

三總藥訊

一百年2月號(1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：俞志誠

總編輯：陳智德
編輯：涂祖強、李權芳、秦亞惠、洪乃勻、王筱萍、
簡志豪、葉爵榮

藥品異動資訊.....	p.1
全民健康保險藥品給付規定修正 (100 年 01 月 1 日生效)	p.4
藥物安全資訊：全國藥物不良反應中心公告.....	p.6
含乙醯胺酚 (Acetaminophen) 藥品之用藥安全資訊(1/19)	
含dronedarone 成分抗心律不整藥品之用藥安全資訊(1/19)	
藥物諮詢案例宣導(No.991101-No.991104).....	p.7
用藥安全系列報導_	
老年病人服用H ₂ 阻斷劑cimetidine(Defense®)的適切性探討.....	p.8

藥品異動清單9912~10001

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
1000119	MITOMYCIN-C INJ 2 MG	005MIT01	停止進口	—	—
1000118	LYSODREN TAB 500 MG	005LYS01	停止進口	—	—
1000113	ZOVIRAX OPH OINT 3% 4.5GM	005ZOV02	停止進口	—	—
1000112	PREZISTA FC TAB 300 MG (&)	005PRE23	停產	—	—
1000111	DACOTON TAB 32 MG/325 MG	005DAC02	停產	—	—
1000107	LIBRIUM SC TAB 5 MG	005LIB03	停產	—	—
1000105	INHIBACE TAB 2.5 MG	005INH01	刪除	—	—
1000105	ELMIRON CAP 100MG	005ELM01	刪除	—	—
1000105	TOPISALEN OINT 0.2MG/30MG/GM 15 G	005TOP04	刪除	—	—

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
1000105	LYO-POVIGEN INJ 5ML	005LYO01	刪除	—	—
1000105	SPIRIVA 30 CAP/BOX 18 MCG/CAP	005SPI03	刪除	SPIRIVA RESPIMAT INH SOLN 5 MCG/DOSE 30 DOSE	005SPI04

新進藥品清單(按藥品建檔日期由近至遠排列) 9912~10001

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
TAE SC TAB 5 MG	005TAE01 NC01503100	CHLORDIAZEPOXIDE HCL	焦慮狀態、急性酒精戒斷症候群	1.28	註 1
PARIET EFC TAB 20 MG	005PAR08 B022782100	RABEPRAZOLE SODIUM	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、合併抗生素治療與幽門螺旋桿菌(HELICOBACTER PYLORI)相關的消化性潰瘍、胃食道逆流疾病之治療。	24.90	註 2
ZOLADEX LA DEPOT INJ 10.8 MG	005ZOL03 B0222332D1	GOSERELIN ACEATE	攝護腺癌。	18054.0 0	註 3
SPIRIVA RESPIMAT INH SOLN 5 MCG/DOSE 30 DOSE	005SPI04 B025033161	TIOTROPIUM	慢性阻塞性肺疾(包括慢性支氣管炎及肺氣腫)之維持治療。	1709.00	
LUCKYHEPA CAP 250 MG	005LUC02 A028333100	SILYMARIN(EXSICCATED FRUCTUS CARDUI MARIANUS EXTRACT), NIACINAMIDE (NICOTINAMIDE), THIAMINE HYDROCHLORIDE, RIBOFLAVIN(VIT B2),PYRIDOXINE HCL, CYANOCOBALAMIN(VIT B12), PANTOTHENATE CALCIUM	慢性肝病、肝硬變及脂肪肝之佐藥。	1.58	註 4

備註(健保給付規定及其他):

註 1

因應 005LIB03 LIBRIUM SC TAB 5MG 停產，精神醫學部上簽零購。

註 2

7.1. 消化性潰瘍用藥限制使用規定：

1. 藥品種類：

(1) 制酸懸浮劑：

各廠牌瓶裝、袋裝制酸懸浮劑及袋裝顆粒制酸劑。

(2) 乙型組織胺受體阻斷劑：

各廠牌乙型組織胺受體阻斷劑之口服製劑與針劑。

(3) 氫離子幫浦阻斷劑：

各廠牌氫離子幫浦阻斷劑。

(4) 細胞保護劑：如 gefarnate、carbenoxolone 等。

(5) 其他消化性潰瘍用藥：

Dibismuth trioxide, sucralfate, pirenzepine HCl, gaspin, Caved-S, misoprostol, proglumide 及其他未列入之同類藥品，價格與其相當者比照辦理。

2. 使用規定：

- (1) 使用於治療活動性(active)或癒合中(healing)之消化性潰瘍及逆流性食道炎。(92/10/1)
- (2) 癒痕期(Scar stage)之消化性潰瘍復發預防，其劑量依照醫理減量使用。
- (3) 消化性潰瘍及逆流性食道炎符合洛杉磯食道炎分級表(The Los Angeles Classification of Esophagitis※備註) Grade A 或 Grade B 者，欲使用消化性潰瘍用藥，其使用期間以四個月為限，申報費用時需檢附四個月內有效之上消化道內視鏡檢查或上消化道 X 光攝影報告，其針劑限使用於消化道出血不能口服之病人急性期替代療法。(92/10/1)
- (4) 經上消化道內視鏡檢查，診斷為重度逆流性食道炎，且符合洛杉磯食道炎分級表(The Los Angeles Classification of Esophagitis※備註) Grade C 或 Grade D 者，得經消化系專科醫師之確認後可長期使用消化性潰瘍用藥一年。另外，下列病患得比照辦理：(92/10/1)

I. 胃切除手術縫接處產生之潰瘍

II. 經消化系專科醫師重覆多次(三次以上)上消化道內視鏡檢查確認屬難治癒性之潰瘍。經診斷確定為 Zollinger-Ellison 症候群之病患，得長期使用氫離子幫浦阻斷劑而不受一年之限制。

(5) 需使用 NSAIDs 而曾經上消化道內視鏡或 X 光攝影證實有過潰瘍，得於使用 NSAIDs 期間內，經消化系專科醫師之確認後可使用消化性潰瘍用藥。(92/10/1)

(6) 對於症狀疑似逆流性食道炎之患者，但其上消化道內視鏡檢查無異常，若欲使用消化性潰瘍用藥，則需檢附其他相關檢查(如 24 小時 pH 監測)的結果。(92/10/1)

(7) 消化性潰瘍穿孔病人經手術證實者，且所施手術僅為單純縫合，未作胃酸抑制相關手術者，可檢附手術記錄或病理檢驗報告，申請使用消化性潰瘍用藥，但以四個月內為限，如須繼續使用，仍請檢附胃鏡檢查或上腸胃道 X 光檢查四個月內有效報告影本。(92/10/1)

註 3

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、99/2/1)

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 ≤ 7 歲，男孩 ≤ 8 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 ≤ 153 公分，男 ≤ 165 公分

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

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. 無法忍受其他荷爾蒙製劑(tamoxifen、megestrol 等)，且為停經前婦女有轉移性乳癌者。(99/2/1)

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 4

3.3.1. 肝庇護劑使用規定：(94/07/01)

1. 肝硬化、肝炎患者，限下列情形之一者，得由醫師依肝功能和影像檢查或病理切片檢查確實診斷後，視病情需要處方之。
- (1) HBS(+)及 HCV(+)之病患且 GOT、GPT 值大於（或等於）正常值上限 1 倍以上。
 - (2) 任何原因所引起之肝硬化且 GOT、GPT 值大於（或等於）正常值上限 1 倍以上。
 - (3) HBV(-)及 HCV(-)之病患，GOT、GPT 值大於（或等於）正常值上限 2 倍以上。
2. 肝庇護劑之使用，門診以口服一種為原則；使用於高血氨症（hyperammonemia）之肝庇護劑應檢附氨之異常報告。
3. 使用肝庇護劑應檢附肝功能報告，該報告有效期為三個月，逾期應再複查。
4. 肝功能檢查如檢查結果正常，應停止用藥，在檢查未得結果前，所用藥物以一週為宜。

全民健康保險藥品給付規定修正規定(自 100 年 02 月 1 日生效)

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
<p><u>5.5.1.Gn-RH analogue (如 buserelin ; goserelin ; leuprorelin ; triptorelin ; nafarelin) (92/1/1、93/4/1、95/4/1、98/5/1、99/2/1、99/10/1、100/2/1)</u></p> <p>1. <u>2.(1)2.(2)2.(4)與原文相同以下省略</u></p> <p>2. <u>(3)停經前(或更年期前)之早期乳癌，且須完全符合以下六點：(100/2/1)</u></p> <ol style="list-style-type: none"> I. <u>與 tamoxifen 合併使用，作為手術後取代化學治療之輔助療法。</u> II. <u>荷爾蒙接受體為強陽性：ER/PR 為 2+ 或 3+。</u> III. <u>III.Her-2 Fish 檢測為陰性或 IHC 為 1+。</u> 1. <u>IV. 淋巴結轉移數目須 ≤ 3 個。</u> 2. <u>V. 使用期限：goserelin 使用 3 年，tamoxifen 使用 5 年。</u> 3. <u>VI. 須事前審查，並於申請時說明無法接受化學治療之原因。</u> 	<p>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、98/5/1、99/2/1、99/10/1)</p>

第 8 章 免疫製劑 Immunologic agents

修正後給付規定	原給付規定
<p><u>8.2.9. Thalidomide (如 Thado) (100/2/1)</u></p> <p>1. <u>用於中度至重度癩瘋性結節性紅斑(ERYTHEMA NODOSUM LEPROSUM, ENL)出現皮膚徵兆之急性期治療。</u></p> <p>2. <u>可持續用於預防及抑制 ENL 皮膚徵兆復發。</u></p> <p>3. <u>不可單獨用於治療發生中度至重度神經炎之 ENL。</u></p> <p>4. <u>需事前審查核准後使用。</u></p>	<p>8.2.9. 無</p>

第 9 章 抗癌瘤藥物 Antineoplastics drugs

修正後給付規定	原給付規定
<p>9.22.Imatinib (如 Glivec)：(91/5/1、93/7/1、97/8/1、99/6/1、<u>100/2/1</u>)限用於</p> <ol style="list-style-type: none"> 治療正值急性轉化期 (blast crisis)、加速期或經 ALPHA-干擾素治療無效之慢性期的慢性骨髓性白血病 (CML) 患者使用。 用於治療初期診斷為慢性骨髓性白血病 (CML) 的病人。 <u>惡性胃腸道基質瘤(GIST)：</u> <ol style="list-style-type: none"> <u>(1)治療成年人無法手術切除或轉移的惡性胃腸道基質瘤。</u> <u>(2)作為GIST切除術之術後輔助治療，惟腸胃道基質瘤須大於等於 6 公分且使用期間為一年，須事前審查核准後使用。(100/2/1)</u> 治療初診斷為費城染色體陽性急性淋巴性白血病 (Ph+ ALL)且併用化療之成年人。(99/6/1) 未曾使用 imatinib 治療之成人復發性或難治性費城染色體陽性急性淋巴性白血病(Ph+ ALL)之單一療法。(99/6/1) 下列適應症患者必須在第一線的藥物如 hydroxyurea;corticosteroid 等無效後，經事前審查核准才可使用，且每 6 個月需重新申請審查。(99/6/1) <ol style="list-style-type: none"> 治療患有與血小板衍生生長因子受體 (PDGFR)基因重組相關之骨髓發育不全症候群(MDS)/骨髓增生性疾病(MPD)之成人。 治療嗜伊紅性白血球增加症候群(HES)與/或慢性嗜伊紅性白血病(CEL)且有血小板衍生生長因子受體 (PDGFR)基因重組之成人患者，且存在器官侵犯證據者。 治療患有無法手術切除、復發性或轉移性且有血小板衍生生長因子受體(PDGFR)基因重組之隆突性皮膚纖維肉瘤(DFSP)之成人患者。(99/6/1) 	<p>9.22. Imatinib (如 Glivec)：(91/5/1、93/7/1、97/8/1、99/6/1、99/7/1)限用於</p> <ol style="list-style-type: none"> 治療正值急性轉化期 (blast crisis)、加速期或經 ALPHA-干擾素治療無效之慢性期的慢性骨髓性白血病 (CML) 患者使用。 用於治療初期診斷為慢性骨髓性白血病 (CML) 的病人。 <u>治療成年人無法手術切除或轉移的惡性胃腸道基質瘤。</u> 治療初診斷為費城染色體陽性急性淋巴性白血病 (Ph+ ALL)且併用化療之成年人。(99/6/1) 未曾使用 imatinib 治療之成人復發性或難治性費城染色體陽性急性淋巴性白血病(Ph+ ALL)之單一療法。(99/6/1) 下列適應症患者必須在第一線的藥物如 hydroxyurea;corticosteroid 等無效後，經事前審查核准才可使用，且每 6 個月需重新申請審查。(99/6/1) <ol style="list-style-type: none"> 治療患有與血小板衍生生長因子受體 (PDGFR)基因重組相關之骨髓發育不全症候群(MDS)/骨髓增生性疾病(MPD)之成人。 治療嗜伊紅性白血球增加症候群(HES)與/或慢性嗜伊紅性白血病(CEL)且有血小板衍生生長因子受體(PDGFR)基因重組之成人患者，且存在器官侵犯證據者。 治療患有無法手術切除、復發性或轉移性且有血小板衍生生長因子受體(PDGFR)基因重組之隆突性皮膚纖維肉瘤(DFSP)之成人患者。(99/6/1)
<p><u>9.35. carmustine植入劑 (如Gliadel Wafer)：(100/2/1)附表八之四</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <u>1. 作為復發性多形神經膠母細胞瘤病人的手術輔助，且不得與 temozolomide 併用。</u> <u>2. 需經事前審查核准後使用。</u> 	<p>9.35.無</p>
<p><u>9.36. Everolimus (如 Afinitor)：(100/2/1) 附表九之九</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <u>1.治療使用 sunitinib或sorafenib治療失敗之晚期腎細胞癌病患。</u> <u>2.需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 3 個月為限，送審時需檢送影像資料，每 3 個月評估一次。</u> 	<p>9.36. 無</p>

第 14 章眼科製劑 Ophthalmic preparations

更正後文字	原列文字
14.9 其他 Miscellaneous 14.9.2 Ranibizumab(如 Lucentis 10mg/mL solution for injection) (100/1/1) 1.限用於血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變(AMD)。 2.限眼科專科醫師使用。 3.限病眼最佳矯正視力於 0.05~0.5 之間。 4.須經事前審查核准後使用，申請時需檢附一個月內有效之 fluorescein angiography (FAG)，Optical coherence tomography (OCT)，矯正視力及眼底彩色照片。若有需要排除多足型脈絡膜血管病變型黃斑部病變 (polypoidal choroidal vasculopathy, PCV) 之疑慮時，須執行並於申請時檢附 indocyanone green angiography (ICG)。 5.限定每眼每年使用不得超過 3 次，使用期限為 2 年。 6.必須排除下列情況： (1) 已產生黃斑部結痂者。 (2) 血管新生型 AMD 進展至視網膜下纖維化或 advanced geographic atrophy 者反應不佳。 (3) 經確認為多足型脈絡膜血管病變型黃斑部病變 (PCV)。 (4) 高度近視(高於八百度)，類血管狀破裂症(angiod streaks)，或其他非 AMD 所造成視網膜中央窩 (fovea) 下之脈絡膜新生血管 (Choroidal neovascularization；CNV)。	14.9 其他 Miscellaneous 14.9.2 Ranibizumab(如 Lucentis 10mg/mL solution for injection) (100/1/1) 1.限用於限用於血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變(AMD)。 2.限眼科專科醫師使用。 3.限病眼最佳矯正視力於 0.05~0.5 之間。 4.須經事前審查核准後使用，申請時需檢附一個月內有效之 fluorescein angiography (FAG)，Optical coherence tomography (OCT)，矯正視力及眼底彩色照片。若有需要排除多足型脈絡膜血管病變型黃斑部病變 (polypoidal choroidal vasculopathy, PCV) 之疑慮時，須執行並於申請時檢附 indocyanone green angiography (ICG)。 5.限定每眼每年使用不得超過 3 次，使用期限為 2 年。 6.必須排除下列情況： (1)已產生黃斑部結痂者。 (2)血管新生型 AMD 進展至視網膜下纖維化或 advanced geographic atrophy 者反應不佳。 (3)經確認為多足型脈絡膜血管病變型黃斑部病變 (PCV)。 (4)高度近視(高於八百度)，類血管狀破裂症(angiod streaks)，或其他非 AMD 所造成視網膜中央窩 (fovea) 下之脈絡膜新生血管 (Choroidal neovascularization；CNV)。

備註：藍色劃線部份為新修訂之規定。

藥物安全資訊—全國藥物不良反應中心公告

1.臺灣食品藥物管理局說明含乙醯胺酚 (acetaminophen) 複方藥品之安全資訊(1/19)

美國FDA 於100 年1月13日發布有關含乙醯胺酚 (Acetaminophen) 處方藥品之安全管理措施，特別針對乙醯胺酚與鴉片類成分 (如 codeine、hydrocodone、oxycodone) 之複方藥品。為有效降低乙醯胺酚藥品過量使用導致嚴重肝臟傷害或過敏反應之風險，美國FDA 要求該等藥品，將乙醯胺酚成分之最大單位劑量降低為325mg，同時於藥品仿單以「加框警語」說明該藥品可能引起嚴重肝臟傷害之風險；「警語」加刊有關該藥品可能引起過敏反應之內容。

經查，衛生署核准含乙醯胺酚與鴉片類成分複方藥品，主要作為鎮痛及緩解感冒之醫療用途，產品包含乙醯胺酚與codeine 成分之複方製劑有40 張，其中核准乙醯胺酚之最大單位劑量為300mg；乙醯胺酚與tramadol 成分之複方製劑許可證有2 張，其中核准乙醯胺酚之最大單位劑量為325mg。此外，藥品仿單「警語」亦已刊載「Acetaminophen 可能造成肝傷害」；「副作用」已刊載「偶有過敏反應」、「在長期服用大劑量會起肝毒性」等相關

內容。

2. 臺灣食品藥物管理局說明含 dronedarone 成分抗心律不整藥品之用藥安全資訊(1/19)

美國FDA 於1月14日發布有關含dronedarone 成分藥品之用藥安全資訊，依據美國藥品不良反應通報資料，發現疑似使用含該成分藥品導致罕見嚴重肝臟傷害之不良反應案件，因此要求該藥品仿單加刊相關警語與副作用，同時將持續追蹤該藥品之安全性。經查，衛生署核准含dronedarone 成分藥品許可證有1 張，中文品名為「脈泰克膜衣錠」，作為治療心律不整之用途，為99年6月核准之新藥，健保尚未給付，國內目前約1百多人使用該藥品。另查我國藥物不良反應通報資料，尚無疑似使用含該成分藥品導致不良反應之案件。

該藥品許可證持有廠商已向衛生署食品藥物管理局說明，將依美國FDA 仿單修訂內容，進行仿單內容更新。衛生署食品藥物管理局將同時請醫療院所加強監控該藥品不良反應情形，並提醒正在使用該藥品之病患，勿擅自停藥，若有疑慮應立即詢問主治醫生。

本院醫護人員藥物諮詢案例宣導

♠ CASE No.991201—(醫師提問)

Q：CORDARONE 150MG 3ML INJ 為何在 D5W 較安定？D5W 是否為高張溶液？
CORDARONE 150MG 3ML INJ 通常是以 D5W 稀釋，那如果用 NS 稀釋會如何？

A：amiodarone 經稀釋後可能會有沉澱物產生，忌稀釋於鹼性溶液中，可選擇 D5W(pH=3.5~6.5)進行稀釋，然稀釋濃度不可低於 0.6 mg/mL。

以 NS(pH=4.5 to 7.0)稀釋會產生沉澱，這樣的沉澱物進入血液中會可能會產生靜脈炎。

♠ CASE No.991202—(護理人員提問)

Q：PGE-1 給藥時是否要避光使用？是否連絡藥廠，提供相關文獻，證明不需避光？

(因為家屬堅持之前在其他醫院有避光)

A：詢問廠商，PGE-1 經 NS 或 5%稀釋後，在室溫及室內光下，開始至第 4 小時及第 24 小時內藥液的外觀、pH 值及含量變化如下表。

稀釋液	試驗項目	開始	第 4 小時	第 24 小時
NS	外觀	無色澄明	沒有變化	沒有變化
	pH	6.38	6.49	6.44
	定量(%)	100	99	98
5%葡萄糖水	外觀	無色澄明	沒有變化	沒有變化
	pH	5.71	5.47	5.40
	定量(%)	100	95	92

根據中華藥典第六版 ALPROSTADIL INJ 定量檢測，合格標誌含量為 90.0~115.0%，故 PGE-1 經稀釋後於 24 小時內使用(含輸注完畢)，可不需避光投予。

♠ CASE No.991203—(護理人員提問)

Q：HUMAN ALBUMIN 25% 50ML(BUMINATE)和 BISEKO 5% 50 MLINJ 有什麼差別？

A：ALBUMIN 是一重大的血球容積擴張物質，負責血漿內 70-80%的膠體 oncotic pressure，這是一種將血管內水分抓住的力量，這種力量主要由血管內蛋白質，特別是白蛋白來決定，當血管內蛋白質愈低時，水分愈容易往間質組織滲透。5%與 25% albumin 的主要差異如下表：

Albumin 來源	Oncotic pressure	組織間系的液體進入血液中的體積 /輸注量之體積
人類血漿(參照組)	1	1:1
5% albumin	1 倍	1:1
25% albumin	5 倍	3.5:1

用藥安全系列報導—老年病人服用H₂阻斷劑cimetidine(Defense®)的 適切性探討

文/藥品資訊組 簡志豪藥師

前言

在台灣的用藥史上，『胃藥』在台灣的病友心中一直佔有一席之地，尤其是在年長的病人其地位更是屹立不搖。醫師面對廣大『胃不好』的病人，往往無法拒絕地加開額外的制酸劑。但是隨著 antacids 類的制酸劑在健保上除名了以後，醫師也面臨了應該讓病人使用什麼『胃藥』才好的抉擇？自付藥費病人是否無法接受？由於消化性潰瘍用藥於健保給付規定內的備註說明：「醫療院所使用單價新台幣四元(含)以下之消化性潰瘍用藥時，得由醫師視病情決定是否需要上消化道內視鏡檢查。」。於是，沒有健保給付的制酸劑在本院取而代之的就是高 C/P 值的胃藥：H₂ blockers，而本院使用的口服 H₂ blockers 及其健保給付價分別如下：cimetidine(Defense®，1.5 元)、ranitidine(Vesyca®，2.89 元)、famotidine(Gaster D®，3.96 元)，其中又以 Defense® tab 300mg(cimetidine) 的價格最低，因此也成為醫師的首選「胃藥」。除了藥費，加上健保規定與病人對胃鏡的排斥等考量下，許多處方改成開立 cimetidine 來醫病及醫心，卻可能增加交互作用及藥物本身的副作用的發生，尤其是在生理功能日趨退化的老年人身上，交互作用與副作用對老人的影響更形加劇。

已知 cimetidine 的交互作用與副作用表現的原因有：

1) 抑制某些肝臟代謝酵素功能，減少肝臟的血流，進而影響其他藥物的血中濃度。

- 2) 提高胃部的pH值，造成某些藥物吸收改變。
- 3) 高劑量時有抗雄性素的作用。
- 4) 具抗膽鹼副作用。

在2010年南投縣的一項獨居老人用藥的訪視專案統計資料顯示，65歲以上的老年病人平均用藥種類超過五種者有67%、用藥超過十種者有28%^[1]，因使用藥物種類多，更容易產生藥物交互作用問題。而老年病人又常因看錯服藥指示、服錯劑量、自行的額外加服藥劑等情形，可能更加強了老年人所使用藥物的副作用或交互作用表現，這些因素是否增加cimetidine使用於老年人的風險，以及老年人使用cimetidine的適當性，是本文要探討的重點。

Cimetidine的藥物交互作用與抗膽鹼副作用

已知所有的H₂ blockers皆會提高胃部的pH值，造成某些藥物吸收改變。且已知僅有cimetidine具有抗雄性素的作用，所以將只針對cimetidine對其他藥物在代謝上的影響及其對老人影響較大的抗膽鹼副作用的問題討論。

1.在抑制肝臟代謝酵素方面：

Cimetidine 會抑制肝臟 cytochrome P450 酵素系統之 isozymes 包括 CYP1A2 (moderate), CYP2C9 (weak), CYP2C19 (moderate), CYP2D6 (moderate), CYP2E1 (weak), CYP3A4 (moderate)，而抑制使用這些 isozymes 代謝的其他藥物的代謝，進而增加了其他藥物的血中濃度或減少了藥物活性代謝物的血中濃度，部分的藥物會因此加強了藥物的主要作用與副作用。以下是與 cimetidine 有交互作用的常見藥物一覽表，及藥物資料庫建議的處置。（不含胃部 pH 值改變引起的交互作用）：

Lexi-Comp 交互作用分級 / 建議	受影響藥物(本院品項)	被抑制酵素或部位	結果	建議處置
X/ 避免併用	Clopidogrel * (Plavix®; Thrombifree®)	CYP2C19	抑制代謝，造成活性代謝物的血中濃度減少。	避免併用 CYP2C19 抑制劑；如果必須使用潰瘍治療用藥，選用其他的 H ₂ -blocker
	Epirubicin(Pharmorubicin®)	原因不明	會增加 epirubicin 血中濃度。	在使用 epirubicin 的前、後期間，避免使用 cimetidine。
D/考慮改變治療方式	Amiodarone(Cordarone®)	CYP3A4	減少代謝，增加血中濃度。	在 Amiodarone 治療期間，考慮不使用 cimetidine 治療，可改用其他藥物治療；若真的無法避免，則應於併用開始、結束、減量或增量時，監測 amiodarone 的濃度或療效。
	Hydantoins (eg: Dilantin®)	CYP2C19	減少代謝，增加血中濃度。	選用其他的 H ₂ blockers
	Bromazepam (Lexotan®)	CYP1A2	減少代謝，增加血中濃度。	選用其他的 H ₂ blockers
	Calcium Channel Blockers (不包括 amlodipine; nicardipine)	CYP3A4	減少代謝，增加血中濃度。	選用其他的 H ₂ blockers
	Clozapine (Clozaril®)	CYP1A2	減少代謝，增加血中濃度。	選用其他的 H ₂ blockers

	Colchicine	CYP3A4	減少代謝，增加血中濃度。	選用其他的 H ₂ blockers 或 Colchicine 減量： 痛風發作：1.2 mg × 1 dose; 下一個劑量要 3 天以後再給。 Familial Mediterranean fever：每日小於 1.2 mg
	Everolimus (Certican®)	CYP3A4	減少代謝，增加血中濃度。	選用其他的 H ₂ blockers
	Fentanyl	CYP3A4	減少代謝，增加血中濃度。	選用其他的 H ₂ blockers
	Metformin *	腎小管	減少腎小管的排除 18.7~48.2%，增加血中濃度，程度視個人 organic cation transporter 2 genotype 基因型表現。	選用其他的 H ₂ blockers
	SSRIs	CYP isoenzymes	減少代謝，增加血中濃度	選用其他的 H ₂ -blocker
	Tamoxifen (Nolvadex®)	CYP2D6	減少代謝，增加血中濃度	選用其他的 H ₂ -blocker
	Theophylline * derivatives	CYP isoenzymes	減少代謝，增加血中濃度	選用其他的 H ₂ -blocker
	Warfarin (Orfarin®, Cofarin®)	hydroxylation	減少代謝，增加血中濃度	改用 famotidine (Micromedex 建議)；ranitidine 也有相同交互作用。
C/ 監測觀察療效	Benzodiazepines (metabolized by oxidation)	CYP3A4	減少代謝，增加血中濃度	在 cimetidine 開始併用、增減量時觀察 Benzodiazepines 毒性反應。
	Carbamazepine (Tegretol®)	不明	初期增加血中濃度，併用約一週內，carbamazepine 的血中濃度就會回復正常。	觀察 Carbamazepine 的毒性反應；尤其是初期併用的時候。
	Carmustine * (BiCNU®)	不明	增加血中濃度	在 cimetidine 增減量時觀察 carmustine 的毒性反應。
	Carvedilol (Dilatrend®)	CYP isoenzymes	減少代謝，增加血中濃度	在 cimetidine 增減量時觀察 Carvedilol 的療效。
	Codeine	CYP2D6	減少代謝，減少活性代謝物的血中濃度，降低療效	觀察療效。
	Pentoxifylline (Trental®)	不明	可能是減少肝臟代謝，增加血中濃度	觀察病人因 Pentoxifylline 所產生的副作用，如頭痛
	Pramipexole (Mirapex®)	腎小管	減少腎小管的排除，增加血中濃度	觀察因 Pramipexole 所產生的副作用
	Propafenone (Rytmonorm®)	不明	可能是抑制代謝，增加血中濃度	觀察因 Propafenone 所產生的副作用
	Sulfonylureas	不明	可能減少肝代謝及減少腎分泌，增加血中濃度	觀察因 Sulfonylureas 所產生的低血糖副作用；資料有限，但不排除 ranitidine 也有相同交互作用。
	Tramadol	CYP2D6	減少代謝，減少活性代謝物的血中濃度，降低療效	觀察療效。
	Tri-Cyclic Antidepressants	CYP isoenzymes	減少代謝，增加血中濃度	選用其他的 H ₂ blockers，並觀察因 Tri-cyclic antidepressants 所產生的副作用

*

資料來源：^[2] Lexi-Comp Online™ Interaction Lookup，：為 MICROMEDEX 中交互作用 Severity 為 Major

在一篇針對護理之家及失智照護中心處方開立的品質文章中^[3]提到，在 3705 個住民中，平均年齡 85 歲、72% 女性、用藥數平均 10.3 筆的情況下，屬 potential class C 的交互作用有

41%，potential class D 則有 8%（文中所提到的 class C：drug combinations that may require dose adjustment，相當於 Lexi-Comp 的 risk rating D；class D：drug combinations should be avoided，相當於 Lexi-Comp 的 risk rating X。）；在該研究中老年病人的治療上，竟有高達 49% 的重要交互作用，可見得這些交互作用在年長病人的盛行率之高。而其中有高達 80% 以上的人都在服用精神用藥 (psychotropic drugs)，而 cimetidine 在代謝上的藥物交互作用，精神用藥也佔了大多數。

多數的精神用藥可能經由多個 CYP 酵素來代謝，而這些酵素有可能都被 cimetidine 所抑制，而讓這些藥品的血中濃度升高，副作用也可能更大。如：imipramine, moclobemide, mirtazapine, venlafaxin 等等。相對於 cimetidine，ranitidine 為較弱的 CYP1A2、2D6 的抑制劑^{[4][5]}，幾乎沒有因抑制 CYP 酵素而產生臨床上有意義的交互作用；而另一個 H₂ blocker famotidine^{[6][7]}則不改變肝臟血流，不影響肝臟氧化代謝（hepatic mixed function oxidase system），使用於老年病人，應可避免不少藥物交互作用。

2. Cimetidine 的抗膽鹼副作用 (Anticholinergic side effects)：

藥物常見的抗膽鹼作用有口乾、視力模糊、便秘、尿滯留、排尿困難、心跳加快、減少流汗、頭暈、頭昏眼花、跌倒、意識不清、譫妄、記憶受損、認知受損，而老年人族群更是容易產生中樞神經藥物副作用。Cimetidine、ranitidine 曾有胡言亂語、意識不清及譫妄等 ADR 的報導^{[8][9]}。在齧齒動物的前腦及紋狀體以 radioreceptor assay 測量藥物抗膽鹼活性的研究上 cimetidine 和 ranitidine 皆呈現具有少量的抗膽鹼作用^[10]，而 famotidine 則沒有抗膽鹼作用。由此結果推論，在容易產生中樞神經藥物副作用的老年病人，famotidine 可以提供較安全地使用。綜合上述藥物交互作用及 cimetidine 抗膽鹼副作用的資訊，可以說明 Beers criteria^[11] 為何將 cimetidine 列為不適合使用於老年病人的藥物之一。

H₂ blockers 的療效比較

本院現有三種 H₂-blockers 到底哪一種比較適合開立給病人？在 Micromedex DRUGDEX® Evaluations^[12] 查詢 cimetidine 的藥物比較中可以發現，在治療胃酸異常分泌 Evidence-based detailed drug information 的一項研究報告中，famotidine 40 mg 的夜間抑酸作用相當於 ranitidine 300 mg，在這個實驗中分別以 cimetidine 800 mg、ranitidine 300 mg、famotidine 40 mg 在夜間 7 點時給藥，從晚上 11 點到次日早上 7 點，分別得到 85%、95.3%、94.9% 的夜間胃酸的分泌下降，而隨後從早上 8 點到晚上 8 點分別可以繼續再下降 10.1%、55%、32% 的胃酸分泌。此研究最後的結論得到，在統計學上，ranitidine 優於 cimetidine，而 famotidine 與 cimetidine 的療效，在統計學上則沒有差異。

在十二指腸潰瘍的治療上，famotidine 40mg hs 和 cimetidine 800mg hs 則是療效相當，而在整理過的資料中，也提到了在預防上，cimetidine、ranitidine、famotidine 並沒有顯著差異，都可以大幅減少十二指腸復發率，由 70-75% 降低至 30% 以下。

在治療胃潰瘍上，famotidine 40mg hs 和 cimetidine 400mg bid 相當，在四週的療程，治癒率分別可以達 56% 和 47%，而八週的療程更分別有 89% 和 80% 的治癒率；而 famotidine 20mg bid 和 cimetidine 200mg qid 的治療的結果也差不多。

H₂ blockers 與食物、酒精、檢驗、懷孕及授乳之關係

食物對此三個藥物並無影響^{[13][14][15][16]}，通常建議服用的方式如下：

藥物	併用食物的建議 (Patient Drug Information) ^{[14][15][16]}
cimetidine	隨餐服用
famotidine	可隨餐或不隨餐服用；若有胃部不適，請隨餐服用。
ranitidine	可隨餐或不隨餐服用；若有胃部不適，請隨餐服用。

在酒精方面：cimetidine 和 ranitidine 皆可能增加酒精對身體的作用，通常建議病人在服藥治療期間避免酒精飲料。

在檢驗上的干擾，cimetidine 雖然有報導過會干擾 Hemocult® 潛血試紙的反應，不過只要依照廠商的指示下使用，並不會有不正確的結果出現；而 ranitidine 則是會產生偽陰性的 C-13 urea breath test，而誤以為幽門螺旋桿菌已經治療好了。所以在使用 ranitidine 的病人身上不建議使用此種檢查方式，以避免誤判而導致治療失敗。

另外，在 FDA 懷孕分級上，這三種藥物都是 B 級；哺乳的女性則是不建議使用 famotidine 及 ranitidine，cimetidine 則相對是較安全的 (the American Academy of Pediatrics: cimetidine is compatible with breast-feeding.)

結論

綜合前述，可以得知在胃酸異常分泌、十二指腸潰瘍、胃潰瘍的治療上這三種口服 H₂ blockers 皆有一定程度以上的療效。而其中在胃酸異常分泌的抑制上，ranitidine 則顯著優於 cimetidine 和 famotidine。考慮到 cimetidine 的藥物交互作用影響甚多，在老年族群的相關治療選擇上，避免使用 cimetidine 應該是一種較好的處理方式。對於沒有使用 warfarin、sulfonylureas 且非認知障礙高風險易受抗膽鹼副作用影響的病人，加上藥費的考量 (Vesycar® tab 150mg 與 Gaster D® tab 20mg 每日藥費分別為 5.78 元及 7.92 元)，ranitidine 應該是一個優於 cimetidine 的選擇。但是考慮到療效上的實證，非證實有胃酸異常分泌、十二指腸潰瘍或胃潰瘍等適應症疾病的病人，仍並不建議在其他的治療用藥外多開立不必要的抑制胃酸分泌藥物，以免產生不必要的交互作用，尤其是在多重用藥可能性極高易產生交互作用的老年族群。

參考資料：

1. 陳素蜜，陳俊宏，賴慧貞，林克成。獨居老人用藥安全訪視成果專案報告。中南盟臨床專刊 2010;3:2
2. Lexi-Comp Online™ : cimetidine interacting categories : Available from : <http://www.uptodate.com/crslq/interact/frameset.jsp>
3. Jonny Olsson, Asa Bergman, Anders Carlsten, Thimothy Oke, Cecilia Bernsten, Ingird K, et dl. Quality of Drug Prescribing in Elderly People in Nursing Homes and Special Care Units for Dementia. Clin Drug investig 2010;30 (5): 289-300
4. Accesspharmacy : drug monographs : cimetidine - interactions : Available from :

- <http://www.accesspharmacy.com/drugContent.aspx?mid=5902§ion=6>
5. Accesspharmacy : drug monographs : ranitidine – interactions : Available from :
<http://www.accesspharmacy.com/drugContent.aspx?mid=6898§ion=6>
 6. Accesspharmacy : drug monographs : famotidine – interactions : Available from :
<http://www.accesspharmacy.com/drugContent.aspx?mid=6179§ion=6>
 7. Healthcare Series From Thomson Micromedex 2.0 : DRUGDEX® Evaluations : famotidine Available from :
http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/34C993/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/952F1D/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DisplayDrugdexDocument?docId=222840&contentSetId=100&title=Famotidine&servicesTitle=Famotidine#2.3.3
 8. Prasad S. Nishtala, Romano A. Fois, Andrew J. McLachlan, J. Simon Bell, Patrick J. Kelly and Timothy F. Chen. Anticholinergic Activity of Commonly Prescribed Medications and Neuropsychiatric Adverse Events in Older People. *J Clin Pharmacol* 2009 49: 1176
 9. Iacopo Cancelli , Massimiliano Beltrame , Gian Luigi Gigli, Mariarosaria Valente. Drugs with anticholinergic properties: cognitive and neuropsychiatric side-effects in elderly patients. *Neurol Sci* (2009) 30:87–92
 10. Marci L. Chew, Benoit H. Mulsant, Bruce G. Pollock, Mark E. Lehman, Andrew Greenspan, Ramy A. Mahmoud, et dl. Anticholinergic Activity of 107 Medications Commonly Used by Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 56:1333–1341, 2008.
 11. Donna M. Fick, James W. cooper, William E. Wade, Jennifer L. Waller, Ross Maclean, Mark H. Beers. Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Arch Intern Med.* 2003;163:2716-2724
 12. Healthcare Series From Thomson Micromedex 2.0 : DRUGDEX® Evaluations : cimetidine Available from :
http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/CCCEA8/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/1649D8/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DisplayDrugdexDocument?docId=124082&contentSetId=100&title=Cimetidine&servicesTitle=Cimetidine#4.6.O
 13. Healthcare Series From Thomson Micromedex 2.0 : Drug Interaction Results : cimetidine, famotidine, ranitidine : Available from :
<http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResults>
 14. UpToDate online 18.3 : cimetidine : patient drug information. Available from :
http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=pat_drug/44637&selectedTitle=3%7E127&source=search_result
 15. UpToDate online 18.3 : ranitidine : patient drug information. Available from :
http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=pat_drug/168007&selectedTitle=3%7E111&source=search_result
 16. UpToDate online 18.3 : famotidine : patient drug information. Available from :
http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=pat_drug/81591&selectedTitle=3%7E51&source=search_result