

# 三總藥訊

一百零三年十月號

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) 國報字第〇〇1號

發行人：俞志誠

總編輯：李宜勳

主編：林石化

編輯群：洪乃勻、王筱萍、黃文君、彭曉雲、簡志豪

本院近期藥品異動新增資訊 (10308~10309) .....	p.1
全民健康保險藥品給付規定修正 (103 年 10 月 01 日生效) .....	p.5
行政院衛生福利部食品藥物管理署公告之藥物安全資訊.....	p.8
氫離子幫浦抑制劑 (PPIs) 使用面面觀.....	p.11

## 本院近期藥品異動新增資訊 10308~10309

### 藥品異動清單 10308~10309

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
1030915	BISACODYL ESC TAB 5 MG	005BIS05	刪除		
1030910	KLARITH FC TAB 500 MG	005KLA04	刪除	KLARICID XL TAB 500 MG	005KLA03
1030905	TISSUCOL DUO QUICK	005TIS01	刪除		
1030829	CEFIN INJ 2 G	005CEF16	刪除		
1030829	AUGCIN INJ 1.2 G (1000 MG/200 MG)	005AUG06	刪除	CURAM INJ 1.2 G (1000 MG/200 MG)	005CUR02
1030829	MEDASONE INJ 125 MG	005MED05	刪除		

### 新進藥品清單(按藥品建檔日期由近至遠排列) 10308~10309

藥品名稱	院內碼 健保碼(藥證)	學名	衛生署核准適應症	健保價 (元)	備註
HAVRIX INJ 720 JUNIOR 0.5 ML (CDC-公費)	005HAV06 衛署菌疫輸字第 000456 號	HEPATITIS A, INACTIVATED, WHOLE VIRUS	A 型肝炎之主動免疫。	公費	註 1

VOREN SUPP 12.5 MG	005VOR06 AB28656500	DICLOFENAC SODIUM	緩解發炎及因發炎反應引起之疼痛。	5	
CONSLIFE SC TAB 2MG/10MG/20MG	005CON07 AC323721G0	BISACODYL; SENNOSIDE; DIOCTYL SODIUM SULFOSUCCINATE	便秘及緩和便秘所伴生之下列諸症狀：腹部膨滿、腸內異常發酵、食慾不振。	2	
VIRAMUNE ORAL SUSP 10 MG/ML 240 ML (CDC)	005VIR06 衛署藥輸字 第 023049 號	NEVIRAPINE	配合行政院衛生署疾病管制署(CDC)核撥「預防母子垂直感染愛滋之藥品」建檔。	公費	註 2
3TC ORAL SOLN 10 MG/ML 240 ML (CDC)	0053TC03 衛署藥輸字 第 022074 號	LAMIVUDINE	配合行政院衛生署疾病管制署(CDC)核撥「預防母子垂直感染愛滋之藥品」建檔。	公費	註 2
JURNISTA PR TAB 8 MG	005JUR01 B026037100	HYDROMORPHONE HCL	癌症末期病患之嚴重疼痛，病患已使用口服 morphine，且劑量已達穩定(不再變動)至少二周，而有更換其他鴉片類藥物止痛的需求者。	135	註 3
TATUMCEF INJ 2 G	005TAT01 AC38949212	CEFTAZIDIME (5H <sub>2</sub> O)	Ceftazidime 是殺菌性頭孢子菌抗生素、對多種乙內醯胺有抵抗力、並對廣範圍的革蘭氏陽性及陰性細菌有效。	469	註 4
LEFLODAL IV INF 5 MG/ML 100 ML	005LEF05 AC49651255	LEVOFLOXACIN HEMIHYDRATE	治療成人因對 Levofloxacin 有感受性的致病菌所引起之下列感染：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。	1079	註 5
TISSEEL SOLN FOR SEALANT 2 ML	005TIS02 衛署菌疫輸 字第 000925 號	THROMBIN; APROTININ ( BOVINE); PROTEIN CLOTTABLE HUMAN( FIBRINOGEN+PLA SMAFIBRONECTIN+PLASMI NOGEN)	心臟血管外科手術(需施行心肺血管繞道術者)之輔助止血。	自費	
FLUARIX TETRA INJ 0.5 ML	005FLU35 衛署菌疫輸字 第 000939 號	INFLUENZA VACCINES	預防流感	自費	
MEPRON INJ 1 G (***)	005MEP11 AC43726209	METHYLPREDNISOLONE	腎上腺皮質機能不全、劇烈休克、支氣管性氣喘、膠原疾病、過敏反應、泛發性感染。	1085	
SILVER NITRATE 3% 10 ML	005SIL12	SILVER NITRATE;		自費	

**備註**(健保給付規定及其他說明)：

註 1

配合衛生福利部疾病管制署有關政府提供山地離島等特定地區幼兒接種之 A 型肝炎疫苗，自 103 年起實施年齡調整為出生滿 12 個月建檔。

註 2

行政院衛生署疾病管制署(CDC)核撥「預防母子垂直感染愛滋之藥品」。

## 註 3

1. 麻醉藥品出院帶回、門診用藥，一次處方以二日量為限；癌症病患不在此限。
2. 麻醉藥品處方箋必須單獨開立。

## 註 4

※請依據三軍總醫院特殊藥品作業規定之抗微生物製劑使用規定辦理；並請依健保局 10.1.抗微生物劑用藥給付規定通則使用。

## 10.1.抗微生物劑用藥給付規定通則：

1. 凡醫師診斷為感染症，確有臨床需要者得適當使用抗微生物製劑。
2. 門診使用抗微生物製劑以不超過三日份用量為原則。如有必要，每次以七日為限；慢性骨髓炎病患得視病情需要延長抗微生物製劑給藥日數，惟每次門診處方仍以兩週為上限(87/7/1)。
3. 「上呼吸道感染病患」如屬一般感冒 (common cold) 或病毒性感染者，不應使用抗生素。如需使用，應有細菌性感染之臨床佐證，例如診斷為細菌性中耳炎、細菌性鼻竇炎、細菌性咽喉炎，始得使用抗生素治療 (90/2/1)。
4. 使用抗微生物製劑，宜以同療效、價廉為原則。使用三種抗微生物製劑(含)以上，需附微生物培養及藥物敏感試驗報告，藥物敏感試驗報告應包括第一線及第二線抗微生物製劑及各類常用藥物；同類同抗菌範疇之抗微生物製劑，若未能都進行藥物敏感性試驗時，得以其中之一種藥物的敏感性試驗結果做為使用其他同類同抗菌範疇藥物合理性之判定參考。(87/4/1)
5. 使用抗微生物製劑應以本保險規定之第一線抗微生物製劑優先使用，如欲使用第一線以外之抗微生物製劑，需依規定第 6、7 項辦理。
6. 醫師得按下列病情及診斷於進行微生物培養及藥物敏感試驗後直接使用第一線以外抗微生物製劑，惟若微生物培養證明第一線抗微生物製劑有效，應考慮改用第一線抗微生物製劑。(91/4/1)
  - (1) 感染病情嚴重者，包括：
    - I. 敗血症(sepsis)或敗血性休克(septic shock)
    - II. 中樞神經感染
    - III. 使用呼吸器者。
  - (2) 免疫狀態不良併發感染者：
    - I. 接受免疫抑制劑。
    - II. 接受抗癌化學療法。
    - III. 白血球數在 1000/cumm 以下或多核白血球數在 500/cumm 以下。
  - (3) 經感染症專科醫師會診，確認有感染症需使用者 (申報費用時需檢附會診紀錄及相關之病歷資料) (86/10/1、92/9/1)。
  - (4) 手術中發現有明顯感染病灶者。
  - (5) 脾臟切除病人有不明原因發熱者。
  - (6) 臟器穿孔。
  - (7) 嚴重污染傷口病人。
  - (8) 患疑似感染之早產兒及新生兒 (出生二個月以內)。
  - (9) 發生明確嚴重院內感染症者。
  - (10) 常有厭氧菌與非厭氧菌混合感染之組織部位感染時(如糖尿病足部壞疽併感染、骨盆腔內感染)，得直接使用可同時治療厭氧菌與非厭氧菌多重感染之單一非第一線抗微生物製劑。
7. 醫師得按下列病情改用第一線以外抗微生物製劑：
  - (1) 使用第一線抗微生物製劑超過 72 小時，經微生物培養及藥物敏感試驗證實對第一線抗微生物製劑具抗藥性，確有需要使用者，並請檢附該檢驗報告。
  - (2) 每 72 小時更換第一線抗微生物製劑一次，歷經 7 日以上仍無效，由其他醫療機構轉送至有微生物培養室醫院病人者。
  - (3) 嬰幼兒 (出生二個月以上至滿五足歲) 患疑似感染疾病，在使用第一線抗微生物製劑 72 小時仍無明顯療效者。
8. 預防性的使用抗微生物製劑：
  - (1) 清淨的手術：大致可分甲、乙兩類。
 

甲類：如單純性疝氣手術、精索靜脈曲張手術、甲狀腺手術、乳房切除手術…等，原則上可「免用」抗微生物製劑，如需使用，可術前一劑量，手術時間超過二小時者得於術中追加一劑，使用之抗微生物製劑應以本表之第一線抗微生物製劑為限 (90/2/1)。

乙類：如心臟手術、腦部手術、臟器移植手術及放置人工植入物之手術，原則上使用不可超過 24 小時，以本表之第一線抗微生物製劑為主；如需使用第一線以外之抗微生物製劑或超過 48 小時，請詳敘理由，俾利審查 (90/2/1、95/6/1)

(2) 清淨但易受污染的手術。

術野是清淨但術中易受污染，如肝膽胃腸手術、泌尿道手術、肺部手術、婦科手術、耳鼻喉科手術、牙科手術…等手術。原則上抗微生物製劑使用 24 小時，以本表之第一線抗微生物製劑為主，若有厭氧菌與嗜氧菌混合污染之可能時，得使用 Cephamycin (cefoxitin, cefmetazole) 或 ampicillin 類合併  $\beta$ -lactamase inhibitor (ampicillin/sulbactam, amoxicillin/clavulanic acid) 之藥物；如需使用第一線以外之抗微生物製劑或超過 48 小時，請詳敘理由，俾利審查 (90/2/1、95/6/1)。

9. 污染性傷口之手術及手術後發生感染併發症，依本保險規定之抗微生物製劑使用原則用藥 (90/2/1)。

10. 本保險第一線抗微生物製劑範圍暫訂如附表一，並得視實際需要予以增減。

11. 使用本表以外之抗微生物製劑超過七日時，除需附微生物培養與敏感試驗報告外，尚需附相關檢驗報告 (如血、尿…等) 與 TPR chart 影本並註明使用抗微生物製劑之規格、劑量、使用日期以利審核。

12. 非第一線抗微生物製劑其於本藥品給付規定中另訂有規定者，依各該規定給付之。

13. 有關結核病治?選擇的藥物種?、使用的劑?與治?的時程，應依衛生福利部疾病管制署最新版「結核病診治指引」辦理(網址 <http://www.cdc.gov.tw/ct.asp?xItem=5710&ctNode=1540&mp=230>)。(99/11/1、102/7/23)

註 5

10.8.2. fluoroquinolone 類：(96/09/01、97/09/01)

限用於成人(十八歲以上)之慢性支氣管炎的急性惡化、社區性肺炎。

10.8.2.3 Levofloxacin (如 Cravit) (97/09/01)

限用於成人(18 歲以上)之慢性支氣管炎的急性惡化、社區性肺炎、複雜性泌尿道感染。

備註：口服 QUINOLONES 類抗生素請同時參考三軍總醫院特殊藥品管理辦法之四、抗微生物製劑使用規定之(四)住院使用規定之 3.口服 QUINOLONES 類抗生素之規範辦理。

## 全民健康保險藥品給付規定修正規定 (自 103 年 10 月 1 日生效)

### 第 5 節 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
5.6.1 抗骨質再吸收劑 (anti-resorptive) (101/3/1、101/5/1、102/2/1、102/8/1、103/2/1、 <u>103/10/1</u> ) 1. (略) 2. 使用規定 (1) 限用於停經後婦女 (alendronate、zoledronate 及 <u>denosumab</u> 亦可使用於男性) 因骨質疏鬆症 (須經 DXA 檢測 BMD 之 T score $\leq -2.5SD$ ) 引起脊椎或髖部骨折，或因骨質減少症 (osteopenia) (經 DXA 檢測 BMD 之 $-2.5SD < T \text{ score} < -1.0SD$ ) 引起脊椎或髖部 2 處或 2 次 (含) 以上之骨折。 (101/5/1、102/8/1、 <u>103/10/1</u> )	5.6.1 抗骨質再吸收劑 (anti-resorptive) (101/3/1、101/5/1、102/2/1、102/8/1、103/2/1) 1. (略) 2. 使用規定 (1) 限用於停經後婦女 (alendronate 及 zoledronate 亦可使用於男性) 因骨質疏鬆症 (須經 DXA 檢測 BMD 之 T score $\leq -2.5SD$ ) 引起脊椎或髖部骨折，或因骨質減少症 (osteopenia) (經 DXA 檢測 BMD 之 $-2.5SD < T \text{ score} < -1.0SD$ ) 引起脊椎或髖部 2 處或 2 次 (含) 以上之骨折。(101/5/1、102/8/1)

## 第6節 呼吸道藥物

### Respiratory tract drugs

修正後給付規定	原給付規定
<p>6.2.6.Omalizumab (如Xolair)：(97/6/1、100/6/1、<a href="#">103/10/1</a>)</p> <p>1. 限用於</p> <p>(1) 12歲以上之青少年或成人經胸腔內科或小兒科或過敏免疫專科醫師診斷為「重度持續性氣喘」病患，為非抽煙或正積極戒煙者，需符合下列條件。</p> <p>I. (略)</p> <p>II. 必須檢附「免疫球蛋白IgE檢驗結果」。免疫球蛋白Total IgE檢驗結果必須介於30~1300IU/mL，但使用抗IgE製劑後IgE值降低者不在此限(103/10/1)。</p> <p>III. 已接受高劑量類固醇藥物吸入劑(青少年大於400 mcg belcomethasone dipropionate/day以上或其他類固醇藥物吸入劑相等劑量；成人大於800mcg beclomethasone dipropionate/day以上或其他類固醇藥物吸入劑相等劑量)及併用其他治療，如：長效乙二型作用劑(<math>\beta</math>2-agonist)、口服類固醇治療、口服theophylline或抗白三烯素類藥品仍控制不良者，<u>且過去四週氣喘控制仍不穩定者(包括:日間症狀每週超過2次、日常活動受到限制、有夜間氣喘症狀發作或到醒來、需要緩解型藥物每週超過2次或以上，符合上述條件2者或以上者)</u>(103/10/1)。</p> <p>IV. <u>病歷記載有氣喘病史或需經證實為氣喘病患，支氣管擴張試驗顯示FEV1 reversibility超過12%與絕對值增加200mL以上，或使用類固醇後FEV1增加20%以上</u>(103/10/1)。</p> <p>(2) 6至12歲兒童經胸腔內科或小兒科或過敏免疫專科醫師診斷為「重度持續性氣喘」病患，需符合下列條件。(100/6/1)</p> <p>I. 及II.(略)</p> <p>III. 已接受高劑量類固醇藥物吸入劑(大於400mcg Beclomethasone dipropionate/day以上或其他類固醇藥物吸入劑相等劑量)及併用其他治療，如：長效乙二型作用劑(<math>\beta</math>2-agonist)、口服類固醇治療、口服theophylline或抗白三烯素類藥品仍控制不良者，<u>且過去四週氣喘控制仍不穩定者(包括:日間症狀每週超過2次、日常活動受到限制、有夜間氣喘症狀發作或到醒來、需要緩解型藥物每週超過2次或以上，符合上述條件2者或以上者)</u>(103/10/1)。</p> <p>IV. <u>病歷記載有氣喘病史或需經證實為氣喘病患，支氣管擴張試驗顯示FEV1</u></p>	<p>6.2.6.Omalizumab (如Xolair)：(97/6/1、100/6/1)</p> <p>1. 限用於</p> <p>(1) 12歲以上之青少年或成人經胸腔內科或小兒科或過敏免疫專科醫師診斷為「重度持續性氣喘」病患，為非抽煙或正積極戒煙者，需符合下列條件。</p> <p>I. (略)</p> <p>II. 必須檢附「免疫球蛋白IgE檢驗結果」。免疫球蛋白Total IgE檢驗結果必須介於70~700IU/mL，但使用抗IgE製劑後IgE值降低者不在此限。</p> <p>III. 已接受高劑量類固醇藥物吸入劑(青少年大於400mcg beclomethasone dipropionate/day以上或其他類固醇藥物吸入劑相等劑量；成人大於800mcg beclomethasone dipropionate/day以上或其他類固醇藥物吸入劑相等劑量)及併用其他治療，如：長效乙二型作用劑(<math>\beta</math>2-agonist)、口服類固醇治療、口服theophylline或抗白三烯素類藥品仍控制不良者。</p> <p>IV. 需經證實為氣喘病患，支氣管擴張試驗顯示FEV1 reversibility超過12%與絕對值增加200mL以上，或使用類固醇後FEV1增加20%以上。</p> <p>(2) 6至12歲兒童經胸腔內科或小兒科或過敏免疫專科醫師診斷為「重度持續性氣喘」病患，需符合下列條件。(100/6/1)</p> <p>I. 及II.(略)</p> <p>III. 已接受高劑量類固醇藥物吸入劑(大於400mcg Beclomethasone dipropionate/day以上或其他類固醇藥物吸入劑相等劑量)及併用其他治療，如：長效乙二型作用劑(<math>\beta</math>2-agonist)、口服類固醇治療、口服theophylline或抗白三烯素類藥品仍控制不良者。</p> <p>IV. 經證實為氣喘病患，支氣管擴張試驗顯</p>

reversibility超過12%與絕對值增加200mL以上，或使用類固醇後FEV1增加20%以上(103/10/1)。 2. ~5.(略)	示FEV1 reversibility超過12%，或使用類固醇後FEV1增加20%以上。 2. ~5.(略)
--	---

備註：劃線部份為新修訂之規定

## 藥物安全資訊—行政院衛生福利部食品藥物管理署公告

### <一>轉知公告：外用殺菌劑類成分藥品安全資訊風險溝通表 (2014-09-04 發佈)

#### 藥品安全有關資訊分析及描述：

1. 正確使用殺菌製劑可安全且有效的在術前或注射前減少皮膚微生物的數量，但相關產品若未依產品說明所載方式配製、使用或儲存，使得殺菌製劑遭受污染時，則可能發生危害。美國曾發生因使用受微生物污染的殺菌製劑而導致感染甚至死亡的案例。
2. 使用受微生物污染的殺菌製劑可能引起注射或手術部位的感染，例如：蜂窩性組織炎 (cellulitis)、敗血性關節炎 (septic arthritis) 或靜脈注射部位的靜脈炎 (phlebitis)，甚至可能導致嚴重及致命的菌血症 (bacteremia) 或敗血症 (sepsis)。
3. 不論是健康者或是慢性疾病患者皆可能受到污染殺菌製劑的影響，特別是近期接受手術者、因每日注射需定期消毒皮膚者 (如糖尿病患者)、使用靜脈注射接受治療者 (施打化療患者)、接受輸血者或血液透析患者更可能會遭受感染併發症的影響。

#### TFDA 對專業醫護人員的建議摘要：

1. 準備或使用殺菌製劑的過程中，應維持無菌狀態，勿使用污染的水稀釋或不清潔的容器盛裝殺菌製劑。
2. 應遵循無菌操作規範，配製、使用和保存外用殺菌劑。
3. 配製後之殺菌製劑若培養出不尋常的有機物，應高度懷疑已遭污染。

#### 本院相關藥品：

1. Chlorhexidine gluconate、Ethyl alcohol：3M Avagard<sup>®</sup> (hand antiseptic)
2. Isopropyl alcohol：3M DuraPrep<sup>®</sup> surgical solution 26 mL
3. Povidone-iodine：Better-iodine<sup>®</sup> surgical 1-gal、Sindine<sup>®</sup> aq 10% 1 gal、Sindine<sup>®</sup> alc 10% 1 gal

資料來源：<http://www.fda.gov.tw/tc/includes/SiteListGetFile.ashx?mid=133&id=9560&chk=f84f69dd-e935-4134-addc-f1df57a3cb88>



## 氫離子幫浦抑制劑 (PPIs) 使用面面觀

### 前言

氫離子幫浦抑制劑 (proton pump inhibitors; 以下簡稱 PPIs) 廣泛地使用在胃酸過多引起的疾病，如：消化性潰瘍、胃幽門螺旋桿菌感染、非類固醇消炎止痛藥引起的胃、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison 氏症候群、以及胃食道逆流 (gastroesophageal reflux disease; 以下簡 GERD) 等。由於使用者日益增加，本文就 PPI 給藥注意事項、常見副作用、交互作用，以及使用耐受性與胃酸反彈等加以討論。

### 胃酸分泌的生理機制

胃酸分泌與神經激素 (neurocrine)、內分泌素 (endocrine)、及旁分泌素 (paracrine) 有關。受食物刺激後，神經末端釋出 acetylcholine (以下簡稱 ACh) 刺激 parietal cell (胃壁細胞，分泌胃酸)、G cell (位於胃竇，分泌胃泌素 - gastrin)、enterochromaffin cell (腸嗜酪細胞，以下簡稱 ECL cell，分泌 histamine)；而 gastrin 經由血液循環刺激胃部 parietal cell、ECL cell；ECL cell 受刺激後分泌 histamine 刺激 parietal cell，總之，parietal cell 受多種刺激後分泌胃酸。

Parietal cell 在休息狀態充滿了管狀囊泡 (tubulovesicles) 來儲存  $H^+$ ,  $K^+$ ATPase，並且有許多盲袋 (blind sacs) 式的胞內小管 (intracellular canaliculi)，當受到刺激時胞內小管頂部胞膜 (apical membrane) 會融合，形成開放性囊袋，而管狀囊泡再與胞內小管融合活化質子幫浦產生胃酸後分泌到胃腔中。

### PPIs 給藥注意事項

#### ➤ 建議於早餐 (第 1 次進食) 前 1 小時，空腹服用

隨著空腹時間愈久，管狀囊泡中的  $H^+$ ,  $K^+$ ATPase 也儲存愈多<sup>[1][2]</sup>，PPIs 會與在管狀囊泡內儲存的  $H^+$ ,  $K^+$ ATPase 表面的 cysteine 先行鍵結，質子幫浦因此無法形成而抑制胃酸分泌。所以要達到最佳抑制胃酸分泌的效果，PPIs 理論上應在最長的空腹時間後第一次用餐前服用，若為每日一次給藥，建議病人於早餐前服用，至於飯前多久服用，由於臨床研究有餐前 15 分鐘<sup>[3]</sup>、餐前 20 分鐘<sup>[4]</sup>、餐前 30 分鐘<sup>[5]</sup>的建議，而 omeprazole 及 lansoprazole 抑制胃酸分泌的起始作用時間約為 1~3 小時 (其他 PPIs 無起始作用時間資料)，建議至少於飯前 1 小時空腹使用；若是一日使用兩次，則第二次於晚餐前 1 小時空腹服用。

#### ➤ 避免同時併用其他胃酸分泌抑制劑、制酸劑

因為 PPIs 為弱鹼性物質，pKa1 介於 3.8-4.9，所以會選擇性聚積在胃壁細胞的 secretory canaliculus 酸性環境中 (pH 約為 1)，在此的濃度會比在血中的高 1000 倍之多，亦即 PPIs 存在的濃度與其空間的酸度有關，並且受到酸的催化會由 prodrug 轉變成高度親疏的活性作用物質，再經過質子化步驟，進一步活化成可與  $H^+$ ,  $K^+$ ATPase 的 cysteine 以雙硫化物 (disulfide) 結合的物質 (tetracyclic sulfenamide 或 sulfenic acid)，所以為避免使 PPIs 作用打折，不建議 PPIs 與其他的抗胃酸分泌藥物併用，如：H2 receptor antagonist (以下簡稱 H2RA)、prostaglandins、或 somatostatin。但是，若與 PPIs 給藥間隔夠長的話，可以併用 H2RA，雖然最小間隔時間並未被準確的訂定，但若

要治療夜間胃酸逆流或火燒心的症狀，建議可於睡前給予 H<sub>2</sub>RA，於隔日早餐前空腹再使用 PPIs[2]。另外，由於 PPIs 在胃內容易被胃酸破壞，所以都做成腸溶劑型，由於制酸劑可能會提高胃內 pH 值讓腸溶層提早在胃內崩散，使得 PPIs 尚未到達作用部位（胃壁細胞的 secretory canaliculus）就受到胃酸破壞，所以 PPIs 不可與制酸劑併服。

### ➤ 需持續服用以達最佳胃酸分泌抑制效果

在使用 PPIs 的治療上，應連續給藥以達到治療的目的。PPIs 每日一次、連續五天給藥，可達最佳胃酸分泌抑制的效果<sup>[2]</sup>，約可抑制 66% 胃酸分泌。因為達到最佳療效所需時間相對 H<sub>2</sub>RA 較長，部分醫囑會於起始治療時，開立每日兩次使用，尤其是開始使用的頭 2~3 天的時候，以提早達到治療的最佳效果。所以，臨床上若開立 PRN 使用，應屬不適當的給藥方式。若是病人有「突發症狀」（breakthrough symptoms）需臨時給藥時，可考慮給予 H<sub>2</sub>RA 做為急性症狀緩解之用。

## 常見的副作用

### ➤ 感染

正常的胃酸分泌具有保護作用，可減少胃腸道感染<sup>[1]</sup>，所以抑制胃酸的分泌後，會增加上消化道感染的發生<sup>[2]</sup>，尤其是困難梭狀桿菌以及肺炎的感染。

美國 FDA 2012 年 2 月 8 日發布有關 PPIs 藥品之用藥安全警訊：「發現使用 PPI 類藥品，可能提高病人發生與困難梭狀芽孢桿菌有關之下痢（Clostridium difficile - associated diarrhea；CDAD）風險，其症狀如嚴重水瀉、腹痛、發燒或可能發展成較嚴重的腸道症狀，因此提醒醫療人員注意。」，而 TFDA 也提醒醫療人員應注意病人服用 PPI 後，如果出現腹瀉沒有改善，應考慮是否為 CDAD；並在開立 PPIs 類藥品給病人時，要衛教病人：「若有水瀉不止、腹痛、發燒時需立即回診治療。」<sup>[6]</sup>

使用 PPIs 的病人，長期降低胃酸的分泌，使得病原體更容易在上消化道孳生，理論上可能增加肺炎的情形，包括社區型肺炎（community-acquired pneumonia；簡稱 CAP）、及醫療照護相關肺炎（health-care acquired pneumonia；簡稱 HCAP）。但在一個為數 80066 人的病例對照研究（case-control study）卻指出僅在剛使用 PPIs 藥品 30 天內的病人，尤其是剛使用 48 小時的病人<sup>[2]</sup>，會增加 CAP 的感染風險。雖然這樣的結果與 PPIs 最大抑制胃酸分泌的時間點（約一週）有些微出入，但依理論來看，在照護上還是應多加留意。

而在一針對住院超過 3 天以上的病人使用 PPIs、H<sub>2</sub>RA 後引起的院內感染肺炎（hospital-acquired pneumonia；HAP）前瞻性世代研究發現，使用 PPIs 會明顯增加感染的機率（adjusted odds ratio [aOR] 1.3, 95% CI 1.1-1.4）<sup>[2]</sup>，所以在 2008 年美國感染病醫學會（Infectious Diseases Society of America）建議：在非壓力性潰瘍、胃炎高風險的病人，應避免使用 PPIs、H<sub>2</sub>RA，以減少感染發生的機會。

### ➤ 吸收不良

PPIs 可能會造成鐵質、維他命 B<sub>12</sub>、鎂、鈣等的吸收不良。胃酸分泌與鐵、以及維他命 B<sub>12</sub> 的吸收有關，長期服用 PPIs，可能會些微使得鐵質、維他命 B<sub>12</sub> 的不足情形，必要時考慮額外補充即可。

而影響較大者，主要是以鎂、鈣的吸收不良為主。美國 FDA 2011 年 3 月 2 日提醒醫療照顧者，



對於長期（大於 1 年）服用 PPIs 的病人要留意可能有低血鎂的情形<sup>[7]</sup>，建議若 PPIs 需長期使用，應於使用前、使用中監測血鎂。尤其是有併用容易造成低血鎂的藥品，如：digoxin 或利尿劑等。目前推測 PPIs 造成低血鎂的原因，可能是減少腸道胃酸的曝露，而進一步改變腸細胞（enterocyte）上吸收通道—TRPM6/7（transient receptor potential melastatin 6 and 7 channels）的主動吸收而產生鎂離子吸收減少<sup>[8]</sup>。

至於對鈣質吸收的影響，主要是因為難溶性鈣質需在酸性環境下才容易溶解，如：calcium carbonate，而使用 PPIs 之後，可能會減少胃酸分泌造成這類的鈣補充劑難以溶解而影響吸收<sup>[2]</sup>。然而，部份研究發現飲食中的鈣質（如：牛奶、乳酪）的吸收並不會受到 PPIs 服用的影響<sup>[9]</sup>。服用 PPIs 病人的骨折風險上，相對較高，在髖關節、脊椎、以及其他部位骨折的相對風險（relative risk; RR）分別為 1.30、1.56、1.16，部分研究也認為長期、高劑量的 PPIs 使用，會有更高的風險。

雖然 calcium carbonate 吸收減少，可能增加骨質流失和骨密度的下降，理論上使得 PPIs 和骨折看起來貌似相關，但是在使用 PPIs 長達十年以上病人的觀察中，卻與股骨頸、全髖關節的骨密度惡化並沒有相關<sup>[9]</sup>。雖然 PPIs 是否會影響鈣質吸收還無定論，但還是應鼓勵病人在 PPIs 治療期間，多以飲食來補充鈣質，若需食物以外的鈣質補充，建議使用不需依賴酸性環境溶解的鈣補充劑，如：calcium citrate，來補充鈣質。

其他副作用，如：萎縮性胃炎，或長期使用 PPIs 抑制胃酸產生可能導致的高胃泌素而引起大腸癌，因資料不足，還有待後續追蹤研究。另外，也發現 PPIs 使用可能會造成與劑量無關的急性間質性腎炎（acute interstitial nephritis），若病人有二次使用經驗造成再發生或惡化的時候應留意是否為 PPIs 造成。

## 藥品交互作用

### ► clopidogrel

在交互作用上，最有名的影響應屬 omeprazole 與 clopidogrel 的交互作用。然而 PPIs 與 clopidogrel 的交互作用影響的資料大都來自回顧性研究，部分資料甚至有相互矛盾的情形。2009 年 11 月美國 FDA 審視資料後，做出了建議：omeprazole、esomeprazole 應避免與 clopidogrel 併用，並在 2010 年建議可以 pantoprazole 來做為替代藥品。雖然，2010 年同年，美國心臟學院基金會（American College of Cardiology Foundation）、美國消化專科學院（American College of Gastroenterology）、以及美國心臟協會（American Heart Association）聲明，若臨床上需要，不排除併用 omeprazole 與 clopidogrel。而同年英國藥品健康食品管理局（MHRA）卻也做出綜合性的聲明：使用 clopidogrel 者應停用 omeprazole 及 esomeprazole，除非併用有其必須性。（Omeprazole and esomeprazole should be discouraged in patients taking clopidogrel unless concurrent use is essential.）

因此，使用 clopidogrel 的病人，若要用 PPI，建議使用 pantoprazole。至於其他的 PPIs，如：rebeprazole、lansoprazole、甚至 dexlansoprazole，在進一步的交互作用研究完成前，建議避免使用。

### 耐受性（tolerance）與胃酸反彈（acid rebound）

使用 H<sub>2</sub>RA 大約在 7 天後會開始產生耐受性的情形，而使得抑制胃酸分泌的效果減弱；而 1~9 個月的 H<sub>2</sub>RA 治療停藥後，會造成胃酸過度分泌的反彈，會增加夜間胃酸分泌以及對食物的胃酸分

泌反應。而 PPIs 在理論上則不會發生所謂的耐受性，主要是因為其作用在最後胃酸分泌的步驟上<sup>[10]</sup>。

然而，在 PPIs 的治療上也觀察到停藥後胃酸反彈的情形，在 PPIs 停藥後 15 天，82% 的病人會增加基礎胃酸的分泌（basal acid output）、28% 的病人會增加最大胃酸分泌（maximal acid output）（不包含非幽門螺旋桿菌感染的病人），在為期 8 週的雙盲試驗中，服用 PPIs 的健康受試者，在停藥 4 週後，有 40% 會出現火燒心、消化不良的情形，而服用安慰劑組僅有 15% 出現<sup>[10]</sup>。

造成服用 PPIs 的病人停藥後胃酸分泌反彈的原因，目前不是很清楚，不過以胃酸分泌機轉推測，可能的原因有幾個：

- 1) 高胃泌素血症造成 ECL cell、parietal cell 的增生及過度反應；
- 2) 迷走神經的刺激上調（upregulation）；
- 3) 胃酸分泌抑制機轉的下調（downregulation），如：長期的胃竇 somatostatin 受抑制<sup>[10][2]</sup>。

所以若是突然地停藥，即可能產生胃酸過度分泌的情形。

要如何漸減劑量以避免胃酸分泌反彈，目前尚無準則，對於急性十二指腸潰瘍、胃潰瘍的病人（通常是 4~8 週療程），或是治療幽門螺旋桿菌合併使用 PPIs 的病人，目前認為不需要漸減劑量來停藥。通常使用時間大於 6 個月以上的病人可能才需考慮劑量漸減方式停藥；治療 GERD 的病人，則建議在治療到無症狀後至少 3 個月以後，再採劑量漸減方式停藥；使用中或高劑量 PPIs（如：omeprazole 40 mg qd 或 bid）者，建議以每週降低劑量一半的方式慢慢減量，到最低劑量維持一週後停藥<sup>[2]</sup>。

### 參考資料：

1. Barrett K.E. (2014). Chapter 3. Gastric Secretion. In Barrett K.E. (Eds), *Gastrointestinal Physiology*, 2e. Retrieved September 17, 2014 from <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=691&Sectionid=45431402>.
2. M Michael Wolfe, Mark Feldman, Shilpa Grover. Overview and comparison of the proton pump inhibitors for treatment of acid-related disorders. UpToDate 2014. [updated 2014 Jul 22; cited 2014 Sep 15]. Available from: [http://www.uptodate.com.mhda.ndmctsg.gh.edu.tw:8080/contents/overview-and-comparison-of-the-proton-pump-inhibitors-for-the-treatment-of-acid-related-disorders?source=search\\_result&search=OVERVIEW+AND+COMPARISON&selectedTitle=1%7E150#H1](http://www.uptodate.com.mhda.ndmctsg.gh.edu.tw:8080/contents/overview-and-comparison-of-the-proton-pump-inhibitors-for-the-treatment-of-acid-related-disorders?source=search_result&search=OVERVIEW+AND+COMPARISON&selectedTitle=1%7E150#H1)
3. Hatlebakk JG, Katz PO, Camacho-Lobato L, Castell DO. Proton pump inhibitors: better acid suppression when taken before a meal than without a meal. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:1267.
4. Norman A, Hawkey CJ. What you need to know when you prescribe a proton pump inhibitor. *Frontline Gastroenterol* 2011;2:199Y205.
5. Ronnie Fass, Nicholas J Talley, Shilpa Grover. Approach to refractory gastroesophageal reflux disease in adults. UpToDate 2014. [updated 2013 Apr 03; cited 2014 Sep 19]. Available form: [http://www.uptodate.com.mhda.ndmctsg.gh.edu.tw:8080/contents/approach-to-refractory-gastroesophageal-reflux-disease-in-adults?source=search\\_result&search=approach+to+refractory+gastroesophageal&selectedTitle=1%7E150#references](http://www.uptodate.com.mhda.ndmctsg.gh.edu.tw:8080/contents/approach-to-refractory-gastroesophageal-reflux-disease-in-adults?source=search_result&search=approach+to+refractory+gastroesophageal&selectedTitle=1%7E150#references)

6. FDA Drug Safety Communication: Clostridium difficile-associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs). Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm290510.htm> (Accessed on February 08, 2012).
7. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm245275.htm> (Accessed on March 02, 2011).
8. Perazella MA. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: a rare but serious complication. *Kidney Int* 2013; 83:553.
9. Harold N Rosen, Marc K Drezner, Jean E Mulder. Drugs that affect bone metabolism. UpToDate 2014. [updated 2014 Mar 24; cited 2014 Sep 19]. Available from: [http://www.uptodate.com.mhla.ndmctsgl.edu.tw:8080/contents/drugs-that-affect-bone-metabolism?source=see\\_link&anchor=H16#references](http://www.uptodate.com.mhla.ndmctsgl.edu.tw:8080/contents/drugs-that-affect-bone-metabolism?source=see_link&anchor=H16#references)
10. Andrew H Soll, Nimish B Vakil, Mark Feldman, Shiopa Grover. Physiology of gastric acid secretion. UpToDate 2014. [updated 2014 Apr 14; cited 2014 Sep 19]. Available from: [http://www.uptodate.com/contents/physiology-of-gastric-acid-secretion?source=search\\_result&search=Physiology+of+gastric+acid+secretion&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com/contents/physiology-of-gastric-acid-secretion?source=search_result&search=Physiology+of+gastric+acid+secretion&selectedTitle=1%7E150)