

三總藥訊

(TSGH Pharmacy Newsletter)

(76) 國報字第 一號

三軍總醫院 臨床藥學部 藥物諮詢室 楊瑛碧藥師主編
藥事委員會 出版

中華民國 75 年 12 月創刊

中華民國 93 年 1 月

調劑科專欄：健保規定異動

本期要目

- 一、調劑科專欄：健保規定異動
- 二、ADR 專欄：仿單加註警語資訊
- 三、專題報導：藥品交互作用

發文日期：中華民國九十二年十二月五日
發文字號：健保審字第 九二 四二四五一號
(自九十三年一月一日起施行)

9. 抗腫瘤藥物 Antineoplastics

現行給付規定條文	增訂後給付規定條文
9.21. rituximab 注射劑(如 Mabthera) : (91/4/1) 1.限用於復發或對化學療效有抗性之低惡度 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤。 2.經事前審查核准後使用。	9.21. rituximab 注射劑(如 Mabthera) : 1.限用於復發或對化學療效有抗性之低惡度 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤。(91/4/1) 2.併用 CHOP 或其他化學療法用於 CD20 抗原陽性之 <u>B 瀰漫性大細胞非何杰金氏淋巴瘤之 60 歲以上病患。</u> 3.經事前審查核准後使用。

備註：畫底線為增訂條文

發文日期：中華民國九十二年十二月八日
發文字號：健保審字第 九二 二一五二三號
(自九十三年一月一日起施行)

2. 心臟血管及腎臟藥物

2.5. 血栓溶解劑 Thrombolytic drug

現行給付規定條文	增訂後給付規定條文
2.5.1. r-TPA (如 Actilyse Inj) , tenecteplase(如 Metalyse Inj) : (91/12/1) 1.限具有心臟專科醫師之醫院使用。 2.應使用於胸痛急性發作十二小時內，心電圖至少有二導極呈現心肌缺氧變化，使用硝化甘油片歷經三十分鐘尚未能解除胸痛，有急性心肌梗塞之臆斷者。 3.懷疑有急性肺動脈栓塞病人。 4.有周邊血管 (不含腦血管) 血栓病人。	2.5.1. <u>r-TPA (如 Actilyse Inj) , tenecteplase(如 Metalyse Inj)用於血管 (不含腦血管) 血栓時：</u> 1.限具有心臟專科醫師之醫院使用。 2.應使用於胸痛急性發作十二小時內，心電圖至少有二導極呈現心肌缺氧變化，使用硝化甘油舌下片歷經三十分鐘尚未能解除胸痛，有急性心肌梗塞之臆斷者。 3.懷疑有急性肺動脈栓塞病人。 4.有周邊血管血栓病人。

- 5.應使用於無出血傾向之病人。有出血傾向之病人，或最近有手術或出血現象之病人應避免使用。
- 6.使用本藥劑前宜先檢查病患血小板、出血時間、凝血時間、凝血原時間及血漿纖維原含量。
- 7.醫院於病例發生時，應填寫「全民健康保險使用 r-TPA(Actilyse)或 tenecteplase(Metalyse Inj.)申報表」(請詳附表二)併附兩張有意義之不同時段心電圖於當月份醫療費用申報。
- 8.醫院如擬將 r-TPA 或 tenecteplase)列為常備藥品，請於申報時檢附心臟病診斷設備，加護病房(ICU 或 CCU)之相關資料，經本局同意後再按使用規定辦理。

- 5.應使用於無出血傾向之病人。有出血傾向之病人，或最近有手術或出血現象之病人應避免使用。
- 6.使用本藥劑前宜先檢查病患血小板、出血時間、凝血時間、凝血原時間及血漿纖維原含量。
- 7.醫院於病例發生時，應填寫「全民健康保險使用 r-TPA(Actilyse)或 tenecteplase(Metalyse Inj.)申報表(血管(不含腦血管)血栓病患用)」(請詳附表二-A)併附兩張有意義之不同時段心電圖於當月份醫療費用申報。
- 8.醫院如擬將 r-TPA 或 tenecteplase)列為常備藥品，請於申報時檢附心臟病診斷設備，加護病房(ICU 或 CCU)之相關資料，經本局同意後再按使用規定辦理。

2.5.2. r-TPA (如 Actilyse Inj) 用於急性缺血性腦中風時：

- 1.限急性缺血性腦中風三小時內使用。
- 2.使用醫院應具有神經內、外專科醫師及加護病房或同等級之設施。
- 3.使用本藥品前，應先作病人腦部電腦斷層或磁共振造影檢查、神經學檢查(含 NIHSS)、心電圖、胸部 X 光、凝血時間、凝血原時間、肝腎功能及血糖，並且必須符合「缺血性腦中風之血栓溶解治療檢查表」(請詳附表二-C)之條件。
- 4.醫院於病例發生後，於當月醫療費用申報時，應填寫「全民健康保險使用 r-TPA (Actilyse)申請表(急性缺血性腦中風病患用)」(請詳附表二-B)，並附注射前及 24 小時、36 小時後之腦部電腦斷層(或磁共振造影檢查)與 NIHSS。

備註：畫底線為增訂條文

ADR 專欄：仿單加註警語資訊 (國外重要藥品不良反應資訊通告)

一、Permax® (Pergolide mesylate) 相關重要警訊

Eli Lilly 公司根據Permax[®]上市後監視報告發現：有少數病人在使用Permax[®]治療期間，發生一個或多個瓣膜的心臟瓣膜病變(cardiac valvulopathy)，其主動脈瓣、僧帽瓣、三尖瓣可能受到影響。有些案例在停用pergolide 後，心臟瓣膜的病理症狀即獲改善。但有兩位病人需要做瓣膜置換。這些瓣膜纖維化變性與已知的Permax[®]罕見的副作用腹膜、胸膜、心包膜纖維變性是否有關尚不確定。

由Eli Lilly 公司的安全性資料顯示：手術移除瓣膜後，carcinoid syndrome 相關的心臟瓣膜疾病，使用ergot alkaloid 類藥品這三種情形的病理報告的結果一致。雖然這些病人使用pergolide 和發生心臟瓣膜病間並沒有清楚的因果相關，因為使用其他ergot 也會產生相似的作用，因此修改Permax[®]仿單的警語部分(Warning) 以反應這些情形。自Permax[®]於1989 年在美國上市以來，FDA 和Eli Lilly 公司收到極少的Permax[®]引起心臟瓣膜病的通報，截至目前為止，約計有500,000 人曾使用pergolide，其中報告引起心臟瓣膜病變比率小於0.005%。

基於這些報告，Eli Lilly 公司將Permax[®]仿單的警語部分(Warning) 修改如下：(新增部分標示)嚴重的發炎反應和纖維化—有少數的病人使用pergolide 後發生胸膜炎(pleuritis)、胸膜滲液、胸膜纖維變性、心包炎、心包滲液、一個或多個瓣膜的心臟瓣膜病變、腹膜纖維變性。某些案例在停止使用Pergolide 後，心臟瓣膜病變的症狀可獲得改善。當病人有這些病史，特別曾經因使用麥角衍生物而發生這類事件的病人，在使用Pergolide 時要更加注意。曾經發生這些事件的病人在使用Pergolide 時應該要小心的監測並且適當的給予X 光攝影和生化檢查。

二、Lindane 相關重要警訊

FDA於92年3月份發佈Lindane之用藥安全性資訊。強調Lindane為第二線用藥，更新的資訊包括對體重小於110磅(50公斤)的大人及小孩使用此藥之潛在危險性。因為Lindane會更容易穿透體重比110磅輕的人及老人的皮膚，故產生副作用的機會更高。

國內目前含Lindane的藥品共一項，即溫士頓醫藥股份有限公司出產的局部乳膏，商品名為必淨乳膏1%(Sucabis Cream 1%)之指示藥，用來治療疥瘡、陰蝨、頭蝨及其蟲卵之感染。

FDA於92年3月份發佈Lindane之用藥安全性資訊，並對含此成份的商品(Lindane乳液及洗髮精)作仿單內容更新。於仿單BOX WARNING中強調Lindane為第二線用藥，更新的資訊包括對體重小於110磅(50公斤)的大人及小孩使用此藥之潛在危險性。因為Lindane會更容易穿透體重比110磅輕的人及老人的皮膚，故產生副作用的機會更高。此外，亦提醒醫師若病患使用Lindane單一治療後仍有皮膚癢感覺，並不適於再次給予Lindane作為治療藥物。然而，FDA評估所收到Lindane嚴重不良事件之通報，大多數病人並未依照仿單說明使用，而有過量使用等情形，約只有20%為正常使用，其他病人並沒有根據仿單指示來用藥；有服用Lindane之死亡案例有17件，但確定因Lindane致死者為3件，皆非依仿單正確使用，包括局部多次使用或欲自殺而口服Lindane；而使用Lindane所造成神經系統之副作用包括頭昏、癲癇、頭痛、感覺異常。此外，常見病人治療後仍發癢，而自行或依醫師指示再度使用，但目前對兩次劑量間應間隔多久仍未知。

有鑑於多數Lindane嚴重不良事件之通報為不正當使用，因此，正確使用含Lindane藥品顯得格外重要。藥師在病患需要使用含Lindane藥品時，應告知病患如何正確用藥及可能之副作用，以減少發生不良反應的發生。

三、以 Lamivudine + Abacavir + Tenofovir 組合治療 HIV 相關資訊

GSK (GlaxoSmithKline) 公司表示，在其贊助執行之“治療無效(therapy-naive)之感染HIV成人接受一天一次Lamivudine (Epivir®, GSK)、Abacavir (Ziagen®, GSK)和Tenofovir (Viread™, TDF, Gilead Sciences) 三者合併治療”臨床試驗(ESS30009)中，發現有高比率在治療早期即有無抗病毒效應(virologic non-response)現象。

四、Risperdal® (Risperidone) 相關重要警訊

Janssen Pharmaceutica 公司對於Risperdal的處方提出增加警訊的更新資訊。

警語：腦血管方面的不良事件，包括發生於老年癡呆症患者的中風。

由Risperdal® (Risperidone)在針對罹患癡呆症相關精神病的老年病患使用Risperdal® (Risperidone) [平均年齡在85歲(範圍在73-97歲)]的試驗中，腦血管方面的不良事件(例如：中風，暫時性的腦缺血)，包括死亡的報導，與服用安慰劑的對照組相比，更為顯著。

五、以一天投予一次的三重 NRTI (Didanosine、Lamivudine 和 Tenofovir) 療程治療 HIV 感染的病人出現高比率抗病毒失敗

Gilead Science, Inc. (Gilead) 表示：在一個HIV感染而治療無效的病人接受一天一次三重NRTI療程【包含didanosine腸溶衣(Videx® EC, Bristol-Myers Squibb)、lamivudine (Epivir®, GSK)和tenofovir disoproxil fumarate (Viread®, Gilead)】的臨床試驗，顯示有高比率早期抗病毒失敗的發生，及出現和突變有關的核?反轉錄?抑制劑抗藥性的現象。

資料來源：1. <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/permax.htm>

2. 全國藥品不良反應通報中心

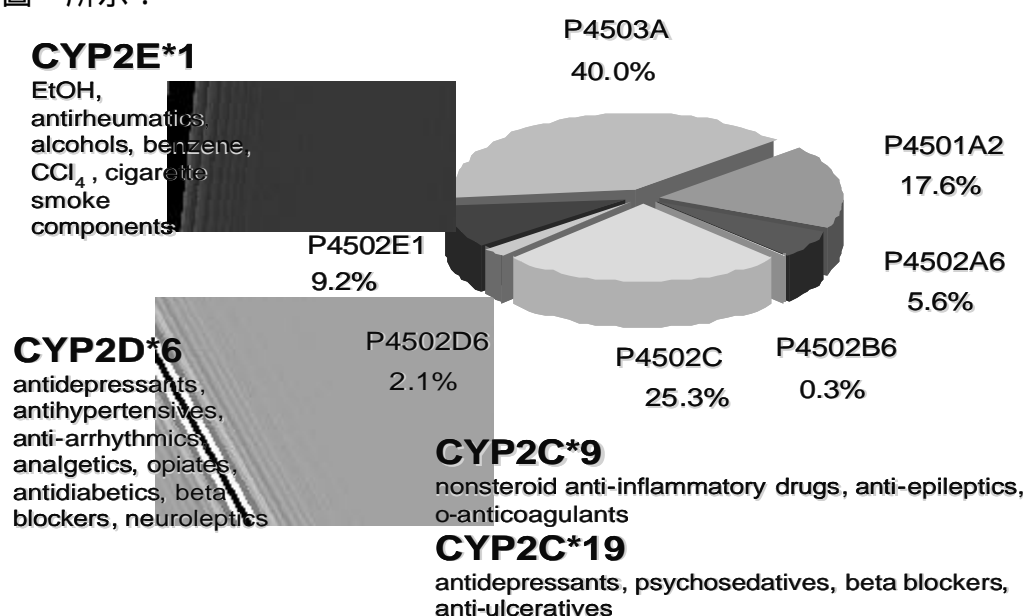
專題報導：藥品交互作用

李主成資深藥師

影響藥物代謝之藥品交互作用，可能使藥品血中濃度上升，提高療效，甚至產生毒性，或是降低藥品血中濃度，降低療效，甚至無法產生適當之藥理作用。因此，充分瞭解藥品交互作用之機轉，有助於藥品副作用及毒性之預防，更可進一步提昇藥品治療效果。

細胞色素 P-450 相關之藥品交互作用：

近年，由於對細胞色素 P-450 與藥品交互作用的瞭解，使得在藥品研發過程中，能及早篩選出臨床上具有療效之藥品，同時預測其可能產生之藥品交互作用；因此，關於藥品交互作用，現今最重要的課題，應是如何及早發現病人的危險因子，以確認藥品交互作用所產生之動力學變化，足以影響臨床治療之結果。細胞色素 P-450 包含三十餘種同功酵素，主要存在於肝臟及消化道中，為人體藥品代謝之主要酵素。細胞素於人體之分佈及含量，種族及個體差異頗大，其分佈情形如圖一所示：



圖一. 細胞色素於人體之分佈情形

藥品代謝之主要細胞色素及其誘導劑及抑制劑如表一所列：

表一、細胞色素及其誘導劑及抑制劑

Enzyme; substrate	Enzyme inducers	Enzyme inhibitions
CYP1A2		
TCA's	Omeprazole, lansoprazole	Fluvoxamine (other SSRIs weak)
Haloperidol, olanzapine	Phenobarbital, phenytoin, carbamazepine	Ciprofloxacin (other quinolones weak)
Propranolol, local anesthetics	Erythromycin, clarithromycin, rifampin	Cimetidine
Theophylline, caffeine	Cigarette smoke	Isoniazid
Diazepam, chlordiazepoxide	Ritonavir	Oral contraceptives
Estrogens, tamoxifen	Insulin	ticlopidine
CYP2C9		
ASA and most NSAIDs	Rifampin	Fluvoxamine (other SSRIs weak)

Enzyme; substrate	Enzyme inducers	Enzyme inhibitions
Phenobarbital, phenytoin	Phenobarbital, phenytoin, carbamazepine	Amiodarone
S-warfarin, dicumarol		Omeprazole
Losartan (activation)		Ritonavir
Tolbutamide, sulfonamides, dapsone		HMG-CoA reductase inhibitors
Zidovudine		Tolbutamide
Diazepam, temazepam		Cimetidine (weak)
Fluoxetine, meclizemide		Azole antifungals (weak)
CYP2C19		
TCAAs	Rifampin	Fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine
Diazepam, temazepam	Phenobarbital, phenytoin, carbamazepine	Omeprazole, lansoprazole
Omeprazole, lansoprazole	Prednisone	Ritonavir
Propranolol	Noethindrone	Azole antifungals (weak)
Phenytoin, barbiturates, valproic acid		Cimetidine (weak)
Zidovudine		Ticlopidine
CYP2D6		
TCAAs, SSRIs, venlafaxine		Quinidine
Phenothiazines, haloperidol		Fluoxetine, paroxetine, sertraline
Several β -blockers		TCAAs, venlafaxine
Codeine, oxycodone, hydrocodone		Phenothiazines, haloperidol, nefazodone
Dextromethorphan		Ketoconazole
Omeprazole		Cimetidine
Halothane		Ritonavir
MDMA (ectasy)		HMG-CoA reductase inhibitors
Encainide, flecainide, propafenone		Amiodarone, encainide
Selegiline		Chlorpheniramine
CYP2E1		
Acetaminophen	Ethanol	Disulfiram
Ethanol and other alcohols	Isoniazid	Ethanol
Inhalational anesthetics	Clofibrate	Cimetidine
Sulfonamides, dapsone		Isoniazid
CYP3A4		
Halothane	Phenytoin, barbiturates	Ketoconazole, itraconazole, fluconazole
Fentanyl, alfentanil, sufentanil	Rifampin	Erythromycin, clarithromycin
TCAAs, SSRIs	Erythromycin	TCAAs, nefazodone, venlafaxine
Erythromycin, clarithromycin	Omeprazole, lansoprazole	Fluvoxamine, fluoxetine, sertraline
HIV protease inhibitors	Dexamethasone, sex steroids	Cyclosporine, tacrolimus

Enzyme; substrate	Enzyme inducers	Enzyme inhibitions
Calcium channel blockers (not diltiazem)	Cyclophosphamide	Omeprazole, lansoprazole
Lovastatin, simvastatin, atorvastatin		Calcium channel blockers (esp. diltiazem)
Cyclosporine		Midazolam
Terfenadine, astemizole, loratadine		Corticosteroids
Midazolam, alprazolam, triazolam		Grapefruit juice
Cisapride		Tamoxifen

因此，當細胞色素生成異常時，即會產生藥品代謝之問題，例如：抗心律不整藥 propafenone 主要由 CYP2D6 代謝，因此當 CYP2D6 活性不足，容易造成 propafenone 蓄積，而 propafenone 本身即有乙型阻斷劑及中樞神經之副作用，因此 CYP2D6 缺乏之病人，容易出現 propafenone 之藥品副作用。另外，病人腎功能正常時，flecainide 主要經由腎臟以原型藥排除；在明顯腎功能不足之病患，flecainide 則經由 CYP2D 代謝排除。往往藥品代謝非僅由單一酵素完成，如 phenytoin 主要由 CYP2C9 及 CYP2C19 代謝。因此，CYP2C9 或 CYP2C19 任一酵素活性不足，並不會造成 phenytoin 代謝異常。Itraconazole 為 CYP3A 之抑制劑，而 astemizole 與 simvastatin 主要經由 CYP3A 所代謝，因此併用 itraconazole 與 astemizole 容易產生心律不整，併用 itraconazole 與 simvastatin 容易引起橫紋肌溶解，但 CYP3A 之弱抑制劑 cimetidine，與 itraconazole 或 simvastatin 併用，鮮少有以上副作用產生。因此在評估細胞色素所產生之藥品交互作用時，必須特別謹慎小心，同時必須有大量的文獻佐證。

P-Glycoprotein

早期對於 P-glycoprotein 的認知僅止於運送抗癌藥物通過細胞膜進入癌細胞，產生毒殺癌細胞的作用而已。最近研究發現，P-glycoprotein 在人體中扮演多種藥品運送的角色 P-glycoprotein，包括腎臟之藥品運送、中樞神經系統藥品之排除、及胃腸道藥品吸收之屏障等。例如 digoxin-quinidine 之交互作用，目前認為 quinidine 可抑制 P-glycoprotein 對 digoxin 所產生之排除作用，造成 digoxin 血中濃度上升。同樣的，digoxin 與 macrolide antibiotic (eg, erythromycin) 併用，早期認為與 macrolide 改變腸道正常菌叢有關，目前研究顯示，macrolide 可能可以抑制腸道之 P-glycoprotein，增加 digoxin 吸收，同時可以抑制腎臟之 P-glycoprotein，降低 digoxin 自腎臟之排除。而 verapamil 與 cyclosporine 併用，verapamil 除可抑制腸道 CYP3A 代謝 cyclosporine 外，同時可抑制腸道之 P-glycoprotein，增加 cyclosporine 之吸收。臨床上，可能與 P-glycoprotein 產生交互作用之藥物如表二：

表二：可能與 P-glycoprotein 產生交互作用之藥品：

Cardiovascular	Anticancer	Other
Antiarrhythmics		Phenothiazines
Amiodarone	Vinblastine	Chlorpromazine
Quinidine	Vincristine	Fluphenazine
Propafenone	Doxorubicin	Promethazine
Calcium antagonists	Daunorubicin	Trifluoperazine
Verapamil	Epirubicin	Trifluopromazine
Diltiazem	Idarubicin	
	Paclitaxel	
Digoxin	Docetaxel	Pimozide
Dipyridamole	Etoposide	Terfenadine
Reserpine	Teniposide	Ivermectin
Spirolactone	Mitoxantrone	Ketoconazole
	Dactinomycin	Itraconazole
	Amsacrine	Mefloquine
	Trimetrexate	Erythromycin
	Topotecan	Clarithromycin
	Mithramycin	Levofloxacin
	Mitomycin c	
	Tamoxifen	HIV protease inhibitors
		Indinavir
		Nelfinavir
		Saquinavir
		Immunosuppressives
		Cyclosporine
		Tacrolimus
		Domperidone
		Loperamide
		Ondansetron

因此在探討藥品交互作用時，除需熟悉藥品動力學外，更須瞭解藥品交互作用之機制，小心研判該藥品交互作用是否具有臨床意義及其對臨床治療結果之影響。

參考文獻：

1. Abernethy DR, Flockhart DA. Molecular basis of cardiovascular drug metabolism : Implications for predicting clinically important drug interactions. *Circulation*. 2000 ; 101(14) : 1749-1753
2. <http://www.ifcc.org/ejifcc/vol14no2/1402062003010n.htm>

請多多利用【藥物諮詢專線：87923311 轉 17304】