

基督復臨安息日會醫療財團法人臺安醫院
TAIWAN ADVENTIST HOSPITAL

臺 安 藥 訊

VOL.26, NO.02

2022年 04 月

[基督復臨安息日會醫療財團法人臺安醫院 藥劑科網頁](#)

發行人：院長 黃暉庭

編輯：臺安醫院藥劑科藥品資訊組

本期摘要

壹、藥品異動

貳、健保用藥規定新增及修訂條文

參、衛生福利部公告藥品警訊

肆、專題一：巴金森氏症藥物治療現況與未來曙光

專題二：淺談常用靜脈輸注水溶液的滲透壓

伍、新進藥品介紹：Bexsero 0.5mL/dose

陸、藥物諮詢 Q & A

壹、藥品異動

依據 2022.03.03 本年度第一次藥委會議決呈院長室，發布藥品異動情形如下：

一、新增品項

	商品名	代碼	學名	許可證字號	藥理分類/適應症	備註
1	OZEMPIC inj 4mg/3mL	IOZE4	Semaglutide	衛部菌疫輸字第 001107 號	DM drugs - Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues / 1. 單一療法或與其他糖尿病治療藥物併用，治療控制不佳的第二型糖尿病成人病人，作為飲食及運動之外的輔助治療。 2. 用於已有心血管疾病的第二型糖尿病病人時，可降低發生主要心血管事件(MACE：包括心血管疾病死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風)之風險。	健保給付規範 5.1.3.2
2	Saxenda inj 6mg/mL, 3mL	ISAX	Liraglutide	衛部菌疫輸字第 001140 號	DM drugs - Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues / 用於體重控制，做為低熱量飲食及增加體能活動外之輔助療法，適用對象為成人病人且初始身體質量指數(BMI) 為 • $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ，或 • $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ 至 $< 30 \text{ kg/m}^2$ ，且病人至少有一項體重相關共病，例如第二型糖尿病、高血壓或血脂異常。 以每天 3.0 mg 治療 12 週後，若病人初始體重並未減輕至少 5%，應停止善纖達治療。	絕對自費

3	Oestrogel Gel 0.75mg/pump, 64pump/bottle	EOES8	Estradiol (each pump delivers 1.25g dose contains 0.75 mg 17 β -estradiol)	衛署藥輸字第 013116 號	Sex hormone – Estrogen / 因停經引起之血管異常、因卵巢分泌障礙所致之萎縮（如陰道萎縮、女陰乾皺、女性生殖腺功能不足、卵巢切除患者、原發性卵巢功能障礙）	健保未給付，絕對自費
4	Mocolax 400mg	OMCL	Phenprobamate	衛部藥製字第 058589 號	Centrally acting muscle relaxants – Carbamic acid ester / 筋痙攣、筋硬直等肌肉異常緊張之緩解。	
5	Setron 2mg	OSET	Granisetron	衛部藥製字第 060159 號	Antiemetics and antinauseants - Serotonin (5HT3) antagonists / 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。	健保給付規範 7.2.1
6	Bexsero 0.5mL/dose	IBEX	重組 B 型奈瑟氏腦膜炎雙球菌 NHBA 融合蛋白、NadA 蛋白、fHbp 融合蛋白、B 型奈瑟氏腦膜炎雙球菌 NZ98/254 株外膜囊	衛部菌疫輸字第 001150 號	Vaccine - Inactivated bacterial / 適用於 2 個月以上兒童及成人之主動免疫接種，以預防 B 型奈瑟氏腦膜炎雙球菌所引起的侵入性腦膜炎雙球菌疾病。	絕對自費
7	Utapine 200mg	OUTA	Quetiapine	衛署藥製字第 048467 號	Antipsychotics – 2nd generation antipsychotics / 思覺失調症、雙極性疾患之躁症發作。	健保給付規範 1.2.2.2
8	Notholic 50mg	ONOT	Naltrexone	衛部藥輸字第 028010 號	Drugs used in alcohol dependence - Opioid antagonist / 拮抗類鴉片製劑的作用。	絕對自費
9	Ebixa 10mg	OEBI	Memantine	衛署藥輸字第 024220 號	CNS system drugs – Anti-dementia drugs / 治療中重度及重度之阿茲海默症。	健保給付規範 1.3.3

二、刪除藥品

	商 品 名	代 碼	備 註
1	Pantogen inj 500mL (Vit B1+ B2 + B6 + C + Nicotinamide + Pantothenyl)	IPANT	請以其他維生素補充藥物替代，例如：B-complex inj 1mL (Thiamine + Riboflavin + Nicotinamide + Pyridoxine)。
2	Doflex 200mg Tablet (Mephenoxalone)	ODOF	新進肌肉放鬆藥物 Mocolax 400mg Tablet 取代。
3	Kytril 1mg Tablet (Granisetron)	OKYT	新進同成分大劑量藥品 Setron 2mg Tablet 取代。
4	Quelip XR 200mg Tablet (Quetiapine)	OQUEP	新進同成分藥品 Utapine 200mg Tablet 取代。
5	Witgen 10mg (Memantine)	OWIT	新進同成分藥品 Ebixa 10mg Tablet 取代。

三、新增臨採清單品項

	代碼	商品名	學名	備註
1	IOGI	Ogivri 440 mg inj	Trastuzumab(生物相似性藥品)	健保給付規範 9.18 (需事審)
2	EELI	Elidel cream 1%, 15gm	Pimecrolimus	健保給付規範 13.11

備註：院內不設基本庫存，使用前仍請處方醫師填寫臨採單通知藥劑科備藥，原則需符合衛福部核准適應症，健保使用需通過事審。

四、其他：

1. 新增個案臨採藥品代碼 [ISTE9] STELARA inj 90mg/1mL (Ustekinumab)
2. 自製品[EBSM] Boric acid+NaHCO3+Menthol 關檔停用。
3. 缺貨品項異動：

	缺貨藥品	暫代藥品
1	Virless cream 5%, 5gm (Acyclovir) (永信)	Deherp cream 5%, 5gm (Acyclovir) (生達)
2	Glycetose inj 10%, 500mL (Glycerin + Fructose + Sodium chloride) (信東)	Glycetose inj 10%, 300mL (Glycerin + Fructose + Sodium chloride) (信東)
3	Tarivid otic solution 0.3%, 5mL (Ofloxacin) (台灣第一三共)	Ofloxin otic solution 0.3%, 5mL (Ofloxacin) (麥迪森醫藥)
4	Acular 0.5%, 5mL ophthalmic solution (Ketorolac) (台灣愛力根)	Kelac 0.5%, 5mL ophthalmic solution (Ketorolac) (麥迪森醫藥)
5	Bricanyl solution 5mg/2mL (Terbutaline) (臺灣阿斯特捷利康)	Butanyl solution 5mg/2mL (Terbutaline) (信東生技/麥迪森醫藥)

財團法人藥害救濟基金會鼓勵醫療人員通報藥品療效不等案例，請單位臨床醫師予以協助通報，相關訊息請參閱：<http://moss/SiteDirectory/5110/Lists/Announcements/DispForm.aspx?ID=21>。

其他新藥異動訊息、藥品外觀查詢，請自行至本院 KM 網站查詢：

<http://km.domain.tahsda.org.tw/KM/listfolders.aspx?uid=2483>

貳、健保用藥規定新增及修訂條文

刊登日期	發文字號	院內品項代碼	內容
111.04.14	健保審字第 1110670248 號	無	主旨：公告修訂含 anidulafungin 成分藥品(如 Eraxis)之藥品給付規定。
111.04.14	健保審字第 1110053471 號	無	公告暫予支付含 decitabine 成分藥品 Dacogen powder for concentrate for solution for infusion 50mg、Demylocan lyophilized powder for injection 50mg 暨其藥品給付規定，修訂含 azacitidine 成分藥品 (如 Vidaza) 之給付規定。
111.03.28	健保審字第 1110670179 號	OIRE、OTAR	公告修訂含 gefitinib 成分藥品(如 Iressa)、含 erlotinib 成分藥品 (如 Tarceva)、含 afatinib 成分藥品 (如 Giotrif) 及含 osimertinib 成分藥品(如 Tagrisso)之給付規定。
111.03.25	健保審字第 1110670057 號	OFOR、OENTR	公告修訂含 dapagliflozin 成分 (如 Forxiga) 及含 Sacubitril+Valsartan 成分 (如 Entresto) 之藥品給付規定。
111.03.21	健保審字第 1110670098 號	無	公告修訂含 imiglucerase 成分藥物(如 Cerezyme)及同類藥物 (如 Elelyso、VPRIV)之給付規定。
111.03.15	健保審字第 1110773093 號 函	ITEC、IOPD、IKEY1	公告異動 Keytruda 及 Opdivo 共 2 品項之支付價暨修訂免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑之給付規定。
111.03.15	健保審字第 1110670068 號	ISYNA1	公告含 palivizumab 成分藥品 Synagis 100mg/mL solution for injection 共 2 品項之支付價格異動暨修訂其藥品給付規定。

111.03.15	健保審字第 1110052907 號	無	公告含 osimertinib 成分藥品 Tagrisso Film-coated Tablets 80 mg 及 Tagrisso Film-coated Tablets 40 mg 共 2 品項之支付價格異動暨修訂其藥品給付規定。
111.03.15	健保審字第 1110051841 號	無	公告暫予支付用於血液透析之新藥「CRRT non Ca dialysate」、「A.C.D.-4 Solution"S.T."」及「Support Cal 1.47% CaCl2」共 3 品項暨其藥品給付規定。
111.03.14	健保審字第 1110051949 號	無	公告暫予支付含 indacaterol/glycopyrronium/mometasone 複方成分藥品 Enerzair breezhaler 150/50/80 及 150/50/160mcg 共 2 品項暨其藥品給付規定。
111.02.25	健保審字第 1110773074 號	OEBI、OWIT1	主旨：異動原 111 年 2 月 15 日健保審字第 1110051395 號公告含 memantine 成分藥品支付價格異動暨修訂部分藥品給付規定。
111.02.17	健保審字第 1110051395 號	OEBI、OWIT1	公告含 memantine 成分藥品支付價格異動暨修訂部分藥品給付規定。
111.02.17	健保審字第 1110051743 號	OBRVA	公告暫予支付含 brivaracetam 成分藥品 Briviact Solution for Injection 10mg/mL 藥品暨其藥品給付規定。
111.02.17	健保審字第 1110051523 號	無	公告暫予支付含 fremanezumab 成分藥品 Ajovy solution for injection 共 1 品項藥品暨其藥品給付規定。
111.02.16	健保審字第 1110051698 號	OXTA、OZYT	公告異動含 enzalutamide 成分藥品（如 Xtandi）支付價格及修訂其藥品給付規定，修訂含 apalutamide 成分藥品（如 Erleada）及含 abiraterone 成分藥品（如 Zytiga）之給付規定。
111.02.16	健保審字第 1110051576 號	無	公告暫予支付含 larotrectinib 成分藥品 Vitrekvi 25mg capsule、100mg capsule 及 20mg/mL oral solution 共 3 品項藥品暨其藥品給付規定。
111.02.15	健保審字第 1110772821 號	EVENI、ESERE、ESER1、EFLIE、ERELV、ETRE、EPULT、ESYM、EPULR、ESYMR、EFOS、EFOSN、ECOMU、EULT1、ESPIR、ESPT、EBUIS	公告修訂呼吸道疾患吸入製劑給付規定案。
111.02.15	健保審字第 1110051316 號	無	公告暫予支付含 safinamide 成分藥品 Equfina Tablets 50mg 及其藥品給付規定。
111.02.14	健保審字第 1110772777 號	無	公告暫予支付含 nemonoxacin 成分藥品 Taigexyn Infusion Solution 500mg/250mL 暨其藥品給付規定。
111.02.10	健保審字第 1110772809 號	IARI	公告修訂含 fondaparinux 成分藥品（如 Arixtra）之給付規定。
111.02.10	健保審字第 1110772814 號	無	公告異動含 Nuwiq (simoctocog alfa)之支付價格及修訂其藥品給付規定。
111.02.09	健保審字第 1110050431 號 公告	OXELJ、ISIM、IHUM5、IENT	公告修訂含 tofacitinib 成分藥品(如 Xeljanz)給付規定
111.02.09	健保審字第 1110050649 號	OBAR、OBAR1、OVIR3、OVEM	公告修訂含 tenofovir alafenamide 成分藥物(如 Vemlidy)之給付規定。
111.02.07	健保審字第 1110772782 號	OKLA5	公告修訂含 clarithromycin 成分藥品（如 Klaricid Tab）之給付規定。
111.01.28	健保審字第 1110772826 號	ILUMI	公告含 brodalumab 成分藥品（如 Lumicef）支付價格異動暨修訂部分藥品給付規定。
111.01.25	健保審字第 1110772773 號	IIG3	公告修訂含高單位免疫球蛋白成分之藥品給付規定。

註：請直接點選超連結至衛生福利部中央健康保險署查看公告內容，或查閱 HIS 系統藥物諮詢中「健保用藥規定」。

參、衛生福利部公告藥品警訊

公告日期 2022/1/26	Aminoglycoside 類藥品安全資訊風險溝通表 院內品項：Acemycin inj 500mg/2mL、Gentamicin inj 80mg/2mL Neomycin 250mg capsule
<p>2021/1/7 英國醫藥品管理局(MHRA)發布安全資訊，說明具粒線體基因突變之病人使用含 aminoglycoside 類藥品（包括 gentamicin、amikacin、tobramycin 及 neomycin 等成分）可能導致耳毒性風險增加。</p>	
<p>◎藥品安全有關資訊分析及描述</p>	
<ol style="list-style-type: none">1. Aminoglycoside 為廣效性抗生素，包含 gentamicin、amikacin、tobramycin 及 neomycin 等成分。此類藥品之治療濃度區間(therapeutic window) 狹窄且有導致毒性之風險，包括腎毒性及可能導致永久性聽力喪失之耳毒性；此毒性與使用藥品劑量及治療持續時間有關，且會因腎臟或肝臟功能障礙（或兩者）而加劇，較常發生於老年人及新生兒。2. 數篇已發表的流行病學研究顯示，具粒線體基因 m.1555A>G 突變的病人使用含 aminoglycoside 類藥品會增加耳聾風險，即便該基因突變之病人血中 aminoglycoside 藥品濃度在建議範圍內，仍有發生耳聾之案例。部分案例與母系耳聾家族史或與粒線體基因突變相關，亦可能與上述兩者相關。此外，醫學文獻中統計 10 例此類之毒性報告，其生化實驗結果顯示，突變的粒線體核糖體與細菌的核糖體較類似，可能提供結合位置予 aminoglycoside，進一步支持該突變導致毒性風險之可能機轉。3. 目前雖未有 neomycin 或局部使用 gentamicin、amikacin 或 tobramycin 等製劑之相關耳毒性不良反應案例，然基於該類藥品具共同之作用機轉，故 neomycin 及用於毒性部位（耳朵）之其他含 aminoglycoside 類藥品可能亦有相似之作用。4. 基於粒線體基因突變之罕見性，致使許多流行病學研究的統計效力較低，惟 MHRA 認為現有證據已足以更新全身作用性或用於毒性部位（耳朵）之 aminoglycoside 類藥品仿單，故將於仿單及病人用藥資訊中，加刊具粒線體基因突變之病人使用此類藥品，可能會增加耳毒性風險等資訊，並考量需反覆使用或長期使用含 aminoglycoside 類藥品之病人發生耳毒性風險較高，建議執行粒線體突變之基因篩檢於該類病人中。但勿為了執行基因篩檢而延誤治療	
<p>◎食品藥物管理署說明：</p>	
<p>經查，我國核准含 aminoglycoside 類藥品成分包含 gentamicin、amikacin、neomycin streptomycin、kanamycin、tobramycin、netilmicin 及 sisomicin 等，共 406 張藥品許可證，其中文仿單皆未刊載「具粒線體突變病人與耳毒性風險」之相關安全性資訊。</p>	
<p>◎醫療人員應注意事項：</p>	
<ol style="list-style-type: none">1. 使用含 aminoglycoside 類藥品可能導致罕見之耳毒性風險，部分證據指出粒線體基因突變（特別是 m.1555A>G 突變）與耳毒性風險增加具相關性，且部分粒線體基因突變病人發生耳毒性之案例，其血中 aminoglycoside 濃度在建議範圍內的情況下。2. 建議於需反覆使用或長期使用 aminoglycoside 類藥品之病人中，執行粒線體突變的基因篩檢，但勿為了執行基因篩檢而延誤治療。3. 處方含 aminoglycoside 類藥品予疑似具粒線體基因突變之病人，應考量其治療的必要性與是否具有其他替代療法。	
<p>建議於病人使用含 aminoglycoside 類藥品期間，持續監測腎臟、肝臟及聽力功能、藥品血中濃度與相關生化數值，以降低不良反應風險（包括耳毒性）。</p>	
<p>附件：Aminoglycoside 類藥品安全資訊風險溝通表</p>	
公告日期 2022/2/7	含 pentosan polysulfate sodium 成分注射劑型藥品安全資訊風險溝通表 院內品項：無
<p>2021/10/11 澳洲藥品管理局 (TGA) 發布含 pentosan polysulfate sodium 成分藥品可能具有色素性黃斑部病變 (pigmentary maculopathy) 之風險，尤其在長期使用該成分藥品後，可能導致病人發生視力改變</p>	
<p>◎食品藥物管理署說明：</p>	

1. 經查，我國核准含 pentosan polysulfate sodium 成分藥品許可證共 2 張，部分中文仿單已於「警告事項」處刊載：「**文獻顯示長期使用本品可能發生色素性黃斑病變**。儘管這些案例大多數為於使用 3 年或更長時間後發生，但也有使用時間較短的案例發生。雖然病因尚不清楚，劑量蓄積似乎是一個危險因子。案例報告中的視覺障礙，包括：閱讀困難、對低光或弱光環境的調節緩慢以及視力模糊。因其他原因引起視網膜色素改變的患者，應注意檢查結果可能會混淆適當的診斷、隨訪和治療。**在開始使用本品治療之前，應取得所有患者的詳細眼科病史**。具遺傳性失養症家族病史者，應考慮基因檢測。**對於已有眼科疾病的患者，建議在開始治療前進行全面的視網膜檢查(包括彩色眼鏡攝影、眼部相關斷層掃描 (OCT) 和自發螢光成像)**。建議所有患者在開始治療後 6 個月內進行視網膜檢查 (包括 OCT 和自體螢光成像)，並在繼續治療期間定期進行檢查。如果視網膜出現色素變化，則應重新評估繼續治療的風險和益處，因為這些變化可能是不可逆的。中止治療後，視網膜及視覺的變化可能持續進行，所以視網膜檢查後續追蹤仍需進行」。
2. 於「病患資訊」處刊載「本品可能導致色素性黃斑病變，若出現下列症狀(包括閱讀困難，您的視力需要更長的時間來適應低光或弱光，視力模糊)，請立即告知您的醫師。定期眼睛檢查是有必要的」。
3. 於「不良反應」處刊載「特殊感覺：結膜炎、視神經炎、弱視、視網膜出血」。

◎ **醫療人員應注意事項：**

1. 開立含 pentosan polysulfate sodium 成分藥品予病人前，應評估其臨床效益及風險，並盡可能取得所有患者的詳細眼科病史。
2. 用藥期間應提醒病人如出現閱讀困難、辨色力異常、視力模糊或視覺影像扭曲、眼睛適應昏暗燈光的反應變慢等情形，立即回診就醫。
3. 建議於病人使用含 pentosan polysulfate sodium 成分藥品期間定期進行眼科檢查，以便及早檢測出色素性黃斑部病變。倘檢測出有色素性黃斑部病變的跡象，應重新評估使用含 pentosan polysulfate sodium 成分藥品之臨床效益及風險。

附件：[含 pentosan polysulfate sodium 成分藥品安全資訊風險溝通表](#)

<p>公告日期 2022/2/18</p>	<p>選擇性血清素回收抑制劑 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)、血清素-正腎上腺素回收抑制劑 (serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors, SNRIs) 類藥品及 vortioxetine 成分藥品安全資訊風險溝通表</p> <p>院內品項：Epram 10mg(Escitalopram)、Luvox 50mg(Fluvoxamine)、Seroxat CR 12.5mg(Paroxetine)、Zoloft 50mg(Sertraline)、Cymbalta 30mg(Duloxetine)、Faxine 37.5mg(Venlafaxine)、Efexor XR 75mg(Venlafaxine)、BrinteLLIX 10mg(Vortioxetine)</p>
---------------------------	---

2021/1/7 英國醫藥品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 發布選擇性血清素回收抑制劑 (SSRIs)、血清素-正腎上腺素回收抑制劑 (SNRIs) 及 vortioxetine 等藥品於生產前一個月期間使用可能微幅增加產後出血風險之安全警訊

◎ **藥品安全有關資訊分析及描述**

1. SSRIs 和 SNRIs 類藥品是常見的抗憂鬱藥品，該等藥品已知因會影響血小板功能而具有增加出血之風險。
2. 近期歐盟評估報告指出依據文獻中觀察性研究結果顯示，在懷孕後期使用抗憂鬱藥 (尤其是 SSRIs 和 SNRIs) 可能與產後出血風險有關。儘管這些資料具異質性且對於產後出血的定義可能不同，但這些數據顯示在生產前一個月期間使用 SSRIs 和 SNRIs 類藥品可能會微幅增加產後出血風險 (< 2 倍)，且新的抗憂鬱藥品(vortioxetine)可能同樣具有前述風險。
3. 雖然使用 SSRI/SNRI 類藥品所增加之產後出血風險小，但對於合併有其他產後出血風險因子(如血液疾患)之病人可能會有顯著影響。因此處方者應評估個別病人於周產期(peripartum period) 使用該類藥品之出血風險及其臨床效益。

◎ **醫療人員應注意事項：**

1. 因 SSRI/SNRI 類可能具有小幅增加產後出血之風險，因此醫師開立該類藥品予懷孕婦女時，應審慎評估病人本身之出血或血栓事件的風險因子並審慎衡量病人使用之風險效益，並對於產後可能具有出血風險抱持警覺。

2. 建議醫療人員於病人懷孕期間持續詢問病人抗憂鬱藥品的使用情形，尤其在懷孕後期應特別留意。同時應持續審慎評估孕婦使用抗憂鬱藥的風險效益比及其憂鬱症未治療的風險。

附件: [選擇性血清素回收抑制劑 \(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs\)、血清素-正腎上腺素回收抑制劑 \(serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors, SNRIs\) 類藥品及 vortioxetine 成分藥品安全資訊風險溝通表](#)

公告日期 含 buprenorphine 成分之舌下劑型藥品安全資訊風險溝通表

2022/2/23 院內品項：無

使用含 buprenorphine 成分之舌下劑型及口頰溶片劑型藥品，可能會導致牙科相關疾病之安全資訊。

◎ 藥品安全有關資訊分析及描述

1. 美國 FDA 共接獲 305 件疑似使用含 buprenorphine 成分之舌下劑型及口頰溶片劑型藥品後導致牙科相關疾病，如齲齒、口腔感染、牙齒脫落等案例。多數案例發生於治療鴉片類物質成癮之病人，28 例為治療疼痛之病人。這些通報案例中共有 26 例為不具有牙科相關病史者
2. 部分病人於治療開始後 2 週即發生牙科疾病症狀，然自開始治療至診斷出牙科相關疾病之中位數為約 2 年。
3. 接獲之 305 例案例中，共有 113 件於案件描述中提及兩顆或多顆牙齒受到影響，其最常見治療方式為拔牙，另有需作根管、牙科手術、植牙等治療之案例。
4. 美國 FDA 已要求於含 buprenorphine 成分之舌下劑型及口頰溶片劑型藥品仿單及用藥須知中，加註有關牙科疾病風險的警語及安全資訊，包含建議處方醫師應於必要時轉介病人至牙科照護單位，及鼓勵病人於用藥期間進行定期牙科檢查；病人於牙科就診時應告知牙醫其所有用藥（包含 buprenorphine）。

◎ 食品藥物管理署說明：

1. 經查，我國核准含 buprenorphine 成分之舌下劑型藥品許可證共 7 張，其中文仿單未刊載牙科相關疾病之安全資訊。
2. 次查，我國未核准含 buprenorphine 成分之口頰溶片劑型藥品許可證。
3. 本署現正評估是否針對該成分之舌下劑型藥品採取進一步風險管控措施。

◎ 醫療人員應注意事項：

1. 建議醫師於處方含 buprenorphine 成分之舌下劑型藥品予病人前，應詢問其口腔健康史，並提醒使用含 buprenorphine 成分之舌下劑型藥品，可能會發生牙科相關疾病，如齲齒、牙齒脫落、牙齒斷等，用藥期間應維持口腔健康及注意牙齒情形。
2. 提醒病人待藥品於口腔黏膜完全溶解後，可喝水輕輕漱口潤過牙齒及牙齦後再飲入，並至少等待一小時再刷牙，以降低嚴重牙科疾病的風險。

◎ 病人應注意事項：

1. 若您正在使用、或將要使用含 buprenorphine 成分之舌下劑型藥品治療時，請主動告知醫療人員您是否具有牙科相關病史（包含蛀牙）。
2. 服藥期間請維持口腔健康及注意牙齒情形，若有任何牙齒或牙齦疾病相關症狀，如齲齒、牙齒脫落、牙齒斷等，應立即告知醫療人員。
3. 服藥後，可待藥品於口腔黏膜完全溶解後，再喝水輕輕漱口飲入，並至少等待一小時再刷牙，以降低嚴重牙科疾病的風險。

請遵循醫囑服用含 buprenorphine 成分之舌下劑型藥品，切勿自行停藥，突然停用此類藥物可能導致戒斷症狀。用藥期間若有任何身體不適，請盡速尋求醫療協助，對於用藥有任何疑問或疑慮亦請諮詢醫療人員。

附件: [含 buprenorphine 成分之舌下劑型藥品安全資訊風險溝通表](#)

公告日期 含 Mavenclad® (cladribine) 藥品安全資訊風險溝通表

2022/2/25 院內品項：無

2022/1/14 歐洲藥品管理局 (EMA) 發布 Mavenclad® (cladribine) 用於治療復發型多發性硬化症可能具有嚴重肝損傷風險之安全資訊。

◎ 食品藥物管理署說明：

1. 經查，我國核准含 cladribine 成分且適應症為「復發型多發性硬化症(臨床上有發作，且前二年有二次復發者)」之藥品許可證共 1 張(衛部罕藥輸字第 000058 號)，許可證持有商為台灣默克股份有限公司。其中文仿單於「特殊族群」、「特殊警語及使用注意事項」處刊載「肝功能不全-未進行肝功能不全病人的研究。雖然肝臟功能對排除 cladribine 的重要性上視為可忽略不計，但由於缺乏資料佐證，不建議中度或重度肝功能不全病人(Child-Pugh 評分 > 6)使用 MAVENCLAD」等相關資訊，惟未刊載嚴重肝損傷之風險及建議定期肝功能監測等相關安全資訊。

2. 本署現正評估是否針對藥品採取進一步風險管控措施。

◎ 醫療人員應注意事項：

1. 曾使用 Mavenclad® (cladribine)治療的病人發現有嚴重肝損傷的通報案例。建議在開始使用 Mavenclad® (cladribine)治療前，應詳細回顧病人是否有潛在的肝臟疾病或曾使用其他藥物發生肝損傷的情形。
2. 在 Mavenclad® (cladribine)治療期間建議進行肝功能監測，並於必要時定期執行肝功能檢查。
3. 應監測病人是否出現任何肝臟功能障礙的症狀或徵候，一旦病人發生肝損傷時應視情況中斷或停止 Mavenclad® (cladribine)治療。
4. 應告知病人 Mavenclad® (cladribine)藥品之肝損傷風險，並指導病人若出現不明原因的噁心、嘔吐、腹痛、疲倦、食慾不振、黃疸、深色尿液等現象，應立即回診尋求醫療協助。

◎ 病人應注意事項：

1. 若您曾經或是現在有肝臟相關病史，或是曾因使用藥物發生肝臟相關不良反應，就醫時應主動告知醫療人員，醫師將審慎評估您使用該成分藥品的風險效益。
2. 若您使用含 Mavenclad® (cladribine)藥品出現任何可能為肝損傷之相關症狀及癥兆(例如：疲累、皮膚或眼睛變黃、深色尿液、腹痛、噁心、嘔吐、食慾降低等)，請盡速尋求醫療協助。
3. 若您對用藥有任何的疑問或疑慮，請諮詢醫療專業人員。切勿於諮詢醫療專業人員前自行停藥。

附件：[含 Mavenclad® \(cladribine\)藥品安全資訊風險溝通表](#)

公告日期 含 Donepezil 藥品安全資訊風險溝通表

2022/3/23 院內品項：Aricept 10mg orodispersible

2022/2/28 澳洲藥品管理局 (Therapeutic Goods Administration, TGA) 發布含 donepezil 成分藥品可能具有 QT 區間延長風險致嚴重心臟傳導問題之安全警訊。

◎ 藥品安全有關資訊分析及描述

1. 用於治療阿滋海默症之含 donepezil 成分藥品，可影響心臟傳導系統之作用，因此可能具有潛在 QT 區間延長之風險。
2. 截至 2022/1/5 止，TGA 已接獲 18 例疑似使用含 donepezil 成分藥品後發生心臟傳導不良反應之通報案例，包含房室傳導阻滯 (atrioventricular block)、完全房室傳導阻滯 (atrioventricular block complete)、第二級房室傳導阻滯 (atrioventricular block second degree)、束支傳導阻滯 (bundle branch block)、雙分支阻滯 (bifascicular block)、及多型性心室心搏過速 (Torsades de Pointes) 等。
3. TGA 已更新 donepezil 之藥品仿單及用藥須知，包含具有下列情形者於用藥期間應謹慎使用之警語：
 - 具有 QT 區間延長病史
 - 具有 QT 區間延長之家族史
 - 正在服用其他亦會導致 QT 區間延長之藥品
 - 具有心臟相關疾病如心衰竭、近期心臟病發作或緩脈性心律不整電解質不平衡 (低血鉀、低血鎂等)

◎ 食品藥物管理署說明：

1. 經查，我國核准含 donepezil 成分藥品許可證共 26 張，部分中文仿單刊載情形：
 - (1). 於「警語」處刊載「心血管症狀：膽素酯酶抑制劑之藥理作用可能作用在心臟竇房結及房室結。此作用能以心跳過慢或心臟傳導阻滯等症狀，發生於不論是否已有心臟傳導異常的患者身上。曾經有使用 Donepezil 發生暈厥之報告。

(2). 於「臨床試驗中所見其他不良事件」處刊載「心血管系統：常見：高血壓、血管擴張、心房顫動、熱潮紅、低血壓。不常見：狹心症、姿勢性低血壓、心肌梗塞、房室傳導阻斷(第一級)、鬱血性心衰竭、動脈炎、心搏徐緩、末梢血管疾病、上心室心搏快速、深部靜脈栓塞。

(3). 於「上市後報告」處刊載「donepezil 上市後，已收到與其暫時相關且沒有被列在上面的志願性不良事件報告，且不足以確定以下這些不良事件與藥物相關，包括：腹部疼痛、激躁、膽囊炎、精神混亂、痙攣、幻覺、心臟傳導阻滯(所有類型)、**Q-T 間期延長**及多型性心室頻脈(torsade de point)、史蒂芬強生症候群及毒性表皮壞死症候群。

2. 本署現正評估是否針對該成分藥品採取進一步風險管控措施。

◎ **醫療人員應注意事項：**

1. 開立處方含 donepezil 成分藥品予病人前，應評估其臨床效益與風險，並盡可能取得病人的心臟相關病史或家族史，及目前用藥情形。用藥期間應留意病人電解質變化及相關藥品交互作用。
2. 因含 donepezil 成分藥品可能具有潛在 QT 區間延長之風險，如需開立含 donepezil 成分藥品於正在服用下列或其他已知可能具有 QT 區間延長風險藥品之病人，應審慎評估其臨床效益及風險。

- 抗心律不整藥品 class IA：如 disopyramide 等。
- 抗心律不整藥品 class III：如 amiodarone、sotalol 等。
- 部分抗憂鬱劑：如 citalopram、escitalopram、amitriptyline 等。
- 部分抗精神疾患藥品：如 chlorpromazine、prochlorperazine, pimozide、ziprasidone 等。
- 部分抗生素：如 clarithromycin、erythromycin、moxifloxacin 等。

◎ **病人應注意事項：**

1. 若家中有正在使用、或將要使用含 donepezil 成分藥品者，請主動告知醫師，其是否具有心臟相關病史或家族史，如具有 QT 區間延長、心律不整、或低血鉀或低血鎂等，及用藥史，包含是否正在服用下列藥品：

- 部分心律不整藥品：如 disopyramide、amiodarone、sotalol 等。
- 部分憂鬱症藥品：如 citalopram、escitalopram、amitriptyline 等。
- 部分精神疾患藥品：如 chlorpromazine、prochlorperazine、pimozide、ziprasidone 等。
- 部分抗生素：如 clarithromycin、erythromycin、moxifloxacin 等。

用藥期間若有任何身體不適，請盡速尋求醫療協助，勿自行停藥。對於用藥有任何疑問或疑慮請諮詢醫療人員。

附件：[含 Donepezil 成分藥品安全資訊風險溝通表](#)

公告日期 2022/3/23	Hydroxychloroquine 與全身性巨環類抗生素(macrolide antibiotics)藥品併用之安全資訊 風險溝通表 院內品項： Plaquenil 200mg
-------------------	--

2022/2/15 英國醫藥品管理局(MHRA)針對 hydroxychloroquine 或 chloroquine 與全身性 macrolide antibiotics 類併用，可能導致心血管事件及死亡風險增加，同時提醒 hydroxychloroquine 或 chloroquine 可能導致憂鬱、焦慮、幻覺及思覺失調等已知相關精神疾病發布安全警訊。

◎ **藥品安全有關資訊分析及描述**

1. 2020 年 8 月發表的一項觀察性回顧型研究結果顯示，短期（30 天內）併用 hydroxychloroquine 與 azithromycin 治療者，相較於 hydroxychloroquine 併用 amoxicillin，有增加狹心症、胸痛、心衰竭及心血管死亡風險。研究中認為可能的原因為 hydroxychloroquine 及 azithromycin 併用對於 QT 區間延長之累積效應（協同作用），增加心律不整及心因性死亡，或因其他加成之心臟毒性效應。
2. MHRA 經評估後建議修訂 hydroxychloroquine 成分藥品與全身性使用之 azithromycin 藥品仿單以加刊上述風險之警語；而 chloroquine，及 clarithromycin 與 erythromycin 等 macrolide antibiotics 類藥品可能有相似之安全性特性，故建議 chloroquine 與其它全身性 macrolide antibiotics 類等藥品仿單亦應加刊相關安全資訊。

另，已知 hydroxychloroquine 及 chloroquine 成分藥品與發生精神疾病具相關聯，包含憂鬱、焦慮、幻覺及思覺失調等。2020 年 11 月一項歐洲安全性回顧曾建議更新 hydroxychloroquine 及 chloroquine 成分藥品仿單之警語，除應涵蓋各式的精神疾病症狀外還需包含罕見的自殺行為。評估指出精神疾病症狀通常發生於開始治療的第一個月內，亦曾發生於無精神相關疾病史的病人。

附件: [Hydroxychloroquine 與全身性巨環類抗生素\(macrolide antibiotics\)藥品併用之安全資訊風險溝通表](#)

公告日期 **Alecensa® (alectinib)安全資訊風險溝通表**

2022/4/01 院內品項：無

2022/2/15 瑞士醫藥管理局 (Swissmedic) 發布轉知 Alecensa® (alectinib) 許可證持有商針對 alectinib 造成溶血性貧血提出警告及預防措施，並已於仿單中建議藉由調整劑量以改善發生溶血性貧血之風險

◎ 藥品安全有關資訊分析及描述

1. 在 Alecensa® (alectinib) 臨床試驗中曾有溶血性貧血的案例被通報，而上市後使用經驗中亦曾接獲相關案例，故溶血性貧血被認為是 alectinib 的風險之一。
2. 近期針對溶血性貧血案例的一份累計性資料分析結果顯示，多數通報的溶血性貧血事件結果可透過調整使用劑量獲得改善。
3. 若血紅素濃度 <10 g/dL 並且懷疑溶血性貧血則應中斷 alectinib 治療，且開始適當的實驗室檢查。
4. 若確診溶血性貧血，應中斷 alectinib 治療，直到症狀消退並以較低劑量恢復治療或是永久停藥。另劑量調整的建議已刊載於仿單中之用法用量處。

◎ **食品藥物管理署說明：**

1. 經查，我國核准含 alectinib 成分藥品許可證共 1 張，由台灣中外製藥股份有限公司持有，惟其中文仿單未刊載溶血性貧血等相關安全資訊
2. 本署現正評估是否針對該藥品採取進一步風險管控措施。

◎ **醫療人員應注意事項：**

1. Alecensa® (alectinib) 於臨床試驗和上市後使用經驗中皆曾有溶血性貧血的案例被通報。
2. 溶血性貧血為具臨床重要性之不良反應，並且可透過調整適當劑量來降低風險。
3. 若病人的血紅素值低於 10 g/dL 且懷疑可能是溶血性貧血時，應停用 alectinib 並進行實驗室檢驗；若經確認為溶血性貧血，該藥品應停用至病人恢復，並以較低劑量重啟治療或永久停藥。
4. 應告知病人該藥品具溶血性貧血風險，並指導病人若出現不明原因的頭暈、疲倦、虛弱、臉色蒼白、易喘、呼吸困難、發燒、黃疸、深色尿液等症狀，應立即回診尋求醫療協助。

◎ **病人應注意事項：**

1. Alecensa® (alectinib) 於臨床試驗和上市後使用經驗中皆曾有溶血性貧血的案例被通報。若您於使用該藥品後出現任何可能為溶血性貧血之相關徵候或症狀，例如頭暈、疲倦、虛弱、臉色蒼白、易喘、呼吸困難、發燒、黃疸、深色尿液等，請立即回診尋求醫療協助。

附件: [Alecensa® \(alectinib\)藥品安全資訊風險溝通表](#)

詳細內容，請自行至本院 KM-衛生福利部公告藥品警訊專區查詢：

<http://km.domain.tahsda.org.tw/KM/listfolders.aspx?uid=13327>

肆、專題一

巴金森氏症藥物治療現況與未來曙光

陳俐君藥師

巴金森氏症(Parkinson's Disease)的疾病盛行率從二十世紀末到二十一世紀初，似乎以驚人的幅度增加，在 2016 年全球估計有 610 萬人被診斷出罹患此疾病，大約是 1990 年的 2.4 倍之多。¹或許醫學檢驗技術的進步、人口高齡化與各種環境誘發毒物都有關聯，但不容忽視的是，巴金森氏症在不久的將來可能是一個普及的神經退化疾病。

巴金森氏症最早的描述來自 1817 年英國醫師 James Parkinson 對一群病人的觀察報告，共通的病徵包括：靜止性顫抖 (rest tremor)、運動徐緩 (bradykinesia)、強直 (rigidity)、步態不穩 (postural instability) 等等。之後相隔一百多年，直到 1960 年代醫學界才開始嘗試在臨床上使用 levodopa (左旋多巴) 治療病患，持續至今，針對動作障礙症狀 (motor symptom) 的多巴胺替代 (dopamine replacement) 療法仍是治療指引的主流，多種促進中樞神經多巴胺作用的藥物也陸續被開發出來。²

臨床上多數的巴金森氏症發病於 50 歲以上，病史回溯可以發現病人在動作障礙的症狀產生之前，已經出現許多其他相關的前期症狀 (prodromal phase)，例如：快速動眼期睡眠行為障礙 (rapid eye movement sleep behavior disorder)、嗅覺遲鈍 (hyposmia)、便秘、姿勢性低血壓等，病理生理學的研究指向大腦神經元內 α -synuclein (α -突觸核蛋白) 異常聚合堆積是致病的重要關鍵，病患腦細胞可觀察到與失智症相關的路易氏體 (Lewy body)，造成腦部黑質體 (substantia nigra) 部位分泌多巴胺的神經元大量死亡，繼而引發病患運動傳導問題。研究學者並且發現，異常的 α -synuclein 具有對鄰近細胞的「感染」能力，隨著病情擴散發展，疾病晚期甚至影響大腦皮質功能，造成多重生理障礙。

目前為止，巴金森氏症被認為是可治療但無法治癒的，藥物治療分成兩大方向，首先是以 levodopa 為首的多巴胺替代藥物，其次則是針對巴金森氏症病患常見之非動作障礙分別給予症狀治療藥物。

多巴胺替代藥物通常會在病人的動作症狀影響生活功能時開始給予，有多種作用機轉：

1. Levodopa 製劑：因為多巴胺無法通過血腦屏障，因此使用 levodopa 做為前驅藥物，經由口服腸胃道吸收後輸送到大腦，經過腦神經細胞內的去羧基作用代謝為活性成分多巴胺。目前使用的兩種 levodopa 製劑皆搭配去羧基酶抑制劑 (decarboxylase inhibitor) 成分，為了減少 levodopa 在周邊組織提早被代謝的比率，以提高藥效。(表一) 治療目標期望病患腦部能有持續穩定的多巴胺供應，一般的 Levodopa 製劑通常以每日超於三次的頻率分次投與，且應避免飲食中蛋白質對 levodopa 的攝取產生競爭效應，這類藥物建議於飯前 30 分鐘或飯後 1 小時服用，並提醒病人高蛋白質飲食可能減低藥效。病患本身有便秘或腸胃蠕動不佳也可能造成服藥後藥效發揮延遲，這種情況可給予促進腸胃功能的藥物輔助處理。近年有動物試驗發現小腸細菌的去羧基酶可將 levodopa 代謝成 dopamine，病患腸道生態的個別差異可能也是影響藥物反應的因素之一。³

表一 Levodopa 與 decarboxylase inhibitor 複方製劑

商品名	Sinemet® 100/25 mg Tablet	Madopar® 200/50 mg Tablet
成分	Levodopa + Carbidopa	Levodopa + Benserazide
劑量	理想的起始劑量為每次一錠，每天三次，最大劑量：每日 8 錠。(carbidopa 劑量低於 70mg/day，可能導致噁心及嘔吐。) ⁴	每日劑量相當於 300-800 mg levodopa 和 75-200 mg benserazide，分成 3 次或更多次服用。 ⁵

病患使用 levodopa 製劑一段時間後，會慢慢產生藥效波動現象 (fluctuation)，多巴胺濃度不足的時候出現失效 (wearing off) 狀態而無法移動肢體，過高的給藥劑量則引發不隨意運動的異動症 (dyskinesias)，都會影響病患的生活品質。為了達到穩定的療效，國外已有廠商研發一些特殊給藥途徑的產品，例如：經皮內視鏡胃造口-空腸投藥的 Duodopa® Intestinal Gel，可利用幫浦持續灌注給藥，或是用於救援失效症狀的 levodopa 乾粉吸入劑 Inbrija® Inhalation Powder 等。¹

2. MAO-B 抑制劑 (monoamine oxidase-B inhibitor)：減少腦內多巴胺分解代謝，可單獨使用或與 levodopa 併用，併用時應減低 MAO-B 抑制劑的劑量。(表二) 這類藥物需特別注意「血清素症候群」之藥物或食物交互作用，不可與 Dextromethorphan、SSRI (Selective serotonin reuptake inhibitors)、SNRI (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors)、三環或四環抗憂鬱劑、其他 MAO 抑制劑併用，也需避免攝取高酪胺酸 (tyramine) 食品。

表二 Monoamine oxidase-B inhibitor 製劑

商品名	Rakinson® 1mg Tablet	Parkryl® 5mg Tablet	Equfina® Tablet 50mg
成分	Rasagiline	Selegiline	Safinamide
劑量	1 mg/day	5 mg/day	50 – 100 mg/day

Safinamide 是具有較高選擇性的新藥，且能減少神經元的多巴胺回收與麩胺酸鹽(glutamate)釋出，今年已納入健保給付，用於治療在 levodopa 穩定劑量之下出現運動功能波動現象的特異性帕金森氏症患者。

3. COMT 抑制劑 (Catechol-O-methyl transferase inhibitor)：藥物作用為抑制 levodopa 在周邊組織被 COMT 酵素代謝分解，所以此類藥物必須搭配 Levodopa/Benserazide 或者 Levodopa/Carbidopa 製劑使用。(表三) Entacapone 為短效藥物，必須伴隨每次 levodopa 投與，在胃腸道中，entacapone 會與鐵形成螯合物，因此 entacapone 與含鐵製劑應間隔 2-3 小時分開服用。⁶ Opicapone 因為抑制 COMT 的效果長，只需一天服用一次。

表三 Catechol-O-methyl transferase inhibitor 製劑

商品名	Comtan® 200mg Tablet	Ongentys® 50mg Hard Capsules
成分	Entacapone	Opicapone
劑量	600 – 2000 mg/day	50 mg/day

4. 多巴胺促效劑 (Dopamine agonist)：小分子藥物能進入中樞系統，直接刺激多巴胺受體，目前臨床上用於帕金森氏症皆為非麥角鹼結構的多巴胺促效劑。(表四) 這類藥品的副作用：噁心、姿勢性低血壓、猝睡，尤其在老年病患較明顯，適合做為年輕族群的初始治療用藥選擇。⁷ 但是這類藥物較常引起衝動控制障礙或強迫行為的副作用，在使用前應充分與病患討論。⁸

表四 Dopamine agonist 製劑

商品名	MiraPex 0.375mg PR	ReQuip PD 2mg PR	Neupro patch 6mg/24h
成分	Pramipexole	Ropinirole	Rotigotine
劑量	0.375 – 4.5 mg/day	2 – 24 mg/day	2 – 8 mg/day

古老的催吐劑 Apomorphine 也是一種多巴胺促效劑，有製作成舌下含錠與皮下注射劑型，可用於立即緩解藥效不足產生的 wearing off 症狀。例如：APO-go® 10 mg/mL, 3mL 注射筆。

5. 其他使用於帕金森氏症的輔助藥物：

(1) Amantadine：臨床主要用於治療帕金森氏症藥物引起的異動症，每日劑量 100-300 mg。

(2) Istradefylline：選擇性腺苷(adenosine) A2 受體拮抗劑，作用於基底神經節，減緩多巴胺能神經元的退行性病變，2019 年美國 FDA 核准上市(商品名 Nourianz®)作為左旋多巴輔助治療，每日服用 20-40mg。Caffeine 是一種天然的腺苷 A2 受體拮抗劑，曾有研究顯示飲用咖啡可降低帕金森氏症風險。²

(3) Botulinum toxin type A：將肉毒桿菌毒素局部注射於橈側屈腕肌、尺側屈腕肌，可改善動作期或靜止期顫抖症狀。

(4) 抗膽鹼藥物 (Anticholinergics)：藉著拮抗乙醯膽鹼在紋狀體中間神經元突觸後受體的作用，減少傳導物質失衡造成的顫抖症狀。(表五) 但是受限於此類藥物有認知障礙、幻覺、視力模糊、口乾、便秘、尿滯留等常見副作用，臨床上無法廣泛使用。

表五 使用於帕金森氏症治療的 anticholinergics 製劑

商品名	Switane® 2mg Tablet	Akinfree® 2mg Tablet
成分	Trihexyphenidyl	Biperiden
劑量	2 – 8 mg/day	2 – 8 mg/day

(5) 失智症狀：可使用 rivastigmine、donepezil 或 memantine。

(6) 憂鬱症狀：可使用 SSRI、SNRI 或三環抗憂鬱劑。

(7) 精神病狀態 (psychosis)：首先檢視能否調降目前用藥的劑量，這類症狀常是藥物本身的副作用，如：抗膽鹼藥物、amantadine、MAO-B 抑制劑、多巴胺促效劑，或是 levodopa，必要時可選

用 clozapine 或 quetiapine 進行治療，須小心加重巴金森症狀的風險。

(8) 快速動眼期睡眠行為障礙：melatonin 可做為首選藥物，必要時加上 clonazepam 0.5-1 mg。

(9) 姿勢性低血壓：可給予 fludrocortisone 或 midodrine 症狀治療。

(10) 便秘：可補充益生菌、益生纖維素改善腸道菌叢生態，或給予聚乙二醇滲透壓瀉劑與促進腸道運動的藥物。

(11) 性功能障礙：依病患需要，可使用 sildenafil。

(12) 流涎症狀：口服 glycopyrrolate 或 atropine 舌下含片。

巴金森氏症的致病原因隨著 1997 年科學家發現相關的 *SNCA* 基因（製造 α -突觸核蛋白），越來越多基因與分子病理的研究進展，在尋求巴金森氏症改善病程療法 (disease-modifying therapy) 的道路上已經透出一線曙光。臨床巴金森氏症診斷可分為許多不同的亞型，從疾病表現的異質性，發病年齡、進展速度、對傳統藥物反應的個體差異非常大，研究學者推測可能由不同的致病因子所造成，需給予個別化的精準治療選擇。⁹ 一些老藥新用的發想應運而生，例如： β 2-agonist 可抑制 *SNCA* 基因過度表現，*ABL1* 抑制劑 nilotinib 可誘發 α -突觸核蛋白被自噬作用 (autophagy) 清除，化痰藥 ambroxol 可改善 *GBA* 基因變異溶小體 (lysosome) 酵素 β -glucocerebrosidase 不足造成 α -突觸核蛋白堆積問題，ursodeoxycholic acid 有改善 *park* 或 *LRRK2* 基因變異造成的粒線體 (mitochondria) 功能障礙，GLP-1 受體作用劑 exenatide、liraglutide、lixisenatide、semaglutide 也在動物試驗與小規模人體試驗展現對巴金森氏症的神經保護作用。^{4,7}

其他一些新技術衍生的新療法也積極向前邁進，例如使用免疫療法對抗變異的 α -突觸核蛋白，使用幹細胞移植修復或再生多巴胺神經元，以反義寡核苷酸 (antisense oligonucleotide) 針對 *LRRK2* 進行基因療法，或是腦內直接注射促神經生長因子 GDNF (glial derived neurotrophic factor) 等等，皆尚處試驗階段。^{10,11} 而在藥物治療之外，經醫師評估適合進行腦部手術的病患亦可選擇深腦刺激術 (DBS, deep brain stimulation)，以埋入電極刺激動作訊號的方式治療巴金森氏症之動作症狀，在健保給付下，已經有許多病患得到生活品質的改善。因為巴金森氏症對於全身器官的功能可能有間接的影響，病患除了行動障礙，還可能出現認知障礙、語言障礙、吞嚥困難、情緒問題、跌倒受傷等狀況，運動及飲食型態調整也對病情控制有所影響，因此，跨領域的團隊合作照護也是達成良好治療目標的重要關鍵。

參考資料：

1. Armstrong MJ & Okun MS. JAMA. 2020; 323(6):548-560. doi:10.1001/jama.2019.22360
2. Jankovic J & Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020; 91:795-808. doi:10.1136/jnnp-2019-322338
3. Bloem BR, Okun MS and Klein C. Parkinson's disease. Lancet 2021; 397: 2284-303. doi:10.1016/S0140-6736(21)00218-X
4. 心寧美® 25/100 錠藥品仿單。
5. 美道普® 錠 200/50 毫克藥品仿單。
6. 諾康停® 膜衣錠 200 毫克藥品仿單。
7. 吳逸如，趙瑜玲。巴金森病治療的近期藥物進展與未來治療契機。台灣神經學學會會刊 No.83 (18-22)，2021 年 6 月。
8. 樂伯克® 持續性藥效錠 0.375 毫克藥品仿單。
9. Vijjaratnam N, Simuni T, Bandmann O, Morris HR and Foltynie T. Progress towards therapies for disease modification in Parkinson's disease. Lancet Neurol 2021; 20: 559-72.
10. Salamon A, Zádori D, Szpisjak L, Klivényi P and Vécsei L. Neuroprotection in Parkinson's disease: facts and hopes. Journal of Neural Transmission (2020) 127:821-829. doi:10.1007/s00702-019-02115-8
11. Elsworth JD. Parkinson's disease treatment: past, present, and future. Journal of Neural Transmission 2020; 127:785-791. doi:10.1007/s00702-020-02167-1

專題二

淺談常用靜脈輸注水溶液的滲透壓

林其暉藥師

一、前言

靜脈輸液在住院病患作為藥品的稀釋液、電解質補充、營養補充、水分補充的重要角色。病人在使用到靜脈輸液時，照顧病人的醫療人員除了由適應症、電解質選擇藥品和輸液，也須兼顧滲透壓與 PH 值對病患造成的可能影響。

二、人體的水與電解質平衡：

水在人體約佔體重的 60%，實際比例取決於肌肉和脂肪的相對比例。人體中大約一半的水分來自肌肉，而女性脂肪比例通常高於男性，所以女性的水分含量較低，女性約為 50%，男性約為 60%，肥胖者、老年人也因肌肉比例較少而每公斤體重水分較少。另外，新生嬰兒脂肪組織較少，所以每公斤體重的水比例較高為近 70%。¹

人體中細胞膜內外的水透過水通道蛋白 (aquaporin (AQP) water channels) 以達到滲透平衡。細胞外液(extracellular fluid, ECF)約佔人體水分的 67%，所含的離子主要為 Na^+ 離子及其伴隨的陰離子 Cl^- 和 HCO_3^- 。細胞內液 (intracellular fluid, ICF)約佔人體水分的 33%，所含的離子主要為 K^+ 。尿素分子的濃度在 ICF 和 ECF 隔室中幾乎相等。細胞大小由許多機制調控，包含氨基酸和其他物質的攝取、荷爾蒙和傳遞物質調控的離子通道、細胞外滲透壓的改變、細胞外 K^+ 、 HCO_3^- 和有機酸濃度的改變、能量消耗以及代謝產物的產生或移除，這些改變會發生於細胞需要調節細胞增殖、遷移、凋亡、荷爾蒙釋放、神經傳導、上皮轉運和代謝。²

三、滲透壓：

滲透壓(kPa)可根據凡特何夫方程式 $\Pi = i C_M RT$ (van't Hoff Equation) 計算，但是醫學上常用的滲透壓專用單位為滲透摩爾濃度，有兩種單位表示，分別為 Osmolality (mOsm/kg)，Osmolarity (mOsm/L)。水溶液的滲透壓(mOsm/L)以摩爾濃度計算，滲透壓(mOsm/L)=溶質毫摩爾數(mmol)總和/水溶液體積(L)，若溶質是電解質需再乘上解離的離子數。人體血漿的滲透壓正常值為 280 ~ 320 mOsm/kg 或 770 kPa。常用的血漿滲透壓(mOsm/L) 計算公式為 Plasma osmolarity (mOsm/L)=(2 x Na) + (葡萄糖/18) + (BUN/2.8)，公式中可以發現鈉是人體滲透壓的決定性因素，在人體中鈉的濃度經由滲透壓可以影響到水份的調節。

四、常用靜脈輸液的滲透壓

常用的輸注液以滲透壓區分如下：³

1. 等滲透壓：氯化鈉 0.9% (Sodium chloride, NaCl, NS) 、葡萄糖 5%(dextrose in water, D5W) 、胺基酸 3.5% (amino acid)、乳酸林格氏液 (Lactated Ringer's solution, RL)、林格氏液(Ringer's Solution) 、台大注射液 1~4 號。³
2. 高滲透壓：1.49% 氯化鉀/0.9% 氯化鈉注射液(1.49% Potassium Chloride in 0.9% sodium chloride)、氯化鈉 3% (3% Sodium chloride, NaCl)、葡萄糖 10%(10% dextrose in water, D10W)、葡萄糖 50%(50% dextrose in water, D50W)、胺基酸>5% (amino acid)、台大注射液 5 號、全靜脈營養 TPN (Total parenteral nutrition)。
3. 低滲透壓：白蛋白 20%(Human Albumin Solution)、氯化鈉 0.45% (Sodium chloride, NaCl)。³

五、藥品水溶液的滲透壓與 pH 值有何影響：

藥品水溶液或輸注液製造時應以等滲透壓和接近生理 pH 值為目標，但出於溶解度或穩定性的原因，部分藥品無法達成理想的滲透壓與 PH 值。極端 pH 值與滲透壓的靜脈注射的藥品或輸注液容易導致血管刺激、發炎反應或疼痛。

1. pH 值：在一個動物試驗的 6 小時輸注中研究輸注液 PH 值的影響，結論為 pH=4.5 輸注液造成嚴重靜脈炎的發生率為 100%，pH=5.9 輸注液造成輕度至中度靜脈炎的發生率為 50%，pH=6.3 輸注液造成輕度靜脈炎的發生率為 20%，PH=6.5 輸注液沒有造成任何明顯傷害。⁴
2. 高滲透壓輸注：在另一個動物試驗中研究不同的輸注時間和不同的滲透壓所造成的輸注反應有何差異，研究結果顯示，由胺基酸、糖、鈉所組成滲透壓為 917mOsm/kg 的水溶液連續輸注 8 小時，會造成較為嚴重且範圍較大的靜脈炎、靜脈上皮細胞損傷及浮腫，而作為對照組滲透壓為 764 mOsm/kg 只有較少數的個體造成輕微的注射部位靜脈上皮細胞損傷。在研究中也分析同樣的輸注總體積(120mL)和滲透壓(814 mOsm/kg)，在不同的輸注速率下的輸注反應，結果速率較慢時間較長的分組 5mL/kg/h *24hr 輸注反應的發生率較高，速率較快時間較短的分組 15mL/kg/hr *8hr 發生率較低。⁵
3. 低滲透壓輸注：在體外試驗中，將氯化鈉 0.45% 加入血液樣品中，結果造成血液溶血。⁶ 另

外，仿單中建議注射氯化鈉 0.45% 須小心水腫、電解質紊亂和酸鹼失衡。³

4. 小容量靜脈注射(<100mL)：輸注反應較不受不同的滲透壓與 pH 值影響，因為小容量靜脈注射還會受到注射量、輸注速率、局部血流速、輸注持續時間、針頭直徑、注射深度及水溶液的緩衝能力、粘度、活性成分、助溶劑等因素影響。⁴

六、結論：

選擇靜脈輸液時，應評估輸液的 pH 值與滲透壓，使用等滲透壓的輸液較能避免傷害。當需要大量的電解質或營養補充而使用到高滲透壓溶液時，若輸注體積超過 100mL，應注意輸注液的滲透壓及 PH 值，一般若是輸注液滲透壓>900 mOsm/L 或 PH 值超過 5-9 的範圍，建議由中央靜脈輸注，不建議由周邊靜脈輸注，以免造成上述所說血管刺激、發炎反應或疼痛。

參考資料

1. Kamel S. Kamel and Mitchell L. Halperin. Fluid, Electrolyte and Acid-Base Physiology Fifth Edition 2017.
2. Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology, fifth edition Robert J. Alpern, Orson W. Moe and Michael Caplan, Editors
3. 各藥品仿單
4. Roethlisberger D, Mahler HC, Altenburger U, Pappenberger A. If Euhydric and Isotonic Do Not Work, What Are Acceptable pH and Osmolality for Parenteral Drug Dosage Forms? J Pharm Sci. 2017 Feb;106(2):446-456. doi: 10.1016/j.xphs.2016.09.034. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27889072.
5. Kuwahara T, Asanami S, Kubo S. Experimental infusion phlebitis: tolerance osmolality of peripheral venous endothelial cells. Nutrition. 1998 Jun;14(6):496-501. doi: 10.1016/s0899-9007(98)00037-9. PMID: 9646289.
6. Lauren K. Goodhead and Frances M. MacMillan. Measuring osmosis and hemolysis of red blood cells. Adv Physiol Educ 41: 298-305, 2017

伍、新進藥品介紹

Bexsero 0.5mL/dose (必思諾 B 型腦膜炎雙球菌疫苗)

一、劑型與劑量

Bexsero 是一種注射用懸浮液，1 劑(0.5 毫升)含有：重組 B 型奈瑟氏腦膜炎雙球菌 NHBA 融合蛋白 50 微克、重組 B 型奈瑟氏腦膜炎雙球菌 NadA 蛋白 50 微克及重組 B 型奈瑟氏腦膜炎雙球菌 fHbp 融合蛋白 50 微克。B 型奈瑟氏腦膜炎雙球菌 NZ98/254 株外膜囊(OMV)，計量標準為含有 PorA P1.4 之蛋白質的總量為 25 微克。

二、適應症

適用於 2 個月以上兒童及成人之主動免疫接種，以預防 B 型奈瑟氏腦膜炎雙球菌所引起的侵入性腦膜炎雙球菌疾病。

三、作用機制

使用 Bexsero 進行免疫接種是為了刺激生成可辨識疫苗抗原 NHBA、NadA、fHbp 及 PorA P1.4(OMV 成分中的免疫顯性抗原)的殺菌性抗體，從而預防侵襲性腦膜炎雙球菌疾病(IMD)。這些抗原在不同菌株中的表現程度各異，抗原表現程度足夠的腦膜炎雙球菌很容易便會被疫苗所誘發的抗體殺死。

腦膜炎雙球菌抗原分型系統(MATS)被開發以建立不同 B 型腦膜炎雙球菌菌株之抗原概況與人類補體血清殺菌能力分析(hSBA)殺菌作用的關聯性，以及最後能夠預測菌株覆蓋的範圍。

四、用法用量

施打 Bexsero 應考量不同區域流行的 B 型奈瑟氏腦膜炎雙球菌菌株。Bexsero 應遵照官方建議使用。肌肉注射的方式給藥。仿單建議劑量及施打時程如下表

第一劑的施打年齡	基礎免疫接種	施打基礎劑的間隔時間	追加劑
2 至 5 個月大嬰兒	2 劑， 每劑 0.5 毫升	不少於 2 個月	是，應於第 12 到 15 個月大時施打一劑，且基礎系列與追加劑之間應間隔至少 6 個月，追加劑施打不應晚於 24 個月大之後。
	3 劑， 每劑 0.5 毫升	不少於 1 個月	

6 至 11 個月大嬰兒	2 劑， 每劑 0.5 毫升	不少於 2 個月	是，應於出生後第二年施打一劑，且基礎系列與追加劑之間應間隔至少 2 個月
12 至 23 個月大兒童	2 劑， 每劑 0.5 毫升	不少於 2 個月	是，應施打一劑，且基礎系列與追加劑之間應間隔 12 至 23 個月
2 至 10 歲兒童、11 歲以上青少年與成人	2 劑， 每劑 0.5 毫升	不少於 1 個月	依據官方的建議，有暴露於腦膜炎雙球菌疾病之持續風險的人應考慮施打一劑追加劑

五、藥物動力學

疫苗並不須進行藥物動力學特性評估。

六、特殊族群

1. 老年人使用：Bexsero 用於 50 歲以上者的安全性與預防效果尚未確立。
2. 新生兒使用：Bexsero 用於未滿 8 週大之嬰兒的安全性與預防效果尚未確立。
3. 孕婦：目前並無足夠孕婦接種本疫苗的臨床資料。目前並不確知孕婦的潛在風險。不過，當有明確的暴露於腦膜炎雙球菌感染的風險時，即不應停止接種疫苗。在一項對母兔投予約相當於 10 倍人類劑量(依據體重)之 Bexsero 的試驗中，並無證據顯示具有母體或胎兒毒性，Bexsero 也未對懷孕、母體行為、雌性生育力或出生後發育造成影響。
4. 哺乳婦女：目前並沒有疫苗對哺乳期間之婦女及其幼兒之安全性方面的資料。在決定於哺乳期間施打疫苗之前，應先評估效益風險比率。在接種疫苗的母兔或其仔兔哺乳到第 29 天後，並未發現任何不良反應。在開始哺乳前接種 Bexsero 疫苗的母體動物中具有免疫原性，在子代中亦可檢出抗體，但乳汁中的抗體濃度尚未被確定。

七、禁忌使用

對 Bexsero 的活性成分或任何賦形劑過敏者。

八、常見不良反應

嬰兒與幼童(2歲以下)在臨床試驗中最為常見的局部與全身性不良反應為注射部位觸痛與發紅、發燒及躁動。

在青少年與成人中，最為常見的局部與全身性不良反應為注射部位疼痛、不適與頭痛。

九、警語及注意事項

1. 製程初期會使用 kanamycin，但在製程後期便會去除。如果還有殘留，kanamycin 在疫苗成品中的含量也不會超過每劑 0.01 微克。Bexsero 用於 kanamycin 敏感者的安全性尚未確立。
2. 懸浮液在存放期間可能會形成細微的灰白色沉澱物。使用此疫苗前請充分振搖，使形成均勻的懸浮液。使用前先目視檢查是否有微粒異物和變色的現象。如果發現任何外來微粒異物或物理性質方面的變化，切勿施打此疫苗。
3. 接種 Bexsero 和任何疫苗一樣，可能無法保護所有的疫苗接種者，也不能預防所有流行的 B 型腦膜炎雙球菌菌株。
4. 本疫苗應以深部肌肉注射的方式給藥，最好注射在嬰兒的大腿前外側或年紀較大者的上臂三角肌區域。切勿以血管內注射、皮下注射或皮內注射的方式施打本疫苗。
5. 與其他疫苗併用: Bexsero 可與下列任何疫苗抗原併用，不論是單價疫苗還是複合疫苗：白喉、破傷風、無細胞性百日咳、b 型嗜血桿菌、非活性小兒麻痺、B 型肝炎、7 價肺炎鏈球菌接合型疫苗、麻疹、腮腺炎、德國麻疹、水痘與 A、C、W、Y 型腦膜炎雙球菌接合型疫苗。
6. 若同時施打多種疫苗，應施打於不同的注射部位。不可將 Bexsero 與其他疫苗混合於同一個注射針筒內。
7. 關於我國疾病管制署對於流行性腦脊髓膜炎之建議請參考下列網址：

[流行性腦膜炎：https://www.cdc.gov.tw/Disease/SubIndex/S3bWvDNewVa3FspPkOkvHg](https://www.cdc.gov.tw/Disease/SubIndex/S3bWvDNewVa3FspPkOkvHg)

參考資料：

1. Bexsero 0.5mL/dose藥物仿單

陸、藥物諮詢Q & A

Q：藥袋的注意事項寫到「避免食用含有大量酪胺食品，如陳年起士」。什麼是酪胺食品？

A：

酪胺食品是指含有酪胺酸(Tyrosine)的食物，酪胺酸是一種蛋白質，可由體內合成或從高蛋白食品中攝取。酪胺酸在發酵、醃製或變質過程中經由化學反應會產生酪胺(Tyramine)，通常加工時間越長，酪胺含量越高。而常見富含酪胺的食品如：陳年起司、醃製或燻製肉類(臘腸、香腸、培根、醃魚等)、蠶豆、味噌、豆腐乳、酸菜、泡菜、啤酒等。

某些藥品會降低酪胺代謝，若服用富含酪胺的食品會導致體內酪胺濃度升高，可能引發偏頭痛、心悸、噁心、視力模糊、高血壓等現象，通常於服用20至60分鐘內發生。因此藥袋上會註明需避免食用含有大量酪胺食品，若記不清楚食物種類，最簡單的記法為，食用新鮮的食品即可，如：新鮮的牛奶、優格、豆漿、肉類、新鮮加工肉類、蔬菜、水果，且注意有無產生不良反應。

參考資料：

1. *Diet during treatment with monoamine oxidase inhibitors*. UpToDate.. Retrieved April 01, 2022, from <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PSYCH%2F126616#38;topicKey=PSYCH%2F1715&>
2. Hirsch, M., & Birnbaum, R. J. (2021, June 8). *Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs): Pharmacology, administration, safety, and side effects*. UpToDate. Retrieved April 1, 2022, from <https://www.uptodate.com/contents/monoamine-oxidase-inhibitors-maois-pharmacology-administration-safety-and-side-effects>

本期結束