

三總藥訊

九十八年9月號(八月版)

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：于大雄
主 編：孫光煥

總編輯：陳智德
編 輯：李權芳、涂祖強、林宗坤、王筱萍、盧孟珊、洪乃勻

| | |
|---|------|
| 本院近期藥品異動資訊..... | p1 |
| 藥物安全資訊—全國藥物不良反應中心公告..... | p4. |
| 全民健保藥品給付規定異動—修正規定(9808 生效)..... | p5. |
| 臨床案例討論—疑似 Levophed® 注射液外滲造成組織壞死之藥物不良反應..... | p6. |
| 藥物諮詢案例討論—Methotrexate 需要停藥多久才能懷孕?..... | p8. |
| 新藥介紹—繼 ARBs 後之新機轉降血壓藥物 RASILEZ FC TAB 150 MG..... | p10. |
| 漫談化療製劑非腸道途徑給藥之用藥安全需知(下)..... | p12. |
| 本月專欄—淺談藥害救濟制度—醫療機構與專業人員可提供的協助..... | p14. |

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 9807-9808

| 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 |
|--------|---|----------|------|---|----------------------------------|
| 980813 | AMOXICILLIN GRANULE 25MG/ML 60ML | 005AMO05 | 刪除 | SUPERCILLIN POWDER 25 MG/ML 60 ML | 005SUP02 |
| 980813 | DYNACIRC SRO CAP 5 MG | 005DYN02 | 刪除 | | |
| 980803 | MOBIC TAB 15 MG | 005MOB04 | 刪除 | MELICAM TAB 15 MG MOBICAM TAB 15 MG BON JOUR TAB 7.5 MG | 005MEL08 005MOB03 005BON05 |
| 980803 | BEROTEC TAB 2.5MG | 005BER02 | 刪除 | FRANDYL TAB 2.5MG | 005FRA03 |
| 980727 | CLIMARA 50 TRANSDERMAL PATCH | 005CLI06 | 刪除 | | |
| 980723 | VARIDASE TAB 10000U/2500U | 005VAR01 | 停產 | | |
| 980723 | ESTANDRON INJ 1 MG/ML 1 ML | 005EST01 | 刪除 | | |

新進藥品清單(按藥品建檔日期由近至遠排列)9807-9808

| 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 |
|---|--------------------------------|--|---|------------|----|
| DOMTOO FC TAB 10 MG | 005DOM02 A047310100 | DOMPERIDONE | 噁心、嘔吐的症狀治療，糖尿病引起的胃腸蠕動異常。 | 1.34 | 註1 |
| TASIGNA CAP 200 MG | 005TAS01 B024834100 | NILOTINIB HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE | 治療慢性期及加速期費城染色體(Philadelphia chromosome)陽性的慢性骨髓性白血病(CML)成年患者，且該患者至少有過一次對先前的治療(包括 imatinib)有阻抗性或耐受性不良的經驗。 | 1252.00 | 註2 |
| GINKGOCENTRATE FC TAB 40 MG | 005GIN03 A040699100 | GINKGO BILOBA EXTRACT | 末梢血行障礙。 | 3.91 | 註3 |
| RETROVIR INFUSION 10 MG/ML 20 ML (CDC) | 005RET04 衛署藥輸字第 018197 號 | ZIDOVUDINE | 後天性免疫缺乏症候群(AIDS)或與其有關之症狀(ARC, AIDS RELATED COMPLEX) | 31.00 | 註4 |
| 3M AVAGARD | 0053MA01 衛署藥輸字第 024723 號 | CHLORHEXIDINE GLUCONATE SOLUTION; ETHANOL | 外科手術之手部殺菌及一般醫護人員之手部殺菌。 | | |
| NIFLEC POWDER | 005NIF04 衛署藥製字第 044782 號 | SODIUM BICARBONATE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM SULFATE ANHYDROUS | 大腸內視鏡檢查及大腸手術前淨腸。 | | 註5 |
| TEICOD INJ 200 MG | 005TEI01 A047895263 | TEICOPLANIN | 葡萄球菌感染所導致之心內膜炎、骨髓炎、肺炎、敗血病、軟組織感染、腸炎、梭狀桿菌感染所致之假膜性結腸炎。 | 1074.00 | |
| SUPERCILLIN POWDER 25 MG/ML 60 ML | 005SUP02 A018098110 | AMOXYCILLIN (TRIHYDRATE) | 葡萄球菌、鏈球菌、肺炎雙球菌、腦膜炎球菌及其他具有感受性細菌引起之感染症。 | 39.60 | 註6 |
| LEUSTATIN INJ 1 MG/ML 10 ML | 005LEU07 | CLADRIBINE | 毛髮狀細胞白血病。 | | 註7 |
| NOBAR TAB 5 MG | 005NOB01 A042704100 | AMLODIPINE BESYLATE | 高血壓、心絞痛 | 13.30 | |
| LASYN FC TAB 4 MG | 005LAS06 A048064100 | LACIDIPINE | 高血壓。 | 13.30 | |
| MELICAM TAB 15 MG | 005MEL08 A047461100 | MELOXICAM | 類風濕性關節炎、骨關節炎及僵直性脊椎炎之症狀治療。 | 24.90 | |
| GESTRIN CAP 2.5 MG | 005GES01 A047913100 | GESTRINONE | 子宮內膜異位。 | 298.00 | |
| FRANDYL TAB 2.5 MG | 005FRA03 A040120100 | FENOTEROL HBR | 下列支氣管痙攣患者之預防與治療：支氣管氣喘、阻塞性支氣管炎、慢性支氣管炎、氣腫和伴有支氣管痙攣之肺支氣管障礙。 | 1.16 | |

| | | | | | |
|--------------------------------------|------------------------|--|--|-------|----|
| TRIAPIN SR TAB 5 MG/5 MG | 005TRI20 B024544100 | RAMIPRIL ; FELODIPINE | 治療無法以 ramipril 或 felodipine 單方獲得有效控制的本態性高血壓。 | 23.80 | |
| EVOXAC CAP 30 MG (&) | 005EVO01 B024684100 | CEVIMELINE HYDROCHLORIDE | 治療 Sjogren's syndrome 所引起的口乾症狀。 | 27.10 | 註8 |
| SHINMIOCHIEN INJ 5 MG/ML 2 ML | 005SHI06 N015343212 | DIPYRIDAMOLE | 對於慢性狹心症之治療可能有效。 | | 註9 |
| SEVIKAR FC TAB 5/20MG | 005SEV02 B024929100 | AMLODIPINE BESYLATE; OLMESARTAN MEDOXOMIL | 單一療法無法控制的高血壓，作為第二線用藥。 | 28.60 | |

備註 (健保給付規定及其他)：註 1

139 次藥委會決議品項。胃腸科先上簽零購。

註 2

為 137 次藥委會決議品項。血液腫瘤科為病人上簽零購 76 顆。

※ 經事前審查核准後使用

9.32. nilotinib (如 Tasisign)：(98/6/1) 附表九之六

限用於治療對 imatinib 400MG (含)以上耐受性不良或無效的「慢性期或加速期費城染色體(Philadelphia chromosome)陽性的慢性骨髓性白血病(CML)成年患者」。

經事前審查核准後使用，送審時必須檢附耐受性不良或無效的證明。

nilotinib 與 dasatinib 僅能擇一使用。

註 3

復健醫學部上簽零購。

註 4

行政院衛生署疾病管制局(CDC)核撥「預防母子垂直感染愛滋之藥品」。

註 5

胃腸科上簽零購。自費 216.00 元

註 6

全民健康保險藥品給付規定通則

八、內服液劑之使用原則(94/11/1、97/03/01)

(一)12 歲(含)以下兒童得使用內服液劑。

(二)施行管灌飲食等不適合服用錠劑之病人，得依病情需要使用內服液劑。

註 7

血液腫瘤科上簽零購，專案進口藥品，為病人申請數量 42 支，藥證變更中，嬌生公司願意於藥證變更期間免費提供給申請此藥之病人。

註 8

1.5.Parasympathomimetic (Cholinergic) Agents (93/8/1、94/2/1、96/7/1、97/5/1)

1.5.2. Cevimeline hydrochloride (如 Evoxac Capsules005EVO01) (97/5/1)

1. 使用對象：需符合修格蘭氏症候群之診斷標準。

2. 使用時機：原發性或續發性修格蘭氏症候群病人具有口乾燥症狀者。

3. 需經事前審查核准後使用。

4. 治療期程及評量：使用後每半年需重新申請事前審查，申請時需檢附 cevimeline hydrochloride 治療後症狀改善評量表(如附表二十)，證明 cevimeline hydrochloride 治療有效。

5. 使用劑量：每日三次，每次一顆(30mg/cap)依病人反應，可做劑量調整參考。

註 9

核子醫學部上簽零購(心臟檢查內含)品項，原使用之 005PER04 PERSANTIN INJ 5 MG/ML 2ML 調漲及合約到期，廠商無法繼續供貨。

藥物安全資訊—全國藥物不良反應中心公告

◎氣喘用藥Xolair 安全資訊

美國藥物食品管理局（FDA）於7月16日發布Omalizumab（藥品名稱Xolair，樂無喘乾粉注射劑）用藥安全資訊，說明依據執行中之Xolair臨床研究發現，相較於未使用Xolair之對照組，使用Xolair試驗組有較高之心血管不良反應發生率。

Xolair為一單株抗體製劑，衛生署核定適應症為「樂無喘為附加療法用於改善已接受高劑量吸入性類固醇製劑及長效乙二型作用劑(β_2 -agonist)治療下仍有頻繁的日間症狀或夜間覺醒且具有多次重度氣喘惡化紀錄的重度持續過敏性氣喘成人與青少年(12歲及以上)的氣喘控制。這些氣喘患者必須有經由皮膚測試或體外試驗顯示對長期空氣中過敏原呈陽性且肺功能降低(FEV1<80%)。樂無喘僅適用於證實為IgE媒介型的氣喘病人。」美國FDA於審核Xolair製造廠提供之長期臨床試驗期中報告發現，相較於未使用Xolair之對照組，使用Xolair試驗組發生心血管及腦血管不良反應之比例較高。美國FDA提醒使用者：依據目前資料之評估結果，尚未能確認此藥物與前述不良反應之關係，該局目前不建議病患停用Xolair，但提醒醫療人員及患者應注意仿單中有關本藥品使用之風險及利益說明，並注意有關此藥物之不良反應最新訊息。

1

◎衛生署提醒正在使用Warfarin類抗凝血劑之病患，如併服克流感，應小心偵測其凝血功能。

依據英國外電報導，使用抗病毒藥劑克流感（Tamiflu）之新型流感患者持續增加，官方統計英國已出現418件疑似因服用克流感藥物發生不良反應之通報案例，其中包含2件死亡病例，及12件可能因同時使用克流感及Warfarin類藥物而發生中風之危機。英國衛生單位（MHRA）發言人指出，各項指標顯示，服用Warfarin類藥物和克流感時，其國際標準凝血時間比(INR值)可能升高，不過流感或類流感病症也可能會造成INR值升高，所以很難釐清到底是流感、或藥物交互作用引起凝血異常。患者的INR值若明顯增加，很可能發生腦出血，並引發出血性中風。因此醫療人員需小心偵測病患的INR值。Warfarin類藥物可幫助稀釋血液濃度，延緩血液凝固時間，避免發生血栓，廣泛用於治療、預防心血管疾病惡化，心律不整、2置換心瓣膜患者都會使用這類藥物，通常需要長期服藥。由於目前對於併服該二藥品是否產生交互作用仍未有定論，衛生署將持續追蹤相關安全訊息，同時提醒醫療人員及病患，正在服用Warfarin類藥物之患者，如需併用克流感時，需小心偵測INR值。

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://tsggh_www/ap/medicine_new/adr/adr.asp

全民健保藥品給付規定異動—修正規定(9808 生效)

「全民健康保險藥品給付規定」修正規定

第 9 章 抗癌瘤藥物 Antineoplastics drugs

(自 98 年 8 月 1 日生效)

| 修正後給付規定 | 原給付規定 |
|---|---|
| <p>9.27. Cetuximab (如 Erbitux) : (96/3/1、98/7/1、<u>98/8/1</u>)</p> <p>1.直腸結腸癌治療部分：</p> <p>(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、具有表皮生長因子受體(EGFR)表現型且 <u>K-ras 基因沒有突變</u>的轉移性直腸結腸癌的病患。</p> <p>(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>(98/8/1)</u></p> <p>2.口咽癌、下咽癌及喉癌治療部分：(98/7/1)</p> <p>(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：</p> <p style="margin-left: 20px;">I. 年齡 ≥ 70 歲，或 Ccr $< 50\text{ml/min}$ 或聽力障礙者。</p> <p style="margin-left: 20px;">II. ECOG ≤ 2。</p> <p>(2)使用總療程以接受 8 次輸注為上限。</p> <p>(3)需經事前審查核准後使用。</p> | <p>9.27. Cetuximab (如 Erbitux) : (96/3/1、98/7/1)</p> <p>1.直腸結腸癌治療部分：</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>2.口咽癌、下咽癌及喉癌治療部分：(98/7/1)</p> <p>(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：</p> <p style="margin-left: 20px;">I. 年齡 ≥ 70 歲，或 Ccr $< 50\text{ml/min}$ 或聽力障礙者。</p> <p style="margin-left: 20px;">II. ECOG ≤ 2。</p> <p>(2)使用總療程以接受 8 次輸注為上限。</p> <p>(3)需經事前審查核准後使用。</p> |

第 3 章 代謝及營養劑 Metabolic & nutrient agents

(自 98 年 8 月 1 日生效)

| 修正後給付規定 | 原給付規定 |
|---|---|
| <p><u>3.3 其他 Miscellaneous</u></p> <p><u>3.3.11 Miglustat (如 Zavesca) (98/8/1)</u></p> <p><u>1.限用於第一型高雪氏症、Niemann-Pick Disease Type C 之治療。</u></p> <p><u>2.本品使用於 Niemann-Pick Disease Type C 之規定：</u></p> <p><u>(1)需事前審查，核准後才得以使用。</u></p> <p><u>(2)申請使用藥物時需附上之資料包括：</u></p> <p style="margin-left: 20px;"><u>I 生化或基因分析等足以確定診斷之依據。</u></p> <p style="margin-left: 20px;"><u>II 臨床、神經學或影像上顯示有神經系統之侵犯。</u></p> <p><u>(3)限遺傳或神經專科醫師使用，每六個月須再申請事前審查一次。</u></p> <p><u>(4)治療前應告知患者及家長其有義務接受定期追蹤評估。</u></p> <p><u>(5)醫師應定期追蹤評估治療效果及副作用。</u></p> <p><u>(6)申報費用時須檢附病歷資料。</u></p> <p><u>(7)排除條件</u></p> <p style="margin-left: 20px;"><u>I 對於嚴重腎損傷患者(肌酸酐廓清率小於 30mL/min/1.73m^2) 不建議使用 Zavesca。</u></p> <p style="margin-left: 20px;"><u>II 無神經症狀之患者不建議使用。</u></p> | <p><u>3.3.其他 Miscellaneous</u></p> <p><u>3.3.11.無</u></p> |

第 10 章 抗微生物劑 Antimicrobial agents

(自 98 年 8 月 15 日生效)

| 修正後給付規定 | 原給付規定 |
|--|-------|
| <p><u>10.7.6 oseltamivir (如 Tamiflu capsules 30 及 75mg) (98/8/15)</u> <u>限符合類流感病例定義，且檢驗 A 型流感病毒抗原陽性之病患使用。應於症狀發生之 48 小時內開始使用，連續五天。(98/8/15)</u> <u>※類流感疾病定義：</u> <u>(須同時符合下列三項條件)</u> <u>a、突然發燒，有發燒(耳溫$\geq 38^{\circ}\text{C}$)及呼吸道症狀；</u> <u>b、具有肌肉痠痛、頭痛、極度倦怠感其中一種症狀者；</u> <u>c、需排除單純性流鼻水、扁桃腺炎與支氣管炎。</u></p> | 無 |

第 9 章 抗癌藥物 Antineoplastics drugs

(自 98 年 9 月 1 日生效)

| 修正後給付規定 | 原給付規定 |
|--|--|
| <p>9.26.Pemetrexed (如 Alimta) : (95/3/1、95/7/1、97/11/1、<u>98/9/1</u>) 附表八之三 1.限用於 (1)與 cisplatin 併用於惡性肋膜間質細胞瘤。 (2)以含鉑之化學療法治療或 70 歲(含)以上接受過第一線化學治療，但仍失敗之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病患 (<u>顯著鱗狀細胞組織型除外</u>) 之單一藥物治療。(95/7/1、97/11/1、<u>98/9/1</u>) (3)<u>與含鉑類之化學療法併用，作為治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌 (顯著鱗狀細胞組織型除外) 之第一線化療用藥，且限用於 ECOG performance status 為 0~1 之病患。(98/9/1)</u> 2.需經事前審查核准後使用。</p> | <p>9.26.pemetrexed (如 Alimta <u>Powder for Concentrate for Solution for Infusion</u>) : (95/3/1、95/7/1、97/11/1) 附表八之三 1.限用於 (1)與 cisplatin 併用於惡性肋膜間質細胞瘤。 (2)以含鉑之化學療法治療或 70 歲(含)以上接受過第一線化學治療，但仍失敗之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病患之單一藥物治療。(95/7/1、97/11/1) 2.需經事前審查核准後使用。</p> |

第 10 章 抗微生物劑 Antimicrobial agents

(自 98 年 9 月 1 日生效)

| 修正後給付規定 | 原給付規定 |
|--|--|
| <p>10.8.6 colistin 注射劑(97/9/1、98/9/1) <u>限經感染症專科醫師會診，確定使用於一般抗生素無效，且具多重抗藥性之革蘭氏陰性菌之嚴重感染。(97/9/1、98/9/1)</u></p> | <p>10.8.6 colistin 注射劑(如 <u>T.T.Y. Colimycin Injection 2000000 U</u>) (97/9/1) <u>限使用於多重抗藥性綠膿桿菌 (Pseudomonas Aeruginosa) 之感染。</u></p> |

備註：藍字劃線部份為新修訂之規定。

臨床案例討論 - 疑似 Levophed® 注射液外滲造成組織壞死之藥物不良反應

W15 病房 金秦瑩藥師

〈案例說明〉

中年男性病人經推床入院，因右上葉吸入性肺炎、急性呼吸衰竭，併嚴重敗血症，98/06/08 由

急診轉入一般病房治療，意識呈深度昏迷 2T，昏迷指數 3 分，當時因血壓值偏低 BP:89/25 mmHg，給與 norepinephrine (Levophed®) 10mg in D5W 500ml 20ml/h、dopamine (Dopamine®) 400mg in D5W 250ml 45ml/h 等緊急處置。病人左手肘靜脈注射帽暫時鎖住，此處暫時沒給藥，故上述藥品分別由病患左足背及右足背滴注，另於右手靜脈滴注 D5W 加 15%KCL 5ml。6/10 下午進行翻身護理時，護理員發現病人左小腿中段有一處 2*1 cm 小水泡破皮，附近還有兩個約 0.5*0.5cm 小水泡，此時左下肢外觀略顯蒼白，尚無紅腫情形，護理員立即通知醫師進一步處理，當時即以降低 Levophed 滴速 10ml/h 作為處置。當日下午約 6 點左右，病人腳部腫脹，護理員即將點滴拔除，並將 Levophed 再次減低速度為 8ml/h，移至左手手肘靜脈注射處繼續滴注，以控制病患血壓。隔日(6/11)上午病人左足背至小腿(循靜脈走向)有似血管破裂之瘀血沉積及水泡，長度約 20cm，告知醫師後，使用 SOFRA-TULLE(POLA) 敷於左足背至小腿，預防皮膚感染，6/11 下午 5 時左右，左足背至左小腿發紅及水泡長度約 30cm，如照片一所示。

〈討論〉

Levophed 具 α 交感神經作用，會造成週邊血管收縮，由藥物仿單資料說明此藥應儘可能注射於大靜脈，如肘前靜脈。長時間的血管收縮與組織缺氧會造成缺血性傷害¹，增加上層皮膚組織壞死的危險性，使用肘前靜脈可減少此現象會發生。另也有專家建議由股靜脈注射。此外，應避免使用導管 tie-in 技術(catheter tie-in technique)，因為管子周圍血流阻礙會造成血行停滯，並增加藥物的局部濃度。通常下肢產生閉塞性血管疾病的可能性較上肢大，例如：動脈粥狀硬化、動脈硬化、糖尿病性動脈內膜炎、Buerger's disease(倍耳勾式病)。因此年老患者或曾患類似疾病之患者，要避免腿部靜脈給藥，踝靜脈給藥曾有下肢末端產生壞疽的報告。如長時間注射於下肢週邊，要隨時檢查注射部位之血流是否流暢，小心避免 norepinephrine 溢出到組織中，有時雖無明顯滲出，僅是血管滋養管收縮，增加靜脈壁的通透性而溢出一些，沿著注入靜脈有變白的現象，因此有變白現象時，要考慮每隔一段時間改變注射部位²，以使局部血管收縮作用有時間恢復。儘量由中心靜脈給藥，如發生溢出部位之脫皮及壞死，此部位應立即使用含交神經阻斷劑 phentolamine 5-10 毫克之生理食鹽水注射液 10 至 15 西西注射³，用經皮下針頭的注射筒注入此溶液，使整個外表冰冷、堅硬、蒼白的壞死部位都被充分浸潤。若在 12 小時內注射，phentolamine 的交感神經阻斷作用，立即會有顯著的局部充血現象，如超過 12 小時注射，是無太大幫助，因此，當發現藥物溢出時要儘速使用 phentolamine，但經查詢台灣目前並沒有此藥，本案例處理方法過程為 1.將 Levophed 移至肘前靜脈施打 2.清洗傷口，防止水泡破皮 3.使用 SOFRA-TULLE(POLA)紗布避免病患腿部感染發生。

照片一：病人左足背至左小腿發紅及水泡



〈結論〉

所有患者尤其是老年人或患閉塞型血管疾病者，要避免小靜脈給藥，以防 norepinephrine 溢出到組織中，造成病患溢出部位皮膚脫皮及壞死，除此之外，要隨時檢查注射部位血流是否順暢並觀察輸注靜脈位置是否有變白的現象，倘若治療期間需延長，建議密切觀察，適時改變注射部位。

〈參考文獻〉

1. Norepinephrine bitartrate (Levophed®)藥品仿單
2. AHFS drug information 2004. McEvoy GK, ed. Norepinephrine. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2004:1270-3.
3. Hill JM ;Phentolamine mesylate: the antidote for vasopressor extravasation. ,Critical Care Nurse 1991;11:58-61

藥物諮詢案例討論—Methotrexate 要停藥多久才能懷孕？

藥物諮詢室 洪乃勻 藥師

門診藥師詢問：

病人為 37 歲，女性，類風濕性關節炎患者，使用 methotrexate(MTX)治療。由於為外籍人士，近日欲回國，且想再懷孕，詢問 MTX 必須停藥多久才可懷孕？

藥物諮詢室回覆：

使用 MTX 治療乾癬或是類風濕性關節炎者，在停藥後，女性至少需經過一個排卵週期(one ovulatory cycle)，也就是至少 2 次月經(2 menstrual periods)過後，才可受孕。男性則需停藥至少 3 個月，才可讓伴侶懷孕，在這個期間必須做有效的避孕。

討論：

MTX 用於嚴重乾癬之劑量及用法：

起始劑量 10-25 mg/week(PO/IM/IV)；或是每次 2.5 mg，每 12 小時吃一次，每週共服用三次劑量。最大劑量：30 mg/week。

MTX 用於嚴重的風濕性關節炎之劑量及用法：

一般共識：起始劑量口服 10-15 mg，每週一次，每 2-3 週的間隔增加 5 mg/week，最大劑量：20-30 mg/week。

廠商建議：起始劑量口服 7.5 mg，每週一次；或是每次 2.5 mg，每 12 小時吃一次，每週共服用三次劑量。最大劑量：20 mg/week。

在妊娠期的前三個月使用 MTX 及其他的葉酸拮抗劑會導致畸胎及顯著的自發性流產的危險。Aminopterin syndrome，是使用另一種葉酸拮抗劑 aminopterin 被報導且完整定義的畸形反應，此症候群的特定畸形包括了：耳畸形(ear malformation)、小頷畸形(micrognathia)、腭裂(cleft palate)、眼距過寬(ocular hypertelorism)、水腦症(hydrocephalus)、顱縫線封閉過早(craniosynostosis)。接觸過 MTX 的胎兒也有類似的畸形報告，動物研究顯示 MTX 在懷孕早期具胚胎毒性且會導致之後的骨骼畸形及腭裂。MTX 對人類則具致畸胎性且可做為墮胎劑(abortifacient)。懷孕期間胎兒接觸 MTX

會引起多種先天的畸形例如顎裂、水腦症、先天無腦無脊髓畸形(anencephaly)、腦膜脊髓病變(meningomyelopathy)、管狀長骨先天性狹窄(congenital stenosis of tubular long bones)、臉面部容畸形(耳位置過低、小頷畸形等)、鈣化延遲(delayed ossification)。

每星期使用超過 10 毫克，在受孕後胎兒接觸 6-8 週便可能引起畸胎。懷孕期間與 MTX 有關的不良事件大部分的數據都來自於使用 MTX 治療癌症的病人，先天性畸形的發生機率統計約為 9-17 %。在 63 個胎兒於妊娠期的前三個月接觸到 MTX 的妊娠，其中 19 個接受人工終止妊娠，剩下的 44 個妊娠中，11 個流產(25 %)，4 個先天性異常(9 %)，29 個產下健康的嬰兒(66 %)，研究發現，若僅在懷孕非常早期接觸過 MTX，發生先天性異常的風險可能低於 9%。

MTX 被吸收後，會廣泛分布在母體組織中，且可存在肝臟中長達 4 個月。所以最保險的方式是停藥約四個月後再受孕，這段時間到整個孕期都必須補充葉酸的攝取。

MTX 治療對男性導致畸胎(male-mediated teratogenicity)的影響並不清楚。有兩個研究指出，接受 MTX 治療的男性有可逆性的不孕出現。由於受限於過少的研究數據及使用 MTX 引起男性導致畸胎的直接資訊，建議男性停用 MTX 後至少須達三個月才可讓伴侶懷孕。

結論：

無論男性還是女性病人，使用 MTX 治療期間應做有效避孕。女性停藥後至少須經過一次完整的月經週期後，才可準備懷孕。男性則需停藥至少三個月才可準備讓伴侶受孕。

須告知使用 MTX 的病人之注意事項：

1. 告知病人使用此藥期間應避免疫苗接種(尤其是活體疫苗)，因為此藥具免疫抑制作用。
2. 此藥具光敏感性，建議病人需使用防曬劑等做防曬措施。
3. 告知病人此藥具畸胎性，病人無論男性或是女性用藥期間都需避孕。女性病人停藥後須經過兩次月經，男性病人停藥三個月後，才可準備懷孕。
4. 告知病人若發現下列徵狀應立即就醫且須告知主治醫師：肝毒性症狀(眼白或皮膚變黃、褐色尿液或顏色非常淺的大便，噁心、嘔吐、發燒、無食慾、極度疲倦)、腸胃毒性症狀(嘔吐、腹瀉、胃炎胃痛)、腎毒性症狀(排尿頻次及排尿量改變)、神經毒性症狀(seizures)、肺毒性症狀(乾咳、肺炎)。
5. 告知病人若發現下列徵狀也應立即就醫且須告知主治醫師：脊髓抑制(嘴唇、口腔或喉嚨痛或是出現白斑，不尋常的流血、瘀青或是虛弱)、嚴重的皮膚反應(起泡、脫屑、紅疹)、過敏反應(皮膚發癢或起蕁麻疹，臉或手腫起來，嘴或喉嚨腫起來或刺痛、胸悶、呼吸困難)。
6. 使用此藥治療期間應攝取足夠水分(因為此藥絕大部分由腎排除，應攝取足夠水分以避免腎毒性)。
7. 此藥應妥善保存，避免他人碰觸，照護者處理藥品時需做適當防護。多餘藥品或藥品不用需丟棄時應交付至可妥善處理的地方，例如有專門回收廢棄藥品的醫院藥局。
8. 病人使用高劑量 MTX 做治療前或目前正在治療者，不可併用 NSAIDs，以免加重 MTX 的毒性。

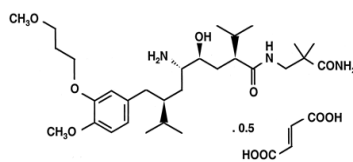
9. 此藥須照醫囑規律服藥，若是忘了服藥務必即時告知醫師。
10. 遵照醫囑定期回診及抽血檢查，確保藥物安全使用。

參考資料：

1. Bonnie L Bermas, MD. Use of immunosuppressive drugs in pregnancy and lactation. UpToDate ONLINE 17.2 (This topic last updated: Oct. 6, 2008)
2. Methotrexate, DRUGDEX® Evaluations, MICROMEDEX® Healthcare Series, 2009

新藥介紹：繼 ARBs 後之新機轉降血壓藥物 RASILEZ FC TAB 150 MG® (aliskiren)

PGY 藥師 林必煊



SPP 100 (Allskiren)

商品名：

RASILEZ FC TAB 150 MG

中文品名：

絡舒樂適 150 毫克

成分及外觀：

Aliskiren (a lis kye' ren)，白色扁平錠，上有"IL"，"NVR"字樣

臨床藥理機轉：

腎素-血管張力素系統 (renin-angiotensin system, RAS) 在血壓調節上已被清楚了解，腎素在此系統中是一速率限制步驟。而 aliskiren 為直接腎素抑制劑(簡稱 DRIs)，其作用機轉是藉由抑制胜肽 (peptide)轉換為血管張力素 I (Angiotensin I)，進而減少血中腎素活性，達到降血壓作用。因 DRIs 對血管張力素生成素(angiotensinogen)有高度選擇性，故理論上可減少乾咳、血管性水腫的發生。

藥物作用於腎素-血管張力素系統機轉圖示如下：

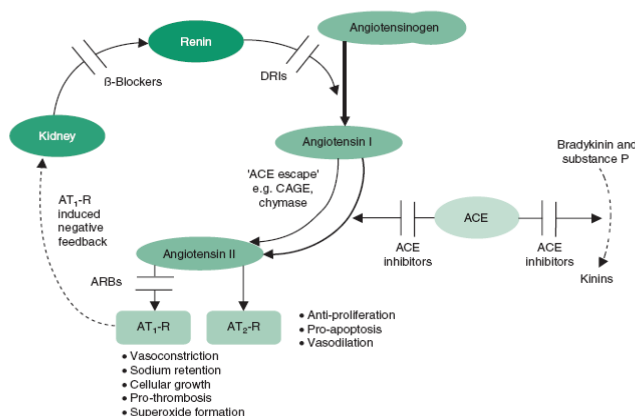


Fig. 1. The renin-angiotensin system indicating blockade of the pathway by direct renin inhibitors (DRIs), ACE inhibitors, angiotensin II type-1 receptor antagonists (blockers) [ARBs] and β-adrenoceptor antagonists (blockers). CAGE = chymotrypsin-like angiotensin-generating enzyme; AT₁-R = angiotensin II type 1 receptor; AT₂-R = angiotensin II type 2 receptor.

適應症：

Aliskiren 可作為高血壓之單一藥物治療或合併其他降血壓藥物治療。唯目前併用劑量之使用極量尚未確定。

藥動學：

Aliskiren 建議劑量為 150-300 毫克/天，在此劑量範圍內其藥物動力學呈現線性關係。

吸收

Aliskiren 口服吸收身體可用率很低，約 2.5%。服藥時併用高脂質飲食後，aliskiren 的 AUC 會降低 71%，而 Cmax 降低 85%，此藥不限制空腹服用但服用時需維持固定的使用方法及時間以確保藥物在體內的穩定性。

代謝

Aliskiren 排除過程中，肝臟代謝所佔之重要性不大。代謝主要產物為 O-demethylated alcohol(3%)及 carboxylic acid(1%)衍生物，Cytochrome P450-3A 是主要的代謝酶(Vaidyanathan et al, 2008)。

排泄

Aliskiren 主要是以原型由糞便排除(91%)。

半衰期

半衰期約 40 小時。

劑量與用法：

高血壓病人初始劑量為 150 毫克一天一次，如果控制不佳可增加至 300 毫克一天一次。於臨床實驗中發現當每日劑量大於 300 毫克其降壓效果並不會隨之增加，但會增加腹瀉發生率。隨餐或空腹服用需固定服用方法，以避免食物的影響，維持穩定的藥物血中濃度。aliskiren 於小兒的使用劑量尚未確立。與利尿劑併用時，建議劑量為 75mg/d。

治療效果：

Aliskiren 的降血壓效果於治療後 2 週開始，每日服藥完後 24 小時內可持續維持降壓效果。

特殊族群：

老年人之起始劑量不需作調整，在肝、腎功能不佳患者上也不需作劑量上的調整。

不良反應：

Aliskiren 常見副作用包括頭痛、鼻咽炎和腹瀉，服用 aliskiren 每日 ≥ 300 毫克，可能產生腹瀉，然此副作用和其它胃腸道副作用影響是輕度的。其餘少見副作用包括低血壓、紅疹、高血鉀、高尿酸、胃食道逆流、消化不良、貧血、血紅素下降、CK 值下降、痛風、頭昏、腎結石、咳嗽、血管性水腫(0.06%)。

懷孕分級與哺乳：

屬 D 級。一旦懷孕應儘快停用 aliskiren。目前不確定是否會分泌於乳汁中，故不建議於哺乳時使用。

警語：

- A) 懷孕期間服用此藥可能會有造成胎兒受損及死亡的風險。
- B) 曾經有血管性水腫的案例報告，發生部位於頭頸部。
- C) 糖尿病患者合併 ACEI 及 aliskiren 同時使用，會有較高的高血鉀症發生率。

D)體液或鹽份缺少的病人，開始服用此藥時可能會有症狀性低血壓發生。

交互作用：

Aliskiren 因不具 CYP 同工酶的作用，故比較不會有藥物動力學上的交互作用產生。然藥效學上的交互作用及 P-glycoprotein (P-gp)交互作用仍需注意，以下列出幾組常見藥物交互作用，相關訊息請參考 Thomson MICROMEDEX(R) Healthcare Series Integrated Index. 2009 aliskiren drug interaction。

A) atorvastatin 與 aliskiren 併用會增加 aliskiren 之 Cmax 和 AUC 約 50%。合併使用時需觀察是否有 aliskiren 相關副作用如腹瀉、消化不良、低血壓，必要時需調整 aliskiren 劑量。

B)使用 ketoconazole 200 mg BID 且併用 aliskiren 時會增加 aliskiren 血中濃度 80%，合併使用時需觀察 aliskiren 相關副作用，必要時需調整 aliskiren 劑量。

C)併用 captopril 與 aliskiren 產生高血鉀症之機會較單獨使用大，同時服用 ACEI 和 aliskiren 時建議觀察電解質及腎臟功能，特別是糖尿病患者。

參考資料：

1. Elsevier MD Consult.2009; aliskiren
2. Thomson MICROMEDEX(R) Healthcare Series Integrated Index. 2009; aliskiren
3. RASILEZ仿單

漫談化療製劑非腸道途徑給藥之用藥安全需知 (下)

化療製劑室 宋立文藥師

五、安定時效

安定時效是臨床上最受困擾的用藥安全。化療製劑中 Etoposide-TEVA INJ (etoposide)(VP-16)是特別需要注意的；VP-16 是油性製劑，稀釋後之安定性與其濃度有高度關聯性，也就是濃度愈高安定性愈低，舉例：室溫下，藥品 VP-16 在濃度 0.2mg/mL 下安定時效長達 96 小時，濃度 0.4mg/mL 時為 24 小時，濃度 0.6mg/mL 為 8 小時，濃度達 1mg/mL 則安定時效只有 2 小時，濃度 2mg/mL 安定時效減低為 1 小時。

臨床上常碰到的情況例如 VP-16 100mg in NS 100ml IV drip 2 hr D1 to D3，計算之濃度約為 0.95mg/mL，安定時效約略大於 2 小時，故藥品從配置經傳送回病房到投與藥物，時間的追蹤就很重要了。若 D3 是星期日，藥師需配合病房護理人員給藥的時間於當日配製；或者提前在星期六將 VP-16 100mg 置於針筒中（安定時效為 24 小時），並將 NS 100ml 準備好，兩者一併由傳送帶回病房，給藥前護理人員再自行將 VP-16 100mg 加入 NS 100ml 稀釋後給藥。其實以用藥安全的觀點來說，VP-16 的濃度最好還是小於 0.4mg/mL，安定性較高，超過 0.4mg/mL 還可能會有沈澱產生。

除了 VP-16 外，Taxotere (docetaxel) 也是另一需留意的藥物。此藥仿單建議稀釋後濃度避免超過 0.74 mg/mL，安定時效僅 4 小時，然臨床上常見給藥時間為 1 或 2 小時，如果 Taxotere 之前還有其他化療製劑要投與，例如：doxorubicin 與 cyclophosphamide、或是 trastuzumab，化療室與病房在配置藥品與給藥時間期間則需有充份的溝通及緊密的配合度。

最後我們要討論的藥物 Vidaza (azacitidine) 則需在室溫下 1 小時之內完成給藥。臨床上 Vidaza 一般是連續給藥五天，每次給藥時間為 1 小時。其他藥品如 Alkeran 室溫下 3 小時之內

完成給藥。冷藏、避光下 6 小時之內完成給藥。Eloxatin、Oxalip 或 Ixempra 室溫下 6 小時之內完成給藥。Paraplatin 或 Velcade 室溫下 8 小時之內完成給藥。

六、給藥途徑

VinCRISStine 嚴禁脊髓內注射 (intrathecal injection)，曾發生多起致死案例，需格外注意。另外，院內常見脊髓內注射的化療藥有 Methotrexate 與 Cytosar-U (ARA-C)。

七、給藥順序

VinCRISStine 必須在 Leunase (asparaginase) 投藥前 12 至 24 小時之前先給藥，因為 asparaginase 會降低 VinCRISStine 的肝臟代謝率，而導致 VinCRISStine 毒性副作用發生。

八、濃度

油性高的化療藥物稀釋後的最終濃度與安定性應該要特別重視，如 Etoposide-TEVA INJ (etoposide)(VP-16)，最終濃度不宜過高，以小於 0.4mg/mL 為最適濃度。Taxol 或 Phyxol 最終濃度應介於 0.3 至 1.2 mg/mL 之間。Taxotere 應避免最終濃度超過 0.74 mg/mL。Ixempra 最終濃度應介於 0.2 至 0.6 mg/mL 之間。

九、其它

製劑需裝在 NON-DEHP 材質中，如玻璃瓶，並且以 NON-DEHP IV SET，如 NTG SET，加上 0.22 MICROMETER FILTER 給藥的有：Taxol、Phyxol、Torisel、或 Ixempra 等。不需稀釋但需加上 0.22 MICROMETER FILTER 給藥的有：Eribitux。此外，還有重複用藥、輸注時間之長短、藥物與藥物之間的相容性、無菌製劑之操作等等事項需注意。

結論：

多數的非腸道途徑給藥化療製劑的治療指數(Therapeutic Index)都很狹窄，屬於高警訊藥物一族，再再提醒用藥安全的重要性，而且是任何一個環節都很重要。能防範於未然才是最上策，你我多用心，用藥安全多更多。

**HIS 系統操作上任何與劑量品項相關之疑問，隨時歡迎來電詢問。
化療製劑室分機：88197**

本月專欄：淺談藥害救濟制度—醫療機構與專業人員可提供的協助

ADR 工作小組幹事 盧孟珊 藥師

我國自 1998 年起草藥害救濟法，1999 年藥害救濟要點實施，2000 年藥害救濟法公佈實施，到 2001 年藥害救濟基金會正式的成立，藥害救濟於今年已邁入十週年。藥害救濟立法目的，在於維護藥物消費者權益，並使正當使用合法藥物而受害者，獲得及時救濟，採用無過失責任制原則進行(圖一)。十年推行下來，「藥害救濟」四個字雖已廣為民眾記憶，但到底什麼樣的情形真的符合藥害救濟申請的範圍？是不是只要服用藥品後出現副作用都可以申請藥害救濟？藥害救濟的申請程序到底是什麼？這裡就簡單為讀者做個整理說明。

如前所述，藥害救濟法設立宗旨是使「正當使用合法藥物而受害者獲得及時救濟」，這句話可以分成三部份來構成，第一個是「正當使用」的解釋，適用情況為「依醫藥專業人員之指示或藥物標示而為藥物使用」，所謂的「醫藥專業人員之指示」，需建立在依照該藥品本身向衛生署申請核准之適應症與合理使用方式下之指示；第二個則是符合申請條件的「合法藥物」，指的是領有主管機關(本國指衛生署)核發之藥物許可證，依法製造、輸入或販賣之藥物，且現有適用於藥害救濟法之藥物範圍仍限於「西藥製劑」，暫不含中藥及醫療器材；第三個便是符合申請條件的受害情形，即所謂的「適用病症」，一般符合救濟條件的適用病症是指因藥物不良反應致「死亡」、「障礙(但不包括因心理因素所導致之情形)」或「嚴重疾病」。

站在醫療人員或是醫事機構的立場，當面臨處理案例疑似符合藥害救濟的申請資格時能提供什麼樣的協助，最基本的就是正確觀念與資訊的提供！如上述所謂藥害救濟的符合要件，在判斷個案是否適合申請時便是很重要的基本概念，避免不正確的解讀引導才能提供符合民眾需求的處理方式。而藥害救濟之申請，必須由該案件之病人端申請(死亡案例由法定繼承人，障礙或嚴重疾病由病人或其法定代理人)，請求方式為檢附相關病歷資料，填具申請書向藥害救濟基金會提出申請。具體的檢附資料內容，依藥害救濟法第十二條第三款規定由主管機關明定。參照藥害救濟基金會網頁公佈的藥害救濟申請辦法共列七項，分為

1. 藥害事件發生前之病史紀錄
2. 藥害事件發生後之就醫過程及紀錄(可向醫院申請病歷摘要)
3. 藥害事件發生後之醫療機構診斷證明書
4. 受害人藥害事件發生前健康狀況資料
5. 申請人與受害人關係證明
6. 受害人因藥害事實申請嚴重疾病給付之醫療機構必要醫療費用收據影本
7. 受害人因藥害事實申請障礙給付之身心障礙手冊證明影本
8. 受害人因藥害事實申請死亡給付之死亡診斷證明影本

其中除第五項外，申請人於申請過程幾乎都需由醫療機構調閱或辦理相關證明文件，同時也提醒了一個醫療院所病歷紀錄的詳實與正確，無疑是保障單位本身與保障民眾權益的一個重點。

很多人對於藥害救濟與醫療疏失兩者有一定程度的關連或聯想，其實藥害救濟對於醫療疏失是有排他性的，藥害救濟是在無過失情況下的一個救助制度，藥害救濟法第十三條明定了「不得申請藥害

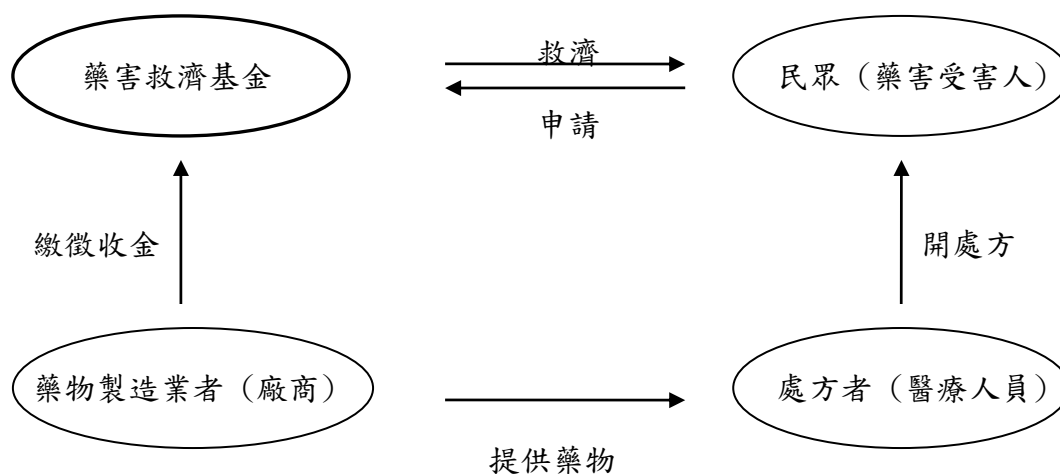
救濟之情事」共十項，包含

- 一、有事實足以認定藥害之產生應由藥害受害人、藥物製造業者或輸入業者、醫師或其他之人負其責任。
- 二、本法施行前已發見之藥害。
- 三、因接受預防接種而受害，而得依其他法令獲得救濟。
- 四、同一原因事實已獲賠償或補償。但不含人身保險給付在內。
- 五、藥物不良反應未達死亡、障礙或嚴重疾病之程度。
- 六、因急救使用超量藥物致生損害。
- 七、因使用試驗用藥物而受害。
- 八、未依藥物許可證所載之適應症或效能而為藥物之使用。
- 九、常見且可預期之藥物不良反應。
- 十、其他經主管機關公告之情形。

此定義也可幫助醫事人員向民眾解說或判讀是否符合藥害救濟申請資格。

致於醫療人員面臨藥害救濟的態度應是如何？回歸最根本就是藥物的正確使用，開立藥物時必須確認該藥物的適應症、用法用量，是否符合衛生署核准的範圍，以及當時民眾的生理狀況，很多時候必須注意經驗性的療法是否真的有其理論依據或是法令規定，避免造成發生事件時的爭議點。畢竟民眾的安全與健康獲得保障是全體醫療同仁最重視的事情。最後附上本院協助病人辦理藥害救濟作業流程圖(圖二)，作為所有院內同仁有疑問時之參考依據。

圖一、藥害救濟制度概念圖



圖二、三軍總醫院協助病人辦理藥害救濟作業流程

