財 團 法 人 基 督 復 臨 安 息 日 會
TAIWAN ADVENTIST HOSPITAL
臺 安 藥 訊
VOL.14, NO.02 99 年 04 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、衛生署公告藥品警訊
肆、專題：藥物引起的血小板低下症
伍、新進藥品介紹 Imigran FDT 50mg
陸、藥物諮詢 Q & A

壹、藥品異動

一、新增品項

	商品名	代碼	學名	藥廠(貿)	藥理分類/適應症	備註
1	Mikelan LA oph soln 2% 2.5ML	EMIK	Carteolol HCl	臺灣大塚	β-blocker / 高眼壓，青光眼。	Arteoptic 2% oph. sol 5cc/bot 用罄後開檔
2	Nebido Inj 1000mg/4ml	INEB	Testosterone Undecanoate	臺灣拜耳	Androgens /治療原發性及繼發性 65 歲以下男性性腺機能低下症。	自費
3	Imigran FDT Tablets 50mg	OIMI5	Sumatriptan Succinate 70mg	葛蘭素史克/GSK	5-HT1 agonists /有先兆或無先兆偏頭痛發作之急性緩解。本藥僅適用於有明確診斷之偏頭痛。	健保給付每月<8 顆，須符合規定。
4	Nexium Inj 40mg	INEX	Esomeprazole Sodium	阿斯特捷利康	PPI / 胃食道逆流性疾病。於治療性內視鏡處置急性出血性胃潰瘍或十二指腸潰瘍後預防再出血	取代 Losec 40mg Inj.
5	Arti Aid IA Inj 3ml	IART3	每針 3.0 ml，主成分：30.0 mg Sodium Hyaluronate	和康生物科技	醫療器材，骨科用 /退化性膝關節炎疼痛，限用於保守性非藥物治療及一般鎮痛劑無效時。	自費
6	Provera 5mg Tablets	OPRO5	Medroxyprogesterone Acetate	輝瑞大藥廠	Progestogens / 續發性停經或荷爾蒙失調子宮異常出血	Primolut-Nor 5mg 用罄後開檔
7	Synflorix 0.5ml (十價肺炎疫苗)	ISYN	Pneumococcal polysaccharide conjugate 10 valent vaccine (absorbed)	葛蘭素史克/GSK	Vaccine /適用於 6 週至 2 歲大嬰兒與幼兒，預防肺炎鏈球菌引起的侵襲型感染。	自費

8	Finska-LP SR 10/240mg	OFIN	Loratadine 10mg + Pseudoephedrine Sulfate 240mg	中國化學製藥	Antihistamines + Sympathomimetics / 治療與紓解季節性過敏性鼻炎症狀。	每日限 1 顆
9	Strataderm gel 10g	YSTR	Polydimethylsiloxanes, siloxanes, alkylmethyl silicones	凱宜貿易/ Stratapharma AG	醫療器材，矽膠 /一般及整型外科手術裝置	自費寄售品

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。

二、刪除藥品

	商　品　名	代　碼	備　　註
1	ArteopTIC 2% oph.sol 5cc	**EART2**	庫存用罄後關檔，以 Mikelan LA Oph Soln 2%替代。
2	Cafergot 1/100mg	**OCAF**	庫存用罄後關檔。
3	Losec 40mg inj	**ILOS**	庫存用罄後關檔，以 Nexium Inj 40mg 替代。
4	Evra patch 3's/box	**EEVR**	庫存用罄後關檔。
5	Clarinase 5/120mg	**OCLAR**	庫存用罄後關檔，以 Finska-LP SR 10/240mg 替代。
6	Dermatix Gel 15g	**YDER**	庫存已用罄，以 Strataderm gel 10g 替代。

三、同廠牌劑量、劑型變更者

	學名	原商品	新包裝量	新代碼	備　註
1	Ambroxol	Musco soln 3mg/ml, 100cc	Musco soln 3mg/ml, 120cc	**LMUS2**	舊藥用罄後更換。
2	Ibuprofen	Idofen susp 20mg/ml, 60 ml	Idofen susp 20mg/ml, 120 ml	**LIDO1**	舊藥用罄後更換。

四、更換廠牌者

	學名	舊商品名	新商品名	新醫令碼	廠牌
1	Sulfamethoxazole & Trimethoprim	Septrin 400/80 for Infusion	Sevatrim Inj 400mg+80mg	**ISEV**	瑞士藥廠
2	Methotrexate	Emthexate ** inj 50mg/2ml	Abitrexate inj** 50mg/2ml	**IMTX1**	華特實業 ABIC LTD.
3	Dexamethasone	Oradexon Inj 5mg/1ml	Dexamethasone inj 5mg/1ml	**IDEXA**	中國化學製藥
4	Simethicone	Gascon drop　20mg/cc	Simethicone Susp. 20mg/ml	**LSIM**	聯邦化學製藥
5	Chlordiazepoxide	Librium 5mg	Chlordiazepoxide 5mg (TAEE S. C. Tablets)	**OCHL5**	強生化學製藥
6	Diazepam	Diazepam Inj. 10mg/2ml	Diazepam Inj. 10mg/2ml (Dianlin)	**IDIA** (不變)	南光化學製藥
7	Granisetron	Kytril Inj. 3mg/3ml	Kytron I.V. Injection 1mg/1ml	**IKYT1**	友華生技/聯亞生技
8	Heparin	Heparin ** inj 25000u/5ml ("B. BRAUN")	Heparin ** inj 25000u/5ml (FRESENIUS)	**IHEP** (不變)	恆富企業

9	Dobutamine	Dobuject ** Inj 250mg/5ml	Dobuha ** Inj. 250mg/20ml	**IDOBU**	健喬信元/利達製藥
10	Lactulose	Duphalac solution	Lacoly 300ml	**LLAC3**	晟德大藥廠
			Lacoly 60ml	**LLAC6**	

五、其他資訊：

衛生署公告自 99 年 3 月 1 日起，政府提供"五合一"混合疫苗(白喉、破傷風、非細胞性百日咳、b 型嗜血桿菌及不活化小兒麻痺)取代 DTP 之幼兒常規接種政策，其醫令代碼為[IPED0]。原來政府提供之Polio Sabin(小兒麻痺口服疫苗)庫存用罄停用。自費 Polio Sabin 因廠商停產，已關檔停用。

其他新藥異動訊息、藥品外觀查詢、新藥仿單資料，請自行至本院 MOSS 藥局網站查詢：
http://moss/SiteDirectory/5110/

貳、健保用藥規定新增及修訂條文

一、代謝及營養劑 Metabolic & nutrient agents

A. 3.3. 其他 Miscellaneous

3.3.12.Sodium phenylacetate＋Sodium benzoate（如 Ammonul inj）： (99/2 /1)

限用於先天性尿素循環代謝障礙之急性血氨症及伴隨腦部病變。

二、抗癌瘤藥物 Antineoplastics drugs

A. 9.28. Bortezomib（如 Velcade for Injection）:（96/6/1、98/2/1、99/3/1）限用於

1.曾接受過至少一種治療方式且已經接受或不適宜接受骨髓移植的進展性多發性骨髓癌病人(99/3/1）

(1)每次使用以 8 個療程為限。

(2)使用 4 個療程後，必須確定 paraprotein (M-protein)未上升 (即表示為 response 或 stable status) 或對部分 non-secretary type MM 病人以骨髓檢查 plasma cell 為療效依據，方可使用後 4 個療程。

2.曾接受過至少一種治療方式復發或無效後的被套細胞淋巴瘤 Mantle Cell Lymphoma（MCL）病人(98/2/1)。

(1)以 8 個療程為上限。

(2)每日最大劑量 1.5mg/m^2/day；每個療程第 1,4,8,11 日給藥。

(3)使用 4 個療程後須再評估，確定有效後，則可再使用 4 個療程。

3.需經事前審查核准後使用。

三、皮膚科製劑 Dermatological preparations

A. 13.12. amorolfine (如 Amocoat)：(99/4/1)

1.限用於皮真菌、酵母菌及黴菌引起之甲癬。

2.每年限使用一瓶 5mL。

3.許可證類別若變更為指示用藥，將不予給付。

四、神經系統藥物 Drugs acting on the nervous system

A. 1.3.2.3.Topiramate (如 Topamax) (90/9/1、92/11/1、93/6/1、94/3/1、94/9/1、95/1/1、99/5/1)

限下列病患使用：

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治療(add on therapy)或作為第二線之單一藥物治療。

2.用於預防偏頭痛之治療(限許可證已核准適應症之藥品)（94/3/1、94/9/1、95/1/1、99/5/1）

(1)限符合國際頭痛協會偏頭痛診斷標準並有以下任一狀況之偏頭痛患者，且對現有預防藥物療效不佳或無法忍受副作用或有使用禁忌者使用。

I.即使使用急性藥物，反覆發作偏頭痛已嚴重影響到患者的日常生活。

II.特殊病例，如偏癱性偏頭痛、基底性偏頭痛、偏頭痛之前預兆時間過長或是偏頭痛梗塞等。

Ⅲ.偏頭痛發作頻繁，每星期 2 次(含)以上。

(2)Topiramate 每日治療劑量超過 100mg 時，需於病歷詳細記載使用理由。

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、衛生署公告藥品警訊

日期	標題	內容
99/01/14	國光與諾華之 H1N1 新型流感疫苗使用硫柳汞(Thiomersal)與其含量規定均符合國際國內之規範	依國際藥典(如日本藥典)與中華藥典之規定，疫苗中硫柳汞之含量不得超過 120 μg /mL (0.012% w/v)，而國光「"安定伏"裂解型流感疫苗(A/H1N1)」與諾華 H1N1 新型流感疫苗(Forcetria)使用硫柳汞及其含量均約 100 μg/mL，符合國際與國內之規範。 汞的殺菌效果極強，自 1930 年代以來，許多疫苗均添加硫柳汞作為保藏劑，國內外均然。疫苗中所含的硫柳汞是以 ethyl mercury 的形式存在，與環境中的汞不太一樣，此形式的汞比較不會堆積在體內，也比較不會傷害人體。 目前國內疫苗含有硫柳汞者有：白喉、百日咳、破傷風混合疫苗、類毒素疫苗、日本腦炎疫苗及部份流感疫苗等，以每劑量[0.5ml]含硫柳汞 50 μg (0.01%w/v)，均是在安全之劑量範圍。
99/01/22	食品藥物管理局說明控制體重藥品 Sibutramine 於歐洲、美國限制使用之情形	歐洲於近日發布藥品安全資訊，建議各會員國暫停使用 Sibutramine 成分藥品作為控制體重之支持療法者。根據該藥品最近研究（ Sibutramine Cardiovascular OUTcomes, SCOUT ）之初步資料發現，年齡大於 55 歲且有心血管疾病病史之病人，使用 Sibutramine 成分藥品作為控制體重之支持療法者，有較高之心血管方面之風險（包括：心臟病發作、中風等），因此歐盟建議各會員國將該藥品撤離市場。美國 FDA 也同時發布藥品安全資訊，雖未建議該藥品撤離市場，但建議患有心血管疾病（包括：冠狀動脈疾病、心臟病發作、心律不整、充血性心衰竭、周邊動脈疾病、未良好控制之高血壓等）病史之患者，禁止使用該藥品。
99/02/11	食品藥物管理局說明含 Sibutramine 成分藥品之風險效益再評估情形	歐洲於日前建議 Sibutramine 成分藥品暫停使用，美國 FDA 也要求將患有心血管疾病列為該藥品之禁忌症（contraindication）乙事。我國食品藥物管

		理局對該藥品之後續處理情形為： 一、 衛生署食品藥物管理局前已即刻要求藥品許可證持有廠商，一個月內將原仿單中關於患有心臟血管疾病病史者使用該藥品之「警語」提高為「禁忌」，衛生署核准含 Sibutramine 成分藥品之許可證共 9 張，已有 8 張藥品許可證之持有者向衛生署食品藥物管理局提出仿單修訂之申請，另一張許可證持有者將在 2 月 12 日以前提出。 二、衛生署食品藥物管理局已立即蒐集、彙整國、內外相關安全資訊，於 2 月 10 日召開委員會進行 Sibutramine 成分藥品之風險效益評估，評估結果認為衛生署食品藥物管理局已將冠狀動脈心臟病、鬱血性心衰竭、心律不整、周邊動脈疾病、高血壓、未良好控制之高血壓及有中風病史者列為禁忌，建議再持續加強嚴密監測該成分藥品之安全。
99/02/22	衛生署再次呼籲醫師及病患使用第二型糖尿病治療藥物應嚴密監視可能之副作用	第二型糖尿病治療藥物 thiazolidinedione（TZD）類藥物 rosiglitazone maleate（商品名 Avandia，梵帝雅膜衣錠或 Avandamet，梵帝美錠）有增加充血性心衰竭之風險。美國食品藥物管理局（FDA）曾於 96 年 7 月 30 日與藥物安全專家及臨床醫師召開會議，共同討論該藥品之風險與臨床效益問題，其討論結果建議該藥品之臨床效益仍高於風險，應可繼續供病患治療用，惟需加註警語提醒 Avandia 有引發缺血性心臟病發作之風險。美國 FDA 評估藥品上市後安全性報告後，遂於 8 月 15 日發布新聞，提醒醫療專業人員以 thiazolidinedione 類藥物治療第二型糖尿病病人時，應監測病人心臟衰竭的徵兆或症狀，例如過度、快速的體重增加，呼吸困難，及水腫等，一旦發現上述徵兆或症狀，應考慮停用或降低劑量。此外，美國 FDA 亦提醒有限行動力或臥床等狀況之嚴重心衰竭病患，應避免使用此類藥物。
99/03/02	食品藥物管理局提醒：長期使用荷爾蒙替代療法治療更年期症候群可能增加肺癌之風險	根據近期臨床腫瘤醫學期刊（Journal of Clinical Oncology Feb. 16, 2010.）發表一篇有關更年期婦女長期使用荷爾蒙替代療法（Hormon replacement therapy；以下簡稱 HRT）的安全性論文，該論文主要是比較 50～75 歲之更年期婦女，長期（10 年）使用 HRT（含雌激素與合成之黃體激素成分之藥品）治療婦女停經後之更年期症候群，與未曾使用的婦女進行比較，發現長期使用 HRT 的婦女有較高的風險，這些風險中約有一半的使用者，後來被診斷出肺癌。但是荷爾蒙是否為導致肺癌發生的確實原因，因果關係還需進一步研究。
99/03/12	食品藥物管理局提醒：使用 Baxter 生產之免疫球蛋白藥品 Rho(D)可能導致血管內溶血之併發症	美國 FDA 近期接獲通報，有病人疑似因血小板減少性紫癜症（immune throbocytopenic purpura, ITP）使用 Baxter 生產之免疫球蛋白藥品【藥品名稱：WinRho SDF, Rho (D) Immune Globulin Intavanous (human)】而導致血管內溶血（intravascular

		hemolysis, IVH）之併發症，包括多重器官系統衰竭等甚至危及生命，因此要求藥商應於該藥品之說明書中加刊相關警語：（1）病人在輸注免疫球蛋白藥品後，應在醫療照護人員嚴密監視下至少 8 小時，（2）病人輸注該藥品後之 2、4 小時，應為病人檢測尿液，（3）病人輸注該藥品後，應觀察其是否出現 IVH 之臨床徵狀，包括背痛、發抖、發燒和血尿等。即使病人未在給藥後的 8 小時發生 IVH 徵狀，也不代表隨後不會發生 IVH（4）倘若病人輸注該藥品後，出現任何 IVH 徵狀，應再繼續施行血漿球蛋白、尿液分析、乳酸去氫酶（LDH）、肝球蛋白（hepatoglobin）血漿膽紅素（direct and indirect bilirubin）等實驗室檢測。
99/03/16	食品藥物管理局再次提醒：治療骨質疏鬆之雙磷酸鹽類藥品之安全性	據外電報導，美國一名 59 歲女性疑似因長期使用雙磷酸鹽類藥物而導致股骨之轉子骨下骨折 (subtrochanteric fracture)，美國 FDA 再次審閱雙磷酸鹽類藥品之相關資訊後，認為依據現有資料，無法確認該類藥品會導致轉子骨下骨折，目前美國 FDA 正與 American Society of Bone and Mineral Research Subtrochanteric Femoral Fracture Task Force 等學會合作，進一步蒐集相關資料後進行評估。同時提醒正在服用該類藥品之病人切勿自行停藥，倘若服藥期間出現任何不良反應，應盡快回診開立處方之醫師。
99/03/18	食品藥物管理局提醒：使用抗凝血藥品 clopidogrel 應謹慎評估病患肝臟酵素 CYP2C19 之代謝活性	美國 FDA 近期發布抗凝血藥品 clopidogrel 之用藥資訊，要求抗凝血藥品 clopidogrel 之仿單，應以加框警語（Boxed Warning），說明該藥品使用於肝臟酵素 CYP2C19 代謝活性較低之病患，其藥品療效會降低，並建議醫療人員考慮使用其他抗凝血藥品或調整劑量。
99/03/23	食品藥物管理局提醒醫師：檢測發現葛蘭素史克大藥廠產製之輪狀病毒疫苗存在第一型豬環狀病毒去氧核糖核酸（PCV-1 DNA）	美國近期發布葛蘭素史克大藥廠（GSK）產製之人類輪狀病毒疫苗 Rotarix 之安全資訊，發現該疫苗中含有第一型豬環狀病毒去氧核糖核酸（PCV-1 DNA）。PCV-1 經常發現於豬肉製品中。依據現有資料無法證實 PCV-1 對於人類有致病風險，但建議暫停使用該輪狀病毒疫苗，同時要求 GSK 應儘速釐清該病毒對於人的風險。世界衛生組織對此發現未做任何建議，但提醒醫師應審慎評估接種輪狀病毒疫苗的風險效益。歐盟醫藥局（EMA）認為 PCV-1 經常存在肉品中，對於人類和動物，並無已知致病風險，但要求藥廠需儘速提供進一步資料。
99/03/29	食品藥物管理局提醒使用抗生素 Moxifloxacin 可能產生之不良反應	近日加拿大衛生署（Health Canada）發布抗生素 Moxifloxacin 之用藥資訊，提醒醫療人員及民眾，使用該藥品須注意可能產生罕見之嚴重肝臟傷害不良反應。
99/03/29	食品藥物管理局提醒：紅血球生成素（Erythropoeisis Stimulating Agent）之用藥安	依據外電近日報導，高劑量使用紅血球生成素 Erythropoeisis Stimulating Agent (ESA)治療病人，可能加重心臟和腎臟方面風險，尤其是患有慢性腎

	全資訊	臟疾病者。
99/03/29	食品藥物管理局提醒：使用高劑量降膽固醇藥品 simvastatin 宜小心肌肉疼痛之不良反應	美國 FDA 近期回顧降膽固醇用藥 Zocor（藥品成分：Simvastatin）之臨床試驗（臨床試驗名稱 SEARCH，the Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine trial）及其他藥品安全資訊，初步發現每日服用該藥品核准之最高劑量 80 毫克，與服用該成分藥品較低劑量或其他 statin 類藥品相比較，會增加肌肉損傷（例如：肌肉疼痛、橫紋肌溶解等）之風險。美國 FDA 正彙整該成分藥品之其他臨床試驗資料、觀察性研究、和藥品不良反應通報資料，以進一步了解高劑量使用 simvastatin 成分藥品和肌肉損傷之間的關係。同時提醒醫療人員，服用 simvastatin 與 statin 類藥品一樣，都會引起肌病的不良反應，包括罕見的橫紋肌溶解，尤其每日服用高劑量 simvastatin 成分藥品，又併用某些特定藥品，會增加其風險。FDA 也提醒目前正在服用降低膽固醇藥品之病患，倘若病患對於服用藥品有任何疑慮，應洽詢開立處方之醫師，不應擅自停藥。

詳細內容，請自行至本院 MOSS 藥局網站右側的”衛生署公告藥品警訊”專區查詢：
http://moss/SiteDirectory/5110/default.aspx

肆、專題

藥物引起的血小板低下症（Drug-induced Thrombocytopenia, DIT）

陳俐君 藥師

一、血小板低下症（Thrombocytopenia）

血小板由骨髓的巨核細胞（megakaryocyte）細胞質剝落而成，不具細胞核，在血液中循環，遇到傷口部位產生聚集，負責血液凝固與血管壁修補的工作。一般血小板的壽命是 7-10 天，正常的血小板數值在 150－450 x $10^3/\mu L$ 之間，低於 100 x $10^3/\mu L$ 算是血小板低下，但在臨床上還不會有明顯的症狀，低於 50 x $10^3/\mu L$ 開始有自發性的出血，病患可能容易因輕微的碰撞，肢體或皮膚出現瘀青、瘀斑、小片點狀出血等不尋常的症狀，但較嚴重或威脅生命的出血通常在血小板低於 10 x $10^3/\mu L$ 以下才發生。

造成血小板低下的原因可分為：1.製造減少，例如：骨髓造血功能不正常。2.耗損或破壞增加，例如：自體免疫疾病或瀰漫性血管內凝血。3.血小板不正常分佈或堆積，例如：脾臟腫大。4.體液稀釋引起，例如：大量輸血[1]。

不論病因為何，血小板低下症的臨床症狀相似，病患可能抱怨不明原因的瘀青、鼻血、牙齦出血，住院病患可能在各種導管插管部位滲血，較致命的是腸胃道或顱內出血。

二、藥物引起的血小板低下症

DIT 是藥物不良反應的一種[2]，盛行率在急重症病患有研究顯示可高達 25%，可能與加護病房的用藥品項多、病患本身具有多重危險因子有關，但常常不容易直接證明藥物引起血小板減少[3]。首先，必須排除其他諸多可能的病因；其次，考慮藥物使用與血小板下降的時間順序因果關係，下降的速率與嚴重度，病患是否有定期監測全血球計數（complete blood count, CBC）數值，所懷疑藥物的作用機轉與文獻回顧是否有足夠證據解釋。

藥物引起血小板數目降低的機轉可分為三類：

1. 骨髓抑制（bone marrow suppression）減少血小板生成：最常見，也最能被預測的一類，具有細胞毒性的抗腫瘤藥物因為影響幹細胞生長，會同時使各種血球製造減少，包括：紅血球、白血球與血小板。有些藥物則選擇性地只抑制巨核細胞，例如：thiazide 類利尿劑或長期飲酒都會減少血小板製造。
2. 引起血小板聚集（platelet aggregation）：使用許久的抗凝血藥 heparin 在臨床上的適應症用於治療及預防血栓性栓塞症，而 heparin 引起的血小板減少症（heparin-induced thrombocytopenia, HIT）是已經確知的常見藥物不良反應。傳統的 unfractionated heparin（UFH）用在女性病人預防外科術後血栓時，有較高危險發生這種不良反應，有研究指出使用超過 5 天時高達 1%-5%病患發生血小板減少症。這些病患體內產生一種針對 heparin 與 platelet factor 4（PF4）複合物之抗體，結合後可活化體內的血小板，使血小板彼此產生凝聚，之後與其他被活化的內皮細胞、單核球等，集合形成血栓(thrombosis)。因為血小板大量被耗用，臨床平均檢驗值降到 60 x $10^3/\mu L$ 左右，嚴重程度與藥物劑量有關（dose-dependent），通常在用藥後 5-10 天開始。這類型的血小板減少症不常造成出血，反而以動、靜脈堵塞的臨床表徵出現，嚴重時可能危及生命或造成永久的後遺症。臨床上一種 4T's 的評量表可幫助 HIT 的診斷[4]。

Heparin 引起血小板減少的 4T's 的評量表

分數 (每一個 T 評估的得分由 0～2 分)			
4 個 T's	2	1	0
血小板減少（Thrombocytopenia）	血小板減少原來的 50%或降至 20–100 x $10^3/\mu L$	血小板減少原來的 30-50%或降至 10–19 x $10^3/\mu L$	血小板減少原來的 30%或降至<10 x $10^3/\mu L$
血小板開始減少的時間（Timing）	開始使用 heparin 5-10 天	開始使用 heparin >10 天	開始使用 heparin <5 天
出現血栓（Thrombosis）	證實有新的血栓、注射部位皮膚壞死或 IV bolus 後出現無防禦性過敏反應	原有的血栓增加或再發，注射部位皮膚紅斑或疑似出現血栓	無
其他原因（oTher cause）	無法明確解釋血小板降低的原因	可能有其他血小板降低的原因	有其他確定可引起血小板降低的原因
總分 6~8 分：高度可能　4~5 分：中度可能　0~3 分：可能性低			

3. 免疫媒介的（immune-mediated）血小板破壞：相對於上述兩類，發生率較低。本類藥物與體內的特定分子結合，形成一種新的抗原，引發抗體產生，使體內的免疫系統攻擊血小板。這類反應通常在第二次使用藥時發生，血小板在用藥之後快速下降，並且血小板的體內存活時間較短。

藥物引起之血小板減少症臨床症狀與檢驗值比較

分類	反應型態	起始時間	骨髓生檢	平均血小板容積	血小板存活時間	恢復狀況
骨髓抑制	可預測、藥物劑量相關	數週、數月，化療藥的 nadir 出現時間	巨核細胞正常或減少	正常	正常	通常在 4 週內
血小板聚集	特異型、藥物劑量相關	隨時可能	巨核細胞正常或增加	增加	減少	數天至數週
免疫媒介	特異型	隨時可能	巨核細胞正常或增加	增加	減少	藥物半衰期相關

數百種以上的藥物曾被報告懷疑與 DIT 有關，但大部分不良反應案例的因果關係都顯得薄弱，病患常常同時併用了多種藥物，並且還患有其他可產生相似症狀的疾病，有時臨床醫師需要藉由文獻資料評估藥物的風險。George 等學者在 1998 年開始，系統性地回顧並分析曾經發表在英文期刊上的 DIT 案例，希望建立一份可疑藥物的名單，並發展出評量 DIT 實證等級之方法（表三）[5]，目前建置在位於奧克拉荷馬大學健康科學中心的網站上（http://www.ouhsc.edu/platelets/），供有興趣的研究者免費查閱[6]。

藥物引起之血小板減少症案例評估的實證分級

標準或實證等級	敘述
標準	
1	(1)可疑藥物使用於血小板減少前，並且(2)停藥後，血小板完全回復並維持正常值。
2	(1)血小板減少前只使用了可疑藥物，或(2)其他併用的藥物於可疑藥物停用後繼續使用，血小板維持正常數值。
3	其他引起血小板減少的原因已經排除。
4	再度投予可疑藥物時，血小板再度降低。
實證等級	
I	確定：符合標準 1、2、3、4。
II	很可能：符合標準 1、2、3。
III	可能：符合標準 1。
IV	存疑：標準 1 不符合。

可能造成 DIT 的藥物除先前提到的 heparin 之外，quinine、quinidine、penicillin、磺胺藥、NSAIDs、抗癲癇藥物與一些其他抗生素、抗病毒藥物都有確定的案例報告。

新的一類藥物 GP IIb/IIIa 抑制劑(例如：tirofiban, eptifibatide, abciximab)因為與 GP IIb/IIIa 結合後呈現出新的抗體結合位置，其引起的血小板降低可能在第一次用藥的 24 小時以內快速發生。

三、懷疑藥物引起血小板減少症之處理原則

當懷疑血小板低下症是藥物引起時，基本的處理原則是盡快確認致病藥物並立即移除。應該採取的行動包括：

1. 進行凝血功能或藥物抗體的檢測，檢視病患用藥史，並比對藥物不良反應相關文獻，挑出可能性較高的藥物。應詢問病患是否曾接受化療，是否服用健康食品或非處方藥品，過去是否曾經發生類似症狀。
2. 停止使用可疑藥物並給予適當替代藥物：不能停止的藥物治療必須以不同結構、類別的藥物取代。若懷疑是 HIT，應停止正在使用的 warfarin 並給予 vitamin K 10mg IV infusion 30 分鐘以拮抗其藥效。
3. 輸注血小板：該給病患輸注血小板的臨界數值目前尚未有明確的答案，一般建議化學治療引起的血小板降低，數值在$< 20 \times 10^3/\mu L$ 或是臨床已經出現相關凝血功能不全的症狀時可適時給予。免疫反應引起的血小板降低，必要時亦可以輸注血小板控制出血危險，但若致病藥物為 heparin，則禁止給予血小板，以免增加血栓產生。
4. 藥物治療：
   (1)類固醇可用於治療特異性血小板減少性紫斑症(idiopathic thrombocytopenia purpura)，但卻對 DIT 的治療無益處，但因為藥物特異之血小板的抗體（drug-specific platelet antibody）檢測費時較久，臨床症狀嚴重的病患可暫時先開始使用類固醇（注射 methylprednisolone 1mg/kg q8h 或口服 prednisolone 1mg/kg/day）直到確定診斷。
   (2)促進血小板增生的藥物：interleukin-11（oprelvekin）與血小板生成素（thrombopoietin, TPO）可以用於化療藥物引起的骨髓抑制引起的血小板減少。

(3)HIT 的治療藥物：不論 HIT 發現時病患是否已經出現血栓，當停止使用 heparin 時，最好另外給予一種非 heparin 抗凝血藥物，因為有 1/2 至 1/3 病患之後仍然會陸續出現血栓症狀。目前已經核准用於 HIT 的藥物有三種：lepirudin、danaparoid、argatroban。Lepirudin 與 argatroban 為直接的凝血酶抑制劑（direct thrombin inhibitors, DTIs），danaparoid 是一種低分子量的 heparinoid，與 heparin 化學結構不同，主要催化第十凝血因子的去活化作用。

藥物引起血小板降低時，大部分病患只出現皮膚瘀青、黏膜部位容易出血等輕微症狀，若早期發現並立即停用該藥物，一般會自行恢復，不會造成更嚴重的問題[7]。部分較常與這種藥物不良反應相關的藥品，如化療藥物、heparin、GP IIb/IIIa 抑制劑、quinine、quinidine、磺胺藥等等，使用前與使用期間應密切注意病患臨床症狀並定期監測血小板數值。

四、參考資料：

1. 曾光毅，曾嵩智。血小板減少症，2008，基層醫學 23 卷 4 期，第 90-96 頁。
2. Visentin GP & Liu CY, Drug-Induced Thrombocytopenia. Hematol Oncol Clin N Am 2007; 21: 685-696.
3. Wazny LD & Ariano RE, Evaluation and Management of Drug-Induced Thrombocytopenia in the Acutely Ill Patient. Pharmacotherapy 2000; 20(3): 292–307.
4. Warkentin TE, Heparin-Induced Thrombocytopenia. Hematol Oncol Clin N Am 2007; 21: 589-607.
5. George JN et al, Drug-Induced Thrombocytopenia: A Systematic Review of Published Case Reports. Ann Intern Med. 1998; 129: 886-890.
6. University of Oklahoma Health Sciences Center. George JN et al, Platelets on the Web, http://www.ouhsc.edu/platelets/ (accessed 2010 Mar 30)
7. Aster RH & Bougie DW, Drug-Induced Immune Thrombocytopenia. N Engl J Med 2007; 357: 580-587.

伍、新進藥品介紹

Imigran FDT 50mg (英明格速溶錠)

一、成分含量

Imigran FDT 每錠含 sumatriptan 鹼基 50mg（形式為 succinate 鹽）。

二、適應症

有先兆或無先兆偏頭痛發作之急性緩解。本藥僅適用於有明確診斷之偏頭痛。

三、作用機制

Sumatriptan屬於選擇性5-hydroxy-triptamine (5-HT1D)接受體之促進劑，可藉由抑制三叉神經血管的反射作用，減少神經血管的發炎反應及疼痛的傳導，並可選擇性的對頸動脈循環造成收縮，減少發炎物質的滲出。

四、藥物動力學特性

Sumatriptan 主要由肝臟代謝，腎臟排泄(約占57%)；生體可用率約14%，會分泌至乳汁，所以服藥期間不建議哺乳。其作用開始時間(onset)約1~2小時，作用可持續約4小時，半衰期為2小時。

五、用法用量

本藥不宜作預防性使用。

一般成人口服建議劑量為一顆 50mg，有些病人可能需要 100mg。如果病人對第一次的劑量沒有反應，對同一次的發作，不應給予第二劑；但對下一次的發作，則也許可以給藥。若病人對第一劑有反應，則症狀再出現時，可在 24 小時內給予追加劑量，但在 24 小時間隔內不宜超過 300mg。

兒童之安全性和有效性尚未建立。

六、健保規定

健保限制需符合下列規定，才可依健保給付sumatriptan之治療：

1. 限符合國際頭痛協會 (International Headache Society) 一九八八年訂定的「偏頭痛」診斷標準者：
   (1) 至少有五次能符合(2)至(4)項的發作。
   (2) 頭痛發作持續四至七十二小時。
   (3) 頭痛至少具下列二項特徵：
      Ⅰ 單側
      Ⅱ 搏動性
      Ⅲ 程度中等或重度(日常生活受限制甚或禁絕)
      Ⅳ 上下樓梯或類似之日常活動會使頭痛加劇
   (4) 當頭痛發作時至少有下列一情形：
      Ⅰ 噁心或嘔吐
      Ⅱ 畏光及怕吵
2. 偏頭痛之發作嚴重影響日常生活 (無法工作或作家事或上課) 者。（97/ 9/ 1）
3. 經使用其他藥物無效者。
4. 每月限用四次，且Sumatriptan succinate口服劑型藥品每次用量不超過100 mg，**每月不超過400 mg。**
5. 不得同時處方含有ergotamine 製劑或其衍生物類藥物。
6. 不得作為預防性使用。
7. 不得使用於曾患有心肌梗塞、缺血性心臟病、Prinzmetal氏狹心症、冠狀血管痙攣者及高血壓未受控制的患者。

七、副作用

Sumatriptan 的副作用大部份屬於輕微及短暫的反應，但在有心血管疾病的患者，仍應特別注意。其中以造成頭、頸、胸、四肢有熱及麻刺感最常見。其他如

1.心血管方面：有冠狀動脈疾病患者易產生血管痙攣現象、心律不整。
2.神經系統：暈眩、無力感、疲倦、胸頸部有壓迫感。
3.胃腸道方面：味覺改變(13-25%)、噁心、嘔吐。

八、交互作用

1.與SSRIs (如fluoxetine、paroxetine、sertraline)或venlafaxine 併用，會加強serotonergic反應，而產生虛弱、反射過強(hyperreflexia)、共濟不能(incoordination)等不良反應，所以不建議併用。
2.與MAOI (如moclobemide)併用，因會抑制單胺氧化 (monoamine oxidase)、增加神經及週邊系統serotonin 之濃度，而造成「Serotonin syndrome」，如：意識紊亂、震顫、出汗、血壓升高等，所以禁忌併用。建議須在MAOI 停藥兩週以上，才可服用sumatriptan。
3.與麥角鹼類製劑(如ergotamine)併用，會加強血管收縮作用，所以禁忌併用；若須服用，建議至少間隔24小時以上。

陸、藥物諮詢 Q & A

Q：黃體素的差異?

A：1. 最早用於避孕藥的合成黃體素為: Norethindrone、norethindrone acetate、ethynodiol diacetate

2. 1970 年代發展出第二代黃體素活性較強的 levonorgestrel，用較低的劑量便可以有避孕效果。
3. 1990 年代又發展出更新的第三代黃體素 desogestrel、gestodene、norgestimate 等，主要的特點為減低雄性素活性。
4. Drospirenone 為 spironolactone 的衍生物，是最新發展出來的黃體素。Drospirenone 除有黃體素之活性外，還有拮抗礦物質皮質素的作用，可減少體內水份堆積、減輕體重，對血壓也有好處；它還有拮抗雄性素的作用，對痤瘡、多毛症也有治療效果。

避孕藥中的雌激素可引起高密度脂蛋白膽固醇增加，低密度脂蛋白膽固醇降低，此種血脂肪變化理論上對心臟血管有保護作用。新型黃體素具較強的黃體素活性，只要較低劑量就可達避孕效果；而其具較低的雄性素活性，可望減少因雄性素活性所造成的副作用例如痤瘡、多毛症、體重增加、焦慮、碳水化合物代謝改變等，並對血脂肪有較好的改變。例如 desogestrel 可減低低密度脂蛋白膽固醇達 15%，而高密度脂蛋白膽固醇則會增加；levonorgestrel、norethindrone 則無此作用。

	黃體素之相對活性	雄性素活性	對抗雄性素之活性
Progesterone	1	-	+/-
Medroxyprogesterone	4	+	-
Cyproterone acetate	4	-	+++
Norethisterone	4	+	-
Levonorgestrel	6	++	-
Desogestrel	8	+	-
Gestodene	9	+	-
Norgestimate	4	+	-
Drospirenone	4	-	+

本院目前所有的黃體素：

Progesterone（Progeffik 100 mg/tab；Progesterone 50 mg/amp；Crinone 8% x 1.125 g/tub）：適用於黃體素的不足，如：月經前的綜合病徵、良性乳腺病、因異常排卵或停止排卵引起之不規則月經週期、停經期前、停經期、因異常排卵引起之內泌素不孕症。

Medroxyprogesterone（Provera 5 mg/tab）：續發性停經，或由於纖維肌瘤或子宮癌產生的荷爾蒙失調子宮異常出血。

Norethisterone（Primolut-Nor 5 mg/tab）：須黃體荷爾蒙治療之婦科疾患，機能不全性出血、原發性和繼發性無月經、經前症狀、乳腺病、調整月經時間、子宮內膜異位。

本院目前含有黃體素的口服避孕藥：

Cyproterone Acetate & Ethinylestradiol（Diane 2 mg/0.35 mg x 21’s）
Desogestrel & Ethinylestradiol（Mercilon 0.15 mg/0.02 mg x 21’s）
Drospirenone & Ethinyl estradiol（YAZ 3 mg/0.02 mg x 24’s；Yasmin 3 mg/0.03 mg x 21’s）

本院目前含有黃體素的更年期賀爾蒙補充劑：

Medroxyprogesterone & Conjugated estrogens（Premelle Lite 1.5 mg/0.3 mg x 28’s）
Medroxyprogesterone & Estradiol valerate（Synseq；Venina 2.5 mg/1 mg x 28’s）
Drospirenone & Estradiol hemihydrate（Angeliq 2 mg/1 mg x 28’s）

本期結束