

三總藥訊

九十八年12月號(11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.....	p6.
1. 氫離子幫浦抑制劑不宜與抗凝血藥品 Clopidogrel 合併使用	
2. 使用抗癌藥物 Nexavar 宜小心肝臟方面之不良反應	
3. 術後放置關節內止痛輸注局部麻醉劑宜小心關節內軟骨溶解之不良反應	
全民健保藥品給付規定異動—修正規定(9812 生效).....	p7.
Proton-Pump Inhibitors 與基因多型性(polymorphism)對 clopidogrel 藥效的影響.....	p8.
藥物不良反應案例討論：疑似 Diclofenac 引起之 Stevens-Johnson syndrome.....	p9.

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 9810-9811

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
981104	FUCIDIN ACID CREAM 2% 5 G	005FUC02	刪除	CONLIFU OINT 20 MG/GM 5 GM	005CON04
981030	TAR COMPOUND 100 GM	005TAR01	停產		

新進藥品清單(按藥品建檔日期由近至遠排列) 9810-9811

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
ADIMFLU-S (A/H1N1) INJ 0.5 ML (CDC)	005ADI91 X000090206		在正式宣佈流感大流行時用以預防流感(H1N1)，新型流感疫苗應依據官方指引來使用。		註 1
ADIMFLU-S (A/H1N1) INJ 0.25 ML FOR 1Y~3Y (CDC)	005ADI92 X000090204		在正式宣佈流感大流行時用以預防流感(H1N1)，新型流感疫苗應依據官方指引來使		註 1

			用。		
CONLIFU OINT 20 MG/GM 5 GM	005CON04 005CON04	FUSIDATE SODIUM	革蘭氏陽性菌及葡萄球菌感染症。	50.00	
BALANCE 2.3% GLU, 1.75 MMOL/L CAL, PD SOLN 2 L	005BAL03 B023907212	GLUCOSE MONOHYDRATE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE; CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE	腹膜透析。	215.00	
FOCETRIA INJ 0.25 ML FOR 6M~3Y (CDC)	005FOC92 X000091204	INFLUENZA, PURIFIED ANTIGEN	在正式宣佈流感大流行時用以預防流感(H1N1)，新型流感疫苗應依據官方指引來使用。		註 1
FOCETRIA INJ 0.5 ML (CDC)	009FOC91 X000091206	INFLUENZA, PURIFIED ANTIGEN	在正式宣佈流感大流行時用以預防流感(H1N1)，新型流感疫苗應依據官方指引來使用。		註 1
TAMIFLU CAP 30 MG	005TAM07 B024860100	OSELTAMIVIR PHOSPHATE	成人和 1 歲以上兒童的流行感冒之預防及治療。	70.00	註 2
CENZOFT CONC SOLN 20 MG/ML 60 ML	005CEN01 A048686151	SERTRALINE HYDROCHLORIDE	鬱症、強迫症、恐慌症、創傷後壓力症候群、社交恐懼症及經前不悅症。	661.00	註 3
DIPHERELINE IM INJ PR(3-M) 11.25 MG	005DIP09 B0245282CN	TRIPTORELIN PAMOATE	攝護腺癌以及子宮內膜異位症之輔助療法。	13646.00	註 4
BALANCE 1.5% GLU, 1.75 MMOL/L CAL, PD SOLN 2 L	005BAL02 B023901212	GLUCOSE MONOHYDRATE;SODIUM CHLORIDE;SODIUM LACTATE;CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE;	腹膜透析。	215.00	
COPAXONE INJ 20 MG	005COP01 V000015238	GLATIRAMER ACETATE	復發型多發性硬化症 Copaxone 用於減少復發型多發性硬化症病人的復發頻率。	1063.00	註 5
DYSPORT INJ 1 IU	005DYS91 K000691299	BOTULINUM TOXIN TYPE A	眼瞼痙攣、半邊顏面痙攣、痙攣性斜頸、斜視、局部肌肉痙攣症、小兒腦性麻痺引起之肌肉痙攣、成人中風後之手臂痙攣。	20.80	註 6
EVOLTRA INJ 20 MG	005EVO02	CLOFARABINE	復發或難治性急性淋巴細胞白血病。		註 7
SINCLOTE CAP 400 MG	005SIN16 A047874100	DISODIUM CLODRONATE (TETRAHYDRATE)	惡性腫瘤之蝕骨性骨頭轉移，惡性高血鈣症。	55.00	註 8

備註 (健保給付規定及其他)：

註 1

配合疾管局 H1N1 流感疫苗接種計劃

依據中央健康保險局代辦「H1N1 新型流感疫苗接種計畫」辦理及指揮中心問與答第 2 版 98 年 11 月 03 日資料：

一、實施期間：98 年 11 月 1 日起至疫苗用罄為止。

二、實施機構：限「H1N1 新型流感疫苗接種計畫」合約院所且為本局特約醫療院所。

三、H1N1 新型流感疫苗的接種途徑與接種劑量：H1N1 新型流感疫苗係採肌肉注射，國小三年級(含)以下接種 2 劑，國小四年級(含)以上 1 劑；2 劑次接種應間隔一個月以上。不論廠牌 6 個月以上未滿 3 歲之幼兒，每次之接種劑量為 0.25ml，3 歲以上之接種劑量為 0.5mL。6 個月以下幼兒，因無臨床試驗資料，所以不適宜接種。

※幼兒接種 H1N1 新型流感疫苗的劑量：滿 6 個月以上至國小三年級(含)以下幼兒都應接種 2 劑，第 1、2 劑疫苗間隔一個月以上。滿 6 個月以上至 1 歲以下：諾華疫苗 0.25mL。滿 1 歲以上至 3 歲以下：0.25mL(任一廠牌疫苗)。滿 3 歲(含)以上 0.5mL(任一廠牌疫苗)。

※滿 6 個月至未滿 1 歲嬰兒僅能接種諾華疫苗。

四、國內優先施打對象：由於全球產能有限，在開打早期疫苗產量仍不足，故需排定優先順序，參照 WHO 建議，並經我國預防接種諮詢委員會專業考量，訂定之優先接種對象包括收容所或組合屋之災民、醫療及防疫相關人員、孕婦、6 個月至國小入學前幼兒、重大傷病、國小學童、國中生、高中職生、五專一至三年級、未滿 25 歲族群、患有心肺血管疾病、肝、腎及糖尿病等疾病之高危險族群，以及其他健康成年人，與 WHO 及國際同步。

五、接種 H1N1 新型流感疫苗的禁忌：

- (1)、已知對「蛋」之蛋白質(Egg-protein)或疫苗其他成份過敏者，不予接種。
- (2)、年齡 6 個月以下者，不予接種。
- (3)、過去注射曾經發生不良反應者，不予接種。
- (4)、其他經醫師評估不適合接種者，不予接種。
- (5)、發燒或急性疾病患者，宜予延後接種。

註 2

小兒科上簽零購

10.7.抗濾過性病毒劑 Antiviral drugs

10.7.6 oseltamivir (如 Tamiflu capsules 30 及 75mg) (98/8/15)

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)

※類流感疾病定義：(須同時符合下列三項條件)

- a、突然發燒，有發燒(耳溫 $\geq 38^{\circ}\text{C}$)及呼吸道症狀；
- b、具有肌肉痠痛、頭痛、極度倦怠感其中一種症狀者；
- c、需排除單純性流鼻水、扁桃腺炎與支氣管炎。

※※980825 防疫速訊-H1N1 新流感中央流行疫情指揮中心致醫界通函第 012 號

資料來源: H1N1 新型流感中央流行疫情指揮中心

日期: 2009/8/25

由於最近死亡個案之公布以及災區疫情之媒體報導，使得克流感抗病毒藥物之使用再度被提出討論，本中心在各項利弊得失之權衡下，作出放寬使用的決定，亦即除原有健保給付之機制外，再放寬為若群聚感染中有一人診斷為 H1N1 感染者時，該群體不待檢驗即可投予克流感藥物，以及類流感病人即使 H1N1 新型流感快速篩檢為陰性者，但有肺炎症狀或併發症者，亦可投予克流感藥物治療；放寬部分之克流感藥物經費係由公務預算支應，不包含於健保總額給付內，但各醫療機構仍須向健保局提出申報。惟不符合健保給付機制或上述放寬條件之病人，診療後雖可自費使用克流感藥物，然而本中心仍籲請各位醫師非屬必要盡量少用，以降低病毒抗藥性發生之機會。

※※轉頒國防部軍醫局〈令〉

一、依據國防部軍醫局 94 年 10 月 20 號莊藥字第 0940007085 號令辦理。

二、

1. 主旨：「抗病毒藥劑 Tamiflu」請確依病情需要處方使用，請照辦！

2. 說明：

(1) 鑒於近來國際間禽流疫情有擴大流行之趨勢，為避免民眾因恐慌造成不當囤積或濫用，有關「抗病毒藥劑 Tamiflu」之使用，請確依本局 93 年 3 月 2 日莊藥字第 0930001282 號文規定辦理，並嚴禁不符使用條件者以自費方式購買。

(2) 「抗病毒藥劑 Tamiflu」使用規定摘要如后：

- 1 病患須親自就醫。
- 2 具類流感症狀，如出現急性發燒、咳嗽、喉嚨痛、肌肉酸痛之呼吸道感染經醫師診斷排除輕微的鼻炎、扁桃腺炎、支氣管炎等。
- 3 發病後且於四十八小時內就醫。
- 4 無用藥禁忌症。
- 5 有結膜炎症狀且有禽畜密切接觸史。

註 3

神經科部上簽零購

1.2. 精神治療劑 Psychotherapeutic drugs

1.2.1. 選擇性血清促進素再吸收抑制劑(SSRI)及血清促進素及正腎上腺素再吸收抑制劑(SNRI)抗憂鬱劑」(fluvoxamine maleate; fluoxetine; paroxetine; sertraline; venlafaxine HCl; milnacipran; mirtazapine; citalopram; escitalopram; duloxetine 等製劑)：(88/12/1、89/10/1、91/5/1、92/6/1、93/5/1、94/2/1、94/12/1)

使用時須符合衛生主管機關核准之適應症，病歷上應詳細註明診斷依據及使用理由。

※上述藥品若為內服液劑(例如 CENZOPT CONC. SOLN 20 MG/ML 60 ML)尚需遵照全民健康保險藥品給付規定通則八使用：

八、內服液劑之使用原則(94/11/1、97/3/1、97/12/1)

(一)12歲(含)以下兒童得使用內服液劑。

(二)不適合服用固型製劑之病人，如施行管灌飲食等，得依病情需要使用內服液劑(97/12/1)。

(三)非為兒童或吞嚥困難患者所設計之內服液劑，得依病情需要使用(97/12/1)。註4

註4

泌尿外科上簽零購

5.5.1.Gn-RH analogue (如 Buserelin; Goserelin; Leuprorelin; Triptorelin; Nafarelin(acetate)等製劑) (92/1/1、93/4/1、95/4/1)

1.本類藥品限用於前列腺癌、中樞性早熟、子宮內膜異位症及停經前(或更年期前)之嚴重乳癌病例。(85/1/1)(98/5/1)

2.本類製劑用於中樞性早熟、乳癌及子宮內膜異位症病例，應以衛生署已許可適應症之藥品為限，且需經事前審查核准後依下列規範使用(98/5/1)：

(1)中樞性早熟

I 診斷：中樞性早熟 (central precocious puberty, CPP) LHRH 測驗呈 LH 反應最高值 ≥ 10 mIU/mL 且合併第二性徵。包括特發性(Idiopathic CPP, ICPP)和病理性(Pathologic CPP, PCPP)

II 治療條件：

i.年齡：開始發育的年齡，女孩 \leq 七歲，男孩 \leq 八歲。

ii.骨齡加速：較年齡至少超前二年。

iii.預估成人身高須兼具下列3條件：(95/4/1)

a.女 \leq 一五三公分，男 \leq 一六五公分

b.比標的身高(target height, TH)至少相同或較矮； $TH = \frac{【父親身高 + 母親身高 + 11(男) - 11(女)】}{2}$ 。

c.在追蹤六至十二個月期間，骨齡增加與年齡增加比率 ≥ 2.0 ，且預估身高(PAH)減少至少五公分。

iv.PCPP 中合併中樞神經疾病者，不受 ii、iii 之限制。

III 治療劑量及使用法：

GnRH analogue 最高 3.75 mg，每三至四週注射一次(途徑依藥廠規定)

IV 治療監測：

身高和體重至少每三個月測量一次，骨齡至少每六至十二個月測定一次。

V 繼續治療條件：

i.生長速率 ≥ 2 公分/年，

ii.骨齡：女小於十四歲，男小於十五歲。

VI 使用醫師：限小兒內分泌或新陳代謝專科醫師。

VII 限區域醫院以上層級之醫院使用。

(2)停經前(或更年期前)之嚴重乳癌，須完全符合以下三點：(86/9/1)

I 荷爾蒙接受體陽性。

II 不適合接受卵巢切除。

III 無法忍受其他荷爾蒙製劑(tamoxifen005NOL01、megestrol 等)，且為停經前婦女有轉移性乳癌者。

3.本品使用於子宮內膜異位症之規定：(87/10/1)

(1)經客觀診斷之第二期(含)以上子宮內膜異位症(AFS 修訂之評分標準(以下簡稱 rAFS)，須附手術紀錄及病理報告證明)；且符合下列各項條件之一者，需經事前審查核准後使用 GnRH analogue。

I 肝機能不全(ALT 或 AST 大於正常值三倍)、腎功能不全(creatinine > 2 mg %)、鬱血性心臟病，不適用各種荷爾蒙藥物治療者。

II 曾使用各種荷爾蒙藥物治療，引起藥物過敏或不可逆之藥物不良反應者。

(2)前項藥物治療以連續六個月為上限。

註5

8.2. 免疫調節劑 Immunomodulators

8.2.3. 多發性硬化症治療藥品(91/4/1、92/3/1、92/12/1、93/3/1、94/10/1、96/7/1、97/8/1)

8.2.3.3. Glatiramer acetate (如 Copaxone injection)：(94/10/1、97/8/1)

限用於復發型多發性硬化症，Copaxone 用於減少復發型多發性硬化症病人的復發頻率。

註6

※健保局已同意本院眼科試辦「九十七年度事前申請品項自主審查作業」(試辦期間溯自 97 年 2 月 1 日起至 98 年 1 月 31 日止)

1.6.2. Botulinum toxin type A

本類藥品限以下適應症使用，每一個案每一年須重新評估一次，惟用於成人中風後之手臂痙攣時，需經事前審查核准後使用(98/5/1 為部分事前審查)。

1.6.2.2. Dysport (91/2/1、93/1/1、94/6/1、98/5/1)

1. 使用於眼瞼痙攣或半面痙攣：

(1)限 12 歲以上，經區域以上（含）教學醫院之眼科、神經內科或小兒神經科專科醫師診斷為眼瞼痙攣或半面痙攣之病患使用。

(2)需符合 Spasm Intensity Scale 3 級（含）以上，另有病歷記載病史 6 個月以上者可申請治療。(94/6/1)

(3)每次注射最高劑量：眼瞼痙攣為每側 80 單位，半面痙攣為每側 120 單位。每年最多注射 3 次為原則。

2. 使用於局部肌張力不全症（focal dystonia（如斜頸、書寫性痙攣、口顎部肌張力不全等）

(1)限 12 歲以上，經區域以上（含）教學醫院之神經內科、小兒神經科或復健科專科醫師診斷為局部肌張力不全症之病患使用。

(2)需有病歷記載已持續以其他方式治療 6 個月以上無效，且斜頸症者需符合 Tsui' s rating scale for cervical dystonia 分數 11 分（含）以上者。

(3)每次注射最高劑量：斜頸症為 600 單位，書寫性痙攣及口顎部肌張力不全為 280 單位，且每年最多注射 3 次為原則。

(4)全身性肌張力不全症不在給付範圍。

3. 使用於腦性麻痺病患

(1)限滿 2 歲以上，經區域以上（含）教學醫院復健科、神經內科或小兒神經科專科醫師診斷為痙攣型腦性麻痺之病患使用。

(2)其肢體之痙攣影響主動功能（如行走或手部動作），該肢體之痙攣程度以 Modified Ashworth Scale 評估為 2 或 3 級，且經藥物、復健或輔具治療至少 6 個月以上無效者。

(3)無固定不可逆之關節攣縮。

(4)每次注射最高劑量每公斤體重 30 單位（總劑量不超過 900 單位），下肢每塊肌肉每公斤體重使用 9~18 單位，上肢每塊肌肉每公斤體重使用 3~6 單位，且每年最多注射 3 次。(94/6/1)

(5)治療年齡（以申請日期起計）：下肢為 2~10 歲，上肢為 2~12 歲。(94/6/1)

(6)經外科手術治療之同肌肉部位不得再行注射。

4. 使用於成人中風後之手臂痙攣：（93/1/1、94/6/1）

(1)限 20 歲以上，中風發生後，經復健、輔具或藥物治療至少 6 個月以上仍有手臂痙攣，影響其日常活動(如飲食、衛生、穿衣等)者，痙攣程度符合 Modified Ashworth Scale 評估 2 或 3 級，且關節活動度（R1/R2）顯示顯著痙攣，並排除臥床、手臂攣縮或關節固定不可逆攣縮者。(94/6/1、98/3/1)

(2)限經區域以上（含）教學醫院神經內科或復健科專科醫師診斷為成人中風後之手臂痙攣病患，經事前審查核准後可由地區醫院以上（含）之復健科或神經內科醫師注射。(94/6/1)

(3)每次注射最高劑量 Dysport 1000 單位，且每年最多 3 次。(94/6/1)

(4)須經事前審查核准後使用，申請時需檢附病歷資料、治療計畫及照片。

(5)再次申請時需提出使用效果評估結果。

(6)如因再次中風而導致臥床、手部肌肉攣縮或關節固定不可逆攣縮者，則應停用。(98/3/1)

◎前開注射劑量單位僅適用於 Dysport 劑量計算。

◎Spasm Intensity Scale：

0 正常眨眼次數。

1 眨眼次數因對外界刺激（如光、風等）而增加。

2 輕微但明顯之眼瞼震顫（無痙攣），且未引起生活不便。

3 中度，且極明顯之眼瞼痙攣，且引起生活不便。

4 嚴重影響生活（無法閱讀、駕駛等）。

◎ Modified Ashworth Scale：

0 無肌張力增加。

1 肌肉張力輕微增加，表現在關節活動範圍之末端。

1+ 肌肉張力輕微增加，表現在關節活動一半範圍之內。

2 肌肉張力明顯增加，表現在整個關節活動範圍內。

3 肌張力更明顯增加，關節活動出現困難。

4 肌張力極高，無關節活動可言。

註 7

血液腫瘤科上簽零購為專案進口藥品。

註 8

5.5.3.2 clodronate； pamidronate：（85/1/1、87/4/1、93/2/1、96/01/01）限符合下列條件之一患者使用：

1.血清鈣濃度超過 2.75 mmol/L (11.0mg %)或游離鈣大於 5.6 mg %-之病例。

2.惡性腫瘤之蝕骨性骨頭轉移之病患，在使用嗎啡、可待因等止痛劑後仍不易控制者。

3. Multiple Myeloma, Breast Cancer, Prostate Cancer 病人併有蝕骨性骨轉移之病患(96/01/01)。

藥物安全資訊—全國藥物不良反應中心公告

◎衛生署提醒醫療人員「氫離子幫浦抑制劑」不宜與抗凝血藥品Clopidogrel 合併使用

美國FDA 於2009 年11 月17 日發布藥品安全資訊，提醒醫療人員，同時使用降低胃酸分泌藥品之omeprazole 會與抗凝血藥品Clopidogrel 產生交互作用，降低clopidogrel 之療效，而增加血栓形成之風險，導致心臟病發作或中風之危險。Omeprazole 是一種氫離子幫浦抑制劑（proton pump inhibitors, PPIs），其他PPIs 與omeprazole 具有類似之藥理作用，也不宜與clopidogrel 合併使用。因此，除非必要否則應避免合併使用該二類藥品。倘若臨床醫療需併用該二種藥品時，亦應經臨床醫師審慎評估病人之風險效益」等警語。至於是否所有氫離子幫浦抑制劑（包括omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole 及rabeprazole 等成分）都會與clopidogrel 產生交互作用，衛生署已經列入99 年度委託計畫研究重點，屆時研究結果將進一步評估該二種藥品之交互作用情形。在未有進一步研究結果之前，衛生署再次呼籲醫師盡可能避免併用clopidogrel 與PPIs 藥品。詳細交互作用機轉於本期藥訊也有專欄進行討論。

本院目前氫離子幫浦抑制劑及Clopidogrel 品項如下表所示

表一、

本院氫離子幫浦抑制劑品項(981121)			
項數	學名	商品名	中文名
1	Esomeprazole	NEXIUM 40MG TAB	耐適恩錠 40 公絲
2	Lansoprazole	TAKEPRON OD TAB 30MG	泰克胃通口溶錠 30 公絲
3	Omeprazole	LOSEC 40MG IV INFUSION INJ	樂酸克靜脈點滴輸注用凍晶注射劑 40 公絲
4	Omeprazole sodium	OMEZOL LYO-INJ 40 MG	瘍寧凍晶注射劑 40 公絲
5	Pantoprazole	PANTOLOC EFC TAB 40MG	保衛康治潰樂腸溶膜衣錠 40 毫克
6	Pantoprazole	PANTOLOC INJ 40MG	保衛康治潰樂凍晶注射劑

表二、

本院含 Clopidogrel 品項(981121)			
項數	學名	商品名	中文名
1	Clopidogrel	PLAVIX TAB 75 MG	保栓通膜衣錠 75 公絲
2	Clopidogrel	THROMBIFREE FC TAB 75 MG (限心臟內、外科使用)	健克栓膜衣錠 75 毫克

◎衛生署提醒醫師及病人注意，使用抗癌藥物Nexavar 宜小心肝臟方面之不良反應

日本傳出有病人使用抗癌藥品Nexavar 而發生急性肝炎及肝性腦病變之嚴重不良反應，甚至有疑似因此而死亡之個案，目前尚須進一步釐清藥品使用與病人死亡原因之關聯性。經查，衛生署於96 年10 月23 日核准Nexavar 品許可證（衛署藥輸字第024727 號，中文藥品名稱：雷莎瓦

膜衣錠，藥品成分名：SORAFENIB TOSYLATE)，所核適應症為：「晚期腎細胞癌且已接受 interferon-alpha 或 interleukin-2 治療失敗，或不適合以上兩種藥物治療之病患。」該藥品屬於監視中藥品。衛生署提醒醫師為病人處方該藥品時，宜同時監視病人用藥後的不良反應發生情形。此藥品亦為本院用藥品項。

◎**衛生署提醒：術後放置關節內止痛輸注局部麻醉劑宜小心關節內軟骨溶解之不良反應**

美國FDA於2009年11月13日發布醫藥安全資訊，發現有數名病人，於手術後48至72小時間，利用彈性軟管持續輸注局部麻醉劑至關節腔內以緩解術後疼痛，結果大約平均在8.5個月時，被診斷出有關節內軟骨溶解、壞死（chondrolysis）等現象。目前還不知道真正導致關節內軟骨壞死的原因，其中除局部麻醉劑、輸注藥品之彈性軟管裝置之外還有很多因素都可能引起該不良事件。此外FDA及衛生署未核准並未核准局部麻醉劑和輸注器可以用於持續關節腔內輸注止痛藥，當臨床醫療必須使用連續輸注藥品時也必須提醒病人，如果出現關節痛、僵硬、失去運動力時，應立即告知醫師以進一步診斷處置。

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(9812生效)

第2章 心臟血管及腎臟藥物 Cardiovascular-renal drugs

修正後給付規定	原給付規定
2.8.其他 Miscellaneous 2.8.2.肺動脈高血壓治療劑給付規定 (95/1/1、97/6/1、98/12/1)： <u>2.8.2.3. Bosentan (如 Tracleer)；Ambrisentan (如 Volibris) (98/12/1)：</u> <u>1.限用於原發性肺動脈高血壓之治療。</u> <u>2.須經事前審查核准後使用。</u>	2.8.其他 Miscellaneous 2.8.2.肺動脈高血壓治療劑給付規定 (97/6/1)： 2.8.2.3.無

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 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)： (97/11/1)(98/7/1)(98/12/1)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. <u>重大手術後五至七天仍不能經腸道進食者，每日不超過一瓶為原則。</u>	3.1. 靜脈營養輸液 Parenteral nutritions 3.1.1. fat emulsion 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)： (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。

第 5 章 激素及影響內分泌機轉藥物 Hormones & drugs affecting hormonal mechanism

修正後給付規定	原給付規定
5.1.口服降血糖劑 Oral hypoglycemic drugs 5.1.1.Acarbose (如 Glucobay) ; <u>migliitol (如 Diaban)</u> (86/1/1、87/4/1、89/6/1、91/7/1、 <u>98/12/1</u>) 限用於非胰島素依賴型糖尿病之治療。	5.1.口服降血糖劑 Oral hypoglycemic drugs 5.1.1.Acarbose (如 Glucobay) (86/1/1、87/4/1、 89/6/1、91/7/1) 限用於非胰島素依賴型糖尿病之治療。

備註：藍字劃線部份為新修訂之規定。

Proton-Pump Inhibitors 與基因多型性(polymorphism)對 clopidogrel 藥效的影響

臨床組 王婷瑩藥師

Clopidogrel 是常被處方的抗血小板凝集藥物之一，屬於 thienopyridine 衍生物，在臨床上常和 aspirin 一起使用於預防心肌梗塞、中風或冠心症病人的血栓形成，可以有效降低急性冠心症或裝有冠狀動脈支架病人再發生心血管問題的風險。Clopidogrel 是一個前趨藥物(prodrug)，其本身沒有作用，需經由肝臟的酵素代謝系統 CYP450 代謝成活性藥物後才能發揮其功效，以 CYP2C19 為主要代謝酵素群。雖然 clopidogrel 造成胃腸道潰瘍的機率比 aspirin 低，但若病人先前已有潰瘍，則使用 clopidogrel 治療仍有可能導致其原有的傷口再次出血，為了降低和此藥有關的胃腸道出血風險，醫師可能會對於高風險病人開立 proton-pump inhibitors (PPIs)來併用。2009 年 1 月美國 FDA 曾對於 clopidogrel 與 PPI 的交互作用發出警訊並建議醫師重新評估病人的治療風險，現有的證據顯示某些 PPIs 可能會減少 clopidogrel 的抗血小板作用，增加血栓形成的風險。其中影響最為顯著的為 omeprazole，推測可能是因為競爭性抑制 CYP2C19 的代謝，導致 clopidogrel 無法代謝成活性藥物。為了解 omeprazole 對 clopidogrel 效力的影響，Gilard 等人為了解 omeprazole 對 clopidogrel 藥效的影響而進行為隨機、雙盲的研究，他們發現在研究開始時，124 位服用 clopidogrel 的病人在血小板反應指數(platelet reaction index, PRI)並沒有差異，但在 7 天的研究期後，併用 omeprazole 的病人其 PRI 明顯高於控制組(併用 placebo)，顯示併用 omeprazole 的病人其 clopidogrel 的抗血小板效果較低。在 2009 Society for Cardiovascular Angiography and Interventions 的年會中發表的一項研究顯示，在回溯超過 16,700 位於擺放血管支架後使用 clopidogrel 預防血栓的病人，發現有使用 PPIs 的病人在一年內再次發生心血管問題的風險，比起未使用 PPIs 的病人高出 50%以上。

除了 PPIs 和 clopidogrel 的交互作用外，不同人種的基因多形性對 clopidogrel 效果的影響也應有進一步研究：一項針對基因多形性的研究顯示，帶有至少一組降低 CYP2C19 功能對偶基因 (CYP2C19 reduced-function allele)的人，其 clopidogrel 活性成分的血中濃度，較未帶有降低 CYP2C19 對偶基因的人減少 34.2%，對於抑制血小板凝集的最大效用也降低 9%。另外在一項針對 1477 名急性冠心症而使用 clopidogrel 的病人進行的 cohort study 也發現，帶有降低 CYP2C19 對偶基因的病人，其相對發生血栓的風險增加 53%。另有研究估計約有 30%的白人、40%黑人及 55%的東亞人種，因為 CYP2C19 的基因多形性表現，導致 clopidogrel 所發揮的藥效不如預期，如果這些病人同時又併用 PPIs 則可能使 clopidogrel 轉成活性成分的代謝率更低。

基於現有的資訊，建議應對使用 clopidogrel 預防血栓形成的病人，謹慎評估其治療效果，同時儘量避免使用 proton-pump inhibitors 預防其胃腸道出血，若一定要使用此類藥品，則建議使用影響較低的 pantoprazole。

<參考資料>

1. Ho PM, Maddol TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*. 2009;301(9):937-944.
2. Ng FH, Wong SY, Chang CM, et al. High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patient with previous peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:443-449.
3. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009;180:713-718.
4. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:256-260.
5. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009;360:354-362.

藥物不良反應案例討論—疑似diclofenac引起之Stevens-Johnson syndrome

藥物諮詢室 盧孟珊 藥師

<案例說明>

病人為年齡1歲5個月之男童，過去病史為herpangina with dehydration and gastro-intestinal upset (9705), diaper rash (9803), intussusception, ileal-cecal type status post hydrostatic reduction twice (9803), acute gastroenteritis (9803)等。98年4月因高燒無法進食，家人自行給予diclofenac成分肛門栓劑(12.5 mg/supp)1顆後，出現輕微眼皮腫；後因高燒問題至急診，於急診觀察期間因發燒再度投與Valtafen[®]栓劑(diclofenac 12.5 mg/supp) 0.75顆後出現眼皮腫、結膜發紅、臉部紅疹，急診醫師給予IV Diphenhydramini[®] 30mg inj治療後，臉部紅疹消退，眼皮腫及結膜發紅則持續。因發燒問題未解決安排入院，住院第二日開始出現咽峽炎合併肌躍性抽搐、心跳加快、嗜睡，初步懷疑為腸病毒重症，也無法排除為Kawasaki disease，開始使用IVIg 1g/kg/day治療；因併發症狀持續性出現(結膜侵蝕，口腔潰瘍，嘴唇潰爛，皮膚出現標靶狀水泡病徵，尿道口及肛門口皮膚有水泡及破皮)，陸續會診小兒科、眼科、皮膚科等多方評估，住院診療第四天確診為Stevens-Johnson syndrome，轉入小兒加護病房照護，並給予靜脈投與IVIg 2g/kg/day 三天療程，後續除症狀支持療法外廣效性抗生素改投與Kefadim[®](Ceftazidime 400 mg Q8H IV)，並嚴格控制感染，至狀況穩定可正常餵食後出院持續門診追蹤。

<討論>

史蒂文生-強生症候群 (Stevens-Johnson syndrome, SJS)及毒性表皮壞死溶解症(Toxic epidermal necrolysis, TEN)通常會一起被提及，此皮膚不良反應大部分是由藥物所引起，會產生大型水泡且擴散至整個顏面及身體，另外也會有黏膜發炎及表皮脫落的症狀，SJS 及TEN 差異在於皮膚受影響的程度，一般的定義為表皮脫落範圍大於身體表面積的10%即診斷為SJS，若大於身體表面積的30%則診斷為TEN，若受影響的表面積介於10%~30%則診斷為過渡SJS-TEN (transitional SJS-

TEN)。SJS於國外盛行率據統計約每年每百萬人發生1.2-6件案例¹。

SJS治療原則²：

1. 停止使用任何懷疑藥物。
2. 安排燒傷加護或加護中心照護。
3. 症狀治療準則與嚴重燙傷病人準則相同：保持溫暖環境、維持電解質平衡、避免脫水及預防敗血症和感染。
4. 避免繼續使用corticosteroid類藥品。
5. 若有確認感染或敗血症症狀則以廣效性抗生素治療。
6. Intravenous immunoglobulin (IVIG) 治療原則：
 - a. 1 g/kg/day for 3 days infused over 4 hours if within 48-72 hours of bulla onset.
 - b. IVIG may still be useful if \geq 72 hours since bulla onset, but patient still actively progressing with new lesions.
7. 針對眼部、上呼吸道症狀，或其他病症應會同眼科、ENT等各專科共同處理，制定症狀性療法。
8. 避免磺胺類藥物使用。

雖然SJS發生率很低，然而由文獻得知，NSAIDs中之acetic acid屬於較易引起SJS或是TEN的藥品之一(表一)。衛生署藥物不良反應通報中心最新公佈的97年度ADR最常通報之可疑藥品前10名中(表二)，排名第二的diclofenac在回報統計資料內也有SJS的藥物不良反應。

提醒醫療人員對於使用可能導致SJS之藥物的病人，在臨床照護時若發現類似的徵兆需有警覺性並把握處理時機。

表一、較易引起SJS或TEN之藥物²

藥理分類	藥物名稱
	cotrimoxazole
Other anti-infect. Sulfonamides	sulfasalazine, sulfadiazine, sulfadoxine, sulfafurazole
	allopurinol
	carbamazepine
	lamotrigine
Tetracyclines	minocycline, doxycycline, metacycline
	nevirapine
	pantoprazole
	phenytoin
	phenobarbital
	sertraline
	tramadol

Oxicam-NSAIDs	meloxicam, piroxicam, tenoxicam
Acetic acid NSAIDs	diclofenac, indomethacin, lonazolac, etodolac, aceclofenac, sulindac, keterolac
Macrolides	azithromycin, clarithromycin, erythromycin, pristinamycin, roxithromycin, spiramycin
Quinolones	ciprofloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, norfloxacin, ofloxacin
Cephalosporins	cefalexin, cefapirin, cefatrizine, cefixime, cefonicide, cefotiam, ceftriaxone, cefuroxime
Aminopenicillins	amoxicillin, bacampicillin

表二、行政院衛生署 ADR 最常通報之可疑藥品前 10 名(97 年度)³

懷疑藥品	通報個案數	百分比	主要症狀
Ketorolac	245	3.07%	Rash, Eye swelling, Eyelid oedema, Pruritus, Dyspnoea, Swelling face, Anaphylactic shock, Chest discomfort, Hypersensitivity, Rash generalised
Diclofenac	189	2.37%	Rash, Eye swelling, Eyelid oedema, Pruritus, Urticaria, Swelling face, Stevens-Johnson syndrome , Angioedema, Dyspnoea, Gastrointestinal haemorrhage
Docetaxel	136	1.71%	Febrile neutropenia, Neutropenia, Pyrexia, Diarrhoea, Anaemia, Leukopenia, Pneumonia, Acute myocardial infarction, Haemoptysis, Nausea
Diatrizoic acid	124	1.56%	Rash, Nausea, Urticaria, Vomiting, Flushing, Pruritus, Dizziness, Sneezing, Anaphylactic reaction, Anaphylactic shock
Phenytoin	119	1.49%	Rash, Stevens-Johnson syndrome , Rash generalised, Hepatitis, Toxic skin eruption, Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, Alanine aminotransferase increased, Blister, Dizziness, Drug eruption
Vancomycin	117	1.47%	Rash, Red man syndrome, Renal failure acute, Flushing, Erythema, Nephropathy toxic, Rash generalised, Pruritus, Rash erythematous, Rash morbilliform
Iothalamic acid	104	1.30%	Rash, Vomiting, Urticaria, Pruritus, Nausea, Dyspnoea, Anaphylactic shock, Cough, Sneezing, Throat irritation
Cefazolin	102	1.28%	Rash, Anaphylactic shock, Pruritus, Dyspnoea, Urticaria, Erythema, Rash generalised,

			Angioedema, Drug eruption, Hypersensitivity
Acetylsalicylic acid	101	1.27%	Rash, Eye swelling, Eyelid oedema, Gastrointestinal haemorrhage, Urticaria, Pruritus, Angioedema, Dyspnoea, Oedema peripheral, Anaphylactic reaction
Peginterferon alfa-2a	97	1.22%	Therapeutic response decreased, Alanine aminotransferase increased, Drug ineffective, Anaemia, Fatigue, Pruritus, White blood cell count decreased, Haemoglobin decreased, Liver function test abnormal, Platelet count decreased

<參考資料>

1. French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: our current understanding. Allergol Int. 2006 Mar;55(1):9-16.
2. DynaMed® 線上醫學資料庫，2009 edition，EBSCOhost。
3. 行政院衛生署藥物不良反應通報系統，ADR 資料統計，<http://adr.doh.gov.tw> 2009.10