

原 著

血管收縮作用劑在肝硬化引起食道靜脈瘤 出血患者的使用評估

賴輝雄^{1,2} 溫燕霞¹ 張其純² 黃純貞² 吳信昇^{1*}

¹高雄醫學大學藥學研究所

²嘉義基督教醫院 藥劑科

摘 要

背景：肝硬化是很多肝病患者最後經歷之階段，而這些患者常因其相關併發症而死亡，食道靜脈瘤出血便是其中一種。當患者發生食道靜脈瘤出血時，利用血管收縮作用劑合併內視鏡處理是目前最常使用的治療方式。本研究目的在探討不同血管收縮作用劑在這種治療模式中其療效及金錢花費是否有何差異。

方法：搜尋院內 92 年 1 月至 96 年 10 月間第一次單獨使用 terlipressin 或 somatostatin 合併內視鏡治療之肝硬化引起食道靜脈瘤出血患者並進行病歷分析。主要觀察指標為患者之五天死亡率及止血率、42 天死亡率及再入院率、平均住院天數、平均輸血量及住院期間的直接花費。另探討性別、年齡、肝硬化程度、血色素和血容比狀況與藥物治療之關連性。

結果：共納入 terlipressin 組 38 人，somatostatin 組 50 人進行結果分析。terlipressin 組與 somatostatin 組其結果分別為：五天之死亡率皆為零；五天的止血率 100% 及 98%；42 天死亡率 0% 及 2.1%；42 天再入院率 13.2% 及 8.7%；平均住院天數 8.45 及 7.58 天；平均輸血量 7.32 U 及 7.40 U，兩組之間無顯著差異。血管收縮作用劑花費上，terlipressin 組明顯低於 somatostatin 組(15,886 元比上 20,272 元， $P = 0.020$)，其他的花費則無顯著差異。男性、年齡 > 60 歲、Child-Turcotte-Pugh class B 和 C、hemoglobin (Hb) > 10 g/dL 及 hematocrit (Ht) $\geq 30\%$ 患者接受 somatostatin 及 terlipressin 治療，入住加護病房天數分別為 0.95/2.48, 1.20/2.64、1.50/3.33、1.26/3.37 及 1.39/2.90 天，皆達明顯差異($P < 0.05$)。

結論：非酒精性肝硬化且未罹患任何癌症患者第一次單獨使用 terlipressin 或 somatostatin 合併內視鏡處理食道靜脈瘤出血之療效相當。在住院期間之直接花費，兩組藥物之間沒有顯

著差異，但在血管收縮作用劑之藥品費用支出方面，terlipressin 顯著低於 somatostatin。在患者背景變數探討方面，男性、年齡 > 60 歲、Child-Turcotte-Pugh class B 和 C、Hb > 10 g/dL 及 Ht ≥ 30 % 患者使用 somatostatin 治療可以縮短患者入住加護病房時間。

關鍵字：血管收縮作用劑、食道靜脈瘤出血、肝硬化

聯絡人：吳信昇

通訊處：807 高雄市三民區十全一路 100 號

高雄醫學大學藥學研究所

聯絡電話：(07) 3121101-2647

前 言

台灣是 B 型及 C 型肝炎的盛行地區，這些罹病患者到後來常會轉變成肝硬化，而這種病毒性肝硬化也是亞洲地區最常見的類型，與西方國家主要的酒精性肝硬化有所不同[1]。目前肝炎及肝硬化已佔國人十大死因中的第七位，這還不包括其後續引發之肝癌死亡患者。肝硬化患者死亡原因通常和其引起之併發症有關，其中約有 25-35% 的患者會發生傷害性極大的急性食道靜脈瘤出血，且這些患者中有 30% 會在第一次出血時死亡，其餘存活者有 70% 會發生再次的出血[2]。所以預防及妥善治療病毒性肝硬化及其併發症是目前我國一個重要的課題。

食道靜脈瘤發生原因主要是肝臟纖維化造成肝門靜脈壓力增加，使得其他表淺的小靜脈血管壓力增加。當此現象持續時，便會造成食道靜脈小血管產生靜脈曲張，若壓力持續增加就有可能發生破裂出血[3,4]。

急性食道靜脈瘤出血目前治療準則是先行施打血管收縮作用劑，若情況允許則會進行內視鏡結紮處理，達到止血及改善靜脈曲張情形[3]。血管收縮作用劑止血的運用最早是使用 vasopressin，但因為其心臟方面的副作用，讓 vasopressin 在這方面的治療角色已經式微。目前這類藥物包括 terlipressin、somatostatin 及 octreotide，其中 terlipressin 及 somatostatin 在本院較常被使用。到目前為止並沒有足夠文獻探討此兩種藥物對非酒精性肝硬化且非癌症患者之療效和其金錢花費情形。

因此，本研究主要是探討前述患者第一次單獨使用 terlipressin 或 somatostatin 之血管收縮作用劑合併內視鏡處理食道靜脈瘤出血，其臨床療效及相關直接花費是否有差異。

方 法

一、資料來源

由院內資訊系統跑出 92 年 1 月至 96 年 10 月期間，符合 ICD-9 code 456.20 (Esophageal varices with bleeding) 及 571.5 (liver cirrhosis) 且同時使用 terlipressin 或 somatostatin 治療的個案，然後進行個別病歷的分析。

二、納入標準

由於這些藥物缺乏未成年族群治療之安全性報告，所以本研究只納入有明確肝硬化和食道靜脈瘤出血診斷，且第一次單獨使用 terlipressin 或 somatostatin 合併內視鏡治療之成年患者。

三、排除標準

本研究排除任何癌症、住院期間使用一種以上血管收縮作用劑、未合併內視鏡治療方式、非第一次接受血管收縮作用劑加上內視鏡治療、病況治療尚未完成而主動要求出院患者。酒精性肝硬化雖然也是食道靜脈瘤出血的高危險群，但其性別差異非常明顯且不是亞洲地區最常見的類型，所以本研究排除這類患者。此外，研究指出 terlipressin 可以改善肝硬化患者發生之肝腎症候群[5]，為排除醫師臨床治療上之偏好，所以療效研究部分亦排除腎功能異常患者。

四、觀察指標

本研究主要在觀察患者接受 terlipressin 或 somatostatin 合併內視鏡治療後的差異，結果分析分成兩部分，其中治療指標主要是參考 Bañares 等人及 Calès 等人研究之觀察指標[6,7]，包括：5 天死亡率、5 天止血率、42 天死亡率、42 天再入院率、住院天數(包括全部、加護病房及一般病房住院天數及內視鏡治療後全部、加護病房及一般病房住院天數)及輸血量。另外金錢花費指標則只分析直接成本[8]，分析部分包括：血管收縮作用劑藥品花費、住院花費、輸血費用及直接花費。

本研究也針對患者之年齡、性別、肝硬化程度(Child-Turcotte-Pugh class)、入院時之 hemoglobin (Hb)及 hematocrit (Ht)值等變數進行分組，探討上述變數的不同是否對藥物治療觀察指標有關。首先將上述一種特定患者背景變數分成兩組，然後各別檢定這兩組中 terlipressin 和 somatostatin 藥物組間患者的其他背景變數是否有所差異，若無差異則進行藥物與治療觀察指標間關係之分析；若患者其他背景變數有所差異時，則進行校正分析。

五、統計方法

研究之連續變項採用獨立樣本 t-test 檢定。若樣本數目過小時，則採用無母數分析方法進行分析。至於研究之類別變項採用 Chi-Square 方式檢定，當 2×2 卡方檢定其中任一細格期望次數小於 5 時則用 Fisher's 精確檢定代替； $R \times C$ 列聯表中，若樣本數小於 20 或期望次數少於 5 的細格數超過全部細格數的 20%時，則一樣採用 Fisher's 精

確檢定代替。患者背景變數有差異時之校正分析則使用 ANCOVA 分析方法。

六、名詞定義

止血：病歷上記載未發生吐血或解黑便情形。

42 天再入院：因納入標準相同病因於 42 天內再度入院。

5 天死亡率、5 天止血率、42 天死亡率：乃指開始接受內視鏡治療後 5 天或 42 天之死亡率或止血率。

輸血量：在完成內視鏡治療後，實際輸血單上所耗用之血液量。

藥品花費：血管收縮作用劑用量 \times 96 年 10 月之藥品健保價。

住院花費：包含醫師診察費、藥事服務費、病房費及護理人員費用。

輸血費用：依實際不同輸血品項價格 \times 個別耗用量之總額。

直接花費：藥品花費 + 住院花費 + 輸血費用 + 內視鏡治療費用。

腎功能異常：指患者入院時之血漿肌酸酐值大於 1.5 mg/dL。

結 果

由院內資訊系統跑出符合肝硬化成年患者且有明確食道靜脈瘤出血診斷之人次為 terlipressin 組 427 人，somatostatin 組 415 人。將符合排除標準患者移除後，共納入 terlipressin 組 38 人，somatostatin 組 50 人進行結果分析(圖一)。

初步比較兩藥物組患者背景，兩組之間背景變數皆無顯著差異。背景資料分析結果

如下：terlipressin 組平均年齡 58.16 歲，somatostatin 組 59.10 歲；男/女性別比分別為 24/14 及 28/22 人；Child-Turcotte-Pugh class A/B/C 人數分別為 19/15/4 及 24/23/3 人(表一)。治療指標結果分析方面，患者平均住院天數 terlipressin 組與 somatostatin 組分別為 8.45 及 7.58 天；等待內視鏡治療平均天數分別為 0.68 天及 1.00 天；進行完內視鏡治療後平均住院天數分別為 7.76 天及 6.58 天；五天的止血率分別為 100% 及 98%；42 天再出血率分別為 13.2% 及 8.7%；平均輸血量分別為 7.32 U 及 7.40 U，兩組之間皆無顯著差異，但在入住加護病房天數方面 (terlipressin 組 2.47 天；somatostatin 組 1.32 天) 快接近顯著差異 ($P=0.051$)。至於金錢花費方面，terlipressin 組平均藥品花費為 15,886 元顯著低於 somatostatin 組的 20,272 元 ($P=0.020$)，其他的花費則沒有差異性 (表二)。

在患者背景變數與藥物治療觀察指標之關連性分析中，患者背景變數分組如表三。其中女性、 ≤ 60 歲及 Child-Turcotte-Pugh class 為 A 的組別於校正分析後，兩藥物組間在所有觀察指標中皆未達統計上顯著之差異。其他有關兩藥物組間藥物治療觀察指標具有顯著差異之患者背景變數及其差異之指標，如表四所示。

討 論

本研究結果之五天止血率相當高，terlipressin 組與 somatostatin 組分別為 100% 與 98%，兩個藥物止血率皆較以往資料統合

分析研究的 77% 及另一個隨機對照試驗的 66% 來得高[6,7]。另外本研究之平均住院天數，terlipressin 組與 somatostatin 組分別為 8.45 及 7.58 天，42 天再出血率分別為 13.2% 及 8.7%。此結果也同樣較上述隨機對照試驗的平均住院天數 15 天，42 天再出血率 16% 有更佳的效果[7]。主要原因可能是本研究已經排除酒精性肝硬化及各種癌症患者，而這些疾病都是食道靜脈瘤出血的危險因子，所以使得研究結果會優於之前研究數據。此外，因為本研究為一回溯性研究，因此所納入患者都是可以同時接受內視鏡及藥物治療，一些可能來不及或無法接受內視鏡治療患者已被排除於討論之外。但一般隨機對照試驗其納入患者之出血狀況可能較複雜，且全都納入結果分析，所以也會造成其與本研究結果的差異。還有本研究所討論之患者，他們都是第一次接受血管收縮作用劑合併內視鏡治療，所以這當中患者有出血病史的機率相對較低，一些疾病所造成之併發症相對較單純，住院天數可能因此而縮短。最後本研究所納入之嚴重肝硬化 (Child-Turcotte-Pugh class C) 患者比例和之前研究相比明顯較低，而肝硬化程度將直接影響患者出血、止血及死亡與否[9,10]，所以患者背景上的差異，也會直接影響整個結果的呈現。

在整個治療指標方面，兩組藥物間並沒有明顯差異，這結果與之前兩個藥品單一治療的直接對照研究結果相似[11-13]。在金錢花費方面，雖然本研究定義之直接花費總額兩組間沒有明顯差異，但 terlipressin 組在血管收縮作用劑花費上明顯低於 somatostatin

組。於相關性分析中發現血管收縮作用劑花費與藥品種類及性別有顯著相關性，兩藥物組之間的性別比例並無顯著差異，所以探究其原因可能在於 **terlipressin** 藥品特性所致。該藥品本身半衰期較長，因此可以靜脈推注之方式給藥，一般建議用量為每 4-6 小時注射 1-2 mg，直到出血受到控制。該藥品每瓶含 1 mg，健保給付價為 1,802 元，每天花費介於 7,208 及 21,624 元之間。而 **somatostatin** 本身因為半衰期太短，所以必須以 24 小時輸注之方式投予，且須一開始即配製稀釋。一般輸注速率為 250 mcg/hr，若需要時可在開始靜脈輸注前給予靜脈注射 250 mcg。該藥品每瓶含 3 mg，健保給付價為 4,154 元，一天花費為 8,308 元。理論上，**somatostatin** 應該比 **terlipressin** 有至少相近或較少的花費，但因為 **terlipressin** 本身劑量調整較有彈性，不像 **somatostatin** 一但配製後便無法更改，臨床醫師可視情況隨時停藥，再加上院內醫師普遍使用低劑量 **terlipressin** 治療，所以造成 **terlipressin** 的藥品花費明顯低於 **somatostatin**。

在患者背景變數分析中，男性、年齡 > 60 歲、**Child-Turcotte-Pugh class B** 和 **C**、**Hb > 10 g/dL** 及 **Ht ≥ 30 %** 之患者，接受 **somatostatin** 治療雖然在死亡率、止血率及再入院率方面與 **terlipressin** 治療沒有顯著差異，但卻可以縮短他們在整個住院期間入住加護病房的時間。入住加護病房時間的縮短可導致加護病房各種併發症發生的風險降低[14-17]，減少患者加護病房死亡率及罹病率[18,19]。而 **somatostatin** 組在男性及 **Child-Turcotte-Pugh class B** 和 **C** 患者組別的

治療方面甚至可以降低其整個住院期間之病房花費。在加護病房住院天數之相關變數分析中發現 **Child-Turcotte-Pugh class**、藥品類別及醫師不同與其具有顯著相關性。而患者背景變數分析中兩藥物組之 **Child-Turcotte-Pugh class** 比例並無顯著差異，所以 **Somatostatin** 組縮短入住加護病房時間的原因可能是不同醫師治療判斷上的差異及藥品的特殊藥理作用所致。**Somatostatin** 除了造成血管收縮外，當其作用在第二型受器時，還具有調節免疫及抗發炎的作用[20]，而入住加護病房患者大都存在嚴重發炎反應，因此使用 **somatostatin** 將可改善患者發炎反應的程度，進而縮短加護病房住院天數。而發炎反應在不同患者族群身上發生的機率也會有差異，年紀較大或 **Child-Turcotte-Pugh class** 分類較嚴重患者其發炎反應發生機率較高[21,22]，所以相對 **somatostatin** 作用會較明顯。至於為何只有 **Hb > 10 g/dL** 及 **Ht ≥ 30 %** 之 **somatostatin** 組患者會縮短入住加護病房時間，推論其原因可能患者在入院時血液流失較少，且之前研究發現 **somatostatin** 可增加組織因子(tissue factor)在單核球上的表現並提高組織因子促凝劑活性(tissue factor procoagulant activity) [23]，進而強化一連串凝血機制，所以可在較短時間內達到止血作用，讓患者可以較早離開加護病房。

研究中兩藥物組排除之癌症及酒精性肝硬化患者人數比例有很大差異，癌症患者使用 **somatostatin** 較多；而在酒精性肝硬化患者則較多使用 **terlipressin**。之前研究發現一些癌細胞上也存在 **somatostatin** 接受器

[24]，somatostatin 可藉由活化 phosphotyrosine phosphatases (PTPases) 及抑制 cAMP 的直接作用和抑制刺激癌細胞生長之生長因子及荷爾蒙分泌的間接作用，來達到治療癌症的效果[25,26]。臨床研究發現使用 somatostatin 或其衍生物（特別是長效的 octreotide）來治療 hepatocellular carcinoma 可以改善存活率[27,28]。此結果很有可能使得醫師在遇到癌症患者食道靜脈瘤出血時，會傾向使用 somatostatin。至於酒精性肝硬化患者，因為肝腎症候群為這類患者常見之併發症[29]，而 terlipressin 曾被報告過可治療肝腎症候群[5]，因此臨床醫師遇到酒精性肝硬化患者之食道靜脈瘤出血，terlipressin 可能會是他們優先考慮的藥物。

結 論

第一次單獨使用 terlipressin 或 somatostatin 合併內視鏡處理在非酒精性肝硬化且未罹患任何癌症患者之食道靜脈瘤出血的治療療效相當。此一治療組合在患者

之五天止血率效果相當優異，可達到明顯止血效果。在住院期間之直接花費，兩種藥物之間沒有明顯差異，但若單就血管收縮作用劑之藥品支出，則 terlipressin 明顯低於 somatostatin。至於在患者背景變數探討方面，男性、年齡 > 60 歲、Child-Turcotte-Pugh class B 和 C、Hb > 10 g/dL 及 Ht ≥ 30 % 患者使用 somatostatin 治療可以縮短患者入住加護病房時間。

在研究限制方面，本研究只納入第一次單獨使用血管收縮作用劑合併內視鏡治療且非酒精性肝硬化或癌症患者進行分析，至於兩種藥品在酒精性肝硬化或肝癌患者之療效則需進一步研究加以探討。因為本研究是一回溯性研究，在住院天數方面，無法取得病人住院當時的經濟狀況、醫院政策或醫師個人因素的干擾，所以在分析住院天數與藥品之關係時，可能會有影響。由於從病歷回溯，對是否發生副作用及併發症無法完整釐清，所以在住院的花費方面，本研究並未探討兩種藥品因其副作用及相關併發症處理之花費。

參考資料

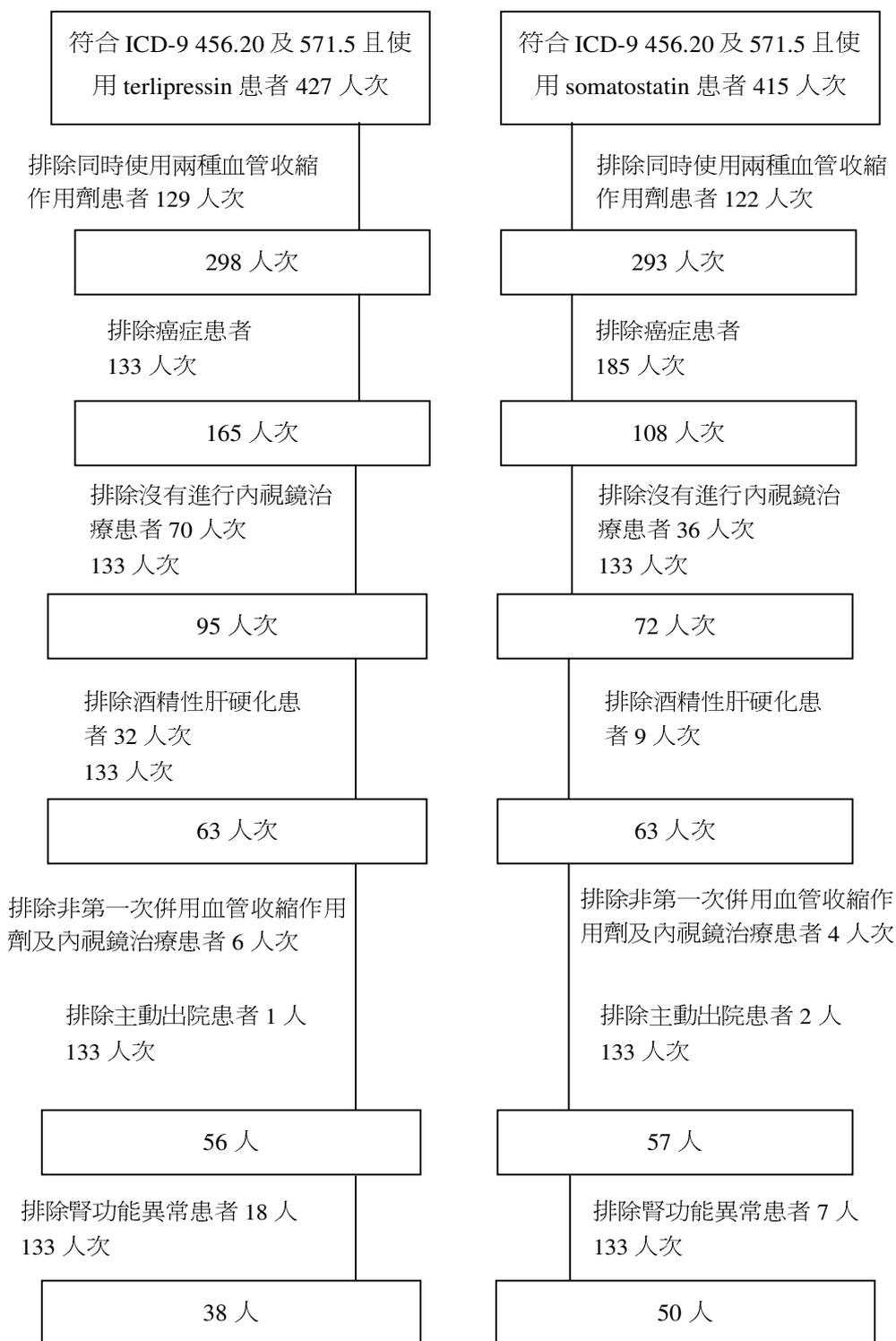
1. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371:838-51.
2. Sharara AI, Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med* 2001; 345:669-81.
3. Dib N, Oberti F, Calès P. Current management of the complications of portal hypertension: variceal bleeding and ascites. *CMAJ* 2006; 174:1433-43.
4. Garcia-Tsao G. Portal hypertension. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:313-22.
5. Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24:935-44.
6. Bañares R, Albillos A, Rincón D, Alonso S, González M, Ruiz-del-Arbol L, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 2002;35:609-15.
7. Calès P, Masliah C, Bernard B, Garnier PP, Silvain C, Szostak-Talbodec N, et al. Early administration of vapreotide for variceal bleeding in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2001;344:23-8.
8. Gralnek IM, Jensen DM. Cost assessments in the management of variceal bleeding. *Clin Liver Dis* 1997;1:45-58.
9. D'Amico G, De Franchis R; Cooperative Study Group. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003; 38:599-612.
10. Wu CY, Yeh HZ, Chen GH. Pharmacologic efficacy in gastric variceal rebleeding and survival: including multivariate analysis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35:127-32.
11. Boyd R, Butler J. Best evidence topic report. Terlipressin or somatostatin for the treatment of bleeding oesophageal varices. *Emerg Med J* 2005;22:433-4.
12. Walker S, Kreichgauer HP, Bode JC. Terlipressin vs. somatostatin in bleeding esophageal varices: a controlled, double-blind study. *Hepatology* 1992;15:1023-30.
13. Feu F, Ruiz del Arbol L, Bañares R, Planas R, Bosch J. Double-blind randomized controlled trial comparing terlipressin and somatostatin for acute variceal hemorrhage. *Variceal Bleeding Study Group. Gastroenterology* 1996;111:1291-9.
14. Mnatzaganian G, Sprung CL, Zitser-Gurevich Y, Galai N, Goldschmidt N, Levi L, et al. Effect of infections on 30-day mortality among critically ill patients hospitalized in and out of the intensive care unit. *Crit Care Med* 2008;36:1097-104.
15. Suljagić V, Cobeljić M, Janković S, Mirović V, Marković-Denić L, Romić P, et al.

- Nosocomial bloodstream infections in ICU and non-ICU patients. *Am J Infect Control* 2005;33:333-40.
16. Williams MT, Aravindan N, Wallace MJ, Riedel BJ, Shaw AD. Venous thromboembolism in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2003;19:185-207.
 17. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, Marshall JC, Leasa D, Hall R, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1994;330:377-81.
 18. Laupland KB, Zygun DA, Davies HD, Church DL, Louie TJ, Doig CJ. Population-based assessment of intensive care unit-acquired bloodstream infections in adults: Incidence, risk factors, and associated mortality rate. *Crit Care Med* 2002;30:2462-7.
 19. Vosylius S, Sipylaite J, Ivaskevicius J. Intensive care unit acquired infection: a prevalence and impact on morbidity and mortality. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:1132-7.
 20. Patel YC. Somatostatin and its receptor family. *Front Neuroendocrinol* 1999;20:157-98.
 21. Roubenoff R, Harris TB, Abad LW, Wilson PW, Dallal GE, Dinarello CA. Monocyte cytokine production in an elderly population: effect of age and inflammation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1998;53:M20-6.
 22. Girón-González JA, Martínez-Sierra C, Rodríguez-Ramos C, Macías MA, Rendón P, Díaz F, et al. Implication of inflammation-related cytokines in the natural history of liver cirrhosis. *Liver Int* 2004;24:437-45.
 23. Boden G, Vaidyula V, Homko C, Mozzoli M, Rao AK. Differential effects of somatostatin on circulating tissue factor procoagulant activity and protein. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292:E1333-9.
 24. Reubi JC, Krenning E, Lamberts SW, Kvolts L. Somatostatin receptors in malignant tissues. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1990;37:1073-7.
 25. Weckbecker G, Raulf F, Stolz B, Bruns C. Somatostatin analogs for diagnosis and treatment of cancer. *Pharmacol Ther*. 1993;60:245-64.
 26. Reubi JC, Laissue J, Krenning E, Lamberts SW. Somatostatin receptors in human cancer: incidence, characteristics, functional correlates and clinical implications. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1992;43:27-35.
 27. Dimitroulopoulos D, Xinopoulos D, Tsamakidis K, Zisimopoulos A, Andriotis E, Panagiotakos D, et al. Long acting octreotide in the treatment of advanced hepatocellular cancer and overexpression of somatostatin receptors: randomized placebo-controlled trial. *World J Gastroenterol*. 2007;13:3164-70.
 28. Kouroumalis E, Skordilis P, Thermos K, Vasilaki A, Moschandrea J, Manousos ON. Treatment of hepatocellular carcinoma with

octreotide: a randomised controlled study.

Gut. 1998;42:442-7.

29. Dagher L, Patch D, Marley R, Moore K, Burroughs A. Review article: pharmacological treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:515-21.



圖一 符合納入條件之患者篩選流程圖

表一 兩藥物組病患背景比較分析

組別 人數	Somatostatin 50	Terlipressin 38	P 值
平均年齡	59.10±13.19	58.16±11.38	.726
男/女	28/22	24/14	.499
Child-Turcotte-Pugh class A/B/C	24/23/3	19/15/4	.675
Hb (g/dL)	10.02±2.70	9.50±2.02	.318
Ht (%)	29.66±7.23	28.45±5.40	.393
收縮壓 (mmHg)	122.08±23.29	124.29±22.92	.660
舒張壓 (mmHg)	69.33±12.86	72.13±14.92	.350
有食道靜脈瘤出血病史人數(%)*	12 (24.0)	5 (13.2)	.202
併發敗血症人數(%)*	6 (12.0)	4 (10.5)	.829
低血容休克人數(%)*	4 (8.0)	0	.130
罹患高血壓人數(%)*	7 (14.0)	6 (15.8)	.815
罹患糖尿病人數(%)*	20 (40.0)	14 (36.8)	.763

* 納入之患者皆為臨床醫師於病歷上有明確該疾病之診斷記載。

Hb: hemoglobin; Ht: hematocrit.

表二 兩藥物組觀察指標比較分析結果

組別	Somatostatin	Terlipressin	P 值
住院天數	7.58±3.68	8.45±6.74	.442
ICU 天數	1.32±1.62	2.47±3.26	.051
一般病房天數	6.26±3.54	5.97±4.75	.746
EVL 後住院天數	6.58±3.65	7.76±6.24	.268
EVL 後 ICU 天數	1.18±1.47	2.11±2.88	.076
EVL 後一般病房天數	5.40±3.39	5.66±4.46	.759
輸血量(U)	7.40±10.70	7.32±12.07	.972
五天後止血人數(止血率) [¥]	49 (98.0%)	38 (100.0%)	1.000
五天內死亡人數 [¥]	0	0	--- [#]
42 天內死亡人數(死亡率) [¥]	1(2.1%)	0	1.000
42 天內再入院人數(再入院率) [¥]	4 (8.7%)	5 (13.2%)	.850
藥品費用(元)	20,272±8907	15,886±8208	.020
住院病房費(元)	14,433±9907	19,533±20347	.125
輸血費(元)	3,026±4249	3,237±5299	.836
直接花費總金額(元) [*]	42,602±15841	43,063±24147	.914

¥ 屬類別變數，依患者是否符合變數定義分成兩組，然後用 Chi-Square 進行分析。

個案人數皆為 0，無統計 P 值。

* 直接花費 = 藥品花費 + 住院花費 + 輸血費用 + 內視鏡治療費用。

ICU: intensive care unit; EVL: endoscopic variceal ligation.

表三 患者背景變數及其分組

患者背景變數	組別	
	男	女
性別	男	女
年齡	年齡 ≤ 60 歲	年齡 > 60 歲
Child-Turcotte-Pugh class	A	B 加上 C
Hb (g/dL)	Hb ≤ 10	Hb > 10
Ht (%)	Ht < 30	Ht ≥ 30

Hb: hemoglobin; Ht: hematocrit.

表四 患者背景變數在兩藥物組之觀察指標達顯著差異關係表

患者背景變數類別 [#]	觀察指標	S 組	T 組	P 值
男性	ICU 天數	0.95±0.49	2.48±0.52	.042
	EVL 後住院天數	5.24±0.69	7.61±0.74	.026
	EVL 後 ICU 天數	0.80±0.41	2.22±0.44	.026
	藥品費用(元)	19407±1492	13594±1587	.012
	住院病房費(元)	11146±2596	19013±2760	.048
年齡 > 60 歲	ICU 天數	1.26±1.67	2.64±2.97	.029
	EVL 後 ICU 天數	1.13±1.50	2.25±2.50	.039
CTP class B 加上 C	ICU 天數	1.50±1.67	3.33±3.59	.015
	EVL 後 ICU 天數	1.31±1.45	2.80±3.21	.025
	藥品費用(元)	21,809±8891	15,978±8179	.009
	住院病房費(元)	15,878±9716	26,072±4696	.041
Hb > 10 (g/dL)	ICU 天數	1.26±1.73	3.37±3.47	.006
	EVL 後 ICU 天數	1.10±1.54	2.63±3.04	.044
	藥品費用(元)	20,636±9319	16,408±9514	.016
Hb ≤ 10 (g/dL)	藥品費用(元)	20,131±8847	15,390±6323	.016
Ht ≥ 30 (%)	ICU 天數	1.39±1.77	2.90±2.51	.019
Ht < 30 (%)	藥品費用(元)	19,811±8816	15,417±6293	.025

所有變數組別患者背景變數無差異或校正後，才進行觀察指標分析。

S 組：somatostatin 組；T 組：terlipressin 組。

ICU: intensive care unit; EVL: endoscopic variceal ligation; CTP: Child-Turcotte-Pugh;

Hb: hemoglobin; Ht: hematocrit.

Retrospective evaluation of vasoactive agents in esophageal variceal bleeding induced by liver cirrhosis

Hui-Hsiung Lai^{1,2}, Yen-Hsia Wen¹, Chi-Chun Chang²,
Chun-Chen Huang¹, Shih-Sheng Wu^{1*}

¹Faculty of pharmacy, Koahsiung medical university

²Department of Pharmacy, Chia-Yi Christian Hospital

ABSTRACT

Background: The patients with liver cirrhosis commonly died due to its complications, including esophageal variceal bleeding. The currently recommended treatment for esophageal variceal bleeding is the association of vasoactive agents and endoscopic therapy. The aim of the study was to investigate the efficacy and the cost of different vasoactive agents in this therapeutic model.

Methods: The cirrhotic patients with esophageal variceal bleeding and treated for the first time with terlipressin or somatostatin in combination with endoscopic therapy were studied retrospectively. The outcome measures were 5-day mortality, 5-day hemostasis, 42-day mortality, 42-day re-hospitalization, the mean length of stay (LOS), the mean blood transfusion, and direct cost during the hospitalization. We also investigated the relationship between the drug therapy and the variables of patients such as sex, age, level of liver cirrhosis, hemoglobin (Hb), and hematocrit (Ht).

Results: 88 patients were enrolled: 50 received somatostatin and 38 received terlipressin. There were no significant difference between terlipressin group and somatostatin group in all outcome measures except the cost of vasoactive agents (NT\$ 15,886 vs. NT\$ 20,272, $P = 0.020$). For the patients of male, age older than 60 years, Child-Turcotte-Pugh class B and C, $Hb > 10$ g/dL, and $Ht \geq 30\%$, the mean LOS of intensive care unit (ICU) of somatostatin and terlipressin treatment were 0.95/2.48, 1.20/2.64, 1.50/3.33, 1.26/3.37, 1.39/2.90 days, respectively and all statistically significant difference ($P < 0.05$).

Conclusions: The efficacy of the combination treatment of somatostatin and endoscopic therapy is similar to that of terlipressin for the cirrhotic patients with esophageal variceal bleeding except alcoholic cirrhosis and any cancers. For direct cost during the hospitalization, there is no significant difference between two vasoactive agents. But terlipressin is cheaper than somatostatin in the cost of vasoactive agents. For the variables of patients such as male, age older than 60 years, Child-Turcotte-Pugh class B and C, $Hb > 10$ g/dL, and $Ht \geq 30\%$, the mean LOS of ICU can be reduced by the combination treatment of somatostatin.

Key words: vasoactive agents, esophageal variceal bleeding, liver cirrhosis