



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：杜佳娟

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日

105 年 4 月第 133 期

本期專題

1. 腹主動脈瘤術後門診用藥評估
2. 長期服用抗凝血藥物 Plavix (clopidogrel) 的死亡風險

腹主動脈瘤術後門診用藥評估

撰稿：葉馨智藥師；校稿：樓亞洲主任

壹、前言

藥師在門診藥局繁忙的工作中，既要替病人的用藥安全把關，又不能讓病人領藥久候，更彰顯藥師判斷性服務的可貴。在此介紹一例藥師所進行的判斷性服務，個案是一位有腹主動脈瘤手術病史的病人，同時併用兩種 β 阻斷劑(carvedilol 和 bisoprolol)，藥師照會醫師後，醫師未接受建議維持原處方用藥，考量是否未及時掌握病人病情變化，爰此予以探討。

貳、腹主動脈瘤簡介

腹主動脈為腹腔連接胸主動脈及橫膈以下臟器的一條動脈血管，靠著它將富含氧氣及養分的血液運送到腹內各臟器及下肢。成年人的腹主動脈一般管徑為 2-3 公分，受主動脈管壁中結締組織的蛋白降解 (proteolytic degradation)、炎症和免疫反應、管壁生物機械性應力 (biomechanical wall stress) 及分子遺傳學方面等的因素影響，¹而導致腹主動脈局部擴張，大於管徑的 50% (約 4-5 公分以上) 時，即形成腹主動脈瘤 (abdominal aortic aneurysm)。腹主動脈瘤一旦變得太大引起破裂，其出血可能造成危及生命。在美國每年約有 4,500 人因腹主動脈瘤破裂造成死亡。²動脈瘤的大小、擴張速率及性別等會影響動脈瘤破裂與否，從腹

主動脈瘤的直徑來看，直徑通常越大，年破裂的風險就越高（表一），不過，即使動脈瘤很小還是有可能破裂，破裂後的治療以外科手術為主。

表一、腹主動脈瘤年破裂的風險³

Initial aneurysm diameter (cm)	Annual risk of rupture
3.0	0.2–0.4%
4.0	0.8–1.1%
4.0–5.5	0.6–1.0%
5.5–5.9	9.4%
6.0–6.9	10.2%
>7.0	30.5–32.5%

參、案例介紹

一位 63 歲的男性病人，103 年 12 月因腹主動脈瘤破裂，接受血管支架放置 (stent graft) 手術住院治療，出院後於本院心臟外科門診追蹤，病人同時伴有本態性高血壓、良性攝護腺肥大及便秘。104 年 12 月 1 日的門診血壓 138/73mmHg，心跳 71 下/分鐘（表二），心臟規律跳動，無心雜音，腹部柔軟。用藥有 carvedilol 25mg 1# QD、bisoprolol 5mg 1# QDAC、candesartan 8mg 1# QD、tamsulosin 0.2mg 2# HS、desmopressin 0.1mg 0.5# HS、tolterodine 2mg 1# HS。

表二、個案過去一年門診的血壓及心跳紀錄

	104.01.27	104.02.24	104.06.16	104.09.08	104.12.01
門診血壓 (mmHg)	120/78	140/70	-	130/70	138/73
居家血壓 (mmHg)	-	-	120/78 至 147/70 之間	-	-
心跳 (下/分鐘)	-	-	67	-	71

肆、討論

在目前文獻中，針對腹主動脈瘤術後的用藥並無討論，而歐洲血管外科學會 (European Society for Vascular Surgery, ESVS) 的腹主動脈瘤臨床治療指引，提到小的腹主動脈瘤未破裂前的用藥包括 β 阻斷劑、Statin 類藥物、抗血小板藥物等，都在預防動脈瘤的擴張及破裂，以下爰此概念來評估個案的用藥。⁴

(一) β 阻斷劑

腹主動脈瘤破裂經手術治療後，應防止動脈瘤再度破裂，故需控制平穩的血壓及脈搏。而動脈血壓的控制又與心輸出量和周邊阻力成正比，可透過控制交感神經系統的感壓反射 (baroreflexes) 及腎素-血管收縮素-醛固酮系統 (Renin-Angiotension-Aldosterone System, RAAS)，進而達到降壓效果，所以個案使用選擇性的 $\beta 1$ 腎上腺素接受器阻斷劑 (adrenoceptor blockers) 的 bisoprolol 及 angiotensin II (AT1) 接受體拮抗劑的 candesartan。

個案併用 carvedilol，它是 $\alpha 1$ 和 β 的腎上腺素接受器阻斷劑，經由選擇性阻斷 $\alpha 1$ 腎上腺素接受器，減低周邊血管阻力和 β 阻斷作用降低腎素 (rennin) 的釋出以抑制 RAAS，臨床試驗證實對於心衰竭 (heart failure) 的病人可以降低死亡率。但依據美國高血壓治療指引 (The Eighth Joint National Committee, JNC 8) 對於高血壓藥物選擇原則，如果兩類藥品無法達到血壓目標值，可選擇第三類藥品，對於個案可考慮選擇利尿劑 (diuretics) 或鈣離子阻斷劑 (calcium channel blockers)。⁵

(二) Statin 類藥物⁶

血管疾病絕大多數是繼發於動脈粥狀硬化 (atherosclerosis)。ESVS 的腹主動脈瘤臨床治療指引，建議接受腹主動脈瘤手術前一個月開始使用 statins，以降低整體心血管風險，另外，也應該在圍手術期 (perioperative period) 繼續使用並持續。

(三) 抗血小板藥物⁶

對於有心血管疾病的病人應開始給予低劑量的 aspirin，除非對 aspirin 有禁忌症。個案因腹主動脈瘤接受血管支架放置手術，ESVS 建議圍手術期應繼續使用 aspirin，但術後是否繼續使用，並無文獻提出佐證資料。

伍、結論

針對個案的目標血壓值可依 JNC 8 設定在 140/90mmHg，如兩類藥品無法達到目標值，可選擇加入第三類降壓藥品。Statin 類藥物被建議使用，可降低整體心血管風險，惟個案無血脂相關檢驗值可供參考，可再給予建議幫病人抽血檢查。

腹主動脈瘤破裂是危及生命的急症，由於科技進步將術後的併發症降低了，但病人需要長期追蹤以防再度破裂，藥師即可參與照護病人的團隊，一起為病人用藥把關。

陸、參考文獻

1. Ailawadi G, Eliason JL, Upchurch GR. Current concepts in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm. Journal of vascular surgery. 2003; 38(3): 584-588.
2. James TM, Hill JS, Eslami MH. The impact of gender on presentation, therapy, and mortality of abdominal aortic aneurysm in the United States, 2001-2004. Journal of vascular surgery 2007; 45(5): 891-899.

3. Choke E, Cockerill G, Wilson WR, Sayed S, Dawson J, Loftus I, Thompson MM. A review of biological factors implicated in abdominal aortic aneurysm rupture. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2005; 30(3): 227-244.
4. Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, Verzini F, Haulon S, Waltham M, van Herwaarden JA, Holt PJ, van Keulen JW, Rantner B, Schlösser FJ, Setacci F, Ricco JB, European Society for Vascular Surgery. Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European society for vascular surgery. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2011; 41: S1-S58.
5. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E. 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.
6. Uptodate, 2016. Management of asymptomatic abdominal aortic aneurysm. Available at <http://www.uptodate.com/>. Accessed Feb. 2016

藥物安全資訊

長期服用抗凝血藥物 Plavix (clopidogrel) 的死亡風險

撰稿：李敏凡藥師；校稿：楊瑛碧主任

Clopidogrel 為一抗血小板藥物，用來幫助具有心臟病、中風或是具有四肢軀幹循環問題之病人降低血液凝集，預防血塊生成，避免後續心血管疾病不良事件的產生。回顧 2014 年美國食品藥物管理局 (FDA) 研究長期使用抗血小板凝集藥物治療數據，發現雖然有降低心血管事件的好處，但非心血管疾病之死亡機率卻較高。

FDA 主要探討及更新上次 2014 年 11 月發布之藥物安全資訊，討論關於 Plavix (clopidogrel) 是否潛藏可能增加死亡及癌症相關不良事件發生的機會。經 FDA 統合臨床試驗結果後，審查確定，並於 2015 年 11 月 06 日發布，長期服用血液抗凝集藥物 Plavix (clopidogrel) 且罹患心臟疾病或是具有心血管疾病風險的病人其長期使用之死亡風險並無改變。¹

回顧 2014 年 11 月發表在新英格蘭醫學雜誌一篇雙重抗血小板藥物治療 (The Dual Antiplatelet Therapy, DAPT) 試驗報告指出，以兩種抗血小板藥物 (clopidogrel 加 aspirin，或是 prasugrel 加 aspirin)，治療裝有冠狀動脈塗藥支架患者，比較病人持續服用藥物 12 個月和 30 個月之情形。結果發現服用 30 個月的患者有較低的心臟疾病發作和血管硬化之情形，但卻發現有較高的死亡率，而主要死因為癌症和外傷。DAPT 試驗中顯示，合併使用 clopidogrel 會增加死亡及癌症相關死亡風險。²

FDA 檢視 DAPT 及其他大型、長期之 clopidogrel 研究試驗，其中與死亡、癌症造成的死亡、或把癌症當作副作用事件的相關數據，進行統合分析 (Meta-analyses)，以評估 clopidogrel 對死亡率的影響 (表一)。這分析指出長期 (12 個月或更長) 合併使用 clopidogrel 與 aspirin，相較於短期 (6 個月或更小) 合併使用，或只使用 aspirin，並不會明顯改變死亡的風險，也沒有明顯的增加癌症造成的死亡，或是產生癌症不良事件的機率。

若病人正在服用相關藥品，不應因此訊息，突然停止服用 Plavix (clopidogrel) 或其他抗血小板凝集藥物，因為這樣可能會導致心臟疾病發作和血塊形成的風險。為了用藥安全，病人若有關於 Plavix (clopidogrel) 使用上的任何問題或風險疑慮，仍應諮詢醫療專業人士。

表一：FDA 進行 Meta-analyses 之結果

	收案病人數量	長期使用	短期使用
整體死亡率	56,799	6.7%	6.6%
發生癌症不良事件比率	37,835	4.2%	4.0%
癌症造成之死亡比率	40,855	0.9%	1.1%

註：長期使用指：Clopidogrel 併用 Aspirin 12 個月以上或是更長。

短期使用指：Clopidogrel 併用 Aspirin，或只使用 Aspirin 6 個月以下，或是更短。

表二：院內的 Clopidogrel

處置代碼	商品名	成分	中文名
OCLOP9	Clopidogrel	clopidogrel 75mg	舒栓寧膜衣錠
OTHRO2	Thrombifree	clopidogrel 75mg	健克栓膜衣錠

參、資料來源

1. FDA Drug Safety Communication: FDA review finds long-term treatment with blood-thinning medicine Plavix (clopidogrel) does not change risk of death.
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm471286.htm>. Accessed June, 2015.
2. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. N Engl J Med. 2014; 371:2155-2166.