



# 臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：梁雅惠

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：葉馨智

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

109 年 3 月第 180 期

## 本期專題

1. 淺談 2019 年 GINA 氣喘藥物治療指引更新建議
2. 藥物安全資訊：Clozapine 引起嚴重的腸道併發症

## 淺談 2019 年 GINA 氣喘藥物治療指引更新建議

撰稿：陳如慧藥師；校稿：葉馨智藥師

### 壹、前言

全球氣喘創議組織（Global Initiative for Asthma, GINA）是世界衛生組織（World Health Organization, WHO）及美國國家衛生院（National Institute of Health, NIH）邀集各國專家學者所共同組成之組織。GINA 以討論及研究氣喘防治相關議題為主軸，訂定氣喘預防與治療標準，建立「氣喘診療指引」供各國參考。「氣喘診療指引」是依照氣喘嚴重程度，以階梯式循序增加或減少藥物做為治療原則，同時提供氣喘的自我照護、正確用藥技巧等，藉以達到適當的治療及防治措施，減少氣喘造成個人及國家的負荷。

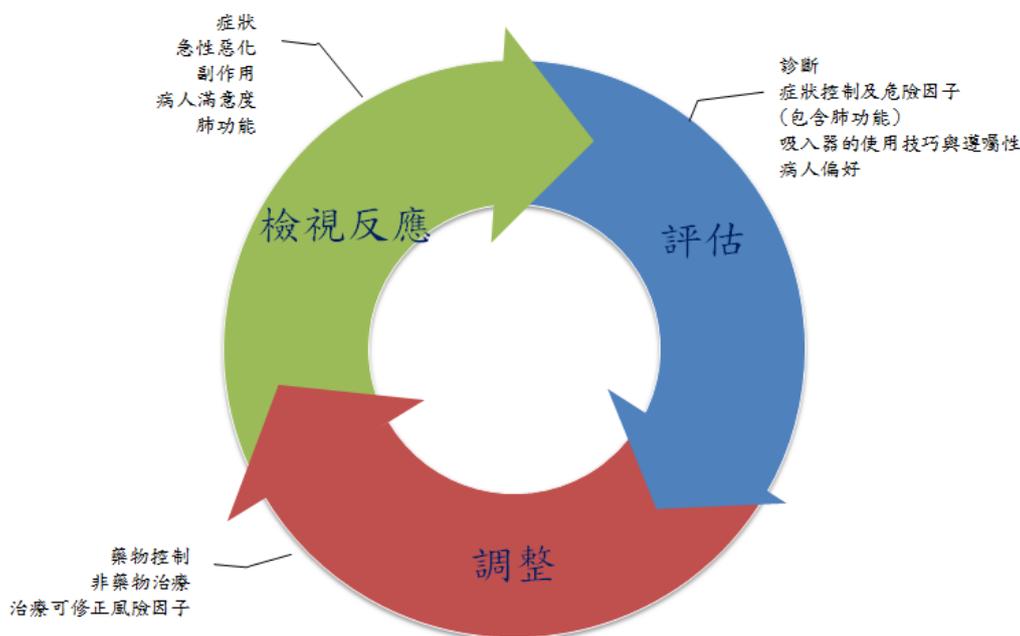
依據國民健康署 2013 年的國民健康訪問調查<sup>1</sup>，分析國人經診斷在 12 至 64 歲患有氣喘的比率為 4.7%，而 65 歲以上的比率升高為 6.5%。當年齡再細分層為 12-17 歲（8.8%）、18-24 歲（7.1%）、25-39 歲（5.1%）及 40-64 歲（2.9%），顯示隨著年齡增加而逐漸降低。結果中發現國人氣喘年齡族群有兩個高峰趨勢（12-24 歲及 65 歲以上），是照護上不容忽略的議題。

本篇主要針對氣喘之治療藥物，探討 2019 年 GINA 治療指引（成人及 5 歲以上孩童）之建議內容，提供符合現況的臨床藥物選擇。

## 貳、氣喘定義<sup>2</sup>

氣喘疾病是一種呼吸道的慢性發炎及反覆發作的氣流阻滯病變，主要造成氣流阻滯病變的因素有急性支氣管收縮、氣道壁腫脹、慢性黏液栓塞及氣道壁變形，引發咳嗽、胸悶、呼吸困難、急促，及呼吸發出喘鳴聲，其他與氣喘相關的合併症狀包含鼻炎、鼻竇炎及異位性皮膚炎等。

過去，氣喘的嚴重度以輕度間歇性、輕度持續性、中度持續性、及重度持續性分成四類。由於氣喘的嚴重度有可能因接受治療後而改變，因此將症狀控制的好壞（區分控制良好、部分控制、控制不佳），以及未來危險因子兩大部份，溶入評估、調整及檢視反應處置循環（圖一），提供個人化的氣喘處置。



圖一、氣喘處置循環<sup>3</sup>

## 參、藥物治療

### 一、藥物分類

治療氣喘藥物分為兩大類，分別是控制型及緩解型藥物。控制型屬預防性的保養藥物，用於維持治療，主要為降低支氣管黏膜之炎症反應，又稱抗發炎藥物，必須長期每日使用。緩解型屬急救藥物，用於緩解治療，主要為支氣管擴張劑，可減輕平滑肌在發炎反應出現的攣縮現象（表一）。

表一：氣喘藥物分類<sup>3,4</sup>

分類	藥物種類	藥物選擇目的	副作用
控制型藥物	<b>吸入型類固醇 (inhaled corticosteroids, ICS) :</b> beclometasone, budesonide, ciclesonide, fluticasone propionate, fluticasone furoate, mometasone, triamcinolone  *吸入型類固醇為主要用藥，其劑量詳列表三。	對持續性氣喘最有效的抗發炎藥。可緩解病情，改善肺功能和生活品質，減少氣喘急性惡化發生，相關住院和死亡的風險。依照個別藥物的效價和生體利用率的差異而有所不同，但仍屬最有效益者。	1.口咽念珠菌感染和發音障礙；定量噴霧吸入劑加上吸藥輔助器的使用，以及使用後漱口，可以減低局部的副作用。 2.高劑量 ICS 會增加全身副作用的風險。例如：骨質疏鬆，白內障和青光眼。
	<b>結合吸入型類固醇和長效乙二型交感神經興奮劑 (long acting <math>\beta_2</math>-agonists, LABA) :</b> ICS/LABA beclometasone/formoterol, budesonide/formoterol, fluticasone furoate/vilanterol, fluticasone propionate/salmeterol, mometasone/formoterol	當單獨使用低劑量 ICS 無法達到氣喘的理想控制時，結合 LABA 使用，比起 ICS 加倍劑量的治療更可以改善症狀和肺功能，及減少急性氣喘惡化。目前藥物組合，有 ICS/LABA 合併 SABA 當作緩解治療，或低劑量的 beclometasone 或 budesonide 和 formoterol 合併。	LABA 可能會造成心搏過速，頭痛或心絞痛等不適症狀。最新治療建議指出，LABA 及 ICS 合併使用是安全的，單獨使用 LABA 可能和一些不良反應的風險增加有關。
	<b>白三烯調節劑 (leukotriene receptor antagonists, LTRA) :</b> montelukast, pranlukast, zafirlukast, zileuton	控制藥物的選擇之一，特別是用在孩童。單獨使用 LTRA 比低劑量 ICS 效果差，若 LTRA 合併 ICS 一起使用也比 ICS/LABA 效果差。	副作用少。使用 zileuton 或 zafirlukast 可能會造成肝功能上升。
	<b>Chromones (定量噴霧吸入器或乾粉吸入器) :</b> sodium cromoglycate nedocromil sodium	對於長期氣喘治療及抗發炎效果較不佳，比低劑量 ICS 效果差。	咳嗽和喉嚨不適，但較少見。
升階的控制型藥物	<b>長效型抗膽鹼藥物 :</b> Tiotropium, 霧狀吸入劑， $\geq 6$ 歲	對於已經使用 ICS 或合併使用 LABA 有氣喘發作病史的病人亦可治療。	副作用少，包含口乾症。
	<b>Anti-IgE (抗過敏免疫球蛋白 E 抗體) :</b> omalizumab	使用 ICS/LAB 治療，仍無法控制的嚴重持續性過敏性氣喘病患的治療選擇。	常見且輕微的不良反應為注射處的局部反應，例如：疼痛及發紅；少見為過敏性休克。
	<b>Anti-IL5 (抗白細胞介素 5) /anti-IL5R (抗白細胞介素 5 接收器) :</b> Mepolizumab, reslizumab, benralizumab	嗜酸性白血球的嚴重氣喘，且使用 ICS/LABA 仍舊控制不良時使用。	頭痛、注射部位有反應，例如：疼痛、紅斑。
	<b>Anti-IL4R (抗白細胞介素 4 接受器) :</b> dupilumab	本藥亦可用於併有中度到嚴重的異位性皮膚炎的氣喘個案。	常見為注射部位有反應，例如：紅腫；4%-13%發生嗜伊紅性血球增加。
	<b>系統性類固醇 (包含口服錠劑、懸浮液或肌肉或靜脈注射) :</b> prednisolone,	短期治療 (通常成人是 5-7 天)，治療嚴重急性氣喘發作，治療後 4-6 小時即有效果發生。較常建議以口服類固醇治療	短期使用副作用包括睡眠紊亂，胃食道逆流，食慾增加，高血糖、情緒改變。長期使用因為顯著的全身副

分類	藥物種類	藥物選擇目的	副作用
	methylprednisolone, hydrocortisone	(oral corticosteroids, OCS)，對於預防復發，效果同肌肉或靜脈注射。 如果治療已經持續超過 2 週，藥物需要減量，對於一些嚴重氣喘的病患，需長期口服類固醇治療。	作用，包括白內障、青光眼、高血壓，糖尿病，骨質疏鬆、腎上腺功能抑制，病患應該要評估骨質疏鬆的風險而採取適當治療。
緩解型藥物	短效吸入乙二型交感神經興奮劑 (short acting $\beta_2$ -agonists; SABA) (定量噴霧吸入器或乾粉吸入器和罕見的吸入或注射的溶液)： salbutamol terbutaline	1.SABA 應該只有在需要時，以最低的劑量來做使用。 2.快速緩解為急性惡化的氣喘症狀及支氣管收縮，也可作為預防運動所導致的支氣管收縮。	震顫和心搏過速是初次使用常見副作用，但對於副作用的耐受度很快就會產生。過度使用或對藥物反應不良代表氣喘控制不佳。
	低劑量吸入型類固醇/支氣管擴張劑 ICS/ formoterol： beclomethasone-formoterol budesonide-formoterol	做為緩解或維持性治療。相較於需要時合併使用的 SABA，本藥安全性較高。	同上。
	短效抗膽鹼藥物(定量噴霧吸入器或乾粉吸入器)： ipratropiumbromide oxitropium bromide	長期使用：和 SABA 比較，ipratropium 是效果比較差的緩解藥物，做為急性氣喘的短效使用。吸入性 ipratropium，加上 SABA 可減低住院的風險。	口乾及苦味。

## 二、階梯式藥物治療<sup>3,5</sup>

氣喘的階梯式療法分為第一至第五階 (Step1-5) (表二)，依病人現階段的氣喘控制程度及使用藥物來決定藥物的選擇，及吸入型類固醇劑量範圍 (表三)。氣喘治療以越低階、潛在副作用越小及病人花費越少為原則，倘目前的治療控制不佳，應升階直到控制良好；若控制良好持續至少三個月，治療即可降階，此時吸入性類固醇可減少 25-50% 劑量。

新的指引建議所有成人及青少年氣喘患者，在治療分階 Step 1 輕度氣喘即開始接受依症狀開立處方藥物，或每天使用低劑量吸入性類固醇 (inhaled corticosteroids, ICS)，以減少嚴重氣喘發作頻率。治療目標為降低嚴重氣喘發作及死亡的機率，避免病人在疾病初期時，就形成依賴 SABA 的習慣。對於 ICS 控制型藥物治療的更新建議內容，包含以下：

1. 對於輕度氣喘，應根據需求給予低劑量 ICS / formoterol，或以 ICS 與 SABA 合併使用。
2. 每日使用低劑量 ICS 或 ICS/LABA，根據需求再加上 SABA。
3. 維持及緩解的治療，可使用低劑量 budesonide / formoterol，或低劑量 beclomethasone / formoterol。

表二：階梯式藥物治療<sup>3</sup>

藥物種類 \ 分階	Step 1	Step 2	Step 3 <sup>***</sup>	Step 4	Step 5
首選控制藥物 (Controller)	需要時低劑量 ICS/ formoterol*	每日低劑量 ICS, 或需要時 ICS/ formoterol*	低劑量 ICS/LABA	中劑量 ICS/LABA	高劑量 ICS/LABA 考慮增加治療 +tiotropium, anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R
其他控制藥物/ 升階選項	低劑量 ICS 與 SABA 合併使 用	LTRA, 或低劑 量 ICS 與 SABA 合併使用	中劑量 ICS, 或低劑量 ICS/LTRA	高劑量 ICS, 或 +tiotropium , 或+LTRA	+低劑量 OCS, 並 監測其副作用
首選緩解藥物 (Reliever)	需要時低劑量 ICS/formoterol*		需要時低劑量 ICS/formoterol**		
其他緩解藥物	需要時 SABA				

\*適應症外用藥 (Off-label): budesonide-formoterol。

\*\*低劑量 budesonide 或 beclometasone 與 formoterol 可做為維持及緩解治療。

\*\*\* 6-11 歲: Step 3, 以低劑量 ICS-LABA 或中劑量 ICS 治療。

表三：吸入型類固醇劑量<sup>3</sup>

藥物	每日劑量 (mcg)		
	低劑量	中劑量	高劑量
<b>成人和青少年</b>			
Beclometasone dipropionate (CFC)	200-500	>500-1000	>1000
Beclometasone dipropionate (HFA)	100-200	>200-400	>400
Budesonide (DPI)	200-400	>400-800	>800
Ciclesonide (HFA)	80-160	>160-320	>320
Fluticasone furonate (DPI)	100	NA	200
Fluticasone dipropionate (DPI)	100-250	>250-500	>500
Fluticasone dipropionate (HFA)	100-250	>250-500	>500
Mometasone furonate	110-220	>220-440	>440
Triamcinolone acetonide	400-1000	>1000-2000	>2000
<b>6-11 歲孩童</b>			
Beclometasone dipropionate (CFC)	100-200	>200-400	>400
Beclometasone dipropionate (HFA)	50-100	>100-200	>200
Budesonide (DPI)	100-200	>200-400	>400
Budesonide (nebulizer)	250-500	>500-1000	>1000
Ciclesonide (HFA)	80	>80-160	>160
Fluticasone propionate (DPI)	100-200	>200-400	>400
Fluticasone propionate (HFA)	100-200	>200-500	>500
Mometasone furonate	110	≥220-<440	≥440
Triamcinolone acetonide	400-800	>800-1200	>1200

DPI: dry powder inhaler 乾粉吸入劑

CFC: chlorofluorocarbon propellant、HFA: hydrofluoroalkane propellant；Metered Dose Inhaler (MDI) 定量噴霧液之推進劑

## 肆、結論

歷經 30 年全球氣喘的管理經驗，2019 年的 GINA 指引，基於安全性考量，目前不再建議單獨使用 SABA，首選緩解藥物已不再是 SABA，僅使用 SABA 雖然可立即改善症狀，但無法預防病人急性發作，常規或頻繁使用 SABA，會增加氣喘急性發作頻率。

另外，目前建議所有成人及青少年氣喘患者，在治療分階 Step1 輕度氣喘即開始接受依症狀開立處方藥物，首選控制藥物改為需要時低劑量 ICS/ formoterol，或每天使用低劑量 ICS，以減少嚴重氣喘發作頻率。指引建議包含被認為是輕微氣喘的患者，皆以降低嚴重氣喘發作及死亡的機率為治療目標，並避免病人在疾病初期時，就形成依賴 SABA 的習慣。

GINA 指引是為協助提供醫療人員最新及高品質的照護依據，治療過程仍需要參考臨床經驗及建議，並考量病人的症狀及需求，不斷檢討並確立是否修正治療策略，以達到建立指引的最終目的。

## 伍、參考文獻

1. 衛生福利部國民健康署。2013 年「國民健康訪問調查」結果報告。Available at <http://nhis.nhri.org.tw/2013download.html> Accessed 02/2020.
2. 黃立心、余泰昌。氣喘診療指引。台北：台灣氣喘衛教學會，2007:1-2。
3. Global Initiative for Asthma (GINA) . Pocket Guide For Asthma Management and Prevention (for Adults and Children Older than 5 Years) Updated 2019. Available at <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-2019-main-Pocket-Guide-wms.pdf> Accessed 02/2020.
4. 徐世達。青少年與成人困難治療和嚴重氣喘 2019 GINA 診療指引。Available at [http://www.asthma-edu.org.tw/member1\\_b.aspx?itemID=20190506155329](http://www.asthma-edu.org.tw/member1_b.aspx?itemID=20190506155329) Accessed 02/2020.
5. Global Initiative for Asthma (GINA) . Pocket Guide For Asthma Management and Prevention (for Adults and Children Older than 5 Years) Updated 2018. Available at [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/03/wms-GINA-main-pocket-guide\\_2018-v1.0.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/03/wms-GINA-main-pocket-guide_2018-v1.0.pdf) Accessed 02/2020.

## 藥物安全資訊

### Clozapine 引起嚴重的腸道併發症

撰稿：胡瑞珉藥師；校稿：陳佩君藥師

#### 壹、背景

Clozapine 屬於第二線的非典型抗精神病藥物，對於多巴胺（dopamine）受體 D1、D2、D3 及 D5 只有微弱的阻斷作用，但對 D4 及抗甲型腎上腺素、抗膽鹼、抗組織胺等作用，皆顯示有強大的親和力或效果。Clozapine 可產生快速且顯著的鎮靜作用，衛生福利部食品藥物管理署核准本藥用於治療其他藥物治療失效的思覺失調症病患、降低思覺失調症或情感性分裂症的復發性自殺行為及帕金森氏症期間的精神疾病<sup>1</sup>。

#### 貳、Clozaril 引起的便秘可能發展為嚴重的腸道併發症<sup>2</sup>

美國食品藥物管理局（Food and Drug Administration, FDA）回顧 2006 年至 2016 年期間，10 例確定由 clozapine 引起之便秘進展為嚴重腸道問題，導致住院、手術或死亡的案例。這些嚴重腸道問題包括腸壁壞死（壞死性結腸炎）、腸血流阻塞（腸缺血）、部分腸壞死（腸壞死）、腹脹導致腸梗阻（腸扭轉）。醫療專業人員在給病人使用 clozapine 之前應評估腸道功能，並避免將 clozapine 與其他抗膽鹼能藥物合用，因為這可能導致胃腸蠕動減緩症（gastrointestinal hypomotility）。治療者應提醒患者便秘的風險，需要補充足夠的水分，以防止便秘危及生命的腸道問題。

FDA 要求在所有 clozapine 的處方資訊中增加新警語：思覺失調症之治療藥物氣氮平（Clozaril, Fazaclo ODT, Versacloz）引起的便秘可能發展為嚴重的腸道問題，損害大多數患者的腸功能，產生的影響範圍從便秘（常見）到完全腸梗阻，麻痹性腸梗阻和腸缺血或梗死（不常見）。高劑量 clozapine，或 clozapine 與抗膽鹼素能藥物及和其他引起便秘的藥物（包括阿片類藥物）合用時，風險將進一步增加。如果便秘沒有得到及時的診斷和治療，可能會導致住院治療甚至死亡。

#### 參、病患服藥指導

Clozapine 服藥後可能感覺不到或意識不到便秘症狀。然而，如果排便頻率低於正常，特別是一周排便少於三次、有硬的或乾的大便、有排氣困難，或有嚴重的腸道問題，如噁心、嘔吐、腹脹氣、腹脹或腹痛，皆應聯繫醫療照護者，做進一步的處理。

為了避免便秘，建議多吃水果、蔬菜和高纖維的穀物，喝大量的水和其他液體，並足夠的運動。有時病人可能還需要吃瀉藥治療便秘，需請教醫療專業人員選擇適合的瀉藥，不應該在沒有和醫療專業人員討論之前就停止服用 clozapine，因為停止治療會導致思覺失調症狀復發或惡化。

## 肆、院內品項

處置代碼	商品名	成分
OCLOZ1	Clozaril 100mg/可致律錠 100 毫克	Clozapine
院區選用後建檔	Uspen 100mg/可樂平錠 100 毫克	Clozapine

## 陸、參考文獻

1. 藥品仿單：Clozaril® 可律致錠。Available at <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D3.aspx?LicId=02018542> Accessed 02/2020.
2. FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens warning that untreated constipation caused by schizophrenia medicine clozapine (Clozaril) can lead to serious bowel problems. Available at <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-strengthens-warning-untreated-constipation-caused-schizophrenia-medicine-clozapine-clozaril-can> Accessed 02/2020.