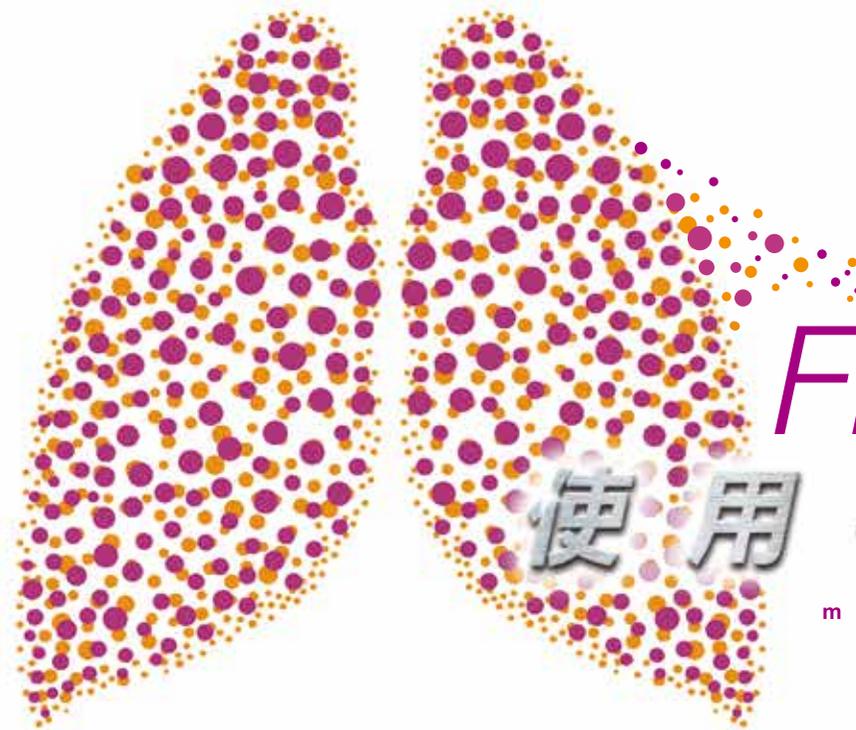




台灣胸腔暨重症加護醫學會
Taiwan Society of Pulmonary and Critical Care Medicine



Flolan[®]

使用手冊

m a n u a l

ISBN 978-986-97140-2-0



9 789869 714020



荷蘭葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司贊助印刷
100 台北市忠孝西路1段66號24樓
TW/ESM/0001/18

序

對一般人而言，肺動脈高壓（Pulmonary Arterial Hypertension, PAH）或許不若高血壓般廣為人知，但肺動脈高壓對患者的影響，絕對不容小覷。肺動脈高壓在任何年齡均可能發生，但女性較容易罹患。肺動脈高壓是一種慢性疾病，可以藉由藥物緩解症狀，並可減緩疾病之惡化。但因為無法治癒，一旦發病，就必須學習如何與疾病共處。

與過往相比，肺動脈高壓的診斷與治療已有大幅進步。儘管肺臟移植仍為肺動脈高壓治療的最後一道防線，但在那之前，尚有許多藥物可協助改善病況。除了支持性療法外，尚有一些針對肺動脈高壓的特定藥物治療，包括：鈣離子通道阻斷劑（Calcium channel blockers）、內皮素受體拮抗劑（Endothelin receptor antagonists）、第五型磷酸二酯酶抑制劑（Phosphodiesterase type 5 inhibitors）、鳥苷酸環化酶促進劑（Guanylate cyclase stimulators）及前列腺環素類似物（Prostacyclin analogues）、IP 受體促進劑（IP receptor agonists）等。本手冊著重於介紹前列腺環素類似物中的 Flolan。在目前台灣的肺動脈高壓治療藥物中，Flolan 是相對不容易使用的藥品，因為它是一種必須 24 小時不間斷地由中央靜脈系統給藥的治療方式。但它其實在肺動脈高壓的治療中扮演非常重要的角色，歐洲心臟學會與歐洲呼吸學會針對肺高壓所發表的治療準則中，明確指出 Flolan 為嚴重型肺動脈高壓患者（世界衛生組織活動功能分級第 IV 級）的治療首選。換句話說，對於所有嚴重型肺動脈高壓患者，均應考量使用 Flolan 治療的可能性，因為提供患者適當的治療策略方針與治療藥物建議，是專業醫師的重責之一。臨床上決定治療策略時，除藥品本身的臨床益處外，也需考量患者的治療意願等等。

台灣胸腔暨重症加護醫學會在 2014 年成立肺高壓委員會就由徐紹勛醫師擔任召委，2016 年出版了慢性血栓栓塞性肺高壓實證診斷及處置指引，積極推展肺高壓的診治，2018 年學會將此委員會更名為“肺血管及肺高壓委員會”，此次再出版 Flolan 使用手冊除希望會員及醫療同仁能對肺血管及肺高壓的治療有更進一步的認識，也能幫助更多肺動脈高壓患者了解 Flolan 的重要性及其使用方式，提高患者對 Flolan 的使用意願，縮短醫師與患者間對治療的認知差異，進而提升醫療品質，讓患者擁有更好的生活。

林孟志

台灣胸腔暨重症加護醫學會 理事長

章節架構

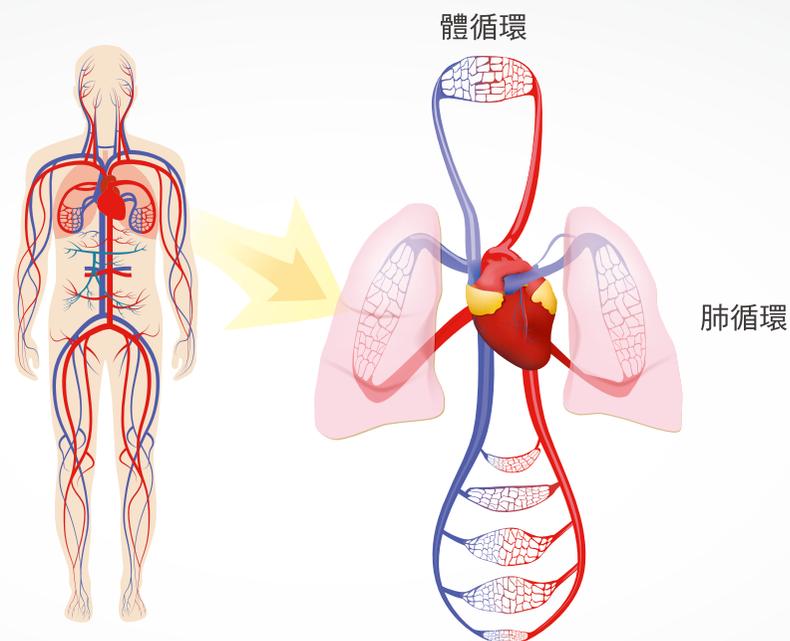
1	肺動脈高壓 (PAH) 介紹	1
2	肺動脈高壓治療的重要里程碑：PGI ₂	10
3	PGI ₂ 藥理機轉與臨床治療應用	12
4	為何要使用 Flolan?	22
5	如何使用及操作	24
6	其他藥物治療選項	38

1. 肺動脈高壓 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 介紹

1.1 人體的血液循環系統分為體循環和肺循環

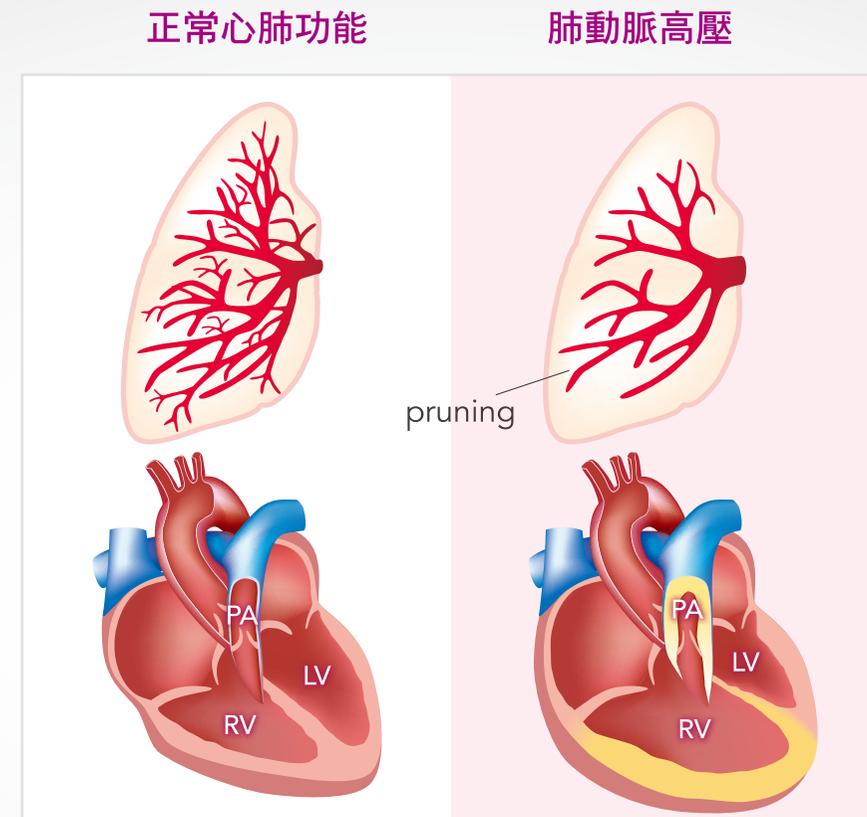
- 體循環負責把充氧血液（富含氧氣、養份）運送到全身，全身細胞利用後會釋放二氧化碳到血液中，再回到心臟。
- 肺循環負責把缺氧血液運送到肺部進行二氧化碳排除並換回氧氣，再回到心臟。
- 正常情況下，肺部是全身血液進行氣體交換的地點，在這裡可以將血液中過高的二氧化碳排除，同時也可以讓空氣中的氧氣進入到血液中，讓充滿氧氣的血液持續不斷地輸送到全身。

圖 1、人體血液循環系統



- 1.2 流經肺部的血流壓力過高就是「肺高壓 (Pulmonary Hypertension, PH)」，由於肺動脈壓力過高，因此心臟必須更努力的工作，才能將血液送出；當肺動脈壓力越來越高，心臟負荷就會越來越沉重，最後造成右心室肥大、心臟衰竭，甚至死亡。

圖 2、左圖為正常心肺功能 右圖為長期肺高壓後，血管壁變厚及構造變化



RV: 右心室; LV: 左心室; PA: 肺動脈; pruning: 遠端血管密集度下降

1.3 依據 2015 年歐洲心臟學會 / 歐洲呼吸學會 (ESC/ERS) 所公告的肺高壓臨床分類準則 (表 1)，造成肺高壓的病因可簡單分為下列五大類：

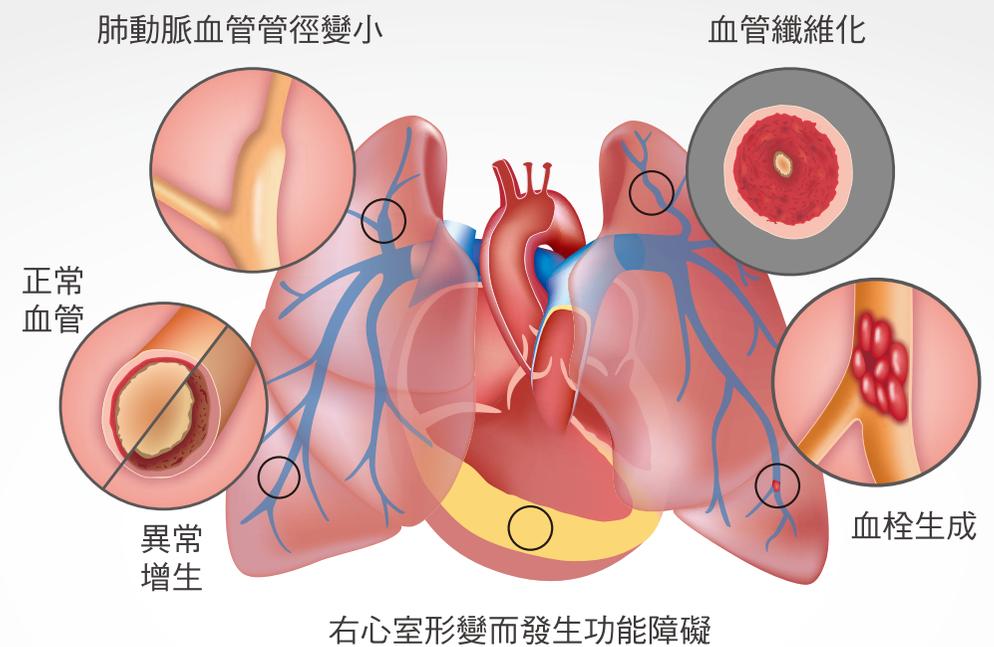
- (1) **肺動脈高壓**所引起的肺高壓
- (2) **左側心臟疾病**所引起的肺高壓
- (3) **肺部疾病**所引起的肺高壓
- (4) 慢性血栓栓塞性疾病所引起的肺高壓
- (5) 其他疾病或因素所引起的肺高壓

表 1、2015 歐洲心臟學會 / 歐洲呼吸學會的肺高壓臨床分類準則

- | |
|--------------------------|
| 1. 肺動脈高壓 |
| 1.1 原發性 |
| 1.2 遺傳性 |
| 1.3 藥物或毒素引起 |
| 1.4 與下列因素有關之次發性肺高壓： |
| 1.4.1 結締組織疾病 |
| 1.4.2 人類免疫不全病毒 (HIV) 感染 |
| 1.4.3 肝門靜脈高壓 |
| 1.4.4 先天性心臟病 |
| 1.4.5 血吸蟲病 |
| 1' 肺靜脈阻塞性疾病及 / 或肺微血管瘤 |
| 1'' 新生兒持續性肺高壓 |
| 2. 左側心臟疾病引起之肺高壓 |
| 3. 肺部疾病及 / 或缺氧引起之肺高壓 |
| 4. 慢性血栓栓塞性肺高壓及其他肺動脈阻塞 |
| 5. 致病機制不明及 / 或多重因素引起之肺高壓 |

由此可知，肺高壓的成因若是源自於**肺動脈血管病變**所導致的，就稱為「肺動脈高壓 (PAH)」，所以肺動脈高壓乃是隸屬於第一大類的肺高壓。

圖 3、肺動脈高壓主要的病因



肺動脈高壓主要的病因：血管收縮、血管內細胞增生、血管纖維化、血小板功能異常與血栓生成，從而引起肺動脈血管的壓力過高，使得供應血流到肺動脈的右心室需要更加用力的收縮才能把血液由右心室送到肺部的血管，長期下來將逐漸導致右側心臟擴大，最後會因為右心室衰竭而死亡。

1.4 肺動脈高壓的臨床症狀

- (1) 肺動脈高壓的患者，由於肺動脈血管壓力過高，導致右側心臟無法有效地將足夠的血液輸送到肺部進行氣體交換，在氣體交換功能不足的情況下，全身的血液會處於缺氧的狀態，因此病人就常會出現**疲倦感**、**呼吸容易喘**、**運動時呼吸困難**或**運動耐受度變差**等。
- (2) 隨著肺動脈壓力越來越高，右側心臟負荷越來越重，病人的症狀也會越來越明顯，出現咳嗽，休息時呼吸困難、胸痛、心悸、周邊水腫、咳血或昏厥等症狀。因為肺動脈高壓的症狀和其他心血管疾病很類似，所以不少病患在發病多年後，才被正確診斷出來。

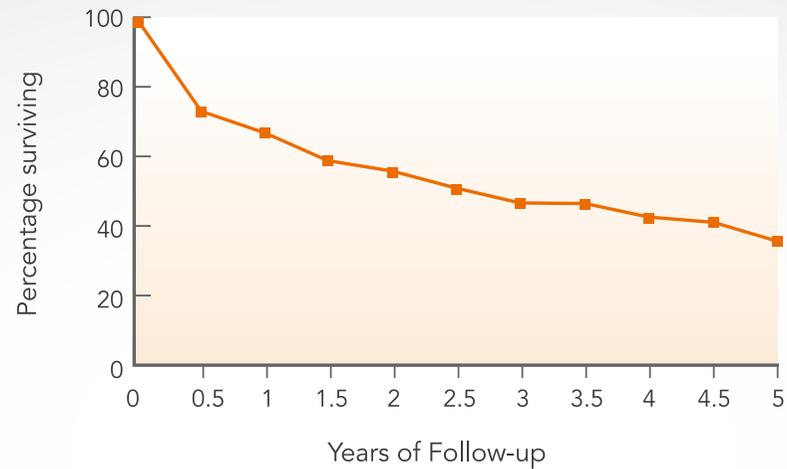
至於病患罹病的嚴重程度，則可依世界衛生組織的活動功能分級（WHO functional class）來區分為四級（表 2）：

第一級	<ul style="list-style-type: none"> • 身體活動不受限制 • 一般的身體活動不會導致呼吸困難、疲勞、胸痛或幾乎暈厥 	可正常活動 
第二級	<ul style="list-style-type: none"> • 身體活動輕微受限 • 休息時感到舒適 • 一般身體活動會導致呼吸困難或疲勞、胸痛或幾近暈厥 	運動時會喘 
第三級	<ul style="list-style-type: none"> • 身體活動明顯受限 • 休息時感到舒適 • 輕微身體活動即會導致呼吸困難、疲勞、胸痛或幾近暈厥 	走路時會喘 
第四級	<ul style="list-style-type: none"> • 有右心衰竭徵兆，包括：呼吸短促、腳踝腫脹、夜尿、心悸、疲倦、昏厥、貧血 • 即使在休息時也會感到呼吸困難和 / 或疲勞 • 任何身體活動都會增加不適感 	連坐著也喘 

1.5 肺動脈高壓的嚴重性與治療契機

(1) 在 1980 年代，確診為肺動脈高壓患者的中位存活期為 2.8 年；5 年存活率為 34%。

圖 4、原發性肺動脈高壓患者的預估存活率

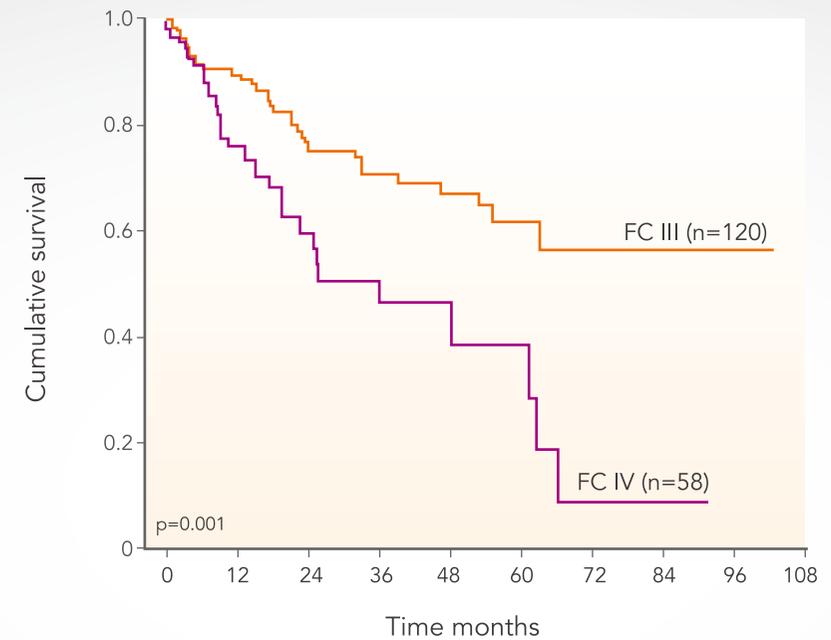


Adapted from D'Alonzo GE, et al. Ann Intern Med. 1991;115(5):343-9.

- 5 年內患者存活風險如圖示。
- 中位存活期約為 2.8 年，患者於第 1、3、5 年時的存活率分別為：68%、48%、34%。

(2) 若屬世界衛生組織活動功能分級第四級之原發性肺動脈高壓（Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension, IPAH）患者，存活期不佳。

圖 5、世界衛生組織活動功能分級第三和四級之 IPAH 患者之存活情形



Subjects	120	92	65	46	31	17	6	2	1	FC III
at risk (n)	58	37	20	11	5	4	1	1		FC IV

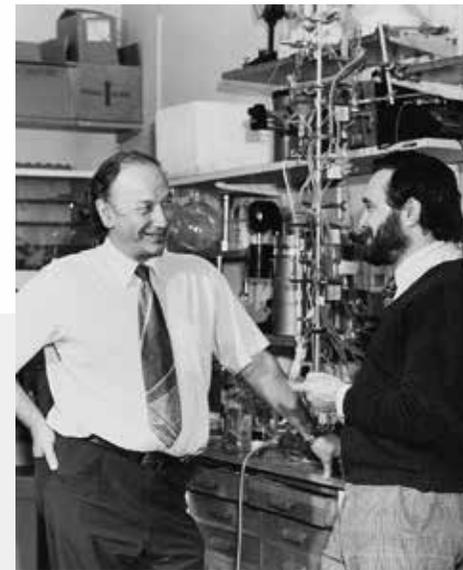
Adapted from Vachiéry JL, Simonneau G. Eur Respir Rev. 2010;19(118):279-87.

- (3) 肺動脈高壓患者須面臨多種非特定治療的複雜情況，包括：Warfarin（抗凝血劑）、鈣離子通道阻斷劑、Digoxin（毛地黃/強心劑）、利尿劑與氧氣供給，以維持或改善主要的血液動力學參數或預後。這些治療雖然可作用在疾病的特定面向，但是對於主要的血液動力學參數或臨床預後結果的益處仍有限。
- (4) Flolan 的問世，改變了肺動脈高壓患者的治療方式：Flolan 改善了患者的運動能力、關鍵的血液動力學參數以及肺動脈高壓症狀。最重要的是，Flolan 是第一個可以降低死亡率的藥物。二十年後的現在，Flolan 仍是唯一可降低原發性肺動脈高壓患者死亡率的治療藥物。

2. 肺動脈高壓治療的重要里程碑：PGI₂

早期的研究和發現

英國藥理學家 John Robert Vane 爵士對確認 aspirin 在止痛和抗發炎的能力上有重要貢獻。他的研究讓心血管疾病推展出新的治療方法。洪都拉斯裔的英國藥理學家暨教授 Salvador Moncada 爵士在一氧化氮的研究有豐富且重要的貢獻，Vane 爵士是 Moncada 爵士在劍橋大學的指導教授。



照片為
John Robert Vane 爵士（左）
以及 Salvador Moncada 爵士

圖片擷取自網路 https://en.wikipedia.org/wiki/John_Vane

Vane 爵士與其研究團隊，辨別出了一種可抑制血小板凝集，被稱為「PG-X」的脂質介質（mediator）。PG-X 即是後來廣為人知的前列腺環素（prostacyclin, PGI₂），其抗凝集能力是任何其他已知的抗凝集劑的 30 倍。

1976 年，John Robert Vane 和其他研究人員、包括 Salvador Moncada 在《自然》期刊發表了第一篇關於前列腺環素的論文。他們合成了新的分子，其學名為 epoprostenol（英文商品名為 Flolan，中文商品名為服療能），為一種前列腺環素類似物（prostanoids）。John Robert Vane 爵士因發現前列腺環素及相關生物活性物質，於 1982 年獲得諾貝爾生理醫學獎。

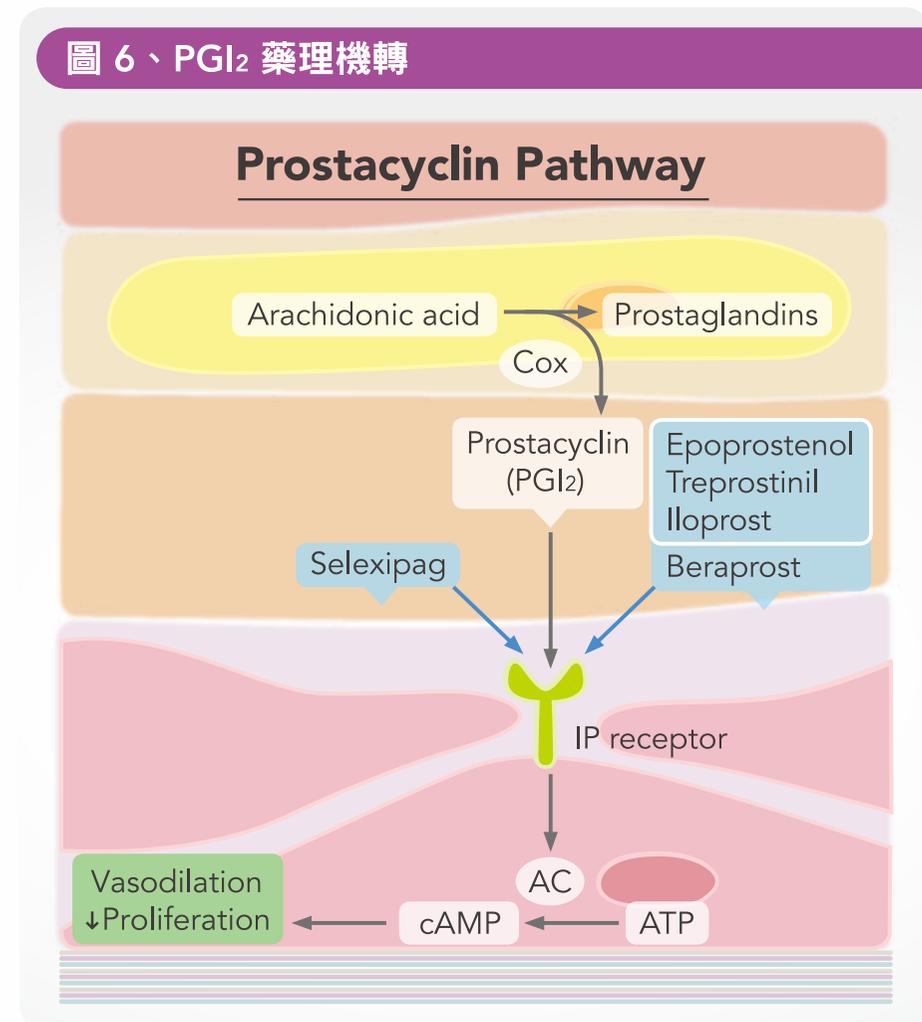
Flolan 具有抗血小板凝集作用和血管擴張作用，並於 1995 年核准用於治療原發性肺動脈高壓。如同其他治療方式一般，Flolan 能改善患者的運動能力、血液動力學參數和肺動脈高壓症狀。其最大的不同點在於，Flolan 是第一個能降低死亡率的肺動脈高壓治療藥物。

3. PGI₂ 藥理機轉與臨床治療應用

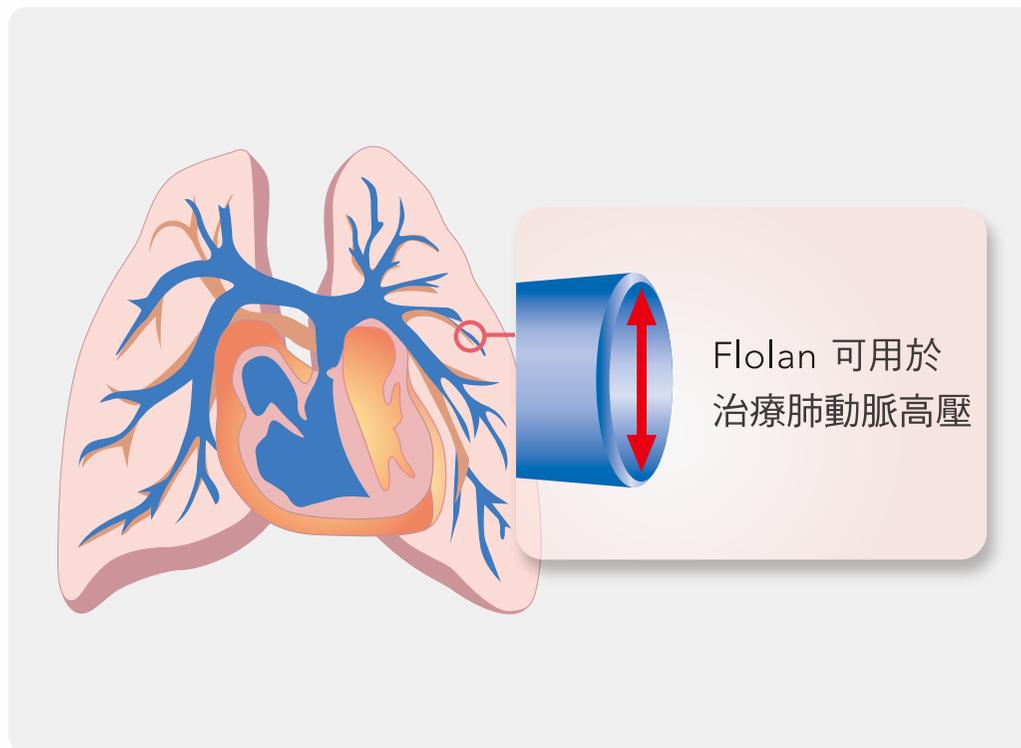
3.1 藥理機轉

由於肺動脈高壓患者血中的前列腺環素濃度較正常人低，因此補充前列腺環素類似物（prostanoids），可讓血管平滑肌增加 cGMP 與 cAMP 的生成，造成強力血管擴張作用、抑制血小板凝集、另具有細胞保護及抗增生作用，能有效減輕症狀並延長生命。

圖 6、PGI₂ 藥理機轉



Flolan 學名為 epoprostenol。Flolan 是目前已知最強的血小板凝集抑制劑，同時也是強效的血管擴張劑。



3.2 Flolan 臨床治療效果主要有 3 項

1 增加運動能力 (6 分鐘步行距離)

- 接受 Flolan 治療患者的運動能力從 315 公尺增加到 362 公尺

※未接受 Flolan 治療患者的運動能力從 270 公尺降低到 204 公尺

2 改善心肺功能

- 接受 Flolan 治療患者的肺動脈壓力降低 8%
- 接受 Flolan 治療患者的肺血管阻力降低 21%

※未接受 Flolan 治療患者的肺動脈壓力增加 3%；肺血管阻力增加 9%

3 提高長期存活率

- 接受 Flolan 治療患者：
 - 1 年存活率 87.8%
 - 2 年存活率 76.3%
 - 3 年存活率 62.8%

※未接受 Flolan 治療患者的 1 年存活率 58.9%；2 年存活率 46.3%；3 年存活率 35.4%

3.3 Flolan 重要臨床試驗

1990 年

Rubin LJ 等人的研究納入 24 名嚴重肺動脈高壓患者，隨機給予 8 週連續靜脈輸注 Flolan 治療。結果發現接受 Flolan 治療患者，其肺血管阻力顯著降低，且有 6 名患者的平均肺動脈壓降低超過 10 毫米汞柱。

發現 Flolan 治療肺動脈高壓的可能性

Source: Rubin LJ, et al. Ann Intern Med. 1990;112(7):485-91.

1996 年

Barst RJ 等人的研究納入 81 名嚴重肺動脈高壓患者，隨機給予 12 週連續靜脈輸注 Flolan 治療。結果發現接受 Flolan 治療的患者，其肺血管阻力及平均動脈壓均顯著降低。且患者的六分鐘步行距離顯著改善，從一開始的 315 公尺增加到 362 公尺。

Flolan 有助改善嚴重肺動脈高壓患者的運動能力

Source: Barst RJ, et al. N Engl J Med. 1996;334(5):296-301.

2000 年

Badesch DB 等人的研究納入 111 名嚴重肺動脈高壓患者，隨機給予 12 週連續靜脈輸注 Flolan 治療。結果再次證實接受 Flolan 治療患者，其肺血管阻力及平均動脈壓均顯著降低；六分鐘步行距離顯著改善。

再次證實 Flolan 有助改善運動能力

Source: Badesch DB, et al. Ann Intern Med. 2000;132(6):425-34.

2014 年

Bergot E 等人的研究納入 209 名新診斷為嚴重肺動脈高壓患者，評估以 Flolan 治療的效果。結果發現，接受 Flolan 治療 4 個月後的患者，其六分鐘步行距離顯著增加 146 公尺；且患者的 3 年存活率 69%。其中從未接受過肺動脈高壓治療患者，若以 Flolan 合併 PAH 治療，其 3 年存活率更可高達 88%。

嚴重肺動脈高壓患者，及早給予 Flolan 有助提高長期存活率

Source: Bergot E, et al. Int J Cardiol. 2014;172(3):561-7.

2002 年

Sitbon O 等人追蹤 178 名嚴重肺動脈高壓患者接受 Flolan 長期治療之結果。發現接受 Flolan 長期治療患者，其肺血管阻力及平均動脈壓於第 3 個月即獲得顯著改善；且患者的第 1 年整體存活率高達 85%、第 3 年的整體存活率為 63%，且第 5 年的整體存活率仍有 55%。

Flolan 長期治療有助改善長期存活率

Source: Sitbon O, et al. J Am Coll Cardiol. 2002;40(4):780-8.

2002 年

McLaughlin VV 等人的研究納入 162 名肺動脈高壓患者，給予 Flolan 治療平均約 36.3 個月。結果發現，接受 Flolan 治療患者，其右心房壓力、平均肺動脈壓、心輸出量、心臟指數及肺血管阻力均顯著改善；且患者的長期存活率獲得改善，第 3 年時的存活率高達 62.8%。

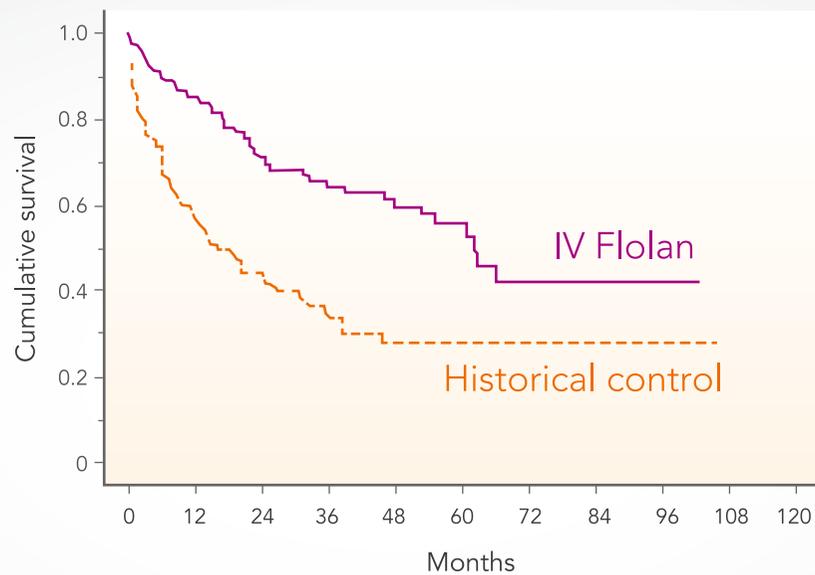
Flolan 有助改善心肺功能及長期存活率

Source: McLaughlin VV, et al. Circulation. 2002;106(12):1477-82.

3.4 Flolan 使用多久後可以看到療效呢？

- 一般而言，通常需要約 12 週來達到上述所提到的相關療效，如：運動功能改善等。
- 長達 5 年的存活期效益。
- 2002 年 Sitbon 等人發表了 Flolan 用於 178 名原發性肺動脈高壓患者的長期療效。用藥 1 年後，mPAP 從 68 ± 14 mmHg 降低至 60 ± 12 mmHg。而在第 1、2、3 與第 5 年的整體存活率分別為 85%、70%、63% 與 55%。這些結果顯示了 Flolan 用於原發性肺動脈高壓患者的長期療效。

圖 7、Flolan 用於原發性肺動脈高壓患者的長期療效

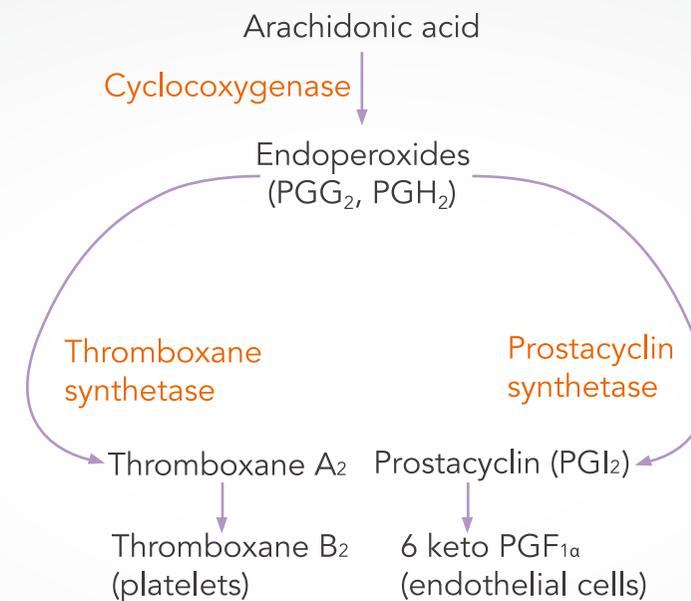


Adapted from Sitbon O, et al. J Am Coll Cardiol. 2002;40(4):780-8.

3.5 藥物動力學（為什麼要 24 小時內使用？）

- Flolan 在血液中很快被水解成非活性代謝物（圖 8），並由尿液排除，半衰期短（約 3 ~ 6 分鐘）。
- 由於現行劑型（Flolan 10）混合後其化學性質極不穩定而需要冰存，在胃中低 pH 值下易失去活性，因此需要經由中央靜脈導管長期連續輸注。
- 在常溫下必須每 8 小時更換藥物及輸液管路，若用冰袋維持輸液溫度在攝氏 2 ~ 8 度，則可每天更換一次輸液卡匣式管路。
- 新劑型 Flolan 12 經過改良後，在常溫下較穩定，24 小時以內使用不需要冰存。

圖 8、Flolan 代謝過程



3.6 Flolan 該如何使用？

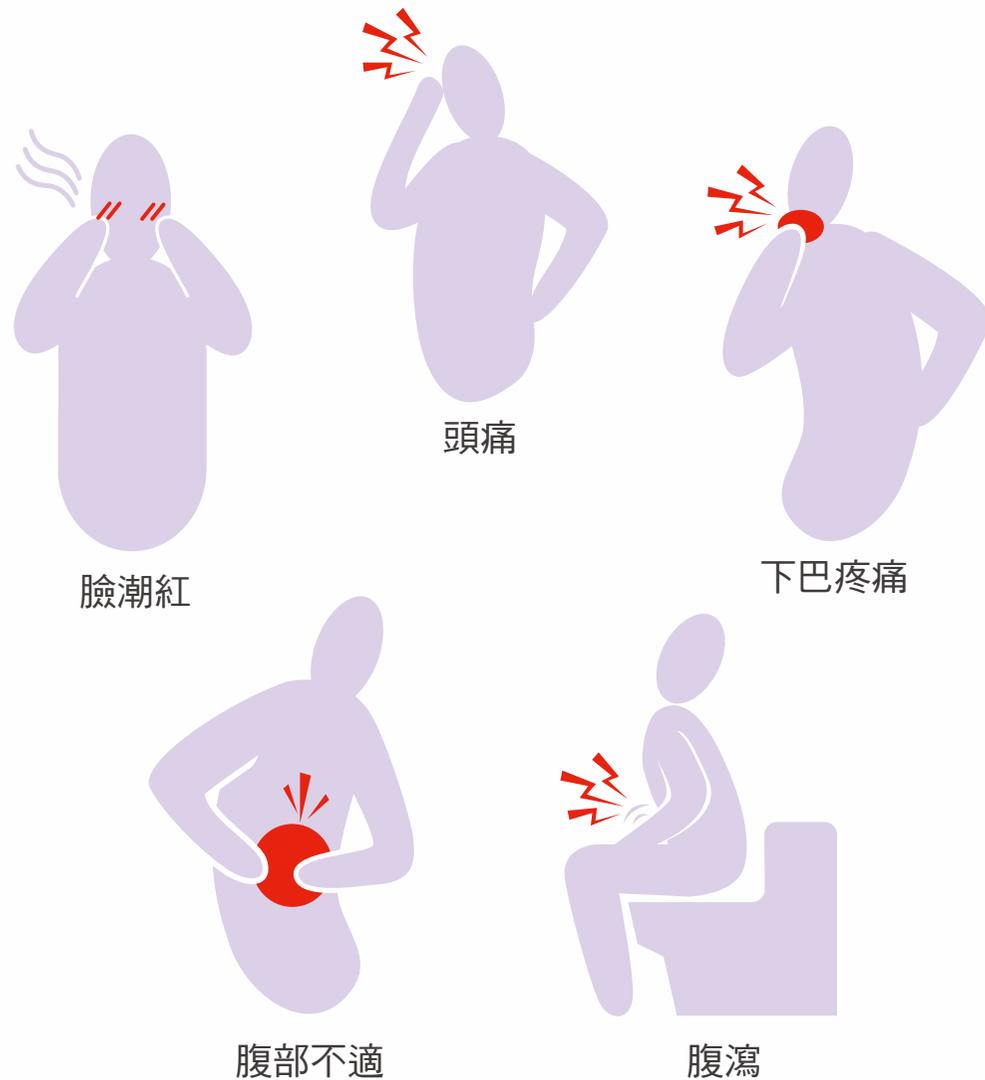
- Flolan 需要透過攜帶式輸注幫浦 (portable infusion pump) 24 小時注射。
- 通常初始劑量為 1 ~ 2 ng/kg/min，若無心搏過緩、胸悶、胸痛、嚴重臉潮紅、頭痛、低血壓、焦躁不安或嘔吐等症狀，則可每 15 ~ 30 分鐘增加 1 ~ 2 ng/kg/min 逐漸調高直到有症狀出現，此即為最大耐受劑量。
- 用最大耐受劑量減 4 ng/kg/min 即為初期長期使用的劑量。由於有藥物耐受性增加的現象，通常依臨床症狀表現須逐漸調高劑量，據文獻報導每 6 ~ 12 個月劑量可能增加一倍。長期使用劑量為 45 ~ 100 ng/kg/min。

劑量調整

應以病患肺動脈高壓症狀的維持、復發或惡化，或肇因於 Flolan 劑量過高所導致的不良反應為基礎，變更長期輸注速率。一般而言，預計初期的長期劑量應該會隨時間而有調高的必要。如果肺動脈高壓症狀持續或改善後再復發，則應考慮增加劑量。每次將每分鐘輸注速率增加 1 ~ 2 ng/kg，間隔時間至少應為 15 分鐘，以便評估臨床反應。確定新的輸注速率後，應觀察病患，且監測站立與臥姿血壓及心跳速率數小時，以確保病患可耐受新的劑量。在長期輸注期間，如果出現與劑量範圍探測期間觀察到之相似的劑量相關副作用，可能需要降低輸注速率，但不良反應有時不需調整劑量也會緩解。可每 15 分鐘或更長時間以 2 ng/kg/min 的遞減方式來降低劑量，直到副作用緩解為止。應避免突然中斷 Flolan 或大幅降低輸注速率。除非患者有危及生命的情況 (例如：失去意識、心臟衰竭等)，否則只能在醫師的指示下才可調整 Flolan 的輸注速率。

3.7 使用 Flolan 會有什麼副作用？

使用 Flolan 同時有一些副作用，例如：頭痛、臉潮紅、噁心、嘔吐、腹瀉、下巴疼痛、敗血症、血小板數降低、心搏過速、低血壓、腹部不適、關節痛、胸痛等。

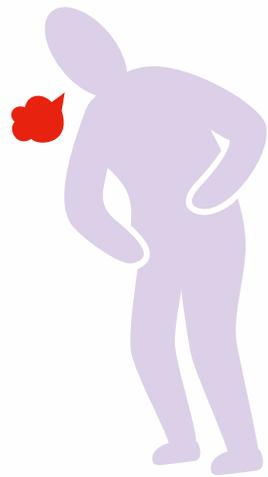


4. 為何要使用 Flolan?

4.1 與其他藥物相比，Flolan 至今仍然是 WHO FC IV 患者治療首選

Prostacyclin (PGI₂) 是目前被認為最有效的肺動脈高壓治療藥物，具有強力的血管擴張及抗血小板凝集作用，可用來長期靜脈持續注射，有效地降低肺動脈壓力、改善血液動力學、增加運動耐受度、增加心臟輸入量及降低肺血管阻力，同時 Flolan 已被證實用在肺動脈高壓合併右心室衰竭患者可增加存活率，Flolan 治療肺動脈高壓的一年存活率為 78.4%。

4.2 已接受藥物治療的肺動脈高壓患者，若病情仍不穩或出現以下症狀，應考慮使用 Flolan：



走路喘



常頭暈



心臟痛



曾昏倒



腳水腫

5. 如何使用及操作

5.1 Flolan 注射臨床實務

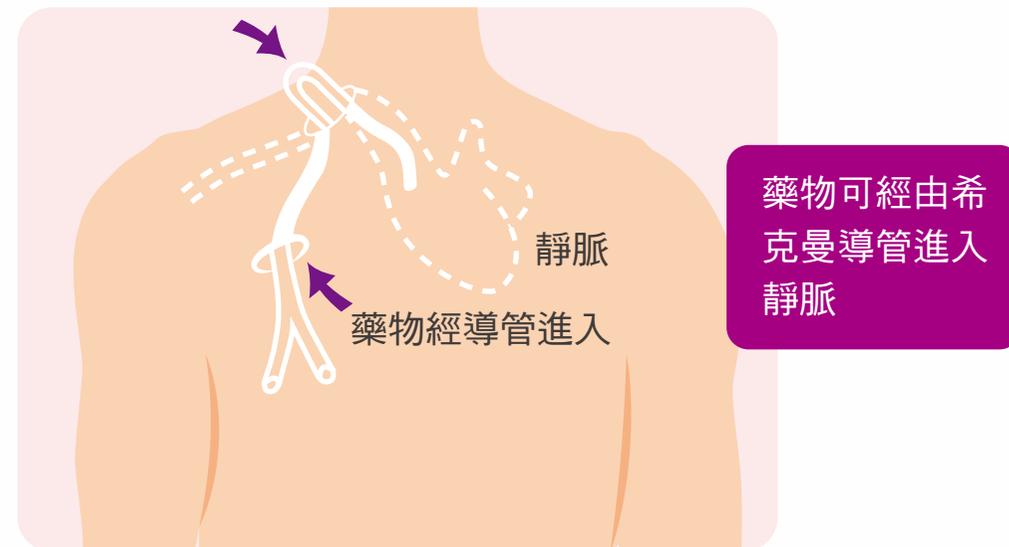
(1) 希克曼導管簡介

- 中央靜脈導管例如希克曼導管（Hickman Catheter）是一軟性導管，裝置於病人頸部或胸口前的大靜脈，為長期使用靜脈管路之病人建立安全的輸液管道。
- 裝置希克曼導管是一個簡單的手術，可以在手術室局部或全身麻醉下進行，整個程序大約一小時。在手術中，醫師會預設兩個切口，一個在胸口上近頸位置，稱為入口，導管的末端就從這入口放進大靜脈內；而另一個切口在胸口對落位置，稱為出口，導管從出口外露於體外。
- 出口端的導管處設有海綿，用以避免滲漏及感染。若海綿於出口處脫落露出，請告知醫護人員協助處理。
- 導管上有夾鉗，當導管在未輸液時或更換藥物管路的情況下，記得關上夾鉗。
- 注射藥物經導管進入靜脈。

希克曼導管裝置示意圖



導管一端由入口放入大靜脈，
另一端經皮下通道從出口端露出體外



(2) 使用與操作說明



1/ 50 cc 針筒接 18 號空針



4/ 稀釋液抽完後注入 5 cc 至
粉劑瓶，邊注入邊搖勻，
混合均勻後將藥液抽出



2/ 75% 酒精棉片環型消毒稀
釋液及粉劑的瓶口



5/ 針筒傾斜 45 度角，前後
搖晃，將空氣逼至出口
處排除



3/ 反抽空氣 50 cc，注入稀釋
液瓶，手勿觸碰針面或任
何接口處



6/ 用過濾器卡住 50 cc 針筒
前端



7 過濾器與輸液管匣接頭相連，管匣藍色注射帽與 18 號針頭相連待用，注意不可碰觸接口處



10 拆開輸液管路細管



8 手指緊握住管匣接頭與針筒端，避免推注管匣時鬆脫



11 一端展開放置酒精棉片上，一端與輸液管匣管路相接



9 注入後傾斜管匣，並用力敲打，將空氣逼至出口，用 50 cc 針筒抽出空氣，並注入剩餘藥液，完成後用前端之卡鎖夾緊



12 用五元硬幣順時針扭開開關，取下輸液機保護蓋



13 裝上輸液管匣



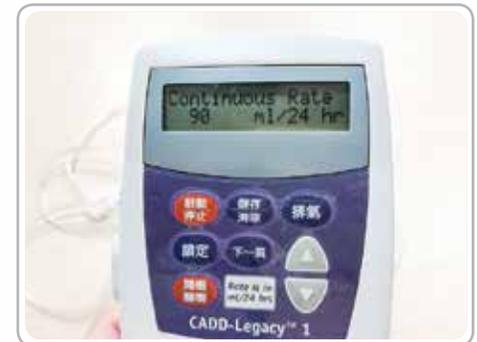
14 管路順機器旁凹槽卡入後拉直，須完全卡入細管，機器才可完全感應



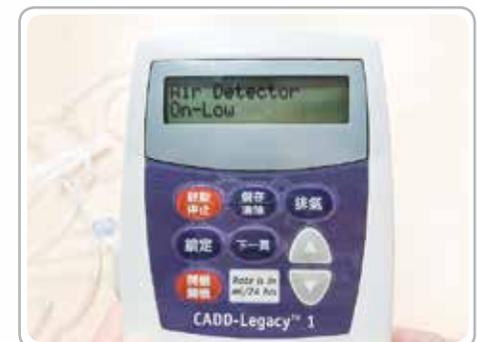
15 按 ON/OFF 鍵開機，開機後顯示之前輸入資料及自我檢測



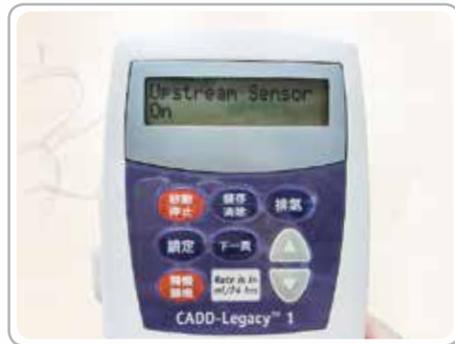
16 畫面停在暫停 (STOPPED) 的時候，按 NEXT 鍵，輸入儲存量 (100 mL)



17 24 小時輸入總量顯示



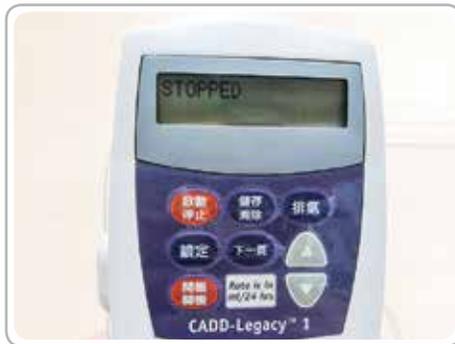
18 氣泡偵測敏感度



19 外接輸液管路感測器



22 持續按住直到三條黑線出現便開始排氣，過程中不能放開按鍵



20 所有畫面設定完後會回到暫停 (STOPPED) 畫面



23 等藥液流出，仔細檢查管路有無空氣後可停止，將管路放在酒精棉片上以維持無菌



21 接著開始排氣 (Prime)



24 拆下希克曼導管接頭舊的紗布



25 先將希克曼導管卡榫卡上，避免血液回流，再拆除舊管路



27 把機器放置專用背袋中，更換冷凝袋



26 接上新管路後，管路連結處使用酒精棉片消毒，再使用紗布包覆。打開管匣，按下機器“開始”鍵，進行輸液

(3) 一般注意事項

Flolan 藥物未混合時可置於室溫，經混合後的 Flolan 藥物，在 25°C 下應於 8 小時內用畢；或在 2 至 8°C 下存放最多 40 小時。因此混合後的 Flolan 藥物輸注需使用冷凝袋維持輸液溫度在 2 ~ 8°C，並依需要更換冷凝袋，使 Flolan 溶液可連續使用 24 小時，再更換藥物及輸液卡匣及管路。

短期 (急性) 劑量範圍

必須經由周邊或中央靜脈施以短期劑量範圍探測程序，方可決定長期輸注速率。從 2 ng/kg/min 的輸注速率開始，每 15 分鐘或更長的時間增加 2 ng/kg/min，直到產生最大血液動力學效益或引發副作用為止。如果病患無法耐受 2 ng/kg/min 的初期輸注速率，應找出病患能夠耐受的更低劑量。

長期連續輸注

應透過中央靜脈導管進行 Flolan 長期連續輸注。可暫時使用周邊靜脈輸注，直到中央靜脈導管建立為止。應以比短期劑量範圍探測期間判定之最大耐受輸注速率低 4 ng/kg/min 的速率開始長期輸注。如果最大耐受輸注速率低於 5 ng/kg/min，則應以 1 ng/kg/min 的速率開始長期輸注。

(4) 其他注意事項

與藥物靜脈注射有關的嚴重不良反應包括：幫浦故障、注射部位感染、導管阻塞、敗血症等。若發生上述情況，請立刻通知醫護人員。

出現下顎痙攣情況代表達到治療反應。請留意是否出現下顎痙攣情況，並即時告知醫護人員。



下顎痙攣

(5) 治療期間可能發生的情況與處理

常見

❗ 管路滑脫時應如何處理？

應檢查外露長度並確認導管的位置；如置入部位出血，直接加壓並儘快尋求醫療協助。

❗ 管路阻塞時應如何處理？

可能是管路纏繞或血塊阻塞，請檢查輸液管路是否糾結或扭曲纏繞，並改變姿勢；如果改變姿勢無效，請儘快尋求醫療協助。

❗ 傷口或導管的發炎

換藥時檢查出口處有否發炎徵狀（例如紅、腫、熱、痛、分泌物）、皮膚潰爛及導管接口處的海綿外露等問題。如有上述情況出現，請儘快通知醫護人員。

不常見

❗ 導管破損

請尋求醫療協助。

❗ 輸液漏出

請尋求醫療協助。

❗ 機器故障時應如何處理？

檢查輸液幫浦設備，如顯示輸液幫浦設備故障，立刻更換成備用機，並尋求醫療協助。

依據輸液儀器的說明，學習正確的操作及處理，包括：

1. 每小時輸液量的設定。
2. 輸液總量的設定。
3. 輸液儀器警鈴項目如：溶液輸注完畢、阻塞不通、空氣栓塞、電力不足等等的處理。

❗ 警示訊息的原因及解決方法

當機器發出警訊時，請先記下螢幕上顯示之訊息，再按  靜音，依下列訊息處理方式操作。

	螢幕訊息	可能原因	處理方法
藥袋與卡匣	Res Vol Low	總藥量剩 5 ml 以內，即將用盡	更換藥袋再重設總輸液量或結束輸液
	Reservoir Volume Empty	總藥量完全用盡	更換藥袋再重設總輸液量或結束輸液
	No Disposable, Clamp Tubing	1. 輸液卡匣未裝置妥當 2. 卡匣感測器發生故障	1. 重新安裝輸液卡匣 2. 更換機器
	Screen Displays Current Pump Status	幫浦發生故障；或輸液卡匣未裝置妥當或損壞	重新安裝輸液卡匣。若無法靜音，螢幕顯示會出現 “No Disposable, Clamp Tubing” 再依操作指示處理

	螢幕訊息	可能原因	處理方法
電池	Low Bat	電池即將用盡	更換新電池
	Battery Depleted	電池耗盡	更換新電池
	Battery Removed, Pump won't Run	電池被移除，幫浦無法運轉	幫浦運轉時，電池被移除或用盡的狀況時，請重新更換電池
	Power Lost While Pump was On	幫浦運轉時被移除電源	重新安裝電池
	No Message Displayed	幫浦使用中，或停止操作 15 秒內，突然移除電池	重新安裝電池
管路	Air In Line Detected	1. 輸液管中有氣泡 2. 輸液管沒裝好	1. 排除管中空氣 2. 將輸液管安裝下壓於氣泡偵測器內
	High Pressure	管路阻塞或止流夾沒開	檢查止流夾或處理阻塞，再重新啟動
	Upstream Occlusion	藥袋至幫浦之間管路阻塞，或卡匣上之蠕動軟管有大氣泡	檢查管路將阻塞部份排除或將蠕動軟管氣泡排除，再重新啟動

	螢幕訊息	可能原因	處理方法
操作與系統	Remote Dose Cord Removed	自控按鈕線脫離或故障	重新安插自控按鈕線或更換自控按鈕線
	Stopped	幫浦在停止狀態	重新啟動使用或關機
	Value not Saved	設定值修改後未儲存	按  重新設定，設定完成按 
	Error	系統故障	關機，更換機器使用
	Service Due	幫浦定期檢測告知	與本公司維修人員聯繫

6. 其他藥物治療選項

吸入

Treprostinil, Iloprost

口服

Treprostinil, Selexipag

靜脈注射（中央靜脈導管）

Flolan, Treprostinil, Iloprost

靜脈注射（植入式幫浦）：

Treprostinil

皮下注射（輸注幫浦）：

Treprostinil



Flolan 新劑型

- 由於 Flolan 藥性不穩定易水解的特性，在輸注幫浦需要使用冷凝袋，才可讓 Flolan 溶液連續使用 24 小時。
- 全新配方的 Flolan（搭配 pH 12 的溶劑）已上市，其保存與給藥方式均與舊配方（搭配 pH 10.5 的溶劑）不同。此為在 24 小時內更具穩定的新製劑，讓 Flolan 治療的便利性明顯增加。24 小時內輸注藥物時無須冷凝袋（25 ~ 35°C）。

	舊 配 方	新 配 方
	Flolan 溶液搭配溶劑 (pH 10.5) 製備成輸注液	Flolan 溶液搭配新溶劑配方 (pH 12) 製備成輸注液
保存方式	<ul style="list-style-type: none"> 混合後的輸注液應在 25°C 之下於 8 小時內使用 最長可於 2 ~ 8°C 環境保存達 40 小時 若於 2 ~ 8°C 保存與注射時，保存和注射時間合計不可超過 48 小時 輸液幫浦可搭配冷凝袋使用時，輸液幫浦內的溶液需於 24 小時內使用完畢，當日依需要更換冷凝袋即可 	<ul style="list-style-type: none"> 混合後的輸注液可立即使用，注射前最久可於 2 ~ 8°C 環境保存 8 天 按照此法製備或保存，輸注液應依下列條件使用： <ul style="list-style-type: none"> ● 溫度 25°C 內，需 72 小時內注射使用 ● 溫度 30°C 內，需 48 小時內注射使用 ● 溫度 35°C 內，需 24 小時內注射使用 ● 溫度 40°C 內，需 12 小時內注射使用

附錄、根據世界衛生組織活動功能分級，對於第 1 類肺動脈高壓使用單一藥物療法療效的建議

處置 / 治療		建議分級-證據等級						
		WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV		
鈣離子通道阻斷劑		I	C ^a	I	C ^a	-	-	
內皮素受體拮抗劑	Ambrisentan	I	A	I	A	IIb	C	
	Bosentan	I	A	I	A	IIb	C	
	Macitentan ^b	I	B	I	B	IIb	C	
第五型磷酸二酯酶抑制劑	Sildenafil	I	A	I	A	IIb	C	
	Tadalafil	I	B	I	B	IIb	C	
	Vardenafil ^d	IIb	B	IIb	B	IIb	C	
鳥苷酸環化酶促進劑	Riociguat	I	B	I	B	IIb	C	
前列腺環素類似物	Epoprostenol	靜脈注射 ^b	-	-	I	A	I	A
	Iloprost	吸入	-	-	I	B	IIb	C
		靜脈注射 ^d	-	-	IIa	C	IIb	C
	Treprostinil	皮下注射	-	-	I	B	IIb	C
		吸入 ^d	-	-	I	B	IIb	C
		靜脈注射 ^c	-	-	IIa	C	IIb	C
	Beraprost ^d	口服 ^d	-	-	IIb	B	-	-
IP 受體促進劑	Selexipag ^d	I	B	I	B	-	-	

- 僅使用急性血管反應性測試有反應的患者 = 等級 I（原發性肺動脈高壓、遺傳性肺動脈高壓及藥物引起之肺動脈高壓）；等級 II a（肺動脈高壓的相關病症）。
- 藥物隨機對照臨床試驗的主要評估指標為臨床病況惡化的時間，且研究證實因任何原因引起的死亡率下降。
- 使用於無法耐受皮下注射劑型的患者。
- 這項藥物在準則發表時尚未取得歐洲醫藥品管理局的使用許可。

Flolan®

m a n u a l

參考文獻

1. Lang IM, Gaine SP. Recent advances in targeting the prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 630–641.
2. Mubarak KK. A review of prostaglandin analogs in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2010; 104: 9–21.
3. Galiè N, Corris PA, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: Suppl., D60–D72.
4. Farber HW, Miller DP, Meltzer LA, et al. Treatment of patients with pulmonary arterial hypertension at the time of death or deterioration to functional class IV: insights from the REVEAL Registry. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 1114–1122.
5. Badesch DB, McGoon MD, Barst RJ, et al. Longterm survival among patients with scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension treated with intravenous epoprostenol. *J Rheumatol* 2009; 36: 2244–2249.
6. Sitbon O, Morrell N. Pathways in pulmonary arterial hypertension: the future is here. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 321–327.
7. Negishi M, Sugimoto Y, Ichikawa A. Molecular mechanisms of diverse actions of prostanoid receptors. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1259: 109–119.
8. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990; 112: 485–491.
9. Flolan (epoprostenol) 中文仿單 GDS27/IP114, 2016/10/10.
10. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334: 296–301.
11. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 425–434.
12. Sitbon O, Delcroix M, Bergot E, et al. EPITOME-2: an open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J* 2014; 167: 210–217.
13. Tamura Y, Ono T, Fukuda K, et al. Evaluation of a new formulation of epoprostenol sodium in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension (EPITOME4). *Adv Ther* 2013; 30: 459–471.

版權頁

出版者 台灣胸腔暨重症加護醫學會
發行人 林孟志

Flolan®使用手冊 編輯委員

| 編輯召集人 徐紹勛醫師 台大醫院 胸腔外科

| 編輯團隊 (依姓氏筆畫排序)

郭炳宏醫師 台大醫院 胸腔內科

陶啟偉醫師 振興醫師 呼吸治療科

廖信閔醫師 成大醫院 胸腔內科

廖偉志醫師 中國醫藥大學附設醫院 胸腔內科

劉景隆醫師 馬偕醫院 胸腔內科

| 免責聲明

此手冊中的內容和建議乃為提供臨床醫療人員在治療肺動脈高壓患者時的參考使用，希冀能提供較符合台灣醫療現況的藥物使用方針。本手冊之內容與建議，並不能取代臨床醫師的個人經驗，臨床醫師仍應依據個別病人的臨床資料及客觀環境因素做出判斷，決定並採行對於個別病人最適合的診斷與治療方法。

版權所有：台灣胸腔暨重症加護醫學會

協助單位：荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司 台灣分公司

ISBN：978-986-97140-2-0

出版日期：108年5月

台灣胸腔暨重症加護醫學會

電話：07-735-3917，傳真：07-735-3147

電子信箱：tspccm.t6237@msa.hinet.net

地址：83301高雄市鳥松區大埤路123號B1 轉 台灣胸腔暨重症加護醫學會

網址：http://www.tspccm.org.tw/

版權所有 翻印必究