

三總藥訊

九十八年七月號(六月版)

TSGH Pharmacy Newsletter

中華民國 75 年 12 月創刊

三軍總醫院藥事委員會 發行

(76) 國報字第〇〇一號

發行人：朱紀洪
主 編：于大雄

總編輯：張澶榮
編 輯：蔡富雄、林宗坤、王筱萍、盧孟珊、洪乃勻

本院近期藥品異動資訊—9805-9806.....	p1
藥物安全資訊— 全國藥物不良反應中心公告.....	p3
全民健保藥品給付規定異動—修正規定(9807 生效).....	p5
臨床案例討論 I—糖尿病合併多重感染引發敗血症之血糖控制.....	p7
臨床案例討論 II—疑似 Lamotrigine 劑量調升太快，產生 Rash 之藥物不良反應?.....	p9
藥物新知—臨床上使用阿斯匹靈於預防一級心血管疾病的最新資訊.....	p10
98 年 7 月藥學部教育訓練課程宣導.....	p13

本院近期藥品異動資訊

藥物諮詢室 洪乃勻 藥師

藥品異動清單 9805-9806

公佈日期	藥品異動品項	院內碼	異動原因	本院同成分其他品項	院內碼
980616	PRIMPERAN FC TAB 5MG	005PRI02	刪除		
980604	CELANCE TAB 0.05MG	005CEL05	刪除	CELANCE TAB 0.25MG	005CEL04

新進藥品清單(按藥品建檔日期由近至遠排列)9805-9806

藥品名稱	院內碼 健保碼	學名	衛生署核准適應症	健保價 (元)	備註
VOROTAL FC TAB 500 MG (CDC)	005VOR05	LEVOFLOXACIN	治療成人因對 LEVOFLOXACIN 有感受 性的致病菌所引起之下列 感染：急性鼻竇炎、慢性 支氣管炎的急性惡化、社 區性肺炎、複雜性尿道感 染(包括：腎盂腎炎)，皮膚 和軟組織感染。	CDC 專 案申請	註1
OMNIPAQUE INJ 300MG I/ML 10 ML	005OMN01	IOHEXOL; TROMETHAMINE (EQ TO TROMETAMOL)	脊椎造影、血管造影、電 腦斷層掃描增強造影劑、 泌尿道造影。	自費	註2

CERVARIX INJ 0.5 ML	005CER03 衛署菌疫輸字第 000856 號	HUMAN PAPILLOMAVIRUS TYPE 16 L1 PROTEIN ; HUMAN PAPILLOMAVIRUS TYPE 18 L1 PROTEIN	適用於為 10 歲至 25 歲的女性接種，藉以預防致癌性人類乳突病毒(HPV)第 16 型與第 18 型所引起的偶發性及持續性感染、與子宮頸上皮內贅瘤、及癌前病變，從而預防子宮頸癌。	自費	註 3
DIMOTIL REPE TAB 5 MG/212.5 MG	005DIM06 A046351100	METOCLOPRAMIDE HCL ; PANCREATIN (DIASTASE VERA)	消化器機能異常(噁心、嘔吐、腹部膨滿感)。	3.36	
ETOPOSIDE-TEVA INJ 20MG/ML 5 ML	005ETO01 B020881221	ETOPOSIDE	抗癌症	417.00	註 4
HUMULIN 70/30 INJ 100 IU/ML 10 ML	005HUM19 K000653209	INSULIN HUMAN	糖尿病	300.00	註 5
LASTON INJ 30 MG/ML 1 ML	005LAS05 A047551209	KETOROLAC TROMETHAMINE	短期(≤5 天)使用於緩解無法口服之病人之中重度急性疼痛，通常使用於手術後。	64.00	註 6
SENNOSIDE TAB 12 MG	005SEN02 B008780100	SENNOSIDE	暫時緩解便秘	1.72	
MIRAPEX TAB 1 MG	005MIR06 B023282100	PRAMIPEXOLE	治療自發性巴金森氏症的徵候及症狀、治療原發性腿部躁動症(PRIMARY RESTLESS LEGS SYNDROME) 的症狀。	59.00	註 7

備註(健保給付規定及其他):

註 1

行政院衛生署疾病管制局免費提供二線結核病藥物，結核病委員會為病人申請 90 粒。

註 2

麻醉科上簽零購，費用由病人自費支付，自費 920.00 元。

註 3

自費 3703.00 元

註 4

因應 005VEP01 VEPESID 100MG 5ML INJ (VP-16)停產，血液腫瘤科上簽零購。

註 5

新陳代謝科上簽零購

註 6

1.1.2.非類固醇抗發炎劑(NSAIDs)之注射劑：(88/12/1) (97/07/01)

1.非類固醇抗發炎劑(NSAIDs)之注射劑 (ketorolac 成分之注射劑除外)：

- (1).限不能口服，且不能使用肛門栓劑之病患使用。
- (2).本類藥品不可作為急性上呼吸道感染之例行或長期性使用。
- (3).使用本類藥品，每次不可連續超過五天。

2.ketorolac 成分之注射劑：

限用於無法口服之病人且為手術後中重度急性疼痛之短期治療（治療期間為≤5 天），惟禁止使用於產科止痛。

※ 970109 衛生署公告呼籲 **Ketorolac 成分藥品不得做為退燒用途**，提醒醫療人員使用注射劑型之非類固醇抗發炎劑宜謹慎評估：

- 1) 核准注射及口服劑型之適應症為：「疼痛之短期療法」。衛生署建置之全國藥物不良反應通報資料庫，曾有 7 件通報案例疑似因使用含 ketorolac 成分注射劑型藥品導致過敏性休克。
- 2) 於 97 年 1 月 7 日公告含 Ketorolac 成分藥品之口服及注射劑型仿單應加刊「(1) Ketorolac 不可用於退燒。(2) 臺灣曾有病患使用 Ketorolac 導致過敏性休克，甚至死亡之案例發生，應小心使用本藥品。

(3) 使用注射劑型之 Ketorolac 成分藥品時，需有急救設備備用，注射後半小時內應有人監控病患之安全性」等警語內容。

註 7

1.3. 神經藥物 Neurologic drugs

1.3.4. 帕金森氏症治療藥品：(91/11/1、93/2/1、95/09/01、96/09/01、97/07/01)

1. Monoamine oxidase B inhibitors (selegiline) 於帕金森氏症病人出現功能障礙之前即可使用。

2. 如病人開始出現功能障礙，在使用 levodopa 之前或同時，得使用一種 Dopamine agonist (ropinirole、pramipexole、pergolide 及 lisuride)，或 amantadine，或是 levodopa 併用 COMT 抑制劑 (entacapone 如：Comtan film-coated tab.)

3. levodopa + carbidopa + entacapone 三合一製劑 (如 Stalevo Film-Coated Tablets 150/37.5/200mg 等 3 品項)：限用於表現藥效終期運動功能波動現象，以左多巴/多巴脫羧基酶抑制劑無法達到穩定治療效果之帕金森氏症病人。(95/09/01)

4. 若已同時使用上述藥物且達高劑量，仍無法達到滿意的 "on" state，或出現運動併發症 (如異動症或肌強直)，需合併使用多類藥物治療時，應於病歷上詳細記載理由。

5. pramipexole 及 ropinirole 用於治療原發性腿部躁動症時需先排除腎衰竭、鐵缺乏症及多發性神經病變，且不得與 dopamine agonist 及 levodopa 併用。

(1) pramipexole 每日最大劑量為 0.75mg。

(2) ropinirole 每日最大劑量為 4mg。(96/9/1、97/07/01)

藥物安全資訊—全國藥物不良反應中心公告

◎治療勃起功能障礙之「PDE-5 抑制劑」不可併用治療前列腺肥大之「非選擇性腎上腺素受體拮抗劑」Alpha (1) 腎上腺素受體拮抗劑

Alpha-1-adrenoceptor blockers, Alpha 阻斷劑是常用於治療前列腺肥大或高血壓之藥品，而 PDE5 抑制劑 (Phosphodiesterase inhibitors) 是用於治療勃起障礙之藥品，二者都具有血管擴張之作用，倘若併用前述非選擇性 Alpha 阻斷劑與 PDE5 抑制劑藥品，會導致血壓額外降低之不良反應，因此英國衛生部 (MHRA) 於 2009 年 5 月 18 日發布用藥安全資訊並要求前述二類藥品之藥商應於仿單中加刊相關注意事項。衛生署核准 PDE5 抑制劑 (包括 Sildenafil/威而鋼、Vardenafil/樂威壯、Tadalafil/犀利士) 之藥品仿單說明書中，載有「...同時給予 doxazosin (Alpha 阻斷劑) 與 Sildenafil 時，觀察到有些病人會出現血壓額外降低現象，罕見病人出現全身性低血壓...」；或「...由於 Alpha 腎上腺素受體拮抗劑與 Vardenafil 同樣具有血管擴張的性質，因此同時併用時會導致一些並患有症狀性低血壓...」；或「...在臨床藥理研究中 Tadalafil 會加強降血壓劑降低血壓之效果，與降血壓劑併用可能引起血壓降低...」等。衛生署呼籲醫師在開立處方時務必注意病患是否有服用降血壓劑控制血壓，或服用前列腺肥大藥品同時審慎評估用藥風險，另一方面民眾在服用該些藥品時，務必告訴醫師並遵循醫囑使用藥品。衛生署曾於 96 年 10 月 19 日發布藥品安全資訊：使用治療勃起功能障礙藥品 (PDE5 類抑制劑) 應小心視覺異常、耳部疼痛、耳鳴、耳聾等不良反應。

◎衛生署提醒醫療人員及病患「氫離子幫浦抑制劑」可能降低抗凝血藥品 Clopidogrel 之療效

歐盟 EMEA 綜合最近幾篇有關抗凝血藥品 Clopidogrel 的研究報告，發現「氫離子幫浦抑制劑」(proton pump inhibitors, PPIs) 可能會降低 Clopidogrel 之療效，而增加血栓形成之風險。於 2009 年 5 月 29 日發布藥品安全資訊。Clopidogrel 是抗血小板藥品，屬於一種 Pro-drug，需於體內代謝成具有活性的成分達到預防凝血的作用，也可用於預防進一步心臟病

發。而PPIs 是用於預防和治療胃潰瘍的藥品，它會抑制轉換Clopidogrel 藥品成具有生物活性的酵素，倘若病患同時接受這二種藥品，則可能增加血栓形成，進而增加心臟病發生的風險。美國FDA 也曾於今（2009）年1月發布類似之藥品安全資訊，建議醫師應謹慎重新評估病患用藥風險，目前正在評估哪些藥品會影響Clopidogrel 在體內轉換成具有生物活性的成分。經查，衛生署核准含Clopidogrel 成分藥品許可證有12張，所核適應症為：「降低近期發生中風、心肌梗塞或周邊動脈血管疾病的粥狀動脈硬化病人之粥狀動脈栓塞事件(如:心肌梗塞、中風或其他因血管病變引起的死亡)的發生。與aspirin併用降低非ST 段上升之急性冠心症(不穩定性心絞痛和非Q波型心肌梗塞)病人（包括經皮冠狀動脈介入性治療後放置支架的患者）之粥狀動脈栓塞事件。與aspirin 併用可用於以內科治療的ST 段上升之急性心肌梗塞病人」；而PPIs 藥品包含omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole 及rabeprazole 等成分，所核omeprazole 成分藥品之適應症為：「十二指腸潰瘍、胃潰瘍、逆流性食道炎、ZOLLINGER-ELLISON 症候群合併抗生素治療與幽門螺旋桿菌(HELICOBACTER PYLORI) 相關的消化性潰瘍」，其他同類藥品適應症可由衛生署藥品許可證查詢系統（<http://www.doh.gov.tw>）查得。衛生署曾於96年12月發布新聞提醒使用PPIs 藥品應小心監視不良反應發生，並要求藥商儘速將該些藥品交互作用之不良反應加刊於仿單中，同時加強藥品安全監視。

◎衛生署再次提醒醫療人員及病患注意甲狀腺機能亢進治療藥物Propylthiouracil 可能引起肝臟之嚴重不良反應

美國FDA 分析其不良事件通報系統（Adverse Events Reporting System, AERS）中，有關甲狀腺機能亢進製劑Propylthiouracil (PTU) 及Methimazole (MMI) 之不良反應資料，發現PTU 比MMI 有較高的風險導致病患肝功能低下、肝臟衰竭、甚至需要肝臟移植或死亡。PTU 和MMI 都是用於治療甲狀腺機能亢進，如罹患葛瑞夫氏病（Graves' disease，為常見的甲狀腺機能亢進疾病）。一般PTU 是二線治療藥物，根據資料分析發現，成人或小孩使用該藥品治療都可能發生嚴重肝臟方面之不良反應，雖然PTU 導致肝臟方面的不良反應較嚴重，不過有病患疑似因使用MMI 而導致胎兒皮膚發育不全的案例，因此建議醫生處方PTU 予病患治療時，應嚴密監視肝功能，尤其是在開始用藥的6個月，一旦懷疑肝臟受傷害應立即停藥，而且PTU 不應作為小孩病患的首選藥物。為確保病患用藥安全，衛生署正在再評估該二種藥品之安全性，並將儘速公告評估結果。另外呼籲醫師為病患處方該二種藥品時，宜同時嚴密監視病患之肝功能，倘若發現病患之肝臟功能指標之檢查指數異常時，應立即停藥。

◎衛生署提醒醫療人員以興奮劑治療小孩無法集中注意力時，宜注意可能發生之不良反應

美國FDA 於2009年6月15日發布一則以興奮劑治療無法集中注意力之小孩（Stimulant medications used in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD）之藥品安全資訊。FDA 及National Institute of Mental Health（NIMH）發表一項研究，青少年使用興奮劑忽然死亡的分析結果，發現無法集中注意力之小孩及青少年使用興奮劑治療時，可能引發心臟血管系統疾病而突然死亡，但是因為這項研究的方法學上有些限制，因此FDA 認為不能單以這項研究結果作為判斷基礎而停止以興奮劑治療注意力無法集中之小孩。FDA

將會繼續評估以興奮劑治療患有ADHA 小孩之風險，屆時會再發表評估結果，同時建議醫師處方該藥品時注意病人是否有心血管疾病之病史，建議特別注意心血管系統之檢查（包括Marfan syndrome 的檢查），倘若懷疑病人有潛在心臟疾病風險時，宜考慮執行心電圖或心臟超音波之檢查。衛生署會加強監視這類管制藥品用於治療兒童或青少年病人之安全，同時密切注意FDA 之進一步評估結果，及時發布藥品安全資訊。

◎衛生署提醒醫療人員及病人氣喘治療藥品

美國FDA於2009年6月12日發布Leucotriene modifiers（包括Montelukast（藥品名稱Singulair）、Zafirlukast（藥品名稱Accolate）、Zileuton（藥品名稱Zyflo）之藥品安全資訊。Leucotriene modifiers是用於治療氣喘的藥品，根據美國上市後不良反應通報，發現有疑似使用該些藥品而致神經精神病學方面的不良事件（neuropsychiatric events）發生，包括煩躁不安、侵犯行為、焦慮、妄想錯覺、異常夢境、失眠、易怒、坐立不安、甚至有自殺傾向或行為等。因此FDA提醒醫師及使用這類藥品的病人及病患家屬特別注意神經精神病學方面的不良反應，倘若病人服藥期間有任何前述之不良反應現象出現，應立即回診開立處方之醫師，應考慮停止繼續使用該類藥品。經查，衛生署核准含Montelukast成分藥品許可證共12張，所核適應症為「適用於預防與長期治療成人及小兒的氣喘，包含預防日間及夜間氣喘症狀及防止運動引起的支氣管收縮、緩解成人及小兒的日間及夜間季節性過敏性鼻炎症狀(SEASONAL ALLERGIC RHINITIS)」，所核准該藥品仿單之上市使用經驗記載「曾有病患服用Singulair後出現夢境異常、幻覺、昏昏欲睡、頭暈、心理性肌肉運動的過度活躍（包括易怒、躁動、侵略性行為、坐立不安、顫抖、沮喪甚至自殺之想法和行為...」。另外核准含Zafirlukast（藥品名稱Accolate），所核適應症為：「治療支氣管性哮喘」，所核准的藥品仿單中記載失眠為常見可預期之不良反應。再查，全國藥物不良反應通報中心資料，曾有病人疑似使用Montelukast藥品導致做惡夢的不良反應，並無自殺方面的不良反應通報案例。

備註：1.藥物不良反應通報專線02-2396-0100，網站：<http://adr.doh.gov.tw>

2.院內藥物不良反應回報網址http://tsgh_www/ap/medicine_new/adr/adr.asp

全民健保藥品給付規定異動—修正規定(9807 生效)

「全民健康保險藥品給付規定」修正規定

第 3 章代謝及營養劑

Metabolic & nutrient agents

修正後給付規定	原給付規定
3.1. 靜脈營養輸液 Parenteral nutritions 3.1.1. fat emulsion <u>或含 Fat emulsion 之靜脈營養輸液(如含 glucose、lipid、amino acid 及 electrolytes 三合一靜脈營養輸液)</u> ：(97/11/1)(98/7/1)限 1.嚴重燒傷病人，為靜脈營養補充。 2.使用全靜脈營養者。 3.重大手術後仍不能進食者，可以使用五至七天。	3.1. 靜脈營養輸液 Parenteral nutritions 3.1.1. fat emulsion：限 1.嚴重燒傷病人，為靜脈營養補充。 2.使用全靜脈營養者。 3.重大手術後仍不能進食者，可以使用五至七天。 3.1.2. 含 Fat emulsion 之靜脈營養輸液(如含 glucose、lipid、amino acid 及 electrolytes 三合一靜脈營養輸液)：限 1.嚴重燒傷病人，為靜脈營養補充。 2.重大手術後仍不能進食者，可以使用五至七天。

第 9 章 抗癌瘤藥物 Antineoplastics drugs

修正後給付規定	原給付規定
9.10. Oxaliplatin：(89/7/1、91/10/1、93/8/1、98/2/1、98/3/1、 <u>98/7/1</u>) 1.和 5-FU 和 folinic acid 併用 (1)治療轉移性結腸直腸癌，惟若再加用 irinotecan (如 Campto) 則不予給付。(91/10/1) (2)作為第三期結腸癌(Duke's C)原發腫瘤完全切除手術後的輔助療法。(98/2/1) 2.和 Capecitabine 併用可用於局部晚期及復發/轉移性胃癌之治療。惟限使用 Eloxatin (益樂鉑定) 及 Oxalip (歐力普) <u>Oxaliplatin 5mg/ml, concentrate for solution for infusion (歐莎鉑)</u> 。(98/2/1、98/3/1、 <u>98/7/1</u>)	9.10. Oxaliplatin：(89/7/1、91/10/1、93/8/1、98/2/1、98/3/1) 1.和 5-FU 和 folinic acid 併用 (1)治療轉移性結腸直腸癌，惟若再加用 irinotecan (如 Campto)，則不予給付。(91/10/1) (2)作為第三期結腸癌(Duke's C)原發腫瘤完全切除手術後的輔助療法。(98/2/1) 2.和 Capecitabine 併用可用於局部晚期及復發/轉移性胃癌之治療。惟限使用 Eloxatin (益樂鉑定)、Oxalip (歐力普) 及 Oxaliplatin 5mg/ml, concentrate for solution for infusion (歐莎鉑)。(98/2/1、98/3/1)
9.27. Cetuximab (如 Erbitux)：(96/3/1、 <u>98/7/1</u>) <u>1.直腸結腸癌治療部分：</u> (1)Cetuximab 與 irinotecan 合併使用，治療已接受過含 5-fluorouracil (5-FU)、irinotecan 及 oxaliplatin 二線以上之細胞毒性治療失敗且具有表皮生長因子受體(EGFR)表現型的轉移性直腸結腸癌的病患。 (2)本案需經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 9 週為限，再次申請必須提出客觀證據(如：影像學)證實無惡化，才可繼續使用。使用總療程以 18 週為上限。 <u>2.口咽癌、下咽癌及喉癌治療部分：(98/7/1)</u> <u>(1)限與放射線療法合併使用，治療無法耐受 platinum-based 化學治療及 platinum 禁忌症之局部晚期之口咽癌、下咽癌及喉癌患者。且病患須同時符合下列二項條件，方可使用：</u> I. <u>年齡 ≥ 70 歲，或 Ccr < 50ml/min 或聽力障礙者。</u> II. <u>ECOG ≤ 2。</u> <u>(2)使用總療程以接受 8 次輸注為上限。</u> <u>(3)需經事前審查核准後使用。</u>	9.27. Cetuximab (如 Erbitux)：(96/3/1) 1.Cetuximab 與 irinotecan 合併使用，治療已接受過含 5-fluorouracil (5-FU)、irinotecan 及 oxaliplatin 二線以上之細胞毒性治療失敗且具有表皮生長因子受體(EGFR)表現型的轉移性直腸結腸癌的病患。 2.本案需經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 9 週為限，再次申請必須提出客觀證據(如：影像學)證實無惡化，才可繼續使用。使用總療程以 18 週為上限。

備註：藍字劃線部份為新修訂之規定。

臨床案例討論 I - 糖尿病合併多重感染引發敗血症之血糖控制

內科加護病房 葉爵榮藥師

〈案例說明〉

陳先生，70歲，身高165公分，體重64公斤，無吸煙習慣，從事煤礦工作三十幾年，目前退休，有十年糖尿病史且合併肺塵沉著症。最近三年於運動時常感覺呼吸困難且伴隨咳嗽症狀。97年12月至G醫院就醫，診斷出肺結核感染，開始接受抗結核藥物隔離治療，期間病人出現虛弱無力、體重下降之症狀，懷疑為抗結核藥物之副作用，因此逐漸減少抗結核藥物品項，至98年3月，僅維持INH 300 mg 每日一次使用。病人主訴98年2月開始出現因間歇性發燒、虛弱、咳嗽症狀，至3月17日咳嗽加劇且帶有黃色濃痰，再度至G醫院就醫，醫師診斷後懷疑有感染情形，投予抗生素 Augmentin® 1.2 gm Q8H 治療，進一步接受腦部斷層掃描發現有老化性萎縮情形。一週後，病人持續虛弱並轉至本院接受後續治療。住院期間病人血糖控制不良，3/25~3/31 使用 Glucophage® 500mg 1TAB BIDPC，4/1~4/14 改為 Amaryl® 2mg 1 TAB QDAC；3/25~4/12 使用 Novonorm® 1mg 1.5 TAB TIDAC，4/13-4/14 增為 2 TAB TIDAC。4/15 停用口服降血糖藥，改用混合型 Novomix Insulin 並逐日調整劑量。4/16 病人因多重感染併發敗血症轉入 ICU，治療期間持續有間歇性高燒，血糖數值攀高，醫師逐漸增加 Novomix Insulin 劑量，但病人傍晚血糖仍維持 400mg/dL 以上，4/25 因血糖控制不佳，感染發燒症狀亦持續，改用 Insulin actrapid 4u/hr 靜脈持續輸注，4/27 之後血糖降至 200mg/dL 以下，且被穩定控制在 100~200mg/dL 區間。

〈討論〉

重症病人存在嚴重創傷、腦血管意外、急性心肌梗塞、嚴重**感染**、**休克**等因素下，體內胰島素反向調節激素（如：腎上腺糖皮質激素、正腎上腺素、腎上腺素、昇糖激素、生長激素等）分泌增加，導致胰島素分泌相對減少。另外免疫細胞和其它組織（如：肺）釋放的多種細胞因子與全身發炎介質（如：腫瘤壞死因子 α 、IL-1/IL-6 等），亦可刺激反向調節激素的分泌，拮抗胰島素而導致高血糖症。而糖尿病患在感染期間，此現象會更明顯，因此高血糖的症狀更難控制。持續的高血糖可能產生有害的病生理效應，會加重病患原有疾病的病理性改變，影響或延緩康復，亦可能誘發傷口炎、肺炎、尿路炎、敗血症等嚴重感染症，併發多神經病變、多器官功能衰竭等，提高重症患者之死亡率¹。

病人於3/25~3/31使用口服降血糖藥物 Glucophage tab 500mg 1# BID PC 加Novonorm tab 1mg 1.5# TID AC，血糖值介於200mg/dL~300mg/dL；4/1~4/12 停用Glucophage，改為 Amaryl tab 2mg 1# QD AC加Novonorm tab 1mg 1.5# TID AC，血糖值介於250mg/dL~300mg/dL；4/13~4/14 Amaryl tab 2mg 維持 1# QD AC 給藥，增加 Novonorm tab 1mg 劑量至 2# TID AC，血糖值由 300mg/dL 上升至500mg/dL，經藥師建議後，4/15停用口服降血糖藥，改用Novomix Insulin 30 SC，每天兩次(24U at 0630/10U at 1630)，在一週內劑量增加為(30U at 0630/16U at 1630)，上午 6:30 血糖由 250mg/dL 降低至 180mg/dL，下午 16:30 血糖則維持 400mg/dL 左右，變化不明顯。由於 Novomix Insulin 對此病人血糖之控制不甚理想，因此 4/25 開始更換為傳統 Insulin actrapid 靜脈持續輸注，速率控制為 4u/hr，經連續輸注兩天後，血糖逐漸降低至穩定區間 100~200mg/dL。因 Glimepiride (Amaryl®)、Repaglinide (Novonorm®) 作用機轉為刺激胰臟 beta 細胞分泌胰島素，對於發炎反應介質及反向調節激素增加引起之高血糖症，抑制效果有限，病人已有十年以上第二型糖尿病史，胰臟 beta 細胞的分泌能力已降低，故使用刺激胰島素分泌的藥物效果有

限，增加Novonorm的劑量，反而血糖數值更趨不穩定，且病人周邊組織對胰島素感受性低，胰島素利用率降低，停用 Metformin (glucophage®)之後，血糖控制效果似乎更差。改用 Novomix Insulin，為混合型胰島素，以70%的中效胰島素為主體考量，半衰期約為16-24小時，因此含中長效胰島素製劑不建議每天調整劑量，一般建議需經三天以上，待達到穩定血中濃度後，再進行劑量調整評估。有研究文獻結果比較了皮下注射胰島素與持續靜脈輸注胰島素對於重症病患的血糖控制效果，結果顯示透過胰島素靜脈輸注調控方式，病患血糖控制得更好，死亡率也較為降低^{2,3}，因此依2008 sepsis guideline建議，對於敗血症併發超高血糖之治療控制應採用靜脈注射胰島素，目標應將隨機血糖控制在150mg/dl以下，若血糖值大於200mg/dL超過8小時，則建議優先採用Regular human insulin進行嚴格胰島素輸注治療。加護病房短效胰島素輸注劑量調整表(ICU Insulin Sliding Scale)目前並無統一調整法，可由各ICU病房自行訂定(附表1)，病患在血糖值不穩定時應每2小時監控一次血糖值，依每次監測結果，對照調整表調控劑量⁴。

〈結論〉

急重症病患的血糖控制與管理非常重要，可透過胰島素輸注劑量調整，加強血糖治療控制，達到降低急重症病患的死亡率與合併症之發生。

〈參考資料〉

1. Montori VM, Bistrian BR, McMahon MM. Hyperglycemia in Acutely Ill Patients. JAMA, 2002; 288: 2167-2169.
2. Mesotten D, Swinnen JV, Vanderhoydonc F, et al. Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(1):219-226.
3. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL and et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003;125(5):1007-1021.
4. R. Phillip Dellinger, Mitchell ML. Jean MC. Julian B. Margaret MP. Roman J. Konrad R. Derek CA. eds. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008 ; 36(1): 296-327

附表1 Regular human *insulin* 輸注劑量調整表

Blood Sugar (mg/dL)	RI infusion Adjustment
<50	Stop RI infusion. D50W 30ml IV. After 30 min re-check B.S. Until B.S > 120 mg/dL, 50% dose RI infusion.
51-80	Stop RI infusion. D50W 30ml IV. After 30 min re-check B.S. Until B.S > 120 mg/dL, 50% dose RI infusion.
81-90	RI infusion > 5 U/hr, decrease according to 2 U/hr infusion rate; RI infusion ≤ 5 U/hr, decrease according to 0.5 U/hr infusion rate.
91-120	Normal range.
121-160	If value of blood sugar < first value, keep dosage; If value of blood sugar ≥ first value, RI increase according to 0.5 U/hr infusion rate.
161-200	If value of blood sugar < first value, keep dosage; If value of blood sugar ≥ first value, RI increase according to 1 U/hr infusion rate.
201-280	If value of blood sugar < first value, keep dosage; If value of blood sugar ≥ first value, RI increase according to 1.5 U/hr infusion rate.
281-400	If value of blood sugar ≥ first value, RI increase according to 2 U/hr infusion rate; If 3 re-check B.S > 280mg/dl, increase 5% RI infusion rate & re-check B.S.
>400	Call Meta Dr.

臨床案例討論 II - 疑似Lamotrigine劑量調升太快，產生Rash之藥物不良反應

w32病房 陳威華藥師

〈案例說明〉

王小姐，28歲，163公分/59公斤，過去病史：2006年出現易急躁的行為、言語浮誇、睡眠次數減少及思考飛躍、注意力分散及思緒奔馳(racing thought)等症狀後，被診斷有輕躁症的傾向，隔年又因嚴重失眠、感覺壓力沉重、出現自己不中用的想法及出現自殺行為，接受過治療。除此之外，病人過去並無重大手術經驗，有二尖瓣輕微脫垂、胃食道逆流(grade A)的疾病，無頭部創傷及癲癇病史，亦沒有藥物、酒精濫用情形。

近2個禮拜病人又因自殺行為入某地區醫院接受治療，因為曾經接受本院精神科主治醫師的治療，有良好信賴的關係，因而要求轉介至本院接受住院治療。入院時身體檢查大致正常。入院時精神狀態評估，情緒上有些低落、曾有自殺行為，JOMAC評分(附註1)大致正常，觀察力稍差。實驗室檢查方面，全血球計數中有輕微貧血現象(Hgb 10.2 g/dl HCT 31.4% MCV 72.3 fl MCH 23.6 pg)，其餘皆正常；血液生化檢查方面，除 total protein 低於正常值(6.5g/dl)、白蛋白偏低(3.9g/dl)，其餘亦正常；BUN、Serum creatinine、AST及ALT均落在正常範圍。住院期間治療精神疾病的藥物有 Dalmadorm 30mg/cap 2# hs、Stilnox 10mg/ tab 1#qn、Xanax 0.5mg/tab 0.5# tid、Xanax XR 0.5mg/tab 1#qn、Dogmatyl 200mg/tab 1# bid、Efexor XR CAP 37.5 MG 1#/bid、Seroquel 200mg/tab 0.5#qd。因症狀治療需要，住院期間加入 Lacmital(lamotrigine)50mg/tab，從 4/2 起每日半顆使用，4/9 遞增為 1#qd，4/17 增加為 1#bid，直至 4/23 增加為 1#tid。4/27 病人出現皮膚紅疹(rash)情形，因為症狀持續存在，經討論，懷疑是 Lacmital 劑量增加太快所導致，4/28 將 Lacmital 劑量減低成 1#bid，於 4/30 病人紅疹的症狀緩解後再加入 0.5#qn，5/6 病人出院。

〈討論〉

Lamotrigine 自從 2003 年被 FDA 核定用在治療雙極性疾患於輔助或單一治療上以來¹，預估全世界有超過 1 百萬個病人接受此藥物的治療²。上市後的藥物安全觀察期間發現，除了使用本藥物可能會造成腎毒性等較嚴重的副作用外，皮膚相關的副作用則相對佔了大多數(發生率約為 7-10%，非嚴重)，甚至有的研究發現，有 3%的病患可能因為這樣的副作用而必須停止治療，小於 16 歲的兒童在使用後，所導致的皮膚相關症狀，其發生率更高於成人²。而其中所導致的相關皮膚症狀包括 Stevens-Johnson syndrome (SJS)、Toxic epidermal necrolysis (TEN)和 Hypersensitivity syndrome (HSS)。發生之危險因子則包括了一開始即使用高劑量、併用 Valproic acid 及女性。無論是藥物仿單及相關藥物資料庫都建議，lamotrigine 的劑量增減都需要一定時間的間隔，就口服劑型而言，如未併用 valproic acid (VPA)、carbamazepine 等會間接影響其代謝的藥品，前 2 周均建議以每天 25mg 做為起始及維持劑量，第 3、4 周則建議增加為每天 50mg，第 5 周增加為每天 100mg，直至第 6 周至第 7 周到達目標劑量每天 200mg³。給藥期間通常是剛開始接受治療的 8 個禮拜，發生 rash 的機率較高²。如因治療需要必須併用 VPA，則建議將目標劑量下修為每天 100mg，第 1 周至第 2 周每兩天 25mg，第 3 周開始每天 25mg，第 5 周增為每天 50mg，第 6 周起慢慢增加至維持劑量一天每天 100mg³。

〈結論〉

回溯 97 年度本院 ADR 通報資料，於同年度 6 月間亦曾發現疑似 lamotrigine 劑量增加太快導

致病人全身廣泛性皮膚癢紅疹之案例。Lmotrigen 之使用方法建議以低劑量開始並且緩慢調升所需劑量，當劑量太大或劑量增加太快容易引起病人皮膚不良反應產生。

附註 1：JOMAC 是初步評估病患關於判斷、方位、記憶、注意力及抽象思考和計算的方法

〈參考資料〉

1. FDA Approved Drug Products: Approval History, NDA no.020241 www.accessdata.fda.gov
2. Alan H. Guberman et al. Lamotrigine-Associated Rash: Risk/Benefit Considerations in Adults and Children. *Epilepsia*:40(7):985-991, 1999
3. Thomson MICROMEDEX^(R) Healthcare Series Integrat Index. 1974-2009

藥物新知：臨床上使用阿斯匹靈於預防一級心血管疾病的最新資訊

藥物諮詢室 林宗坤藥師

阿斯匹靈 (Aspirin) 的主成分是乙醯水楊酸 (Acetylsalicylic Acid, ASA)，早在 1897 年由德國拜耳科學家所發現，現在已是眾所周知的藥品，而阿斯匹靈這名稱並不專屬於某一個製藥公司的專利藥品或產品名稱。低劑量 (約 100 毫克) 的阿斯匹靈在國內衛生署的核准適應症為「預防心肌梗塞、預防血栓性栓塞症、短暫性缺血性發作」，大部分藥廠會將此藥品做成腸溶膜衣錠以減少腸胃道刺激或延遲吸收的時間 (在小腸進行吸收)。高劑量 (約 500 毫克) 的阿斯匹靈在國內衛生署的核准適應症為「退燒、止痛 (緩解頭痛、牙痛、咽喉痛、關節痛、神經痛、肌肉酸痛、月經痛)」等。由於具有退燒、止痛、消炎等作用，長久以來被用為緩解輕度疼痛的第一線治療藥品，包括感冒引起的頭痛、全身不適，以及發炎性關節炎疼痛等。

阿斯匹靈的用途廣泛，但相對也有許多副作用，包括：手術或創傷時的不易止血；具腸胃刺激作用，故用於胃潰瘍、消化性潰瘍、糜爛性胃炎或有出血傾向病人等應小心；正罹患水痘或流行性感冒症狀的兒童及青少年 (16 歲以下) 應避免使用阿斯匹靈，以避免雷氏 (Reyes) 症候群的發生，其特徵為嘔吐、嗜睡及好鬥，可能逐漸發展成譫妄及昏迷，死亡率為 20-30%，存活者可能遺留永久性腦損傷。雷氏症候群會使肝臟或腦部受到嚴重傷害，此症多發生於兒童，確切的原因未清楚，但已有證據顯示，有兩種原因容易導致雷氏症候群的發生，一是曾經受到病毒感染，如流行性感冒病毒或水痘病毒等，另一原因是先前曾使用過阿斯匹靈藥品，尤其是 16 歲以下的兒童或青少年風險更高。依據衛生署的資料，在英國 MHRA 曾接獲三起不良反應通報，這三位疑似因為使用水楊酸鹽藥品而發生雷氏症候群的兒童，後來證實並非雷氏症候群。此外還有四起兒童因使用該類藥品而引發嘔吐、腹瀉的不良反應通報，後來這些兒童都已完全康復。衛生署早在 91 年就公告「指示藥品審查基準綜合感冒劑」規定，含水楊酸類之藥品應加註警語如下：「本藥不得使用於兒童或 20 歲以下青少年之水痘或流行性感冒症狀之解除。因其可能與一種罕見而嚴重之疾病—雷氏症候群 (Reye's Syndrome)」有相關性。

目前，成分為阿斯匹靈的商品 (產品) 名稱至少有上百種以上，被廣泛用於解熱、鎮痛、消炎、預防腦中風、冠狀動脈疾病等治療，但一般民眾由藥袋上所標示的商品名或學名 (乙醯水楊酸)，容易常常搞不清楚自己長期服用的藥物就是阿斯匹靈。建議民眾就醫進行拔牙、切片檢查或可能導致出血的手術或治療以前，都要事先拿自己常服用的藥物，經醫師或藥師再三

確認後才去進行手術或檢查。如正服用阿斯匹靈，則術前至少應有五到七天的停藥時間。術後亦應觀察止血沒有問題後，才可以恢復用藥。如時間緊迫無法等待，亦可由醫師選擇出血較少的手術方式進行，以避免流血不止的情形發生。

阿斯匹靈用於無論男女之心肌梗塞或腦梗塞的二次預防（病人之疾病再發生）已是醫界的共識及處置標準，但由最新的研究顯示，阿斯匹靈對心肌梗塞與腦梗塞的一級預防在男女性別上有不同的效果則是大家應該注意的最新知識，但使用阿斯匹靈時仍要衡量其副作用的風險，尤其是消化道出血的危險。美國預防服務工作小組（US Preventive Services Task Force, USPTF）回顧自 2002 年以後的文獻，新的證據顯示針對使用阿斯匹靈在一級預防心血管疾病（包括心肌梗塞與中風，沒有冠心病或中風病史的成年男女性）的好處與壞處，新證據特別著重在綜合整理性別上的差異，同時是否決定鼓勵成年男性或女性服用阿斯匹靈用於一級心血管疾病的預防，則需要同時衡量：疾病危險因子評估、年齡、性別、GI 副作用、病人喜好與併用藥物等。USPTF 最後建議：阿斯匹靈可以用於男性 45-79 歲之心肌梗塞一級預防，以及女性 55-79 歲之腦梗塞一級預防，建議之年齡與性別詳如表一所示。

在USPTF的分析資料中，目前醫學界建議預防心血管疾病的阿斯匹靈理想劑量為每天75-100mg，或是每隔一天100-325mg，但目前各種研究資料顯示並沒有一定的定論，此外研究也證實每天服用75mg的效果似乎與高劑量給予結果是相似的，反而會因為劑量增加而增加腸胃出血的比率。阿斯匹靈一般建議一天使用一次，台灣常使用的劑量為100mg，在與病人衛教時建議與食物一起服用或是與白開水併服（240ml），要注意不要與制酸劑一起併服。

表一：USPTF 建議臨床使用阿斯匹靈用於預防的方式

人口族群	男性 年齡 45-79 歲	女性 年齡 55-79 歲	男性 年齡小於 45 歲	女性 年齡小於 55 歲	男性和女性 年齡大於 80 歲
建議方式 與等級	鼓勵使用阿斯匹靈。當降低心肌梗塞的潛在性好處高於增加腸胃出血的潛在性傷害。	鼓勵使用阿斯匹靈。當降低缺血性中風的潛在性好處高於增加腸胃出血的潛在性傷害。	不鼓勵使用阿斯匹靈用於預防心肌梗塞	不鼓勵使用阿斯匹靈用於預防中風	沒有建議
	等級 A（意義如表二）		等級 D		等級 I 證據不足

表二：USPSTF 等級意義與臨床使用建議

等級	定義	臨床使用建議
A	建議使用，有高度確認整體的好處具有重要價值	推薦臨床使用
B	建議使用，有中度確認整體的好處具有中度參考價值與重要	推薦臨床使用
C	不建議定期使用，考慮只會用在某些個別的病人身上，整體的好處少	推薦只用在某些個別的病人身上

D	不建議使用，整體沒有好處或是使用壞處大於好處	不推薦使用
I	總結來說，目前的證據不足，無法評估使用的好處與壞處。	無法推薦使用，需考量臨床情形。如果需要使用，病人必須瞭解治療所產生的好處與壞處目前是無法確定與評估的。

附註：

1. 冠心病風險的危險因子評估包括有：年齡、糖尿病、總膽固醇值、高密度脂蛋白膽固醇值、血壓和抽煙等，計算冠心病風險評估百分比（預測）的工具，如：
<http://healthlink.mcw.edu/article/923521437.html>
2. 中風風險的危險因子評估包括有：年齡、糖尿病、血壓、心血管疾病歷史、心房顫動、左心室肥厚和抽煙等，計算冠心病風險評估百分比的工具，如：<http://www.westernstroke.org/> 網站中WSSC Stroke Tools
3. 腸胃道出血風險的評估：證據顯示腸胃道出血的風險與阿斯匹靈是否使用是會隨著年齡增加而增加，USPSTF認為年齡與性別是評估腸胃道出血最重要的危險因素，其他的因素還包括上腸胃道疼痛、腸胃道潰瘍和止痛藥物NSAID的使用。如果病人合併使用止痛藥物NSAID與阿斯匹靈，嚴重腸胃道出血的危險將近是單獨使用阿斯匹靈的四倍之多，如果病人本身有腸胃道潰瘍的病史，使用阿斯匹靈以後則會提高嚴重出血的機會至2-3倍，男性相對於女性，則有兩倍的出血危險性。腸溶膜衣錠或是添加緩衝劑型目前並沒有清楚證據可以減少阿斯匹靈的腸胃道副作用，而無法控制的高血壓和同時使用抗凝血藥物也會增加嚴重出血的危險。

參考文獻：

1. Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2009;150:396-404.
2. 衛生署資料

98年7月藥學部教育訓練課程宣導

地點：三軍總醫院臨床藥學部 B102 會議室		
日期與時間	課程題目	講師姓名
7月1日 1800-1900	Provigil® (modafinil)藥品介紹	王宥筑藥師(信東藥廠)
7月8日 1730-1830	中藥保健食品介紹	潘美君藥師(三軍總醫院中藥局)
7月29日 1800-1900	客戶抱怨處理	王金連(禮來員工開發訓練經理)

歡迎院內同仁參加