



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

國內郵資已付
北投郵局證
許可
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

發行人：張德明 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：劉建麟 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

104年12月
第25卷第12期

主編：周月卿 網址：www.vghtpe.gov.tw/~pharm e 址：d-pharm@vghtpe.gov.tw

編輯：張豫立、何沁沁、王斯郁、陳奇良、周千滢、李婉詩、王苾如

版權所有
翻印必究

藥品諮詢

Question & Answer

新型口服抗凝血劑術前停藥時間

翁如潔

問：病人有高血壓和心房顫動，服用dabigatran (Pradaxa[®]，普栓達)，拔牙前該停藥嗎？

答：根據2014美國心臟協會建議，患有非瓣膜性心房顫動病人可使用CHA₂DS₂-VASc評分表來評估病人每年中風的風險。CHA₂DS₂-VASc \geq 2分的病人需使用口服抗凝血劑預防中風及栓塞，本病人使用之dabigatran屬新型口服抗凝血劑 (novel oral anticoagulants, new oral anticoagulants, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOACs)。以CHA₂DS₂-VASc 2分之病人為例，沒有使用口服抗凝血劑的狀況下，每年有2.2%的中風栓塞風險。隨著CHA₂DS₂-VASc分數上升，每年中風栓塞風險也提高。此類病人接受手術時，為減少手術出血風險，常會事先停用口服抗凝血劑，但若停藥時間太長，病人將暴露在中風栓塞的風險。如何取得降低出血與避免中風栓塞的平衡點，需要評估以下三個層面：

(一)、手術本身的出血風險：2015歐洲心律協會將手術依出血風險分成4類：
1. 不需停藥之手術，如拔1-3顆牙、白內障手術、單純內視鏡檢查等；
2. 小出血風險手術，如有切片的內視鏡檢查、膀胱切片等；
3. 大出血風險手術，如胸椎手術、腹腔手術、肝腎切片等；
4. 大出血風險合併提高中風栓塞風險手術，如肺靜脈電隔離 (pulmonary vein isolation, PVI)。除了手術本身的出血風險，臨床上還須衡量病人是

否有潛在出血風險，如有出血史、肝腎損傷、血小板低下、高齡等，來評估手術出血風險。此外，任何手術若需脊髓麻醉、硬膜外麻醉或腰椎穿刺皆屬於大出血風險。

(二)、停藥的時間點：1. 不需停藥之手術：使用NOACs之病人可以在藥品波谷濃度時接受手術。以牙科為例，若病人使用dabigatran (150 mg) 1# bid，拔牙前一天下午依舊能正常服藥，當天早上不吃藥，拔牙後若無異常出血，可在6小時後開始服用dabigatran。醫師可處方10毫升之5% tranexamic acid漱口，一天4次，最多5天，來減少出血。2. 小出血風險及大出血風險手術：腎功能正常的病人接受小出血風險手術需停用NOACs 24小時，接受大出血風險手術需停用NOACs 48小時。腎功能不佳但仍使用NOACs的病人可參考表格建議決定術前停藥時間。3. 大出血風險合併提高中風栓塞風險：進行手術時是否需停用NOACs目前尚無定論，但建議接受手術前36小時若未服用NOACs，需以經食道心臟超音波確認沒有血栓，進行手術期間需靜脈注射heparin。

(三)、停藥期間是否需要以針劑或皮下注射抗凝血劑銜接：因NOACs在體內排除時間可依腎功能預測，且服藥後2個小時即發揮藥效，故接受手術前不需以針劑或皮下注射抗凝血劑銜接，若術後完全止血，可在6-8小時後恢復用藥。倘若病人術後48-72小時使用NOACs的臨床出血風險已高於中風栓塞風險，或者短期間內需再次接受手術，可以考慮手術完全止血6-8小

時後，依病人臨床狀況調整皮下注射enoxaparin劑量0.5-1 mg/kg/day作為銜接用藥。

本例病人為一高血壓合併心房顫動之女性，肝腎功能正常，過去無出血病史，藥師建議應先請牙醫師評估拔牙過程的出血風險，若無特殊狀況，可將拔牙手術安排在早上，當天

早上先不吃dabigatran，術後6小時若無異常出血，下午即可開始服用dabigatran。

參考資料：

Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625-51.

表、術前NOACs停用時間建議表

腎功能 (ml/min)	Dabigatran		Apixaban及rivaroxaban	
	小出血風險	大出血風險	小出血風險	大出血風險
Ccr ≥ 80	≥ 24 hr	≥ 48 hr	≥ 24 hr	≥ 48 hr
Ccr 50-80	≥ 36 hr	≥ 72 hr	≥ 24 hr	≥ 48 hr
Ccr 30-50	≥ 48 hr	≥ 96 hr	≥ 24 hr	≥ 48 hr
Ccr 15-30	不建議使用		≥ 36 hr	≥ 48 hr
Ccr < 15	不建議使用		不建議使用	

藥品評估

Drug Evaluation

降血糖藥品與心衰竭風險之評析

陳靖文

糖尿病增加心血管疾病發生率為不爭事實，而研究亦發現，糖尿病可能也是造成心衰竭的危險因子之一。早在1974年The Framingham Study即已提出，男性糖尿病患者相較於同年齡不具糖尿病者，罹患心衰竭風險為2倍，女性糖尿病患者則為5倍。而糖尿病血糖控制不佳，也與增加心衰竭風險十分密切，一大型世代研究回顧（男性25,958位，女性22,900位）糖尿病患者，平均每上升1%糖化血色素 (HbA1c)，即提高心衰竭風險8% (95%CI 5%-12%)。學者推論糖尿病導致心衰竭的過程，可能是直接在心肌作用而造成病變，臨床稱為糖尿病性心肌症。糖尿病性心肌症病因主要有二：(1) 胰島素阻抗，(2) 高血糖。過去許多觀察性研究認為良好的血糖控制對於預防心衰竭具正向效果，2000年UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) 統計結果指出，每降低1% HbA1c可降低心衰竭風險16%。然而，近年大型隨機雙盲試驗（包括ACCORD、ADVANCE、VADT試驗）紛紛提出，積極控制血糖並不會降低因心衰竭而住院之風險，將HbA1c控制低於7%，甚至可能惡

化心衰竭。使用降血糖藥關乎血糖控制與心衰竭預後，各類降血糖藥是否影響左心室功能障礙及心衰竭的症狀仍存有爭議，以下回顧現有文獻解析降血糖藥與心衰竭風險之相關性。

Biguanide類藥品如metformin (Glucophage[®]) 屬胰島素增敏劑 (insulin sensitizer)，Eurich等人於2007之統合分析證實對於糖尿病合併心衰竭患者，metformin是唯一不具傷害性，且與其他降血糖藥相比能降低全死因死亡率 (all-cause mortality) (HR=0.86, 95% CI 0.78-0.97)。2015年美國糖尿病協會 (American Diabetes Association, ADA) 治療指引，將metformin列為第二型糖尿病主要首選用藥，無論是否合併心衰竭。

Thiazolidinedione (TZDs) 類藥品有rosiglitazone (Avandia[®]) 與pioglitazone (Actos[®])，機轉為活化細胞核表面受體peroxisome proliferative-activated receptor- γ (PPAR- γ)，改善胰島素敏感性，然因其具體液滯留、週邊水腫等副作用，可能提高心衰竭風險。2007年數篇大型統合分析發現rosiglitazone可能會提高心臟病發作與心肌梗塞的風險，已在多個國家下市 (如歐

盟、英國、紐西蘭等)，台灣則跟隨美國FDA建議，限制該藥使用時間與對象，不可作為糖尿病患第一線用藥，醫師於開立前應與病人充份溝通，病人也需提供專科醫師處方箋，藥師才能調劑給藥。2013年美國FDA之The Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS Program) 重新評估RECORD試驗結果，發現rosiglitazone與糖尿病標準治療相較，心臟病與死亡風險並無差異，故宣佈移除對rosiglitazone的用藥限制。但患有紐約心臟協會 (New York Heart Association, NYHA) 分級第三級與第四級之心衰竭病者，仍明令禁止使用TZDs (包括rosiglitazone與pioglitazone)。

Sulfonylurea藉由與胰臟 β 細胞中sulfonylurea receptor 1結合而關閉adenosine triphosphate-sensitive potassium channels (KATP channels)，刺激胰島素分泌。數篇回溯性分析歸納出第二代sulfonylurea (如glimepiride等) 相較於metformin，造成心衰竭風險確實較高 (metformin vs. sulfonylurea: HR=0.76, 95% CI 0.64-0.91; $p=0.003$)，然與TZDs比較心衰竭風險，兩者則無顯著差異。

針對dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) 抑制劑是否提高心衰竭風險，目前已有三個試驗分別評估三種DPP-4抑制劑與安慰劑組比較，分別為SAVOR-TIMI、EXAMINE與TECOS。SAVOR-TIMI發現saxagliptin (Onglyza[®]) 組之心衰竭住院率略高於安慰劑組 (3.5% vs. 2.8%, HR=1.27, 95% CI 1.07-1.51; $p=0.007$)。EXAMINE在探測性評估指標 (exploratory endpoint) 顯示alogliptin (Nesina[®]，台灣尚未上市) 組心衰竭住院率略高於安慰劑組 (3.9% vs. 3.3%, HR=1.197, 95% CI 0.89-1.58; $p=0.220$)，但並無統計差異。TECOS則指出sitagliptin (Januvia[®]) 組並未因心衰竭而增加住院率。其他同類藥品，如vildagliptin (Galvus[®]) 及linagliptin (Trajenta[®]) 之結果尚待分析報告。Glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) 致效劑在心衰竭之安全性研究仍有限，多個大型研究仍持續進行 (如EXSCEL、LEADER、REWIND、SUSTAIN 6)，目前尚無結論。

全新機轉的sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) 抑制劑，利用阻斷腎小管再吸收糖

分的作用，促進尿糖排除而達降血糖目的，由於其輕微滲透壓性利尿效果，故也有降血壓療效。因體液滯留過多與心衰竭息息相關，推測該類藥品對於合併有心衰竭者之療效頗有益處。Zinman等人於2015年發表之empagliflozin (Jardiance[®]) 與心血管相關事件及死亡風險 (EMPA-REG試驗) 之結果令人振奮，顯示服用empagliflozin因心衰竭而住院之比例顯著較安慰劑組低 (2.7% vs. 4.1%; RR=35%)。其他藥品 (如canagliflozin、dapagliflozin) 之心血管風險試驗仍持續進行中。

糖尿病最有效之治療藥-胰島素，因機轉影響腎臟鈉離子交換，且具水腫之可能，學理上可能增加心衰竭風險，但缺乏大型隨機控制組試驗支持，由於多數病人開始使用胰島素治療時，其疾病病程相對已在晚期，另由於患病年齡也較年長，故本身罹患心衰竭風險就較為高，心衰竭是否與胰島素使用有正相關，尚待更嚴謹之研究方能證實。而 α -Glucosidase 抑制劑如acarbose (Glucobay[®])，現有文獻尚未發現增加心衰竭風險之可能。

心衰竭是糖尿病患者常見的併發症之一，合併有心衰竭者通常會增加死亡率。再者，降血糖藥的使用關乎於血糖控制與心衰竭預後，自2008年起，美國FDA強制要求藥廠，所有降血糖新藥於上市註冊時及上市後試驗，皆需追蹤心血管事件發生率之風險評估，並明訂標準應檢核主要不良心血管事件，含心血管死亡、非致死心肌梗塞與非致死中風，有無合併不穩定性心絞痛。糖尿病導致心衰竭屬緩慢進展過程，並無法立即判斷彼此風險之相關性，而因心肌梗塞或其他心血管疾病造成心衰竭之發生率比例較高，故臨床試驗分析糖尿病藥品造成心衰竭住院風險多列為次要終點評估，其結果關聯性不如主要終點結果明確。近年治療指引對於治療第二型糖尿病著重於以病人需求、共病症及降血糖藥可能造成潛在不良反應來考量用藥選擇，當醫師在開立處方時，不僅是單看藥品機轉，更應權衡心血管事件發生率與血糖控制之利弊，同時根據病人需求、共病症及藥品不良反應，選擇適宜用藥。

參考資料：

1. Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Lancet* 2015;385:2107-17.

2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.

用藥新警訊

Medication Watch

2015年10月藥物安全警訊

王苾如、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
10/22	美國FDA要求Kayexalate [®] (sodium polystyrene sulfonate)製造廠進行研究，以確認是否會與其他口服藥品相結合造成藥物交互作用。	Kayexalate [®] (sodium polystyrene sulfonate)為陽離子交換樹脂，用於降血鉀，現行仿單標示使用時會降低lithium和thyroxine吸收，然而是否影響其他藥品吸收，目前仍欠缺相關研究。FDA於近期審閱降血鉀藥品Veltassa [®] (patiromer)上市資料，patiromer與近半數以上的測試藥品相結合，仿單警告服用patiromer應與其他口服藥品應間隔6小時以上。Patiromer亦為陽離子交換聚合體，因此FDA建議使用sodium polystyrene sulfonate時亦需考慮與其他口服藥品間隔6小時以上，以降低影響其他藥品療效之風險。若廠商試驗證實sodium polystyrene sulfonate確實會影響其他口服藥品吸收，FDA將更新仿單標示。本院現有同類品項為Kalimate [®] powder 5 g (calcium polystyrene sulfonate)。
10/22	美國FDA警告，使用慢性C型肝炎治療藥品Viekira Pak [®] 和Technivie [®] 可能造成肝硬化病人肝功能代償不全、肝衰竭等嚴重肝損傷，進而需要肝臟移植或致死。FDA並要求AbbVie藥廠將此不良反應加註於仿單禁忌、警語、上市後使用經驗、肝損傷等欄位。	Viekira Pak [®] 含dasabuvir、ombitasvir、paritaprevir和ritonavir，核准用於治療基因型第一型慢性C型肝炎，適用於代償期肝硬化(compensated cirrhosis)病人，但Child-Pugh B & C者禁用。Technivie [®] 含ombitasvir、paritaprevir和ritonavir，核准用於治療基因型第四型慢性C型肝炎，但僅適用無肝硬化之病人，禁用於Child-Pugh B & C病人。自兩藥上市至今，FDA已收到至少26件來自全球之不良反應通報，多數個案於用藥1至4週內發生肝臟損傷。FDA提醒，服用Viekira Pak [®] 和Technivie [®] 後若有肝損傷症狀(如疲倦、虛弱、食慾不振、噁心嘔吐、黃疸等)應立即回診；醫療人員應嚴密監測病人肝功能惡化症狀(如腹水、肝性腦病變、食道靜脈曲張出血、血中直接膽紅素增加等)，若出現代償不全肝硬化、ALT持續高於正常值上限10倍、ALT升高合併conjugated bilirubin、alkaline phosphate、INR升高等肝臟發炎症狀，應予停藥。FDA強調Viekira Pak [®] 和Technivie [®] 禁用於Child-Pugh B & C者，Technivie [®] 亦未核准用於肝硬化者。經查Viekira Pak [®] 和Technivie [®] 於國內尚未領有藥品許可證，本院目前採專案申請進口供有臨床需求之病人自費使用。
10/26	美國FDA回顧安全性資料後表示，目前並無明確證據支持使用entacapone會增加心肌梗塞、中風或其他心血管事件風險。使用Comtan [®] (entacapone)和Stalevo [®] (levodopa/carbidopa/entacapone)之相關建議仍依現行仿單標示。	Entacapone為COMT (catechol-O-methyltransferase) 抑制劑，與levodopa/carbidopa併用治療巴金森氏症。本次安全性評估源於STRIDE-PD試驗和一項統合分析(包含STRIDE-PD試驗等15個臨床試驗)發現使用Stalevo [®] (entacapone/carbidopa/levodopa)與使用Sinemet [®] (carbidopa/levodopa)相比，可能增加心血管事件及相關致死風險。但該統合分析若排除STRIDE-PD試驗結果，則無統計學上明顯差異。因此2010年8月20日美國FDA表示，對於Stalevo [®] 是否可能增加心血管事件風險並未做出結論，針對entacapone在心血管事件所扮演之角色，將持續進一步分析。基於後續Novartis藥廠針對entacapone可能造成心血管事件之相關研究及Graham等人於2013年的研究結果，皆未顯示entacapone會增加心血管事件風險，本次FDA表示，STRIDE-PD試驗並非針對驗證entacapone可能造成之心血管事件風險所設計，其結果並無法反應真實風險。本院現有含entacapone品項包括Comtan FC tab 200 mg (entacapone)和Stalevo FC tab 100/25/200 mg (levodopa/carbidopa/entacapone)。