



北醫藥訊

發行人：陳瑞杰
總編輯：陳必立
執行編輯：王爾瑩
電話：27372181-8440
地址：台北市吳興街 252 號

中華民國一百零八年一月一日 出刊

第 83 期

本期內容：

- 🌱 2018 美國心臟協會高血脂治療指引 / 李婉瑜 藥師
- 🌱 流感藥物的新選擇-Peramivir(Rapiacta®) / 陳威良 藥師
- 🌱 智慧包藥機於門診調劑流程之應用 / 王昱程 藥師



2018 美國心臟協會高血脂治療指引

李婉瑜 藥師

前言

根據 2016 年世界衛生組織(WHO)的統計，缺血性心臟病及中風連續 15 年蟬聯全球十大死因中的第一名和第二名¹。在台灣，國人十大死因裡面與心血管相關的疾病就佔了三項，分別為腦血管疾病、心臟疾病和高血壓性疾病²。高血脂是造成冠狀動脈疾病、中風與周邊血管疾病等血管粥狀硬化的主要危險因子之一，高血脂的研究進展和治療指引更新對於臨床醫療人員的診斷用藥和改善動脈粥樣硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)患者的預後具有重要意義。今年 11 月在美國芝加哥舉辦的美國心臟協會(American Heart Association, AHA)年會上，AHA 與其他學會，如美國糖尿病協會(American Diabetes Association, ADA)等等共同發表了新版的高血脂治療指引³，本文將分別就 ASCVD 風險評估、治療選擇及特殊族群的治療方針等三個部分來簡單介紹新版的治療指引。

動脈粥樣硬化性心血管疾病風險評估

由於低密度脂蛋白(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和極低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein cholesterol, VLDL-C)皆會造成動脈粥樣硬化，新版指引指出 non-HDL-C (LDL-C 和 VLDL-C 的合稱)及 LDL-C 和 VLDL-C 上主要的載脂蛋白 apolipoprotein B (ApoB)，是比 LDL-C 更好的動脈粥樣硬化指標。

根據美國的流行病學調查及其他多種研究發現，最佳的總膽固醇數值約為 150 mg/dL，對應的 LDL-C 數值約為 100 mg/dL；膽固醇數值落在此範圍內的成人有較低的機率發生 ASCVD。針對高危險患者使用降膽固醇藥物的諸多隨機對照試驗 (randomized controlled trial, RCT)證實，降低 LDL-C 可以顯著降低 ASCVD 風險，符合「LDL-C 越低越好」的一般原則。

治療選擇

新版指引強調每個人應建立並維持對心臟健康有益的生活方式。健康的生活習慣，如健康飲食(多攝取蔬果、全穀類、優質蛋白質，並減少攝取紅肉、甜食和含糖飲料)、控制體重以及規律運動(每周 3~4 次，每次 40 分鐘)，能減少所有年齡層的動脈粥樣硬化心血管疾病風險，尤其是有代謝症候群的患者。

延續前一版指引的建議，新版指引認為 statin 類降血脂藥仍是藥物治療的基石，並將 statin 類依據降 LDL-C 的強度分為三類(表一)；新版指引也指出，對 statin 的反應在臨床上存在有種族差異性。DISCOVERY (the DIrect Statin COmparison of LDL-C Values: an Evaluation of Rosuvastatin therapY)計劃是一個開放標籤、隨機、平行組設計的跨國多中心試驗，針對 18 歲以上、高膽固醇血症、10 年 ASCVD 風險超過

20%或有 ASCVD 病史的患者，研究 rosuvastatin 對於降低心血管風險的影響。Miao Hu 等人比較收案人種清一色為漢人的 DISCOVERY-Hong Kong 和其他地區的 DISCOVERY 研究，發現同樣使用 rosuvastatin 10 mg，華裔病人的 LDL-C 下降程度 (-52.8%)顯著高於西方人(-40.9~-49.7%)⁴。除了 pitavastatin 以外，其他的 statin 類藥物均有觀察到亞洲人和西方人之間有反應差異的現象⁵。

	High Intensity	Moderate Intensity	Low Intensity
LDL-C lowering†	≥50%	30%–49%	<30%
Statin	Atorvastatin (40 mg‡) 80 mg Rosuvastatin 20 mg (40 mg)	Atorvastatin 10 mg (20 mg) Rosuvastatin (5 mg) 10 mg Simvastatin 20–40 mg§	Simvastatin 10 mg
	...	Pravastatin 40 mg (80 mg) Lovastatin 40 mg (80 mg) Fluvastatin XL 80 mg Fluvastatin 40 mg BID Pitavastatin 1–4 mg	Pravastatin 10–20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20–40 mg

表一、Statin 類降血脂藥強度對照表(粗體字表示有 RCT 研究證實能降低心血管事件的 statin 種類與劑量)

已使用 statin 類降血脂藥、但 LDL-C 仍未達到目標值者，可以加上其他降 LDL-C 的藥物作為輔助(表二)。Ezetimibe 是最常用的非 statin 類降血脂藥，與 statin 並用時它能額外再降低 LDL-C 13~20% (以下數據皆為與 statin 併用時)且副作用輕微。膽酸結合樹脂(Bile acid sequestrant)根據劑量不同能夠降 LDL-C 15~20%，由於膽酸結合樹脂不會被人體吸收，因此沒有全身性的副作用，但是可能會引起腸胃道的不適(例如便秘)及造成高三酸甘油血症。PCSK9 抑制劑是非常強效的降血脂藥，可以使 LDL-C 降低 43~64%且耐受性良好，但長期使用的安全性有待進一步的證實。主要用

來降三酸甘油脂的 niacin 和 fibrate 類藥物雖然也能輕微地降低 LDL-C，但是 RCT 研究並不建議與 statin 併用。

Medication Class	Mechanism of Action	Drugs	Total Daily Dose Range (mg/d)†	Dosing Frequency	Comments
HMG-CoA reductase inhibitors (also known as statins)	Competitively inhibit HMG-CoA reductase (rate-limiting step of endogenous cholesterol production); increase the number of LDL receptors	Atorvastatin	10-80	Once daily	<ul style="list-style-type: none"> • First-line therapy for nearly all patients, as based on extensive evidence demonstrating reductions in cardiovascular events over wide range of LDL-C and overall safety • Potential LDL-C reduction‡ is 18%–55% • LDL-C reductions vary according to dose of the specific statin • Fluvastatin, lovastatin, pravastatin, and simvastatin have short half-lives. They should be administered in the evening to achieve maximum LDL-C reduction. Atorvastatin, fluvastatin XL, pitavastatin, and rosuvastatin can be dosed anytime of the day.
		Fluvastatin	20-80	Once or twice daily	
		Lovastatin	10-80	Once or twice daily	
		Pitavastatin	1-4	Once daily	
		Pravastatin	10-80	Once daily	
		Rosuvastatin	5-40	Once daily	
		Simvastatin	5-40	Once daily	
Bile acid sequestrants	Bind bile acids in the gut, interrupt enterohepatic recirculation of bile acids and impede their reabsorption, decrease bile acid pooling in the liver, increase conversion of cholesterol to bile acids, increase the number of LDL receptors	Cholestyramine	4,000–24,000	Once or twice daily	<ul style="list-style-type: none"> • Nonsystemic add-ons to statin therapy, or used in patients with statin-associated side effects, including statin-associated muscle symptoms • Potential LDL-C reduction‡ is 15%–30% • Available as tablets or powder for suspension • Gastrointestinal side effects may limit use • May increase serum TG levels; avoid if TG >300 mg/dL • Colesevelam is approved for use in type 2 diabetes mellitus to reduce hemoglobin A1C • Can bind absorption of other medications (less
		Colesevelam	3,750	Once or twice daily	
		Colestipol	5,000–30,000	Once to 6 times daily	

表二、常見降 LDL-C 的藥物一覽表

					with colesevelam); should be administered at least 1 h before or 4 h after other medications to minimize potential drug–drug interaction
Cholesterol absorption inhibitors	Block the cholesterol transport Nieman Pick C1–like 1 protein to inhibit intestinal and biliary cholesterol absorption; increase the number of LDL receptors	Ezetimibe	10	Once daily	<ul style="list-style-type: none"> • Evidence-based add-on to statin therapy in very high-risk patients or in patients with statin-associated side effects, including statin-associated muscle symptoms • Potential LDL-C reduction† is 13% to 20% • Approved for use in homozygous sitosterolemia to reduce elevated sitosterol and campesterol
PCSK9 inhibitors	Fully human monoclonal antibodies that bind to PCSK9 and decrease degradation of the LDL receptor	Alirocumab	75-150	Every 2 wks	<ul style="list-style-type: none"> • Evidence-based add-on to statin therapy in very high-risk patients • Potential LDL-C reduction† is 43%–64% • Lower LDL-C reduction in heterozygous FH when added to tolerated statin/ezetimibe therapy • Mean LDL-C reduction is 30% with evolocumab in homozygous FH (50) • Requires subcutaneous injection
			300	Every 4 wks	
		Evolocumab	140	Every 2 wks	
			420	Every 4 wks	

FDA indicates U.S. Food and Drug Administration; FH, familial hypercholesterolemia; HMG-CoA, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; TG, triglycerides; and XL, extended release.

*Lomitapide and mipomersen sodium are other medications that are used to lower LDL-C in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Though rarely prescribed, these medications are usually prescribed by a clinical lipidologist because of restricted access through a Risk Evaluation and Mitigation Strategy program to assure safe use.

†Dosages and administration from FDA-approved labeling (available at: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm> (51))

‡Potential LDL-C lowering based on estimations from the National Lipid Association (52), or product labeling.

表二、常見降 LDL-C 的藥物一覽表(續)

特殊族群的治療方針

2018 年治療指引針對在上一版的中指出能受益於 statin 治療的四大族群提出更明確的治療目標。

已知有 ASCVD 患者的次級預防

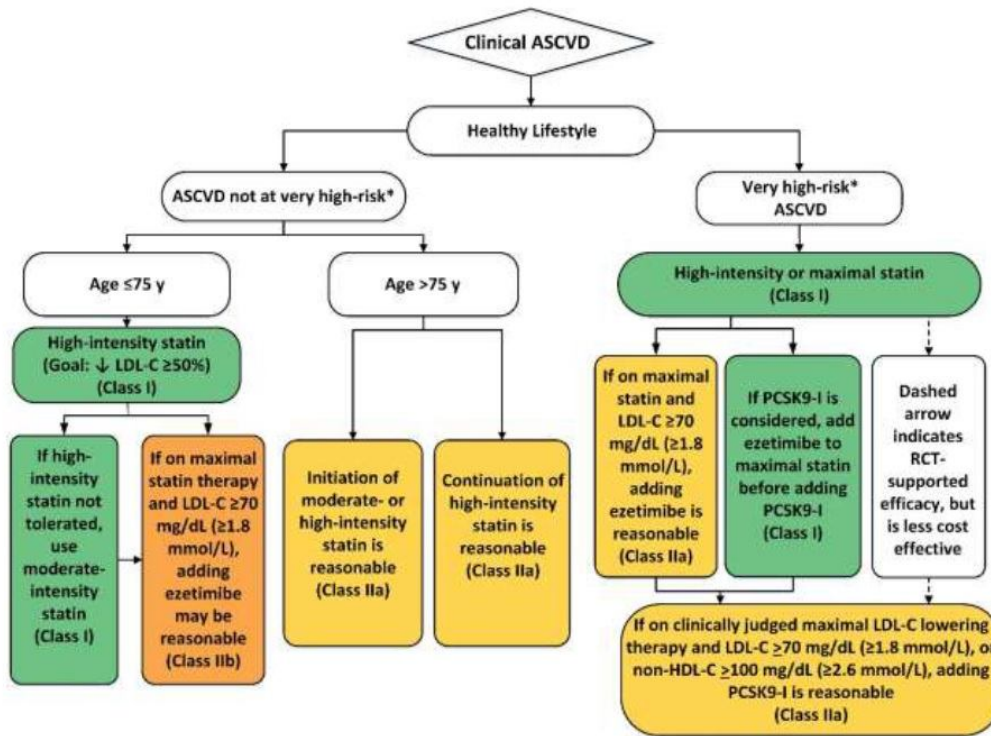
對於已經發生過 ASCVD 的患者，新版指引根據 ASCVD 事件發生的次數以及是否有高風險因子將其進一步分為極度高風險和非極度高風險的 ASCVD (表三)，並重新使用 LDL-C 目標值的概念，首要目標是使用高強度的 statin，使 LDL-C 下降至少 50%；如果使用高強度或最大耐受劑量的 statin 治療，LDL-C 仍超過 70 mg/dL 或 non-HDL-C 超過 100 mg/dL，則建議依序加上 ezetimibe 和 PCSK9 抑製劑 (圖一)。

Major ASCVD Events
Recent ACS (within the past 12 mo)
History of MI (other than recent ACS event listed above)
History of ischemic stroke
Symptomatic peripheral arterial disease (history of claudication with ABI <0.85, or previous revascularization or amputation (S4.1-39))
High-Risk Conditions
Age ≥65 y
Heterozygous familial hypercholesterolemia
History of prior coronary artery bypass surgery or percutaneous coronary intervention outside of the major ASCVD event(s)
Diabetes mellitus
Hypertension
CKD (eGFR 15-59 mL/min/1.73 m ²) (S4.1-15, S4.1-17)
Current smoking
Persistently elevated LDL-C (LDL-C ≥100 mg/dL [≥2.6 mmol/L]) despite maximally tolerated statin therapy and ezetimibe
History of congestive HF

*Very high risk includes a history of multiple major ASCVD events or 1 major ASCVD event and multiple high-risk conditions.

ABI indicates ankle-brachial index; ACS, acute coronary syndrome; ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HF, heart failure; LDL, low-density lipoprotein cholesterol; and MI, myocardial infarction.

表三、ASCVD 事件及高風險條件



圖一、已知有 ASCVD 患者的次級預防

嚴重高膽固醇血症(LDL-C ≥ 190 mg/dL)

嚴重高膽固醇血症的病人有極高的 ASCVD 風險，由於許多 RCT 研究 statin 治療能降低這類的病人的風險，且使用高強度的 statin 又比中強度的 statin 降得更多，因此對於有嚴重高膽固醇血症的病人建議開始 statin 治療，無需另外計算 10 年 ASCVD 風險。針對這類的病人，新版指引建議如下：

- 對於 20~75 歲、LDL-C ≥ 190 mg/dL 的患者，建議使用最大可耐受劑量之 statin 治療。
- 已接受最大可耐受劑量 statin 治療，但 LDL-C 下降少於 50%或 LDL-C 仍然 ≥ 100 mg/dL 的患者，加上 ezetimibe 治療是合理的。
- 已接受最大可耐受劑量 statin 和 ezetimibe 治療，但 LDL-C 下降少於 50%且空腹三酸高油脂數值 ≤ 300 mg/dL 的患者，可以考慮加上膽酸結合樹脂治療。

- 對於 30~75 歲患有異合子家族性高膽固醇血症 (Heterozygous Familial Hypercholesterolemia, HeFH)、已接受最大可耐受劑量 statin 和 ezetimibe 治療，但 LDL-C 仍然 ≥ 100 mg/dL 的患者，可以考慮加上 PCSK9 抑制劑治療。
- 對於 40~75 歲、起始 LDL-C ≥ 220 mg/dL 且已接受最大可耐受劑量 statin 和 ezetimibe 治療，但 LDL-C 仍然 ≥ 130 mg/dL 的患者，可以考慮加上 PCSK9 抑制劑治療。

糖尿病患者

針對沒有 ASCVD 病史的糖尿病病人，新版指引建議如下：

- 對於 40~75 歲的糖尿病患者，無論 10 年 ASCVD 風險的預估值為何，建議使用中強度的 statin 治療。
- 對於合併多種 ASCVD 風險因子的糖尿病患者，以降低 50% 的 LDL-C 為目標的高強度 statin 治療是合理的。
- 對於 75 歲以上、已經在使用 statin 的糖尿病患者，繼續使用 statin 是合理的。若是尚未使用 statin 的患者，在與患者討論過潛在的益處與風險後，開始 statin 治療是合理的。
- 對於 10 年 ASCVD 風險 20% 以上的糖尿病患者，在最大可耐受劑量 statin 加上 ezetimibe 治療，以降低 50% 以上的 LDL-C 為目標是合理的。
- 對於 20~39 歲、合併有糖尿病相關風險增強因子(表四)的糖尿病患者，開始 statin 治療是合理的。

Risk Enhancers
<ul style="list-style-type: none"> • Long duration (≥ 10 years for type 2 diabetes mellitus (S4.3-20) or ≥ 20 years for type 1 diabetes mellitus (S4.3-6)) • Albuminuria ≥ 30 mcg of albumin/mg creatinine (S4.3-25) • eGFR < 60 mL/min/1.73 m² (S4.3-25) • Retinopathy (S4.3-19) • Neuropathy (S4.3-16) • ABI < 0.9 (S4.3-22, S4.3-24)

ABI indicates ankle-brachial index; and eGFR, estimated glomerular filtration rate.

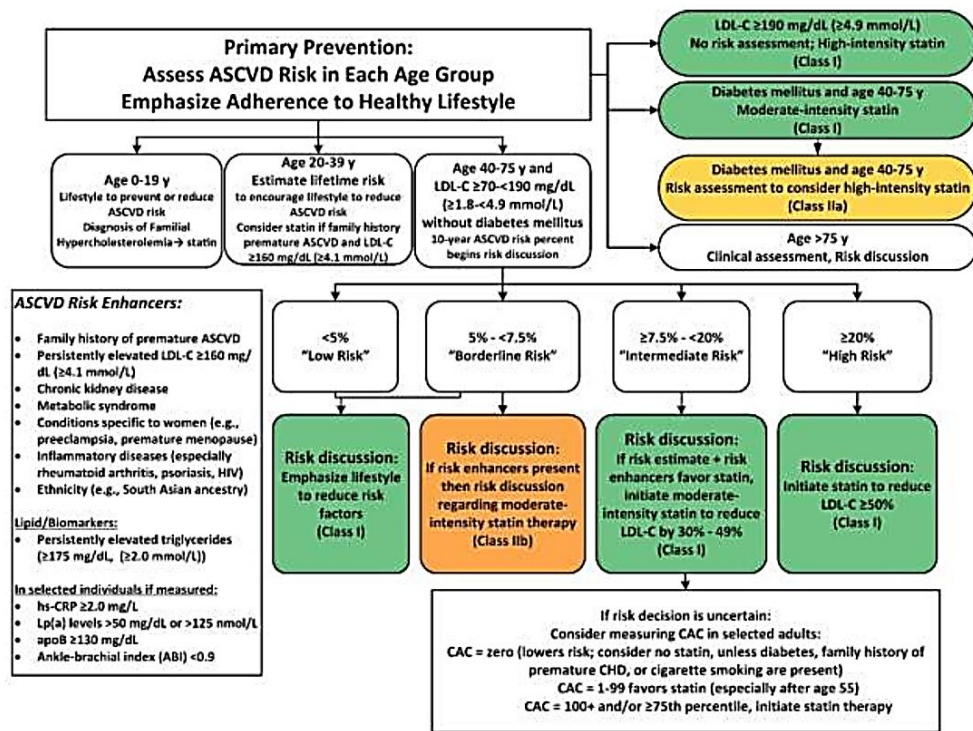
表四、糖尿病相關風險增強因子

初級預防

新版指引針對不同年齡層的初級預防給予不同的建議(圖二)。兒童、青少年(10~19 歲)及青壯年人(20~39 歲)應優先推廣降低 ASCVD 風險的生活型態，藥物治療僅建議於有早發性家族 ASCVD 病史且 LDL-C ≥ 160 mg/dL 或有嚴重高膽固醇血症 (LDL ≥ 190 mg/dL) 的患者。除了前述的嚴重高膽固醇血症患者及糖尿病患者，40~75 歲的成年人亦屬於 ASCVD 的高風險族群。針對 40~75 歲的成年人，應參考 10 年 ASCVD 風險預估值來引導治療的選擇；除了傳統的 ASCVD 的主要風險因子(抽菸、高血壓、血糖異常等等)之外，新版指引更進一步提出了風險增強因子(risk-enhancing factors)的概念(表四)，這些因子包括家族病史，種族，其他共病例如代謝症候群、慢性腎臟病、慢性發炎狀態等等，有助於更精準地評估個體的風險。

此外，針對某些風險評估或治療方案不明確的患者，新版指引建議可以使用冠狀動脈鈣化指數(coronary artery calcium, CAC)來協助評估患者罹患 ASCVD 的風險。若 CAC 分數為 0 (表示冠狀動脈無斑塊者)，因得到 ASCVD 的風險低，在沒有其它風險增強因子時，可以停用或延遲開始降膽固醇藥物治療的時機。

一旦開始治療，無論是生活型態的改變或是藥物治療，都應在療程開始或劑量調整後 4~12 週時透過空腹血脂測定評估安全性和有效性，然後視需求每 3~12 個月重新進行評估。



圖二、初級預防

Risk-Enhancing Factors
<ul style="list-style-type: none"> • Family history of premature ASCVD (males, age <55 y; females, age <65 y) • Primary hypercholesterolemia (LDL-C, 160–189 mg/dL [4.1–4.8 mmol/L]; non-HDL-C 190–219 mg/dL [4.9–5.6 mmol/L])* • Metabolic syndrome (increased waist circumference, elevated triglycerides [>175 mg/dL], elevated blood pressure, elevated glucose, and low HDL-C [<40 mg/dL in men; <50 in women mg/dL] are factors; tally of 3 makes the diagnosis) • Chronic kidney disease (eGFR 15–59 mL/min/1.73 m² with or without albuminuria; not treated with dialysis or kidney transplantation) • Chronic inflammatory conditions such as psoriasis, RA, or HIV/AIDS • History of premature menopause (before age 40 y) and history of pregnancy-associated conditions that increase later ASCVD risk such as preeclampsia • High-risk race/ethnicities (e.g., South Asian ancestry) • Lipid/biomarkers: Associated with increased ASCVD risk <ul style="list-style-type: none"> ○ Persistently* elevated, primary hypertriglyceridemia (≥ 175 mg/dL); ○ If measured: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Elevated high-sensitivity C-reactive protein (≥ 2.0 mg/L) ▪ Elevated Lp(a): A relative indication for its measurement is family history of premature ASCVD. An Lp(a) ≥ 50 mg/dL or ≥ 125 nmol/L constitutes a risk-enhancing factor especially at higher levels of Lp(a). ▪ Elevated apoB ≥ 130 mg/dL: A relative indication for its measurement would be triglyceride ≥ 200 mg/dL. A level ≥ 130 mg/dL corresponds to an LDL-C >160 mg/dL and constitutes a risk-enhancing factor ▪ ABI <0.9

*Optimally, 3 determinations.

AIDS indicates acquired immunodeficiency syndrome; ABI, ankle-brachial index; apoB, apolipoprotein B; ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; HIV, human immunodeficiency virus; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; Lp(a), lipoprotein (a); and RA, rheumatoid arthritis.

表四、風險增強因子

新版指引十大重點整理

1. 對於所有的個體，強調應終身維持對心臟健康有益的生活方式。
2. 對於已患有 ASCVD 的患者，使用高強度 statin 或最大可耐受劑量之 statin 治療。
3. 對於極度高風險的 ASCVD 患者，以 LDL-C 70 mg/dL 作為閾值來判斷是否需要在 statin 治療基礎上加用非 statin 類藥物。
4. 對於嚴重高膽固醇血症(LDL-C ≥ 190 mg/dL)的患者，毋須計算 10 年 ASCVD 風險，開始高強度 statin 治療。
5. 對於 40~75 歲、LDL-C ≥ 70 mg/dL 的糖尿病患者，毋須計算 10 年 ASCVD 風險，開始中強度 statin 治療。

6. 對於 40~75 歲、欲進行 ASCVD 初級預防的患者，在開始 statin 治療之前，醫病雙方應就相關風險進行討論。
7. 對於 40~75 歲、LDL-C \geq 70 mg/dL 且 10 年 ASCVD 風險 \geq 7.5% 的非糖尿病患者，如果溝通後傾向使用 statin，則開始中強度的 statin 治療。
8. 對於 40~75 歲、10 年 ASCVD 風險在 7.5~19.9% (中度風險) 的非糖尿病患者，合併有風險增強因子時傾向開始 statin 治療。
9. 對於 40~75 歲、LDL-C 在 70~189 mg/dL 之間且 10 年 ASCVD 風險在 7.5~19.9% 的非糖尿病患者，若不確定是否要開始 statin 治療，考慮測定冠狀動脈鈣化指數。
10. 開始生活型態改變、藥物治療或劑量調整後 4~12 週，重複測量血脂指標以評估治療順從性和有效性，如有必要得每 3~12 個月重複測量。

結語

與前一版相較，2018 年美國心臟協會血脂治療指引更加強調維持對心臟有益的生活型態是降低 ASCVD 風險的基石。在評估 ASCVD 風險時，新版指引亦提出了風險增強因子的概念，並建議必要時使用冠狀動脈鈣化指數作為評估開始藥物治療的依據；而對於藥物治療的目標，除了沿用前一版「LDL-C 下降幅度」的概念之外，也重新使用 LDL-C 目標值，給臨床醫療人員作為治療調整的參考。本篇介紹著重在新版指引與前一版差異之處，其他章節請詳閱指引內容。

參考文獻

1. The top 10 causes of death [Internet]. World Health Organization. World

Health Organization; [cited 2019 Jan 1]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

2. 106 年國人死因統計結果 [Internet]. 衛生福利部全球網站中文版 [cited 2019 Jan 1]. Available from: <https://www.mohw.gov.tw/cp-3795-41794-1.html>
3. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Nov 3. pii: S0735-1097(18)39033-8. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.002. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30423391.
4. Hu M, Lui SS, Ko GT, et al. Do the lipid responses to rosuvastatin and atorvastatin differ between Chinese and Caucasians? Comparison of the DISCOVERY-Hong Kong study with other DISCOVERY studies. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 3;168(3):3071-3. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.04.091. Epub 2013 May 1. PubMed PMID:23642826.3
5. Naito R, Miyauchi K, Daida H. Racial Differences in the Cholesterol-Lowering Effect of Statin. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(1):19-25.



前言

流感是一種全球性的流行病，每年 11 月起進入流感高峰期，初期症狀可能只是輕微咳嗽、流鼻水或是發燒，可別以為只是輕微的小感冒。若是在高風險的病人，像是懷孕婦女、老人、免疫力低下的族群可能就會導致嚴重症狀，進而需要住院處置，甚至是死亡。目前的藥物以口服或吸入為主，若是當病人症狀嚴重導致昏迷或是需要佩戴呼吸器時，就無法使用上述藥品。最新治療流感的藥劑為針劑注射劑型，只要單一劑量注射給予，就能達到與目前主流藥物無顯著差別的治療效果。可供無法使用的病人作為替代選擇。

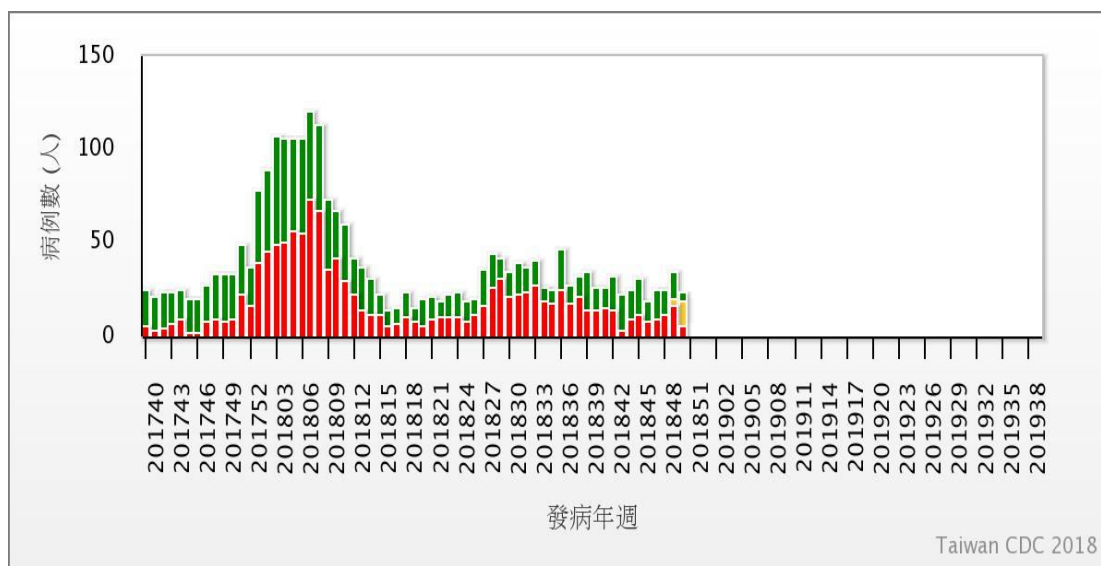
流感簡介

流感(Influenza)是由流感病毒(Influenza virus)引起的，病毒依核蛋白的不同，區分為 A、B、C 三型，其中只有 A 和 B 型可以引起大規模的季節性流行。A 型流感病毒除了會傳染給人類外，還可能出現跨物種的傳染，包括豬、雞、鴨等；而 B 型流感目前只出現在人類。自 1977 年開始 A 型(H1N1 與 H3N2)與 B 型流感病毒就在世界各地引起週期性的流行。

流感病毒只要經由飛沫或直接傳染，潛伏期約為 1-4 天。主要症狀為發燒、頭痛、肌肉痛、疲倦、流鼻涕、喉嚨痛以及咳嗽等症狀。流行期間爆發快速，散播廣泛更會導致嚴重併發症：繼發性細菌性肺炎(Secondary bacterial pneumonia)、原發性病毒性肺炎(Primary viral pneumonia)或腦炎(Encephalitis)及心肌炎(Myocarditis)等。

流行病學

流感具有明顯季節性特徵的流行性疾病，通常具有週期性，台灣處於熱帶與亞熱帶區，以秋冬季時較容易發生流感，高峰期多自 12 月至隔年 3 月。圖一為截取自衛生福利部疾病管制署傳染病統計資料查詢系統中的流感病例數統計資料。



圖一、流感病例數衛生福利部疾病管制署傳染病統計資料查詢系統

目前台灣流感疫情逐漸上升，近四周社區流感病毒以 A 型為主(95.7%)，H1N1 及 H3N2 共同流行。自去年 10 月起至 1 月 12 日已累計 237 起重症病例，其中 18 起與流感相關死亡。

流感治療

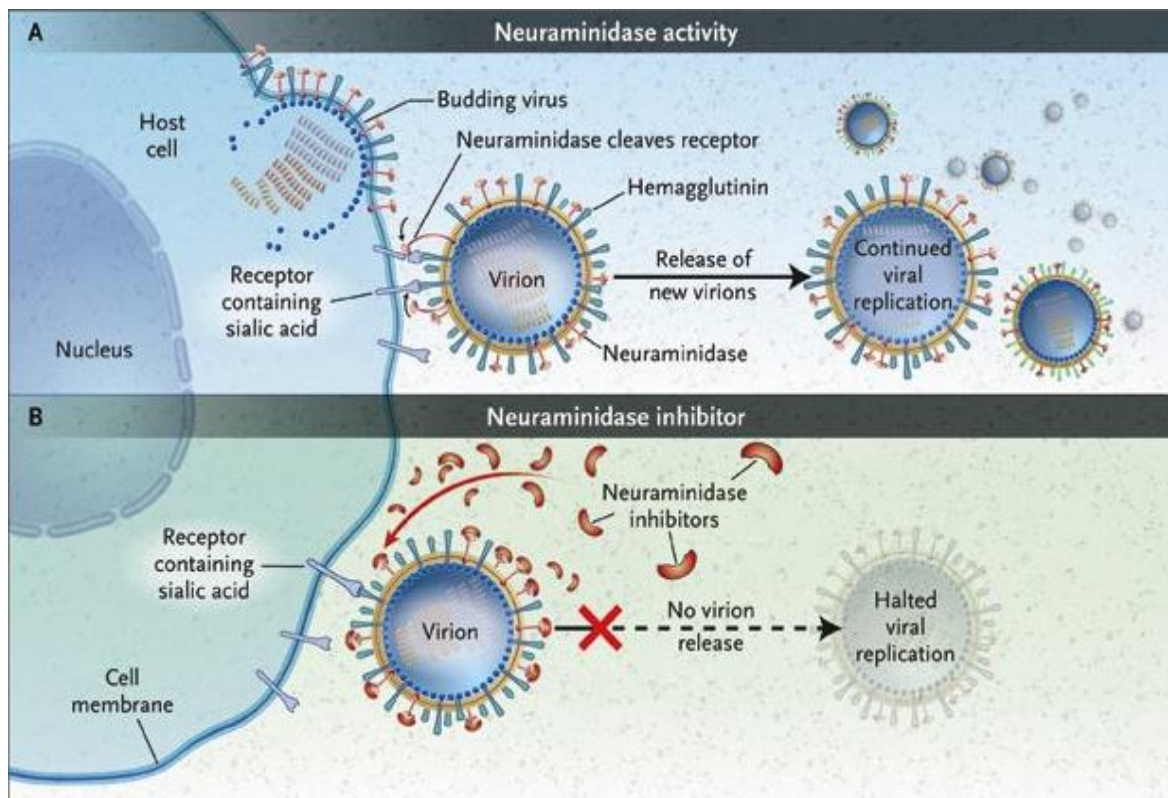
最好的預防方式就是施打流感疫苗，但當感染流感或導致嚴重併發症時應善用抗流感病毒藥物，以減少疾病的傳播率和死亡的發生。目前主要治療用藥有兩種；其一為 M2 protein inhibitor，因只能用在 A 流且抗藥性增加，目前較為少用；另為

Neuraminidase inhibitor 作用機轉的口服 Oseltamivir (Tamiflu[®] · 克流感)、吸入劑型的 Zanamivir (Relenza[®] · 瑞樂莎) · 以及現在要介紹的新行針劑劑型藥物 Peramivir (Rapiacta[®] · 瑞貝塔)。

新型流感藥物

新抗病毒藥物 Peramivir (Rapiacta[®])為針劑劑型 · 適應症為治療 A 型和 B 型流感的病毒感染 · 適合當發生嚴重併發症 · 無法用現有口服或吸入劑型的抗病毒藥物治療的情況下使用。

Peramivir (Rapiacta[®])組成為 1 袋 60ml 的藥液 · 含有 Peramivir hydrate 349.4mg (相當於 Peramivir 300mg) · 作用機轉為選擇性抑制人類 A 型及 B 型流感病毒之神經胺酸酶。流感病毒之神經胺酸酶具有切斷 sialic acid 的活性 · 當其切斷末端的 sialic acid 時 · 病毒的子代會開始自感染細胞的表面游離出來。Peramivir 則是藉由抑制神經胺酸酶來讓子代病毒無法自感染細胞的表面游離出來 · 以防止病毒擴散至其他細胞 · 故對病毒增殖有抑制作用(圖二)。



圖二、Peramivir (Rapiacta®)作用機轉圖

Peramivir (Rapiacta®)建議劑量及用法

宜於症狀發生後 48 小時內使用，對 18 歲以上成人急性流感病患之建議劑量為單次投與 300mg，15 分鐘以上單次點滴靜脈注射給藥。

特殊族群劑量調整

1. 腎功能不全病患：本品透過腎臟排泄，腎功能降低會產生持續性的高血中濃度，當肌酐清除率在 50mL/min 以上時無須調整劑量(表一)。

Ccr (Creatinine clearance)	一次投與量
----------------------------	-------

(mL/min)	一般情形
$50 \leq Ccr$	300mg
$30 \leq Ccr < 50$	100mg
$10 \leq Ccr < 30$	50mg

表一、腎功能劑量調整

腎功能 $<10\text{mL/min}$ 及接受血液透析的病患，請審慎調整投與量，建議透析後給藥，Peramivir 會因血液透析而快速自血液中消除。

2. 肝功能不全病患：藥動學尚未確立，但本品透過腎臟排泄，藥動學參數應不會改變，無需調整劑量。
3. 兒童：以 10mg/kg 一天一次投與，當次點滴靜脈注射 15 分鐘以上，最大劑量不得超過 600mg 。

不良反應

Peramivir (Rapiacta[®])藥物不良反應整理如表二：

種類/頻率	1%以上	0.5~<1%	<0.5%
皮膚		發疹	濕疹、蕁麻疹
消化道	腹瀉(6.3%)、噁心嘔吐	腹痛	食慾不振、口內炎
肝臟	AST(GOT)、ALT(GPT)上升	LDH、Bilirubin、 γ -GTP 上升	Al-P 上升
腎臟	蛋白尿、尿中 β_2 -	BUN 上升	

	microglobulin、NAG 上升		
血液	淋巴球增加	嗜酸性白血球增多	血小板減少
精神系統			暈眩、失眠
其他	血中葡萄糖增加	尿中有潛血反應、 CK (CPK)上升、尿 糖	視力模糊

表二、Peramivir (Rapiacta[®])主要不良反應

其他重大副作用如：肺炎、急性猛爆性肝炎、SJS、TEN、精神症狀(意識不清、行為錯亂、幻覺、妄想、痙攣等)發生時，請終止給藥並做適當處理。

注意事項

取得藥品的方式有自費及公費兩種，公費需要符合新型 A 型流感通報定義，經醫師評估需使用，且經傳染病防治醫療網區指揮官審核同意者，才可使用，規範較複雜；自費一袋約 1,800 元。

藥品相關臨床試驗

日本第二期臨床試驗評估單次點滴靜脈注射 Peramivir 300mg、600mg 之療效與安全性，為安慰劑對照之雙盲比較試驗。該試驗收入 296 例流感病人，其中 A 型流感病人數佔 98.99%，而 B 型流感為 1.01%，Peramivir 之各投與劑量組，相較於安慰劑組，顯著縮短流感症狀緩和時間(P 值<0.05) (表三)。

治療組別	投與途徑	n	中位數(hr)	95%信賴區間
------	------	---	---------	---------

Peramivir	300 mg	靜脈內	99	59.1	50.9 · 72.4
	600 mg	靜脈內	97	59.9	54.4 · 68.1
Placebo		靜脈內	100	81.8	68.0 · 101.5

表三、Peramivir 300mg、600mg 與安慰劑組，流感症狀緩和時間之比較

另一多國多中心第三期臨床試驗評估單次點滴靜脈注射 Peramivir 300mg、600mg 之療效與安全性，與 Oseltamivir (75mg，1 天 2 次，投與 5 天)對照之雙盲比較試驗。該試驗收入 1091 例流感病人，包含日本 742 例、台灣 244 例、韓國 105 例；而 A 型及 B 型流感病人比例分別為 89.83%及 6.42%，另有 3.76%未知。Peramivir 各投與劑量之流感症狀緩和時間，皆不劣於 Oseltamivir(表四)。

Population and treatment (n)	Median time to alleviation (h) (95% CI)	Hazard ratio (97.5% CI)
Overall		
Peramivir		
300 mg (364)	78.0 (68.4, 88.6)	0.946 (0.793, 1.129) ^b
600 mg (362)	81.0 (72.7, 91.5)	0.970 (0.814, 1.157) ^b
Oseltamivir (365)	81.8 (73.2, 91.1)	
A/H1		
Peramivir		
300 mg (197)	80.2 (69.3, 90.6)	0.854 (0.672, 1.085)
600 mg (200)	83.6 (72.7, 101.9)	0.927 (0.730, 1.176)
Oseltamivir (201)	88.8 (73.1, 102.2)	
A/H3		
Peramivir		
300 mg (112)	69.9 (54.4, 97.1)	1.039 (0.745, 1.448)
600 mg (108)	70.6 (47.7, 91.9)	0.958 (0.687, 1.335)
Oseltamivir (108)	75.1 (63.4, 92.6)	

表(四) Peramivir 與 Oseltamivir 流感症狀緩和時間之比較

而由 Systematic Review and Meta-Analysis 的研究結果來看，Peramivir 在死亡率、住院天數以及 48 小時病毒量的變化與 Oseltamivir 並無顯著上的差異(表五)。

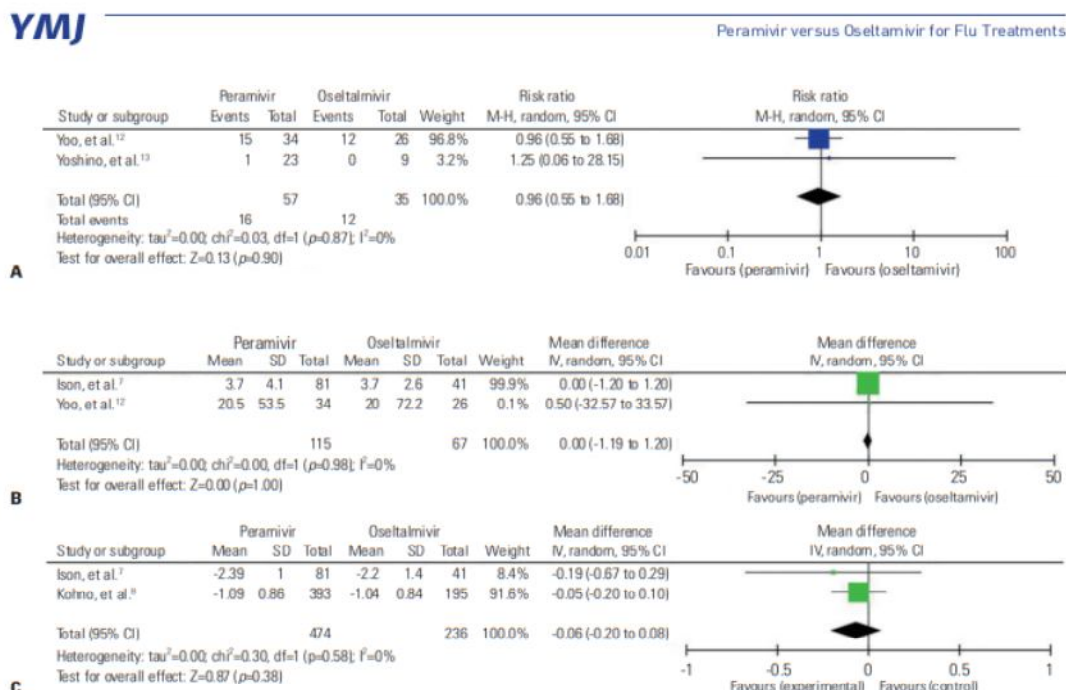
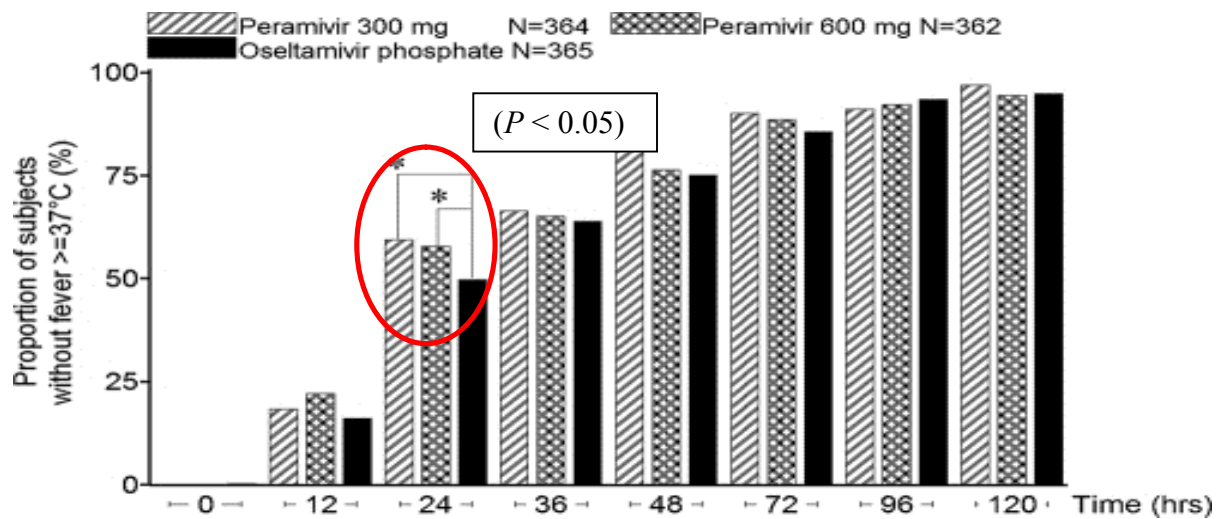


Fig. 5. Pooled adjusted odds ratio results for secondary among patients with influenza treated with intravenous peramivir versus oral oseltamivir. Mortality (A), length of hospital stay in days (B), and changes in viral titers from baseline (C) to 48 hours. M-H, Mantel-Haenszel; CI, confidence interval; df, degrees of freedom; SD, standard difference; IV, inverse variance.

表五、Peramivir 與 Oseltamivir 在死亡率、住院天數以及 48 小時病毒量變化的比較

在治療後 24 小時內體溫恢復正常的程度，Peramivir 兩組皆優於 Oseltamivir，如下圖三。



圖三、Peramivir 與 Oseltamivir 治療後體溫恢復正常程度比較

在藥物不良反應事件(Adverse drug reactions)中，Peramivir 300 mg 相較於 Peramivir 600 mg 和 Oseltamivir 的發生率低(分別為 14.0%、18.1%、20.0%)，藥物不良反應事件包括噁心、嘔吐、腹瀉以及嗜中性球低下，如表六。

ADRs			
Total	No. of ADRs	80	99
	No. (%) [95% CI] of patients with ≥ 1	51 (14.0 [10.6, 18.0])	66 (18.1 [14.3, 22.5])
	P	0.0382	0.5718
Mild	No. of mild ADRs	40	42
	No. (%) of patients with ≥ 1	29 (8.0)	32 (8.8)
Moderate	No. of moderate ADRs	37	47
	No. (%) of patients with ≥ 1	29 (8.0)	34 (9.3)
Severe	No. of severe ADRs	3	10
	No. (%) of patients with ≥ 1	3 (0.8)	10 (2.7)
No. (%) of patients with the following AE ^a :			
	Neutrophil count decreased	39 (10.7)	38 (10.4)
	Diarrhea	24 (6.6)	30 (8.2)
	Protein present in urine	17 (4.7)	16 (4.4)
	Blood glucose increased	11 (3.0)	14 (3.8)
	Urine positive for WBCs	14 (3.8)	8 (2.2)
	Nausea	8 (2.2)	8 (2.2)
	Vomiting	2 (0.5)	6 (1.6)
No. (%) of patients with the following ADR ^b :			
	Diarrhea	14 (3.8)	20 (5.5)
	Neutrophil count decreased	9 (2.5)	14 (3.8)
	Nausea	2 (0.5)	7 (1.9)

表六、Peramivir 300 mg、600 mg 和 Oseltamivir 的不良事件發生率 (由左至右依序為 Peramivir 300 mg、600 mg 和 Oseltamivir)

結論

目前台灣主要治療流感藥物為口服的 Oseltamivir (Tamiflu[®])以及吸入劑型 Zanamivir(Relenza[®])，均需連續使用五天。對於一些特殊病人：昏迷、無法吞嚥、或仰賴呼吸器的病人以及孩童等，或是用藥依順性不好很常忘記服用的病人，新上市的針劑藥物 Peramivir (Rapiacta[®])就是良好的選擇，若非複雜嚴重性感染，只需單一劑量 300mg。目前取得方式有公費及自費兩種，公費需符合新型 A 型流感通報定義且經傳染病防治醫療網區指揮官審核同意；自費品項約 1,800 元。治療效果上也與目前最常用的 Oseltamivir (Tamiflu[®])無明顯差異，在 24 小時內的退燒效果優於 Oseltamivir (Tamiflu[®])，副作用的發生率也較低，可以做為目前流感的替代藥物。

參考文獻

1. Peramivir(Rapiacta[®])仿單。
2. 衛生福利部疾病管制署：流感速訊
<https://www.cdc.gov.tw/list.aspx?treeid=1F07E8862BA550CF&nowtreeid=D4BB4006365B06FF>
3. Jonghoo Lee, Ju-Hee Park, Hyeyoung Jwa,et al. Comparison of Efficacy of Intravenous Peramivir and Oral Oseltamivir for the Treatment of Influenza: Systematic Review and Meta-Analysis. Yonsei Med J 2017 Jul;58(4):778-785.
4. Shigeru Kohno, Muh-Yong Yen, Hee-Jin Cheong,et al. Phase III Randomized, Double-Blind Study Comparing Single-Dose Intravenous Peramivir with Oral Oseltamivir in Patients with Seasonal Influenza Virus Infection. Antimicrob

Agents Chemother 2011 Nov;55(11): 5267-5276.

5. Shigeru Kohno, Hiroshi Kida, Masashi Mizuguchi, et al. Efficacy and Safety of Intravenous Peramivir for Treatment of Seasonal Influenza Virus Infection. Antimicrob Agents Chemother. Nov. 2010, p.4568-4574.



前言

資訊科技系統使用在醫院藥物調配流程的頻率越來越頻繁，目前廣泛使用於美國的 Omnicell VBM 智慧包藥機，此科技已顯示可以減少藥物疏失、改善工作流程和庫存管理。臺北醫學大學附設醫院為獨步全台，第一個應用 VBM 智慧包藥機於門診調劑流程，以改善病人錯誤服藥及低服藥順從性的問題。無論如何，只要是能提供民眾更安全有效的領藥方式，我們都願意投入心力，也相信對於北醫的醫療服務品質的提升會有所助益。

智能藥櫃介紹

1. 硬體規格

主體部分是由藥品儲存盒、觸控螢幕、影像辨識系統、藥盒核藥系統、封膜印表機和藥品採樣辨識系統等部分組成(圖一)。

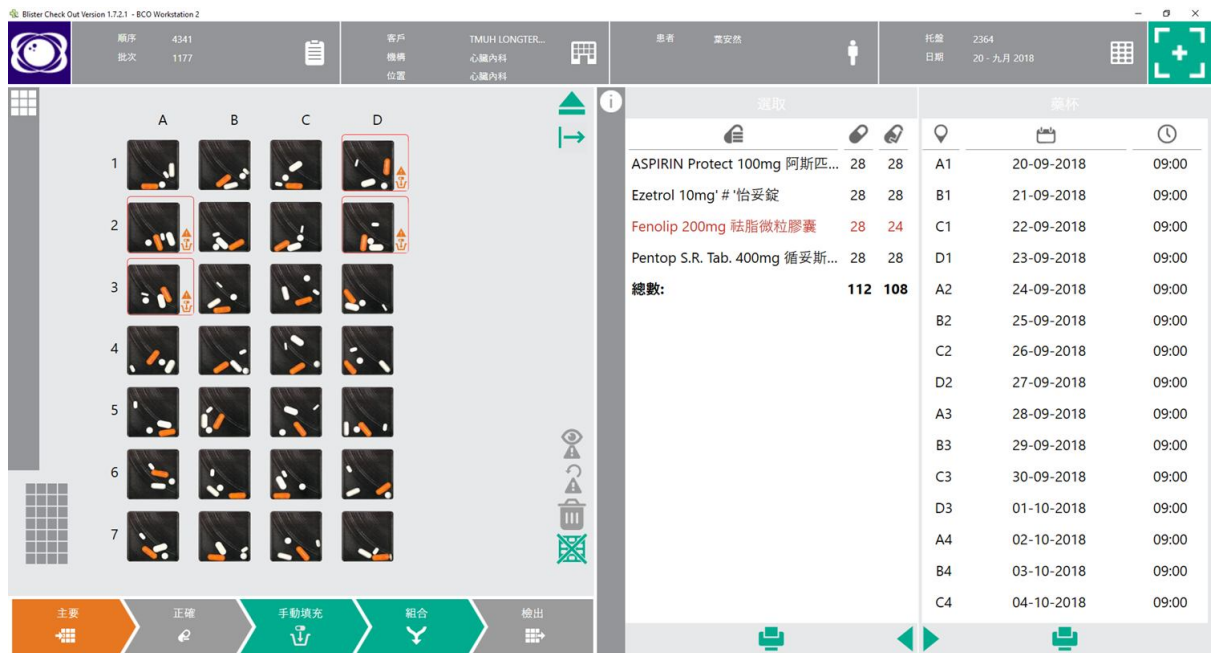


圖一、VBM 智慧包藥機及其硬體設備

2. 調劑流程

醫師開立醫囑後，透過本院的資訊系統將藥物處方資料傳輸到自動調配櫃端的伺服器，調劑時，藥師需要使用密碼權限的方式進行身分驗證後才可登錄操作系統，接著選取該病人並核對基本資料(包括姓名、病歷號)，再經由藥師確認處方無誤後，選擇處方調劑順序後，完成以上步驟，將資料送入智能藥櫃調劑。

機器將會辨識 350 種以上藥品儲存盒上的 RFID(無線射頻自動識別技術)選出正確藥品，分裝進入智慧藥盒中，攝影後經由獨家的影像辨識平台，由電腦判斷藥品的光澤、大小和彩度，確認藥物品項正確性(圖二)，最後再由藥師做最後確認進行封膜，完成包裝。



圖二、智慧包藥機獨家影像辨識藥品系統

智慧藥盒相比一般病人將藥物自行分裝進入普通藥盒，因為有藥師和機器的雙重核對更能避免自行分裝時分裝錯藥品的情況發生，保障病患服用正確劑量的藥品；而藥盒上也清楚標示出服用的日期和時間，降低病人未按時間服藥的風險；彩色藥盒的包裝上也印有詳細的病人資料及藥品資訊，以供病患參照，也可以自己辨識出藥品副作用的產生來自於何項藥品；而最後，藥盒的設計乾淨且採用可回收塑料組成，不僅環保，也能確定藥品分裝後的安定性(圖三)。



圖三、藥品依照需求落入所需的藥盒中，乾淨又方便

3. 補藥流程與庫存管理

每日系統會根據各品項的設定量及最低警示量，產生警示燈號或是撥補清單，若需對包藥機補充藥品時，藥師先利用條碼器掃描藥品包裝上的條碼後，確認與對應的藥品儲存盒一致後，此時再核對包藥機內剩餘藥品數量與藥櫃螢幕上顯示的結存量是否一致，當確認被補充藥品的名稱、劑型、規格相符且補藥數量無誤後補入藥品。此外，補藥時輸入藥品效期，透過系統同時建立效期管理並可依設定天數提前警示哪些藥品即將過期(圖四)。

智慧包藥機對於藥品實施嚴格的庫存管理，對補藥、盤點、取用等流程進行即時的電子紀錄；執行庫存相關業務除了需要權限密碼驗證外，上述流程也都需要進行核對，目的是減少人為操作失誤導致的庫存問題，保障了藥品效期和庫存安全。



圖四、左：補藥系統可輸入藥品批次、有效期限、數量等，有助庫存管理；

右：透過 RFID 辨識藥品儲存盒，準確取出需要的藥品

4. 使用風險評估

A. 人為因素

因為人為操作不當可能造成的相關錯誤，例如清點數量輸入錯誤、補藥時未作核對而將錯誤品項放至藥品儲存盒中，又或者藥品效期輸入錯誤，導致後臺資訊管理紀錄不實等，這些情形都會使得整體給藥管理產生漏洞。

針對補藥步驟，可透過讀取藥品原包裝條碼及藥師雙重覆核來確保補藥正確性，但若是涉及手動輸入數量或效期等步驟時，系統對於人為蓄意或非蓄意輸入錯誤是沒有機制可立即防堵，只能仰賴後台定期管理、分析異常事件及加強人員訓練等，才能減少這類錯誤。這些風險也是這類智慧包藥機普遍存在的完善之處。

B. 系統因素

智慧包藥機如果故障可能導致當下無法立即製作藥盒，或是在機器接收醫囑資料時產生異常，則可能導致醫囑傳達發生延遲，進而影響病人藥品等待時間。

結論

本院希望利用數位化醫療的精神，以病人為中心的理念，屏除流程中不必要的過失，以病人的角度觀察服藥流程的問題所在，經過這項機器的引進，不但可以逐漸減少所需藥師調劑的人力，讓藥師更能專注本業外，同時也能減少藥品病人漏服的次數，藉此提高病患服藥順從性。

這次導入國外盛行已久的智慧包藥機，不單只是存放藥品，調劑時透過影像辨識系統及品項管控，提高給藥正確性也確保病人用藥安全及品質。此外，包藥機所有調劑、補藥、藥品效期等資料均自動同步紀錄，進而有效建立日常管理。