

# 成人腸道菌 *Clostridium difficile*

## 感染與抗生素治療

～ 何露菁 藥師 ～

### 前 言

在 2011 年美國一份感染計劃書中，針對醫療相關感染和抗菌藥之調查研究，包含有 10 個不同地區 183 家醫院的流行病情況，其多數醫院報告結果顯示，這些急症照護醫院每 25 名住院病人中就至少有 1 人發生過一次醫療相關性的感染，當中以肺炎(21.8%)、手術部位(21.8%)、腸胃道系統感染(17.1%)為最常見的感染類型，而困難梭狀芽孢桿菌 *Clostridium difficile*(12.1%)則被視為醫療相關性感染最常見的病原體<sup>[1]</sup>。

抗生素與困難梭狀芽孢桿菌的相關性議題，源自 1978 年開始有抗生素藥物的製造生產，讓 Pencillin 類和 Cephalosporins 類廣泛性使用在感染症治療上，而大多困難梭狀芽孢桿菌感染病例中經調查發現，最早確認致病因則是抗生素 Clindamycin。接著在 1989 年至 1992 年間，又出現 Clindamycin 高度抗藥性，造成美國四家醫院爆發大規模 *C. difficile* 菌株引起腹瀉風險 CDAD (*C. difficile*-associated diarrhea)，顯然 Clindamycin 是罪魁禍首。2003 年至 2006 年又陸續在北美和歐洲有發生 *C. difficile* 菌株毒素增加的趨勢，報告指出是與抗生素 Fluoroquinolone 類的使用有關，主要因 Fluoroquinolone 類抗藥性增加時，CDAD 的頻率卻有著明顯增加趨勢，到 2007 年困難梭狀芽孢桿菌演變成腸胃道系統感染造成死亡的主要原因之一<sup>[2]</sup>。

### CDI 臨床表現與診斷

困難梭狀芽孢桿菌感染 (*Clostridium difficile* Infection; 以下簡稱 CDI) 導致一系列臨床表現，從無症狀到爆發性疾病皆有。調查發現約 20% 住院中的成年人感染後並無症狀發生，這些患者在糞便中卻存有困難梭狀芽孢桿

菌，但沒有腹瀉或其他臨床症狀出現。一般無症狀而攜有困難梭狀芽孢桿菌的個體並不需要治療，若在無顯著腹瀉的情況下，對困難梭狀芽孢桿菌感染進行診斷評估是沒有任何作用。

對於有症狀患者，像是每天多次排便(血便並不常見)、低燒、腹痛和痙攣等，且體溫 > 38.5 °C(約 15% 的病例與發燒相關)、白細胞增多 (> 15,000/μL)、肌酐升高和乳酸升高、與 15,000/μL 的平均白細胞計數等檢驗數據，視為是嚴重困難梭狀芽孢桿菌相關性腹瀉的徵兆，若未經治療，可能會致命。

診斷檢驗也需要糞便檢體，確認是否有困難梭狀芽孢桿菌毒素或困難梭狀芽孢桿菌生物體，檢測可採用 PCR 或 GDH antigen、Toxins A 和 B 或細菌培養、選擇性厭氧培養等方法，其中 PCR 方法最具有高敏感性及特異性，比細菌培養能快速得到結果，但缺點為價格昂貴。若疑似為復發性困難梭狀芽孢桿菌，其診斷與初次感染檢測方法相同，還需要評估過去病史以及症狀來提高臨床診斷之可能性。

### 感染危險因子

CDI 危險因子，包含患者是否近期使用抗生素，或目前住院中以及高齡等，但臨床上有顯著腹瀉於 24 小時內排便 ≥ 3 次，或腸梗阻的患者都可能懷疑是高危險的感染者。症狀產生時大多是在抗生素長期治療下，因正常腸道菌群經抗生素使用而改變，菌種定植於人的腸道中，當抗生素過度使用導致偽膜性結腸炎；一般可能發生會在抗生素治療期間或抗生素治療後 5~10 天，較少出現在停用抗生素治療 10 週後。

有研究抗生素治療時間長短會影響 CDI 發生，結論發現當抗生素治療 3 個月以上會增加 7-10 倍 CDI 的風險，若曝露抗生素 30 天內約發生 85 - 90% 感染。

抗生素使用種類與 CDI 間也有相關性，具

有高風險性抗生素如 Pencillin、Clindamycin、Fluoroquinolones、3rd/4th Generation Cephalosporins。(參見表一)當進行抗生素治療，依臨床感染症可評估選擇與 CDI 相關性較低的抗生素治療，如 Aminoglycosides、Sulfonamides、Macrolides、Vancomycin、Tetracycline<sup>[2]</sup>減少 CDI 發生。

表一：抗生素引起 CDI 腹瀉和腸炎

常見	Clindamycin Fluoroquinolones Cephalosporins (broad spectrum) Penicillins
偶爾	Macrolides、TMP-SMX*
很少	Aminoglycosides Metronidazole Tetracyclines Vancomycin

\*CDI, Clostridium difficile infection

\*TMP-SMX, Trimethoprim-sulfamethoxazole

### 抗生素治療

CDI 治療使用的經驗性抗生素藥物有 Vancomycin 或 Metronidazole 以及新治療藥物 Fidaxomicin。(參見表二) Fidaxomicin 是一種巨環類的抗生素，肝、腎功能不全使用時不須調整劑量，具殺菌機轉藉由抑制細菌的 RNA 聚合酶來抑制 RNA 合成，此窄效性抗生素，屬於局部作用藥物，相較現行用於治療 CDI 藥物 Metronidazole 及 Vancomycin 因會消滅其它細菌，影響腸胃道的正常微生物，而 Fidaxomicin 對腸胃道內其它細菌影響較小，復發機會也有較顯著的降低，唯一缺點是藥品價格較貴，但可供臨床治療之另一種選擇。<sup>[5]</sup>

現行 CDI 治療使用的抗生素，其臨床效益到底為何？在一篇 Cochrane 資料庫系統評論中<sup>[4]</sup>，針對治療 CDI 比對二種不同抗生素，或單一抗生素之不同劑量比較之隨機對照研究。此分析共評估 22 種不同的抗生素，大多的研究是將 Metronidazole 或 Vancomycin 比較其他抗生素，沒有其他抗生素和安慰劑的比較或不介入治療控制組比較的研究。其中有 4 個研究發現 Vancomycin 79% (339/428) 比 Metronidazole 72% (318/444) 更能達到持續性的症狀治療效益(定義為腹瀉治療且沒有 CDI 復發) (RR 0.90, 95% CI 0.84 - 0.97)，結

果的證據品質評為中等。另外在 2 個大型研究中，採用新的抗生素 Fidaxomicin 71 % (407/572) 被認為優於 Vancomycin 61 % (361/592) (RR 1.17, 95% CI 1.04 - 1.31)，結果的證據品質為中等，抗生素選擇的效益其實看來並無太大的差異。而有 2 個小型的研究發現，針對 Teicoplanin 87% (48/55) 可能比 Vancomycin 73% (40/55) 來的更有效 (RR 1.21, 95% CI 1.00 - 1.46)，但由於樣本數小，且評估證據品質非常低。

這篇探討研究中，有報告藥物不良事件 140 件死亡數，原因歸咎受試者原先的健康問題，唯一抗生素所導致的副作用是噁心及短暫的肝酵素升高。

從治療成本考量來看，就以美國 2016 年 7 月數據顯示，計算 10 天的治療療程裡 Metronidazole 500mg 為最便宜的抗生素治療，成本約 13 美元，Vancomycin 125mg 花費約 1779 美元，甚至更昂貴需要用 Fidaxomicin 200mg 約花費 3453.8 美元，而價格大約為 83.67 美元的 Teicoplanin 等相比，Metronidazole 花費成本相對是比 Vancomycin 和 Fidaxomicin 便宜許多。

這篇研究關於抗生素的效用，在結論中嚴重 CDI 的病因未加以詳述，因多數研究均排除患有嚴重 CDI 的病患，也缺乏任何未治療對照研究；在患有輕微 CDI 病患中，關於導致 CDI 因素，是否需要停用抗生素則也無法定論。最後重點於效益以及成本比較，其 Teicoplanin 的證據品質最低，其次中等品質證據指出 Vancomycin 有比較優於 Metronidazole 和 Fidaxomicin 治療，而 Metronidazole 最大優勢則是成本花費最低。<sup>[4]</sup>若以台灣健保的用藥價評估，這些藥物間的成本差異，也是相差頗大。

### 再復發預防策略

預防 CDI 感染的發生，主要在於能夠減少抗生素的使用，避免持續使用抑制胃酸藥物，至於其他方法還有糞便微生物移植或在使用抗生素的同時使用二級預防措施等。

對於最近有發生 CDI 病史，且有全身性抗生素使用的患者，口服 Vancomycin 的二級預防可以降低 CDI 復發，在一項回顧性研究中，172 件案例至少有兩例 CDI 事件，隨後開始接受其他抗生素治療，而口服 Vancomycin

【表二】經驗性抗生素治療 Clostridium difficile infection<sup>[2,5,6]</sup>

感染狀態	藥物	成人劑量	療程(天)
輕至中度感染	Metronidazole	口服一日 3 次，每次 500mg	10 - 14
	Vancomycin	口服一日 4 次，每次 125mg	10 - 14
	Fidaxomicin	口服一日 2 次，每次 200mg	10
中度至嚴重感染	Vancomycin	口服一日 4 次，每次 125mg	10 - 14
	Fidaxomicin	口服一日 2 次，每次 200mg	10
	Vancomycin + Metronidazole	(檢體未確認) Vancomycin 每 6 小時口服 125mg 與 Metronidazole 每 8 小時注射 500mg	10 - 14
複雜或猛爆性感染	Metronidazole + Vancomycin	Metronidazole 每 8 小時注射 500mg 與 Vancomycin 口服一日 4 次，每次 500mg **腸阻塞患者 Vancomycin 改由直腸灌 腸方式，500mg in 100 mL N/S，每 6 小 時給藥一次。	10 (臨床 評估可加 治 1 星期)
再復發感染	Vancomycin 調整療法	口服一日 4 次，每次 125mg 持續 1 星期，之後 口服一日 2 次，每次 125mg 繼續 1 星期，之後 口服一日 1 次，每次 125mg 繼續 1 星期，之後 口服二日 1 次，每次 125mg 繼續 1 星期，最後 口服三日 1 次，每次 125mg 持續 2 星期，結束療程	
	Fidaxomicin 替代療法	口服一日 2 次，每次 200mg	10

N/S, normal saline

125mg，一日 4 次預防，顯著降低再次復發的可能性(54% vs 70%)；僅有一例發生 CDI，患者的預防性復發率無顯著差異。Metronidazole 認為不應該用於二級預防，因劑量依賴性讓 Metronidazole 易引發周邊神經病變。<sup>[2]</sup>

當延長抗生素治療時間，就可能增加成人復發的風險，如果當持續感染需要維持抗生素治療時，最好是以最窄效的菌譜和最適當的療程時間來完成，除此之外，建議就是停用可以造成 CDI 相關性高的抗生素。

### 結 語

美國 CDC 已將困難梭狀芽孢桿菌列為嚴重威脅的感染菌種，是院內感染高度相關的原菌，尤其發生復發性感染時，目前仍為一項極大的感染挑戰；值得關注的是，多數研究報告提及持續氫離子幫浦阻斷劑使用下，可能造成 CDI 復發風險增加，臨床上也須加以注意。

抗生素與困難梭狀芽孢桿菌感染之間有著相互抗衡關係，需加強宣導審慎合理使用抗生素，並定期評估停用抗生素治療之可能性，於輕中度困難梭狀芽孢桿菌之感染時建議以 Metronidazole 為第一線治療，且不鼓勵加入抗腸道蠕動藥(如 Loperamide)和阿片類藥物等，因可能導致 C. difficile 菌株毒素滯留，發

生腸道阻塞或中毒性巨結腸等併發症。

IDSA 治療指引也提出，困難梭狀芽孢桿菌感染預防，還是需要落實正確洗手、環境清潔及積極感染控制與接觸隔離等措施，來減少困難梭狀芽孢桿菌感染的曝露，於醫療院所也可設置監測 CDI 系統，減少醫療相關性之感染率，提升醫療照護服務品質。

### 參考資料

1. Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care-Associated Infections. N Engl J Med 2014; 370:1198-1208.
2. 2017 UpToDate (Literature review current through: Oct 2017)
3. Chung CH, Wu CJ, Lee HC et al. Clostridium difficile Infection at a Medical Center in Southern Taiwan: Incidence, Clinical Features and Prognosis. J Microbiol Immunol Infect 2010;43:119-25.
4. Nelson RL, Suda KJ, Evans CT. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhoea in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Mar 3;3:CD004610. doi:10.1002/14651858.CD004610.pub5.
5. Metronidazole、Vancomycin、Fidaxomicin 仿單
6. MICROMEDEX<sup>®</sup>

# 難以達標的高膽固醇血症治療 新契機 - Alirocumab 注射劑

～ 張惠玲 藥師 ～

## 前 言

隨著國人生活型態改變及人口老化，近年來民眾的疾病型態也逐漸改變。國人主要的死因，也以早年傳染性疾病已轉變為以慢性疾病為主，其中尤以心臟血管和腦血管疾病最為顯著。<sup>1</sup> 許多醫學研究明確表示高血脂除了會導致心臟方面疾病外，也與腦血管疾病和冠狀動脈疾病 CAD (Coronary Artery Disease) 為主要危險因子，如糖尿病 DM (Diabetes Mellitus)、高血壓、和肥胖密切相關。<sup>2</sup> 心臟血管疾病 CVD (Cardiovascular Disease) 發生的原因極多，其預防與治療之道，主要還是依賴各項危險因子的辨識和提早防治。

## 流行病學

依據衛生福利部公佈的 105 年國人十大死因統計顯示，心臟疾病，腦血管疾病，糖尿病，和高血壓性疾病分居第二、四、五、及八位。<sup>3</sup> 而於 104 年的資料顯示台灣約每 27 分鐘就有一人死於 CVD<sup>4</sup>；追究其因，主要的心血管問題皆與動脈粥樣硬化心血管疾病 ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Diseases) 息息相關，包括 CAD、缺血性中風、和周邊動脈疾病 PAD (Peripheral Arterial Disease) 等；而近年來急性冠狀動脈症候群 ACS (Acute Coronary Syndrome) 病例，如心肌梗塞或狹心症，也明顯地攀升。<sup>4,5</sup> 一項於 96 年針對三高的調查報告指出，高血壓、高血糖、及高血脂對 CVD 的危險性分別是一般人的 1.9、1.5、及 1.8 倍；<sup>4</sup> 另一項於 101 年完成的調查結果顯示，台灣約有 9.7% 的人口具有高血脂症，包括高總膽固醇 TC (Total cholesterol)  $\geq 240$  mg/dL 或高三酸甘油脂 TG (Triglyceride)  $\geq 200$  mg/dL，或是正在接受降膽固醇藥物治療。儘管已在治療中，美國國家膽固醇成人治療準則與歐洲的研究指出，約有 45%-60% 正在接受降血脂藥物治療的高血脂患者，其低密度脂蛋白膽固醇 LDL-C (Low Density

Lipid- Cholesterol) 未達 70 mg/dL 以下的目標值。<sup>6</sup>

更進一步地探討代謝症候群：<sup>2</sup> 腹型肥胖、血脂異常、血壓升高、胰島素抵抗或葡萄糖耐受不全引起的血糖上升、易發生血栓狀態、及易發炎狀態等；在台灣具有代謝症候群的病人當中，其發生 CVD 的風險明顯地增加 2.5 至 3 倍。綜合以上的結果，可見血脂肪的控制對 CVD 的預防與治療的重要性，並有助於延緩疾病的惡化和降低的死亡率。

## 治療準則與目標

高血脂症治療的策略，包括生活型態的調整及藥物治療。<sup>2,4,8</sup> 生活型態的調整包含控制脂肪的攝取，保持標準的體重及腰圍，維持規律的運動，及限制酒精的飲用。

由於代謝症候群的病人其血液中的 TG 與 LDL-C 濃度偏高，及高密度脂蛋白膽固醇 HDL-C (High Density Lipid-Cholesterol) 濃度偏低均容易促進動脈粥樣硬化。因此，藥物的治療是以調控這三項血脂代謝異常為主，並以表面脂蛋白 Apo B (Apolipoprotein B)、non-HDL-C (即 TC 扣除 HDL)、及 LDL-C 作為評估血脂肪的指標值。中華民國血脂及動脈硬化學會於今年(106 年)頒定了最新的台灣高風險病人血脂異常臨床治療指引，針對國人的生理特徵及生活型態，並參考歐美的治療指引，訂定出適合國人的臨床治療建議及高風險病人的血脂控制目標。<sup>4</sup> (參見表一)

## 高血脂的藥物治療

典型的高血脂藥物治療，可使用以下幾種的降血脂藥物：<sup>1,2,4</sup>

1. HMG-CoA 還原酶抑制劑 (HMG-Co-A reductase inhibitors)；即史他汀類 (Statins) 藥物：Lovastatin、Pravastatin、Fluvastatin、Simvastatin、Atorvastatin、Rosuvastatin。

表一：高風險疾病 LDL-C 設定目標值<sup>4</sup>

疾病別	目標值(mg/dL)
<b>主要目標</b>	
ACS	< 70
ACS + DM	< 55
Stable CAD	< 70
PAD	< 100
PAD + CAD	< 70
<b>次要目標</b>	
ACS, stable CAD, PAD	Non-HDL-C < 100 (且 TG > 200 mg/dL)

表二：Statins 的強度與劑量<sup>4</sup>

高強度 降低 LDL-C ≥ 50%		中強度 降低 LDL-C 30%-50%	
藥品	劑量 mg	藥品	劑量 mg
Atrovastatin	40-80	Fluvastatin XL	80
		Lovastatin	40
		Pitavastatin	2-4
Rosuvastatin	20-40	Pravastatin	40-80
			5-10
		Simvastatin	20-40

### 新藥介紹

- 膽固醇吸收抑制劑：Ezetimibe。
- 菸鹼酸(Niacin)：Acipimox。
- 纖維鹽酸衍生物；纖維鹽酸類(Fibrates)：Gemfibrozil、Fenofibrate。
- 長鏈 ω-3 脂肪酸(Omega-3 fatty acids)；即熟稱的魚油(fish oil)。

當單一種降血脂藥不足以將血脂降到目標濃度時，應配合不同類型的降血脂藥合併治療；例如 Statin 合併 Ezetimibe 可以增加對慢性腎臟疾病患者的心血管保護作用。<sup>1,2,4</sup> 然而，有些具有極高血脂、糖尿病或家族性高膽固醇血症 FH (Familial Hypercholesterolemia) 的病人，即使建議使用中高強度 Statins 劑量的治療(參見表二)，其 LDL-C 血中濃度仍是居高不下，而加劇 ASCVD 的危險性和增高死亡率。<sup>4,5</sup> 據統計未治療的 FH 患者發生 CVD 機率比起一般人增加了 20 倍，儘管有服用 Statin 治療，其發生 CVD 的可能性仍有 10 倍之多。由於 FH 病人常於 20 幾歲或者更小的年齡即顯現 CVD 徵兆，FH 高風險的病人在台灣則有多數未被診斷出，因此專家建議有家族史或高風險的病人，應即早做篩檢，即早接受治療以降低 CVD 的發生率及嚴重性。<sup>4</sup>

要將極高的 LDL-C 降低到控制目標實屬不易，因此起始治療目標期望能降低 LDL-C 約 50%，之後在持續的治療下，不具 CAD 或其他危險因子者，建議將 LDL-C 降到 100 mg/dL 以下，而具 CAD 和 DM 病人則要嚴格控制 LDL-C 在 70 mg/dL 以下。對於有需要更積極降低 LDL-C 病人，可考慮合併新開發的降血脂藥 PCSK9 抑制劑-前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/Kexin 9 型抑制劑(Proprotein convertase subtilisin/ Kexin type 9 Inhibitor)做治療，並輔以適當的飲食控制，以期能有效地降低 LDL-C 數值及減少心血管疾病惡化的風險。<sup>4,6,7</sup>

目前上市的 PCSK9 蛋白質抑制劑有 Alirocumab (Praluent<sup>®</sup>) 和 Evolocumab (Repatha<sup>®</sup>)。<sup>4-9</sup> 本院臨採備有保脂通注射劑 Pravalent<sup>®</sup> 75mg 的預填注射筆。此藥是新一類作用機轉的降血脂藥，也是美國 FDA 於 2015 年核准的第一個單株抗體注射劑型的降血脂藥。<sup>4,6,7,8</sup> 台灣 TFDA 則於 106 年 2 月 9 日核准生效；Praluent<sup>®</sup> 核准適應症：<sup>10</sup> (1)對於已接受最高耐受劑量 Statin，但低密度脂蛋白膽固醇 LDL-C 仍無法達到目標值之異合子家族性高膽固醇血症 (HeFH) 或動脈粥樣硬化心血管疾病 (clinical ASCVD) 之成人患者，可作為飲食外的輔助治療。(2)對 Statin 藥品不耐受或禁用之原發性高膽固醇血症 (異合子家族性及非家族性) 或混合型血脂異常之成人患者，可單獨或併用其他降血脂藥物，作為飲食外的輔助治療。就臨床效益而論 Praluent<sup>®</sup> 可降低 non-HDL 約 20-50% 和 TG 約 6-19%，同時可增加 HDL-C 約 4-7%。<sup>9</sup> 國內血脂及動脈硬化學會建議可考慮使用 Praluent<sup>®</sup> 於 (1). FH (I, A)，(2). 對 Stain 有抗藥性 (IIa, B)，(3). 對 Stain 有不耐受性 (IIa, B) 的病人。<sup>4</sup>

Praluent<sup>®</sup> 啟始用量為 75mg，每 2 週皮下注射一次；若 LDL-C 下降不如預期，可調至最高劑量 150mg，每 2 週注射一次。<sup>4,9</sup> 血脂監測於治療開始或劑量調整後 4-8 週評估調整適當劑量。<sup>9</sup> Praluent<sup>®</sup> 不需依體重、老年或輕中度肝腎功能不佳患者調整劑量；但重度肝 (Child-Pugh C) 或腎 (eGFR < 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 功能不全者，尚無足夠資料可供建議，所以應避免或謹慎使用。孕婦或哺乳婦女不建議使用；兒童及 18 歲以下青少年的療效及安全性亦尚未建立。

Praluent<sup>®</sup> 使用時最常見的副作用約 5%，為注射部位反應 (紅斑、搔癢、腫脹、疼痛)、咽喉炎、上呼吸道症狀。若發生嚴重的過敏現象，應立即停用並給予適當的症狀性治療。

## 治療機轉與臨床療效

Praluent<sup>®</sup>是一種人類免疫球蛋白 IgG1 (Immunoglobulin G1)的單株抗體，對 PCSK9 有高度的親和力及專一性。<sup>4,5,8,9</sup> PCSK9 會與肝細胞表面的 LDL 受體(LDLR)結合促使其分解，導致血中 LDL-C 無法被清除而濃度上升。Praluent<sup>®</sup>的作用能抑制 PCSK9 與 LDLR 鍵結，因此增加 LDLR 於肝細胞表面的數目，而得以有效地清除 LDL-C 和降低其血中濃度。此外 LDLR 也會與富含 TG 的極低密度脂蛋白 VLDL (Very Low Density Lipid)及中密度脂蛋白 IDL (Intermediate Density Lipid)結合，所以 Praluent<sup>®</sup>也能降低這些脂蛋白，進而使血中的 Apo B、TG 和 non-HDL-C 濃度降低。

Praluent<sup>®</sup>上市核准是經由 Cannon et al.於 2015 年發表的 ODYSSEY COMBO II 試驗的有效性和安全性的結果。<sup>8</sup> 當中有 720 位受試者進行為期 104 周的第三期多中心隨機控制的双盲及双模擬試驗，主要針對具有冠狀心臟疾病或具高危險性病人(缺血性休克、周邊動脈疾病、中度慢性腎衰竭、糖尿病人且具 2 個以上危險因子、及 BMI 大於 30±5)已使用高強度 Statin 最大治療劑量兼併飲食控制下，仍無法達到理想的膽固醇控制目標 LDL-C<70 mg/dL，比較再加用 Praluent<sup>®</sup>或 Ezetimibe 合併療法後的臨床治療效果及安全性。

研究進行至第 4 周，2 組病人的 LDL-C 均有明顯的下降，尤以 Praluent<sup>®</sup>組更為顯著。研究結果在第 24 周時 Praluent<sup>®</sup>組的 LDL-C 可從基準值降低了 50.6±1.4%，而 Ezetimibe 組則降低 20.7±1.9%，Praluent<sup>®</sup>組的 LDL-C 比 Ezetimibe 組明顯減少 29.8 (95% CI -34.4 至 -25.3, p < 0.0001)。再者，有 77% Praluent<sup>®</sup>組和 45.6% Ezetimibe 組病人的 LDL-C 達標至 70 mg/dL 以下(p < 0.0001)；整體而論，Praluent<sup>®</sup>組的平均 LDL-C 為 51.6 mg/dL，Ezetimibe 組的平均 LDL-C 則為 82.5 mg/dL。2 組有效降低 LDL-C 的效果均持續至第 52 周，Praluent<sup>®</sup>組的平均 LDL-C 為 53.3 mg/dL，而 Ezetimibe 組的平均 LDL-C 為 85.3 mg/dL。

至於安全性的試驗報告，2 組常見發生(≥ 5%)的不良反應有上呼吸道感染、不經意的過量使用、頭暈、和肌肉疼痛。此外，約有 1.7% Praluent<sup>®</sup>組及 1.4% Ezetimibe 組的病人有肝轉化酶高於 3 倍肝功能標準值的現象。

## 用藥注意事項

Praluent<sup>®</sup>使用前須先排除高血脂症或混合型血脂異常的次要病因；如腎病症候群，甲狀腺功能低下。<sup>4,8,9</sup> 每支注射筆僅限於單次使用，需冷藏於 2°C-8°C，不可冷凍，並放原裝外盒內以避免光照。施打前先置室溫下 30-40 分鐘回溫後儘快使用，不可超出 24 小時。建議應輪換部位注射於大腿，腹部，或上臂，且不可與其他注射藥物注射於同一部位。

Praluent<sup>®</sup>的藥價相當昂貴，目前尚無健保給付，現階段僅適用於具有 FH 或對 Statin 有阻抗性及耐受不良的高膽固醇患者。<sup>4,10</sup> 由於對 CVD 的罹病率及死亡率的影響仍未定，因此，臨床使用時應謹慎監視其有效性，並於需要時向 TFDA 做安全性疑慮的通報。

## 結語

台灣人口老化速度持續攀升，冠狀動脈心臟病的發生率與盛行率隨之在上升。高血脂症因為疾病的主要危險因子，尤其是有極高膽固醇血症，且為動脈粥樣硬化心血管疾病的高危險群，若給予預防與主流療法仍無法達到血脂控制目標時，可考慮輔以 Pravulent<sup>®</sup>的注射治療，讓高血脂能有效降低獲得控制，以減少心血管疾病的惡化，並維繫病人的健康和增進生活品質，不啻是高血脂症治療的新契機。

## 參考資料

1. 行政院衛生署國民健康局.高血脂防治手冊-國人血脂異常診療及預防指引; 2003.
2. 中華民國血脂及動脈硬化學會.台灣血脂異常防治共識; 2009 版.
3. 衛生福利部 . 105 年國人死因統計結果 . <https://www.mohw.gov.tw/cp-16-33598-1.html>. Accessed 11/01/2017.
4. 中華民國血脂及動脈硬化學會. 2017 年台灣高風險病人血脂異常臨床治療指引. Li Y-H, Ueng K-C, Jeng J-S, et al. 2017 Taiwan Lipid Guidelines for High Risk Patients. JFMA. April 2017; 116(4): 217-248.
5. 中華民國血脂及動脈硬化學會.2014 年家族性高膽固醇血症之診斷與治療. <http://www.tas.org.tw/upload/files/2014%20TAS%20FH%20Guideline.pdf>. Accessed: 11/01/2017.
6. National Cholesterol Education Program (NCEP) ATP III Executive Summary. Cholesterol 2.0- Cholesterol Management System. Published: May 2001. <http://www.scymed.com/en/smxndi/edzr/edzr9610.htm> . Accessed: 11/01/2017.
7. Jellinger P, Handelsman Y, Rosenblit P, et al. AACE/ACE Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. Endocrine Practice. April 2017; 23(Suppl. 2):1-87.
8. Cannon CP, Cariou B, Blom D, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in high cardiovascular risk patients with in adequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. European Heart Journal. 2015 May 14; 36(19):1186-1194.
9. Praluent (alirocumab) [package insert]. Issue Date: July 2015. Sanofi-Aventis, Taipei, Taiwan.
10. Taiwan Food and Drug Administration (TFDA) Website. Praluent. Accessed 11/01/2017.

# 破除坐月子禁忌-大風藥浴包

～顏婉婷 藥師～

## 前言

台灣諺話「生得過雞酒香，生不過四塊板」，充分表達出孕婦分娩過程中，會大量失血、劇痛難耐、耗盡體力，身心備受煎熬，因生產所面對的風險是常人無法想像。中醫認為產婦在分娩時因用力、出汗、產創和出血，使陰血暴亡，虛陽浮散，生理特點為陰血驟虛、陽氣易浮，衛表不固，抵抗力下降，加上惡露排出，血室已開，胞脈空虛，此時若護理不當，易引起疾病，且多發生在產後1周內，因此產後的調理也尤為重要。

為了能儘快恢復產婦的身體機能與體力，避免在虛弱期間受到感染及併發症的產生，先民智慧衍生出獨特的「坐月子」文化，也出現名目繁多的坐月子禁忌，如坐月子期間不能洗澡、洗頭等，讓現代人匪夷所思。但深思細量也頗有幾分道理的忌諱，由於古代的環境簡陋，寒氣容易進入室內，產婦因失血、出汗、皮膚鬆弛，毛細孔張開，此時洗澡、洗頭更容易受到風寒侵犯，導致惡露不易排出，產生「月內風」不易恢復的後遺症。衡諸現代的盥洗空間密閉度佳，用熱水洗澡，洗後立刻擦乾身體，頭髮用熱風吹乾，沐浴完不要吹電扇和冷氣，避免受到風寒的侵襲，再搭配本院中醫師監製的大風藥浴包，就可破除口耳相傳的坐月子禁忌。今介紹大風藥浴包的組成及功效於下文。

## 基源、採集、加工

大風藥浴包是本院自製的藥浴包，源於本院中醫師的臨床經驗方，具有祛風消腫，溫中活血散淤之功效。其中組成包括有藿香、佩蘭、艾草、香茅草、檸檬草、大風草；

1. 藿香：唇形科(Lamiaceae)植物藿香(*Agastache rugosa*(Fisch. et Mey.) O. Ktze.)之乾燥地上部分。其飲片性狀為不規則的小段，莖、葉混合，有時雜有花序。莖略呈方柱形，外表有縱紋，暗棕色或帶紅棕色，節顯明，常有葉柄脫落的疤痕，疏被柔毛，斷面中央有白髓。葉皺縮而破碎，紙質，灰綠色或淺棕褐色，兩面均被灰白色絨毛，邊緣具大小不規則的鈍齒。具特異香氣，味微苦。《本草綱目》等古本草所載之藿香，多指現今之廣藿香，《滇

南本草》之「土藿香」，有別於「廣香」而言，經考証即為本品。盧之頤《本草乘雅半偈》在論藿香時，則將古之廣藿香與本品相提並論，他說：「葉似荏蘇，邊有鋸齒。七月擢穗，作花似蓼，房似假蘇，子似芫蔚。」特別是「七月擢穗」一語道出與廣藿香根本不同之處，廣藿香花期1~2月，但很少開花，這顯然是指土藿香而言。功效為祛暑解表，化濕和胃。主治夏令感冒，寒熱頭痛，胸脘痞悶，嘔吐泄瀉，妊娠嘔吐等。其成分主要為揮發油及黃酮類化合物，揮發油約0.28%主成分為甲基胡椒酚(methylchavicol)，占80%以上。藥理研究具有抗菌、抗螺旋體作用，以及其黃酮類化合物具抗病毒作用。

2. 佩蘭：菊科(Asteraceae)植物佩蘭(*Eupatorium fortunei* Turcx.)的地上部分。其飲片性狀莖為圓柱形。表面黃棕色或黃綠色，有明顯的節及縱稜線；質脆，斷面髓部白色或中空。葉對生，多皺縮破碎，完整葉展平後，通常3裂，邊緣有鋸齒，表面綠褐色或暗綠色。氣芳香，味微苦。以質嫩、葉多、色綠、香氣濃鬱者為佳。本品始載於《本經》上品，原名蘭草。《開寶本草》曰：「葉似馬蘭，故名蘭草。俗呼為燕尾香。時人皆煮水以浴療風，故又名香水蘭。」《綱目》謂：「蘭草、澤蘭一類二種也。俱生水旁下濕處。二月宿根生苗成叢，紫莖素枝，赤節綠葉，葉對節生，有細齒。但以莖圓節長，而葉光有歧者，為蘭草；莖微方，節短而葉有毛者，為澤蘭。」佩蘭氣味芳香，善於解暑化濕，僻穢和中。溽暑之季，以之單味作飲，有防暑之功。全草含揮發油1.5%-2.0%，主成分為對-聚傘花素，乙酸橙花醇酯，百里香酚甲醚。藥理研究具祛痰、抗病毒及抗癌作用。

3. 艾草：菊科(Asteraceae)植物艾草(*Artemisia argyi* Levl. et Vent)之乾燥葉。其飲片性狀為皺縮捲曲或破碎葉片，有短柄。完整葉片展平後呈卵狀橢圓形，羽狀深裂，邊緣有不規則的粗鋸齒；上表面灰綠色，有稀疏的柔毛及腺點；下表面密生灰白色絨毛。質柔軟。氣清香，味苦。《本草圖經》曰：「艾葉，舊

不著所出州土，但云生田野，今處處有之。以復道者為佳，云此種灸百病尤勝，初春布地生苗，莖類蒿而葉背白，以苗短者為佳，三月三日，五月五日，采葉曝乾，經陳久方可用。」艾葉性溫，能溫經止血，散寒止痛，暖宮助孕，祛濕止癢，尤宜用於虛寒性腹痛、出血。其成分含揮發油 0.45% - 1.00%，經鑒定為 2-甲基丁醇，2-己稀等。藥理研究具抗菌、平喘、鎮咳、祛痰、興奮子宮等作用。

4. 香茅草：禾本科(Poaceae)植物香茅(*Cymbopogon nardus* Rendle)的全草。葉鞘基部外面呈紅色或暗紅色。葉舌卵形。葉片簇生條形，先端漸尖形，邊緣粗澀，兩面淡綠色或呈灰白色。無梗小穗，基盤短小。全株具濃郁芳香味。《開寶本草》曰：「苗、葉可煮作浴湯，僻邪氣，令人身香。」全草或葉有溫胃，助消化，祛風、鎮嘔、止癢之效。主治感冒發熱、頭痛，胃脘不舒，中噁嘔吐。其精油成分有香茅醛(citronellal)、香茅醇(citronellol)、檸檬醛(citral)。經藥理研究具祛痰、鎮咳、抗菌及健胃等作用。

5. 檸檬草：禾本科(Poaceae)植物檸檬香茅(*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf)的全草，大陸香茅正品。稈粗壯，節處常被蠟粉。葉片條形，基部抱莖；兩面粗糙，均呈灰白色；葉鞘光滑；葉舌厚，鱗片狀，有梗小穗類紫色。全株具檸檬香氣。《本草綱目》：「蘇頌圖經復出香茅一條云：出福州，煎湯浴風甚良，此即香茅也。閩人呼茅如麻，故爾。又曰：茅香凡有二，此是一種香茅也，其曰茅香，別是南香一種香草。」香茅功效為祛風通絡，溫中止痛。主治感冒，頭身疼痛，風寒濕痹等。其成份含香茅素(cymbopogone)；莖及葉含豐富揮發油內含 $\beta$ -檸檬醛、香茅醛。藥理研究具抗菌、消炎、降壓等作用。全草含胰島素樣物質，據研究具胰島素作用價值，可應用於治療糖尿病。

6. 大風草：為菊科(Asteraceae)植物艾納香(*Blumea balsamifera* (Linn.) DC. var. *microcephala* Kitamura)的全草。莖呈圓柱形。表面灰褐色或棕褐色，有縱條稜，密生黃褐色絨毛。木質部鬆軟，黃白色，中央有白色的髓，乾燥的葉略皺縮或破碎，邊緣具不規則細鋸齒，上表面灰綠色或黃綠色，被短毛，下表面密被白色長絨毛，質脆，易碎。氣清涼，香，味辛。本品祛風除濕，溫中止瀉，活血解毒。主治風寒感冒，頭風頭痛，風濕痹痛等。

《開寶本草》：「《廣志》曰：出西國，似細艾。又有松樹皮綠衣，亦名艾納香，可以和合諸香，燒之能聚其煙，青白不散，而與此不同也。」全草含黃酮苷，香豆精等。葉含揮發油，主含 l-龍腦(borneol)。尚含少量 1,8-桉葉素、艾納香內酯，艾納香素等。藥理研究顯示艾納香素具保肝作用，其提取物注射重物能引起血壓下降，血管擴張，揚制交感神經系統。適用於興奮，失眠，高血壓患者。

#### 使用與注意事項

大風藥浴包必須用沸水製備、避免添加生水；剖腹產婦泡浴前，需用手術貼膜覆蓋切口，浴畢再換藥，若浴後大汗者應適時更換衣物以防受涼，大風藥浴包以每日一次為宜，必要時可詢問醫師藥師。

#### 結語

產婦分娩後心理與生理均承受巨大變化，其體力與機能常需一段時間來恢復，在現代人逐漸增強的保健理念下，產婦及其家屬無不期望能通過切實有效而簡便的方法讓產婦能迅速且安全恢復；由於產婦在產後一周內皮膚排泄機能旺盛，汗腺分泌過多，產褥期機體的自我調節機能與免疫功能降低，抵抗力差，常見“多虛多瘀”是產後病發生的原因。因此，產後護理和產後病的預防應根據其亡血傷津、瘀血內阻、多虛多瘀的特點，而大風藥浴包選取具有活血通絡、解毒消炎、消腫止痛、散結通乳、祛風、除濕功效的藥材，通過浴水的溫熱之力使周身腠理疏通，毛竅開放，藥物通過皮膚吸收以溫通脈絡，調和氣血，增加全身血液循環及新陳代謝，促使汗腺暢通，緩解肌肉酸痛，使產後身體的功能得到調理，促進了子宮復原，減少惡露量及乳房腫脹、乳汁淤積，促進乳汁分泌，產婦情志舒暢、睡眠好，有利於產婦產後康復，不失為一種舒適、安全、有效預防產後病的方法。

#### 參考資料

1. 原色台灣藥用植物圖鑑，台北南天書局，第二冊，p243；第五冊，p259-260
2. 台灣中藥典第二版 行政院衛生署編印
3. 中華本草 上海科學技術出版社
4. 產褥早期藥浴預防產後病的效果觀察，趙蓉、陳群、陽子兒娣，內蒙古中醫藥，2016.8
5. 產後藥浴的護理效果評估，郭方穎，中國現代藥物應用 2014.6(8-12)