

三總藥訊

一百零一年十二月號

TSGH Pharmacy Newsletter

中華民國 75 年 12 月 創刊

三軍總醫院藥事審議會 發行

(76) 國報字第〇〇一號

發行人：孫光煥
主 編：俞志誠

總編輯：黃旭山
編輯群：李權芳、李宜勳、秦亞惠、洪乃勻
王筱萍、簡志豪、葉爵榮

本院近期藥品異動資訊(10110~10111)	p.1
全民健康保險藥品給付規定修正 (101 年 12 月 01 日生效)	p.5
專題：N-acetylcysteine 與預防顯影劑引起之腎病變	p.10

本院近期藥品異動新增資訊 10110~10111

藥品異動清單 10110~10111

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
1011113	AVANDIA FC TAB 4 MG	005AVA01	刪除	—	—
1011112	STILBESTROL EC TAB 1 MG	005STI03	停產	—	—
1011109	FLUVIRIN INJ 0.5 ML (1 DOSE/SYRINGE)	005FLU31	停止供貨	—	—

新進藥品清單(按藥品建檔日期由近至遠排列) 10110~10111

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
HYPERTET S/D INJ 250 U (TETANUS HUMAN IMMUNE GLOBULIN) 破傷風預防注射劑	005HYP01 K000461265	GAMMAGLOBULIN	預防破傷風。	1440.00	註 1
MENOMUNE-A/C/Y/W-135 INJ 0.5 ML (CDC-自費) 流行性腦脊髓膜炎疫苗	005MEN08	MENINGOCOCCAL POLYSACCHARIDE VACCINE, GROUPS A,C,Y AND W-135	國內無藥證 (流行性腦脊髓膜炎疫苗)	—	註 2

XGEVA INJ 70 MG/ML 1.7 ML 癌骨瓦注射液	005XGE01 衛署菌疫輸字第 000924 號	DENOSUMAB	XGEVA 適用於預防後期惡性腫瘤已擴散至骨骼的患者發生骨骼相關事件。	—	註 3
NOOPOL INJ 200 MG/ML 10 ML 腦寶注射液	005NOO05 A011420229	PIRACETAM	對腦血管障礙及老化所引起之智力障礙可能有效。	41.80	註 4
ACTOSMET TAB 15MG/850MG 愛妥蜜 15/850 毫克錠劑	005ACT08 B024839100	METFORMIN HCL; PIOGLITAZONE HCL	適用於配合飲食和運動，以改善下列第二型糖尿病患者的血糖控制：已在接受 pioglitazone 和 metformin 合併治療者，或僅使用 metformin 但控制不佳者。	19.00	
KEPPRA INJ 100 MG/ML 5 ML 優閒濃縮輸注液 100 毫克/毫升	005KEP03 B025316221	LEVETIRACETAM	暫時不宜或無法口服抗癲癇藥物治療之下列癲癇患者：十六歲以上病患之局部癲癇發作(併有或不併有次發性全身發作)之單獨治療。四歲以上孩童或成人病患之局部癲癇發作(併有或不併有次發性全身發作)，十二歲以上青少年與成人病患之肌抽躍性癲癇發作，以及十六歲以上青少年與成人患有體質性泛發性癲癇的原發性泛發性強直陣攣發作之輔助治療。	462.00	註 5
VICTOZA INJ 6 MG/ML 3 ML 胰妥善注射液	005VIC01 K000914216	LIRAGLUTIDE	第 2 型糖尿病。當患者已接受 metformin 或 sulphonylurea 單一治療至最大可忍受劑量仍未達理想血糖控制時，與 metformin 或 sulphonylurea 併用；或當患者已接受 metformin 加上 sulphonylurea 或 metformin 加上 thiazolidinedione 兩種藥物治療仍未達理想血糖控制時，與 metformin 加上 sulphonylurea 或 metformin 加上 thiazolidinedione 併用。	1911.00	註 6
OXYBUPRO EYE DROPS 0.05% 5 ML 益視明眼藥水 0.05%	005OXY06 AC48440421	OXYBUPROCAINE HCL	分泌性流淚症。	19.80	註 7
PRADAXA CAP 150 MG 普栓達膠囊 150 毫克	005PRA04 B025458100	DABIGATRAN ETEXILATE MESILATE	預防非瓣膜性心房纖維顫動病患發生中風與全身性栓塞。	58.00	註 8
INNOMUSTINE INJ 100 MG (&) 普癌汰 乾粉靜脈注射劑	005INN02 B025401255	BENDAMUSTINE HYDROCHLORIDE	1. Binet 分類 stage B 及 C 之慢性淋巴球白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL)。 2. 曾接受至少一種化療之和緩性非何杰金氏淋巴瘤，六個月內曾以 rituximab 治療失敗之單一治療。	11886.00	註 9
NEUPRO TRANSDERMAL PATCH 6MG/24H 紐普洛穿皮貼片劑 6 毫克/24 小時	005NEU12 B024935323	ROTIGOTINE	原發性帕金森氏症。	129.00	註 10

備註(健保給付規定及其他說明)：**註 1**

上簽零購藥品。

註 2

CDC 提供的自費藥品。

註 3

上簽零購自費藥品。

註 4

上簽零購藥品。

2.8. 其他 Miscellaneous

2.8.1. 腦循環改善劑、腦代謝改善劑及血球流變改善劑：(87/4/1)

因治療上需要使用腦循環改善劑或腦代謝改善劑或血球流變改善劑時，最多使用一類，且須檢附相關之紀錄或報告，並於病歷上詳細記載。

註 5

上簽零購藥品。

1. 1.3. 神經藥物 Neurologic drugs

2. 1.3.2. 抗癲癇劑 Antiepileptic drugs

3. 1.3.2.4. Levetiracetam (101/6/1)

4. 1. 一般錠劑膠囊劑 (如 Keppra Film-Coated Tablets)：(97/1/1、101/6/1)

5. (1) 限用於其他抗癲癇藥物無法有效控制之局部癲癇發作之輔助性治療 (add on therapy) 或作為第二線之單一藥物治療。

6. (2) 十二歲以上青少年與成人病患之肌抽躍性癲癇發作之輔助治療。

7. 2. 緩釋錠劑膠囊劑 (如 UFree ER、Nobelin XR)：(101/6/1)

8. 限使用於十六歲以上病患之局部癲癇發作之輔助治療。

9. 3. 口服液劑 (如 Keppra Oral Solution)：(97/4/1)

10. 限用於其他抗癲癇藥物無法有效控制之局部癲癇發作之輔助性治療 (add on therapy)。

11. 4. 注射劑 (如 Keppra 濃縮輸注射液)：(101/3/1)

12. 限對 phenytoin 注射劑無效或無法忍受 phenytoin 副作用，且無法口服 levetiracetam 之病患使用或癲癇連續發作 (Seizure clusters) 或癲癇重積狀態 (Status epilepticus) 之病患使用。

註 6

上簽零購藥品。

1. 5.1.3. Exenatide (如 Byetta)；liraglutide (如 Victoza) (100/5/1、101/10/1)

2. 1. 限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin 及/或 sulfonylurea 類藥物仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病患者。

3. 2. 本藥品不得與 insulin、DPP-4 抑制劑 (如 sitagliptin 成

4. 分) 等藥物併用。

註 7

上簽零購藥品。

註 8

2.1.5. 直接凝血酶抑制劑 (Direct thrombin inhibitors) (101/6/1)

2.1.5.1. Dabigatran (如 Pradaxa)

1. 限用於非瓣膜性心房纖維顫動病患，且須符合下列條件之一：

(1) 曾發生中風或全身性栓塞。

(2) 左心室射出分率小於 40%。

(3) 有症狀之心臟衰竭：收案前依紐約心臟協會衰竭功能分級為第二級或以上。

(4) 年齡 75 歲(含)以上。

(5) 年齡介於 65 歲至 74 歲且合併有糖尿病、高血壓或冠狀動脈疾病。

2. 排除標準：

(1) 病人曾有嚴重心臟瓣膜疾病。

(2) 14 天內發生中風。

(3) 收案前的 6 個月內發生嚴重中風。

(4) 有增加出血風險的情況。

(5) 肌酸酐清除率小於 30 mL/min。

(6) 活動性肝病和懷孕。

註 9

上簽零購品項。

9.42. Bendamustine (如 Innomustine) (101/10/1)

1. 以本品作為第一線治療，限用於 Binet C 級之慢性淋巴性白血病人 (CLL) 或 Binet B 級併有免疫性症候 (如自體免疫性溶血、免疫性血小板低下紫癍症等) 相關疾病之 CLL 病人。
2. 用於 B-細胞慢性淋巴性白血病人 (CLL) 病患 Binet B 及 C 之第二線治療，在經歷至少一種標準內容的烷化基藥劑 (alkylating agent) 治療方法無效，或治療後雖有效但隨後疾病又繼續惡化進展的病人。
3. 不得與 fludarabine 或 rituximab 合併使用。
4. 須經事前審查核准後使用，每次申請最多六個 (月) 療程。

註 10

上簽零購品項。

1.3.4. 帕金森氏症治療藥品：(91/11/1、93/2/1、95/9/1、96/9/1、97/7/1、100/6/1、101/6/1)

(發文日期：中華民國 101 年 5 月 11 日,發文字號：健保審字第 1010026040 號)

1. 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、lisuride 及 rotigotine)，或 amantadine，或是 levodopa 併用 COMT 抑制劑 (entacapone：如 Comtan film-coated tab.)
2. 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。(95/9/1)
3. 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。
4. Rasagiline：(101/6/1)
 - (1) 可單獨使用，每日最高劑量為 1 mg；或與 levodopa 併用，rasagiline 每日最高劑量為 0.5 mg。
 - (2) 本品不得與 levodopa 以外之其他帕金森氏症治療藥品併用。
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。(96/9/1、97/7/1)
 - (1) pramipexole 每日最大劑量為 0.75mg。(96/9/1)
 - (2) ropinirole 每日最大劑量為 4mg。(97/7/1)
6. Rotigotine 貼片劑 (如 Neupro Patch)，限用於原發性帕金森氏症，每日限用一片，且不得併用其他 dopamine agonist 之口服藥品(100/6/1)
(發文日期：中華民國 100 年 5 月 16 日,發文字號：健保審字第 1000027031 號)

全民健康保險藥品給付規定修正規定

(自 101 年 12 月 1 日生效)

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
<p>2.1.1.6 <u>Clopidogrel</u> (如 Plavix)：(90/1/1、93/4/1、94/8/1、96/10/1、100/7/1、<u>101/12/1</u>)</p> <p>1. 限近期發生中風、心肌梗塞或週邊動脈血管疾病的粥狀動脈硬化病人，並符合下列條件之一者使用。(90/1/1、94/8/1、96/10/1)</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 對 acetylsalicylic acid (如 Aspirin) 過敏。 (2) 臨床診斷確定為 acetylsalicylic acid (如 Aspirin) 所導致之消化性潰瘍或上消化道出血、穿孔病史者。需於病歷註明發生時間。 (3) 最近一年內臨床診斷確定為消化性潰瘍者。病歷上應有明確消化性潰瘍之典型症狀紀錄及發病時間。 (4) 最近一年內經上消化道內視鏡檢查或上消化道 X 光攝影檢查證實消化性潰瘍或發生上消化道出血、穿孔病史。需於病歷註明上消化道內視鏡或上消化道 X 光攝影檢查時間。但對 acetylsalicylic acid 無法耐受，且身體狀況 	<p>2.1.1.6 <u>Clopidogrel</u> (如 Plavix)：(90/1/1、93/4/1、94/8/1、96/10/1、100/7/1)</p> <p>1. 限近期發生中風、心肌梗塞或週邊動脈血管疾病的粥狀動脈硬化病人，並符合下列條件之一者使用。(90/1/1、94/8/1、96/10/1)</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 對 acetylsalicylic acid (如 Aspirin) 過敏。 (2) 臨床診斷確定為 acetylsalicylic acid (如 Aspirin) 所導致之消化性潰瘍或上消化道出血、穿孔病史者。需於病歷註明發生時間。 (3) 最近一年內臨床診斷確定為消化性潰瘍者。病歷上應有明確消化性潰瘍之典型症狀紀錄及發病時間。 (4) 最近一年內經上消化道內視鏡檢查或上消化道 X 光攝影檢查證實消化性潰瘍或發生上消化道出血、穿孔病史。需於病歷註明上消化道內視鏡或上消化道 X 光攝影檢查時間。但對 acetylsalicylic acid 無法耐受，且身體狀況無法

<p>無法忍受內視鏡或消化道 X 光攝影檢查者 (如 <u>75 歲(含)以上罹有中風、心肌梗塞、週邊動脈血管疾病的粥狀動脈硬化</u>或長期卧床者) 不在此限。(101/12/1)</p> <p>2. <u>置放金屬支架 3 個月內得與 acetylsalicylic acid (如 Aspirin)合併使用；置放塗藥支架 6 個月內得與 acetylsalicylic acid (如 Aspirin)合併使用。</u>需於病歷註明支架置放手術之日期。(90/1/1、94/8/1、<u>101/12/1</u>)</p> <p>3. <u>置放金屬支架後發生支架內再狹窄而施行藥物釋放型冠狀動脈氣球導管者，1 個月內得與 acetylsalicylic acid (如 Aspirin)合併使用；置放塗藥支架後發生支架內再狹窄而施行藥物釋放型冠狀動脈氣球導管者，與 acetylsalicylic acid (如 Aspirin)合併使用期間可再延長 1 個月。</u>(101/12/1)</p> <p>4. 用於已發作之急性冠心症(不穩定性心絞痛和心肌梗塞)而住院的病人時，得與 acetylsalicylic acid (如 Aspirin) 合併治療，最長 9 個月。需於病歷註明住院時間。(93/4/1、94/8/1、96/10/1)</p> <p>2.1.1.8.Clopidogrel-acetylsalicylic acid (如 CoPlavix) : (100/9/1、<u>101/12/1</u>)</p> <p>1. <u>置放金屬支架 3 個月內得使用；置放塗藥支架 6 個月內得使用。</u>需於病歷註明支架置放手術之日期。(100/9/1、<u>101/12/1</u>)</p> <p>2. <u>置放金屬支架後發生支架內再狹窄而施行藥物釋放型冠狀動脈氣球導管者，1 個月內得使用；置放塗藥支架後發生支架內再狹窄而施行藥物釋放型冠狀動脈氣球導管者，使用期間可再延長 1 個月。</u>(101/12/1)</p> <p>3. 用於已發作之急性冠心症(不穩定性心絞痛和心肌梗塞)而住院的病人時，最長 9 個月。需於病歷註明住院時間。(100/9/1)</p>	<p>忍受內視鏡或消化道 X 光攝影檢查者 (如中風、心肌梗塞之<u>高齡患者</u>或長期卧床等患者) 不在此限。</p> <p>2. <u>經介入性支架置放術時及治療後 3 個月內得與 acetylsalicylic acid (如 Aspirin)合併使用。</u>需於病歷註明<u>介入性</u>支架置放手術之日期。(90/1/1、94/8/1)</p> <p>3. 用於已發作之急性冠心症(不穩定性心絞痛和心肌梗塞)而住院的病人時，得與 acetylsalicylic acid (如 Aspirin) 合併治療，最長 9 個月。需於病歷註明住院時間。(93/4/1、94/8/1、96/10/1)</p> <p>2.1.1.8.Clopidogrel-acetylsalicylic acid (如 CoPlavix) : (100/9/1)</p> <p>1. 經介入性支架置放術時及治療後 3 個月內得使用。需於病歷註明介入性支架置放手術之日期。</p> <p>2. 用於已發作之急性冠心症(不穩定性心絞痛和心肌梗塞)而住院的病人時，最長 9 個月。需於病歷註明住院時間。</p>
---	--

第 7 章 腸胃藥物 Gastrointestinal drugs

修正後給付規定	原給付規定
<p>7.2.2.Neurokinin-1 receptor antagonist (如 <u>aprepitant、fosaprepitant</u>) (94/10/1、101/02/1、101/4/1、<u>101/12/1</u>)</p> <p>1. 與其他止吐藥劑併用，以防止由高致吐性癌症化療藥物在初次或重覆使用時所引起的急性或延遲性噁心與嘔吐。(101/2/1)</p> <p>2. <u>口服製劑</u>限用三天，每日限用一顆。<u>注射製劑</u>限於化療第一天使用。(101/4/1、<u>101/12/1</u>)</p> <p>3. 本品除第一天外，不得併用 5-HT₃之藥物。(101/4/1) 備註：(略)</p>	<p>7.2.2. Neurokinin-1 receptor antagonist (如 <u>aprepitant</u>) (94/10/1、101/02/1、101/4/1)</p> <p>1. 與其他止吐藥劑併用，以防止由高致吐性癌症化療藥物在初次或重覆使用時所引起的急性或延遲性噁心與嘔吐。(101/2/1)</p> <p>2. 限用三天，每日限用一顆，除第一天外，不得併用 5-HT₃之藥物。(101/4/1)</p> <p>備註：(略)</p>

第 8 章 免疫製劑 Immunologic agents

修正後給付規定	原給付規定
<p>8.2.11. Tocilizumab (如 Actemra) (101/5/1、<u>101/12/1</u>) : 用於類風濕性關節炎之成人治療</p>	<p>8.2.11. Tocilizumab (如 Actemra) (101/5/1) : 用於類風濕性關節炎之成人治療部分</p>

部分	
<p>1. 給付條件：</p> <p>(1)限用於曾經接受抗腫瘤壞死因子拮抗劑(如 etanercept、adalimumab 或 golimumab 等)治療，但未達療效，或無法耐受的成人活動性類風濕性關節炎患者。</p> <p>I.Etanercept、adalimumab 或 golimumab 的療效：經治療後評估 DAS28 總積分下降程度 ≥ 1.2，或 DAS28 總積分 < 3.2 者。</p> <p>II.無法耐受的定義：無法忍受 etanercept、adalimumab 或 golimumab 治療的副作用。</p> <p>(2)需與 methotrexate 併用（但對 methotrexate 過敏，或 methotrexate 引起嚴重血球低下、肝毒性及其它嚴重副作用者除外）。</p> <p>2.限內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者處方。</p> <p>3.需經事前審查核准後使用：</p> <p>(1)申請初次治療：應檢附曾經使用抗腫瘤壞死因子拮抗劑之用藥結果，包括種類、劑量、治療前後 DAS28 積分及副作用報告等資料。</p> <p>(2)療效評估與繼續使用：</p> <p>I.初次使用 tocilizumab，劑量應從 4mg/kg 開始，治療第 12 週，評估 DAS28 積分，未達療效者(療效之定義：<u>DAS28 總積分下降程度 ≥ 1.2，或 DAS28 總積分 < 3.2 者</u>)，得調高劑量至 8mg/kg，繼續治療 12 週後，再評估 DAS28 總積分，必須下降程度 ≥ 1.2，或 DAS28 總積分 < 3.2，方可續用。(101/12/1)</p> <p>II.繼續使用者，需每 12 週評估一次，再次提出申請續用；申請第 2 次以上重複療程者，必須填寫前 2 次療效。並宜紀錄患者發生之重大感染等副作用。</p> <p>(3)每次申請時應檢附治療前後之相關照片。</p> <p>4.需排除或停止使用 tocilizumab 治療之情形如下：</p> <ul style="list-style-type: none"> -對 tocilizumab 過敏 -重度活動性感染症 -心衰竭病患（New York Heart Association class IV） -懷孕或授乳婦女 -未達療效 -藥物引起嚴重不良反應 <p>◎附表二十八：全民健康保險使用 tocilizumab 申請表</p>	<p>1. 給付條件：</p> <p>(1)限用於曾經接受抗腫瘤壞死因子拮抗劑(如 etanercept、adalimumab 或 golimumab 等)治療，但未達療效，或無法耐受的成人活動性類風濕性關節炎患者。</p> <p>I.Etanercept、adalimumab 或 golimumab 的療效：經治療後評估 DAS28 總積分下降程度 <u>大於等於</u>(\geq)1.2，或 DAS28 總積分 <u>小於</u> 3.2 者。</p> <p>II.無法耐受的定義：無法忍受 etanercept、adalimumab 或 golimumab 治療的副作用。</p> <p>(2)需與 methotrexate 併用（但對 methotrexate 過敏，或 methotrexate 引起嚴重血球低下、肝毒性及其它嚴重副作用者除外）。</p> <p>2.限內科專科醫師且具有風濕或免疫專科醫師證書者處方。</p> <p>3.需經事前審查核准後使用：</p> <p>(1)申請初次治療：應檢附曾經使用抗腫瘤壞死因子拮抗劑之用藥結果，包括種類、劑量、治療前後 DAS28 積分及副作用報告等資料。</p> <p>(2)療效評估與繼續使用：</p> <p>I.初次使用 tocilizumab，劑量應從 4mg/kg 開始，治療第 12 週，評估 DAS28 積分，未達療效者(指 <u>DAS28 總積分下降程度小於等於</u>(\leq)1.2，或 <u>DAS28 總積分大於</u> 3.2 者)，得調高劑量至 8mg/kg，繼續治療 12 週後，再評估 DAS28 總積分，必須下降程度 ≥ 1.2，或 DAS28 總積分 < 3.2，方可續用。</p> <p>II.繼續使用者，需每 12 週評估一次，再次提出申請續用；申請第 2 次以上重複療程者，必須填寫前 2 次療效。並宜紀錄患者發生之重大感染等副作用。</p> <p>(3)每次申請時應檢附治療前後之相關照片。</p> <p>4.需排除或停止使用 tocilizumab 治療之情形如下：</p> <ul style="list-style-type: none"> -對 tocilizumab 過敏 -重度活動性感染症 -心衰竭病患（New York Heart Association class IV） -懷孕或授乳婦女 -未達療效 -藥物引起嚴重不良反應 <p>◎附表二十八：全民健康保險使用 tocilizumab 申請表</p>

第 8 章 免疫製劑 Immunologic agents

修正後給付規定	原給付規定
<p>8.2.4.1₁ Etanercept (如 Enbrel)：<u>adalimumab (如 Humira)(94/3/1、101/12/1)</u>：兒童治療部分</p> <p>1. <u>Etanercept</u> 限使用於 4 歲至 17 歲的兒童具有活動性多關節幼年型慢性關節炎患者。</p>	<p>8.2.4.1 Etanercept (如 Enbrel) (94/3/1)兒童治療部分</p> <p>1. 限具有風濕病專科醫師證書之內科、小兒科專科醫師或具有小兒過敏免疫專科醫師證書之小兒科</p>

<p>adalimumab 限使用於 13 歲至 17 歲具有活動性多關節幼年型慢性關節炎患者。(101/12/1)</p> <p>2. 限具有風濕病專科醫師證書之內科、小兒科專科醫師或具有小兒過敏免疫專科醫師證書之小兒科專科醫師處方。</p> <p>3. 需事前審查核准後使用。</p> <p>(1) 申報時需檢附 methotrexate 或 corticosteroids 藥物使用的劑量、治療時間、副作用、及關節腫脹治療前後的相關照片或關節 X 光檢查報告等資料。</p> <p>(2) 使用 etanercept 或 adalimumab 之後，每六個月需再申請一次；需描述使用藥物後的療效、副作用或併發症。</p> <p>4. 病患需同時符合下述(1)(2)(3)三項條件者方可使用</p> <p>(1) 病人的關節炎必須符合下列任何一種亞型的病變：</p> <p>I 全身性 (systemic)</p> <p>II 多發性關節炎 (polyarticular)(類風濕性因子陽性或陰性者皆可)</p> <p>III 擴散型嚴重少數關節炎 (extended oligoarticular)</p> <p>(2) 標準療法失敗者 (符合下列任一項)</p> <p>I 病患必須曾經接受 methotrexate 的充分治療。</p> <p>充分治療的定義： 10 毫克/身體表面積平方米/週的口服或注射 methotrexate 治療，藥物治療時間必須達 3 個月以上。(若因藥物毒性無法忍受，以致於無法達到上項要求時，劑量可以酌情降低。)</p> <p>II 若單獨使用類固醇來治療全身性類風濕性關節炎症狀，prednisolone 的劑量必須高於每天每公斤 0.25 毫克以上並且發生無法接受的副作用。</p> <p>(3) 最近 3 個月關節炎的活動性必須符合活動性多關節炎標準者。活動性多關節炎標準定義：關節病情必須同時符合下列兩個要項：</p> <p>I 腫脹的關節總數大於等於 5 個。</p> <p>II 關節活動受到限制而且具有疼痛或壓痛的關節總數 ≥ 3 個。(必須附上關節腫脹之相關照片或關節 X 光檢查報告作為輔証)。</p>	<p>專科醫師使用於 4 歲至 17 歲的兒童具有活動性多關節幼年型慢性關節炎患者。</p> <p>2. 需事前審查核准後使用。</p> <p>(1) 申報時需檢附 methotrexate 或 corticosteroids 藥物使用的劑量、治療時間、副作用、及關節腫脹治療前後的相關照片或關節 X 光檢查報告等資料。</p> <p>(2) 使用 etanercept 之後，每六個月需再申請一次；需描述使用藥物後的療效、副作用或併發症。</p> <p>3. 病患需同時符合下述(1)(2)(3)三項條件者方可使用</p> <p>(1) 病人的關節炎必須符合下列任何一種亞型的病變：</p> <p>I 全身性 (systemic)</p> <p>II 多發性關節炎 (polyarticular)(類風濕性因子陽性或陰性者皆可)</p> <p>III 擴散型嚴重少數關節炎 (extended oligoarticular)</p> <p>(2) 標準療法失敗者 (符合下列任一項)</p> <p>I 病患必須曾經接受 methotrexate 的充分治療。</p> <p>充分治療的定義： 10 毫克/身體表面積平方米/週的口服或注射 methotrexate 治療，藥物治療時間必須達 3 個月以上。(若因藥物毒性無法忍受，以致於無法達到上項要求時，劑量可以酌情降低。)</p> <p>II 若單獨使用類固醇來治療全身性類風濕性關節炎症狀，prednisolone 的劑量必須高於每天每公斤 0.25 毫克以上並且發生無法接受的副作用。</p> <p>(3) 最近 3 個月關節炎的活動性必須符合活動性多關節炎標準者。活動性多關節炎標準定義：關節病情必須同時符合下列兩個要項：</p> <p>I 腫脹的關節總數大於等於 5 個。</p> <p>II 關節活動受到限制而且具有疼痛或壓痛的關節總數 ≥ 3 個。(必須附上關節腫脹之相關照片或關節 X 光檢查報告作為輔証)。</p> <p>4. 需排除 etanercept 使用的情形 應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括：</p> <p>(1) 懷孕或正在授乳的婦女。</p> <p>(2) 罹患活動性的感染症的病患。</p> <p>(3) 罹患或先前曾罹患過結核病的病患。</p> <p>(4) 身上帶有人工關節者，罹患或先前曾罹患過嚴重的敗血症(sepsis)者。</p> <p>(5) 惡性腫瘤或具有癌症前兆 (pre-malignancy) 的病患。</p> <p>(6) 免疫功能不全者 (Immunodeficiency)。</p>
---	---

<p>法達到上項要求時，劑量可以酌情降低。)</p> <p>II 若單獨使用類固醇來治療全身性類風濕性關節炎症狀，prednisolone 的劑量必須高於每天每公斤 0.25 毫克以上並且發生無法接受的副作用。</p> <p>(3) 最近 3 個月關節炎的活動性必須符合活動性多關節炎標準者。活動性多關節炎標準定義：關節病情必須同時符合下列兩個要項：</p> <p>I 腫脹的關節總數大於等於 5 個。</p> <p>II 關節活動受到限制而且具有疼痛或壓痛的關節總數 ≥ 3 個。(必須附上關節腫脹之相關照片或關節 X 光檢查報告作為輔証)。</p> <p>5. 需排除 etanercept 及 adalimumab 使用的情形 應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括：</p> <p>(1) 懷孕或正在授乳的婦女。</p> <p>(2) 罹患活動性的感染症的病患。</p> <p>(3) 罹患或先前曾罹患過結核病的病患。</p> <p>(4) 身上帶有人工關節者，罹患或先前曾罹患過嚴重的敗血症(sepsis)者。</p> <p>(5) 惡性腫瘤或具有癌症前兆 (pre-malignancy) 的病患。</p> <p>(6) 免疫功能不全者 (Immunodeficiency)。</p> <p>6. 需停止 etanercept 及 adalimumab 治療的情形 如果發生下列現象應停止治療：</p> <p>(1) 不良事件，包括：</p> <p>I 惡性腫瘤。</p> <p>II 該藥物引起的嚴重毒性。</p> <p>III 懷孕 (暫時停藥即可)。</p> <p>IV 嚴重的間發性感染症 (intercurrent infection)(暫時停藥即可)。</p> <p>療效不彰：患者的 core set data 經過 6 個月治療後未達療效者。</p> <p>療效定義：</p> <p>I 紅血球沉降速率 (ESR) 或 CRP 及下列三項中至少有二項達到較基礎值改善 30% 以上效果者。</p> <p>i. 活動性關節炎的總數</p> <p>ii. 關節活動範圍受到限制的關節總數</p> <p>iii. 醫師的整體評估</p> <p>II 上述各種指標惡化程度達 30% 以上者不得超過一項</p> <p>◎附表十六之一：全民健康保險使用 etanercept 申請表(四歲至十七歲兒童)</p> <p>◎附表十六之二：全民健康保險使用 adalimumab 申請表(十三歲至十七歲兒童)</p>	<p>5. 需停止 etanercept 治療的情形</p> <p>如果發生下列現象應停止治療：</p> <p>(1) 不良事件，包括：</p> <p>I 惡性腫瘤。</p> <p>II 該藥物引起的嚴重毒性。</p> <p>III 懷孕 (暫時停藥即可)。</p> <p>IV 嚴重的間發性感染症 (intercurrent infection)(暫時停藥即可)。</p> <p>療效不彰：患者的 core set data 經過 6 個月治療後未達療效者。</p> <p>療效定義：</p> <p>I 紅血球沉降速率 (ESR) 或 CRP 及下列三項中至少有二項達到較基礎值改善 30% 以上效果者。</p> <p>i. 活動性關節炎的總數</p> <p>ii. 關節活動範圍受到限制的關節總數</p> <p>iii. 醫師的整體評估</p> <p>II 上述各種指標惡化程度達 30% 以上者不得超過一項</p> <p>◎附表十六：全民健康保險使用 etanercept 申請表(四歲至十七歲兒童)</p>
--	---

第 9 章 抗癌瘤藥物 Antineoplastic drugs

修正後給付規定	原給付規定
<p><u>9.43. Lenalidomide (如 Revlimid)：(101/12/1)</u></p> <p><u>1.與 dexamethasone 合併使用於先前已接受至少一種治療失敗之多發性骨髓瘤患者。</u></p> <p><u>(1)每人以 12 個療程為上限(每療程為 4 週)。</u></p> <p><u>(2)每天限使用 1 粒。</u></p> <p><u>(3)使用 4 個療程後，必須確定 paraprotein (M-protein)未上升(即表示對藥物有反應或為穩定狀態)或對部分 non-secretory type MM 病人以骨髓檢查 plasma cell 為療效依據，方可繼續使用。</u></p> <p><u>2.須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 4 個療程為限，每 4 個療程須再次申請。</u></p> <p><u>3.本品不得與 bortezomib 合併使用。</u></p>	無

第 14 章 眼科製劑 Ophthalmic preparations

修正後給付規定	原給付規定
<p><u>14.1.高眼壓及青光眼眼用製劑(101/12/1)</u></p> <p><u>14.1.1 單方製劑(90/10/1、101/12/1):</u></p> <p>1. β-交感神經阻斷劑(β-blockers)</p> <p>2. 碳酸酐酶抑制劑(Carbonic anhydrase inhibitor)： 限對 β-blockers 有禁忌、不適或使用效果不佳之病患使用。</p> <p>3. 前列腺素衍生物類：(Prostaglandin analogues)： (93/2/1、101/12/1)</p> <p>(1)限對 β-blockers 使用效果不佳或不適用之病患使用。宜先以單獨使用為原則。</p> <p>(2)療效仍不足時，得併用其他降眼壓用藥(含複方製劑)。</p> <p>4. 每月處方一瓶為原則，每瓶 2.5mL(含)以下者，得每三週處方一瓶。(101/12/1)</p> <p>14.1.2 複方製劑：(92/2/1、101/12/1)</p> <p>1. 限經單一降眼壓藥物治療後，眼壓仍控制不良之患者第二線(含)以上用藥。(91/12/1、97/8/1、97/9/1、101/12/1)</p> <p>2. 每月處方一瓶為原則，每瓶 2.5mL(含)以下者，得每三週處方一瓶。(101/12/1)</p> <p>14.2. 略</p> <p>14.3. 略</p> <p>14.4. 略</p> <p>14.5. 略</p> <p><u>14.6. 刪除</u></p> <p><u>14.7. 刪除</u></p>	<p>14.1. β-交感神經阻斷劑眼用製劑(如 betaxolol、carteolol、levobunolol、timolol)： 限青光眼病例使用。</p> <p>14.1.1. β-交感神經阻斷劑眼用複方製劑(如 Equiton eye-drops)：(91/12/1、97/8/1) 限用於青光眼且單獨使用 pilocarpine 或 β-receptor blocker 仍無法適當控制眼壓之患者。</p> <p>14.1.2. β-交感神經阻斷劑眼用複方製劑(如 Cosopt)：(92/2/1) 限經單一降眼壓藥物治療，眼壓控制不良之青光眼患者第二線使用。</p> <p>14.2. 略</p> <p>14.3. 略</p> <p>14.4. 略</p> <p>14.5. 略</p> <p>14.6. Carbonic Anhydrase Inhibitor (如 Trusopt、Azopt 1% Sterile Ophthalmic Suspension)： (90/10/1) 限對 β-blocker 有禁忌、不適或使用效果不佳之青光眼病患使用。</p> <p>14.7. 前列腺素衍生物類：latanoprost (如 Xalatan)；isopropyl unoprostone (如 Rescula)；travoprost (如 Travatan)；</p>

	bimatoprost (如 Lumigan) 及其複方製劑 (如 Xalacom、Duotrav) 等：(93/2/1、97/9/1) <ol style="list-style-type: none"> 1. 限對 β-blockers 使用效果不佳或不適用之青光眼病患使用。宜先以單獨使用為原則。 2. 療效仍不足時，得併用其他青光眼用藥。 3. 每三週得處方一瓶。
--	--

專題：N-acetylcysteine 與預防顯影劑引起之腎病變

前言

隨著臨床上醫學影像檢查使用顯影劑 (contrast media) 的增加，顯影劑引起之腎病變 (contrast-induced nephropathy, CIN) 成為臨床上重要的議題。事實上，CIN 是住院患者發生急性腎損傷的第三大常見原因，其毒性作用可能會導致住院天數增長，長期洗腎及死亡率的增加。CIN 的定義是指在沒有其他原因下，使用顯影劑後 24~48 小時血清肌酸酐 (serum creatinine) 比使用顯影劑前增加 0.5 mg/dL 或相對基準值提升 25%。然而此定義對於原先血清肌酸酐基準量就已經偏高的患者而言是有疑慮的，因為血清肌酸酐些微的改變無法代表這類病人的腎絲球過濾率 (glomerular filtration) 有很大的變化。當發生 CIN 時，給予顯影劑後的 2~3 天內血清肌酸酐值會上升至最大值，大多數的患者在 14 天後可以恢復原有的腎功能，但並非所有病人的腎功能都能恢復^[1]。在腎功能正常的病人，CIN 的發生率約 < 2%，然而若患者原有腎功能不全或屬於糖尿病、充血性心衰竭、高齡或近期使用腎毒性藥物等發生 CIN 的高危險群^[2] (見表一)，使用顯影劑後發生急性腎病變的機率則會提升至 > 20-30%^[3]。臨床上有各式各樣的方法被用於預防 CIN 的發生，其中 N-acetylcysteine (NAC) 是目前廣泛被研究且常被用來預防 CIN 高危險群患者發生急性腎病變的藥物。過去十年來，許多學者研究 NAC 用於預防 CIN 的效果；然而各研究的異質性 (heterogeneity) 太高，所以其效益仍無定論^[4]。

顯影劑分類

顯影劑可依離子性及滲透壓特性分為不同類型。傳統型顯影劑 (如 diatrizoate) 為離子性 (ionic) 或高滲透壓性 (high-osmolality)，這些顯影劑通常含有一個 (monomer, 單體) 或兩個 (dimer, 雙聚體) 碘化苯環 (iodinated benzene ring)。離子性或高滲透壓性顯影劑相較於非離子性 (nonionic) 或低滲透性顯影劑易產生較多副作用，因此不再被廣泛用於心導管檢查 (catheterization laboratory)。目前常用的顯影劑為非離子性顯影劑，經化學結構修正，不會在溶液中解離出帶正、副電荷的離子且具有較低的滲透性，能降低對心臟血管系統的影響及減少副作用的發生。非離子性顯影劑也可分為單體 (如 iohexol, iopamidol) 與雙聚體 (iodixanol)^[5]。

Aspelin P. 等人針對 129 位糖尿病且腎功能不良的患者 (血清肌酸酐為 1.5-3.5 mg/dL) 使用顯影劑進行血管攝影對腎功能影響的研究，結果顯示，在注射顯影劑後 0-3 天內平均血清肌酸酐上升的數值，等滲透壓非離子性顯影劑 iodixanol 較低滲透壓非離子性顯影劑 iohexol 來得低 (0.13 mg/dL vs. 0.55 mg/dL, p=0.001)。此研究結果顯示，相較於低滲透

非離子性顯影劑，對於 CIN 高危險群患者，等滲透非離子性顯影劑似乎是較佳的選擇^[6]。(本院顯影劑品項見表二)

CIN 致病機轉

目前 CIN 的致病機轉仍不是很明確，現有已知的資料大多來自於動物實驗，歸納出兩個主要的致病機轉：腎血流動力學的改變所造成的缺血性損傷及顯影劑直接對腎小管所造成的細胞毒性。有研究顯示顯影劑使用後會造成 vasopressin、angiotensin I、dopamine₁、endothelin 及 adenosine 的釋放，造成腎血管收縮活性的增加，或者使得血管舒張物質如一氧化氮 (nitric acid, NO)、prostaglandins 減少，使得腎血流減少，血氧供應較少，導致需氧量高的外側腎髓質 (medulla) 缺血缺氧^[1,7]。高滲透性顯影劑亦會導致腎血管收縮造成腎血流及腎絲球過濾率 (glomerular filtration rate, GFR) 的降低^[1]。而顯影劑的黏稠度 (viscosity) 越高及顯影劑導致紅血球的聚集，同樣也會造成腎血流及攜氧量的減少^[8]。至於顯影劑對腎小管細胞的直接毒性，則是其會造成上皮細胞空泡化 (vacuolization)、粒線體功能改變以及細胞凋亡^[7]。研究發現顯影劑會使大鼠腎臟的抗氧化酶活性減少以及釋放氧自由基對大鼠造成直接性的腎臟細胞毒性^[8]。

預防 CIN 的方法

有循環衰竭 (circulatory collapse) 或充血性心衰竭問題的病人，顯影劑應盡可能延後到血液動力學矯正後再給予。心肌梗塞者最快於梗塞發生後 24 小時才可給予顯影劑。非 CIN 高危險群之病人再次接觸顯影劑應與前次間隔 48 小時，而糖尿病或腎功能不全的患者則需間隔 72 小時。若已發生 CIN，則應待病人血清肌酸酐濃度回到基準值才能再次給予顯影劑。NSAIDs、利尿劑及 ACEIs 應該在顯影劑給予患者的前 1-2 天前停止使用。更重要的是，對於 CIN 高危險群患者，即使採用非離子性、低滲透性或等滲透性的顯影劑，也應使用最低劑量施打^[8]。

顯影劑的腎毒性並無有效的治療方式，目前的研究著重於事先預防。使用顯影劑前中後補充水分 (periprocedural hydration)、預防性投藥如 N-acetylcystein、fenoldopam、theophylline、ascorbic acid 等^[1]，或使用低滲透壓性顯影劑^[6]皆有研究發現能降低 CIN 的發生。液體的補充普遍被認為有預防的效果：給予等滲透壓之氯化鈉溶液和碳酸氫鈉溶液 (154 mmol of sodium bicarbonate in 0.85 liters 5% dextrose) 是兩種最常用的晶體溶液 (crystalloid solution)^[9]。然而在液體的選擇上，研究發現 0.9% 氯化鈉溶液較適合使用於低風險的患者，針對高風險的患者，碳酸氫鈉溶液的使用較能有效地減少 CIN 的發生^[1]。藥物預防方面，由於 NAC 價格低廉，耐受性好，沒有顯著的副作用，被廣為用來預防 CIN 的發生。

N-acetylcystein(NAC)作用機轉與臨床試驗研究結果

NAC 預防 CIN 的作用機轉在於能夠清除氧自由基，減少氧自由基對腎小管的損害^[10]。NAC 的代謝產物為 cysteine，是 glutathione 的前驅物質，會增加 glutathione 的生合成，而 glutathione 能夠清除氧自由基，在人體中扮演著防禦細胞遭受氧化損傷的核心角色^[11]。此外，有研究發現 NAC 可能與 NO 結合產生更強更穩定的血管擴張物質 S-nitrosothiols，而有助於腎血流動力學的改善^[12]。

Tepel M. 等人在 2002 年發表對 NAC 預防 CIN 的研究結果，83 名慢性腎功能不全的

患者 (平均血清肌酸酐 2.4 ± 1.3 mg/dL)，隨機分配至實驗組 (口服 NAC 600 mg bid for 2 days 及靜脈注射 0.45% 氯化鈉溶液) 與對照組 (安慰劑及靜脈注射 0.45% 氯化鈉溶液)，研究結果發現相較於對照組，實驗組 CIN 的發生率明顯降低 (2% vs. 21%, $p=0.01$)^[10]。類似的結果可見於 Diaz-Sandoval 等人所做的研究^[13]。然而，後續的針對慢性腎功能不全患者的研究出現了不同的結果，也使得 NAC 預防 CIN 的效果產生爭議。Briguori C. 等人針對 183 位腎功能不全的患者 (血清肌酸酐 > 1.2 mg/dL，肌酸酐清除率 < 70 mL/min) 隨機分配至實驗組 (口服 NAC 600 mg bid for 2 days 及靜脈注射 0.45% 氯化鈉溶液) 與對照組 (靜脈注射 0.45% 氯化鈉溶液)，兩組 CIN 發生率無顯著性差異 (6.5% vs. 11%, $p=0.29$)^[14]。可能原因在於 Briguori C. 的試驗所使用的顯影劑平均劑量較 Tepel M. 所使用的劑量大 (197 mL vs. 75 mL)，而顯影劑使用的劑量越大，所造成的腎毒性越大，因此理論上 NAC 相對需要的劑量可能越多，才能達到保護的作用。Briguori C. 等人的研究中進一步分析給予較低劑量 (< 140 mL) 顯影劑之患者，發現對照組的腎功能明顯地惡化 (實驗組 vs. 對照組 CIN 的發生率：0% vs. 8.5%, $p=0.02$)，至於給予較高劑量顯影劑的患者 (> 140 mL) 則無顯著的差異 (實驗組 vs. 對照組 CIN 的發生率：16% vs. 18.8%, $p=0.78$)^[13]。Briguori C. 等人在 2004 年更進一步研究，發現高劑量的 NAC (口服 1200 mg bid 使用 2 天及靜脈注射 0.45% 氯化鈉溶液) 相較於對照組 (口服 NAC 600 mg bid 使用 2 天及靜脈注射 0.45% 氯化鈉溶液) 用於使用高劑量顯影劑的患者 (> 140 mL)，其 CIN 的發生率明顯地降低 (5.4% vs. 18.9%, $p=0.039$)，但在使用低劑量 (< 140 mL) 顯影劑病人中則無顯著性差異 (實驗組 vs. 對照組：3.6% vs. 1.7%, $p=0.61$)^[15]。

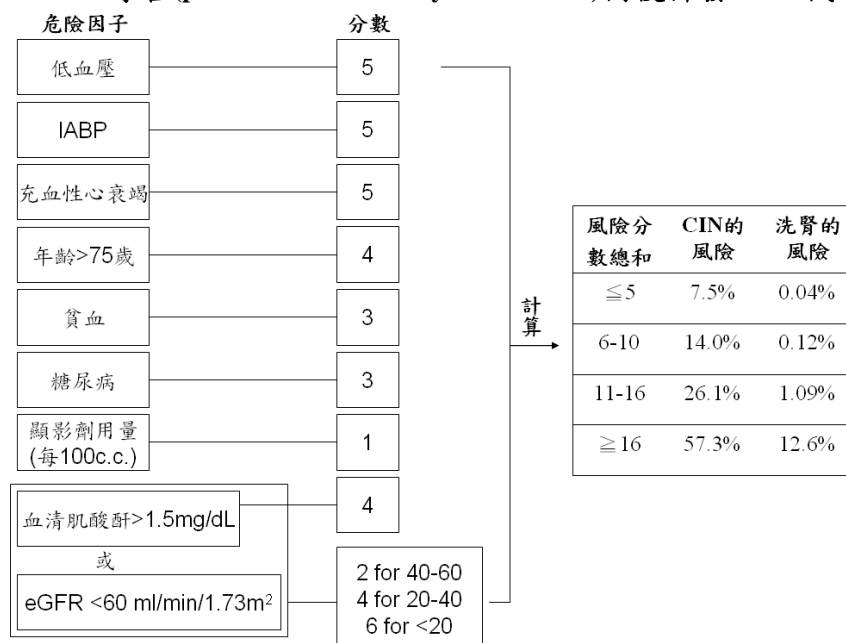
除了考慮試驗中所使用顯影劑的劑量不同，依據 NAC 的藥物動力學特性評估這些試驗的結果，口服的 NAC 其平均生體可用率約 6-10%，且依口服劑型不同而異，而 NAC 生體可用率的不同可能是造成試驗結果產生差異的原因之一。以 NAC 口服劑型而言，歐洲 (如錠劑劑型) 及亞洲 (如固體顆粒劑型) 常用的口服劑型與北美洲 (如水劑) 不相同，而 NAC 化學結構上的 sulfhydryl 基團可能與不同劑型中的添加物作用進而使得 NAC 生體可用率產生差異。NAC 劑型不同造成的生體可用率差異可能就是造成歐亞地區與北美的試驗結果不同的原因，在歐亞的試驗結果大都顯示 NAC 可有效地降低 CIN 的發生率，而北美洲的試驗結果則顯示無顯著預防效果^[1,16]。此外，NAC 必須藉由口服後高度的首渡代謝 (first-pass metabolism) 才能大量生合成具抗氧化作用的 glutathione 之前驅物 cysteine，因此，即使靜脈注射與口服 NAC 有劑量生物等效性 (bioequivalence)，其產生 glutathione 的量卻會不相同，這也可能是靜脈注射 NAC 預防 CIN 的試驗結果不如預期的原因。另外，不同試驗所合併使用的輸液不具一致性、試驗中所收納的病人風險程度不同、缺乏試驗主要結果評估的一致性以及試驗中 CIN 定義不同也可能是造成這些試驗結果具較大異質性的原因^[1]。

結論

儘管 NAC 預防 CIN 的效果仍無定論，但由於 NAC 價格便宜以及副作用較少的優點，且有不少研究對其持有正面的看法，臨床上仍普遍使用口服 NAC 預防 CIN。顯影劑使用前，建議先暫停所有腎毒性藥物的使用，對於 CIN 高危險的住院病人，給予靜脈輸液補充並配合投予口服 N-acetylcysteine，使用較低劑量的顯影劑及選擇低張或等張滲透壓的非離子性顯影劑以減少 CIN 的發生。目前較常使用於預防 CIN 的 NAC 使用方式

為：口服 NAC，每次 600-1200 mg，於檢查前一天晚上，檢查當天早上(檢查前)、檢查當天晚上(檢查後)，檢查後隔天早上，一共四個劑量；並且配合給予水分，住院病人可於檢查前靜脈給予 0.9%氯化鈉溶液，一般使用 1 mL/kg/hr (MAX 100 mL/hr)，於注射顯影劑前後 12 小時使用 (總共輸注 24 小時)^[17]。

表一、心導管(percutaneous coronary intervention)術後併發 CIN 機率^[2]



註 1. 低血壓是指術後 24 內 SBP< 80 mmHg 大於 1 小時，並需要 inotropic support 或 IABP (intra-aortic balloon pump)。

註 2. 充血性心衰竭是指 NYHA class III or IV 的心衰竭或有過肺水腫病史。

註 3. 貧血是指男性血容比 < 39%，女性 < 36%。

表二、本院顯影劑品項(101/11/29)

Ionic contrast media	Non-ionic contrast media
Ioxitalamate (Telebrix-35 100 mL) high-osmolality	Gadobutrol (Gadovist 1.0 15 mL) high-osmolality
Gadoterate meglumine (Dotarem 20 mL) high-osmolality	Iopromide (Ultravist 300 100 mL) low-osmolality
Gadoterate dimeglumine (Multihance 20 mL) high-osmolality	Iopromide (Ultravist 370 100 mL) low-osmolality
Gadoxetic acid (Primovist 10 mL) low-osmolality	Iohexol (Omnipaque 300 10 mL) low-osmolality
	Iohexol (Omnipaque 350 100 mL) low-osmolality

參考文獻

1. Scott B and Edward F. Contrast-induced nephropathy. In: Pharmacotherapy Self- Assessment Program. 6th ed. American College of Clinical Pharmacy. P. 73-85.
2. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, and Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *Am Coll Cardiol* 2004; 44:1393-1399.
3. Morcos K, Thomsen S, and Webb A, et al. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Eur Radiol*. 1999; 9: 1602-1613.
4. Denise G, Kelly N, Steven K, Steve B, Pamela S, Robert S, Charles N, and Robert D, et al. A meta-analysis of N-acetylcysteine in contrast-induced nephrotoxicity: unsupervised clustering to resolve heterogeneity. *BMC Med* 2007, 5:32.
5. Sharma SK, Kini A. Effect of nonionic radiocontrast agents on the occurrence of contrast-induced nephropathy in patients with mild-moderate chronic renal insufficiency: pooled analysis of the randomized trials. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 65: 386–393.6.
6. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ, et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med*. 2003; 348:491-499.
7. Tepel M., Aspelin P., Lameire N, et al. Contrast-induced nephropathy: a clinical and evidence-based approach. *Circulation*. 2006;113(14): 1799-1806.
8. Ilan G and Shlomi M, Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ*. 2005 May 24; 172(11): 1461–1471.
9. Benko A, Fraser-Hill M, and Magner P, et al. Consensus guidelines for the prevention of contrast induced nephropathy. *Canadian association of radiologists* 2007; 58:79-87.
10. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, and Zidek W, et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med*. 2000 Jul 20; 343(3):180-184.
11. Fishbane S. N-Acetylcysteine in the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 281–287.
12. Drager F, Andrade L, Barros F, Laurindo R, MachadoA, and Seguro C, et al. Renal effects of N-acetylcysteine in patients at risk for contrast nephropathy: decrease in oxidant stress-mediated renal tubular injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Jul; 19(7):1803-1807.
13. Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, and Losordo DW, et al. Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART Trial). *Am J Cardiol* 2002; 89: 356-358
14. Briguori C, Manganelli F, and Scarpato P et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 298-303.
15. Briguori C, Antonio C, Violante A, Balestrieri P, Manganelli F, Elia PP, Golia B, Riviezzo G, Lepore S, Scarpato P, Focaccio A, Librera M, Bonizzoni E, and Ricciardelli B, et al. Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur Heart J* 2004 25 (3): 206-211.

16. Gonzales A, Norsworthy J, and Kern J, et al. A meta-analysis of N-acetylcysteine in contrast-induced nephrotoxicity: unsupervised clustering to resolve heterogeneity, BMC Med 2007, 5:32.
17. Steven D, Guidelines for Contrast-Induced Nephropathy (CIN) Prevention in Adults. University of Kentucky Chandler Medical Center. 2009