



# 臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：許惠恆 出版：臺北榮民總醫院藥學部 中華民國 82 年 3 月創刊

副發行人：馬旭 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

110年04月  
第 31 卷 第 4 期

主編：張豫立 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?muid=4117&fid=3421>  
編輯：周月卿、何沁沁、王斯郁、周千滢、李婉詩、朱佩欣

版權所有  
翻印必究

處方討論

Rx Focus

## 吸入途徑 Tranexamic acid用於治療咳血

陳美瑜

案例：77歲男性，有第二型糖尿病、高血壓、慢性腎病變及痛風病史，疑似吸入性肺炎入院治療，因併發肺水腫引起急性呼吸衰竭而插管治療，而後又併發急性心肌梗塞，行心導管放置支架，並以雙重抗血小板藥品預防再栓塞。服用抗血小板藥物三天後，病人痰液顏色轉為暗紅褐色，觀察一天後轉為鮮紅血色，醫師處方epinephrine inj 1 mg/ml 1 mg q8h吸入治療，使用一天後血痰情形加劇，醫師增加處方tranexamic acid inj 250 mg/5 ml 500 mg q8h吸入治療，併用一天後病人血痰情形改善，醫師調降tranexamic acid劑量為500 mg qd inh。三天後病人脫離呼吸器，血痰情形亦緩解，即停用epinephrine及tranexamic acid吸入用藥。

討論：咳血 (hemoptysis) 泛指由下呼吸道咳出鮮血或是痰中帶有血絲。常見原因如肺炎、支氣管炎、支氣管腫瘤及支氣管擴張症 (bronchiectasis) 等呼吸道疾病。咳血之急性的治療首要目標為確保呼吸道暢通，維持良好的氧合及氣體交換並控制出血，並治療導致咳血的根本原因。在危及生命之咳血，若病人有凝血功能異常應儘快校正，如使用抗凝血劑之病人應儘快給予反轉解毒劑、血小板低下者則應給予血小板輸血、使用抗血小板製

劑之病人則可考慮血小板輸血或給予desmopressin (DDAVP) 輔助治療。局部直接止血如給予冰的生理食鹽水灌洗 (iced saline lavage)、局部給予血管收縮劑如腎上腺素 (epinephrine)、以支氣管鏡放置支氣管阻塞球 (bronchial blocker/balloon) 等亦可作為輔助止血的處置。

Tranexamic acid (TXA) 透過與纖維蛋白溶酶原 (plasminogen) 形成可逆結合，抑制其活化為纖維蛋白溶解酶 (plasmin)，進而使纖維蛋白溶解酶無法與纖維蛋白 (fibrin) 結合，繼而抑制纖維蛋白分解 (fibrinolysis)。臨床以口服或靜脈注射用以治療全身或局部出血或出血性疾病，常見副作用如血栓、肌肉痙攣、癲癇等。TXA用於治療咳血曾有數篇研究，途徑多為全身性給與 (靜脈注射或口服)，多數案例報告顯示臨床具有緩解咳血療效，且安全性佳，唯曾有兩個案例報告使用TXA後發生肺栓塞的副作用。局部給予TXA治療咳血僅有少數研究及案例報告，2017年由Ferkri等人發表之隨機對照試驗，收入50位病人，比較TXA 500 mg 或epinephrine 1 mg 溶於20 ml的生理食鹽水，透過支氣管鏡進行支氣管沖洗灌注 (instillation)，結果顯示兩組的咳血緩解時間無顯著差異，而TXA組病人需要第二種止血藥物的比例較低 (4% vs. 32%)，顯示局部給予TXA對於咳血有良好療效。蒸氣霧化吸入 (nebulized) TXA治療咳血近年來有數篇案例報告，2018年由Wand等人發表了第一篇以雙

盲隨機對照試驗，探討蒸氣霧化吸入TXA相較於安慰劑於非致命性咳血病人之療效。研究收入成人且入院24小時內發生咳血之病人，排除嚴重咳血 (>200 ml/24hr)、呼吸或血液動力學不穩定、腎衰竭、肝衰竭、凝血功能異常，或收入前已接受TXA治療者。47位受試者隨機分派接受每日三次蒸氣霧化吸入之TXA 500 mg/5 ml或生理食鹽水5 ml，治療時間至多五天。試驗結果發現25位接受TXA吸入治療者，其入院五天內咳血完全緩解率較安慰劑高 (96% vs. 50%,  $p<0.0005$ )，且自治療第二天開始其每日咳血量相較於安慰劑有顯著降低，亦可降低平均住院天數 (5.7天 vs. 7.8天,  $p=0.046$ )。TXA組受試者在試驗中未使用介入性治療 (如氣管鏡、血管栓塞術或外科手術等)，安慰劑組則有18.2%因嚴重出血需使用介入性治療 ( $p=0.041$ )。安全性方面，試驗過程中兩組皆未觀察到支氣管痙攣 (bronchospasm) 或其他吸入性藥品相關副作用。治療後TXA組相較於安慰劑亦有較低的治療30天及一年後之咳血復發率及死亡率。此研究結

果顯示tranexamic acid霧化吸入此非侵入性之治療方式用於咳血效果良好，且無顯著副作用。

此案例病人未以口服或靜脈注射等傳統途徑給予TXA，可能考量病人臨床症狀為咳血，而未有其他部位之出血，局部給予藥物可能可以提升患部藥品濃度及避免可能的全身性副作用。而合併使用兩種吸入給予藥品epinephrine及TXA治療咳血，其臨床療效及安全性尚未有研究證實，此病人使用此合併治療後咳血症狀緩解，且過程中並未出現相關副作用如血栓、支氣管痙攣等現象。此局部性給予藥品可供醫師多一種治療選擇，然局部給予TXA之研究樣本數少，故此用法之療效及安全性尚待更大型的研究證實，臨床使用時應小心監測可能副作用。

#### 參考資料：

1. David H Ingbar ED. Evaluation and management of life-threatening hemoptysis. UpToDate: UpToDate in Waltham, MA; 2020.
2. Wand O, Guber E, Guber A, et al. Inhaled Tranexamic Acid for Hemoptysis Treatment: A Randomized Controlled Trial. Chest 2018;154:1379-84.

### 藥品新知

#### Drug Update

## Galcanezumab用於預防偏頭痛

黃冠慈

偏頭痛為反覆發作之劇烈頭痛，每次發作持續4-72小時，典型特徵為搏動性、單側、中度至重度之疼痛，且會隨活動而加劇，並伴隨噁心、嘔吐或畏聲、畏光，其中約25%的病人於偏頭痛發作前1小時內會出現預兆，並以視覺預兆最常見。根據臺灣頭痛學會治療準則，當病人具有：(1) 反覆偏頭痛發作，明顯影響生活品質或日常活動，且已排除誘發因素、妥善使用急性治療藥物和改善生活型態；(2) 頻繁的偏頭痛發作，其次數超過每月4次或天數超過每月8天，有進展成慢性偏頭痛的可能；(3) 急性治療藥品治療失敗、使用禁忌或使用過量者；(4) 病人有意願想盡可能減少發作次數；(5) 特殊形式偏頭痛發作，如偏癱偏頭痛、腦幹預兆偏頭痛、過長或令人不適的預兆期、偏頭痛腦梗塞

等情形時，便須考慮採取預防性治療以減少偏頭痛發作頻率、強度與持續時間。傳統預防用藥包含抗癲癇劑、乙型交感阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑、抗憂鬱劑、A型肉毒桿菌素等，然而前述藥品均非專一性針對偏頭痛之致病機轉設計，副作用較明顯易造成病人困擾。由於偏頭痛發作時，三叉神經會釋放大量CGRP (calcitonin gene-related peptide)，其與血管表面之受體結合將造成血管擴張、與肥大細胞之受體結合將導致神經性發炎反應、若與腦幹之受體結合則會產生疼痛訊號傳遞至腦部，因此阻斷CGRP與受體結合可有效治療偏頭痛。新型偏頭痛預防藥品galcanezumab針劑 (Emgality<sup>®</sup>，恩疼停) 為CGRP受體拮抗劑，乃針對偏頭痛致病相關神經傳遞物質CGRP所研發之單株抗體，於2019年9

月及10月分別獲得美國及臺灣核准用於預防成人偏頭痛，包含陣發性偏頭痛 (每月頭痛<15天) 與慢性偏頭痛 (每月頭痛≥15天且其中8天以上屬偏頭痛，持續超過3個月)，並於2021年3月1日通過健保給付用於慢性偏頭痛之預防性治療，但用於陣發性偏頭痛之預防性治療目前仍需自費。本院常用偏頭痛預防藥品比較如表。

美國FDA核准Emgality<sup>®</sup>之依據係基於兩項針對陣發性偏頭痛 (EVOLVE-1、EVOLVE-2) 和一項針對慢性偏頭痛 (REGAIN) 設計之第三期臨床試驗結果。EVOLVE-1僅北美地區國家參與試驗，而EVOLVE-2與REGAIN則涵蓋歐、美、亞洲國家 (包含臺灣) 的受試者。EVOLVE-1及EVOLVE-2分別納入1,671名與915名18-65歲患有陣發性偏頭痛且發作頻率為每月4-14天之病人；REGAIN則納入1,113名18-65歲之慢性偏頭痛病人，三項試驗均將病人隨機分配至galcanezumab 120 mg (loading dose 240 mg)、galcanezumab 240 mg或安慰劑組，每月皮下注射一次，EVOLVE-1及EVOLVE-2持續給藥6個月，REGAIN則持續給藥3個月。三項試驗結果皆指出，不論galcanezumab 120 mg或240 mg組於每月偏頭痛發作天數 (monthly migraine headache day, monthly MHD) 均顯著低於安慰劑組，其中使用galcanezumab 120 mg者於EVOLVE-1、EVOLVE-2及REGAIN試驗中monthly MHD分別減少4.7天、4.3天及4.8天 ( $p<0.001$ )；使用galcanezumab 240 mg者則分別減少4.6天、4.2天及4.6天 ( $p<0.001$ )，且三項試驗均顯示與安慰劑組相比，該兩種劑量於注射後一個月內monthly MHD即可出現顯著改善 ( $p<0.001$ )。此外，次要結果分析亦顯示，每月需使用急性止痛藥的偏頭痛天數、偏頭痛特定生活品質問卷 (migraine-specific quality of life questionnaire, MSQ) 分數、病人總體印象-嚴重度 (patient global impression of severity, PGI-S) 分數、偏頭痛失能評估問卷 (migraine disability assessment, MIDAS) 分數、偏頭痛天數減少≥50%、≥70%與100%之比例皆優於安慰劑，並達統計學上顯著差異 ( $p<0.05$ )。試驗中發生率最高之不良反應為注射部位反應，包含疼痛、紅斑與搔癢，但均未出現死亡個案。由於三項試驗皆顯示galcanezumab 240 mg組與galcanezumab 120 mg (loading dose 240 mg) 組相

較未有顯著獲益，且此藥注射後約5天可達最高血中濃度，排除半衰期約為27天，因此用於偏頭痛預防療法之建議劑量為首次注射240 mg，之後每月皮下注射120 mg一次即可，且藥物動力學不受年齡、性別、種族、體重、偏頭痛亞型如陣發性或慢性偏頭痛之影響。此藥用於輕至中度腎功能不全和肝功能不全之病人無須調整劑量，惟對於肌酸酐清除率小於30 mL/min之重度腎功能不全病人、懷孕、哺乳女性尚未進行療效或安全性之試驗，故不建議此類病人使用。

Emgality<sup>®</sup>針劑為單一劑量之拋棄式注射筆，每支含galcanezumab 120 mg，初次使用須皮下注射兩針，第二個月開始只須每月注射一針。若忘記投藥，應於想起時儘快補打，並於補打日起計算一個月後為下次給藥日。病人可自行施打於腹部、大腿、上臂後側或臀部等部位，但不可注射於皮膚壓痛、瘀血、發紅或硬皮處，注射完應將注射筆置於防穿刺之原外盒再丟棄。藥品應保存於原外盒中以避免光線照射並於2-8°C冷藏直到使用為止，不可冷凍或搖晃，使用前再於室溫下靜置約30分鐘回溫，切勿使用高溫如熱水或微波爐等熱源進行加熱。如未冷藏，Emgality<sup>®</sup>存放在原外盒中於溫度30°C以下7天內仍可使用，勿回冰。若超過儲存條件或注射筆出現顏色混濁、可見顆粒則須予以丟棄。

由於CGRP拮抗劑價格昂貴，且尚缺乏與其他口服預防用藥比較之研究，目前仍建議以傳統口服藥品作為第一線預防性治療。然而對於口服預防藥品治療無效、難以遵從每日服藥或無法忍受傳統藥品副作用者而言，則可以考慮選擇CGRP拮抗劑作為預防用藥。

#### 參考資料：

1. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, et al. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018; 75:1080-88.
2. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: results of the EVOLVE-2 phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2018;38:1442-54.
3. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, et al. Galcanezumab in chronic migraine: the randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology* 2018;91: e2211-21.

表、本院常用偏頭痛預防藥品比較

藥品種類及藥名	建議劑量	途徑	可能副作用	健保單價
<b>CGRP拮抗劑</b>				
Galcanezumab (Emgality <sup>®</sup> )	初始劑量：240 mg 維持劑量：120 mg qm	SC	注射部位疼痛、紅斑、搔癢等	120 mg: 11404元
<b>抗癲癇藥品</b>				
Topiramate (Topamax <sup>®</sup> )	50-200 mg/day	PO	嗜睡、疲倦、體重減輕、顫抖、認知障礙等	25 mg: 6.1元 100 mg: 26.1元
Valproate (Convulex <sup>®</sup> )	300-1500 mg/day	PO	顫抖、噁心、嗜睡、掉髮、體重增加等	300 mg: 6.1元
<b>乙型交感阻斷劑</b>				
Propranolol (Cardolol <sup>®</sup> )	20-160 mg/day	PO	心搏減緩、四肢冰冷、食慾缺乏、暈眩、疲倦	10 mg: 2元 40 mg: 2元
Metoprolol (Betaloc <sup>®</sup> )	50-200 mg/day	PO	心搏減緩、低血壓、憂鬱、暈眩、疲倦等	100 mg: 6.7元
<b>鈣離子通道阻斷劑</b>				
Flunarizine (Suzin <sup>®</sup> )	5-10 mg/day	PO	嗜睡、口乾、類巴金森氏症、體重增加、憂鬱等	5 mg: 2元
<b>抗憂鬱劑</b>				
Amitriptyline (Pinsaun <sup>®</sup> )	10-75 mg/day	PO	暈眩、口乾、心悸、尿液滯留、光敏感等	25 mg: 2元
Venlafaxine (Efexor <sup>®</sup> )	75-150 mg/day	PO	口乾、便秘、食慾缺乏、心悸、尿液滯留等	75 mg: 11.6元 37.5 mg: 10.2元
<b>其他</b>				
Botulinum toxin type A (Botox <sup>®</sup> )	155 U q3m	IM	眼瞼痙攣、肌無力、注射部位疼痛等	1 U: 63元

註CGRP：calcitonin gene-related peptide

**用藥新警訊****Medication Watch****2021年2月藥物安全警訊**

許櫻寶、周千澆

表、美國FDA發佈藥物安全警訊

日期	摘要	說明
2/5	根據安全性臨床試驗，美國FDA提醒使用關節炎和潰瘍性結腸炎治療用藥tofacitinib (Xeljanz <sup>®</sup> , Xeljanz <sup>®</sup> XR) 恐增加嚴重心臟問題與罹癌風險。	Tofacitinib屬JAK inhibitor (Janus associated kinase inhibitor)，2012年起陸續核准用於類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis, RA)、乾癬性關節炎 (psoriatic arthritis) 和潰瘍性結腸炎 (ulcerative colitis, UC)。美國FDA於2012年首次核准tofacitinib時，要求進行類風濕性關節炎患者使用該藥品之安全性臨床試驗，評估使用兩種劑量 (每日兩次10 mg或每日兩次5 mg) 併用methotrexate與使用腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 抑制劑相比，其對於心臟相關事件、癌症以及伺機性感染之風險。繼2019年7月美國FDA根據該試驗之期中報告結果，發佈警訊指出使用tofacitinib每日兩次10 mg時，有較高發生血栓與死亡的風險，並要求藥品仿單新增加框警語 (Boxed Warning) 警示上述風險。根據安全性臨床試驗完成報告結果，相較於腫瘤壞死因子抑制劑，使用兩種劑量tofacitinib皆有較高發生嚴重心臟問題與罹癌的風險。美國FDA提醒醫療人員，開立處方前應先評估患者用藥後的利益風險，並呼籲病人切勿未經醫師指示擅自停藥，以免病情惡化，如有疑問應洽詢醫師。本院現有品項為Xeljanz <sup>®</sup> XR ER tab 11 mg。