



衛生福利部八里療養院

發行人：張介信
主 編：劉惠雅
總編輯：吳芝瑩
李聖政
羅月霞

藥訊電子報

第十六卷 第 1 期

2020 年 01 月出刊

本期內容

■ 醫藥新聞

- 嚴重孕吐可能與誕下自閉症孩童風險有關
- 大量飲酒可能會損害心臟組織
- 中年肥胖可能會增加老年失智症的發病率
- 用於中風後癲癇的第一線藥物可能會增加死亡率
- 糖尿病用藥 SGLT2 抑制劑對老年人是有效且安全
- 精神科新藥介紹
- Varenicline 對青少年戒菸無明顯助益
- 美國 FDA 核准 Caplyta 用於治療成人思覺失調症
- 高劑量 ω -3 脂肪酸可改善注意力不足多動症兒童的注意力和警覺性

■ 專題報導

- 潛伏的人畜共通傳染病：蜱蟲病-艾利希氏體症

■ 藥物安全

- Fenspiride 成分藥品安全資訊
- Ivabradine 成分藥品安全資訊
- 對於某些患有焦慮及強迫症的青年，SNRI 可能比 SSRI 更有容忍度

醫藥新聞

嚴重孕吐可能與誕下自閉症孩童風險有關

吳芝瑩 藥師

晨吐常見於懷孕前期

許多懷孕婦女在孕初期會出現易有噁心和作嘔感的晨吐(morning sickness)情形，目前認為晨吐的原因來自於荷爾蒙濃度的提高，一般從懷孕第 6 周左右開始出現，約 80% 的孕婦其孕吐症狀會在第一孕期結束時獲得緩解；至於妊娠劇吐(Hyperemesis gravidarum)則是更強烈的妊娠併發症之一種，發生率約小於 5%，其特徵是孕婦會有強烈的噁心嘔吐感繼而足以造成體重下降、脫水及孕期嚴重營養不良等嚴重後果。

近期一項研究發現，母親在懷孕期間如有嚴重孕吐的話，其誕下之孩童日後被診斷出患有自閉症的可能性將會增加；為了確定孕吐與自閉症之間的關係，研究人員自 1991 年起直到 2014 年間共

追蹤蒐集了近 50 萬名孕婦及其誕下之孩童的健康記錄資訊，比較確診有妊娠劇吐及沒有孕吐兩組孕婦之間的分別，再仔細的排除了可能因服用治療妊娠劇吐藥物潛在可能導致自閉症的因素後，結果發現，孕期有嚴重孕吐的女性其誕下之孩童日後被診斷出患有自閉症的可能性將會增加 53%，進一步的分析更發現這樣的風險提升較顯著的在越早期就出現嚴重孕吐的族群中被發現，也就是說，出現在第一及第二孕期的嚴重孕吐與後代的自閉症風險提升似乎有所關聯，而這樣的風險提升並未第三孕期的嚴重孕吐族群被發現；除此之外，研究人員更進一步發現這樣的風險提升似乎還與性別有關，嚴重孕吐族群若誕下之後代為女生其日後罹患自閉症風險也高於男生。

儘管上述研究成果如此陳述，但僅屬於一個現象的發現並未實際證實及釐清其中的因果關係，學者目前僅推論可能是與妊娠劇吐導致的營養不良有關；即便如此，基於預防醫學觀點，此研究結果的公布還是有其重要性，因為可以針對嚴重孕吐族群之後代提供持續追蹤甚至提供早期診斷的機會。

。(Source reference: *American Journal of Perinatology*. Oct 3, 2019)

大量飲酒可能會損害心臟組織

吳芝瑩 藥師

過度飲酒傷身也傷心

過去就有研究指出過度飲酒會增加心臟衰竭、高血壓、心臟病發作、休克及心臟心律異常等疾病的風險，但少有研究進一步去探索這樣的風險提升源自於什麼樣的機制。

近期有一來自俄羅斯的研究團隊，納入了超過 2500 位年齡介於 35 至 69 歲居住於俄羅斯西北部的民眾，針對包括：心臟損傷(heart injury)、心臟壁延展(cardiac wall stretch)和發炎狀態(inflammation)等與心臟損傷有關的三項血液數據指標進行分析，在收案的同時會請受試者自述各自的酒精使用情形，初步得知在上述超過 2500 位受試者中約有近 280 位曾因嚴重酗酒(alcoholism)而至醫院住院接受治療。追蹤分析之下發現，與一般族群中適度飲酒者相比，酗酒且須住院治療族群的心臟損傷指標會提升 10% 以上、心臟壁延展程度提升約 47% 以及發炎的機率更是大幅提升約 69% ，而一般族群中的重度飲酒者(尚未達需住院治療等級)其心臟壁延展程度還是會比適度飲酒者高出約 31.5% 。

研究人員表示，即使尚未實際出現心臟疾病相關臨床症狀，但酗酒之下對於心臟造成的損害已然存在，可稱之為亞臨床心臟病(subclinical heart disease)，透過直接測量血液中某些特殊指標的濃度表現，還是可以顯著發現重度飲酒者比那些飲酒量少的人更有可能面臨符合亞臨床心臟損害的定義；這樣的結果可以解讀為酗酒者的體內發炎狀態明顯高於正常族群體內的發炎情形，而發炎狀態過去普遍已知與許多健康問題亮紅燈有所關連性，其中當然包括心臟相關疾病的衍生。

雖然酗酒與心臟損害之間目前詳細機轉尚不清楚，研究團隊未來試圖透過觀測心臟跳動時的超音波圖像以識別與大量飲酒和有害飲酒有關的確切心臟損害類型，但這次的研究發現仍提醒了我們大量飲酒對於心臟健康的影響是不容忽視的。

(Source reference: *Journal of the American Heart Association*. Dec 18. , 2019)

中年肥胖可能會增加老年失智症的發病率

吳芝瑩 藥師

維持中年體重的理由又多了一個

一項來自英國針對超過 100 萬名婦女所進行的追蹤研究指出，中年肥胖與老年癡呆症的罹病風險增加有關，因為研究人員發現，與體重標準的健康女性族群相比，五十多歲時肥胖的人在 15 年或更長時間後被診斷出患有老年失智症(dementia)的風險將提高約 21%；也就是說，此研究收集了

十足龐大的數據而指出了每個人在中年（甚至更早）開始對自己的體重管理成效，會隨著年齡的增長而反應在失智症風險提升與否的面向上。

在這項研究中，研究人員以 1935 年至 1950 年間在英國出生近四分之一的女性為追蹤對象，總收案分析人數超過 110 萬人，上述受試者在研究開始時的平均年齡為 56 歲且沒有人患有失智症；首先，研究人員為每位受試女性計算其身體質量指數(Body Mass Index, 簡稱 BMI)，這是根據身高和體重估算體內脂肪的一個算式，是目前國際上常用來衡量人體胖瘦程度以及是否健康的一個指標，其次研究人員還會向受試者逐一詢問其飲食和運動情況，而後對上述眾多受試者展開為期平均約 18 年的追蹤與紀錄；結果發現，於追蹤期間內，肥胖族群中約有 2.1% 的人被診斷為罹患失智症，高於正常體重族群裡 1.6% 的罹病率。

對於上述追蹤結果，研界人員推論是由於肥胖會連帶導致包括：高膽固醇、體內發炎程度提升以及增加中風風險等與腦部傷害有關的危險因子提升，此外，肥胖的人常見由於存在睡眠呼吸暫停問題而使得睡眠品質不佳而易感到睡眠不足，如此一來會讓腦部難以獲得足夠的氧氣以維持正常生理功能；總結而言，大腦需要足夠且大量的氧氣及養分才能維持日以繼夜的正常運作並保持其結構完整性，任何會影響到上述層面的事物皆會如同年齡增長一樣逐漸的提升認知功能退化的影響風險。除了肥胖問題之外，研究人員同樣試圖釐清是否缺乏運動或低熱量飲食與失智症間有無關聯性存在，然而結果發現似乎沒有重要的關聯，頂多只在追蹤的前 10 年中，低卡路里的熱量攝入和缺乏運動與失智症的風險較高有點關聯，但是在隨後的幾年中，這樣的關聯性逐漸消失殆盡；此外，回顧其他研究所發表的論點有提及，人們在被診斷出患有失智症之前約十年，就常會出現變得較不願意活動並且體重減輕，推測缺乏活動與低熱量攝入兩者很可能是失智症最早期的臨床徵兆。

儘管上述各面向的說詞及論點皆有相關研究支持著，但的確目前仍無法直接下定論認為做到減肥、正確飲食和中年運動就能降低往後罹患失智症的風險，尚待未來有更多的研究以釐清其中的因果關係，但不容否認的是，肥胖的人在中年時期努力減輕體重對於整體心血管及腦部健康的提升以及降低罹患失智症的風險還是有其效益存在，值得大家省思及重視。

(Source reference: *Neurology*. Dec 18, 2019)

用於中風後癲癇的第一線藥物可能會增加死亡率

羅月霞 藥師

Valproic acid 可能增加中風患者死亡率

新研究顯示，用於中風後癲癇(post-stroke epilepsy, PSE)的第一線藥物似乎會增加患者的死亡風險。在與其他藥物相比較下，服用抗癲癇藥物(antiepileptic drug, AED) valproic acid 病人的死亡率較服用 carbamazepine 的高；但服用 lamotrigine 病人的死亡率較服用 carbamazepine 的低。David Larsson 博士指出“目前用於 PSE 患者以 valproic acid 為第一線用藥，但現在我們看到這些患者的死亡率更高”。這篇研究結果也會在 2019 年美國癲癇學會第 73 屆年會上發表。

中風患者的死亡率通常很高，但這類病人若後續有癲癇其死亡率更高。David Larsson 博士提到有多種的理論造成 AED 病人死亡率提高，其中包括 AED 增加心血管事件的風險。本研究之目的是確定在使用 AED 單一治療下是否與 PSE 患者的死亡率或心血管死亡相關。本篇研究將 PSE 定義為中風後 1 週發作的癲癇。該篇研究是收集瑞典地區，分析有關中風、合併症、藥物和死亡的相關連性。該篇研究從 2005 年至 2010 年分析有中風患者，其存活超過 2 個月且接受連續 AED 單一療法的患者共有 2,926 例，其中女性佔 46%。該篇研究排除有藥物轉換或服用幾種藥物的患者。在全部患者中，有 1,359 人服用 carbamazepine 治療、569 人服用 valproic acid、377 人服

用 levetiracetam、349 人服用 lamotrigine、其餘人服用 phenytoin 或 oxcarbazepine。在研究期間有 1,801 人死亡。在對年齡、性別、中風亞型、中風嚴重度、高血壓、心房顫動、糖尿病、吸煙和 statin 類藥物使用等因子校正後，結果顯示服用 valproic acid 的死亡率顯著高於 carbamazepine (HR:1.35、95% CI:1.18 – 1.56)。相反的，本篇另外發現服用 lamotrigine 組病患全因死亡率顯著低於 carbamazepine (HR:0.75、95% CI:0.62 – 0.91)。服用 levetiracetam 和 carbamazepine 兩組的死亡率無顯著差異。心血管疾病被認為是導致 1,131 人死亡的原因。本研究尚有些因素無法得知，如癲癇發作頻率，所以尚需要進一步的研究來排除其餘的因素。

加拿大倫敦西部大學神經病學暨流行病學教授，同時也是癲癇聯合主任的 Jorge G. Burneo 醫學博士，對本研究感到有趣，但他希望獲得更多有關該研究的信息和方法。雖然 Burneo 並未參與本研究，但他最近有一篇有關於在中風倖存者中的新發作性癲癇和難治性癲癇的風險研究。他補充說明，這項研究中 valproic acid 有較高死亡率可能部分歸因於體重增加。體重增加是 valproic acid 最常見的副作用之一，而體重增加本身就是心血管疾病的危險因素。他指出，lamotrigine 是該研究中唯一不是“酶誘導劑”的藥物，因此不會刺激多種單加氧酶和結合酶的合成；這可以部分解釋死亡率在該組的患者中較低。另外 lamotrigine 可以增強情緒，有可能也是死亡率較低原因之一。但 Burneo 提到 lamotrigine 可能會有危及生命的皮疹副作用，要降低此副作用發生的方法是緩慢的調整該藥之劑量；達到 lamotrigine 服用合理劑量可能最多需要 8 週的時間。Burneo 建議患者當有出現皮疹時須停止服藥並告知醫師，但他卻未曾遇過 lamotrigine 引起皮疹副作用。Page B. Pennell 醫師，同時也是布里格姆婦女醫院的癲癇研究部主任和麻省波士頓哈佛醫學院神經病學教授提醒抗癲癇藥要依據各個病人來選擇用藥。選擇考量用藥因素包括潛在的病因、合併症和伴隨用藥。

(Source reference: *Medscape*, Dec 18, 2019)

糖尿病用藥 SGLT2 抑制劑對老年人是有效且安全

羅月霞 藥師

某西班牙醫院研究糖尿病新藥SGLT2 抑制劑適合老年族群

新的研究證明用於治療第二型糖尿病患者的 sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) 抑制劑用於 65 歲以上老人是和年輕人一樣安全且有效的。這篇研究是在西班牙某醫院對 50 位第二型糖尿病老年人的真實觀察研究結果，Carlos Trescoli-Serrano 博士同時也在 2019 年國際糖尿病聯合會上對此研究報告作介紹，研究結果顯示在特定老人族群使用 SGLT2 抑制劑其結果和年輕族群是相似的且安全的，但是還是必須考量病人的併發症。Samuel Dagogo-Jack 博士提到，因為該類藥物依賴腎臟作過濾，所以需要更多老年人的數據研究其用藥安全性。該篇研究共收載有 50 位患者，平均年齡為 67 歲，最大年齡為 81 歲，平均糖尿病病程為 12.5 年，其中 40% 是女性。他們在 2015 – 2019 年研究期間服用 SGLT2 抑制劑都有超過 3 年（平均服用期為 43.9 個月）。75% 患者有同時服用 metformin、45% 患者服用 sulfonylureas、37% 患者服用 DPP-4 抑制劑，和 36% 患者施打胰島素。81% 病患同時患有高血壓、51% 有高膽固醇血症、33% 有肥胖症、32% 過去曾有過心血管事件。這些病患在使用 SGLT2 抑制劑治療後，平均 A1c 從 8.5% 降至 7.3% (P<0.01)、體重從 91.0 kg 降低至 84.7 kg (P<0.01)、收縮壓從 134.5 mmHg 降至 130.4 mmHg (P=0.02)、舒張壓從 76.2 mmHg 降至 73.3 mmHg (P=0.04)。病患的 eGFR、微量白蛋白尿、脂質、血容比和心跳均無顯著變化。研究期間無患者跌倒、容量減少症狀或糖尿病酮酸症中毒的發生，但是有 38% 患者有泌尿生殖道感染，有 8% 的患者因此停止服用 SGLT2 抑制劑。

田納西州大學孟菲斯分校健康科學中心內分泌、糖尿病暨代謝科主任 Dagogo-Jack 評論中有提到

SGLT2 抑制劑常有生殖道真菌感染副作用，這和本研究的發現有關。另外，在本研究治療期間有 22% 患者發生非致命性的心血管事件，主要是腦血管疾病，其中有 66% 的人在開始使用 SGLT2 抑制劑之前曾有過心血管事件。只有一名患者因同時施打胰島素，發生嚴重的低血糖症、10% 人因腫瘤因素死亡。Trescoli-Serrano 總結說：“在未得到良好控制的二型糖尿病老年患者中加上 SGLT2 抑制劑治療其長期治療的效果是安全有效的”。

(Source reference: *Medscape*, Dec 19, 2019)

精神科新藥介紹

羅月霞 藥師

Esketamine 鼻噴劑型用於憂鬱症和 asenapine 外用貼劑用於思覺失調

1.速效鼻噴劑用於難治癒憂鬱病

Spravato® 成分為 esketamine，是 Johnson & Johnson 公司研發鼻噴劑型用於治療對傳統口服抗抑鬱藥反應不佳的患者。在美國，每年就有 1600 萬人患有嚴重的抑鬱症，即使經過多療程的常規藥物治療，30% 的人也並沒有得到緩解。Ketamine 的衍生物可用於許多臨床症狀，包括抑鬱症、焦慮症、躁鬱症、慢性疼痛和創傷後症候群。NMDA 受體拮抗劑在 2019 年 3 月 FDA 已批准使用，其中包括有 ketamine 衍生物，可為患有嚴重抑鬱症患者提供快速的緩解。根據該研究的資料，在僅使用 1 劑下，患者的情緒在其 10 分情緒監控器量表上改善了 2-4 分。臨床研究發現，有 456 名重度抑鬱和自殺患者在首次服藥後 24 小時內症狀顯著而持久地減輕。因為大多數常規抗抑鬱藥需要 4-6 週才能開始起作用，而此速效鼻噴劑型作用對於抑鬱症的治療尤其重要。Esketamine 的起始劑量是 56 或 84 mg 每周 2 次，維持劑量是 56 或 84 mg 每週 1 次或每 2 週 1 次。但它必須是在有專業人員的監督下管理使用的。

2.Asenapine 是第一個核准用於治療思覺失調外用貼劑

FDA 已經批准 Noven Pharmaceuticals 公司 asenapine (Secuado®) 外用貼劑劑型，這是第一也是唯一用於治療成人思覺失調的外用貼劑劑型。Asenapine 是每日使用一次的經皮吸收貼劑，可幫助緩解思覺失調患者面臨的一些挑戰。此貼片劑型可提供 24 小時持續作用時程。該藥在對 616 名患有思覺失調的成人受試者進行 phase 3 的研究後被核准使用，其研究為期 6 週的治療期測試，證實 asenapine 的治療是安全且有效的，該藥對於 Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) 有統計學顯著改善。此藥常見的不良反應是錐體外症候群和體重增加。

(Source reference: *Pharma Times*, Oct 10, 2019)

Varenicline對青少年戒菸無明顯助益

李聖政 藥師

服用Varenicline的年輕人平均戒菸日數較短

儘管已知 Varenicline 與諮詢結合可促進成人戒菸，但很少有研究檢查了這種藥物對年輕吸菸者的有效性。《美國醫學會雜誌》(JAMA Pediatrics)的一份報告發現，雖然 Varenicline 對青少年具有很好的耐受性，但服用這種藥物的年輕人比服用安慰劑的年輕人不再停止吸菸的可能性更大。

位於查爾斯頓的南卡羅來納州醫科大學(MUSC)的一個研究小組招募了 157 位尋求治療的 14 至 21 歲的年輕人(平均年齡為 19 歲)。該青年被分配接受 Varenicline 或安慰劑治療 12 週，並與每週戒菸諮詢課程相結合。在治療結束時進行連續 7 天的抽菸測量，這是通過測量尿液中尼古丁副產物 cotinine 的濃度進行生化確認的。

在研究結束時，兩組連續七天停止吸菸的參與者的百分比相同：Varenicline 組為 8.9%，安慰劑

組為 8.9%。

研究人員指出，總體戒菸率低以及 Varenicline 組和安慰劑組之間沒有差異是令人失望的，但可以預見。研究人員認為在青年時代，戒菸研究還很匱乏，但是一旦完成，其效果總是比老年人的可比性試驗小得多。

青年人往往更容易受到同齡人的影響，並且其戒菸動機也會有所波動。成年人，尤其是長期吸菸的人，會感到吸菸的物質成本，並且有更大的改變動力。對於年輕人來說，由於工作繁忙，而且有社會上的干擾，因此年輕人也不太可能來診所參加諮詢會議。

服用 Varenicline 的年輕人確實表現出一些進步。與安慰劑組相比，他們平均戒菸日數較短(39 天比 59 天)，並且在研究後的 18 週和 26 週訪查中更傾向於戒菸（儘管未透過測量尿液證實）。研究人員表示儘管對年輕人吸菸的 Varenicline 治療值得進一步研究，但目前尚不支持將其用於這一群人。

對於想戒菸的年輕人來說，Varenicline 不是一線的好選擇。這種藥物可以作為那些接受社會心理治療的吸菸者的次要選擇，尤其是對於戒斷症狀較差，吸菸欲望持續存在的人。研究人員指出，他的研究發現 Varenicline 具有良好的容忍性，並且尚無因藥物引起嚴重不良事件的報導。

本研究的 Vareniclin 和安慰劑由輝瑞藥廠提供。

(Source reference: *Psychiatric News*. DEC 5, 2019)

美國FDA核准 Caplyta 用於治療成人思覺失調症

李聖政 藥師

Lumateperone 最常見的副作用是嗜睡、鎮靜和口乾

美國食品藥物管理局(FDA)本週批准了 Caplyta (lumateperone)，這是一種口服非典型抗精神病藥，用於治療成人思覺失調症。

哥倫比亞大學(Lawrence C. Kolb)教授和精神病學系主任(Jeffrey A. Lieberman)博士說：思覺失調症是一種嚴重影響患者及其家人的複雜疾病。及時提供有效的治療可能會改變思覺失調症患者的遊戲規則。Caplyta 的功效和安全性為醫療保健提供者提供了治療思覺失調症患者的重要新選擇。

Caplyta 的核准得到兩項為期四週的安慰劑對照試驗的支持，該試驗涉及總共 785 名思覺失調症成人。在這兩項試驗中，與安慰劑相比，接受 42 mg lumateperone 的患者在 28 天結束時的正性和負性綜合徵量表(PANSS)得分均有統計學意義的降低。在第一項試驗中，治療組的 PANSS 評分降低了 13.2 分，而安慰劑組則降低了 7.4 分。在第二項試驗中，與安慰劑組的 10.3 分相比，治療組的 PANSS 得分降低了 14.5 分。最常見的不良反應是嗜睡/鎮靜和口乾。

Caplyta 的核准有一個黑盒警示(black-box warning)，指出老年患者伴有失智相關精神症狀使用抗精神病藥治療其死亡風險增加。Caplyta 未獲核准用於治療與失智相關的精神病患者。Caplyta 將在未來幾個月內推出。

(Source reference: *Psychiatric News Alert*. DEC 26, 2019)

高劑量 ω -3 脂肪酸可改善注意力不足多動症兒童的注意力和警覺性

李聖政 藥師

EPA 單一藥物治療對 ADHD 的認知症狀有一些好處

在《 *Translational Psychiatry* 》雜誌上發表的一項研究表明，高劑量的 ω -3 脂肪酸二十碳五烯酸(EPA)可能有助於提高患有注意力缺陷或過動障礙(ADHD)和 EPA 含量低的年輕人的注意力。

缺乏 ω -3 多元不飽和脂肪酸(n-3 PUFA)可能是注意力缺乏或過動症(ADHD)的致病原因之一。

一項研究進行了為期 12 週的雙盲，安慰劑對照試驗，比較了高劑量 EPA 和安慰劑，對 6 至 18 歲患有 ADHD 的年輕人的影響。所有參與者在過去六個月中都沒有接受過藥物治療，或者本來就沒有接受過藥物治療，被轉介到台灣中國醫藥大學附屬醫院的精神科部門。

將參與者隨機分為 EPA（每天 1.2 克）組或安慰劑（每天 1.2 克大豆油）組。研究人員在試驗的開始和結束時，對青少年進行了四項持續表現測試：集中注意力，衝動性，持續關注性和警惕性。研究還在試驗開始時和第 12 週時從年輕人那裡採集了血液樣本，以確定基本 EPA 水平以及在研究過程中這些水平的變化。在隨機分為兩組的 103 名青年中，有 92 名完成了為期 12 週的試驗。

在集中注意力方面，EPA 組的年輕人比安慰劑組的年輕人進步更大，而接受安慰劑的年輕人在衝動性測量方面表現出更大的進步。研究人員指出，作為持續表現測驗的一部分，兩組在認知指標上沒有其他顯著差異。

進一步的分析表明，與安慰劑組相比，內源性 EPA 濃度低的青年在注意力和警覺性方面有進一步的改善。該研究表明，EPA 單一藥物治療對 ADHD 的認知症狀有一些好處。但是建議不要對內源性 EPA 高濃度的年輕人補充 EPA。

(Source reference: *Psychiatric News Alert*. NOV 21, 2019)

專題報導

潛伏的人畜共通傳染病：蜱蟲病-艾利希氏體症

王凱立 藥師

艾利希氏體症（Ehrlichiosis）是蜱蟲媒介的人畜共通傳染疾病，台灣過去有關艾利希氏體症的研究較多著重在動物，但近年來人類感染病例逐漸浮現，患者常出現不明原因發燒，白血球及血小板低下，肝功能異常等症狀。本文將統整敘述目前已知的流行病學、臨床表徵、診斷方式、治療及預防措施。

前言

艾利希氏體症（Ehrlichiosis）是遭受無形體科（Anaplasmataceae）絕對細胞內寄生菌感染的統稱。多由蜱蟲媒介傳染動物（牛、馬、羊、狗、鼠等），也會傳染人類，是種人畜共通傳染疾病。根據文獻回溯，最早人類感染的案例報導是出現自 1986 年，病人出現發燒、凝血功能障礙、低血壓等症狀，致病原為艾利希氏體（Ehrlichia）。在 1994 年美國發現人感染無形體（Anaplasma）的案例，然而無形體科的生物分類學在近二十年有著巨大的改變，目前當中主要感染人類的為 *Ehrlichia chaffeensis*，引起人單核球艾利希氏體症（human monocytic ehrlichiosis, HME），以及 *Anaplasma phagocytophilum* 引起人顆粒球無形體症（human granulocytic anaplasmosis, HGA），還有常造成犬類感染艾利希氏體症的 *E. ewingii*，於 1999 年被發現也會感染人類；較少見的 *Neorickettsia sennetsu* 則會造成單核球增多症。近年來還有許多新的艾利希氏體陸續被發現，如 *E. muris*、*E. ruminantium*、*E. mineirensis*、*Candidatus Neoehrlichia mikurensis*，大多可能會感染人類。

流行病學

人類艾利希氏體症大多透過蜱蟲媒介傳染，在美國盛行於五至八月。*E. chaffeensis* 大多出現在美國中南部、東南部及中大西洋州等地，與其病媒-孤星蜱(*Amblyomma americanum*)及宿主-白尾鹿(*Odocoileus virginianus*)棲息地吻合，在其他國家也有少數的案例報告。*A. phagocytophilum* 則於世界各處多有感染病例，包含歐洲、亞洲、美國等，這些地方是蜱蟲媒介-*Ixodes persulcatus* group ticks的棲地，宿主為一些小型哺乳動物如白足鼠(*Peromyscus leucopus*)、暗足林鼠(*Neotoma fuscipes*)等鼠類，一些鹿科動物也可能為其宿主。依據 2008 至 2012 的美國統計，HME 的平均年發生率為每百萬人口 3.2 例，HGA 為每百萬人口 6.3 例，然而這些數據可能低估實際的感染數量，因為很多案例沒有經過確實的實驗室診斷及疫情回報。*E. ewingi* 的病媒也是孤星蜱為媒介，所以其盛行區以美國中南部、東南部為主，因盛行區、臨床症狀和實驗室檢查與 *E. chaffeensis* 相似，容易與之混淆，而且大部分人類感染族群為免疫不全患者。

台灣相關疫情

根據疾病管制署對台灣環境中艾利希氏體及無形體的調查，從鼠蜱、狗蜱及野生動物外寄生蜱中檢出 18 種 *Anaplasma* spp. 及 *Ehrlichia* spp.，其中已知有 8 種可能為人畜致病性(*A. phagocytophilum*, *E. chaffeensis*, *E. canis*, *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* 等)；離島三縣鼠類脾臟及血液檢體亦出現超過五成的 PCR 陽性率，檢驗出 *A. phagocytophilum* 及 *Candidatus Neoehrlichia mikurensis*；在人類檢體中，金門縣恙蟲病通報病例的 *A. phagocytophilum* 血清抗體效價與對照組相比有四倍上升，顯示金門地區可能存在 HGA。疾病管制署從全台通報疑似病例血液中，於 2017 年首度發現 6 例 anaplasmosis，分別居住於台灣不同地區，包括台北市、新北市、屏東縣、苗栗縣、澎湖縣及連江縣，PCR產物定序結果為 *A. phagocytophilum*；2018 年發現 21 例 *A. phagocytophilum* 陽性病例，分布於全台不同縣市，1 例 *Ehrlichia* spp. 陽性病例，居住於台東縣。

臨床表徵

大部分艾利希氏體症的臨床表徵沒有特異性，HME 及 HGA 的症狀大多相像且類似感冒症狀，最常見的症狀是發燒(97%)，接著是頭痛(80%)，肌肉酸痛(57%)和關節疼痛(41%)。噁心、嘔吐、腹瀉、腹痛、咳嗽則有 25~50%。約有 36% 的 HME 病人會出現皮膚紅疹，通常不會出現在臉、手掌及腳掌，HGA 則較少有皮疹。約有 20% 的 HME 病人會出現神經學症狀如意識改變、頸部僵硬、抽搐，HGA 則較少有中樞神經侵犯。但有些病人甚至會進展到昏厥、敗血性休克、呼吸衰竭、心衰竭等多重器官衰竭症狀。HME 的疾病嚴重度及致死率較高，62% 的病人需要住院且死亡率為 3.7%，其中免疫不全患者的症狀較為嚴重。HGA 的死亡率則為 0.7%。

診斷

相較於缺乏特異性的臨床症狀，實驗室檢查可以提供一些診斷線索，最常見的是白血球低下、血小板低下及肝指數、乳酸脫氫酶(lactate dehydrogenase, LDH)、鹼性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)上升，有時也會出現貧血和肌酐酸上升。分析有神經學症狀病人的 CSF 檢體，有文獻報告指出 HME 的 CSF 淋巴球和蛋白會上升，HGA 的 CSF 檢體分析則相對正常。在病程早期，可以透過血液抹片檢查周邊血液、骨髓或是 CSF，可以發現單核球(HME)或嗜中性球(HGA)細胞質內的包含體(morulae)；抹片檢查雖然快速，但敏感度較低，約只有 3% 的 HME 病人才可

以在單核球中找到 morulae，HGA 則有 25% 至 75% 可在嗜中性球中發現。在血清抗體檢驗部分，採用 indirect immunofluorescence assay (IFA)，感染者恢復期的 IgG 抗體效價會四倍上升；要注意在感染急性期可能會呈現陰性，需要二到三週後，才能驗出抗體，以及抗體效價會受到早期投藥影響；有些案例在感染後，抗體效價仍不會降低，所以若只有單次的抗體效價上升報告，判讀時要多加留意是否為過去的感染。PCR 因高度敏感性(60%~85%)、專一性(*E. chaffeensis* 60%~85%; *A. phagocytophilum* 67%~90%) 和快速檢驗時間，可以在投藥之前抽取檢體，常常被用來確認感染。艾利希氏體培養是確診的方式，但較費時且敏感性低，早期投藥會大幅度降低培養陽性率，所以目前診斷還是依靠 PCR、血液抹片等檢驗為主。

治療及預防措施

艾利希氏體症的治療首選是 Doxycycline，同時也是其他蜱媒疾病的共通用藥，成人劑量為 100 mg 一天口服兩次，療程七至十天，若有 CNS 感染，可延長治療時間 (十至十四天)，疾病對藥物反應迅速，若投藥後在三天內沒有退燒，可能要考慮其他鑑別診斷。其他替代藥物如 Rifampin，可以用在孕婦的治療。避免蜱蟲咬傷及盡速移除附著蜱蟲是最有效的預防方法，常在蜱蟲盛行區域活動者，建議使用含 DEET (N, N-diethyl-3-methylbenzamide) 成分之驅蟲劑，減少蜱蟲接觸皮膚的機會，以及穿著淺色系衣物，易於發現附著蜱蟲，並盡速移除。

結語

由於全球環境及氣候變遷，國際間交通往來頻繁，這類新興人畜共通傳染疾病已逐漸在台灣出現，可能進而造成本土流行，醫療人員要增強警覺性，若病人有近期的蜱蟲叮咬史或有蜱蟲盛行區的活動紀錄，需留意相關症狀及檢驗結果，以達早期診斷，早期治療目的。

參考文獻

衛生福利部疾病管制署 感染控制雜誌 Dec 24, 2019

藥物安全

Fenspiride 成分藥品安全資訊

吳芝瑩 藥師

Fenspiride 具支氣管擴張、抗過敏及抗發炎的性質，能拮抗呼吸道 serotonin、histamine、bradykinin 等介質，達到緩解充血、黏液過度分泌、呼吸道阻塞和咳嗽等症狀；衛福部核准之適應症為治療鼻咽炎、喉炎、支氣管炎。

前陣子歐盟醫藥管理局(EMA)之藥物安全監視風險評估委員會(PRAC)指出，過去曾有使用含 fenspiride 成分藥品後發生心律異常(QT prolongation 及 torsades de pointes)之通報案例，且近期的動物實驗結果亦顯示含 fenspiride 成分藥品可能具有 QT prolongation 之風險；對此，歐盟現正針對該成分藥品進行臨床效益與風險再評估，惟考量 QT prolongation 及 torsades de pointes 屬嚴重不良反應，故建議評估期間預防性地暫停販售含 fenspiride 成分藥品以保障病人用藥安全。對此，我國食品藥物管理署的說明如下：

1.我國核准該成分藥品之中文仿單已於「警語及注意事項」刊載「服用本劑極少數有輕微上腹痛及輕

微心悸發生」等相關警語，惟未提及「QT prolongation 及 torsades de pointes」。

2. 針對是否採取進一步風險管控措施，本署現正評估中。

再次提醒醫療人員及用藥民眾應注意下列事項：

應告知病人使用含 **fenspiride** 成分藥品期間可能有發生心律異常之風險，若服藥期間出現任何不適症狀，請立即回診，若對用藥有任何疑問請諮詢醫療人員，切勿於諮詢醫療人員前自行停藥。

(Source reference: 藥品安全資訊風險溝通表. Mar 13, 2019)

Ivabradine 成分藥品安全資訊

羅月霞 藥師

Ivabradine 治療慢性心衰竭：適用於治療紐約心臟協會 (NYHA) 分級第 II 到 IV 級、收縮性功能不全、竇性心律且每分鐘心跳速率 ≥ 75 的慢性心衰竭患者，可與標準療法併用（應含最大可耐受劑量之 β -阻斷劑），或用於對 β -阻斷劑為禁忌症時。食品藥物管理署再次提醒 **ivabradine** 僅能用於穩定性心衰竭病人，禁用於不穩定或急性心衰竭。

◎藥品安全有關資訊分析及描述：

1. 全國藥物不良反應通報系統中曾接獲疑似使用 **ivabradine** 於急性失償性心衰竭病人後發生心律異常之嚴重不良反應案例。
2. **Ivabradine** 僅能用於治療紐約心臟協會 (NYHA) 分級第 II 到 IV 級、收縮性功能不全、竇性心律且每分鐘心跳速率 ≥ 75 的慢性穩定性心衰竭病人，可與標準療法併用（應含最大可耐受劑量之 β -阻斷劑），或用於對 β -阻斷劑為禁忌症者。
3. 不穩定或急性心衰竭、治療前靜態心跳低於 70 下/分鐘、嚴重低血壓 ($< 90/50$ mmHg)、病竇症候群 (sick sinus syndrome)、竇房阻斷 (sinoatrial block)、第 3 度房室傳導阻斷 (3rd degree AV block)、使用心律調節器者、心因性休克、急性心肌梗塞、不穩定性的狹心症患者皆為使用 **ivabradine** 之禁忌族群。若誤用可能導致病人需要急救甚至死亡，在使用 **ivabradine** 治療前應確認病人是否適用 **ivabradine** 治療。
4. **Ivabradine** 引起的心跳減緩可能加重 QT 區間延長的程度，造成嚴重的心律不整，尤其是多型性心室心律不整 (torsades de pointes)，因此有 QT 區間延長病史，或正在使用可能導致 QT 區間延長藥物之病人，應避免使用 **ivabradine**。

◎食品藥物管理署說明：

1. 經查，我國目前核准含 **ivabradine** 成分藥品許可證共 3 張，其現行中文仿單於「禁忌」處刊載禁用於「治療前，靜態心跳低於 70 bpm」及「不穩定或急性心衰竭」之病人，並於「特別警語及注意事項」處刊載「心律不整」、「加重 QT 區間延長的程度」等相關安全性資訊。
2. 目前臨床上有誤用含 **ivabradine** 成分藥品於急性失償性心衰竭的病人後發生心律異常之嚴重不良反應案例，故本署發布風險溝通表加強提醒醫療人員 **ivabradine** 僅能用於穩定性心衰竭病人，禁用於不穩定或急性心衰竭。

◎ 醫療人員應注意事項：

1. **Ivabradine** 僅能用於慢性穩定性心衰竭病人，禁用於不穩定或急性心衰竭。在處方 **ivabradine** 前應確認病人是否適用 **ivabradine** 治療，並應監測病人心跳速率、心電圖及血壓。
2. 應避免使用 **ivabradine** 於有 QT 區間延長病史，或正在使用其他可能導致 QT 區間延長之藥物的病人；若必須併用，應進行密切的心臟監測。
3. 應告知病人心跳緩慢或心律異常相關症狀與徵兆（如低血壓、眩暈、疲倦等），並提醒病人服藥

期間若出現任何不適的症狀應儘速回診就醫。

◎ 病人應注意事項：

1. 若您患有其他心臟相關疾病（如心肌梗塞、心律異常、使用心律調節器等），或近期曾發生急性心衰竭惡化，請於就醫時主動告知醫療人員，並告知目前是否正在服用其他任何藥品。
2. 服藥期間若出現任何不適症狀（如低血壓、眩暈、疲倦等），應立即就醫，若有任何疑問或疑慮亦請諮詢醫療人員。

(Source reference: 藥品安全資訊風險溝通表. Dec 5, 2019)

對於某些患有焦慮及強迫症的青年，SNRI 可能比 SSRI 更有容忍度

李聖政 藥師

在《美國兒童和青少年精神病學雜誌》上的一篇報導表示，與服用 SNRIs 類抗憂鬱藥的人相比，正在服用 SSRIs 類抗憂鬱藥的焦慮或強迫症(OCD)的年輕人更容易出現導致他們停藥的副作用。SSRIs 似乎也更常與“激活綜合症”相關聯，“激活綜合症”是一連串的症狀，包括躁動不安，焦慮和激動。

這兩種抗憂鬱藥通常可針對焦慮症和強迫症的年輕人開處方，儘管SSRI已被證明更有效。關於特定副作用的數據很少，這可能會導致兒童和青少年停止服用這些藥物。該分析表明，對於那些遭受SSRI不利影響的年輕人，SNRI 可能是一種選擇。

研究人員在 18 項研究中分析了對 SSRI 和 SNRI 的不良反應數據，涉及 2,600 多名 18 歲以下的兒童和青少年接受焦慮症或強迫症治療。研究將兩種藥物與安慰劑進行了比較。研究使用的 SSRI 為 fluoxetine、fluvoxamine、sertraline 和 paroxetine；SNRI 為 venlafaxine、atomoxetine 和 duloxetine。

在治療焦慮和強迫症的綜合結果的分析中，與 SNRI 相比，SSRI 與鎮靜，腹痛，頭痛和激活綜合徵相關的相對風險更大。與治療中止的關聯也更大。

研究人員還指出，與安慰劑相比，SSRI 和 SNRI 與自殺的關聯性都不高。這一發現與其他研究相同，服用這些藥物的年輕人中的自殺與憂鬱或焦慮的潛在狀況有關，與藥物作用無關。

(Source reference: *Psychiatric News Alert*. DEC 11, 2019)