

三總藥訊

一百零四年一月號

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
主 編：林石化

總編輯：謝政智
編輯群：李宜勳、洪乃勻、王筱萍
黃文君、簡志豪

本院近期藥品異動新增資訊 (10311~10312)	p.1
全民健康保險藥品給付規定修正 (104年1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.5
洗腎病人貧血治療藥物-紅血球生成刺激劑	p.6

本院近期藥品異動新增資訊 10311~10312

藥品異動清單 10311~10312

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
1031226	LACTUL SYR 666 MG/ML 500 ML	005LAC01	刪除	DUPHALAC ORAL SOLN 667 MG/ML 300 ML	005DUP01
1031219	REMINYL PR CAP 16 MG (&) (***)	005REM04	刪除	—	—
1031216	OXYTOCIN INJ 10 IU/ML 1 ML	005OXY01	停止供貨	OXOCIN INJ 10 IU/ML 1 ML	005OXO01
1031213	CURAM FC TAB 875 MG/125 MG	005CUR01	刪除	AUGMENTIN FC TAB 875MG/125MG MOXICLAV FC TAB 875 MG/125 MG	005AUG04 005MOX02
1031208	BENZALKONIUM CL 10% 1-PT	005BEN04	停產	ANTI-A SOLUTION	005ANT13

新進藥品清單(按藥品建檔日期由近至遠排列) 10311~10312

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
------	----------------	----	----------	------------	----

U-VANCO INJ 1 G 優凡可注射劑 1 公克 (汎克 黴素)	005UVA02 A041443209	VANCOMYCIN (HCL)	葡萄球菌感染所致之心內膜炎、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。	342.00	註 1
DICETAMIN CAP 50 MG 滋維達命膠囊	005DIC06 NC00230100	DICETHIAMINE HCL	維他命 B1 缺乏症及因維他命 B 1 缺 乏而產生之各種代謝性障礙	1.50	
PANHO EFC TAB 40 MG 盼胃好腸溶膜衣錠 40 毫克	005PAN12 AB56774100	PANTOPRAZOLE	合併二種適當之抗微生物製劑治療 與幽門螺旋桿菌相關之消化性潰 瘍、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、中度 及嚴重胃食道逆流性疾病、 Zollinger-Ellison Syndrome。	19.60	註 2
DUPHALAC ORAL SOLN 667 MG/ML 300 ML 杜化液	005DUP01 B025302166	LACTULOSE	患病期慢性便秘、門系肝腦病變 (portal systemic encephalopathy)、肝 昏迷前期 (hepatic precoma)、肝昏迷 (hepatic coma)	167.00	
HALAVEN INJ 0.5 MG/ML 2 ML (& 賀樂維 0.5 毫克/毫升注射液	005HAL09 BC26140212	ERIBULIN MESYLATE	HALAVEN 用於治療轉移性乳癌患 者且曾接受過至少兩種針對轉移性 乳癌之化學治療。先前之治療應包 括 anthracycline 和 taxane 用於輔助 性或轉移性治療。	12715.00	註 3
MYCOSTATIN ORAL SUSP 100,000 U/ML 24 ML 滅菌靈懸液用粉劑 10 萬單位 /毫升 (耐絲菌素)	005MYC10 A034904139	NYSTATIN	治療由白色念珠菌所引起之口腔、 皮膚及腸內諸感染	98.00	
EXMEM FC TAB 10 MG (&)	005EXM01 AC55939100	MEMANTINE HYDROCHLORIDE	治療中重度及重度之阿茲海默症。	18.40	註 4
OXOCIN INJ 10 IU/ML 1 ML 謳速生注射液 10 國際單位/ 毫升	005OXO01 AC33873229	OXYTOCIN	分娩誘導、陣痛微弱、子宮內容除 去術時之應用 (胞狀奇胎搔爬)、 弛緩性子宮出血、分娩後或手術後 之子宮出血、子宮收縮不全	15.00	
MALARONE TAB 250 MG/100 MG (阿托奎酮與氯胍混合製劑)	005MAL03 專案進口	ATOVAQUONE; PROGUANIL	瘧疾	自費	
MIBG-131-D INJ 1.25 MCI (碘化苯甲胍診斷用注射液)	005MIB01 專案進口	I-131- METAIODOBENZYLGU ANIDINE (I-131-MIBG)	(診斷用)	自費	
ANTI-A SOLUTION 10 % 500 ML	005ANT13 內衛藥製字第 010467 號	BENZALKONIUM CHLORIDE	殺菌、消毒	—	
CYANOCOBALAMIN INJ 1000 MCG/ML 10 ML 氰鈷胺明注射劑	005CYA02 AC03967229	CYANOCOBALAMIN INJ 1000 MCG/ML 10 ML	惡性貧血、巨紅血球性貧血、具有 神經合併症之惡性貧血及維他命 B12 缺乏症	15.80	註 5

備註(健保給付規定及其他說明)：**註 1**

※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。

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、cetraxate、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 state) 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)

(8) 嚴重外傷、大手術、腦手術、嚴重燙傷、休克、嚴重胰臟炎及急性腦中風者為預防壓力性潰瘍，得使用消化性潰瘍藥品。此類藥物之針劑限使用於不能口服之前述病患短期替代療法。

(9) 消化性潰瘍病患得進行初次幽門螺旋桿菌消除治療，使用時須檢附上消化道內視鏡檢查或上消化道 X 光攝影報告並註明初次治療。(92/10/1)

(10) 幽門螺旋桿菌之消除治療療程以二週為原則，特殊病例需延長治療或再次治療，須檢附相關檢驗報告說明理由。

(11) 下列病患若因長期服用 NSAID 而需使用前列腺素劑 (如 misoprostol)，得免附胃鏡報告：

I. 紅斑性狼瘡。

II. 五十歲以上罹患類風濕性關節炎或僵直性脊椎炎之病患。

註 3

※需經事前審查核准後使用

9.48. Eribulin (如 Halaven)：(103/12/1)

1. 用於治療轉移性乳癌患者且先前曾接受過 anthracycline 和 taxane 兩種針對轉移性乳癌之化學治療輔助性治療。

2. 需經事前審查核准後使用，每次申請療程以三個月為限，如發現病情惡化應停止使用。再申請應檢附前次治療結果評估資料。

註 4

※需經事前審查核准後使用

1.3. 神經藥物 Neurologic drugs

1.3.3. 失智症治療藥品

1. 限用於依 NINDS-ADRDA 或 DSM 或 ICD 標準診斷為阿滋海默氏症或帕金森氏症之失智症病患。

2. 如有腦中風病史，臨床診斷為「血管性失智症」，或有嚴重心臟傳導阻斷 (heart block) 之病患，不建議使用。

3.需經事前審查核准後使用，第一次申請須檢附以下資料：

(1)CT、MRI 或哈金斯氏量表 (Hachinski Ischemic Score) 三項其中之任一結果報告。

(2)CBC, VDRL, BUN, Creatinine, GOT, GPT, T4, TSH 檢驗。

(3)病歷摘要。

(4)MMSE 或 CDR 智能測驗報告。

4.依疾病別及嚴重度，另規定如下：

(1)阿滋海默氏症之失智症

由神經科或精神科醫師處方使用。

I.輕度至中度失智症：

限使用 donepezil、rivastigmine 及 galantamine 口服製劑(90/10/1、92/1/1、95/6/1、100/3/1、102/8/1)：

i.智能測驗結果為 MMSE 10~26 分或 CDR 1 級及 2 級之患者。

ii.使用前述三種藥品任一種後，三個月內，因副作用得換用本類另一種藥物，不需另外送審，惟仍應於病歷上記載換藥理由。其中 Epalon Tablets、NEPES Tablets、Nomi-Nox Tablets 等 3 種藥品，倘因副作用，需換用 donepezil、rivastigmine 或 galantamine 口服製劑之另一種藥物，需另經事前審查核准後使用。(93/4/1、102/8/1)

iii.使用後每一年需重新評估，追蹤 MMSE 或 CDR 智能測驗，如 MMSE 較前一次治療時減少 2 分(不含)以上或 CDR 退步 1 級，則應停用此類藥品。惟 Epalon Tablets、NEPES Tablets、Nomi-Nox Tablets 等 3 種藥品，使用後每一年需重新評估，追蹤 MMSE 或 CDR 智能測驗，如 MMSE 較起步治療時減少 2 分(不含)以上或 CDR 退步 1 級，則應停用此類藥品。(98/1/1、99/5/1、102/8/1)

iv.使用 rivastigmine 貼片劑 (如 Exelon Patch)，每日限用一片，且不得併用同成分之口服藥品(100/3/1)。

II.中重度失智症：

限使用 memantine 口服製劑 (95/6/1、99/10/1、102/8/1)

i.智能測驗結果為 $10 \leq \text{MMSE} \leq 14$ 分或 CDR 2 級之患者。

ii.曾使用過 donepezil, rivastigmine, galantamine 其中任一種藥品之患者，若不再適用上述其中任一藥物，且 MMSE 或 CDR 智能測驗達標準($10 \leq \text{MMSE} \leq 14$ 分或 CDR 2 級)，並經事前審查核准後得換用 memantine。惟 memantine 不得與前項三種藥品併用。

iii.使用後每一年需重新評估，追蹤 MMSE 或 CDR 智能測驗，如 MMSE 較前一次治療時減少 2 分(不含)以上或 CDR 退步 1 級，則應停用此類藥品。惟 Ebixa Tablets 及 Evy Tablets 等 2 種藥品，使用後每一年需重新評估，追蹤 MMSE 或 CDR 智能測驗，如 MMSE 較起步治療時減少 2 分(不含)以上或 CDR 退步 1 級，則應停用此類藥品。(98/1/1、99/5/1、102/8/1)

III.重度失智症：(99/10/1、102/8/1)

限使用 donepezil 及 memantine 口服製劑 (102/8/1)

i.智能測驗結果為 MMSE 5-9 分且 CDR 3 級之患者。

ii.臥床或無行動能力者不得使用。

iii.曾使用過 memantine,donepezil, rivastigmine, galantamine 而不再適用者，不得使用。

iv.donepezil 及 memantine 二者不能併用。

v.使用後每一年需重新評估，追蹤 MMSE 智能測驗，如 MMSE 較前一次治療時減少 2 分(不含)以上，則應停用此類藥品。惟 Epalon Tablets、NEPES Tablets、Nomi-Nox Tablets、Ebixa Tablets 及 Evy Tablets 等 5 種藥品，使用後每一年需重新評估，追蹤 MMSE 智能測驗，如 MMSE 較起步治療時減少 2 分(不含)以上，則應停用此類藥品。(99/10/1、102/8/1)

(2)帕金森氏症之失智症(99/5/1、100/3/1、102/8/1)

限神經科醫師診斷及處方使用於輕度至中度之失智症。

限使用 rivastigmine 口服製劑 (102/8/1)

I.智能測驗結果為 MMSE 10~26 分或 CDR 1 級及 2 級之患者。

II.失智症發生於帕金森氏症診斷至少一年以後。

III.使用後每一年需重新評估，追蹤 MMSE 或 CDR 智能測驗，如 MMSE 較前一次治療時減少 2 分(不含)以上或 CDR 退步 1 級，則應停用此類藥品。(99/5/1、102/8/1)

備註:起步治療定義:係指同組藥品第一次申請同意治療之評分

註 5

全民健康保險藥品給付規定通則

四、注射藥品之使用原則：

(二)因病情需要，經醫師指導使用方法由病人持回注射之藥品包括：

16. 罹患惡性貧血 (pernicious anemia) 及維他命 B12 缺乏病患，如不能口服者或口服不能吸收者，得攜回維他命 B12 注射劑，每次以一個月為限，且每三個月應追蹤一次。(91/4/1)

全民健康保險藥品給付規定修正規定（自104年01月1日生效）

第 10 節 抗微生物劑 Antimicrobial agents

修正後給付規定	原給付規定
10.6.3.1.Itraconazole 膠囊劑 (如 Sporanox cap) : (85/1/1、91/4/1、91/8/1、98/8/1、 <u>104/1/1</u>) 限 1.~4.(略) 5. <u>用於復發性汗斑之治療，每日使用 200mg 治療 7 天為一療程，每月以一療程為限。(104/1/1)</u> 6.每次門診時，應註明使用日期，目前已使用週數及預定停藥日期。 7.病人接受本品治療期間，不得併用其他同類藥品。	10.6.3.1.Itraconazole 膠囊劑 (如 Sporanox cap) : (85/1/1、91/4/1、91/8/1、98/8/1) 限 1.~4.(略) 5.每次門診時，應註明使用日期，目前已使用週數及預定停藥日期。 6.病人接受本品治療期間，不得併用其他同類藥品。

第 5 節 激素及影響內分泌機轉藥物

Hormones & drugs affecting hormonal mechanism

(自 104 年 2 月 1 日生效)

修正後給付規定	原給付規定
5.3.5. <u>Levonorgestrel intrauterine system (如 Mirena) : (104/2/1)</u> <u>限使用於長期月經經血過多導致嚴重貧血 (Hemoglobin \leq 10g/dL) 之婦女，且每次使用後之五年內，不得再次使用。</u>	5.3.5.無

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

轉知公告： Human immune globulin 成分藥品安全資訊風險 (2014/12/10)

公告事項內容：

1. 加拿大衛生部針對含 non-hyperimmune 類 human immune globulin 成分藥品進行安全性再評估後提出，該類藥品不論使用劑量多寡、投予途徑為何（靜脈注射、肌肉注射或皮下注射），或使用者是否具血栓危險因子，皆具有潛在之血栓風險；美國 FDA 亦曾對含 human immune globulin 成分藥品發布類似訊息。
2. 血栓（或血塊）可能部分或完全地堵塞血流，其可能以各種方式出現在身體的任何部位，包括深層靜脈栓塞（腿）、肺栓塞（肺）、心肌梗塞（心臟）與中風（腦）；在許多情況下，血栓可能危及生命。
3. 美國 FDA 針對上述血栓風險增修含 human immune globulin 成分藥品之仿單，以加框警語提醒：
 - (1) 含 human immune globulin 成分藥品可能引起血栓。
 - (2) 血栓的危險因子包括：高齡、長時間不活動、處於高凝血狀態、具有靜脈或動脈血栓病史、使用雌激素、留置中央靜脈導管、血液高度黏稠及有心血管危險因子。
 - (3) 無已知血栓危險因子者亦可能發生血栓。
 - (4) 具血栓風險的病人，應以最低有效劑量及適當的最小輸注速率投予含 human immune

globulin 成分藥品。

(5) 投予前應確保病人有足夠的水分。

(6) 具血液高度黏稠風險的病人，應監測血栓相關徵兆及症狀並評估血液之黏稠度。

醫療人員應注意事項：

1. 應警覺含 human immune globulin 成分藥品具有血栓風險，並與病人討論之。
2. 使用含 human immune globulin 成分藥品治療時，應謹慎地考量病人的危險因子。
3. 輸注時及輸注後，皆應小心地監測病人是否出現血栓相關徵兆及症狀，並鼓勵病人通報任何徵兆及症狀。

本院相關藥品：Human immunoglobulin[®] Inj 60 mg/ml 50 ml (TBSF)

資料來源：<http://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=1571>

轉知公告：含 ketoconazole 成分口服劑型藥品療效及安全性再評估未獲通過，廢止該藥品許可證相關事宜。(2015/01/01)

公告事項內容：

依據：藥事法第48條

1. 含ketoconazole成分口服劑型藥品，經本部食品藥物管理署蒐集國內、外相關資料，評估其風險及臨床效益，考量該藥品具有嚴重且複雜之藥物交互作用以及肝毒性之風險，目前國內已有其他安全性較高之藥品可供使用，其療效及安全性評估未獲通過。
2. 自公告日起，廢止含ketoconazole成分口服劑型藥品許可證（共9件）
3. 藥商、藥局及醫療機構，自公告日起，應立即停止輸入、製造、批發、陳列、調劑、零售。

醫療人員應注意事項：

對本處分不服者，得於本處分書送達之次日起30日內，依訴願法之相關規定向行政院提起訴願。

本院相關藥品：Ketazole Tab 200 mg

資料來源：<http://www.fda.gov.tw/TC/newsContent.aspx?id=11945&chk=9d9e4ad1-e9a5-4d12-aaeb-b90d6760b949¶m=pn#.VKx9lOIWEfc>

洗腎病人貧血治療藥物-紅血球生成刺激劑

王筱萍 藥師

前言

除鐵攝取量低及於肝臟生成具調控鐵吸收功能的荷爾蒙 hepcidin 缺乏外，紅血球生成素（erythropoietin, EPO）低下是慢性腎病變（chronic kidney disease, CKD）患者貧血的主要關鍵因素。成人腎臟會製造 EPO，EPO為具有165個胺基酸為骨架的酸性糖蛋白（glycoprotein），其分子量約為 34,000 道爾頓（dalton）。EPO 合成受氧氣誘發轉錄因子（hypoxia-inducible

transcription factors, HIFs) 所控制，EPO 會加強紅血球前驅母細胞 (erythroid progenitor) 生長及分化，而促使成熟的紅血球生成。EPO 缺乏，紅血球製造也跟著降低，無法維持體內血紅素 (hemoglobin, Hb) 於固定範圍，在一般情況下，CKD 引起之貧血屬於正常血色素正常紅血球型貧血 (normochromic, normocytic anemia)，與其他慢性病引發的貧血在形態上是難以區分的，其特徵是「低增生」，也就是製造紅血球之活性低，合併紅血球生成刺激不足。但最近研究顯示，EPO 缺乏可能不是造成腎病變患者貧血的唯一原因，事實上，10% - 20% 患者對現行紅血球生成刺激劑 (Erythropoiesis stimulating agent, ESA) 治療是無反應。¹

貧血盛行率

洗腎病人之貧血定義為生化值 Hb 濃度低於 11 g/dL，而貧血是洗腎病人常見的併發症。腎臟疾病發生，貧血是早期徵兆，隨腎功能減少而惡化。美國國家健康與營養調查研究 (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) 第三次調查，發現腎絲球過濾率 (glomerular filtration, GFR) 低於 60 ml/minutes/1.73 m² 者，其 GFR 和貧血的盛行率呈反向關係，當 GFR 分別為 60 ml/minutes/1.73 m²，30 ml/minutes/1.73 m² 和 15 ml/minutes/1.73 m²，貧血盛行率相對應為 1%，9% 和 33% (女性為 67%)。² 必須接受洗腎的病人較一般患者，其貧血盛行率是相對高的。

貧血症狀

貧血對慢性腎病變患者之影響是顯而易見的，除了已知的疲倦、暈眩、和呼吸短促的症狀外，如果貧血未經適當治療，可能會引起心血管併發症如左心室肥大、心臟衰竭及認知功能和心智敏銳度降低，因而影響日常活動或工作所需要的耐力，所以有時會需要借助輸血來緊急矯正貧血狀態。某種程度上，同時有低血球容積比 (hematocrit, Hct) 之 CKD 病人，具較高的心血管疾病死亡率。Hct 減少 3%，死亡率增加 7%，可能與左心室肥大 (left ventricular hypertrophy, LVH) 有關。³

紅血球生成刺激劑

紅血球生成刺激劑 (erythropoiesis stimulating agent, ESA) 為刺激骨髓製造紅血球藥物的總稱，包括 EPO、darbepoetin，可直接刺激 erythropoiesis 或間接作用在 erythropoiesis 接受體上。基因重組人類紅血球生成素 (recombinant human erythropoietin, rHuEPO) 是以基因重組生物工程技術合成，在結構及功能上與內生性 EPO 很相似，臨床上可有效治療腎病與癌症患者的貧血。ESAs 可透過中國倉鼠卵巢 (Chinese hamster ovary, CHO) 細胞轉染 (transfected) 大量製造出來。目前在台灣上市的 rHuEPO 的劑型，包括：epoetin alfa (Eprex[®])、epoetin beta (Recormon[®]) 和 darbepoetin alfa (NESP[®])、methoxy PEG epoetin beta (Mircera[®])，其主要差異在於分子結構上的醣鏈數及其鍵結的位置的不同，由於結構上的差異，藥品半衰期也有所不同。傳統 EPO 有 epoetin alfa 及 beta，皆含有三個 N-linked 及一個 O-linked 碳水化合物，但在 tetra-sialylated 碳水化合物殘基比，epoetin beta 大於 epoetin alfa，epoetin beta 半衰期較 alfa 長。90 年代末期 FDA 核准第二代 ESA: NESP[®] 上市，其在 epoetin alfa 上增加二個 N-linked 碳水化合物形成 darbepoetin alfa，大幅延長血中半衰期達近 3 倍之多。相關特質如 (表一) 所示。³ 2007 年 11 月，FDA 核准第三代 ESA，紅血球生成素受器作用劑 (continuous

erythropoiesis receptor activator, CERA) 上市，其主要是在 epoetin beta 構造上接上一個 polyethylene glycol (PEG) 側鏈，半衰期因而延長至 130 小時左右，相當於 darbepoetin alfa 五倍之多，因此大部分的人僅需每週或每兩週注射一次。根據研究結果顯示，CERA 對病人可提供較便利的使用方式及較穩定的 Hb 濃度。一般來說，ESAs 治療雖較輸血便捷，但以 ESAs 常規治療 CKD 之貧血初期須每周監測一次，穩定後至少每月一次密切監測 Hb，並進行劑量調整，維持 Hb 於目標值內。

表一、紅血球生成刺激劑結構及藥物動力學比較

	Epoetin alfa	Epoetin beta	Darbepoetin alfa
商品名	Eporex [®] inj 2000 IU (4000 IU/ml 0.5 ML)	Recormon [®] inj 2000 IU	Nesp [®] inj 60 mcg/ml 1ml ; Nesp [®] inj 20 mcg/0.5 ml
碳水化合物的比率	40	40	52
N-linked 碳水化合物	3	3	5
每分子唾液酸 (sialic acid) 殘基 數	≤14	≤14	≤22
Tetra-sialylated carbohydrate residues	19	46	ND
半衰期 (小時)			
IV 途徑	4-11	8.8-10.4	18-25.3
SC途徑	19-25.3	24	48.8
清除率 (IV) [mL*h ⁻¹ *kg ⁻¹]	8.1-8.6	7.9	2.0
生體可用率 (SC) %	30-36	15-50	37
每週給藥頻率(次/ 週)	1-3	0.5 ^a -3	0.5 ^a -1

ND：沒資料 a：每兩星期一次

資料來源：Drugs 2004;64(5):499-509. (Table 1)

CKD 病人之貧血治療

rHuEPO 上市前，25% 洗腎病人需要藉由規律性輸血以維繫生命，然輸血過程需承擔感染、急/慢性溶血輸血反應 (transfusion reactions) 和與輸血相關的急性肺損傷 (transfusion related acute lung injury)。開始以 ESAs 治療前，需先檢測病人紅血球計數、網狀紅血球數、血清鐵、總鐵結合能力、運鐵蛋白飽和度、血清鐵蛋白等數值，若病人平均血球體積 (mean corpuscular volume, MCV) 增加，則需檢驗白血球細胞計數和分類、血小板計數、維生素B12和葉酸濃度，

此外，也須檢測糞便是否有潛血反應。

紅血球生成素之副作用

使用 rHuEPO 導致的副作用除了高血壓外，15% 的人有頭痛症狀，5% 的人有類流感症狀的抱怨。EPO 引起高血壓的可能機轉包括因細胞中鈣離子濃度上升、非對稱性二甲基精氨酸 (asymmetric dimethylarginine, ADMA) 上升、NO 合成下降、endothelin 上升、norepinephrine 反應性上升而使血管收縮，血球黏稠度上升及促進血管平滑肌細胞生長等。高血壓偶爾會嚴重到與腦病變和癲癇發作有關，是 rHuEPO 最重要的併發症。末期腎病變患者中，20%~25% 使用靜脈輸注 rHuEPO 者可能發生收縮壓上升 ≥ 10 mmHg，相較於皮下投與，靜脈輸注發生高血壓機率是較高的。高血壓風險可以藉由緩慢增加 Hct 值來改善。當 Hct 介於 30%~35% 間，不會明顯提高血壓值，同時貧血症狀也可獲緩解。若病人仍有高血壓狀態，則洗腎病人可透過透析將水分移除來減壓，或投予降血壓藥物治療，通常一般高血壓建議以鈣離子通道阻斷劑 (calcium channel blockers, CCBs) 和血管收縮素轉化酶抑制劑 (angiotension converting enzyme inhibitors, ACEIs) 因 rHuEPO 引起的高血壓可以用乙型腎上腺素阻斷劑 (beta-adrenergic blockers) 和血管擴張劑來治療。美國 FDA 於 2011 年 6 月提出 ESAs 增加死亡、心肌梗塞、中風、靜脈血栓性栓塞、血管路徑栓塞的危險性。根據一針對 CKD 族群之對照臨床試驗，發現給與紅血球生長刺激素至血紅素目標值大於 11g/dL 時，病人發生死亡，嚴重心血管不良反應及中風的危險性較高。除上述不良反應外，過去曾有案例報導指出皮下注射 epoetin alfa，特別是 Eprex[®] 產品，可能引起純紅血球再生不良 (pure red cell aplasia, PRCA)。PRCA 致病機轉可能與人體內對外生性紅血球生成素產生一種中和型抗體 (neutralizing antibody) IgG 對抗紅血球母細胞，或對紅血球生成素有作用的細胞，其臨床特徵包括：

1. 無輸血情況下，每週 Hb 下降 0.7 至 1.0 g/dL。
2. 即使在持續使用 EPO 的情況下，每週仍需輸入至少一單位的血，以維持適當 Hb 濃度。
3. 網狀紅血球數明顯減少 ($< 10,000/\mu\text{L}$)。
4. 血小板計數下降，但一般不會低於正常值的下限。
5. 運鐵蛋白飽和度和血清鐵提高，反應出紅血球生成素下降所致鐵利用率降低的狀況。

由於大部分造成 PRCA 的 rHuEPO 主要以 Eprex[®] 居多，雖然確切原因並不清楚，但可能與產品以 polysorbate 80 作為穩定劑和有機化合物有關，產品在不良儲存條件下 (例如在室溫中存放過久或長期處於較高的溫度下) 藥品穩定性會降低，會提高蛋白質聚集現象而使抗原性增高。⁶ 另過去普遍認為使用 epoetin alfa 的洗腎病人經由皮下投與較靜脈注射具較佳的藥效學表現，由於使用劑量降低，相對也省下藥費，然而近期更多的研究顯示皮下注射可能引起 PRCA。皮膚為身體最大器官，除保護、調節、代謝外，更有高度發展的免疫功能，因此在長期皮下給予藥物時，會增加抗體產生的機會。根據研究，皮下注射比靜脈注射有較高的抗體誘發率。⁷ 除 Eprex[®] 外，其他 rHuEPO 也曾有引起 PRCA 的零星案例報導。當發生 PRCA 後，病患即使停止投予 rHuEPO 也可能無法改善貧血且需仰賴輸血治療，可嘗試使用類固醇或免疫抑制藥物，如 cyclosporine、cyclophosphamide 來治療。

ESAs 使用原則

ESAs 之作用具劑量依賴性，但效果於個體間有顯著的差異。ESAs 之作用乃依據給藥途徑

和給藥頻率而定，且會受限於低儲鐵量、骨髓纖維化、感染、發炎、不適當透析等。ESAs 不應於患者體內儲鐵狀況缺乏評估前使用。針對鐵缺少的病人，應先投予鐵劑補充，在給予 ESAs 初期，鐵缺乏狀態需先矯正。為確保使用 ESAs 治療期間紅血球生成的效力，慢性腎病變和透析病人必須持續維持適當儲鐵量。

單獨依賴血球容積比 (hematocrit, Hct) 不足以作為評估 ESAs 之最佳方法。Hct 在實驗分析過程之變異較 Hb 測量來得大。評估腎病變患者貧血狀態以 Hb 較為恰當。當 Hct 值為 30%、33% 和 36%，相對應 Hb 值約 10、11 和 12 g/dL。⁵ ESAs 治療首要目標，且避免讓病人輸血和減少因貧血所產生的併發症。透析病人 Hb 治療目標值為 10.0-11.5 g/dL，超過 13 dL 會有較多副作用及其他併發症風險發生。⁸ 當提供超出生理所需的 ESAs 劑量，特別是非常高的劑量或病人對治療產生耐受，則投予 ESAs 會對身體其他組織產生脫靶效應 (off-target effects)，產生不同嚴重程度的副作用。某些研究乳癌、非小細胞肺癌、頭頸癌、淋巴瘤及子宮頸癌病人的臨床試驗顯示紅血球生長刺激素會縮短病人整體的存活及/或增加腫瘤惡化或復發的危險性。

以 ESAs 治療貧血，可以改善生活品質，增進工作耐力，但使用期間須規律監測 Hb 值，維持 Hb 值在目標範圍裡，期能以最低足夠降低輸血需求的劑量，以減少嚴重心血管事件、血栓栓塞事件及癌症之危險性。當發現病人使用 ESAs 後，病人有高血壓等副作用發生，必要時要進行血壓控制，另病人貧血狀況於用藥後更嚴重，則需考慮藥物引起 PRCA 的可能。

參考資料：

1. KDOQI National Kidney Foundation: KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis 47 [Suppl 3]: S11–S145, 2006.
2. Mark R. Overview of the management of chronic kidney disease in adults. [cited 2014 Nov 26]. Available from www.uptodate.
3. Robert D, Walter HH. Differentiating factors between erythropoiesis stimulating agents. Drugs 2004;64(5):499-509.
4. Al-Ahmad A1, Rand WM, Manjunath G et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2001 Oct;38(4):955-62.
5. Jeffrey SB. Erythropoietin for the anemia of chronic kidney disease in hemodialysis patients. [cited 2014 Nov 26]. Available from www.uptodate. [cited 2015 Jan 6]. Available from www.uptodate.
6. Jeffrey SB. Pure red cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies.
7. Weber G, Gross J, Kromminga A et al. Allergic skin and systemic reactions in a patient with pure red cell aplasia and anti-erythropoietin antibodies challenged with different epoetins. J Am Soc Nephrol 2002; 13(9): 2381-3.
8. Jeffrey SB. Anemia of chronic kidney disease : Target hemoglobin /hematocrit for patients treated with erythropoietic agents. [cited 2014 Nov 26]. Available from www.uptodate.