

三總藥訊

一百零五年9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：林石化

總編輯：謝政智

主 編：萬芳榮

編輯群：黃志偉、洪乃勻、王筱萍

本院近期藥品異動新增資訊 (10507~10508)	p.1
全民健康保險藥品給付規定修正 (105 年 9 月 1 日生效)	p.4
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.7
瀰漫性血管內凝血之藥物治療概論.....	p.9

本院近期藥品異動新增資訊 10507~10508

藥品異動清單 10507~10508

公佈日期	院內碼	藥品異動品項	異動原因	本院同成分(同途徑)其他品項	院內碼
1050816	005ALL10	ALL-RIGHT CALCIUM SUSP 180 ML	刪除	BOCA CALCIUM EMULSION 180 ML	005BOC01
1050809	005ROC05	ROCURONIUM KABI INJ 10 MG/ML 5 ML	刪除	ESMERON INJ 10 MG/ML 5 ML	005ESM01
1050809	005VOM01	VOMIZ INJ 2 MG/ML 4 ML	刪除	—	—
1050809	006ROC05	麻醉科-ROCURONIUM KABI INJ 10 MG/ML 5 ML	刪除	麻醉科-ESMERON INJ 10 MG/ML 5 ML	006ESM01
1050729	005MIR05	MIRAPEX TAB 0.25 MG	刪除	MIRAPEX PR TAB 1.5 MG (***) MIRAPEX PR TAB 0.375 MG (**)	005MIR09 005MIR10
1050729	005POS03	POSANOL ORAL SUSP 40 MG/ML 105 ML	刪除	POSANOL TAB 100 MG	005POS05
1050726	005CEF22	CEFTAM INJ 2 G	刪除	CLAFORAN INJ 2 G	005CLA01
1050725	005NOO03	NOOTROPIL FC TAB 1200 MG	停止進口	SYNTAM FC TAB 1200 MG SYNTAM GRANULES FOR ORAL SOLN 2400 MG	005SYN03 005SYN04
1050725	005CLP01	CLP INJ 1G	刪除	ROLES INJ 1G	005ROL01
1050722	005CAL18	CALCIUM GLUCONATE INJ 10% 200 ML	刪除	—	—

1050722	005CLI08	CLINOLEIC EMULSION INJ 20% (200 MG/ML) 100 ML	刪除	—	—
1050722	005GEN08	GENIQUIN FC TAB 200 MG	刪除	HYDROQUINE FC TAB 200 MG	005HYD14
1050722	005SPA06	SPASLAX TAB 4 MG	刪除	—	—
1050722	005ZYG01	ZYGRAF INJ 5 MG/ML 1 ML	刪除	—	—

新進藥品清單(按藥品建檔日期由近至遠排列) 10507~10508

項次	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
1	FLUMETHOLON OPH SUSP 0.1% 5 ML 富眼能眼藥水 0.1	005FLU36	FLUOROMETHOLONE	眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、上強膜炎、虹彩炎、虹彩毛樣體炎、葡萄膜炎、手術後炎症	自費	
2	HYDROQUINE FC TAB 200 MG 瘡寧膜衣錠 200 毫克	005HYD14 AB50142100	HYDROXYCHLOROQUIN E SULFATE	圓盤狀及全身性紅斑性狼瘡、慢性多形日光疹、慢性風濕性關節炎、鎌狀瘧原蟲和間日瘧原蟲引起之瘧疾。	2.60	
3	NOREPINEPHRINE INJ 1 MG/ML 4 ML 諾比奈芬注射液 4 毫克/4 毫升	005NOR15 AC55025219	NOREPINEPHRINE BITARTRATE	急性低血壓、心跳停止。	140.00	
4	SETRON FC TAB 1 MG 賜安特膜衣錠 1 毫克	005SET02 AC55953100	GRANISETRON (HCL)	預防及治療抗腫瘤化學療法與抗腫瘤放射線療法引起的噁心、嘔吐。	225.00	註 1
5	HYDROGEN PEROXIDE SOLN 3% 450 ML 雙氧水 3% (過氧化氫)	005HYD15	HYDROGEN PEROXIDE	傷口消毒。	—	
6	MIRAPEX PR TAB 0.375 MG (**) 樂伯克持續性藥效錠 0.375 毫克	005MIR10 BC25258100	PRAMIPEXOLE	治療巴金森氏症的徵候及症狀	19.00	註 2
7	POSANOL TAB 100 MG 波賽特錠劑 100 毫克	005POS05 BC26376100	POSACONAZOLE, MICRONIZED	1) 對 amphotericin B 或 itraconazole 或 voriconazole 治療無效或不能忍受之成人侵入性麴菌病的第二線用藥。 2) 適用於 13 歲以上高危險病人(接受高劑量免疫抑制劑治療造血幹細胞移植接受者；AML 或 MDS 病人，接受誘導化學治療，而引起長期嗜中性白血者)，用於預防侵入性黴菌感染。	696.00	註 3
8	SHYPYNJA TAB 100 MG/25 MG 血平佳錠	005SHP01 AC29804100	ATENOLOL; CHLORTHALIDONE	高血壓	5.60	
9	GAZYVA INJ 25 MG/ML 40 ML 癌即瓦注射劑	005GAZ01	OBINUTUZUMAB	適用於與 chlorambucil 併用，治療先前未曾接受過治療，且具有合併症(comorbidities)而不適合接受含 fludarabine 治療的 CD20 陽性慢	自費	

性淋巴球性白血病(CLL)患者

備註(健保給付規定及其他說明)：**註 1**

7.2. 止吐劑 Antiemetic drugs

7.2.1. Serotonin antagonists (如 ondansetron、granisetron、tropisetron、ramosetron、palonosetron 等) (93/2/1、93/9/1、98/9/1、99/5/1、101/4/1、102/9/1)

(發文日期：中華民國 101 年 03 月 15 日,發文字號：健保審字第 1010074993 號)

(發文日期：中華民國 99 年 04 月 15 日,發文字號：健保審字第 0990074249 號)

1. 血液幹細胞移植患者接受高劑量化學治療時。

2. 惡性腫瘤患者及風濕免疫疾病(如紅斑性狼瘡、類風濕性關節炎、貝西氏症、皮炎/多發性肌炎、硬皮症、血管炎等)患者依下述情形使用：(98/9/1、99/5/1)

(1) 前述患者處方高致吐性藥品，可預防性使用 ondansetron 8~32mg、granisetron 1~3mg、tropisetron 5mg、ramosetron 0.3mg 一日劑量。必要時其使用以不得超過五日為原則。若發生嚴重延遲性嘔吐，得直接使用，每療程使用不得超過五日為原則。

(2) 前述患者處方中致吐性藥品，可預防性使用 ondansetron 8~32mg、granisetron 1~3mg、tropisetron 5mg、ramosetron 0.3mg 一日劑量。若發生嚴重延遲性嘔吐，使用 dexamethasone 及 metoclopramide 無效之病例，每療程使用以不得超過五日為原則。病歷需有使用 dexamethasone 及 metoclopramide 無效之記錄。

(3) 血液腫瘤病患接受化學治療，需使用中、高致吐性抗癌藥品時，得依患者接受抗癌藥品實際使用天數使用本類製劑。(93/9/1)

(4) Palonosetron 限於中、高致吐化學治療之前使用。(99/5/1)

3. 接受腹部放射照射之癌症病人，得依下列規範使用 ondansetron、granisetron 等藥品：(93/9/1)

(1) Total body or half body irradiation

(2) Pelvis or upper abdominal region of single irradiation dose > 6 Gy

(3) 腹部放射治療中產生嘔吐，經使用 dexamethasone、metoclopramide 或 rochlorperazine 等傳統止吐劑無效，仍發生嚴重嘔吐之患者。

4. 穿皮貼片劑限用於無法口服之病患。(102/9/1)

註 2

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)

註 3

10.6.10. Posaconazole (如 Posanol)：(101/1/1、104/7/1)

1. 限下列條件之一使用：

(1) 對 amphotericin B 或 itraconazole 或 voriconazole 治療無效或不能忍受之成人侵入性麴菌病 (invasive aspergillosis) 的第二線用藥。(無效的定義是先前用有效抗黴菌劑的治療劑量至少 7 天，感染惡化或未改善)。

(2) 對 itraconazole 或 fluconazole 治療無效或不能忍受之成人口咽念珠菌感染 (oropharyngeal candidiasis) 的第二

- 線用藥。(無效的定義是先前用有效抗黴菌劑的治療劑量至少治療一段時間：持續性黴菌血症 3 天，非黴菌血症型感染 7 天，食道念珠菌病 14 天，感染惡化或未改善) 限使用口服懸液劑劑型。(104/7/1)
- (3)用於造血幹細胞移植接受者因發生嚴重(grade III、IV)急性植體宿主反應(acute graft versus host reaction, GVHD)，而接受高劑量免疫抑制劑(prednisolone 使用劑量超過 0.8mg/kg/day)治療之 13 歲以上高危險病人，做為預防侵入性黴菌感染，使用期間以 3 個月為限。
- (4)急性骨髓性白血病(acute myelogenous leukemia)或高危險骨髓化生不良症候群(myelodysplastic syndrome)病人接受誘導性化學治療者，給付條件如下：(104/7/1)
- I.用於初診斷之誘導性化學治療、誘導失敗進行第二次誘導性化學治療，或復發病患進行復發後第一次誘導性化學治療者。
- II.誘導性化學治療需使用「cytarabine(Ara-C)7 天及 anthracycline 類藥物 3 天」、或「高劑量 Ara-C」、或「老年人(>60 歲)使用 cytarabine (Ara-C)5 天及 anthracycline 類藥物 2 天」、或較上述療法更強的化學治療。
- III.自化學治療第一天開始使用，當絕對嗜中性白血球數(absolute neutrophil count,ANC)大於 500/mm³，或出現侵入性黴菌感染時應停止使用。每次療程投予 posaconazole 預防以一個月為限，最多給付 2 次誘導性化學治療療程。
- 2.使用本藥須經感染症專科醫師會診確認需要使用，申報費用時需檢附會診紀錄及相關之病歷資料。

全民健康保險藥品給付規定修正規定（下列自105年9月1日生效）

第2節 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><u>2.1.4.4. Edoxaban(如 Lixiana)：(105/9/1)</u> <u>限用於</u> <u>1. 非瓣膜性心房纖維顫動病患：</u> <u>(1)須符合下列條件之一：</u> <u>I. 曾發生中風或全身性栓塞。</u> <u>II. 左心室射出分率小於40%。</u> <u>III. 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。</u> <u>IV. 年齡75歲(含)以上。</u> <u>V. 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。</u> <u>(2)每日1次，每次限1顆。</u> <u>(3)排除標準：</u> <u>I. 病人曾有嚴重心臟瓣膜疾病。</u> <u>II. 14天內發生中風。</u> <u>III. 收案前的6個月內發生嚴重中風。</u> <u>IV. 有增加出血風險的情況。</u> <u>V. 肌酸酐清除率小於15 mL/min，或大於95 mL/min。</u> <u>VI. 活動性肝病和懷孕。</u> <u>2. 治療深部靜脈血栓與肺栓塞：</u> <u>(1)須經影像學或血管超音波檢查診斷。</u> <u>(2)接受至少5日非經腸道抗凝血劑注射治療後，開始每日1次，每次限1顆，每6個月評估一次。</u></p>	<p><u>2.1.4.4. (無)</u></p>
<p><u>2.13. Tolvaptan(如 Samsca)(105/9/1)：</u> <u>1.限用於住院病人罹患心臟衰竭及抗利尿激素分泌不當症候群(SIADH)引起之低血鈉症(血清鈉濃度低於125mEq/L)，經傳統治療(包括限水，loop diuretics 及補充鹽分等)48小時以上症狀仍無法改善之成年患者，鈉濃度達125mEq/L(含)以上應即停藥。</u></p>	<p><u>2.13. (無)</u></p>

<p><u>2.每位病人每年限給付3次療程，同次住院限給付1次療程。每次療程最多給付4日，每日最多給付1粒。</u></p> <p><u>3.須於使用後監測肝功能，肝功能指數大於正常上限3倍者應停用。</u></p>	
--	--

第4節 血液治療藥物 Hematological drugs

正後給付規定	原給付規定
<p>4.1.1 紅血球生成素(簡稱 EPO)(略)</p> <p>(3)使用本類藥品之血液透析、腹膜透析(CAPD)及為透析患者因病情需要使用本類藥品時，應依下列頻率定期檢查 Hb 值，其檢查費用包含於透析費用內，不另給付(未接受透析病人除外):(105/9/1)</p> <p>I. <u>血液透析及腹膜透析患者:每月應檢查乙次(105/9/1)</u></p> <p>II. <u>未透析患者:至少每3個月應檢查乙次。初次使用者，治療後6至8週應檢查乙次。(105/9/1)</u></p> <p>(4)使用本類藥品期間如需輸血，請附輸血時 Hb 值及原因。</p> <p>4.(略)</p>	<p>4.1.1 紅血球生成素(簡稱 EPO)(略)</p> <p>(3) 使用本類藥品之洗腎患者，每週應檢查 Hb 值乙次，CAPD 及未透析患者，如因病情需要時使用本類藥品時，每月應檢查 Hb 值乙次。檢查費用包含</p>

第8節 免疫製劑 Immunologic agents

修訂後給付規定	原給付規定
<p>8.2.4. Etanercept(如 Enbrel);<u>golimumab</u> (如 Simponi) ; abatacept (如 Orencia) ; tocilizumab (如 Actemra) ; tofacitinib (如 Xeljanz) : (92/3/1、93/8/1、93/9/1、98/3/1、99/2/1、100/12/1、101/1/1、101/6/1、101/10/1、102/1/1、102/2/1、102/4/1、102/10/1、103/9/1、103/12/1、<u>105/9/1</u>)</p> <p><u>8.2.4.9.golimumab(如 Simponi)(105/9/1):用於潰瘍性結腸炎治療部分</u></p> <p><u>1.須經事前審查核准後使用。</u></p> <p><u>2.須經診斷為成人潰瘍性結腸炎，並符合下列條件之一:</u></p> <p><u>(1)同時符合下列條件:</u></p> <p><u>I.領有潰瘍性結腸炎重大傷病卡(直腸型排除)。</u></p> <p><u>II.經5-aminosalicylic acid 藥物(如 sulfasalazine、mesalamine 或 balsalazide)、類固醇、及免疫調節劑(如 azathioprine 或 6-mercaptopurine)充分治療無效(須有病歷完整記載用藥史，連續治療達6個月以上)，或對5-aminosalicylic acid 藥物、免疫調節劑產生嚴重藥物副作用。</u></p> <p><u>III.Mayo score ≥9分且 Mayo Endoscopic subscore ≥2分(需檢附兩個月內之大腸鏡報告，內含可供辨識之彩色照片)。</u></p> <p><u>(2)急性嚴重的潰瘍性結腸炎，同時符合下列四要件:</u></p> <p><u>I.內視鏡下符合潰瘍性結腸炎。</u></p> <p><u>II.病理切片排除巨細胞病毒腸炎、阿米巴結腸炎、淋巴瘤。</u></p>	<p>8.2.4. Etanercept(Enbrel);adalimumab (如 Humira) ;golimumab (如 Simponi) ; abatacept (如 Orencia) ; tocilizumab (如 Actemra) ; tofacitinib (如 Xeljanz) : (92/3/1、93/8/1、93/9/1、98/3/1、99/2/1、100/12/1、101/1/1、101/6/1、101/10/1、102/1/1、102/2/1、102/4/1、102/10/1、103/9/1、103/12/1</p> <p><u>8.2.4.9.無</u></p>

<p><u>III.糞便檢測排除困難梭狀桿菌感染。</u></p> <p><u>IV.Mayo Score 為12分，經類固醇全劑量靜脈注射(如 methylprednisolone 40-60mg/day 等)連續治療5天無效。</u></p> <p><u>3.療效評估與繼續使用：</u></p> <p><u>(1)初次申請： golimumab 以6週(使用2劑)為限，治療後達到臨床反應評估者(Mayo Score ≤ 6分，且 Mayo Endoscopic subscore ≤ 2分)，方得申請繼續使用。</u></p> <p><u>(2)繼續使用者：需每16週評估一次，若評估仍維持前一療程或更低之 Mayo Score 分數，且 Mayo Endoscopic subscore ≤ 1分，可再申請繼續使用16週，維持治療以申請兩次為限。</u></p> <p><u>4.劑量給予方式及總療程：</u></p> <p><u>(1) Golimumab：</u></p> <p><u>I.最初第一劑200mg，兩週後第二劑100mg，作為緩解之誘導；有效患者之後每隔4週給予維持劑量50mg(體重大於80公斤病患，每隔4週100mg)，至多持續至38週，作為緩解之維持。</u></p> <p><u>II.若使用劑量為100mg (含) 以上，限使用100mg(1mL)規格量。</u></p> <p><u>5. golimumab 治療38週後若病情復發，依初次使用標準再次提出申請。</u></p> <p><u>6.須排除使用之情形：</u></p> <p><u>應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括：</u></p> <p><u>(1)懷孕或正在授乳的婦女。</u></p> <p><u>(2)罹患活動性感染症(active infection)之病患。</u></p> <p><u>(3)未經完整治療之結核病病患 (包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查)。</u></p> <p><u>(4)惡性腫瘤或具有癌症前兆(pre-malignancy)之病患 (但不包括已經接受過充分治療達10年以上的惡性腫瘤)。</u></p> <p><u>(5)具高度感染機會之病患：慢性腿部潰瘍、導尿管置留、身上有引流管、人工關節感染，該人工關節尚未摘除者、頑固性或復發性之胸腔感染症病患。</u></p> <p><u>(6)多發性硬化症(multiple sclerosis)。</u></p> <p><u>7.須停止治療的情形：</u></p> <p><u>(1)療效不彰：療效評估未達繼續使用標準者。</u></p> <p><u>(2)其他事項包括：</u></p> <p><u>I.惡性腫瘤。</u></p> <p><u>II.該藥物引起之嚴重毒性(白血球過低、嚴重過敏)。</u></p> <p><u>III.懷孕(暫時停藥即可)。</u></p> <p><u>IV.嚴重間發性感染(暫時停藥即可)。</u></p>	
<p>8.2.4.6. Etanercept (如 Enbrel) ; adalimumab (如 Humira) ; ustekinumab (如 Stelara) 、 <u>secukinumab (如 Cosentyx) (98/11/1、100/7/1、101/5/1、101/12/1、102/1/1、104/4/1、105/9/1)：</u></p>	<p>8.2.4.6. Etanercept (如 Enbrel) ; adalimumab (如 Humira) ; ustekinumab (如 Stelara) (98/11/1、100/7/1、101/5/1、101/12/1、102/1/1、104/4/1)：</p>

<p>用於乾癬治療部分</p> <p>1. (略)</p> <p>2. 需經事前審查核准後使用： (1)~(5) (略)</p> <p><u>(6) Secukinumab 起始於第0, 1, 2, 3, 4週投予300 mg，接著於第4週開始於每4週投予300 (體重 ≤60kg，投予150 mg 的劑量) 且於12週時，須先行評估，至少有 PASI25療效。</u></p> <p><u>(7)</u> (略)。</p> <p><u>(8)</u> (略)。(101/12/1、104/4/1)</p> <p>3. 使用 etanercept、adalimumab、ustekinumab、<u>secukinumab</u> 時，考慮其於乾癬療效可能較慢，及立即停藥之可能反彈現象，治療前兩個月得合併使用 <u>cyclosporine 及照光治療</u>，但 etanercept、adalimumab、ustekinumab、<u>secukinumab</u> 療效出現時即應逐漸停用。 (101/5/1、105/9/1)</p> <p>4. ~7. (略)</p> <p>◎附表二十四之一：全民健康保險乾癬使用 Etanercept/ Adalimumab / Ustekinumab/<u>Secukinumab</u> 申請表(105/9/1)</p> <p>◎附表二十四之二：全民健康保險乾癬(慢性紅皮症乾癬部分)使用 Etanercept/ Adalimumab/ Ustekinumab/<u>Secukinumab</u> 申請表(105/9/1)</p> <p>◎附表二十四之三：(略)</p>	<p>用於乾癬治療部分</p> <p>1. (略)</p> <p>2. 需經事前審查核准後使用： (1)~(5)(略)</p> <p><u>(6)</u> (略)。</p> <p><u>(7)</u> (略)。(101/12/1、104/4/1)</p> <p>3. 使用 etanercept、adalimumab 或 ustekinumab 時 <u>cyclosporine 及照光治療</u>，考慮 <u>etanercept、adalimumab 或 ustekinumab</u> 於乾癬療效可能較慢，及立即停藥之可能反彈現象，治療前兩個月得合併使用，但 etanercept、adalimumab 或 ustekinumab 療效出現時即應逐漸停用。 (101/5/1)</p> <p>4. ~7. (略)</p> <p>◎附表二十四之一：全民健康保險乾癬使用 Etanercept/ Adalimumab / Ustekinumab 申請表</p> <p>◎附表二十四之二：全民健康保險乾癬(慢性紅皮症乾癬部分)使用 Etanercept/ Adalimumab/ Ustekinumab 申請表</p> <p>◎附表二十四之三：(略)</p>
--	--

第9節 抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

修訂後給付規定	原給付規定
<p>9.49. Abiraterone (如 Zytiga) (103/12/1、<u>105/9/1</u>)</p> <p>1. 治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌 (ECOG 分數須 ≤2) 且已使用過 docetaxel 2個療程以上且治療無效者。</p> <p>2. 需與 prednisone 或 prednisolone 併用。</p> <p>3. 須經事前審查核准後使用，每3個月需再次申請。</p> <p><u>4. 本品與 enzalutamide 僅能擇一使用。(105/9/1)</u></p>	<p>9.49. Abiraterone (如 Zytiga) (103/12/1)</p> <p>1. 治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌 (ECOG 分數須 ≤2) 且已使用過 docetaxel 2個療程以上且治療無效者。</p> <p>2. 需與 prednisone 或 prednisolone 併用。</p> <p>3. 須經事前審查核准後使用，每3個月需再次申請。</p>
<p><u>9.54. Enzalutamide (如 Xtandi) (105/9/1)</u></p> <p><u>1. 治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌 (ECOG 分數須 ≤2) 且已使用過 docetaxel 2個療程以上且治療無效者。</u></p> <p><u>2. 須經事前審查核准後使用，每3個月需再次申請。</u></p> <p><u>3. 本品與 abiraterone 僅能擇一使用。</u></p>	<p>9.54. (無)</p>

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 (一) Sodium fusidate 成分藥品安全資訊。【發布日期：2016-8-03】

公告事項內容

我國全國藥物不良反應通報中心共接獲 31 例使用含 sodium fusidate 成分藥品後發生肝膽疾病相關不良反應（包含：肝炎、高膽紅素血症、黃疸或肝功能指數上升...等症狀）及 2 例使用含該成分藥品後發生橫紋肌溶解症（rhabdomyolysis）之通報案例。

食品藥物管理署說明

1. 經查，我國核准含 sodium fusidate 成分藥品之中文仿單已刊載相關風險，仿單刊載情形如下：
 - (1) 「注意事項」處已刊載：「對於肝功能不全、膽道不正常或同時使用其他經由膽汁排泄的抗生素如 lincomycin 及 rifampicin 之病人，當投予高劑量長期治療，應定期做肝功能檢查」。
 - (2) 「副作用」處已刊載：可逆性的氨酸轉氨酵素增加、可逆性黃疸、膽汁鬱滯、橫紋肌溶解...等相關不良反應。
 - (3) 「禁忌症」處已刊載：「禁忌與 statin 類藥物合併用藥」。
 - (4) 「藥品交互作用」處已刊載：「調整口服抗凝血劑的劑量是必要的。以 CYP-3A4 生物轉化藥物治療之病人應避免使用 Sodium fusidate。」
2. 為保障病人用藥安全，本署再次提醒醫療人員含 sodium fusidate 成分藥品具引起肝膽疾病相關不良反應及藥品交互作用之潛在風險，針對肝功能不全或急性肝衰竭高危險群者，應更謹慎選擇用藥、治療時程及使用劑量，並提醒病人定期回診做肝功能檢查。

醫療人員應注意事項

1. 含 sodium fusidate 成分藥品仿單刊載之用法用量為：「成人與超過 12 歲之兒童：每日三次，每次二錠。皮膚與軟組織感染：建議劑量為每日二次，每次一錠，症狀嚴重者，劑量可以加倍。」，平均療程為 7~14 天；治療骨髓炎或較嚴重感染時，可能需較高劑量或較長之治療時程。
2. 由於 fusidic acid 經由肝臟代謝，排泄途徑主要經由膽汁，因此對於肝功能不全、膽道不正常、同時使用其他經由相同排泄路徑的抗生素，如：lincomycin 及 rifampicin 之病人或急性肝衰竭高危險群者，應更謹慎評估使用含該成分藥品之風險效益、治療時程及使用

劑量，當投予高劑量長期治療時，應提醒病人定期回診做肝功能檢查。

3. 含 sodium fusidate 成分藥品與 statin 類藥品併用可能會增加橫紋肌溶解症發生之風險，此交互作用已列為使用禁忌。
4. 含 sodium fusidate 成分藥品具引起肝膽疾病相關不良反應及藥品交互作用之潛在風險，應避免併用具潛在交互作用的藥品，如：warfarin、CYP3A4 受質（如：itraconazole、amiodarone...等）或具潛在肝毒性的藥品（如：clindamycin、rifampin...等）。

病人應注意事項

1. Sodium fusidate 為類固醇類抗生素，用於治療皮膚及軟組織等感染症。
2. 使用含 sodium fusidate 成分藥品前，若您有肝膽方面的問題，或正在使用其他藥品，請主動告知處方醫師。
3. 服藥期間如出現肝膽損傷相關症狀，如：皮膚變黃、食慾不佳、茶色尿或持續且不明原因的疲倦感，應儘速就醫，若有任何其他不適症狀，請諮詢醫療人員。

本院相關品項: FUCIDIN TAB 250 MG

專題：瀰漫性血管內凝血之藥物治療概論

文/洪浩淵藥師

前言

瀰漫性血管內凝血也可稱作泛發性血管內血液凝固症（Disseminated intravascular coagulation, DIC）。致病機轉很複雜，可經由許多潛在疾病所引發，容易發生在許多急重症病人身上。在某些潛在疾病，DIC 的發病率是非常高的，比如說在敗血症或是有嚴重感染的病人，約有 30~51% 的機率會出現 DIC 的併發症；而在嚴重創傷或是進行重大手術大失血的病人，則是約有 45% 的機率會出現 DIC 的併發症。

DIC 往往因延遲診斷或治療而導致組織缺氧及多重器官衰竭的嚴重後果，所以如何早期診斷並盡早處置，是決定病人預後的重要因素。DIC 是多種疾病的嚴重併發症，在診斷上需要仔細鑑別，凝血功能受損的致病原因各不相同，當然處理上也不相同。

定義

DIC 病人初期會因為凝血系統活化使得纖維蛋白 (fibrin) 大量產生、抗凝血系統功能不足與纖維蛋白溶解系統 (fibrinolytic system) 受到抑制而使過度生成的纖維蛋白無法順利清除，進而導致纖維蛋白過度沉積；並進一步在組織微血管造成堵塞，最後因為血管堵塞引起組織灌注不足，導致組織缺氧、壞死，進而走向多重器官衰竭，甚至造成病人死亡。另外，也因為凝血過度活化後，使得凝血因子、抗凝血因子與血小板過度消耗，形成消耗性凝血功能異常 (consumptive coagulopathy)，最後病人會有出血傾向，如傷口、針孔不斷滲血或四肢指端末梢出現血栓現象。

目前學界對於 DIC 的定義主要是參考國際血栓與止血委員會 (International Society on Thrombosis & Haemostasis, ISTH) 學會於 2001 年所訂定的結果：會因為不同的潛在疾病造成“血管內”凝血系統的異常，亦會造成血管的損傷；當持續的惡化，會進一步導致器官的功能障礙。最主要的特徵就是會有大量的纖維蛋白相關產物，如可溶性纖維蛋白、纖維蛋白降解產物 (fibrin degradation products, FDP 及 D-dimer) 產生。

鑑別診斷

DIC 是一種症狀而非一種疾病，許多不同的潛在疾病都會引發 DIC，但症狀並不會完全相同。有些病人的症狀很典型，幾乎所有的症狀與檢驗指標皆呈現異常；然而有些病人僅出現部份異常。因此如何建立有效且一致的診斷標準是相當重要的！目前針對 DIC 的鑑別診斷，主要是參考 ISTH 以凝血系統相關指標所做成計分系統，用分數多寡決定有無符合 DIC 的診斷。

依據此計分系統，DIC 可分為 overt DIC 與 non-overt DIC。

一、Overt DIC

Overt DIC 的診斷，主要是依據病人的四項凝血指標來評估病人凝血系統異常的嚴重程度 (表一)：當病人血小板介於 50 至 $100 \times 10^3/L$ 間給予 1 分，低於 $50 \times 10^3/L$ 則給予 2 分；當血中的纖維蛋白原 (fibrinogen) 低於 1 g/L 給予一分；FDP 有顯著增加的情形給予 2 分，大量劇增給予 3 分；凝血酶原時間 (prothrombin time, PT) 延長 3 秒給予 1 分，延長 6 秒給予 2

分。一旦這四項的凝血指標的分數加總大於等於 5 分，病人即被診斷為 overt DIC。

表一、Overt -DIC 評分標準 (ISTH)

評估項目	評分標準
有無潛在疾病	必要條件
Prothrombin time (PT)	延長時間大於或等於 3 秒 → 1 分 延長時間大於或等於 6 秒 → 2 分
Fibrinogen	等於或小於 1 g/L → 1 分
FDP	有顯著增加 → 2 分 大量劇增 → 3 分
血小板	50 ~ 100 x 10 ³ / L → 1 分 低於 50 x 10 ³ / L → 2 分
上述評估項目加總大於等於 5 分即符合 overt-DIC	

二、Non-overt DIC

若病人分數的加總小於 5 分，病人即被診斷為 non-overt DIC 的病人；但是病人需要在一到兩天後作進一步的評估，看看病人的病情是否有持續惡化進展為 DIC 或是已經處於 DIC 前期的階段。這邊的評估主要也是參考 ISTH 所訂定之 non-overt DIC 的評分標準（表二）。除了上述的四大項評估的指標，此部分的評估還參考了抗凝血酶 (antithrombin)、纖維蛋白單體複合物 (fibrin monomer complex, FMC) 或者是凝血酶 - 抗凝血酶複合物 (thrombin-antithrombin complex, TAT) 這兩大項的指標；依照不同的診斷數據及改變的情形給予評分，分數的加總大於 5 分代表病人有相當高的機率會進展為 DIC 或是已經處於 DIC 前期的階段，小於 5 分表示病人的凝血功能異常可能與 DIC 較無直接的關連性。

表二、non-overt DIC 評分標準 (ISTH)

評估項目	評分標準	加權分數 (病人實驗數值改變程度)	細項總分
PT	小於 14 秒 → 0 分 14 ~ 17 秒間 → 1 分 大於 17 秒 → 2 分	+	延長時間大於 2 秒 → 1 分 A
Fibrinogen	0.5~1 g/L → 1 分 小於 0.5 g/L → 2 分		減少超過 50 % → 1 分 B
FDP	有明顯增加 → 1 分 大量劇增 → 2 分		增加 5 倍 → 1 分 C
血小板	大於 100 x 10 ³ /L → 0 分 50 ~ 100 x 10 ³ /L → 1 分 低於 50 x 10 ³ /L → 2 分		減少超過 50 % → 1 分 D
AT	減少 70 % (只剩下原本的 30 %) → 1 分		E
FMC 或 TAT	FMC 大於 10 mg/L 或 TAT 大於 10 g/L		F

A+B+C+D+E+F 加總大於等於 5 分代表病人有相當高的機率會進展為 DIC 或是已經處於 DIC 前期的階段

治療原則

由於 DIC 的形成相當複雜，在臨床上不論是診斷或治療皆相當困難。過去研究指出，當敗血症患者出現 DIC 這個嚴重併發症。DIC 會因凝血因子與血小板過度消耗而導致內出血，甚至會發生顱內、胸腔內、腹內出血，嚴重者需要提供輸血治療。

DIC 的治療原則大概可分成四大項：

一、治療潛在疾病

DIC 是由一些潛在疾病所引發，因此有效的治療潛在疾病，才是讓 DIC 改善的關鍵。比如說敗血症病人很容易引發 DIC 併發症，這時候如果能使用適當的抗生素來治療敗血症，將有助於 DIC 的治療，並使 DIC 病情獲得有效的改善。

二、有效控制初期所造成凝血系統的大量活化

由於 DIC 一開始會造成凝血系統的大量活化，因此若能在 non-overt DIC 或是在 pre-DIC 的階段時，就先使用抗凝血劑（anticoagulant）、抗凝血因子（anticoagulant factor）來治療，改善的效果會非常的明顯。

三、減少 fibrin 的過度堆積

如果是因為大量的纖維蛋白堆積所導致器官衰竭，這時候可以有兩種治療方式：一種是使用抗凝血劑或是抗凝血因子來減少凝血系統的過度活化、減少纖維蛋白的形成；另一種則是加強病人纖維蛋白溶解的作用，把這些形成的纖維蛋白給分解掉。

四、替代療法（Substitution therapy）

一旦 DIC 凝血系統的大量活化造成器官衰竭或是出現出血症狀時，這時候的治療效果會比較有限；如果病人是因為消耗過多的凝血因子而造成出血的症狀時，這時候的治療原則就是替代療法：病人缺什麼就補充什麼，如缺乏血小板就補充血小板。

藥物個論

一、抗凝血劑 (Anticoagulants)

1. Heparin :

依據 ISTH 所訂定的治療指南，一旦 DIC 開始產生大量的血栓 (thrombosis)，就應該優先使用 heparin 等抗凝血劑。Heparin 可分成低分子量肝素 (low molecular weight heparin, LMWH) 和未分化肝素(unfractionated heparin, UFH)；針對 DIC 的治療，LMWH 的治療效果較佳。因為凝血系統可分成內在路徑與外在路徑；無論是內在路徑或是外在路徑都需要活化第十凝血因子，才會促進後續的作用進而增加纖維蛋白凝塊 (fibrin clot) 的形成，LMWH 對於第十凝血因子親和力比較強，可以從較上游的地方阻斷凝血系統的活化，所以在臨床上用 LMWH 來治療 DIC 的效果較佳！但不是所有的 DIC 都可以使用抗凝血劑來治療，在嚴重創傷所引起的 DIC，因為會有凝血因子大量消耗及過度纖維蛋白溶解反應作用，進而造成嚴重出血的情況。在這個情況下抗凝血劑是禁忌使用的！因為這類的藥物反而會增加 DIC 病人出血的風險！

2. Gabexate mesilate :

屬於一種合成蛋白酶抑制劑 (protease inhibitor)，因為凝血因子都要藉由蛋白酶的作用才會活化，因此日本的研究團隊便使用蛋白酶抑制劑運用在 DIC 的治療。其中又以 gabexate mesilate 的效果最好，因此目前在部分的國家也有使用這個藥物來治療 DIC。此藥物對於凝血因子幾乎都有作用，可直接抑制活化的凝血因子，這和 heparin 類藥物的作用不同，因為此類藥物不需經由抗凝血素 (antithrombin, AT) 的作用就可以直接產生抑制作用；heparin 則是需要和 AT 結合後，才可以抑制凝血因子的活化。此藥也可以抑制血小板凝集，避免血小板與形成的纖維蛋白作用而被消耗。而在動物實驗中，許多的研究都發現 gabexate mesilate 可以有效抑制凝血因子的過度消耗，也可以有效的抑制血栓形成；日本的研究團隊將此藥實際運用在病人身上。根據實驗結果可以發現在七天後，治療組的血小板、AT、fibrinogen、FDP 和 TAT 都可以獲得明顯的改善，換算出來的 DIC 分數也可以獲得明顯的改善。代表此藥物對於凝血功能的異常，的確都具有統計差異的改善。目前本院也有使用這個藥物，商品名是 Foy[®]，這也是目前台灣唯一適應症有治療 DIC 的藥物。但是目前此藥的療效還是比較有爭議的，也未通過美國 FDA 的核准運用於 DIC 的治療，仍然需

要更多的研究來證實。

二、抗凝血因子 (Anticoagulant factor concentrates)：

凝血反應是體內很重要的保護機制，因為要避免失血，所以在凝血系統的凝血機制中有許多的凝血因子，只要有其中一個活化，就可以在活化下一個凝血因子，進而啟動整個凝血系統。但是體內也存在抗凝血系統，因為如果凝血系統過度活化會容易產生血栓，此時便需要藉由這個調控機制，來避免凝血系統過度活化。DIC 的起因就是因為凝血系統過度活化所造成，就理論而言，如果增加病人的抗凝血因子，應該也可以讓 DIC 的病情獲得明顯的改善。

目前運用在 DIC 的抗凝血因子可分成三種：AT、凝血酶調節素 (thrombomodulin) 與活化 C 蛋白 (activated protein C, APC)。正常情況下，當凝血系統活化形成凝血酶時，就會使體內的抗凝血系統活化，AT 可以直接與凝血酶結合進而抑制凝血系統過度活化；凝血酶調節素也可以與血栓結合，再經由 Ca^{2+} 使 protein C 活化，變成 APC。APC 便可以抑制活化的凝血第 8 和 第 5 因子，抑制凝血系統的活化，進而減少血栓的生成。

使用抗凝血因子來治療 DIC 很重要的觀念是：一定要先有凝血系統的過度活化，才可以發揮它的作用；而且也不會影響凝血系統的正常功能，因此有許多的研究都著重在這個方向，過去美國 FDA 唯一核可用來治療 DIC 的藥物就是 APC (Xigris®)。但是它的價格相當昂貴（一個療程所需的花費高達 8 千元美金），也曾經有研究指出 APC 會有嚴重出血的副作用；而在日前的研究結果也發現 APC 並無增加存活的效益！所以在 2011 年禮來公司也將該商品全面下架。因此，目前臨床上 DIC 仍然沒有一個專一有效的治療藥物。

三、增加纖維蛋白分解 (fibrinolysis) 作用的藥物

纖維蛋白分解的作用就是用來減少纖維蛋白的形成，在 DIC 的病人往往因為纖維溶酶原激活物抑制劑 1 (plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1) 的過度表現，抑制了纖維蛋白溶酶 (plasmin) 的形成，讓凝血系統過度活化所形成的纖維蛋白無法被纖維蛋白溶酶分解，進而造成纖維蛋白的累積。因此如果增加病人的組織纖維蛋白溶酶原激酶 (tissue-type plasminogen activator, t-PA) 和尿激酶型血纖維蛋白溶解酶原活化因子 (urokinase-

type plasminogen activator, u-PA) 將有助於血纖維蛋白溶解酶的生成，進而可以分解病人體內過多的纖維蛋白。

四、替代療法 (Substitution therapy)

如果 DIC 到了後期，病人因凝血因子的大量消耗而出現嚴重出血的症狀，這時候只能採取替代治療，也就是病人缺什麼凝血因子就補什麼的治療策略。在 DIC 病人常用的替帶治療主要可以分成四類：

他們的適應症最主要是參考病人的數值及臨床表現來決定該使用哪一種！

1. 血小板：

一旦 DIC 病人有出現出血的症狀同時血小板低於 $50 \times 10^3/L$ ，或是病人有嚴重出血風險且血小板低於 $20 \times 10^3/L$ ，就可以補充血小板。

2. Fresh froze plasma (FFP) 也就是新鮮的冷凍血漿：

如果 DIC 病人有出血的症狀及 PT 時間延長 1.5 倍時，就會使用 FFP 來補充。FFP 是由全血所分離出的血漿急速冷凍而成，含所有凝血因子，因為 DIC 病人會因為凝血系統過度活化而使凝血因子消耗殆盡，進而產生出血的症狀，因為 FFP 含有所有凝血因子，所以可以補充 DIC 病人過度消耗的凝血因子，進而改善出血的症狀。

3. Cryoprecipitate (cyro) 血漿冷凍沈澱品：

血漿的冷凍沈澱品主要用於 DIC 病人出現大量出血需要快速補充 fibrinogen 的時機，只要 fibrinogen 低於 1.0 g 就可以使用。裡面的成分主要有凝血第 8 和第 13 因子、fibrinogen 以及 von Willebrand factor (VWF)，可以增加凝血的作用。von Willebrand factor 的兩大功能。一是幫助血小板之止血功用，二是協助運送凝血第 8 因子，進而加速凝血系統的活化。

4. Prothrombin complex concentrate (PCC)：

可用在有持續嚴重出血的病人，也可以用來治療 warfarin 過量時所造成的出血症狀。需要特別注意的是 PCC 本身有可能會加重 thromboembolism (血栓栓塞) 和 DIC，如有用在這兩類的病人要特別小心使用。為什麼 PCC 本身有加重 DIC 的風險，卻還要使用它來治療 DIC 出血的症狀呢？

關鍵就在：PCC 除了有 prothrombin 和凝血第 7, 9, 10 因子之外，因為擔心會造成凝血系統的過度活化，所以也會加入 protein C 和 AT 這些抗凝血因子和 heparin 這個抗凝血劑。由於 DIC 一開始是因為凝血系統過度活化所誘發，因此若在 DIC 初期使用 PCC，的確是有加重 DIC 的風險；通常都是用在 DIC 的後期，因為這時候凝血因子幾乎都因為過度的活化而被消耗殆盡，進而產生出血的症狀，所以這時候使用 PCC 來治療，最主要就是為了去補充這些已被消耗殆盡的凝血因子，進而改善出血的症狀；同時也因為會加入 protein C 和 AT 這些抗凝血因子和 heparin 這類的抗凝血劑，進而可以避免凝血系統被過度活化。

五、抑制纖維蛋白溶解療法 (antifibrinolytic treatment)

除了上述的治療方式之外，在某些特定的情況、比如說：由 白血病或創傷 所引起的 DIC，若病人出現嚴重出血的症狀便可以使用此類的藥物來治療！通常 DIC 的病人不能使用此類藥物來治療，但是如果 DIC 的病人有明顯的 纖維蛋白溶解反應（也就是有 纖維蛋白分解過度活化的作用），則可以考慮用這類的藥物來治療。

凝血反應是體內很重要的保護機制，因為要避免失血，所以只要其中一個凝血因子活化，就可以再啟動整個凝血系統，促進 血栓形成。所以在出血的情況下，血栓形成，反而是體內代償的一種機制，目的是為了減少出血。但若 DIC 病人出現嚴重出血、同時又有明顯的過度纖維蛋白溶解反應（目的是要消除過多的 纖維蛋白），這時候就可以使用 antifibrinolytic 類的藥物來治療。因為它可以使這些 fibrin 不被分解，進而達到止血的目的。此類藥物又以 tranexamic acid 最被廣泛使用，在日前跨國際的大型研究（在 40 個國家、274 間醫院，總共在 20,211 名 DIC 病人隨機使用 tranexamic acid 來治療）也證實：在治療 28 天過後進行治療組和對照組的比較分析，從實驗的結果可以發現使用這個方式來治療可以有效降低 DIC 病人的致死率及出血的症狀。

結論

DIC 為極具挑戰性的急重症，即時診斷、馬上治療，病情獲得緩解的機會仍然很大；但若未能適時介入，一旦錯過治療的黃金時機，將會導致多種器官衰竭進而死亡。若能積極介入，一面治療潛在的疾病，如敗血症或白血病，一面穩定病患凝血相關指標的平衡，同時又顧及血液成份補充和必要的抗凝治療，那麼病患有相當高的機率可以恢復健康。此外，更要

依照病人實際的狀況選擇最適當的藥物，且具有實證醫學的觀念：很有可能原本是禁忌使用的藥物，但是在特殊的情況卻可以對病人產生明顯的幫助（如 Antifibrinolytic treatment 運用在 DIC 的治療時機）。唯有更了解 DIC 的致病機轉、有效鑑別診斷與依照不同的症狀選擇最有效的治療藥物，才能有效的控制 DIC；如不能對”症”下藥，不僅不能改善病患的預後，甚至有可能造成病程的惡化，進而導致致死率的增加。

參考文獻

1. Gando, S., Levi, M., & Toh, C. (2016). Disseminated intravascular coagulation. *Nat. Rev. Dis. Primers Nature Reviews Disease Primers*, 2, 16037.
2. Bleeding and Coagulopathies in Critical Care. (2014). *New England Journal of Medicine N Engl J Med*, 370(22), 2152-2153.
3. Wada, H., Matsumoto, T., & Yamashita, Y. (2014). Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. *Journal of Intensive Care J Intensive Care*, 2(1), 15.
4. Wada, H., Thachil, J., Nisio, M. D., Mathew, P., Kurosawa, S., Gando, S., . . . & Toh, C. (2013). Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 11(4), 761-767.
5. Kaneko, T., & Wada, H. (2011). Diagnostic Criteria and Laboratory Tests for Disseminated Intravascular Coagulation. *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology J Clin Exp Hematopathol JCEH*, 51(2), 67-76.
6. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): A randomised, placebo-controlled trial. (2010). *The Lancet*, 376(9734), 23-32.
7. Levi, M., Toh, C. H., Thachil, J., & Watson, H. G. (2009). Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Journal of Haematology*, 145(1), 24-33.