高海拔疾病之藥物預防與治療

曾婉婷 黃美智

一、前言

高海拔地區環境較海平面處嚴峻--寒冷、乾燥、紫外線更強、氣壓更低，如此環境對人體生理會造成許多影響(表格A)，其中最須關注的是：缺氧，特別是在海拔3000公尺處之 PO2 (氧分壓) 約只有海平面之69%，高於此海拔以上，約27%旅行者會發生高海拔疾病 (High altitude illness, HAI, 又稱高山症) 。旅行者行前應熟知高海拔疾病相關徵兆及處置，準備預防措施(表格B)及完善登高規劃，以確保旅途平安順利。

二、高度適應(acclimatization)

在高海拔低壓、缺氧的環境中，人體會產生代償反應，以促進組織氧合，整個過程即為高度適應(acclimatization) ，包括：心輸出增加、體動脈擴張以增加血流量、紅血球增生等等。缺氧刺激人體內化學受器(頸動脈體/主動脈體)促進缺氧換氣反應(hypoxic ventilatory response, HVR)，增加肺部每分鐘通氣量，提高肺泡內氧分壓並減少二氧化碳，於是 PaCO2(動脈二氧化碳分壓) 降低、血液pH升高，導致呼吸性鹼血症。在血液偏鹼之情形下，腎臟產生代償將HCO3−(碳酸氫根)排至尿液中，矯正血液酸鹼度以維持肺部高通氣量。一般高度適應約3-5天可改善HAI症狀，服用acetazolamide可促進此過程而幫助適應。

三、疾病分類與診斷

HAI之相關分類包括：急性高山病(Acute mountain sickness, AMS)、高海拔腦水腫(High altitude cerebral edema, HACE)、高海拔肺水腫(High altitude pulmonary edema, HAPE)，

AMS與HACE致病機轉相同，一般AMS最初之症狀(頭痛) 發生在海拔升高後之2-12小時，在24-48小時為症狀高峰，高度適應後12-48小時可自行緩解。 而HACE、HAPE發生時若未即時給予治療，死亡率可近百分之百，特別是HACE病程進展快速，在步態不穩發生後6-24小時即可能致死，因此早期警覺、早期治療相當關鍵。

筆者依據2018 Lake Louise AMS Score，整理三者診斷標準(症狀)如表格C所列。

四、處置及藥物治療

治療HAI最重要的一點是下降高度。此外改變環境(給予氧氣、加壓袋以改善症狀)、休息(減少氧氣消耗)、給予適當之藥物亦可預防及治療HAI，藥物用法詳述如下：(詳見表格D)

1. Acetazolamide應於登高前開始服用至登高後頭2天(或更久)，可預防AMS之發生，若症狀發生後起始則可幫助縮短復原期。其機轉為酸化血液、降低登高引起之呼吸性鹼中毒，而促進呼吸作用與動脈氧合，加速高度適應。副作用包括尿量增加、末梢皮膚感覺異常。對磺胺類過敏者禁用，對penicillin嚴重過敏者可能也會對此藥過敏，應審慎評估後使用。

2. Dexamethasone可用於預防及治療AMS、HACE或預防HAPE，用法為留待回程下降高度時使用，近來亦有於登頂高峰(如吉力馬札羅)前使用以預防驟發HAI之趨勢，惟若在高度適應前停藥會導致輕微反彈症狀，應小心使用。

3. 其他用於HAI之藥物如第五型磷酸二脂酶抑制劑(Phosphodiesterase-5 inhibitors，PDE5-I)，可選擇性降低肺動脈壓，登高期間使用Tadalafil 10mg BID可預防及治療HAPE；有些試驗顯示登高前使用銀杏萃取物100-120mg BID可減少AMS發生，但此用法之證據強度尚待更多試驗評估。

4. 近來亦有研究顯示，Ibuprofen 600mg Q8H可有效預防高海拔疾病之頭痛(High altitude headache, HAH)，效果並不亞於acetazolamide。Ibuprofen屬於cyclooxygenase(COX) inhibitor，抑制prostaglandins(PGI)產生、減少體內發炎反應而達到預防AHA之效果，此藥並不影響SpO2，並不具加速適應的功效，也無法改善AMS之陣發性呼吸，其優點在於為非處方藥品、價格實惠、耐受性可，是值得考慮之高海拔疾病預防替代藥品，惟腸胃道敏感及腎功能不全者須審慎評估後使用。

五、臨床療效評估

只要對高海拔疾病有正確了解，症狀發生時能及時警覺，保持冷靜，正確因應，旅行者即使不幸發生高海拔疾病泰半能化險為夷。因此，民眾前往高海拔地區前應諮詢旅遊醫學專家，準備好妥善登高規劃及裝備，採取必要之藥物預防措施，如此便能放心享受高山美景並平安返程。

(表格A) 高海拔與生理變化(Uptodate)
高海拔：1500-3500公尺
1. 高度驟升至2500公尺以上易發生高海拔疾病。 2. 活動度降低、換氣增加。 3. SpO2(血氧飽和度)稍微降低(仍應大於90%)， PaO2(動脈血氧分壓)大幅降低55-75mmHg。
非常高海拔：3500-5000公尺
1. 嚴重高海拔疾病多發生在此高度。 2. 於此高度區間快速登高具危險性，應規劃時程待高度適應。 3. SpO2降至75-85%， PaO2降至45-60mmHg。 4. 睡眠間、活動間皆可能發生組織極度缺氧。
極高海拔：5500-8850公尺
1. 環境條件艱難，人體生理難以適應。 2. 於此高度區間快速登高經常引發嚴重高海拔疾病。 3. 攀升至此高度務必規劃時程待人體產生高度適應。 4. SpO2降至58-75%， PaO2降至28-40mmHg；應慎防嚴重缺氧及低二氧化碳血症。
整理於20210606

(表格B) AMS危險因子及預防建議(2020 Yellow Book)		
風險程度	詳述	建議預防措施
低	1. 未有高海拔疾病史且前往地區海拔低於2750公尺。 2. 會花2天以上在2000-3000公尺處適應，且平均每天攀升高度少於500公尺(以過夜處海拔高度為準)，且每3天攀升高度不大於1000公尺。	-
中	1. 1天內攀升大於2800公尺。 2. 到達2750公尺地區後，平均每天攀升高度大於500公尺，但每攀升1000公尺會在原高度多停留1天。 3. 有AMS病史且1天內攀升2500-2800公尺。	考慮 Acetazolamide
高	1. 1天內攀升大於3500公尺。 2. 到達2750公尺地區後，平均每天攀升高度大於500公尺，且每攀升1000公尺沒有多在原高度停留1天。 3. 有AMS病史且1天內攀升大於2800公尺。 4. 有HACE、HAPE病史。	強烈建議 Acetazolamide
整理於20210604		

(表格C) 高海拔疾病類別與判斷標準	
高海拔疾病	判斷標準
急性高山症 (Acute mountain sickness, AMS)	新近有海拔攀升，且出現頭痛及下列症狀至少其一： 1. 腸胃不適(食慾不振、噁心、嘔吐) 2. 疲憊或虛弱 3. 頭暈或暈眩 4. 入睡困難
高海拔腦水腫 (High altitude cerebral edema, HACE)	新近有海拔攀升，且 1. 有AMS且步態不穩或意識改變 2. 沒有AMS但步態不穩且意識改變
高海拔肺水腫 (High altitude pulmonary edema, HAPE)	新近有海拔攀升，且出現以下至少兩種症狀或兩種病徵： 症狀：1. 休息狀態下呼吸困難 2. 咳嗽 3. 虛弱、活動力降低 4. 胸悶或胸脹 病徵： 1. 至少一側肺部出現囉音或哮鳴音。 2. 中心型發紺(發紫)。 3. 呼吸過速(每分鐘20次以上)。 4. 心搏過速(每分鐘90次以上)。
整理於20210604	

(表格D) 高海拔疾病藥物預防及治療建議 (Uptodate、2020 Yellow Book) (*註1)				
藥物	用途	途徑	用法	服用區間
Acetazolamide (*註2)	預防AMS、HACE (一線療法)	口服	125mg Q12H 兒童：2.5mg/kg Q12H (最大單一劑量：125mg)	*開始登高前一天開始服用至抵達最高點後2-3天。 *125mg QN之用法可用於改善睡眠。 *若體重>100kg考慮250mg Q12H 。
	治療輕度AMS (一線療法) (*註3)	口服	125-250mg Q12H 兒童：2.5mg/kg Q12H (最大單一劑量：250mg)	服用至症狀改善後24小時或順利抵達較低處。
	治療中重度AMS(替代療法)	口服	125-250mg Q12H 兒童：2.5mg/kg Q12H (最大單一劑量：250mg)	服用至症狀改善後24小時或順利抵達較低處。
	治療 HACE(輔助療法)	口服	250mg Q12H 兒童：2.5mg/kg Q12H (最大單一劑量：250mg)	*服用至症狀改善後24小時或順利抵達較低處。 *不可單用，應做為 dexamethasone 之輔助。

(表格D) 高海拔疾病藥物預防及治療建議 (Uptodate、2020 Yellow Book) (*註1)(續)				
藥物	用途	途徑	用法	服用區間
Acetazolamide (*註2)	預防AMS、HACE (一線療法)	口服	125mg Q12H 兒童：2.5mg/kg Q12H (最大單一劑量：125mg)	*開始登高前一天開始服用至抵達最高點後2-3天。 *125mg QN之用法可用於改善睡眠。 *若體重>100kg考慮250mg Q12H 。
	治療輕度AMS (一線療法) (*註3)	口服	125-250mg Q12H 兒童：2.5mg/kg Q12H (最大單一劑量：250mg)	服用至症狀改善後24小時或順利抵達較低處。
	治療中重度AMS(替代療法)	口服	125-250mg Q12H 兒童：2.5mg/kg Q12H (最大單一劑量：250mg)	服用至症狀改善後24小時或順利抵達較低處。
	治療 HACE(輔助療法)	口服	250mg Q12H 兒童：2.5mg/kg Q12H (最大單一劑量：250mg)	*服用至症狀改善後24小時或順利抵達較低處。 *不可單用，應做為 dexamethasone 之輔助。
Dexamethasone (*註4)	預防AMS、HACE (替代療法)	口服	2mg Q6H 或 4mg Q12H 兒童：建議選擇 acetazolamide	開始登高當天服用至抵達最高點後2-3天，但不應連續超過7天。
	治療輕度AMS (替代療法)	口服	2-4mg Q6H 兒童：0.15mg/kg/dose Q6H (最大單一劑量：4mg)	服用至症狀改善後24小時或順利抵達較低處，但不應連續超過7天。
	治療中重度AMS(一線療法)	口服	4mg Q6H 兒童：0.15mg/kg/dose Q6H (最大單一劑量：4mg)	服用至症狀改善後24小時或順利抵達較低處，但不應連續超過7天。
	治療 HACE (一線療法)	口服、靜脈/肌肉注射	起始劑量8-10mg，然後4mg Q6H 兒童：0.15mg/kg/dose Q6H (最大單一劑量：4mg)	服用至症狀改善後24小時或順利抵達較低處，但不應連續超過7天。

(表格D) 高海拔疾病藥物預防及治療建議 (Uptodate、2020 Yellow Book) (*註1)(續)				
藥物	用途	途徑	用法	服用區間
Nifedipine	預防HAPE (一線療法)	口服	緩釋劑型：30mg Q12H 或 20mg Q8H 兒童：緩釋劑型0.5mg/kg Q8H (最大單一劑量：20mg)	開始登高前一天服用至抵達最高點後5天。
	治療HAPE (一線療法)	口服	緩釋劑型：30mg Q12H 或 20mg Q8H 兒童：緩釋劑型0.5mg/kg Q8H (最大單一劑量：20mg)	服用至順利抵達較低處，症狀緩解且SpO2恢復正常水平。
以下用法尚待更多研究實證治療效果，筆者詳列如下供參： (Uptodate：High altitude illness)				
Tadalafil	預防HAPE	口服	10mg Q12H	開始登高當天服用至抵達最高點後3-5天。
	治療HAPE	口服	10mg Q12H	服用至順利抵達較低處，症狀緩解且SpO2恢復正常水平。
Sildenafil	預防HAPE	口服	50mg Q8H	開始登高當天服用至抵達最高點後3-5天。
	治療HAPE	口服	50mg Q8H	服用至順利抵達較低處，症狀緩解且SpO2恢復正常水平。
Dexamethasone	預防HAPE	口服	8mg Q12H	開始登高當天服用至抵達最高點後2-3天。
Acetazolamide	預防HAPE	口服	125-250mg Q12H	開始登高前一天開始服用至抵達最高點後2-3天。
*註1：高海拔疾病最根本之預防方式為良好的登高規劃。 *註2：可將acetazolamide錠劑磨碎後加入糖漿矯味，泡製成口服液，方便兒童或吞嚥不佳者服用。 *註3：原地休息、停止上升高度或症狀治療(Acetaminophen或NSAID治療頭痛/ondansetron治療噁心嘔吐)亦能緩解輕微AMS。 *註4： Dexamethasone可用於治療AMS/HACE，但仍建議下降高度以治本。				
整理於20210606				

六、參考資料

1. Roach RC, Hackett PH, Oelz O, Bärtsch P, Luks AM, MacInnis MJ, Baillie JK; Lake Louise AMS Score Consensus Committee. The 2018 Lake Louise Acute Mountain Sickness Score. High Alt Med Biol. 2018 Mar;19(1):4-6. doi: 10.1089/ham.2017.0164. Epub 2018 Mar 13. PMID: 29583031; PMCID: PMC6191821.
2. Xiong J, Lu H, Wang R, Jia Z. Efficacy of ibuprofen on prevention of high altitude headache: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2017;12(6):e0179788. Published 2017 Jun 20. doi:10.1371/journal.pone.0179788
3. Uptodate：High altitude illness_ Physiology, risk factors, and general prevention
4. 2020美國CDC旅遊黃皮書
5. 台灣衛生福利部疾病管制署網站