rash and itching	住院	院內	藥師
3/21	Doxorubicin Cyclophosphamide	Blood dyscrasia	3/21 WBC=1860 Neut. Seg=29.0	門診	院內	乳癌個管師
3/21	Docetaxel	Blood dyscrasia	3/5 WBC=1670	門診	院內	藥師
3/21	Levofloxacin	Anaphylactic reaction	3/21 Brochospasm SOB	住院	院內	醫師
3/24	Everolimus	GI.toxicity	3/18 Oral ulcer	住院	院內	藥師
3/25	Levofloxacin	GI.toxicity	3/20 Nausea and vomiting	住院	院內	藥師

通報日期	藥品名	藥物不良反應種類	症狀或檢驗值	來源	藥品來源	通報職別
3/25	Paclitaxel Carboplatin	Blood dyscrasia	3/25 WBC=1970 Neut. Seg=22.0	住院	院內	護理人員
3/26	Flomoxef	Dermatomucosal toxicity	3/16 Skin rash and itching	住院	院內	藥師
3/26	Gemcitabine Cisplatin	Blood dyscrasia	3/26 WBC=990 Neut. Seg=30.0	住院	院內	護理人員
3/27	Doxorubicin Carboplatin	Blood dyscrasia	3/26 PLT=38000	住院	院內	護理人員
3/27	Allopurinol	Dermatomucosal toxicity	3/21 Skin itching,rash noted on 3/22, progressive, on face, trunk and four limbs	住院	院內	藥師
3/27	Epirubicin Cyclophosphamide	Blood dyscrasia	3/26 WBC=1360 Neut. Seg=24.0	門診	院內	乳癌個管師
3/31	Vancomycin	Nephrotoxicity	3/7 BUN/Cr=15/1.06 3/20 BUN/Cr=24/1.74 Vanco trough=35.27 Vanco peak=59.05	住院	院內	藥師
3/31	Morphine	GI.toxicity	2/20 Suspect ileus.	住院	院內	藥師

檢驗單位(正常值)：

WBC= 4000-10000(*uL)； Neut. Band= -(%)； Neut. Seg= 40-75(%)； PLT= 130-400 (*1000/uL)

GOT= 5-35(IU/L)； GPT= 5-35(IU/L)； Ammonia= 9-33(umol/L)； Creatinine = 0.44-1 (mg/dL)； Hb=10-14g/dL

Dabigatran 與 Rivaroxaban 使用於心房纖維顫動病人預防中風與全身性栓塞

國泰綜合醫院藥劑科 李宗易 藥師

一、前言

心房纖維顫動是導致中風的常見原因，此心律不整會造成心房血液渦旋與滯留，進而產生血栓，使用抗凝血劑可預防血栓生成，降低中風風險。數十年來，warfarin 一直是最主要且是唯一的口服抗凝血劑，其效用可降低三分之二的中風風險。但是臨床使用 warfarin 有以下缺點：難以預測的藥理反應，藥物作用緩慢，需密切抽血監測 INR(international normalized ratio；國際標準凝血時間比)，繁多的藥物與藥物、藥物與食物交互作用。此外，warfarin 常因療效區間狹窄導致出血性或血栓栓塞性併發症，甚而使得臨床醫師畏懼使用抗凝血劑。

在一個超過十萬人的流行病學研究中，INR 控制低於療效範圍(<2)會增加中風風險 2.39 倍，動脈血管血栓栓塞風險 5.68 倍；若 INR 控制超過療效範圍(>3)則會增加腦出血風險 2.11 倍¹。藉由密切監測 INR 並控制於療效範圍內，才能有效降低出血與血栓栓塞風險。治療準則建議：心房纖維顫動患者使用 warfarin 預防中風，需將 INR 控制於 2~3 間²，但是多數病人卻未能理想且穩定地控制在目標範圍內。為改善抗凝血劑照護品質，臺灣已有結合醫師、藥師與護理師的抗凝血劑整合性照護門診，此照護模式比起一般門診，可將病人 INR 控制於療效範圍內的比率由 53.7% 增加至 60.9% (p=0.049)，尤其能夠減少低於療效範圍的比率 (31.8% vs. 24.2%；p=0.023)³。

Warfarin 除臨床使用上的限制外，後續投入的衛教心力及病人配合度高低，皆增加了照護

者的負擔。新一代口服抗凝血劑的研發，朝著可預測的藥理反應、作用時間快速、無需抽血調整劑量，以及減少交互作用的方向前進。目前已有三個新一代口服抗凝血劑(new oral anticoagulant, NOAC)：dabigatran、rivaroxaban 與 apixaban，完成第三期臨床試驗⁴⁻⁶，並核准使用於預防心房纖維顫動病人發生中風與全身性栓塞。本院目前已採用 dabigatran 與 rivaroxaban 為處方藥物，本文將回顧以上兩藥之藥理機轉，藥物動力學，臨床研究報告，並提醒臨床使用 NOAC 時的注意事項，盼能促進醫療人員對 NOAC 的認識，藉此提高病人用藥安全。

二、新一代口服抗凝血劑

1. Dabigatran

1) 藥理機轉

Dabigatran etexilate 為口服前驅藥，經酯酶 (esterase) 水解為具活性的 dabigatran，其藥理作用屬於直接凝酶抑制劑 (direct thrombin inhibitor)，對凝血酶產生競爭且可逆的抑制作用⁷。

2) 藥物動力學

口服 dabigatran etexilate 後，dabigatran 的生體可用率約為 3~7%，血清半衰期為 12~17 小時，服藥頻次為每日兩次。若服用不含膠囊外殼的藥物顆粒，生體可用率會較膠囊劑型增加 75%。因此，服用此藥不可將膠囊弄破、咀嚼或打開。食物不影響生體可用率，可空腹或飯後服用⁸。

Dabigatran etexilate 不經由肝臟細胞色素 CYP450 代謝，血漿酯酶水解產生活性 dabigatran 為主要的代謝反應。Dabigatran etexilate 為醣蛋白 P-glycoprotein (P-gp) 受質，P-gp 與藥物排除有關。藥物主要經由尿液排除，腎臟佔總清除率的 80%，因藥物動力學明顯受腎功能影響，dabigatran 不可使用於肌酐清除率 (creatinine clearance, Clcr) 小於 30mL/min 的病人⁸。

3) 臨床研究

RE-LY 臨床試驗比較 dabigatran (110mg 或 150mg 每日兩次) 與 warfarin (調整劑量將 INR 控制於 2~3 間)，使用於心房纖維顫動病人合併至少一個中風風險因子，在中風與全身性栓塞，以及重大出血事件發生率上的差異。結果顯示 dabigatran 110mg 與 warfarin 相較，在中風與全身性栓塞的預防效果上相當 (1.53% vs. 1.69%; RR=0.91; 95% CI=0.74-1.11; p=0.34)，發生重大出血的機會低於 warfarin (2.71% vs. 3.36%; RR=0.80; 95% CI=0.69-0.93; p=0.003)；高劑量 dabigatran 150mg 在中風與全身性栓塞預防之效果優於 warfarin (1.11% vs. 1.69%; RR=0.66; 95% CI=0.53-0.82; p<0.001)，但發生重大出血的機會和 warfarin 相當 (3.11% vs. 3.36%; RR=0.93; 95% CI=0.81-1.07; p=0.31)⁴。

在綜合療效與副作用事件發生率後所得之總臨床助益，warfarin 為 7.64%，dabigatran 110mg 為 7.09%，dabigatran 150mg 為 6.91%。Warfarin vs. dabigatran 110mg 之 RR=0.92 (95% CI=0.84-1.02; p=0.10)；warfarin vs. dabigatran 150mg 之 RR=0.91 (95% CI=0.82-1.00; p=0.04)⁴。顯示 dabigatran 150mg 僅略優於 warfarin，dabigatran 110mg 則未優於 warfarin。

Dabigatran 110mg 與 150mg 兩劑量在中風與全身性栓塞預防效果上，皆不劣於

warfarin⁴。Dabigatran 150mg 雖優於 warfarin，但出血風險和 warfarin 相當，建議高出血風險者宜使用劑量為 110mg，包括：年齡大於等於 75 歲、CHADS₂ 分數 > 3、體重 < 50 kg、先前有胃腸出血、中度腎功能受損 (Clcr 介於 30~50 mL/min) 等病人⁸。

在 RE-LY 臨床試驗的次分析研究中，INR 控制較差的族群，其使用 dabigatran 所獲得的助益較大；研究數據顯示，使用 warfarin 的病人若 INR 有極佳的控制 (>72.6% 於療效範圍內)，轉換使用 dabigatran 所能額外增加的臨床助益有限⁹。所以，應先評估病人使用 warfarin 期間的 INR 控制狀況，再決定是否需要更換使用新一代口服抗凝血劑。

2. Rivaroxaban

1) 藥理機轉

Rivaroxaban 的藥理作用屬於選擇性凝血因子 Xa 直接抑制劑。無需和抗凝血酶 (antithrombin) 結合產生抗凝血作用，rivaroxaban 可直接抑制血漿中游離的凝血因子 Xa，以及血栓形成質複合體 (prothrombinase complex) 內的凝血因子 Xa¹⁰。凝血因子 Xa 為凝血系統共同路徑的起點，可活化凝血酶原 (prothrombin)，將之轉化為凝血酶 (thrombin)，因此在血栓生成中扮演極為重要的角色。

2) 藥物動力學

Rivaroxaban 口服幾乎完全吸收，10mg 口服生體可用率介於 80~100%，食物不影響生體可用率，可空腹或與食物併服。由於空腹會減少 20mg 口服生體可用率至 66%，若與食物一同服用時，其平均 AUC 會比空腹時增加 39%，使用 rivaroxaban 15mg 及 20mg 建議隨晚餐服用¹¹。

Rivaroxaban 經由 CYP450 路徑代謝，主要為 CYP3A4 與 CYP2J2，此外也是 P-gp 受質。口服劑量約有 2/3 會被代謝，1/3 以原型經腎臟主動分泌排除。年輕人的半衰期約 5 至 9 個小時，老年人的半衰期約 11 至 13 個小時。腎功能不全會增加 rivaroxaban 血中濃度，Clcr 小於 30mL/min 的病人禁止使用 rivaroxaban¹¹。

3) 臨床研究

Rivaroxaban 使用於非瓣膜性心房顫動病人預防中風及全身性栓塞之療效與安全性可由 ROCKET-AF 臨床試驗中證實。ROCKET-AF 為一個非劣性試驗，試驗結果在發生中風及全身性栓塞之主要複合性試驗指標上，證實 rivaroxaban 不劣於 warfarin，但無法證實 rivaroxaban 優於 warfarin (HR=0.88; 96% CI=0.74-1.03; $p < 0.001$ for noninferiority; $p = 0.12$ for superiority)。安全性方面，重大及臨床相關非重大出血之發生率於 rivaroxaban 和 warfarin 兩組間並無顯著差異 (HR=1.03; 95% CI=0.96-1.11; $p = 0.44$)，不過 rivaroxaban 比起 warfarin 有較低的顱內出血發生率 (0.5% vs. 0.7%; $p = 0.02$)⁵。

全球性 ROCKET-AF 臨床試驗，受試者 Clcr >50mL/min 時所服用的劑量為 20mg 每日一次，Clcr 介於 30~50mL/min 時服用的劑量為 15mg 每日一次。日本 J-ROCKET-AF 基於日本族群藥動學數據，Clcr >50mL/min 的患者使用 15mg 每日一次，Clcr 介於 30-50mL/min 的病人服用 10mg 每日一次¹²。Rivaroxaban 廠商資料則建議對於 Clcr >50mL/min 的患者，使用 rivaroxaban 的劑量為 15~20mg 每日一次；對於 Clcr 介於 30~50mL/min 的患者，建議劑量為 15mg 每日一次¹¹。

三、臨床使用注意要點

新一代口服抗凝血劑，除了務必選擇符合適應症的病人使用外，仍有許多需要注意之處，才能確保其療效與安全性。以下說明常見臨床使用注意要點：

1. 藥物轉換

當病人由 warfarin 轉用 NOAC 時，INR 降至 2 以下可直接使用 NOAC，INR 介於 2.0~2.5，可直接使用 NOAC 或隔日開始使用，當 INR 大於 2.5 時，停用 warfarin 並於 INR 降至 2.5 以下時開始使用 NOAC¹³。

若使用 NOAC 的病人轉用 warfarin，因 warfarin 藥物作用緩慢，需 5 至 10 天才能達到穩定的 INR 數值，因此需併用數日才能停用 NOAC¹³。Dabigatran 轉用 warfarin，建議依病人腎功能調整合併使用的時間：(1) Clcr >50mL/min 的病人，併用 dabigatran 與 warfarin 三天後停用 dabigatran；(2) Clcr 介於 31-50mL/min 的病人，併用兩天後停用 dabigatran⁸。Rivaroxaban 則無臨床研究資料建議合併使用的時間，廠商資料說明可在下一個劑量前停用 rivaroxaban 並開始併用注射型肝素及 warfarin¹¹。

2. 交互作用

不同於 warfarin，dabigatran 不會與經由 CYP450 路徑代謝的藥物產生交互作用，但是 dabigatran etexilate 為 P-gp 受質，應避免併用 P-gp 誘導劑 (如 rifampin)，可能降低 dabigatran 暴露量；此外，不可與強效 P-gp 抑制劑 ketoconazole 併用，以免增加出血風險⁸。

Rivaroxaban 比起 warfarin，雖然較不易發生藥物交互作用。但作為 CYP3A4 與 P-gp 受質，rivaroxaban 仍有藥物交互作用的可能性。不建議與azole類抗黴菌劑 (如 ketoconazole) 或 HIV 蛋白酶抑制劑 (如 ritonavir) 併用，這些藥物皆是 CYP3A4 和 P-gp 的強效抑制劑，可能提高 rivaroxaban 的血中濃度，增加出血風險¹¹。

3. 腎功能不全

Dabigatran 與 rivaroxaban 皆禁止使用於嚴重腎功能受損病人($Cl_{cr} < 30\text{mL/min}$)^{8,11}。雖然美國 FDA 核准 dabigatran 75mg 每日兩次，使用於 Cl_{cr} 介於 15~30mL/min 的病人，但臺灣並未核准上市。Dabigatran 膠囊需整粒吞服，於嚴重腎功能受損病患，不可將 150mg 膠囊剝開減半使用 (75mg 每日兩次)，或調整為 150mg 每日一次使用。

4. 服藥配合度

NOAC 具有可預測的抗凝血作用，無需抽血調整劑量，大幅改善服藥方便性。但是 NOAC 的抗凝血作用在上一劑服藥後 12~24 小時快速降低，病人服藥配合度對維持抗凝血作用有重要的影響。每日一次比每日兩次有更好的服藥配合度。

病人若忘記服藥，如果超過兩次服藥的中點，則不要補服，待下次服藥時間再服用，不可一次服用兩次劑量。若未超過兩次服藥的中點，馬上服用上一次的劑量。如果不記得是否有忘記服藥，每日服用兩次者，不要補服，待下次服藥時間再服用當次藥量即可；每日服用一次者，可補服當日劑量，明日照常服用當次藥量¹³。

四、結語

無論是直接凝血酶抑制劑 dabigatran 或凝血因子 Xa 直接抑制劑 rivaroxaban，皆有優於 warfarin 的藥效與藥動特性，包括可預測的抗凝血作用，無需抽血監測，較少的藥物與藥物、藥物與食物交互作用，以及血漿半衰期短且作用快速。結合以上特性，以及大型臨床試驗結果，在實際醫療環境中使用新一代口服抗凝血劑，勢必能夠帶來更好的臨床治療結果；對於原先無法配合 warfarin 劑量調整與監測的病人，亦有了可替代使用的口服抗凝血劑。

全民健康保險給付 dabigatran(110mg 與 150mg)與 rivaroxaban(15mg 與 20mg)使用於非瓣膜性心房纖維顫動病人。Rivaroxaban 10mg 給付規定限用於靜脈血栓高危險病人，接受人工髖或膝關節置換術，預防術後靜脈血栓栓塞症。

目前尚待更多的臨床研究與經驗，探討除了非瓣膜性心房纖維顫動以外的其他抗凝血劑適應症。使用 NOAC 於特定情況，如急性冠心症與腦中風、重大手術等，因缺少臨床上立即可信的凝血功能檢驗方式，同時沒有專一的解毒劑，發生栓塞或重大出血時的處置，皆是值得進一步討論的課題。

五、參考文獻

1. Walker AM, Bennett D. Epidemiology and outcomes in patients with atrial fibrillation in the United States. *Heart Rhythm* 2008; 5:1365-1372.
2. Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, et al. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012; 43:3442-3453.
3. Lee TY, Po HL, Lin YJ, Tsun WJ, Wang SC. A collaborative care model of anticoagulation therapy in patients with stroke. *Neurology Asia* 2011; 16:111-118.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-1151.
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883-891.
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et

- al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981-992.
7. Eisert WG, Huel N, Stangier J, Wienen W, Clemens A, Ryn JV. Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30:1885-1889.
 8. 廠商資料：Pradaxa[®], dabigatran etexilate capsule. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein, Germany, 2010.10.
 9. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010; 376:975-983.
 10. Thomas TF, Ganetsky V, Spinler SA. Rivaroxaban: an oral factor Xa inhibitor. *Clin Ther* 2013; 35:4-27.
 11. 廠商資料：Xarelto[®], rivaroxaban film-coated tablet. Bayer Pharma AG, Leverkusen, Germany, 2012.05.
 12. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, et al. Rivaroxaban vs. Warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation. *Circ J* 2012; 76:2104-2111.
 13. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15:625-651.

高血壓治療新指引~簡介 JNC8

國泰綜合醫院藥劑科 陳思璇 藥師

一、前言

高血壓之防治與治療一直是臨床上的重要課題之一，它不僅和心血管疾病，如心肌梗塞、中風、腎衰竭、以及死亡汲汲相關，甚至在 2010 年重回國人十大死因榜上，且名次逐年上升，因此血壓控制之重要性實在不容小覷。

目前臨床上血壓控制所參考的指引大多為美國高血壓預防、檢測、評估和治療的全國聯合委員會在 2003 年所發表的第 7 次報告 (the Seventh Joint National Committee, JNC7)，但在這 10 年間，有許多和血壓相關之研究陸續發表，而各家研究所得到的結果也不盡相同，究竟 10 年前制定的治療指引，在今天是否仍然適用呢？終於，在 2013 年年底發表了 JNC8。

二、背景

JNC7 主要是依據專家們的意見及共識去制定治療指引，而 JNC8 則是以問題為導向，並採用實證醫學的角度，搜集大量的隨機對照試驗(Randomized Controlled Trial, RCT) 文獻進行系統性回顧，再經由專家小組制定治療指引。

JNC8 的專家小組成員由新陳代謝、老年醫學、心臟科、腎臟科、藥學、護理...等超過 400 位各領域的專家中遴選而成，並有來自美國糖尿病、消化及腎臟疾病國家研究院 (the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIDDK)、美國國家心肺與血液研究所(the National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI)的高級研究員，專家成員們皆充分做到利益迴避。在

2013 年 1 月新的治療指引經由美國國家心肺與血液研究所送給其它非小組成員的機構及專家審視，並以匿名的方式蒐集各方意見，最後在 2013 年的 3~6 月經由專家小組進行合併與修訂。

三、文獻蒐集

JNC8 與以往最不同的地方在於這次採用實證醫學(Evidence-based)的角度，搜集大量的隨機對照試驗進行系統性回顧，而文獻被收錄或排除的標準如下：

初步篩選文獻的條件為納入的對象必須是 ≥ 18 歲並患有高血壓的病人，且包含下列特定次族群之分析：如糖尿病、冠狀動脈疾病、周邊動脈疾病、心衰竭、中風病史、慢性腎臟疾病、蛋白尿、老年人、性別、種族、以及是否吸菸等等；此外若樣本數低於 100 人或是觀察期小於 1 年的研究則予以排除，因較小型的研究或是觀察時間較短，不足以看出介入治療的效果。

經過初步篩選之後，被收錄進行進一步文獻回顧之文章，其實驗設計必須是隨機對照試驗，且提出下列與健康相關的結果至少任一種：

1. 總死亡率、心血管疾病相關死亡率、慢性腎臟病相關死亡率。
2. 心肌梗塞、心衰竭、因心衰竭而住院、中風。
3. 冠狀動脈血管重建(revascularization) (包括冠狀動脈繞道手術、氣球擴張術、放置支架)、其他血管重建(包括頸動脈、腎臟、以及下肢血流重建)。

4. 末期腎臟病(End-stage renal disease, ESRD)
(例如腎衰竭導致透析或移植)、血清肌酸酐(Creatinine)上升、腎絲球過濾率(GFR)下降。

初步搜尋文獻的範圍為 1966 年 1 月 1 日~2009 年 12 月 31 日。之後，再以相同的 MeSH terms 搜尋 2009 年 12 月~2013 年 8 月的文獻，進行第二次搜尋，其收錄條件除了前述幾項以外，還必須是重要的高血壓相關文獻，且為多中心研究、樣本數至少要 2000 人。因為近年來的隨機對照試驗發現欲觀察事件的發生率比起以往降低很多，需要有較大的樣本數才能得到可解釋的結果，所以第二次搜尋收錄條件更嚴苛。

四、建議

JNC8 共提出九項建議以回答治療高血壓常見的三個臨床上問題：

1. 血壓值達到多少需要開始藥物治療？
2. 開始藥物治療後，要將目標血壓控制在多少？
3. 不同類別的降血壓藥物帶給病人的好處與壞處彼此之間有差異嗎？

其中建議一~五可回答上述問題 1 與問題 2，建議六~八可回答上述問題 3，建議九則是由專家小組根據隨機對照試驗的實驗設計去討論而制定出當使用單一降血壓藥物而成效不彰時，應如何進行藥物調整的策略。

建議一 年齡 ≥ 60 歲者，應於收縮壓 ≥ 150 mmHg 或舒張壓 ≥ 90 mmHg 開始藥物治療，控制目標在收縮壓 / 舒張壓 $< 150/90$ mmHg。(強烈建議 - 等級 A)

對年齡 ≥ 60 歲的族群而言，若目前使用降血壓藥物已將收縮壓控制在較低的目標值(如 140mmHg)，無副作用、對生活品質無影響且可耐受者，不需調整當前之治療方式。(專

家意見 - 等級 E)

建議二 年齡 < 60 歲之成人，應於舒張壓 ≥ 90 mmHg 開始藥物治療，控制目標在舒張壓 < 90 mmHg。(30-59 歲，強烈建議 - 等級 A；18-29 歲，專家意見 - 等級 E)

建議三 年齡 < 60 歲之成人，應於收縮壓 ≥ 140 mmHg 開始藥物治療，控制目標在收縮壓 < 140 mmHg。(專家意見 - 等級 E)

建議四 年齡 ≥ 18 歲之高血壓病人同時併有慢性腎臟疾病(Chronic kidney disease, CKD)，應於收縮壓 ≥ 140 mmHg 或舒張壓 ≥ 90 mmHg 開始藥物治療，控制目標在收縮壓 / 舒張壓 $< 140/90$ mmHg。

此項建議適用的族群為：

1. 年齡 < 70 歲且腎絲球過濾率(estimated GFR, eGFR) < 60 mL/min/1.73m² 或是
2. 任何年齡不論腎絲球過濾率之值，腎臟尿蛋白 / 血清肌酸酐比值 > 30 mg/g 的族群。(專家意見 - 等級 E)

建議五 年齡 ≥ 18 歲之高血壓患者，若同時併有糖尿病，應於收縮壓 ≥ 140 mmHg 或舒張壓 ≥ 90 mmHg 開始藥物治療，控制目標在收縮壓 / 舒張壓 $< 140/90$ mmHg。(專家意見 - 等級 E)

建議六 對於黑人以外的其他族群，不論是否併有糖尿病，起始治療藥物可選擇 thiazide 類利尿劑、鈣離子阻斷劑(Calcium channel blocker, CCB)、血管收縮素轉化酶抑制劑(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)、或是血管收縮素受體阻斷劑(angiotensin receptor blocker, ARB)。(中等強度建議 - 等級 B)

建議七 黑人族群之高血壓病人，不論是否併有糖尿病，起始治療藥物可選擇 thiazide 類利尿劑或是鈣離子阻斷劑。(一般黑人族群，中等強度建議 - 等級 B；併有糖尿病之黑人族群，微弱建議 - 等級 C)

建議八 年齡 ≥ 18 歲之高血壓病人同時併有慢性腎臟疾病，不論種族或是否有糖尿病，起始(或是外加)的治療藥物都應包含血管收縮素轉化酶抑制劑或血管收縮素受體阻斷劑以增進腎臟功能。(中等強度建議-等級 B)

建議九 降血壓治療的最主要目標就是達到並維持目標血壓值，若經過一個月的治療還達不到目標，則應增加起始藥物的劑量或是再加上第二種建議六提及的其他類藥物(thiazide 類利尿劑、鈣離子阻斷劑、血管收縮素轉化酶抑制劑、或血管收縮素受體阻斷劑)，並持續追蹤及適時調整治療方式，直到血壓達到目標範圍。

若使用兩種藥物還是達不到目標，則再增加劑量或加上第三種建議的藥物，但要記得不要讓同一個病人同時使用血管收縮素轉化酶抑制劑和血管收縮素受體阻斷劑。當因為禁忌症或是需要使用三種以上藥物而無法以建議六提供的藥物來控制血壓時，可選擇其他類的降血壓藥物(如， β -blocker、aldosterone antagonist 或其他藥品)。若上述策略都無法將血壓控制好，或是病人情況較複雜，則建議將病人轉介給專科醫師去做治療。(專家意見 - 等級 E)

綜合上述建議，JNC8 對於成人高血壓之藥物治療方式繪成一份流程圖(圖一)，除此之外，也根據文獻整理了各類藥物的建議劑量與用法(表一)，而關於建議九所提到的藥物調整方式，整理出三種策略(表二)，惟目前對於應使用何種策略較佳尚無定論。

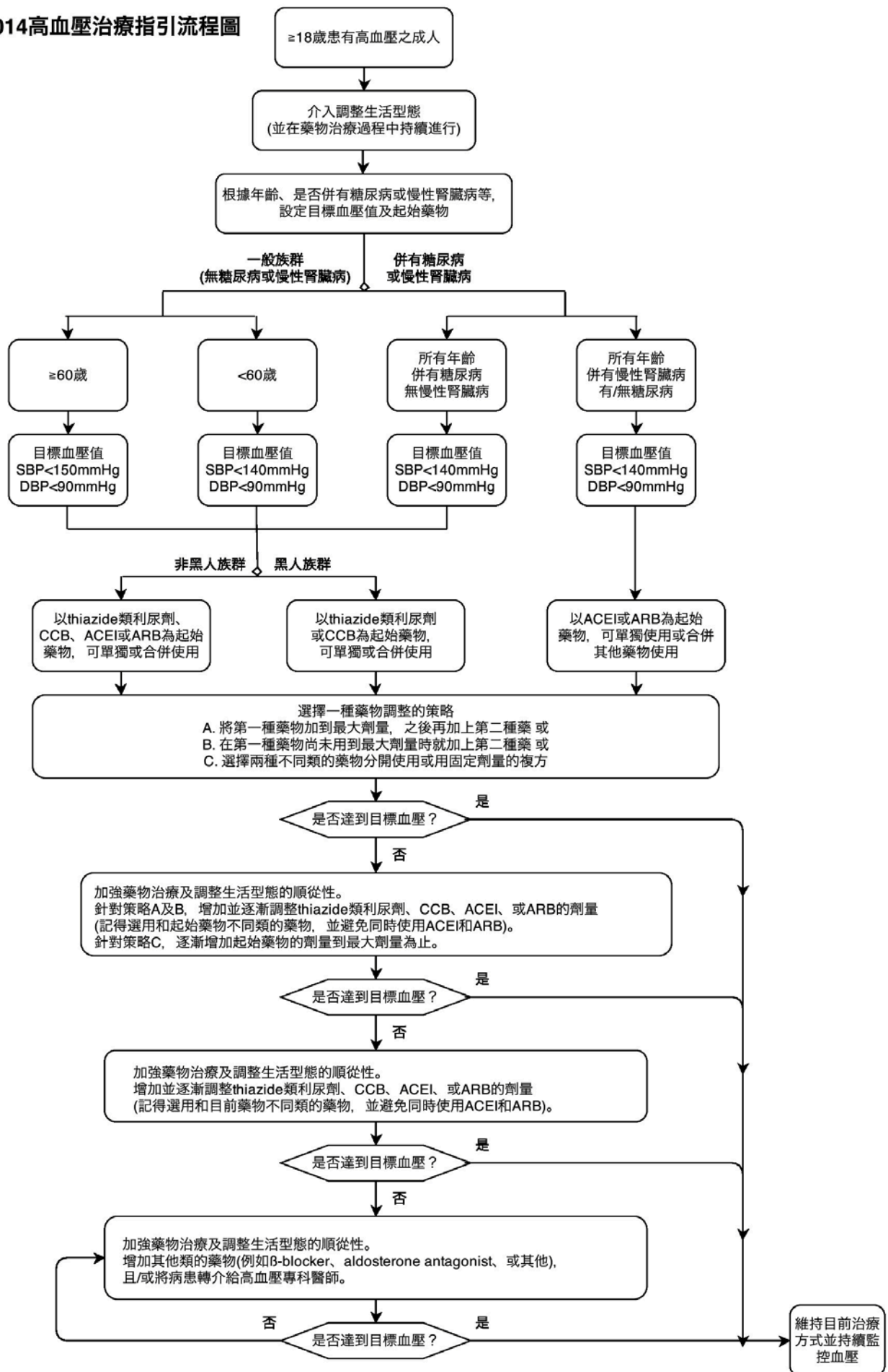
五、結論

JNC8 血壓控制目標及使用藥物和 JNC7 及其它國家的高血壓治療指引內容略有不同

(表三)，JNC8 是由許多文獻做為基礎，配合部分專家意見而制訂出來的，JNC8 的委員們也表示雖然治療目標不同，但他們並未重新定義高血壓，高血壓的定義仍然是沿襲 JNC7 所訂定的血壓 $>140/90$ mmHg 就被稱為高血壓。

除此之外，專家們也強調對於高血壓患者來說，生活型態的調整(如飲食、運動、體重控制等)是相當重要的，這不僅有助於血壓的控制，甚至可以減少對藥物的需求，因此儘管在 JNC8 裡沒有提到，但仍建議所有高血壓患者進行生活型態的調整。雖然 JNC8 有很強的文獻證據基礎，且提供了簡潔的流程圖以便在臨床時可快速的應用，但是面對不同病人時還是要依照個別的狀況隨時調整治療的方式。

圖一 2014高血壓治療指引流程圖



表一、降血壓藥物建議劑量(Evidence-Based)

降血壓藥物	起始日劑量 (mg)	目標劑量(mg) (依收錄文獻的實 驗設計建議)	每日投藥次數
ACE inhibitors			
Captopril	50	150-200	2
Enalapril	5	20	1-2
Lisinopril	10	40	1
Angiotensin receptor blockers			
Eprosartan	400	600-800	1-2
Candesartan	4	12-32	1
Losartan	50	100	1-2
Valsartan	40-80	160-320	1
Irbesartan	75	300	1
β-Blockers			
Atenolol	25-50	100	1
Metoprolol	50	100-200	1-2
Calcium channel blockers			
Amlodipine	2.5	10	1
Diltiazem extended release	120-180	360	1
Nitrendipine	10	20	1-2
Thiazide-type diuretics			
Bendroflumethiazide	5	10	1
Chlorthalidone	12.5	12.5-25	1
Hydrochlorothiazide	12.5-25	25-100	1-2
Indapamide	1.25	1.25-2.5	1

表二、降血壓藥物的調整策略

策略	敘述	細節
A	由一種藥物開始，逐漸調整到最大劑量，再加上第二種藥物	<p>若使用起始藥物無法達到目標血壓，則逐漸調高劑量至建議的最大劑量以達到目標。</p> <p>若起始藥物已調整至最大劑量仍無法達到目標血壓，則再加上建議中(thiazide 類利尿劑、CCB、ACEI、或 ARB)的第二種藥物，並逐漸調高第二種藥物至最大劑量以達到目標。</p> <p>若使用兩種藥物還無法達到目標，則再加上建議中(thiazide 類利尿劑、CCB、ACEI、或 ARB)的第三種藥物，切勿同時使用 ACEI 與 ARB，並逐漸將第三種藥物也調整至最大劑量。</p>
B	由一種藥物開始，且在達到最大劑量前加入第二種藥物	<p>使用一種藥物為起始藥物，且在起始藥物達到最大劑量前就加入第二種藥物，並逐漸增加二者劑量以達到目標血壓。</p> <p>若使用兩種藥物還無法達到目標，則再加上建議中(thiazide 類利尿劑、CCB、ACEI、或 ARB)的第三種藥物，切勿同時使用 ACEI 與 ARB，並逐漸將第三種藥物也調整至最大劑量。</p>
C	使用兩種藥物做為起始藥物(二種單方或複方皆可)	<p>同時使用兩種藥物做為起始藥物，選擇兩種單方或複方皆可。</p> <p>部分委員會的成員認為在下列情形時起始藥物應\geq兩種：當收縮壓$>160\text{mmHg}$ 且/或舒張壓$>100\text{mmHg}$ 時；或是收縮壓大於目標值 20mmHg 且/或舒張壓大於目標值 10mmHg 時。</p> <p>若使用兩種藥物還無法達到目標，則再加上建議中(thiazide 類利尿劑、CCB、ACEI、或 ARB)的第三種藥物，切勿同時使用 ACEI 與 ARB，並逐漸將第三種藥物也調整至最大劑量。</p>

表三、各成人高血壓治療指引之治療目標與起始藥物之比較

治療指引	族群	目標血壓(mmHg)	起始藥物的選擇
JNC8 2014	成人 ≥ 60 歲	<150/90	非黑人：thiazide 類利尿劑、ACEI、ARB、或 CCB；
	成人<60歲	<140/90	黑人：thiazide 類利尿劑、利尿劑、或 CCB
	糖尿病	<140/90	thiazide 類利尿劑、ACEI、ARB、或 CCB
	慢性腎臟病(CKD)	<140/90	ACEI 或 ARB
ESH/ESC 2013	成人(非老年人)	<140/90	
	老年人<80歲	<150/90	利尿劑、 β -blocker、CCB、ACEI、或 ARB
	老年人 ≥ 80 歲	<150/90	
	糖尿病	<140/85	ACEI 或 ARB
	慢性腎臟病無蛋白尿	<140/90	ACEI 或 ARB
CHEP 2013	慢性腎臟病有蛋白尿	<130/90	
	成人<80歲	<140/90	thiazide 類利尿劑、 β -blocker(年齡<60歲)、ACEI(非黑人)、或 ARB
	成人 ≥ 80 歲	<150/90	
	糖尿病	<130/80	有心血管疾病風險：ACEI 或 ARB 無心血管疾病風險：ACEI、ARB、thiazide 類利尿劑、或 DHPCCB
ADA 2013	慢性腎臟病	<140/90	ACEI 或 ARB
	糖尿病	<140/80	ACEI 或 ARB
KDIGO 2012	慢性腎臟病無蛋白尿	$\leq 140/90$	ACEI 或 ARB
	慢性腎臟病有蛋白尿	$\leq 130/80$	
NICE 2011	成人<80歲	<140/90	<55歲：ACEI 或 ARB
	成人 ≥ 80 歲	<150/90	≥ 55 歲或黑人：CCB
ISHIB 2010	黑人，低風險	<135/85	
	終端器官損傷(Target organ damage)或具心血管疾病風險	<130/80	利尿劑或 CCB

縮寫：ADA, American Diabetes Association; CHEP, Canadian Hypertension Education Program; DHPCCB: dihydropyridine calcium channel blocker; ESC, European Society of Hypertension; ISHIB, International Society for Hypertension in Blacks; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcome; NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence.

六、參考文獻

1. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-Based 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(5):507-520.
2. 死因統計. 衛生福利部統計處. URL: http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=1601. As accessed April 10, 2014.