



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：林芳郁 出版：臺北榮民總醫院藥劑部 中華民國 82 年 3 月創刊

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

101年7月
第22卷第7期

主編：周月卿

網址：www.vghtpe.gov.tw/-pharm

e 址：d-pharm@vghtpe.gov.tw

版權所有

編輯：何沁沁、張豫立、鄭淑妃、蔡涵怡、王苾如

翻印必究

國內郵資已付
北投郵局
許可證
北台字第2395號

新聞紙類
新聞局出版業
登記證局版台誌
第10352號

藥品諮詢

Question & Answer

ARB 類藥品不會提高罹癌風險

楊曜嘉

問：請問使用 Diovan® (valsartan) 降血壓，會罹癌嗎？

答：Valsartan 屬血管張力素受體阻斷劑 (angiotensin II receptor blockers, ARBs)，廣泛用於治療高血壓、糖尿病腎病變，亦常作為血管張力素轉化酶抑制劑 (angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEIs) 無法耐受之替代用藥。早在2003年，一項名為 CHARM (Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) 的研究意外發現，使用 candesartan 比起安慰劑，有較高的癌症死亡率 (2.3% vs 1.6%, $p=0.038$)。研究團隊當時認為，因非致命性癌症發生率在組別間並沒有差異，推測此結果是由機率造成而非藥品引起，然此議題已引發醫界諸多討論。

美國 Sipahi 醫師等人於 2010 年 6 月針對 ARB 類藥品是否會導致癌症，發表一篇統合分析結果，該研究共納入五篇隨機分派控制試驗，收錄約 62,000 名病患，將病患分為接受 ARB 治療組 (losartan、telmisartan、candesartan、valsartan，其中 telmisartan 占 85.7%) 及對照組 (包含安慰劑或非 ARB 治療)。研究結果發現，

平均使用 ARB 四年後，治療組的病人相較於對照組，有較高的癌症發生率 (7.2% vs 6.0%, risk ratio [RR] 1.08, 95% CI 1.01-1.15; $p=0.016$)。若僅分析事先定義癌症為試驗終點的研究時，癌症發生率會更加提高 (RR 1.11, 95% CI 1.04-1.18; $p=0.001$)。此外，該研究亦檢視了實質器官癌包括乳癌、前列腺癌、肺癌的發生率，發現僅有肺癌的發生率較高 (0.9% vs 0.7%, RR 1.25, 95% CI 1.05-1.49; $p=0.01$)，但癌症死亡率並沒有顯著差異。研究團隊認為，雖然使用 ARB 所增加的罹癌風險不多，但統計結果確實支持著此一論點。這項研究發表後，引起各界關注。

由於 ARB 類藥品使用相當廣泛，美國 FDA 隨即在上述研究刊登後發表聲明，將進行完整的安全性資料檢視，以釐清究竟 ARB 是否會提高罹癌風險。美國 FDA 進行了一個試驗等級的統合分析，囊括 31 個隨機分派控制試驗，收錄約 156,000 位病患，遠大於先前研究所收錄的人數。此外，FDA 所進行的統合分析收錄條件中，包含「將罹癌確認及癌症死亡設定為試驗終點或副作用監測」，與前述 Sipahi 研究中罹癌風險的分析條件相同。此美國 FDA 的大型統合分析結果發現，使用 ARB 類藥品與對照組的癌症發生率為 1.82 vs 1.84 每百

人-年(RR 0.99, 95% CI 0.92-1.06)，因而認定使用 ARBs 不會增加癌症風險。在 ARB 和癌症死亡 (RR 1.04, 95% CI 0.96-1.13)、乳癌 (odds ratio [OR] 1.06, 95% CI 0.90-1.23)、肺癌 (OR 1.07, 95% CI 0.89-1.29) 與前列腺癌 (OR 1.05, 95% CI 0.95-1.17) 之間的關連性分析，皆無顯著差異。此外，美國 FDA 也參考了另外兩篇同時期發表的統合分析及一篇觀察性世代研究，都有相似的結論。於是在 2011年6

月，美國 FDA 終於以藥品安全通訊發佈審閱結果，澄清使用 ARB 類藥品並不會提高癌症風險。

參考資料：

1. Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, et al. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2010;11:627-36.
2. FDA Drug Safety Communication: No increase in risk of cancer with certain blood pressure drugs--Angiotensin Receptor Blockers (ARBs). From <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm257516.htm#table>

藥品評估

Drug Evaluation

尿毒性出血之治療

李婉詩

尿毒症 (uremia) 是指末期腎臟病 (end-stage renal disease, ESRD) 患者，由於腎功能衰竭，代謝廢物如尿素等無法順利排除，滯留於體內所造成的中毒現象。尿毒症所衍生出的問題很多，其中一個是尿毒性出血 (uremic bleeding)，典型臨床症狀通常表現於皮膚，包括瘀斑、紫斑或侵入性處置之接觸部位出血 (如靜脈注射處)，而流鼻血、牙齦出血或血尿則較少發生。

尿毒性出血的病理機轉至今尚未完全明確，但大部份學者認為和多重因素所造成的血小板功能異常有很大的關係，影響範圍廣及血小板活化過程中的所有步驟，包括血小板的黏著、分泌及凝集。影響因子大致上可分為內生性及外生性兩大類，內生性影響因子主要為血小板本身異常，包括glycoprotein (GP) IIb/IIIa表現異常、adenosine diphosphate (ADP) 及serotonin的釋放減少、thromboxane A₂ (TXA₂) 的生成減少等；外生性影響因子則包括

uremic toxin、prostaglandin I₂ (PGI₂) 與一氧化氮 (NO) 生成增加、von Willebrand factor (vWf) 功能異常、貧血等。此外，亦有學者認為和纖維蛋白溶解 (fibrinolysis) 之活化有關，尿毒症病人體內plasmin含量較正常人多，可能因活化fibrinolysis而較容易有出血傾向。茲將尿毒性出血的治療簡述如下：

一、Desmopressin

治療急性尿毒性出血最常用的藥物就是 desmopressin (1-deamino-8-D-arginine vasopressin, dDAVP, Minirin[®])，其為抗利尿激素 (antidiuretic hormone) 類似物，一般用於治療尿崩症、A型血友病與第一型溫韋伯氏疾病 (von Willebrand disease，簡稱為類血友病)。Desmopressin治療尿毒性出血的詳細機轉雖尚未完全明確，但推測和促進第八凝血因子與von Willebrand因子組成之聚合體從內皮細胞中釋放有關。使用劑量是治療尿崩症的10倍，為單次靜脈或皮下注射0.3-0.4 μg/kg。Desmopres-

sin和cryoprecipitate一樣速效，起始作用時間為1小時，藥效持續4-24小時，可治療急性尿毒性出血。Desmopressin和cryoprecipitate相比之優勢在於沒有接觸外來致病菌感染的風險，但其最大的缺點為單次劑量後作用漸減 (tachyphylaxis)，主要是因為在單次投與後，血管內皮細胞中的第八凝血因子- von Willebrand因子聚合體已釋放殆盡，而這些凝血因子重新製造需耗費數天時間，故隨即投與第二次劑量是沒有療效的，因此若病人在投與單次desmopressin後出血情況仍未改善時，應額外補充含凝血因子的cryoprecipitate。Desmopressin的副作用包括頭痛、臉潮紅等，血栓則較為罕見。

二、冷凍沉澱品Cryoprecipitate

Cryoprecipitate為內含第八凝血因子、von Willebrand因子與fibrinogen的血液製劑，通常用於治療許多出血性疾病。Cryoprecipitate可藉由增加血漿中凝血因子之含量而治療尿毒性出血，優點是速效，投與後約1小時即可發揮作用，藥效持續4-24小時，故可治療急性尿毒性出血。由於cryoprecipitate為血液製劑，輸注後可能會增加外來致病菌(如肝炎、愛滋病等)感染之風險，也可能有發燒或輕微過敏反應等情形，罕見但致命的副作用則可能有嚴重過敏反應(anaphylaxis)、肺部積水與溶血現象。

三、雌激素

雌激素治療尿毒性出血的詳細機轉目前仍不明確，可能和抑制L-arginine之生成有關，L-arginine為NO的前驅物，故雌激素可藉此降低NO的濃度，減少guanylyl cyclase的刺激與cGMP的產生，進而增加TXA₂及ADP的生成，促進血小板凝集。結合型雌激素(conjugated estrogen)之劑量依使用途徑不同而有差異，若以靜脈注射方式(如Premarin[®] inj，本院目前無此品項)為每日0.6 mg/kg(輸注時間30-40分鐘)連續5天；若以口服方式(如Estromon[®])為

每日2.5-25 mg；若以經皮貼片方式(國內目前無此品項)則為每日50-100 μg，但口服或經皮貼片方式之使用療程目前尚無明確資料。雌激素之療效與劑量成正相關，投與後約6小時開始作用，5-7天可達最大療效，停用後藥效可持續14-21天，由於作用期間較長，故可用於慢性尿毒性出血之治療。雌激素可能造成許多副作用，如膽道阻塞、高血壓等，故基於安全性考量並不建議長期使用，應於症狀解除後停藥。

四、Tranexamic acid

Tranexamic acid(Transamin[®])可和plasminogen結合形成複合體，抑制plasminogen轉變為plasmin，減少fibrinolysis之活化，投與後約24-48小時可有效改善出血症狀。通常tranexamic acid注射劑型的建議劑量為10 mg/kg bid，當Ccr < 10 ml/min時劑量應調降為10 mg/kg qod。而口服劑型之建議劑量為15 mg/kg bid，當Ccr < 10 ml/min時劑量應調降為15 mg/kg qod。然而目前關於tranexamic acid治療尿毒性出血的劑量及使用途徑並無明確治療準則，有案例報告在急性期以靜脈注射方式投與20 mg/kg qod，4週後再改以口服劑型，且降低劑量為10 mg/kg qod再治療4週，治療後出血情況顯著改善。可能的副作用包括噁心、嘔吐、腹瀉等。

五、紅血球生成素

基因工程合成之人類紅血球生成素(recombinant human erythropoietin, rhEPO)治療尿毒性出血之作用如下：(1) 間接作用：rhEPO可刺激紅血球前驅細胞分化，促進紅血球生成，使得血液中的紅血球數目增加，當血比容大於25-30%時，紅血球主要分佈在血流的中心處，而血小板則分佈於血流的外層，故矯正貧血可間接使血小板接近血管內皮細胞，有助於血小板之活化。(2) 直接作用：rhEPO亦可直接作用於血小板，改善血小板的功能並促

進其活化，包括增加血小板上glycoprotein IIb/IIIa分子之數量、促進血小板蛋白磷酸化、改善血小板之鈣離子調控等。

尿毒性出血的機轉非常複雜，至今尚未完全明確，目前的治療方針主要著重於改善血小板功能。雖然沒有明確的治療準則，但一般而言，當病人有急性出血情況時，會先給予cryoprecipitate或desmopressin，並視病人情況考慮是否加上雌激素預防慢性出血；當使用單一

療法無效時，合併其他治療方式可達到加成效果。當尿毒症病人即將接受手術或侵入性檢查時，亦可預防性給予cryoprecipitate、desmopressin或雌激素，避免出血的危險。

參考文獻

1. Hedges SJ, Dehoney SB, Hooper JS, et al. Evidence-based treatment recommendations for uremic bleeding. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:138-53.
2. Downey P, Tagle R, Pereira J, et al. Tranexamic acid and uremic bleeding: evidence-based treatment recommendations. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:E2.

用藥新警訊

Medication Watch

2012年5月藥物安全警訊

翁如潔、張豫立、周月卿

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
5.7	FDA發佈多發性骨髓瘤 (multiple myeloma) 之新診斷病患以lenalidomide (Revlimid®) 治療可能增加產生第二種原發性惡性腫瘤的風險。此安全警訊已列入該藥仿單。	Lenalidomide可治療骨髓造血不良症候群 (myelodysplastic syndromes) 或可與dexamethasone併用治療多發性骨髓瘤。上市後臨床研究顯示多發性骨髓瘤新病患使用該藥產生急性骨髓性白血病 (acute myelogenous leukemia)、骨髓造血不良症候群及霍杰金氏病 (Hodgkin lymphoma)的風險升高。醫療人員使用此藥治療多發性骨髓瘤需將此風險納入考量並監測之。此藥在台灣尚未核准上市。
5.14	2011年12月FDA曾發佈一例首次使用fingolimod (Gilenya®) 後死亡案件，經評估該案報告、相關臨床試驗及上市後資料後，更新該藥使用禁忌包括：1.過去6個月有心肌梗塞、心絞痛、中風、短暫性腦缺血發作、代償性心衰竭或NYHA第三/四級之心衰竭病患；2.未放置心律調節器之莫比式第二型 (Mobitz Type II)第二/三級房室傳導阻斷或病竇症候群 (sick sinus syndrome) 的病患；3.心電圖QTc超過500 ms；4.服用Ia類或第III類抗心律不整藥物的病患。	Fingolimod為治療成人復發型多發性硬化症 (multiple sclerosis) 之口服藥，可減低惡化的頻率及減緩肢體症狀惡化。臨床數據顯示首次使用該藥，在使用後6小時內及12-20小時兩時段會產生心搏速率降低。建議初次使用此藥前及監測期結束時測量心電圖，服藥後每小時測量心跳及血壓至少6小時。心律不整高風險患者或監測期間發生心搏速率降低，宜延長監測期至24小時。此藥在台灣尚未核准上市。