



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：官玫秀

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

106 年 7 月第 148 期

本期專題

- 1.高三酸甘油脂血症診療之臨床發展
2. Relvar Ellipta 潤娃易利達吸入劑核准用於氣喘新療效
- 3.含 Chlorhexidine gluconate 成分之皮膚殺菌劑可能發生罕見但嚴重的過敏反應

高三酸甘油脂血症診療之臨床發展

撰稿：田祐齊藥師；校稿：鮑俊蓓主任

壹、前言

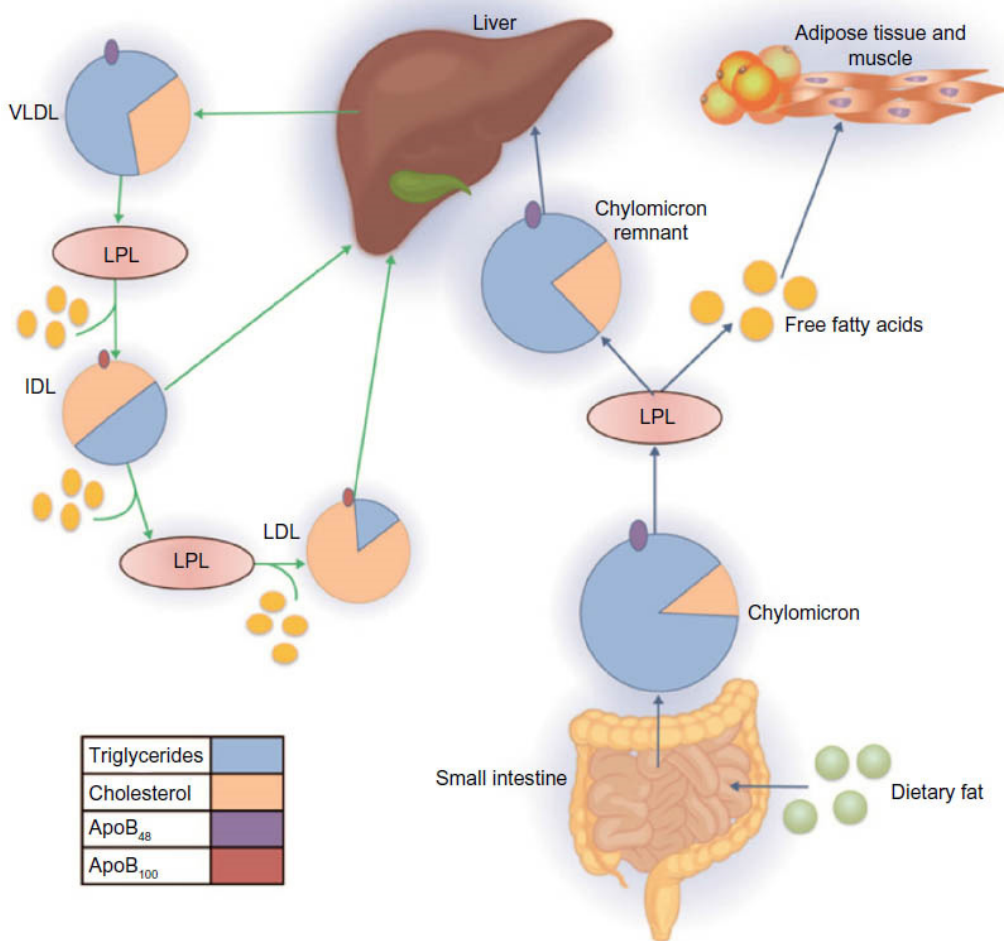
已開發國家高三酸甘油脂血症 (hypertriglyceridemia, HTG) 的盛行率居高不下，^{1,2} 降血脂治療一直以來都以控制血膽固醇為主，雖然已有充分證據證實膽固醇與心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 之間有密切關係，但三酸甘油脂 (triglycerides, TG) 與 CVD 的關聯性尚待確認，¹⁻³ 兩者是否有前因後果的關係證據較不明確，因為三酸甘油脂不像膽固醇一樣，不會大量囤積於粥狀硬化的動脈裡。流行病學研究顯示，高三酸甘油脂血症為冠狀動脈疾病的獨立危險因子之一，⁴⁻⁶ 而直接影響 CVD 發生的風險程度或是其他脂蛋白異常的指標，目前學者正在積極調查中。

貳、病理生理學

富含三酸甘油脂的脂蛋白 (triglyceride rich lipoproteins, TRLs) 可透過內源性及外源性兩種路徑形成，而血中的三酸甘油脂反映出的正是這些脂蛋白的濃度 (圖一)。

外源性 (exogenous pathway) 發生在小腸，飲食中所含的三酸甘油酯在腸胃道會被組裝成乳糜微粒 (chylomicrons)，而這些乳糜微粒與微血管內皮細胞腔壁上的脂蛋白脂酶 (lipoprotein lipase, LpL) 產生互動後會造成游離脂肪酸 (free fatty acids, FFAs) 的釋放。約有 50% 的三酸甘油酯在這過程當中會被消耗掉，留下的是乳糜微粒殘餘物 (chylomicron remnant)。釋放出的 FFAs 有兩種結果，受多種細胞類型氧化 (例如：骨骼肌細胞，心肌細胞等) 或者被儲存於脂肪組織內。乳糜微粒殘餘物接著由肝細胞上的低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 接受器回到肝臟。

內源性 (endogenous pathway) 是透過肝臟調節。極低密度脂蛋白 (very low-density lipoproteins, VLDLs) 經由肝臟製造，其所含的三酸甘油酯源自多種不同受質，包括 FFAs，脂蛋白三酸甘油酯以及從碳水化合物重新合成的脂肪酸 (de novo fatty acid synthesis)。後者所合成的三酸甘油酯經 LpL 代謝後形成中密度脂蛋白 (intermediate-density lipoproteins, IDL)，也稱為 VLDL 殘餘物 (VLDL remnants)，最後再轉換成低密度脂蛋白膽固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。



圖一、三酸甘油酯脂蛋白代謝之概述³

Apo：脂蛋白；IDL：中密度脂蛋白；LDL：低密度脂蛋白；LpL：脂蛋白脂酶, VLDL, 極低密度脂蛋白

任何造成 TRLs 大量產生或其分解代謝減少的失調，均有可能導致三酸甘油酯過高，而這些失調可以是因飲食不節制或是少見的代謝酵素基因突變。大致上來說，高三酸甘油酯血症可經由下列其中一種過程產生：三酸甘油酯脂蛋白製造發生異常、脂肪分解異常、殘餘物之清除降低。^{1-3,7,8}

參、三酸甘油酯脂蛋白加速動脈粥狀硬化機轉

雖然三酸甘油酯本身不屬於動脈斑塊的一部分，其脂蛋白所含的膽固醇被認為同樣能夠促使斑塊產生。富含膽固醇但三酸甘油酯不足之 TRL 殘餘物，如同 LDL-C，可穿透動脈內膜，選擇性地與結締組織間質（connective tissue matrix）結合。TRLs 一旦進入內皮下空隙便會遭巨噬細胞清除，促使泡沫細胞形成及斑塊堆積，而經 LpL 水解後產生的脂解產物也會堆積於血管內皮或內膜裡。TRLs 與其脂解產物能啟動許多在動脈硬化中扮演重要角色的訊息傳遞路徑，氧化 FFAs 能增加發炎性細胞激素（cytokines）與介白素（interleukins）濃度，而 TRL 殘餘物可上調細胞間黏連分子（intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1）與血管細胞黏附分子（vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1）之表現。後兩者分子的活化會導致單核球（monocytes）沾附於內皮細胞表面，增加發炎反應。

TRL 殘餘物亦能增加活性氧化物產生，進而增加血管內皮細胞通透性以及白血球之黏附，活性氧化物在高濃度下容易引起細胞損傷和死亡。除此之外，藉由幫助凝血酶原酶複合物（prothrombinase complex）形成和上調纖維蛋白溶酶原活化物第一型抑制物（plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1）與其抗原之表現，TRLs 及其殘餘物可促使血小板聚集，放大凝血連鎖反應助長血栓形成。^{1,3,9,10}

肆、高三酸甘油酯血症成因

高三酸甘油酯血症成因眾多，且時常伴隨著其他增加 CVD 風險之代謝異常。影響三酸甘油酯數值的危險因子為體重過重、體能活動不足、飲酒過量、代謝症候群或第二類型糖尿病以及某些基因疾病（表一）。^{1,2,8,11,12}

表一、高三酸甘油酯血症之成因^{1,2,8,9,11,12}

原發性高三酸甘油酯血症 (primary hypertriglyceridemia)
常見: 家族性合併性高血脂症
家族性高三酸甘油酯血症
罕見: 脂蛋白脂酶缺乏症
APOC2 缺乏症
家族性 β 脂蛋白缺乏血症
GPIIIBP1 缺乏症
續發性高三酸甘油酯血症 (secondary hypertriglyceridemia)

肥胖症
糖尿病控制不良
低甲狀腺功能症 (hypothyroidism)
飲酒過量
藥物 (e.g. thiazides, B-blockers, estrogens, isotretinoin, corticosteroids, bile acid-binding resins, antiretroviral protease inhibitors, immunosuppressants, antipsychotics)
腎臟或肝臟疾病
懷孕
自體免疫疾病

伍、診斷

將 150 mg/dL 以上之三酸甘油酯濃度列為”過高分類”主要是根據大型前瞻性觀察性研究所得到的結論²。雖然如此，三酸甘油酯開始對心臟血管系統造成威脅之確切指數目前仍無法斷定，但有盛行率調查報告指出這指數有可能低於 150mg/dL。^{2,13} 不同診療指引與建議對高三酸甘油酯之分類有稍微不同的定義，但空腹三酸甘油酯濃度分類標準目前以後面兩種版本為主：美國國家膽固醇教育計畫成人治療第三次小組之報告（Third report of the national cholesterol education program, NCEP ATP III）與美國內分泌學會臨床實踐指南（Endocrine Society clinical practice guideline）（表二）。

急性胰臟炎為高三酸甘油酯症臨床上最常見的併發症，^{1,2,8-11,12,14-16} 有 10% 的病例有直接關係¹⁵。因對於三酸甘油酯造成胰臟炎之門檻指數仍無定論，1000mg/dL 以上之血中三酸甘油酯被設定為”高風險指數”，^{1,2,12,15} 但僅有 20% 超過這個數值的病患會產生胰臟炎。¹ 因此，不宜單獨以血中三酸甘油酯濃度辨識病人是否為胰臟炎的高危險群，同時也需將遺傳或其他次要因素納入考量。

表二、高三酸甘油酯血症之臨床診斷條件^{2,12}

NCEP ATP III 2001		The Endocrine society 2012	
Normal	< 150 mg/dL	Normal	< 150 mg/dL
Borderline high TG	150 to 199 mg/dL	Mild HTG	150 to 199 mg/dL
High TG	200 to 499 mg/dL	Moderate HTG	200 to 999 mg/dL
Very high TG	≥ 500 mg/dL	Severe HTG	1000 to 1999 mg/dL
		Very severe HTG	≥ 2000 mg/dL

陸、控制三酸甘油酯的策略

血中三酸甘油酯是否扮演著惡化 CVD 的危險角色仍然不清楚，將數值維持在 150mg/dL 以下是理想的治療目標。^{1,3,11,12} 控制高三酸甘油酯第一步要考量的是發生的原因以及總 CVD 風險評估，而主要目標為達成風險預估結果所建議的 LDL-C 目標值（表三）。^{11,12} 在 LDL-C

目標達成的前提下，NCEP ATP III 建議若血中三酸甘油酯介於 200mg/dL 和 499mg/dL 之間，便需將非高密度脂蛋白膽固醇（non-high-density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C）設為次要治療目標，¹²美國內分泌學會則擴大這範圍至 999mg/dL。Non-HDL-C 值（總膽固醇-HDL-C = VLDL+LDL-C）反映出所有會造成動脈硬化的脂蛋白（atherogenic lipoprotein particles）膽固醇含量。^{1,2,12}VLDL 異常上升常見於高三酸甘油酯血症病患，且如 LDL-C，VLDL 也易導致動脈硬化^{2,12}，因此，LDL-C 與 VLDL 兩者須同時納入 CVD 風險評估及作為次要治療目標。NCEP ATP III 與美國內分泌學會建議當三酸甘油酯指數分別高於 500mg/dL 和 1000mg/dL 時，應優先考量預防胰臟炎發生，次要目標則為降低 CVD 風險。^{2,12}

表三、NCEP ATP III 高三酸甘油酯血症之治療建議¹²

TG, mg/dL	NCEP ATP III 分類	主要治療目標	治療建議
150 - 199	Borderline high	LDL-C 目標	減重，增加活動量
200 - 499	High	LDL-C 目標	減重，增加活動量；考慮藥物治療以達 non-HDL-C 目標值(強化 statin 降膽固醇治療或加入 niacin 或 fibrate 降低 VLDL)
≥ 500	Very high	降低三酸甘油酯 預防胰臟炎產生	極低脂飲食 (fat ≤ 15% of total calories)，減重，增加活動量，降三酸甘油酯藥物治療(niacin, fibrates 或 n-3 fatty acids)

柒、生活型態改變 (therapeutic lifestyle changes)

調整與營養有關之生活習慣可有效降低血中三酸甘油酯，其降低的範圍約為 20-50%。¹ 這些行為包括減輕體重，少食用簡單碳水化合物但增加膳食纖維的攝取，完全從飲食中移除工業生產的反式脂肪酸，限制果糖與飽和脂肪酸（saturated fatty acids, SFA）攝取量，執行地中海飲食模式（Mediterranean-style diet）以及食用源自於海洋中的 omega 3 多元不飽和脂肪酸（omega 3 polyunsaturated fatty acids, omega 3 PUFAs）。^{1,2,8,10}

靜態生活習慣，高 SFA 攝取量，內臟性肥胖（visceral obesity）和胰島素阻抗（insulin resistance）都是高三酸甘油酯血症病患身上會觀察到的現象，而且通常會伴隨著肌肉細胞內脂質的增加，代表著脂肪未被有效利用。^{1,2} 有氧運動能夠促進脂肪氧化，加速骨骼肌內三酸甘油酯的水解反應，確保其能夠被充分利用。^{1,10} 運動最能夠有效降低三酸甘油酯濃度，當其強度為中至高等，三酸甘油酯起始數值高於 150mg/dL 以及攝取的總卡路里減少的狀況下。^{2,16,10,17}

捌、藥物治療

除了 statins 之外，目前可供選擇的降三酸甘油酯藥物有三種：fibrates, niacin 及魚油/n-3 脂肪酸(omega-3 fatty acids or n-3 fatty acids)，而胰臟炎高危險群患者應優先以 fibrates 治療。^{1-2,16} 另外，美國內分泌學會指出當三酸甘油酯介於 200 - 1999mg/dL 時，上述三類藥品均可單

獨或與 HMG-CoA 還原酶抑制劑 (HMG-CoA reductase inhibitors, statins) 合併使用。對於 n-3 fatty acids, NCEP ATPIII 採用較保守之建議, 提到其可當作飲食外的輔助治療, 且最佳使用時機為三酸甘油酯 $\geq 500\text{mg/dL}$, 此也是美國食品藥物管理局 (U.S. Food and Drug Administration, FDA) 核准之適應症。¹⁸⁻²¹

一、Statins

Statins 能降低總 CVD 風險與治療三酸甘油酯中度上升, 屬於混合型高血脂症第一線用藥。於前者病患使用高劑量強效 statins (atorvastatin, rosuvastatin 和 simvastatin) 不但可降低三酸甘油酯約 40%, 也能提升 HDL-C。^{8,11}

二、Fibrates

Fibrates 可活化過氧化物酶體增殖激活受體- α (peroxisome proliferator-activated receptor- α , PPAR- α), 透過轉錄因子調控脂肪與脂蛋白之代謝, 與 PPAR- α 的互動也會動員不同輔因子及調整基因表現, 因此 fibrates 能有效降低 VLDL 三酸甘油酯和增加 LpL 對 TRLs 的代謝^{2,3,8,10,11,16}。Fibrates 降低三酸甘油酯的範圍約在 30-50% 左右, 有時也可促使 HDL 上升, 但其在降低 CVD 風險方面之文獻證據並不一致。² Fibrates 可能會造成輕微的腸胃不適和皮疹但耐受性通常良好, 最值得注意的副作用為肌肉病變, 肝指數上升及膽結石,^{2,8,11,16} 肝病和膽囊疾病為此類藥品之禁忌症。

對腎功能不全患者開立時應謹慎, 需在肌酸酐清除率降低的情況下調整劑量, 因大多數的 fibrates 透過腎臟排泄, 也會導致血清肌酸酐 (serum creatinine, Scr) 可逆性上升。^{2,3,8,11} Gemfibrozil 是當中的例外, 其半衰期不受腎功能影響, 所以適用於慢性腎臟病病患。^{8,22}

三、Niacin

Niacin 主要作用於肝臟及脂肪組織, 抑制 FFAs 從周邊脂肪組織流入肝臟, 之後在肝臟抑制二醯甘油醯基轉移酶-2 (diacylglycerol acyltransferase-2, DGAT-2), 減少 VLDL 釋放, 進而 IDL 與 LDL 也隨著下降。^{3,8,10,11,16} Niacin 同時會刺激肝臟製造載脂 A1 (Apolipoprotein A1, apoA1), 增加 apoA1 與 HDL-C。¹¹ 使用高劑量可降低三酸甘油酯至少 40%, 提升 HDL-C 至少 40%。^{2,8,10,11,12} 潮紅為最常見之副作用, 發生於服藥 15-60 分鐘後, 通常會持續約半小時, 於飯後服藥及在服藥前使用非膜衣錠劑型的 aspirin 可減緩此反應。^{2,14,16} 最嚴重副作用為化學性肝炎, 因此需定期監測肝功能指數。^{2,8,12} 於葡萄糖耐受不良和糖尿病患者使用時也需注意血糖控制。^{2,8,12,16} 此外, niacin 也會阻止尿酸排泄, 誘發或惡化痛風, 除非患者同時接受 allopurinol 治療才能避免此不良反應。² Niacin 禁用於活動性的消化性潰瘍疾病。^{2,8}

四、N-3 fatty acids

N-3 fatty acids 之主要成分是由二十碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid, EPA) 及二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA) 所組成。^{2,8,23} 實證醫學已證實每天使用 3-4g EPA 及 DHA 可降低三酸甘油酯約 20-50%, 而攝取劑量與降低三酸甘油酯的程度呈線性關係,^{2,8,10,11} 但隨著三酸甘油酯的濃度減少, LDL-C 會上升因為 VLDL 會加速轉變為 LDL。^{8,10,23} N-3 fatty acids 確實作用機轉不明, 但可能與 PPARs 之間的互動和 apoB 分泌減少有關聯。^{10,11} 魚油易引起腸胃道副作用, 如: 脹氣、口中難聞的魚腥味、打嗝、消化不良等, 但基本上安全性高, 與其

他藥品間不具臨床意義的交互作用。^{3,8,11}唯一值得注意的是其抗血栓作用可能會增加出血風險，尤其是與 aspirin、clopidogrel 或 warfarin 合併治療時，需特別小心。^{11,18-21,23}雖然具有降低三酸甘油酯之功效，處方級魚油對其他脂蛋白影響並不大，對於高三酸甘油酯血症病患的心血管系統也無顯著保護作用，^{2,3,11,23}因此仍需要更多大型，針對前者病患群所做的研究加以支持及定位其在降血脂治療的角色。²⁴⁻²⁵

表四、降三酸甘油酯藥物總結^{1-3,8-12,14,16,18-22}

降三酸甘油酯藥物	常用劑量	注意事項
Bezafibrate	- 200 mg TID - 400 mg QD (sustained release)	-會導致 Scr 可逆性上升 -需依腎功能調整劑量
Gemfibrozil	- 600 mg BID - 600 mg QD if GFR <60ml/min/1.73m ² - avoid if GFR <15ml/min/1.73m ²	-避免與 statins 併用 -當 baseline Scr > 2mg/dL 時易惡化腎功能，應選擇其他治療藥物 -禁用於嚴重腎功能不全患者
Fenofibrate	Nanocrystal formulation - 145 mg QD Micronized capsules - 200 mg QD with dinner As fenofibric acid - 145 mg QD	-會導致 Scr 可逆性上升 -需依腎功能調整劑量
Niacin	Regular release (Niacor [®]): 3 g daily in 2 to 3 divided doses. ^a Max 6 g daily in 2 to 3 divided doses Sustained release (Slo-Niacin [®]): 250 - 750 mg QD Extended release (Niaspan [®]): initially 500mg QD, max 2 g QD ^b	-可能會增加 statin myopathy 發生風險 -易增加與劑量相關之高血糖風險 (尤其 type 2 糖尿病患者) -肝毒性(長效緩釋劑型)
Icosapent ethyl	(Vascepa [®]) 1 g contains ≥96% EPA: 2 g Q12H	-安全性高，可與 statins 併用 -對魚,貝類過敏者應避免
Omega-3-acid ethyl esters (~1g contains ≥ 900mg of ethyl esters of omega-3 fatty acids)	(Lovaza [®]) 1 g contains EPA~465mg and DHA~375mg; 4 g QD or 2 g BID (Omtryg [®]) 1.2 g contains EPA~465mg and DHA~375mg; 4.8 g QD or 2.4 g BID	-安全性高，可與 statins 併用 -對魚,貝類過敏者應避免 -前三個月治療期間可能會發生心房顫動或撲動症狀復發的情況
Omega 3 carboxylic acids (1g contains ≥ 850mg of omega 3 PUFAs, including DHA and EPA)	(Epanova [®]) 2-4 g QD	-對魚,貝類過敏者應避免

a: ACC/AHA Blood Cholesterol Guideline Recommendations: 起始劑量 100mg TID，視患者耐受性逐漸加量至每日 3 g，分兩到三次服用。¹⁴

b: ACC/AHA Blood Cholesterol Guideline Recommendations: 起始劑量 500mg QD，視患者耐受性於 4 到 8 個禮拜內逐漸加量至 2g QD (劑量至少維持一個禮拜才可增加)。¹⁴

玖、結論

三酸甘油酯在脂肪代謝過程中扮演著關鍵角色，間接加速動脈粥狀硬化且代表 CVD 風險一個重要的生物指標。當數值超過 1000mg/dL，有些家族性三酸甘油酯代謝疾病便容易促使胰臟炎產生，其他則會增加動脈硬化危險性。¹

高三酸甘油酯血症與代謝症候群息息相關，而胰島素阻抗、肥胖症和靜態生活不但會導致三酸甘油酯異常，亦會惡化或演變成其他代謝症候群之危險因子，因此治療原則應著重於改善患者生活型態。^{1,10,11,16}對三酸甘油酯脂蛋白之代謝途徑及高三酸甘油酯造成的影響具備充分知識，有助於了解在糖尿病，脂肪移位疾病與慢性腎臟病患者身上所產生的血脂變化。¹與 LDL-C 相比，在三酸甘油酯或 HDL 數值異常的情況下測量 non-HDL-C，Apo B (出現在

atherogenic lipoprotein particles 表面，可代表 non-HDL-C)，或兩者較能夠估計真實的動脈血管硬化風險。² 若三酸甘油酯或 non-HDL-C 在執行生活型態改變及給予 statins 治療後仍無法維持於理想範圍內，目前多數的血脂治療指引是建議使用降三酸甘油酯藥物。當三酸甘油酯超過 500mg/dL 時，應合併前者藥物與積極生活型態改變以預防胰臟炎發生，而對過去有胰臟炎（因高三酸甘油酯誘發）病史的患者，達到良好控制更是重要。雖然降三酸甘油酯藥物之心血管結果研究產生的結果不一致，但針對大型臨床試驗進行的事後分析 (post hoc analysis) 顯示使用藥物治療高三酸甘油酯血症，致動脈粥樣化的血脂異常 (atherogenic dyslipidemia) 和代謝症候群具有臨床益處。³ 目前仍待更多大型，長期及完整的研究結果（以符合高三酸甘油酯血症定義之患者為研究對象）進一步確認這些好處。²⁻³

拾、參考資料

1. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123:2292-2333.
2. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2969-89.
3. Toth PP. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag* 2016;12:171-83.
4. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10158 incident cases among 262525 participants in 29 western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450-58.
5. Miller M. Is hypertriglyceridemia an independent risk factor for coronary heart disease? The epidemiological evidence. *Eur Heart J* 1998;19:H18-22.
6. Assmann G, Schute H, Funke H et al. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary heart disease. *Eur Heart J* 1998;19:M8-M14.
7. Budoff M. Triglycerides and triglyceride-rich lipoproteins in the causal pathway of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2016;118:138-45.
8. Sweeney ME. Emedicine (Medscape): hypertriglyceridemia. Available at <http://emedicine.medscape.com/article/126568-overview>. Accessed Feb 2017.
9. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014;384(9943):626-35.
10. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32:1345-61.
11. The task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). 2016 ESC/EAS guidelines for management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.
12. National Cholesterol Education Program (U.S.). Expert Panel on Detection, Evaluation, and

- Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Final Report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
13. Heiss G, Tamir I, Davis CE et al. Lipoprotein-cholesterol distributions in selected North American populations: the lipid research clinics program prevalence study. *Circulation* 1980;61:302-15.
 14. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;129:S1-S45.
 15. Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:497-504.
 16. Rosenson RS, Kastelein J. UpToDate: Hypertriglyceridemia. Available at https://autorpa.tpech.gov.tw:2298/contents/hypertriglyceridemia?source=search_result&search=hypertriglyceridemia&selectedTitle=1~150 . Accessed Feb 2017.
 17. Durstine JL, Grandjean PW, Cox CA et al. Lipids, lipoproteins and exercise. *J Cardiopulm Rehabil* 2002;22:385-98.
 18. LOVAZA® [package insert]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; 2013.
 19. VASCEPA® [package insert]. Bedminster, NJ: Amarin Pharma Inc.; 2015.
 20. OMTRYG® [package insert]. Arlington, VA: Trygg Pharma, Inc.; 2014.
 21. EPANOVA® [package insert]. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2014.
 22. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am K Kidney Dis* 2002;39(Supp 1):S1-266.
 23. 鍾明城, 林盈利, 林益卿。高血脂的治療—魚油。家庭醫學與基層醫療 2014;29(3):58-64。
 24. ClinicalTrials.gov. Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk Reduction With Epanova in High CV Risk Patients With Hypertriglyceridemia (STRENGTH). NCT02104817. Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02104817>. Accessed Feb 27, 2017.
 25. ClinicalTrials.gov. A Study of AMR101 to Evaluate Its Ability To Reduce Cardiovascular Events in High Risk Patients With Hypertriglyceridemia and On Statin: The Primary Objective is to Evaluate the Effect of 4g/Day AMR101 for Preventing the Occurrence of a First Major Cardiovascular Event (REDUCE-IT). NCT1492361. Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01492361>. Accessed 27 Feb 2017.

Relvar Ellipta 潤娃易利達吸入劑核准用於氣喘新療效

撰稿：董憶萱藥師；校稿：張師菩、朱婉兒藥師

壹、前言

氣喘是一種呼吸道慢性發炎性疾病，症狀包括由急性支氣管收縮造成之呼吸困難、咳嗽、胸悶、喘鳴及呼吸急促等。慢性阻塞性肺病（chronic obstructive pulmonary disease, COPD）為慢性且不可逆的疾病，其特徵為持續的肺臟氣流受阻，明顯的表現為長期咳嗽有痰和呼吸困難。慢性阻塞性肺病及氣喘常使用吸入劑治療，Relvar Ellipta 是吸入性類固醇（inhaled corticosteroid, ICS）/長效 β_2 作用劑（long-acting β -agonist, LABA）的複方乾粉吸入劑，成分為 fluticasone furoate/ vilanterol，而以往常用的 LABA/ ICS 複方製劑成分有 salmeterol/ fluticasone 及 formoterol/ budesonide，Relvar Ellipta 提供了一個新的組合選擇。

在 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD（GOLD）指引中，⁵LABA/ ICS 用來併用長效蕁毒鹼性拮抗劑（long-acting muscarinic antagonist, LAMA），LAMA/LABA 仍治療不佳的 COPD 患者。在 2017 Global Initiative for Asthma（GINA）將氣喘治療分為五階，⁴指引中將 LABA/ ICS 列在第三階治療。過去對於 LABA 在治療氣喘的安全性和適當性有疑慮，但在 2016 的研究中發現 LABA 有沒有併用 ICS 才是影響氣喘治療的關鍵（見臨床療效與安全性試驗），⁶台灣則於今年 2 月由衛福部核准 Relvar Ellipta 治療氣喘的新適應症²。

貳、藥物介紹¹

一、劑型與含量規格

Relvar Ellipta 為乾粉吸入劑，有兩種劑量規格。Relvar Ellipta 92/22：每次吸入單劑可提供 fluticasone furoate 92 mcg 及 vilanterol 22 mcg 的遞送劑量，相當於吸入器內 fluticasone furoate 100 mcg 及 vilanterol 25 mcg 之調配劑量。Relvar Ellipta 184/22：每次吸入單劑可提供 fluticasone furoate 184 mcg 及 vilanterol 22 mcg 的遞送劑量，相當於吸入器內 fluticasone furoate 200 mcg 及 vilanterol 25 mcg 之調配劑量。

二、適應症

Relvar Ellipta 的適應症有慢性阻塞性肺病的維持治療，適用於慢性阻塞性肺病患者之氣道阻塞症狀的維持治療，也適用於降低有惡化病史患者之 COPD 惡化。

另一個適應症為氣喘的治療，Relvar Ellipta 適用於使用 LABA/ ICS 合併治療的 18 歲及以上氣喘患者。針對使用低劑量或中劑量 ICS 時，氣喘即可充分獲得控制的患者，請勿使用 Relvar Ellipta。

治療氣喘時，Relvar Ellipta 只能用在長期氣喘控制藥物時，病情控制不佳的患者、疾病嚴重度較高、或明顯有必要開始接受一種吸入性皮質類固醇，和一種 LABA 之治療的患者。達成並維持氣喘控制狀態後，應定期評估患者，並於維持氣喘控制狀態的條件下，在可行時調降治療強度（如停用 Relvar Ellipta），同時應以長期氣喘控制藥物（例如吸入性皮質類固醇）作為患者的維持用藥。

三、作用機制

Relvar Ellipta 含有 fluticasone furoate 及 vilanterol 兩種成分。Fluticasone furoate 為一種合成的三氟化皮質類固醇，具有抗發炎的作用。Vilanterol 則是一種長效 β_2 作用劑，其作用在細胞內腺核苷酸環化酶 (adenylate cyclase)，此酵素可催化腺苷三磷酸 (ATP) 轉化成 3'-5'環腺苷單磷酸 (cAMP) 的作用，使 cAMP 濃度升高，產生支氣管平滑肌擴張的效果，並抑制細胞肥大細胞中釋出許多物質，如組織胺、白三烯素 (leukotriene)。

四、用法用量

Relvar Ellipta 應每天於相同時間投藥，每 24 小時內最多使用一次。對老年患者、腎功能受損患者、或中度肝功能受損患者，都不須調整劑量。治療慢性阻塞性肺病最大建議劑量為 Relvar Ellipta 92/22 mcg，每天吸入一次。若為治療氣喘，建議起始劑量是 Relvar Ellipta 92/22 mcg 或 Relvar Ellipta 184/22 mcg，每次吸入一單位劑量，每天一次。最大建議劑量為 Relvar Ellipta 184/22 mcg，每次吸入一單位劑量，每天一次。起始劑量應取決於患者的氣喘嚴重度。如果在兩次用藥之間出現氣喘症狀，應使用吸入性短效型 β_2 腎上腺素作用劑，以獲得立即的緩解效果。

五、注意事項

Relvar Ellipta 並不適用於緩解急性支氣管痙攣，僅可經口吸入。吸入之後應用水漱口，且不可吞下，以降低發生口咽念珠菌病的風險。使用 Relvar Ellipta 的患者不可再使用額外的 LABA。不可使用於有嚴重乳蛋白過敏問題，或已證實對 fluticasone furoate、vilanterol、或本品之任何賦形劑過敏的患者。本藥含有皮質類固醇，使用全身性與局部性皮質類固醇，可能會導致白色念珠菌感染、COPD 患者發生肺炎的風險升高、免疫抑制、腎上腺皮質功能亢進、與腎上腺抑制、骨質密度降低的風險升高。Relvar Ellipta 不建議使用於兒童及青少年 (17 歲以下)，兒童的相關安全性及療效尚未確立。

六、藥物交互作用

若與細胞色素 P450 3A4 (CYP3A4) 抑制劑合併投予，可能會與 vilanterol 藥物競爭代謝造成藥物濃度過高。與單胺氧化酶抑制劑 (MAOI) 與三環抗憂鬱劑合併使用，則可能會抑制這些藥品代謝，使其造成神經傳導物質濃度增加，導致心室性心律不整。 β 腎上腺素受體阻斷劑不僅會阻斷 β_2 作用劑的肺部作用，也可能會促使 COPD 或氣喘患者，發生嚴重的支氣管痙攣。但是在某些情況下，這些患者除了使用 β 腎上腺素阻斷劑之外，可能沒有適當的替代藥物，此時可考慮具心臟選擇性的 β 阻斷劑，但使用這些藥物時仍應謹慎。非保鉀利尿劑 (如 loop 類或 thiazide 類利尿劑) 與 β 作用劑併用，可能造成的心電圖變化或低血鉀現象。

參、臨床療效與安全性試驗

臨床療效部分，對於氣喘及 COPD 皆有試驗研究，^{7,8} 本篇以 TFDA 核准的新療效氣喘，舉出一篇在 2016 年發表的 *Allergy Asthma Proc.* 相關臨床試驗。⁷

在一個隨機、雙盲、安慰劑控制、多中心的 phase III 12 週試驗中，研究使用 fluticasone furoate/ vilanterol (FF/ VI) 100/ 25 µg 一天一次，對照安慰劑的亞洲氣喘患者 (≥12 歲)，共收案了 307 位病患。

試驗結果 FF/ VI 100/ 25 µg 對照安慰劑顯著的改善晚上的尖峰呼氣流速 51.0 L/min (95% CI, 42.2-59.7 L/min)。次要指標 (secondary end points) 也有顯著的改善，24 小時無急救百分比 (percentage rescue-free 24-hour periods) 21.8% [95% CI, 14.6-29.1%]; 早上的尖峰呼氣流速 52.9 L/min [95% CI, 44.2-61.6 L/min]; 24 小時無症狀百分比 (percentage symptom-free 24-hour periods) 15.8% [95% CI, 9.4-22.3%]; 氣喘生活品質調查表 (Asthma Quality of Life Questionnaire score) 0.52 [95% CI, 0.28, 0.75]。

安全性的部分，過去 LABA 在治療氣喘的安全性和適當性有疑慮，曾有臨床研究結果表示使用 LABA 會增加氣喘死亡的潛在風險。⁹ 不過，在 2016 年 NEJM 的 Serious Asthma Events with Fluticasone plus Salmeterol versus Fluticasone Alone (AUSTRI) clinical Trials 有了不同的結論。⁶

AUSTRI 是一個多中心、隨機分派、雙盲試驗，收案對象為 12 歲以上氣喘患者，分配 fluticasone/ salmeterol 及單用 fluticasone 兩組進行 26 週的試驗。所有患者在過去一年有因嚴重氣喘發作入院治療，患者如果患有不穩定或危及生命的氣喘病史，就被排除在試驗之外。試驗共收案 11,679 位病患，其中 67 位患者有 74 件嚴重氣喘相關事件，36 件是 fluticasone-salmeterol 組的 34 位病患，38 件是單用 fluticasone 組的 33 位病患，HR (hazard ratio) 為 1.03 (95% CI, 0.64 to 1.66)，兩組為非劣效性 (P=0.003)，期間沒有氣喘導致的死亡，2 位單用 fluticasone 的患者發生氣喘相關的氣管內插管。Fluticasone-salmeterol 組共有 5,834 位，其中有 480 位 (8%) 發生至少一次嚴重氣喘惡化，單用 fluticasone 組共 5845 位，有 597 位 (10%) 發生至少一次嚴重氣喘惡化。合併使用 fluticasone-salmeterol 的組別相較於單用 fluticasone 組發生嚴重氣喘發作風險顯著降低 21% (P<0.001; OR, 0.79; 95% CI, 0.70 to 0.89)。

AUSTRI 研究結果顯示，相較於只用 ICS，合併使用 LABA/ ICS，不但不會顯著增加氣喘死亡風險，且嚴重氣喘發作風險降低 21%。LABA 增加的氣喘死亡疑似與沒有使用 ICS 有關。

肆、結論

Relvar Ellipta 除了運用在 COPD 的治療，從 AUSTRI 研究結果顯示，LABA 增加的氣喘死亡疑似與沒有使用 ICS 有關，稍微緩解了含有 LABA 成分藥品用於氣喘治療的疑慮。在 2017 年 5 月 GSK 更新的 Relvar Ellipta 資料中，適應症氣喘部分為 12 歲以上氣喘治療，¹⁰ 而 TFDA 核准的新療效為治療適合使用 LABA/ ICS 合併治療的 18 歲及以上氣喘患者。³ 國內仿單仍有警示 LABA 導致的氣喘相關死亡，因此用 Relvar Ellipta 治療氣喘，還是需要多注意及觀察後續變化。

伍、參考資料

1. Relvar Ellipta 潤娃易利達吸入劑仿單。
2. UpToDate
3. 衛生福利部食品藥物管理署 106 年新藥核准清單。 Available at <http://www.fda.gov.tw/> Accessed 06/2017.
4. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017. Available at <http://ginasthma.org/> Accessed 06/2017.
5. 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD (GOLD) . Available at <http://goldcopd.org/> Accessed 06/2017.
6. Stempel DA, Raphiou IH, Kral KM et al. Serious Asthma Events with Fluticasone plus Salmeterol versus Fluticasone Alone. N Engl J Med 2016; 374:1822-1830.
7. Jiangtao L, Huaping T, Ping C, et al. Efficacy and safety evaluation of once-daily fluticasone furoate/vilanterol in Asian patients with asthma uncontrolled on a low- to mid-strength inhaled corticosteroid or low-dose inhaled corticosteroid/long-acting beta2-agonist. Allergy Asthma Proc. 2016 ;37(4):302-10.
8. Thomas MS, Atsushi N, Catherine A, et al. A randomized, phase III trial of once-daily fluticasone furoate/vilanterol 100/25 µg versus once-daily vilanterol 25 µg to evaluate the contribution on lung function of fluticasone furoate in the combination in patients with COPD. Respir Med. 2017; 123:8-17.
9. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, et al. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. Chest. 2006 ;129(5):1393.
10. Patient information leaflet: Relvar Ellipta 92 micrograms/22 micrograms inhalation powder, pre-dispensed. Available at <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28496> Accessed 06/2017.

藥物安全資訊

撰稿：郭奕宏藥師 校稿：梁雅惠主任

含 Chlorhexidine gluconate 成分之皮膚殺菌劑可能發生罕見但嚴重的過敏反應

美國食品藥物管理局警示，含 chlorhexidine gluconate 之皮膚殺菌產品已經被報導可能發生罕見但嚴重的過敏反應。此產品嚴重過敏反應雖然罕見，然而近幾年案例不斷增加，因此他們要求含 chlorhexidine gluconate 之皮膚殺菌產品的製造商，必須在藥品仿單上標示可能產生此風險的警語。目前被用於治療牙齦疾病，含 chlorhexidine gluconate 之漱口水和口腔清潔錠的處方已經於產品上標示有可能發生嚴重過敏反應。

一、背景

Chlorhexidine gluconate 為非處方藥產品，用於皮膚手術前或注射前之清潔劑，用於減少可能造成皮膚感染之潛在細菌，這些產品有不同劑型，例如溶液、沖洗液、海綿、棉花棒。Chlorhexidine gluconate 也可作為漱口水，用於治療牙齦炎，或作為可吸收的凝膠碎片（oral chip）用於治療牙周病。在 1988 年，美國食品藥物管理局提出一個公共衛生警語：提醒醫療人員在使用含 chlorhexidine gluconate 的醫療產品時可能產生嚴重過敏反應的風險。

美國食品藥物管理局發現有 52 個案例，在皮膚上使用含 chlorhexidine gluconate 產品，產生過敏性休克的嚴重過敏反應。從 1969 年 1 月到 2015 年 6 月初，美國食品藥物管理局共收集到了 43 個案例，其中有超過一半以上的案例皆在 2010 年以後被通報。這個數字僅為通報到美國食品藥物管理局，所以可能仍有其他案例未被通報。這類嚴重的過敏反應案例可能需要送往急診或住院，以接受藥物或其他的醫療處置。這些過敏反應目前已經造成兩個死亡案例，另外 8 個過敏性休克的案例也發表於 1971 年到 2015 年的醫學文獻中，而 1 個案例則在 2004 年到 2013 年之間的 National Electronic Injury Surveillance System-Cooperative Adverse Drug Event Surveillance (NEISS-CADES) database 被發現。

因此，病人或醫療人員若發現使用含 chlorhexidine gluconate 成分的產品，產生藥物不良反應，應盡快向醫療人員或衛生署通報。

二、病人應注意事項

1. 病人若發生嚴重過敏反應時應立即停止使用本藥，並且立刻就醫。這些反應可能在接觸數分鐘之內發生。
2. 呼吸困難或有喘鳴聲、面部腫脹和蕁麻疹等症狀發生時，可能迅速進展成更嚴重的症狀，例如：嚴重皮疹或休克（休克是當身體血流量不足時而威脅生命的一個狀況）。

三、醫療人員應注意事項：

1. 推薦或開立含 chlorhexidine gluconate 之產品前，應該詢問病人是否曾對任何抗菌劑過敏。
2. 應告知病人若使用此類產品後有過敏反應的症狀時，需立刻就醫。
3. 若有懷疑或證實對含 chlorhexidine gluconate 之產品過敏，可考慮換成其他成分之抗菌劑，例如優碘、酒精、benzalkonium chloride、或 parachlorometaxyleneol (PCMX)。

四、本院院內含有 Chlorhexidine gluconate 之皮膚殺菌藥品

醫令代碼	商品名	成分/含量	中文名
TEASY2	Easy Antiseptic Liquid 2% 200ml	Chlorhexidine 2%+ Alcohol 75% 200ml	克菌寧殺菌液
TANTI3	Antigerm 4% Solution	Chlorhexidine gluconate 40mg/mL (每瓶 5,000ml 以下) 【含皂】	抑平菌殺菌液
TSTER1	Steridal Solution	Chlorhexidine 0.5% + Isopropyl Alcohol 70% 500ml soln.	使得利達殺菌液

貳、資料來源

1. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about rare but serious allergic reactions with the skin antiseptic chlorhexidine gluconate. Available at <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm530975.htm>