財 團 法 人 基 督 復 臨 安 息 日 會
TAIWAN ADVENTIST HOSPITAL

臺 安 藥 訊

VOL.13, NO.01 98 年元月

http://www.tahsda.org.tw/pharmacy/pharmacypaper/

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、專題(一) 院內感染型肺炎
肆、專題(二) Hyperuricemia and Gout
伍、新進藥品介紹 Protos
陸、藥物諮詢 Q & A

壹、藥品異動

一、新增品項

	商品名	代碼	學名	藥理分類/適應症	備註
1	Avodart 0.5mg soft cap	**OAVO**	Dutasteride	5α-reductase inhibitor / BPH	
2	Femara 2.5mg Tab	**OFEM**	Letrozole	Aromatase inhibitor/ 乳癌	
3	Protos 2g 顆粒劑 28’pk/box	**OPOT2**	Anhydrous Strontium Ranelate 500mg/g	drugs affecting bone structure and mineralization / 停經後婦女骨質疏鬆症	限自費，整盒 28 包購買。
4	Centertheo liquid 60ml (5.34%)	**LCEN**	Theophylline	Bronchodilator/ Asthma	小兒科水劑
5	Duotrav oph soln 2.5ml	**EDUOT**	Travoprost 0.004% + Timolol 0.5%	前列腺素衍生物類+乙型阻斷劑/青光眼	取代 Xalacom oph soln

二、新進臨採或寄售藥品

	商品名	代碼	學名	藥理分類/適應症	備註
1	Thyrogen 1.1mg/vial (自費)	**ITHYR**	Thyrotropin alfa	Hormone /甲狀腺分化癌	臨採 2 支
2	Faslodex Inj 250mg/5ml	**IFAS**	Fulvestrant	Estrogen receptor antagonist /乳癌	臨採 1 劑
3	Citosol** Inj 300mg	**ICIT3**	Thiamylal	Barbiturate 類超短效中樞抑制劑 /靜脈麻醉、全身麻醉之誘導	麻醉科用藥，取代 Pentothal** 2.5gm/vial
4	DUROGESIC ** 50 □ g/h貼片	**EFEN5**	Fentanyl	Opioid analgesic /癌症末期嚴重疼痛	另有 25□ g/h 品項
5	MORPHINE SR ** 30 mg	**OMOR3**	Morphine	Opioid analgesic /癌症末期嚴重疼痛	
6	Strattera 18 mg	**OSTR8**	Atomoxetine	SNRI /注意力缺損，過動症(ADHD)	另有 25 mg 正式品項
7	STRATTERA 40 MG	**OSTR4**			

三、刪除藥品

	商　品　名	代　碼	備　　註
1	Evista 60mg	**OEVI**	已用罄關檔
2	Climen 21 tab/pk	**OCLIM**	廠商停產，已用罄關檔
3	Loette (28's/pk)	**OLOE**	廠商停產，已用罄關檔
4	Fareston ** 60mg	**OFAR6**	待用罄後關檔
5	Sibelium 5mg cap	**OSIB**	待用罄後關檔，以 Flunazon 5mg cap 直接取代
6	Sporanox 100mg cap	**OSPO**	待用罄後關檔，以 Icomein 100mg cap 直接取代
7	Xatral XL 10mg	**OXAT1**	待用罄後關檔
8	Zovirax 200mg	**OZOV**	廠商停產，待用罄後關檔
9	Xalacom oph soln	**EXAL2**	待用罄後關檔
10	Amino-K inj.500ml	**IAMIK**	廠商停產，待用罄後關檔
11	Pentothal** 2.5gm/vial	**IPENV**	廠商停產，待用罄後關檔
12	Tractocile inj 7.5mg/ml, 0.9ml	**ITRA9**	直接以院內另一品項 TRACTOCILE 5ml infusion 7.5mg/ml 取代

四、劑型 (劑量) 變更者

	學　名	原商品	新劑型(劑量)	新代碼	備 註
1	Cefotaxime	Claforan Inj 500mg	Claforan Inj 1.0gm	**ICLA1**	兩倍劑量

五、更換廠牌者 (舊品項待用罄後關檔，並以新藥取代)

	學　名	舊商品名	新商品名	新醫令碼	備 註
1	Flunarizine	Sibelium 5mg cap	Flunazon 5mg cap	**OFLUN**	南光製藥
2	Itraconazole	Sporanox 100mg cap	Icomein 100mg cap	**OICO**	永勝藥品

六、其他：

Actilyse ** Inj 50mg(專案) 因本藥少用且已過期，目前院內不備庫存量，如急用時請立即通知藥局向廠商臨時調撥。

貳、健保用藥規定新增及修訂條文

(一) Antineoplastics drugs

A. Tegafur 成分製劑：

1. 限轉移性胃癌、轉移性直腸癌、轉移性結腸癌、轉移性乳癌之病患使用 (97/12 /1)。
2. 以下疾病限行政院衛生署許可證已核准適應症之藥品~~(如 Ufur、UFT)~~ (93/4/1、98/3/1)。
   (1)頭頸部麟狀上皮癌。
   (2)與 Cisplatin 併用治療轉移及末期肺癌。
3. 直腸癌、結腸癌第Ⅱ、Ⅲ期患者之術後輔助性治療，且使用期限不得超過 2 年(97/12/1)。

B. Sunitinib (如 Sutent) ： (98/2/1)

1. 限用於以 imatinib mesylate 400mg 以下 (含) /天治療期間出現疾病惡化或對該藥出現不能忍受之腸胃道間質腫瘤。
2. 若使用 imatinib mesylate 400mg 以上/天治療失敗或無法忍受其副作用，不得替換使用本藥品；且若使用本藥品治療失敗或無法忍受其副作用，亦不得替換使用 imatinib mesylate 400mg 以上/天治療。

C. Oxaliplatin： (89/7/1、91/10/1、93/8/1、98/2/1)

1. 和 5-FU 和 folinic acid 併用
   (1) 治療轉移性結腸直腸癌，惟若再加用 irinotecan (如 Campto) 則不予給付。(91/10/1)
   (2) 作為第三期結腸癌(Duke's C)原發腫瘤完全切除手術後的輔助療法。 (98/2/1)
2. 和 Capecitabine 併用可用於局部晚期及復發/轉移性胃癌之治療。惟限使用 Eloxatin 及 Oxalip。(98/2/1)

D. Capecitabine (如 Xeloda) ： (88/10/1、91/4/1、92/6/1、93/8/1、96/9/1、97/12/1)

1. capecitabine 與 docetaxel 併用於治療對 anthracycline 化學治療無效之局部晚期或轉移性乳癌病患。
2. 單獨用於對 taxanes 及 anthracycline 化學治療無效，或無法使用 anthracycline 治療之局部晚期或轉移性乳癌病患。
3. 治療轉移性結腸直腸癌的第一線用藥。 (92/6/1)
4. 第三期結腸癌患者手術後的輔助性療法，以八個療程為限。 (96/9/1)
5. capecitabine 合併 platinum 可使用於晚期胃癌之第一線治療(97/12 /1)

(二) 阿茲海默氏症治療藥品 donepezil (如 Aricept)；rivastigmine (如 Exelon capsules) (90/10/1)；galantamine hydrobromide (如 Reminyl) (92/1/1)；memantine (如 Witgen、Ebixa)(95/6/1) 使用下列藥物，須經神經科或精神科醫師依 NINDS-ADRDA 或 DSM 或 ICD 標準診斷為阿茲海默氏症病患，並檢附「MMSE 或 CDR 智能測驗結果」，規定如下：

(1) donepezil (如 Aricept)，rivastigmine(如 Exelon capsules) (90/10/1)，galantamine hydrobromide (如 Reminyl) (92/1/1、95/6/1)：
   Ⅰ 限輕度至中度之失智症 (MMSE 10~26 分或 CDR 1 級及 2 級) 患者使用。
   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。(93/4/1)
   Ⅲ 限神經科或精神科醫師使用，使用後每六個月需重新評估，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)

(2) memantine (如 Witgen、Ebixa) (95/6/1) ：
   Ⅰ 限中度至中重度之失智症(10≦MMSE≦14 分或 CDR 2 級)患者使用。
   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≦MMSE≦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 限神經科或精神科醫師使用，使用後每六個月需重新評估，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)

(三) 紅血球生成素 EPO (如 Eprex、Recormon)、darbepoetin alfa (如 Aranesp)：(93/5/1、95/11/1、96/10/1、98/1/1) 使用前應作體內鐵質貯存評估，以後三至六個月追蹤。

1. 如 Hb 在 8 gm/dL 以下，ferritin 小於 100 mg/dL 之值仍可能貯存不適當。
2. Transferrin saturation 正常是 20 – 45%；如小於 20% 有可能是鐵質缺乏。
   (1) 限慢性腎臟功能衰竭，接受透析病人，其 hematocrit (Hct) 在 28% (含) 以下之病患使用。
   (2) 限慢性腎臟功能衰竭引起之貧血，creatinine＞6 mg%，且 hematocrit 在 28% (含) 以下病患使用。
   (3) 使用時，應從小劑量開始，Hct 目標依病人狀況及需要為 33%－36% 之間，如超過

36%即應暫停使用，俟降至 36%以下再投與。 (95/11/1)

(4) 如 Hct 值維持在目標值一段時間 (一至二個月)，宜逐次減量，以求得最低維持劑量。

(5) 每名病人所用劑量，一個月不超過 20000U (如 Eprex、Recormon)或 100mcg (如 Aranesp)為原則，如需超量使用，應附病人臨床資料(如年齡、前月 Hct 值、前月所用劑量、所定目標值…等等)及使用理由。(93/5/1)

(6) 使用本類藥品之洗腎患者，每週應檢查 Hct 值乙次，CAPD 及未透析患者，如因病情需要使用本類藥品時，每月應檢查 Hct 值乙次。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)。

(7) 使用本類藥品期間如需輸血，請附輸血時 Hct 值及原因。

3. 治療與癌症化學治療有關的貧血： (95/11/1、96/10/1、98/1/1)

(1) 限患有固態腫瘤且接受含鉑 (platinum) 化學藥物治療而引起之症狀性貧血，且 Hb ＜8 gm/dL 之病人使用。對於癌症患者預期有合理且足夠的存活時間者 (含預期治療，無需輔助治療者) ，不應使用 EPO 治療貧血。 (98/1/1)

(2) Epoetin beta (如 Recormon) 與 epoetin alfa (如 Eprex) 初劑量為 150U/Kg 每週 3 次，最高劑量 300U/Kg 每週 3 次，或 epoetin beta (如 Recormon) 初劑量 30,000 單位，epoetin alfa (如 Eprex) 初劑量 40,000 單位，每週 1 次，最高劑量 60,000 單位，每週 1 次；Darbepoetin alfa (如 Aranesp) 初劑量 2.25mcg/kg，每週 1 次，最高劑量 4.5mcg/kg，每週 1 次。 (96/10/1)

(3) 符合下列情形之病人，應即停止使用本類藥品之：

Ⅰ、Hb 超過 10 gm/dL (Hb＞10 gm/dL)。

II、 於接受治療第 6 週到第 8 週內若 Hb 之上升值未達 1。

每次療程最長 24 週。

(四) Acyclovir 外用軟膏製劑(97/12/1)：限下列病例使用

1. 單純性疱疹(感染部位在頭頸部、生殖器周圍、嘴唇、口腔、陰部) 3 日內可使用 acyclovir 藥膏，每次給予藥量限 5 公克以內。
2. 口服、注射劑及外用藥膏擇一使用，不得合併使用。

(五)巨環類 Macrolides (如 erythromycin、azithromycin、clarithromycin、roxithromycin) ：(90/11/1、93/9/1、97/12/1)

1. 限用於經臨床診斷或實驗室診斷為黴漿菌 (mycoplasma) 或披衣菌 (chlamydia) 或退伍軍人桿菌 (legionella) 引起之感染、或經培養證實為 macrolides 有效之致病菌感染 (需於病歷記載診斷依據，俾利審查)。
2. (1) Azithromycin (如 Zithromax) 使用期間不得超過三日，每日最大劑量 500mg。

   (2) Azithromycin (如 Zmax extended release powder for oral suspension)限單次投予，每次最大劑量為 2g；不受全民健康保險藥品給付規定通則八之限制。(97/12/1)

   (3) Clarithromycin (如 Klaricid Tab、Klaricid Paediatric Suspension) 及 roxithromycin (如 Rulid)使用期間不得超過十日，每日最大劑量 500mg。(93/9/1)
3. Clarithromycin (如 Klaricid Tab) 用於消化性潰瘍之胃幽門桿菌消除治療，使用總量以二十八顆 (每顆 250mg) 為限。

本類製劑應儘量避免合併使用其他抗生素。

(六) Gabapentin (如 Neurontin cap)；lamotrigine (如 Lamictal) (刪除) ；vigabatrin (如 Sabril)；tiagabine (如 Gabitril)：(89/9/1、89/2/1、93/6/1、96/3/1、97/1/1、97/10/1) 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)。Neurontin、Gapatin、Gatine、Gaty：(97/12/1) 限使用於帶狀疱疹皮膚病灶後神經痛，並符合下列條件：

1. 使用其他止痛劑或非類固醇抗發炎劑藥品治療後仍無法控制疼痛或有嚴重副作用者。

2. 限每日最大劑量為 3600mg，且日劑量超過 2400mg 時，須於病歷記載理由。臨床症狀改善，應逐步調低劑量。

(七) 全民健康保險藥品給付規定通則八、內服液劑之使用原則 (94/11/1、97/3/1、97/12 /1)

1. 12 歲(含)以下兒童得使用內服液劑(97/3/1)。
2. 不適合服用固型製劑之病人，如施行管灌飲食等，得依病情需要使用內服液劑(97/12/1)。
3. 非為兒童或吞嚥困難患者所設計之內服液劑，得依病情需要使用(97/12/1)。

(八) 靜脈營養輸液 Parenteral nutritions 含 Fat emulsion 之靜脈營養輸液(如含 glucose、lipid、amino acid 及 electrolytes 三合一靜脈營養輸液)：限

1.嚴重燒傷病人，為靜脈營養補充。
2.重大手術後仍不能進食者，可以使用五至七天。

(九) 高單位免疫球蛋白(如 Gamimune-N; Venoglobulin 等)：限符合下列適應症病患檢附病歷摘要 (註明診斷，相關檢查報告及數據，體重、年齡、性別、病史、曾否使用同一藥品及其療效……等)

1. 先天或後天性免疫球蛋白低下症併發嚴重感染 (須附六個月內免疫球蛋白檢查報告)
2. 免疫血小板缺乏性紫斑症(ITP)病例經傳統治療無效且血小板嚴重低下(< 20,000/cumm)合併有嚴重出血危及生命者。
3. 免疫血小板缺乏性紫斑(ITP)病例合併血小板嚴重低下。(＜20,000/cumm) 或合併有嚴重出血而又必須接受緊急手術治療者。
4. 先天性免疫不全症之預防性使用，但需有醫學中心之診斷証明。
5. 川崎病合乎美國疾病管制中心所訂之診斷標準，限由區域醫院(含)以上教學醫院實施，並填寫「全民健康保險使用 Intravenous Immune Globulin (IVIG) 治療川崎病」申請表(詳附表六)併當月份醫療費用申報。
6. 因感染誘發過度免疫機轉反應，而致維生重要器官衰竭，有危及生命之慮者，限由區域醫院 (含) 以上有加護病房乙等級以上之教學醫院實施。 (93/2/1)
7. 腸病毒感染嚴重患者，且符合行政院衛生署疾病管制局於 97 年 1 月修訂之『腸病毒感染嚴重患者靜脈注射免疫球蛋白之適應症』。(97/5/9)

註 1：川崎病診斷標準：

1. 發燒五天或五天以上且合併下列五項臨床症狀中至少四項。
   (1)兩眼眼球結膜充血。
   (2)嘴唇及口腔的變化：嘴唇紅、乾裂或草莓舌或咽喉泛紅。
   (3)肢端病變：手 (足) 水腫或指 (趾) 尖脫皮。
   (4)多形性皮疹。
   (5)頸部淋巴腺腫。
2. 排除其他可能引起類似臨床疾病。
3. 或只符合三項臨床症狀，但心臟超音波檢查已發現有冠狀動脈病變。

註 2：腸病毒感染嚴重患者靜脈注射免疫球蛋白之適應症：

1. 靜脈注射免疫球蛋白對於腸病毒感染併發重症病人的治療效果，目前仍有待確認。
2. 不鼓勵使用於 5 歲以上患者。
3. 適應症：出現手足口病或疱疹性咽峽炎臨床症狀，或雖無以上症狀，但與其他確定病例有流行病學上相關 (＊1) 的腸病毒感染個案，並且符合下列條件之一：
   (1)肌抽躍合併無明顯誘發因素之心率過速 (心跳每分鐘超過 150 次)。 (＊2)

(2)急性肢體麻痺。

(3)急性腦炎，尤其是供伴隨局部特異性腦幹神經症狀：失調 (ataxia) 、對側偏癱 (cross hemiplegia) 、特定腦神經損害 (specific cranial Ns lesion) 或腦幹自主神經機能障礙 (brainstem dysautonomia)。 (＊3)

(4)肺功能衰竭，如急性肺水腫、肺出血、成人型呼吸窘迫症。

(5)心臟功能衰竭。

(6)敗血症候群 (Sepsis syndrome)。 (＊4)

＊1：指個案發病前與確定病例有親密接觸可能性者，包括家庭或學校中的腸病毒感染的確定病例。

＊2：只有肌抽躍症狀者不符合使用條件。

＊3：只有腦膜炎而無腦炎或類小兒麻痺症候群者，及非腸病毒引起的腦炎患者不符合使用條件。

＊4：併發多發性器官衰竭之患者因使用效果不佳，故不建議使用。

4. 建議劑量為 1 gm/kg 靜脈滴注 12 小時，共一次。

醫師使用靜脈注射免疫球蛋白治療患者後，請儘速填寫通報單通報各縣市衛生局，送交衛生署疾病管制局審查。(97/5/9)

(十)

A. Ibandronic acid 2mg/2ml；6mg/6ml (如 Bondronat concentrate for solution for infusion) (96/8/1)
限符合下列條件之一患者使用：

1. 限用於治療惡性腫瘤之高血鈣併發症，且限用於血清鈣濃度超過 2.75 mmol/L (11.0mg/dl) 或游離鈣大於 5.6 mg/dl 之病例。
2. 限 Breast Cancer 病人併有蝕骨性骨轉移之病患。

B. Ibandronic acid 3mg/3ml (如 Bonviva 3mg/3ml solution for injection)(97/8/1)限同時符合下列各項規定：

1. 停經後婦女因骨質疏鬆症(BMD TSCORE < -2.5 SD)引起之脊椎壓迫性骨折 (需於病歷詳細記載)。
2. 血清肌酸酐(serum creatinine)小於或等於 2.3mg/dl 的患者。
3. 本藥品不得併用 calcitonin、raloxifene 及活性維生素 D3 等藥物。

(十一)

A. Lamivudine (如 Zeffix 100mg)；Entecavir (如 Baraclude 0.5mg)；Telbivudine (如 Sebivo 600mg)：(92/10/1、93/2/1、93/8/1、94/10/1、95/10/1、95/11/1、97/8/1) 限用於參加「全民健康保險加強慢性Ｂ型及慢性Ｃ型肝炎治療試辦計畫」之下列慢性病毒性 B 型肝炎患者：

1. HBsAg(+)且已發生肝代償不全者；HBsAg(+)超過六個月及 HBeAg(+)超過三個月，且 ALT 值大於(或等於)正常值上限五倍以上(ALT≧5X) (93/02/01) (94/10/1) (95/10/1)
   註：肝代償不全條件：Prothrombin time 延長＞＝3 秒或 Bilirubin＞＝2.0mg/dl，Prothrombin time 延長係以該次檢驗 control 值為準。
2. 慢性Ｂ型肝炎病毒帶原者 (HBsAg(+)) 接受器官移植後發作Ｂ型肝炎者。若為接受肝臟移植者則可預防性使用。
3. 慢性Ｂ型肝炎病毒帶原者 (HBsAg(+)) 接受癌症化學療法中發作Ｂ型肝炎者經照會消化系專科醫師同意後，得使用。 (93/02/01) (94/10/1)
4. HBsAg(+)超過六個月及 HBeAg(+)超過三個月，其 ALT 值介於正常值上限二至五倍之間 (2X≦ALT<5X)，但經由肝組織切片證實 HBcAg 陽性之患者。 (血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片。) (93/08/01) (95/11/1)
5. HBsAg(+)超過六個月及 HBeAg(-)超過三個月，且 ALT 值半年有兩次以上(每次間隔三個

月)大於或等於正常值上限二倍以上(ALT≧2X)，經由肝組織切片證實 HBcAg 陽性之患者。 (血友病患及類血友病患經照會消化系專科醫師同意後，得不作切片。) (93/08/01) (95/11/1)

6. 符合上述條件者，其療程為 12 至 18 個月 (94/10/1)。慢性 B 型肝炎表面抗原 (HBsAg) 帶原者接受非肝臟之器官移植後發作或接受肝臟移植者，於持續接受免疫抑制劑時，建議給予長期 lamivudine、Entecavir 0.5mg、Telbivudine，以治療或預防 B 型肝炎發作。若上述治療中出現 lamivudine、Entecavir 0.5mg、Telbivudine 抗藥性病毒株，建議改換對於抗藥株有效之 B 型肝炎抗病毒藥劑治療。」 (95/10/1、97/8/1)。

B. Adefovir dipivoxil (如 Hepsera Tablets10mg) ；Entecavir (如 Baraclude 1.0mg) (97/8/1) 限用於參加「全民健康保險加強慢性Ｂ型及Ｃ型肝炎治療試辦計畫」之下列慢性病毒性 B 型肝炎患者：

1. 經使用 lamivudine、Entecavir 0.5mg、Telbivudine 治療出現抗藥株，且 ALT 值大於或等於正常值上限 2 倍者得使用，其給付療程為 24 個月 (95/09/01、95/10/1、97/8 /1)。
2. 慢性 B 型肝炎表面抗原 (HBsAg) 帶原者接受非肝臟之器官移植後發作或接受肝臟移植者，於持續接受免疫抑制劑時，建議給予長期 lamivudine、Entecavir 0.5mg、Telbivudine，以治療或預防 B 型肝炎發作，若於治療中出現 lamivudine、Entecavir 0.5mg、Telbivudine 抗藥性病毒株者，得改用本品治療。」 (95/10/1、97/8/1)。

(十二) 非類固醇抗發炎劑(NSAIDs 之注射劑：(88/12/1) (97/7/1)

1.非類固醇抗發炎劑(NSAIDs)之注射劑 (ketorolac 成分之注射劑除外) ：

(1)限不能口服，且不能使用肛門栓劑之病患使用。

(2)本類藥品不可作為急性上呼吸道感染之例行或長期性使用。

(3)使用本類藥品，每次不可連續超過五天。

2.ketorolac 成分之注射劑：限用於無法口服之病人且為手術後中重度急性疼痛之短期治療 (治療期間為≦5 天) ，惟禁止使用於產科止痛。

(十三) fluoroquinolone 類： (96/9/1、97/9/1) 限使用於下列疾病，若使用於結核病不予給付。

A. Moxifloxacin(如 Avelox)：(91/2/1、92/11/1、94/3/1、97/9/1)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、複雜性腹腔內感染。

B. Gemifloxacin(如 Factive)：(96/6/1、97/9/1)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。

C. Levofloxacin (如 Cravit) (97/9/1) 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。

(十四) 益生菌類藥物 Antidiarrheal microorganisms：限用於接受放射治療、化學療法患者，治療期間造成的腹瀉。 (97/8/1)

(十五) 脈高血壓治療劑給付規定(97/6/1) ：

A. Ioprost (如 Ventavis Nebuliser Solution)：(95/1/1)

1. 限用於原發性肺動脈高血壓之治療。
2. 須經事前審查核准後使用。

B. Sildenafil (如 Revatio)：(97/6/1)

1. 用於原發性肺動脈高血壓或結締組織病變導致之肺動脈高血壓之運動能力差(WHO Functional Class III 及 IV) 患者。
2. 不得與任何有機硝酸鹽藥物、其他治療肺動脈高壓藥 (如 bosentan，iloprost) 合併使用。

5.5.7. (刪除) (97/6/1)

註：文字底下畫線部分為本次「全民健康保險藥品給付規定」增訂條文

參、專題 (一)

院內感染型肺炎—多重抗藥性的 *Acinetobacter baumannii* 感染

陳俐君 藥師

一、院內感染型肺炎

HAP (hospital-acquired pneumonia) 一般定義為住院超過 48 小時以後，由細菌、病毒或黴菌等等微生物引起的肺部感染。八成以上的 HAP 病例與侵入性的呼吸道處置 (例如：使用氣管內插管或進行氣管造口術的病患) 以及使用機械通氣 (mechanical ventilation) 有關，以上兩種狀況又統稱為 VAP (ventilator-associated pneumonia)。HAP/VAP 是院內感染主要的類型之一，常見於加護病房，其抗生素使用量在醫院中也佔有很高的比率。

大部份早發型 (early-onset) 的 HAP/VAP (指發生在住院的前 4 天) 案例所感染的菌株，對於常用的抗生素具有良好的感受性，因此治療的癒後較佳。相對地，晚發型 (late-onset) 的 HAP/VAP 則較容易感染高毒力 (highly virulent) 的菌株，例如：*Pseudomonas aeruginosa* 或 *Staphylococcus aureus* 等，使得整個 HAP 的死亡率高達 20 ~ 71 %不等。許多個別的臨床因素都會影響治療結果，如：診斷確立時的病程進展程度、病患是否同時具有其他潛在病症、使用抗生素的適當與適切性、病患的年齡、微生物的種類等等。

HAP/VAP 的有效治療必須從三方面考慮：

(一) 早期確立臨床診斷，以便立即開始著手治療。

(二) 選擇適當的抗生素。除了吸入性肺炎以外，一般臨床上 HAP/VAP 見到的致病菌都屬於好氧菌，像 G(+)的 *Staph. aureus* 或 G(-)的 *P. aeruginosa*, Enterobacteriaceae 或 *Acinetobacter baumannii* 等，但各菌種發生的比例因地區與醫療機構不同有所差異。初期治療的抗生素選擇可參考當地學會的治療指引，經驗性用藥原則上先採較為廣效的抗生素，同時輔以檢體的細菌染色報告來決定。適當檢體必須於給予抗生素之前取得，並送交微生物培養與抗生素感受性測試，用藥之後約 2 至 3 日再根據病患臨床反應與培養報告的結果重新進行處方評估，若是感染菌種可被確認，建議修改抗生素處方，針對目標菌種選擇有效的治療藥物，也避免廣效抗生素的濫用。台灣感染症學會於 2006 年修訂的肺炎抗生素治療指引中，關於醫院感染肺炎的建議參見表一。

(三) 抗生素治療計劃的適切性。由細菌培養結果得到的抗生素感受性報告，僅能夠代表在體外 (in vitro) 某個特定濃度之下，藥物對微生物的抑制效果。為使抗生素在人體內達到相同的臨床療效，藥物處方的設計必須應用藥效學 (pharmacodynamic) 與藥動學 (pharmacokinetic) 的知識，在受感染的部位維持夠高的藥物濃度、夠長的作用時間。臨床藥物投與的途徑、每次給藥量、給藥間隔等，都應參考該抗生素對目標菌種的最小抑制濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC)，並隨個別病患的肝、腎功能作劑量調整。

二、多重抗藥性的 AB 菌 (MDRAB, multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*)

Acinetobacter (靜止菌屬)是最近一、二十年之間在院內感染控制領域中崛起的一個菌種，*Acinetobacter baumannii* (AB 菌)是當中最常見到的一個亞種，有時也稱為 *A. calcoaceticus-A. baumannii* 混合菌(因為基因上的關聯不容易被區分)，為一種嗜氧性的 G(-)球

表一：摘錄自台灣感染症學會 2006 年關於醫院感染肺炎的抗生素治療指引

Severity/primary pathogen	Antibiotic of choice	Alternative
No risk factors for MDRP, early onset/any disease severity		
Klebsiella pneumoniae *Enterobacter spp.* *Haemophilus influenzae* Other GNB *Streptococcus pneumoniae* MSSA	Ampicillin-sulbactam or Amoxicillin-clavulanate or Second- or third-cephalosporins or Ureidopenicillins +/- Aminoglycosides	Ticarcillin-clavulanate or Piperacillin-tazobactam or Aztreonam or Ertapenem or Fluoroquinolones +/- Aminoglycosides
Risk factors for MDRP, late-onset/ any disease severity		
Pseudomonas aeruginosa *Acinetobacter spp.* MRSA *Stenotrophomonas maltophilia* *Legionella spp.*	Third-generation cephalosporins or Ureidopenicillins Fluoroquinolones + Aminoglycosides +/- Erythromycin or New macrolides +/- Vancomycin or Teicoplanin or Linezolid	Ticarcillin-clavulanate or Piperacillin-tazobactam or Aztreonam or Imipenem or Meropenem or Fourth-generation cephalosporins + Aminoglycosides +/- Erythromycin or new macrolides +/- Vancomycin or Teicoplanin or Linezolid +/- Sulbactam (for MDRAB) +/- Colistin (for MDRPA or MDRAB)
Ventilator-associated pneumonia		
Pseudomonas aeruginosa *Acinetobactor spp* MRSA	Third-generation cephalosporins or Ureidopenicillins or Fluoroquinolones + Aminoglycosides +/- Vancomycin or Teicoplanin or Linezolid	Ticarcillin-clavulanate or Piperacillin-tazobactam or Aztreonam or Imipenem or Meropenem or Fourth-generation Cephalosporins + Aminoglycosides +/- Vancomycin or Teicoplanin or Linezolid

(GNB = Gram-negative bacilli; MDRP = multidrug-resistant pathogens, including *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, and extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*; MSSA = methicillin-susceptible *S. aureus*; MRSA = methicillin-resistant *S. aureus*; MDRAB = multidrug-resistant *A. baumannii*; MDRPA = multidrug-resistant *P. aeruginosa*)

桿菌，其在自然界分布於生活環境中的泥土、水裡，喜歡溫暖潮濕的環境，可以共生在人體的皮膚、呼吸道、腸胃道部位，離開生物體仍可生存數週之久。醫院的床單、被褥、呼吸機械或工作人員的手、身體上都可成為傳播的媒介，而 Acinetobacter 很容易從其他細菌獲得抗藥性，演變成現今常見於院內感染，但卻只有少數抗生素可用的棘手狀態。

三、案例介紹：

88 歲的林先生 96 年 12 月曾因 DOA (death on arrival) 進行 CPR 之後入住加護病房，97 年 1 月做了氣管造口術 (tracheostomy)，之後被診斷有慢性呼吸衰竭 (chronic respiratory failure)，而一直入住在地區醫院 B 醫院附設的安養機構，3/15 時因其照顧者發現病患有呼吸短促、困難的情況，並且有間歇性發燒，因此病患轉至 B 醫院，當時病患血鉀 8.24 mEq/L，且有急性呼吸衰竭，給予降血鉀藥物後因無空床，遂轉至本院。轉入時血鉀 6.5 mEq/L 仍然偏高，BP:133/58, T:37, P:72, R:16，病患收院後轉入 ICU，主要診斷：Pneumonia with acute

respiratory failure 與 Metabolic acidosis r/o sepsis。

林先生的過去病史包括：DM, IHD, Asthma, Ca prostate, chronic renal failure, s/p cholecystectomy。入院之前的用藥史包括：

Mixtard 12u bid AC
Primperan (5mg) PO 1 # tid
Rivotril (0.5mg) PO 1 # q8h
Sennoside PO 2 # hs
Tagamet (200mg) PO 1 # tid
Kalimate (5g/pk) PO 2 pk tid

在高血鉀的問題上，醫師照會腎臟科後給予降血鉀的離子交換樹脂 Resonium Powder PO 20 g TID，並給予葡萄糖靜脈輸液以矯正病患的腎前氮血症。3/16 血鉀恢復正常 4.2 mEq/L，Resonium Powder 於 3/17 停用，但 3/20 血鉀 2.7 mEq/L 偏低，改用 Slow-K Tab 口服補充二天。

而病患的糖尿病已常年使用混合型的胰島素注射劑控制，本次住院仍沿用 Mixtard 12 u H bid AC 的處方，再依據血糖變化調整用量。

病患的胸部 X 光片顯示肺炎，3/15 血清黴漿菌 IgM 數值為 3.76 (< 9，為陰性反應) ，WBC 稍微偏高，血紅素與血比容值稍低，MCV、MCH、MCHC 數值皆正常範圍內 (表四)。入院時將痰液與血液檢體送交實驗室培養 (表二)，3/15 ~ 3/17 先使用 Zinacef 750mg Inj. 1 vial Q12H，3/17 細菌培養結果取得，血液方面未培養出細菌，但痰液方面則顯示感染的菌種為 *A. baumannii*，而且僅對於 Imipenem 與 Sulbactam 具有感受性 (表三)。3/17 照會感染科後，抗生素改為 Tienam 500mg Inj. 1 vial Q12H 並一直使用到 3/31。停用抗生素後，在 4/3 病患有黃白色痰液，並出現呼吸困難的情況，再次將痰液檢體送交實驗室培養，4/3-4/4 給予短暫的類固醇藥物，4/10 有發燒的狀況，CRP: 1.2mg/dL。4/11 BT:39.2，而 4/3 的細菌培養結果顯示有多量的 *A. baumannii* 生長，但這次的感受性試驗對於 Imipenem 卻是抵抗性的。4/11 起開始使用 Maxtam 500mg Inj. 2 vial Q8H，4/15 病患已不再發燒，雖然 4/10 送交的血液檢體培養呈現陰性，但抗生素仍持續使用至 4/25，5/9 病患的病情穩定准予出院，轉回 B 醫院附設的安養機構，出院帶藥：7 天份 Meptin 1 # BID、Mucosolvan 1 # TID，注射型胰島素 Mixtard 12U AM, 8U PM 使用。

病患 3/15 與 4/10 的尿液分析都無異常。住院期間間歇使用 Combivent UDV 2.5ml (Ipratropium Br + Salbutamol sulphate)進行呼吸治療：3/15 ~ 3/18，3/23 ~ 4/9，4/11 ~ 4/13。

四、討論：

(1) 病患林先生有多項易得到醫院感染型肺炎的危險因子：使用氣切造口術，加上年齡很大，多年糖尿病病史 (免疫力較低)，長期住在養護機構。當發現呼吸道感染的症狀時，應早期開始抗生素治療，而其又歸類於晚發型的 VAP，因此一般建議經驗性使用的抗生素最好抗菌範圍能涵蓋 *Ps. aeruginosa*、*A. baumannii* 與其他常見之革蘭氏陰性菌，如：Ceftazidime (Fortum®)、Piperacillin/Tazobactam (Tapimycin®)、Carbapenam 類等藥物。3/15 痰液檢體之革蘭氏染色鑑定 (表二) 已隱約透露有 G(-)桿菌的感染。

表二：3/15 痰液檢體之革蘭氏染色鑑定

菌落排列方式	加數
G(-) BACILLI	2+
PUS(20-60/HPF)	2+

表三：痰液培養與抗生素敏感性試驗結果：

Sputum Culture:	**3 月 15 日**	**4 月 3 日**
菌種：	*Acinetobacter baumannii*	*Acinetobacter baumannii*
生長情形：	Mod	Heavy
藥敏實驗：		
Cefazolin(CZ)	R	R
Ceftazidime(CAZ)	R	R
Cefuroxime(CXM)	R	R
Amikacin(AN)	R	R
Cefotaxime(CTX)	R	R
Imipenem(IPM)	**S**	**R**
Ciprofiloxacin(CIP)	R	R
Augmentin(AMC)	R	R
Piperacillin/Tazobactam(TZP)	R	R
Ampicillin(AM)	R	R
Gentamicin(GM)	R	R
Sulfamethoxazole(SXT)	R	R
Sulbactam	**S**	**S**

表四：各項檢驗數值：

項目	正常值	3/15	3/16	3/20	3/23	4/3	4/10	4/24
GLUCOSE PC	80 - 140 mg%	168				174		144
Cholesterol 總膽固	120 - 200 mg%	183						
TG (三酸甘油脂)	20 - 200 mg%	81						
Albumin	3.8 - 5.0 gm%	3.1						
Na (sodium)	135 - 148 MEQ/L	141.3	145	147.8	148.6			142.5
K (Potassium)	3.5 - 5.3 MEQ/L	6.5	4.2	2.7	3.1			5
BUN 血中尿素氮	9.0 - 21 mg%	56	56	33		30	41	41
Creatinine(B)肌肝	0.6 - 1.5 mg%	1.9	1.9	1.4		1.4		1.6
S-GOT 麩胺苯醋轉氨	10 - 40 I.U.	56						
S-GPT 麩胺丙酮轉氨	6.0 - 45 I.U.	31						
W.B.C	3.8 - 10.0 mm3	9.4		7.9		5.9	9.4	4.7
R.B.C	4.0 - 6.0 MILLION/100CC	3		2.92		3.61	3.64	3.39
Hemoglobin	13 - 18 GMS	8.5		8.4	10.4	10.5	10.4	9.9
Hematocrite	40 - 54 GMS	26.4		25.5	31.5	31.4	31.9	28.8
Platelet count	140 – 450 mm3	333		289		209	212	273
RDW	12 - 15 %	18		17.6		17.4	16.1	15.9
LY%	20 - 45 %	8		28.9		17.9	18.1	35.3
MO%	2.0 - 13.0 %	1.4		8.5		1.6	2.6	7.3
EO%	1.0 - 6.0 %	0.1		7.7		2.3	4.7	7.6
BA%	0.0 - 2.0 %	0.1		0.7		0.3	0.2	0.8
NE%	40 - 75 %	90.4		54.2		77.9	74.4	49
ABSOLUTE NEUTRO.		8.5		4.3		4.6	7	2.3
C.R.P	<0.5 mg/dl						1.2	

表五：本次住院期間用藥：

藥品	劑量	頻率	3/15	3/17	3/18	3/19	3/20	3/22	3/23	3/24	3/25	3/29	3/30
Combivent UDV 2.5ml	1	TID	■	■	■				■	■	■	■	■
Dulcolax Supp 10mg/SUP	1	ST			■								
Pecolin 120cc/瓶	15	ST								■			
Spersin Oint 10gm/TUBE	1	ST	■						■				
Zalain cream 2%, 15gm	1	ST									■		
Novomix ** 30 penfill 3ml	1	ST		■									
NovoRapid 3ml,100u/ml	1	ST	■										
Mucosolvan 30mg	1	TIDM					■	■	■	■	■	■	■
Resonium	20	TID	■	■									
Slow-K 32meq	1	3					■	■					
Tienam 500mg	1	Q12H		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Zinacef 750mg	1	Q12H	■	■									

藥品	劑量	頻率	3/31	4/1	4/3	4/4	4/9	4/10	4/11	4/13	4/14	4/17	4/18
Combivent UDV 2.5ml	1	TID	■	■	■	■	■		■	■			
Seretide 125 Evohaler	2	BID		■									
Novomix ** 30 penfill 3ml	1	ST	■										
Spersin Oint 10gm/TUBE	1	ST				■							
Solu-Medrol Inj 40mg	2	ST			■								
Prednisolone 5mg	2	QD			■	■							
Tienam 500mg	1	Q12H	■										
Maxtam Inj. 500mg	2	Q8H							■	■	■	■	■
Meptin - Mini 25ug	1	BID		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Mucosolvan 30mg	1	TIDM	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Panamax 500mg	1	QID							■	■			
Panamax 500mg	1	Q6HP						■	■				
Novomix ** 30 penfill 3ml	1	ST										■	

藥品	劑量	頻率	4/19	4/25	4/26	4/27	4/28	5/1	5/2	5/3	5/5	5/7	5/8
Maxtam Inj. 500mg	2	Q8H	■	■									
Meptin - Mini 25ug	1	BID	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Mucosolvan 30mg	1	TIDM	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

(2) 入院當天的痰液細菌培養結果在 3/17 顯示：致病菌是一株具有多重抗藥性的 *A. baumannii*，因此鎖定藥物治療目標，改以目前的首選藥物 Tienem® (Imipenem/Cilastatin) 治療。在一些綜述回顧的文獻中，抗藥性的 *A. baumannii* 已是全球性的擔憂，第三代 Cephalosporins 與 Quinolones 的效用已大幅減低，唯獨 Imipenem 在世界大部份地區仍然保有感受性，是一般臨床上的治療首選。以本院 96 年度的菌種與抗生素感受性報告統計看來，*A. baumannii* 是第十大常見的感染菌種，對於 Imipenem 的感受性是 97 %，對 Piperacillin/Tazobactam 只有 39 %，而 *A. baumannii* 在院內感染的統計則是名列第一，對於 Imipenem 感受性 100 %，對 Piperacillin/Tazobactam 只有 43 %，Ceftazidime 為 32 %，Ciprofloxacin 為 18 %，與文獻報導相似。

(3) Tienem® 注射劑含有兩個成份，主成份 Imipenem 是新型 ß-lactam 抗生素 thienamycins 之代表，可抑制細菌細胞壁合成，另一成份 Cilastatin 無抗菌作用，但可阻斷腎臟代謝 Imipenem 的酵素作用。一般成人的建議劑量(指 Imipenem) 為 1 ~ 2 g/day，在 MDRAB 治療的文獻報告中則建議使用較高劑量 2 ~ 3 g/day。因為 Imipenem 是經由腎臟排除的藥物，此病患的腎功能低下，估算 Clcr 約 20 ml/min，若不調整劑量與給藥間隔，可能造成藥物蓄積，增加癲癇發作之藥物副作用的可能性。依藥物產品仿單所建議 (表六) 之劑量調整換算，

表六、腎功能不足之成人且體重大於 70 kg 之靜脈 Tienem® 減量劑量表

每日總劑量	Creatinine 清除率 (ml/min/1.73m^2)		
	41 - 71	21 - 40	6 - 20
1.0 g / day	250mg Q8H	250mg Q12H	250mg Q12H
1.5 g / day	250mg Q6H	250mg Q8H	250mg Q12H
2.0 g / day	500mg Q8H	250mg Q6H	250mg Q12H
3.0 g / day	500mg Q6H	500mg Q8H	500mg Q12H
4.0 g / day	750mg Q8H	500mg Q6H	500mg Q12H

Clcr 6~20 ml/min 的患者使用 Tienem® 500mg Q12H，相當於正常腎功能病患使用 2 ~ 3 g/day 的高劑量。

(4) HAP/VAP 的治療天數需依照病患臨床反應決定，一般的建議是，當感染症狀消退後 3 天，抗生素就可以停用。因此低危險群的病人約使用 3 天即可，一般病患治療約 6 ~ 8 天，但感染徵狀持續出現的病患，療程可能延長超過一星期以上。

(5) 此病患 4/3 臨床再度出現呼吸道感染症狀，並且由痰液中第二次培養出 *A. baumannii*，但本次的菌株對於首選藥物 Imipenem 竟然出現抗藥性，此時的次要選擇只剩下 Sulbactam (Maxtam®)。Sulbactam 為一個 ß-lactamase 之不可逆抑制劑，其作用在使 ß-lactam 類抗生素增加抗菌活性，一般與 Ampicillin 併用，商品名 Unasyn® (Ampicillin:Sulbactam = 2:1)。文獻回顧中，使用 Ampicillin 高達 12 g/day 與 Sulbactam 6 g/day 的劑量可有效用來治療 MDRAB。病患自 4/11 開始單獨使用 Maxtam®，並未併用 Ampicillin，因為根據體外試驗的結果顯示，對 *A. baumanni* 菌種而言，Sulbactam 本身即具有特殊的抑制活性，併用 Ampicillin 與 Sulbactam 對於 *A. baumannii* 的殺菌效果，其實與單獨使用 Sulbactam 時得到的實驗曲線相等 (圖一)，這篇以 42 位病患進行臨床試驗的報告也顯示，對於不具生命威脅的 *A. baumannii* 感染症，單獨使用 Sulbactam 與併用 Ampicillin 的治療結果相當，作者甚至建議可以進一步嘗試使用較高劑量的 Sulbactam。本案例的病患因腎功能較低，僅使用 Sulbactam 1g Q8H 的一般建議劑量，連續注射 14 天後，感染症就得到控制，於 5/9 出院。

(6) MDRAB 菌株造成的感染目前在臨床上可以選擇的抗生素非常有限，最後一線的 Carbapenem 近年來也屢屢遭遇抗藥性的問題，一些新的治療方向被多方面考慮。如：Sulbactam 併用 Meropenem 在體外試驗與動物試驗都顯示可提高單一藥品的抗菌效果;屬於 polymyxins 類的舊藥 Colistin，也重新被拿來對抗此類細菌感染，這類抗生素以陽離子介面活性劑的機轉破壞細菌的細胞膜，造成內容物外漏而達到殺菌的功效，1960 ~ 70 年時曾因為腎毒性與中樞神經的副作用，靜脈注射劑量幾乎漸漸被淘汰。但最近的文獻報告顯示 Colistin 在體外試驗對於 MDRAB 具有最好的殺菌活性,臨床使用的報告也有不錯的反應，副作用報告也不似過去顯著，若所有線上藥物都產生抗藥性時可考慮選擇使用。

(7) HAP/VAP 的早期偵測治療與相關 MDRAB 院內感染的控制是另一個重要的課題，醫護人員手部與醫院環境的徹底清潔消毒之外，對於藥物使用的控管，減少廣效型抗生素 (如：Fluoroquinolone、Carbapenem)的濫用，也能夠降低抗藥性菌株的出現。

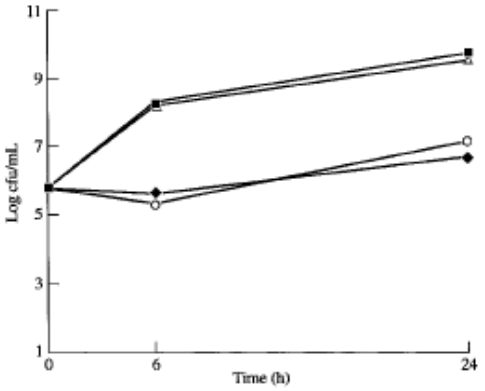


Figure 1. Bactericidal activity of ampicillin (■, 32 mg/L), sulbactam (○, 16 mg/L) and sulbactam/ampicillin (◆, 16:32 mg/L) against *A. baumannii* CSUB118900 (clone A) compared with control (△).

圖一、Sulbactam 對 *A. baumanni* 菌種之特殊抑制活性 (X. Corbella et al. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1998; 42: 793)

參考資料：

1. D. Koulenti and J. Rello, Hospital-acquired pneumonia in the 21st century: a review of existing treatment options and their impact on patient care. Expert Opinion of Pharmacotherapy. 2006, 7(12):1555-2569.
2. Guidelines on antimicrobial therapy of pneumonia in adults in Taiwan, revised 2006. http://www.idsroc.org.tw
3. R. Jain and L. H. Danziger, Multidrug-resistant Acinetobacter infections: an emerging challenge to clinicians. The Annals of Pharmacotherapy, 2004, 38: 1449-1459.
4. L. Silvia Munoz-Price and A. Weinstein. Acinetobacter infection. NEJM 2008;358:1271-1281
5. C. K. Murray and D. R. Hospenthal. Treatment of multidrug resistant Acinetobacter. Curr. Opin. Infect. Dis. 2005, 18: 502-506.
6. F. Perez et al. Minireview: global challenge of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2007, Oct, 51(10): 3471-3484.
7. Tienam® Injection 產品仿單 2006.
8. X. Corbella et al. Efficacy of sulbactam alone and in combination with ampicillin in nosocomial infections caused by multiresistant Acinetobacter baumannii. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1998; 42: 793 – 802.
9. W. C. Ko et al. In vitro and in vivo activity of meropenem and sulbactam against a multidrug-resistant Acinetobacter baumannii strain. JAC 2004, 53:393-395.
10. Michalopoulos et al. Colistin and polymyxin B in critical care. Crit. Care Clin. 2008, 24:377-391.
11. M. Leone et al. Ventilator-associated pneumonia: breaking the vicious circle of antibiotic overuse. Crit. Care Med. 2007, 35(2):379-385.

肆、專題 (二)

Hyperuricemia and Gout

陳旻雅 藥師

近年來，國內罹患高尿酸血症的人口逐漸增加，根據衛生署的調查發現，台灣地區的比率，男性達四分之一，女性達六分之一，其中以青壯年的比率最多，且有年輕化的趨勢。長期高尿酸血症，可能引起痛風性關節炎、腎臟病、尿路結石，並且與肥胖、高脂血症、糖尿病、高血壓、缺血性心臟病（狹心症、心肌梗塞）及腦血管病變等慢性疾病息息相關。

高尿酸血症與慢性疾病的相關性

※痛風

據統計，有十分之一的高尿酸症的患者會造成痛風，所引發的急性關節痛風常令人刻骨銘心。痛風結石的出現，不但會影響美觀（於臉、耳朵、手肘形成一凸出的硬塊），當其沉澱於腎臟時，更可能引發尿路結石或阻塞，甚至於破壞腎功能。

※肥胖

據研究，腹圍超過 100 公分的肥胖者（BMI 大於 27），其肥胖程度與血中尿酸值成正比，且合併胰島素阻抗性增加，胰島素敏感性降低及葡萄糖耐受性不佳造成醣類代謝異常，即所謂的代謝症候群。

※高血脂

高尿酸血症的病人約有四成至六成同時患有高血脂，除了遺傳因素外，與飲食、肥胖、喝酒都有相當大的關係。高血脂是指膽固醇或三酸甘油酯（高尿酸血症合併此型較多）過高，若再合併 HDL 下降或 LDL 偏高，則可能引起動脈硬化，進而影響心臟血管及腦血管病變。

※高血壓

高尿酸血症併發高血壓的機會很高，高尿酸血症長期控制不良會造成動脈硬化而引起高血壓。另一點值得注意的是，常用於第一線治療高血壓的藥物---利尿劑（尤其是 thiazide 類），常會使得血中尿酸增高，以致於增加了治療的問題。

※糖尿病

高尿酸血症患者糖負荷實驗，通常會有 30％~40％呈現異常，另外可能因胰島素敏感度降低，造成醣類代謝異常（血糖上升）。因此，尿酸值的高低與血糖值有正相關性。

※缺血性心臟病及腦血管病變

紐約某醫學中心曾發表一個長達 16 年，6 千人的大型研究，他們發現，高尿酸血症患者死於心臟病的機會，比一般尿酸正常者要高。而根據最新的統計數據，高尿酸血症患者死亡原因的首位即是心肌梗塞。在歐美國家調查發現，高尿酸血症併發腦血管病變的比率也是日益增多，此二者疾病與高尿酸血症的關聯性，均為動脈硬化所導致。

何謂高尿酸血症？

簡單來說，當存在於血液中的尿酸濃度超過正常範圍，就可稱為高尿酸血症。

人體血中尿酸飽和點是 7mg/dl ，超過飽和點時，漸漸會有針狀晶體析出。當尿酸鹽在關節大量累積，極易造成典型的痛風性關節炎。又因尿酸在血液中的溶解度受到溫度及酸鹼值的影響，所以容易在人體體溫較低及 PH 值較低的地方沉積，即痛風性關節炎較易侵犯的部位，如週邊的腳趾、手指等。當男性血中尿酸值超過 7mg/dl，女性超過 6mg/dl，即可能造成尿酸鈉鹽的結晶沉積在組織中，形成關節、腎臟結石或病變，引起高尿酸血症或痛風。但高尿酸血症也有可能不會有任何臨床症狀；反之，血中尿酸濃度正常的病人，也有急性痛風發作的可能。一般來說，罹患痛風的機率會隨著血液中尿酸濃度的升高而顯著增加。

尿酸哪裡來？

尿酸是 purine 代謝的最終產物，而 purine 的來源有三:

(一) 來自身體的生合成

(二) 來自組織中核酸的分解

(三) 來自食物中的核蛋白

高尿酸血症的成因不外乎有兩種：(1)尿酸的產量過多(2)尿酸的排泄過少。

一、尿酸生成過多：

1. 先天性代謝異常：體內有兩重要酵素會參與 purine 的合成及代謝，一為 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate(PRPP) synthetase：在合成過程中 PRPP 是關鍵酵素，當此酶活性太強或濃度太高時，會使 purine 合成過多而造成尿酸的產量過高。另一是 Hypoxine-guanine phosphoribosyltransferase(HGPRT)：HGPRTase 在體內會催化 PRPP 與 Hypoxanthine 或 guanine 形成 IMP 及 GMP，可消耗體內的 PRPP，若酵素的功能缺損或濃度過低，將使體內 PRPP 過多，尿酸過高。當 HGPRT 基因缺損時，則會影響 HGPRT 酵素的活性。其中，基因的缺損可分為完全缺損及部份缺損，若完全缺損，則叫做 Lesch-Nyhan 症候群，患者的血液中無法偵測到 HGPRT 酵素的活性，臨床症狀除了痛風外，尚包括有神經系統的障礙，如舞蹈症、智能低下、seizure、自殘及泌尿系統結石等。而部份缺損，其血液中酵素活性約介於 2%~10%之間，臨床的症狀包括痛風及尿路結石，但不會有神經系統及行為方面的異常。
2. 體內過多的 purine

疾病:如慢性骨髓性白血病、惡性淋巴腫瘤、溶血性貧血；或藥物:如化學藥物治療，造成體內細胞大量死亡，核酸釋出增加，之後又代謝為尿酸，使得體內的尿酸總量增加。

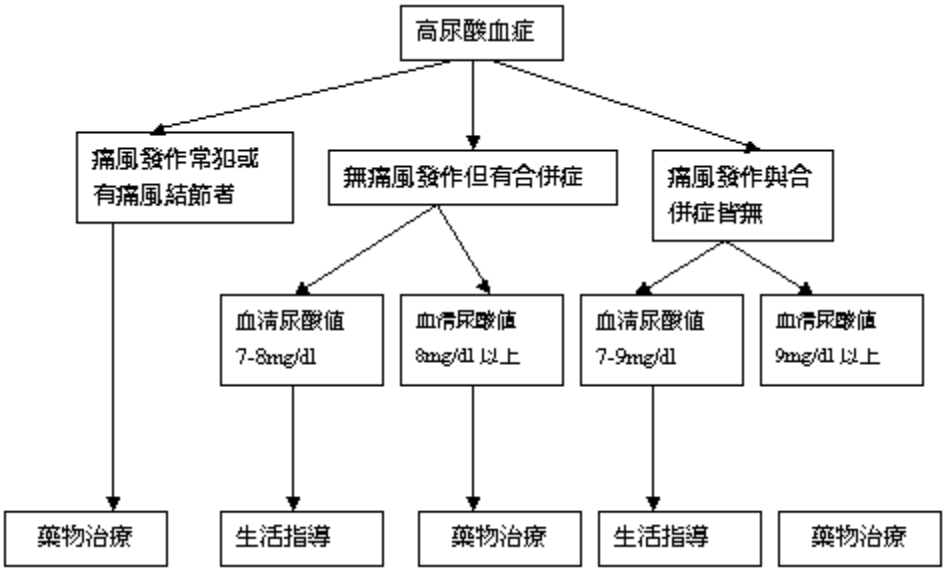
3. 肥胖
4. 飲酒:特別是啤酒。

二、尿酸排泄量減少（24 小時尿液內的尿酸總含量少於 600 毫克以下）：腎臟是我們體內排除尿酸的最主要途徑，若腎臟排除尿酸的功能下降，則尿酸值就會過高。其原因包括有：

1. 原發性尿酸排泄機能降低
2. 腎臟功能障礙；例如慢性腎炎
3. 服用某些藥物影響尿酸排泄，例如使用利尿劑。使用利尿劑，除了體內容積濃縮外並會在近端腎小管增加尿酸的再吸收；此外，thiazides 也可能競爭抑制近端腎小管分泌，而使得尿酸增加。而尿酸增加的幅度決定於利尿劑的劑量及使用期間之長短。其中 Spironolactone 是唯一不會影響的利尿劑。除了利尿劑外，其他，還有一些藥物也會影響尿酸的排泄。如 Aspirin 少於 2g/day 時抑制近端腎小管分泌，增加血液中尿酸濃度；超過 2g/day 時增加尿酸的排泄；高劑量 72g/day 會抑制尿酸再吸收。而 Pyrazinamid、Ethambutol 、Levodopa 則會抑制尿酸鹽分泌，降低尿酸排泄。某些 ACEI（lisinopril、ramipril）會降低尿酸鹽的腎臟清除率。
4. 酸中毒：例如糖尿病、乳酸血症、飲酒過多等。飲酒會使乳酸過多，而乳酸會對尿酸在遠曲小管排泄造成競爭抑制，導致尿酸排出量下降，造成尿酸過高。

治療無症狀的高尿酸血症以預防痛風的發作，是不符合成本效益的。因此日本醫學會爲高尿酸血症是否需要治療提供建議（如圖一）。對於無症狀無合併症的高尿酸血症，血清尿酸值 9mg/dl 以下者，只須注意預防保健即可，如：維持理想體重、少吃高 purine 食物、多喝水、避免喝酒、避免暴飲暴食。並且避免引發急性痛風發作的危險因子，即會導致血液中尿酸濃度快速上升或下降，如壓力、外傷、感染、住院、開刀、絕食、減肥、飲食過度、飲酒、藥物等。不過，有兩種狀況是例外：即惡性腫瘤接受化學治療引起的高尿酸和有急性尿酸性腎病變潛在危險的患者，應積極治療。

合併症包括：腎功能障礙、尿路結石、高血壓、高血脂、糖尿病、缺血性心臟病



圖一、高尿酸血症治療建議

藥物治療方面：

一、Uricosuric agents：是尿酸排泄過低所引起的高尿酸血症的首選藥。

1. Probenecid
2. Sulphinpyrazone
3. Benzbromarone (Deuron®)

作用機轉為抑制腎小管的再吸收，對於尿酸的製造並無影響，因此不適合下列患者使用：(1) 製造過度所引起的高尿酸血症；(2) 腎功能降低，此類藥品會失去效用；(3) 結石者禁用，因易增加結石的危險性；(4) 急性痛風發作者。缺點：對於腎功能不全的患者，可能需要增加劑量，而當腎絲球過濾率≤30ml/min 時，可能會無效。另外，服藥時最好配合大量飲水（維持尿量＞2000 cc）及鹼化尿液來預防血尿、腎絞痛、尿酸鹽結石。Benzbromarone 因與猛暴性肝炎之案例報導有關，因此最初給藥六個月內，應定期檢測肝功能。且使用期間如有肝臟不良反應如食慾不振、全身倦怠發生時應立即停藥並就醫檢查。

二、Xanthine oxidase inhibtor

Xanthine oxidase 是將 hypoxanthine 轉變為 xanthine 再轉變為尿酸的酵素。抑制 Xanthine Oxidase，就能減少尿酸的生成，這一類的藥品對於尿酸生產過多或排泄過少的患者都有效果。因此當無法明確判斷病患為哪一種類型或腎功能不好以致於使用尿酸排泄促進劑無效的病人，即可選用 Xanthine oxidase inhibtor。而且又可避免使用 Uricosuric agents 時的不方便(配合鹼化尿液、大量飲水)。

(1)Allopurinol

目前臨床上在使用的 Xanthine Oxidase 僅有 Allopurinol，其口服吸收雖然快速，但血中半衰期小於 2 小時，大部分被代謝成同樣具有活性的 oxypurinol。但 oxypurinol 由腎臟排除的速率很慢，半衰期約 13 到 18 小時，部分可能達到 30 小時，因此 Allopurinol 才會建議 QD 使用。

另外值得注意的是，臨床上有些病人服用 Allopurinol 後出現過敏症狀，即 Allopurinol hypersensitivity syndrome（簡稱 AHS），症狀由輕微的紅疹至嚴重的皮膚反應，如皮膚及黏膜壞死、剝落性皮炎、Steven-Johnson syndrome，並可能伴隨肝腫大、黃疸、肝壞死、腎功能不良等反應，死亡率約 21-27％。因此建議 Allopurinol 應保守使用於下列適應症（1）結石型痛風；(2) 尿酸過度製造【在嚴格執行限 purine 飲食後，其尿酸排泄量大於 900mg】；(3) 使用預防性 colchicine 治療後仍有多次痛風發作【＞3 次/年】，且病患不適合促尿酸排泄藥物治療；（4）復發之尿酸腎結石；(5) 復發之草酸鈣腎結石；(6) 接受化學治療的病患以預防急性尿酸結石。且 Allopurinol 不應使用於下列之適應症：(1) 無症狀之高尿酸血症【包括 thiazide

類利尿劑所引起】;（2）非複雜型痛風;（3）急性痛風發作。

(2)Febuxostat（未上市）

為一 nonpurine selective xanthine oxidase inhibitor，口服吸收約為 85%，口服一小時後可達最大血中濃度。protein bound 高 (約 99.2%；與 albumin 結合) ，分佈體積為 0.7L/kg，半衰期 8 小時。主要經由肝臟的 acylglucuronide metabolites 路徑代謝，一小部分由 cytochrome P450 enzymes 代謝（2-8%）。在 Phase Ⅱ及Ⅲ試驗中，Febuxostat 80 mg 及 120 mg 皆能有效且快速的降低血中尿酸濃度。且必要時，為達到所需的治療目標(血中尿酸濃度<6mg/dL) ，可增加 Febuxostat 的劑量（實驗最高劑量為 240mg）。

使用 febuxostat 初期，可能因快速降低血中尿酸濃度及尿酸結石溶解，而提高痛風發作的機會。臨床上觀察得到，血中尿酸濃度快速上升或下降，極易引發痛風的急性發作，其中又以下降的速度和急性痛風的關係更密切。因此服藥初期建議合併 colchicine 治療。colchicine 0.6 mg bid 連續服用至少 3 個月，以減少痛風發作的危險性。

Adverse Effects：

在 Phase Ⅱ試驗中，證實 febuxostat 是為一安全有效且具良好的耐受性的藥品。
常見的副作用包括有:噁心、嘔吐 、腹瀉、腹痛等腸胃症狀。另外，肝功能指數異常(4-5%)，頭痛(1-2%)，關節痛或關節腫脹(<1-2%)，則較為少見。

Drug Interaction：

食物及制酸劑都不會影響 febuxostat 的吸收。且 febuxostat 與 hydrochlorthiazide 併用，血中尿酸濃度也沒有明顯增加，所以不需要調整劑量。另外 febuxostat 皆可與急性痛風患者常會使用的 indomethacin，naproxen，colchicine 合併使用。febuxostat 雖為 High protein bound 的藥品，但目前缺乏這方面的數據證實 febuxostat 會取代哪些 High protein bound 的藥品，進一步影響其血中濃度。另外，因 febuxostat 有一小部分是由 CYP450 代謝的，假設 febuxostat 為一弱 CYP2D6 酶抑制劑 ，但因由此路徑代謝的量很少，在臨床上不會有影響。

對於腎功能異常的患者：

Allopurinol 降尿酸的能力與劑量成正比，劑量越高降尿酸的程度越大。但在腎功能不全的病人，oxypurinol 很容易蓄積，此與 Allopurinol 過敏症候群(Allopurinol hypersensitivity syndrome，簡稱 AHS；症狀包括有皮膚及黏膜壞死、剝落性皮炎、Steven- Johnson syndrome 等)的發生有關。因此給藥時應依據病人的腎功能調整劑量，可以降低 AHS 的發生及其嚴重度。而 Febuxostat 對於輕度、中度、重度腎功能不全的患者，皆可使用，不需特別調整劑量。

表一　Febuxostat and Allopurinol Pharmackinetics 比較表

parameter	Febuxostat	Allopurinol
Absorption (%)	85	67-81
Conc. Tmax (h)	1	1
Protein binding (%)	99.2(albumin)	可忽略
Vd　L/kg	0.7	1.6
metabolism	Hepatic(glucuronidation22-44%，oxidation 2-8%)	Hepatic(70%會代謝為 oxypurinol 活性代謝物)
Half-life (h)	8	Allopurinol 1-3；oxypurinol up to 20
Excretion 降低血中尿酸 wk	Renal(<5% unchanged) Within 2	以 oxypurinol 型式由尿中排出 1-3

表二、Allopurinol 腎功能不良者之劑量調整

Clcr（ml/min）	維持劑量
0	100mg q3d
10	100mg q2d
20	100mg qd
40	150mg/day
60	200mg/day
80	250mg/day

對於肝功能異常的患者：
Febuxostat 對於輕度及中度肝功能異常的患者，仍可使用，不需特別調整劑量。但對於嚴重肝功能異常的患者，因無文獻支持，故不建議用於這類的患者。

急性痛風發作時的治療：

1. NSAID 止痛藥
2. colchicine：抑制白血球對晶體的吞噬作用，進而抑制發炎的產生。急性發作 24 小時內使用效果最好。
3. 類固醇：oral Prednisone 20-50mg　3-20 days
4. 不宜服用降尿酸的藥物

結語：

唯有靠適當的飲食控制及自我照顧，並配合 (1) 維持理想體重 (2) 減少高 purine 食物的攝取以及 (3) 避免劇烈的運動，才能避免痛風發作。

伍、新進藥品介紹

Protos 2 g (補骨挺疏)

一、外觀及成分含量

每小包 Protos 含 Strontium ranelate 2.0 gm 及賦形劑 aspartame 20 mg

二、藥理作用

在接受治療的骨組織中，Strontium 主要被吸附到磷灰石結晶表面，而且有些取代新形成骨質中磷灰石結晶內的鈣。使用三年之後，骨組織中每 100 個鈣約含有一個 Strontium，但不會因此改變骨結晶性質。

三、藥動學性質

1. 吸收：於口服 Strontium ranelate 2 g 後絕對生體可用率約 25%，約 3~5 小時達最高血中濃度，治療兩週後可達穩定狀態。與餐後 3 小時服用 Strontium ranelate 相較，當併服鈣或食物則會降低生體可用率約 60~70%。
2. 分佈：Strontium ranelate 的分佈體積約 1L/kg，血漿蛋白結合率 25%，且對骨組織具高親合性。治療 3 年後，骨中 Strontium ranelate 濃度會達穩定。
3. 代謝：因 Strontium ranelate 為雙價陽離子，不會被體內代謝，亦不會抑制 cytochrome P450 酵素。
4. 排除：Strontium ranelate 的排除與時間及劑量無關。體內半衰期約 60 小時，主要經由腎及胃腸道排除，血漿廓清率約 12 ml/min，腎廓清率約 7 ml/min

四、適應症

停經後婦女骨質疏鬆症之治療，以降低脊椎骨折與髖骨骨折的風險。

五、不良反應及副作用

最常見的不良反應為噁心與下痢，其他可能發生的不良反應包括頭痛、皮膚炎等，若治療期間發生皮膚過敏反應，如皮疹、發燒或全身症狀，應停止使用並儘速回診。對大鼠長期高劑量口服投與後，曾發現會導致骨骼及牙齒發生異常，而在停止給藥後便可恢復。

六、交互作用

因 Strontium ranelate 雙價陽離子會與口服 tetracycline 與 quinolone 抗生素在胃腸道形成複合物而降低其吸收，故此抗生素治療期間應暫停使用 Protos。

七、劑量與用法

應避免同時服用 Strontium ranelate 與鈣或食物，因會降低生體可用率約 60%~70%，其建議劑量為每日一次，每次服用一包，加水成懸液劑後立即飲用。Strontium ranelate 之吸收會受食物、牛奶等影響而降低，所以應該於兩餐之間、或用餐後至少兩小時或於睡前服用。

八、懷孕、授乳婦及特殊族群患者

本藥僅用於停經後婦女，在懷孕期間不應使用，且不應投予授乳婦女。年齡與 Strontium ranelate 的表面廓清率無關。肝功能不全患者，雖無藥物動力學資料，預期並無影響。Strontium ranelate 不建議使用於重度腎功能不全患者 (Creatinine 廓清率低於 30 ml/min)。

九、警語及注意事項

Protos 含有 phenylalanine，可能對患有苯酮尿症 (phenylketonuria) 的患者有害。

陸、藥物諮詢 Q & A

Q：醫院目前兩種子宮頸癌疫苗有什麼不一樣？

A：院內兩種子宮頸癌疫苗比較如下：

	Gardasil (嘉喜)	Cervarix (保蓓)
預防人類乳突病毒型	6，11，16，18	16，18
建議施打年齡	9-26 歲女性	10-25 歲女性*
適應症	預防子宮頸癌、外陰部癌、生殖器疣(菜花)	預防子宮頸癌
施打方式	第 0-2-6 個月	第 0-1-6 個月
上市時間	2006 年 10 月	2008 年 4 月
保護效力	約 5 年	約 6 年半
預防效果	99%	90-100%
價格	約 4800	約 3360

*國外有建議 10-55 歲女性，但不建議用於 10 歲以下兒童。

本期結束