



國泰藥訊

發行人：陳楷模

總編輯：林惜燕

主編：林逸珍

本期要目

1. 類風濕性關節炎藥物治療的新進展
2. 癌症病人嗜中性白血球減少合併發燒之處理
-口服抗生素之可能性
3. 骨質疏鬆症藥物選擇之風險與效益評估
4. 藥品公告事項

中華民國八十一年七月一日創刊

類風濕性關節炎藥物治療的新進展

住院調劑組 黃如君藥師

一、類風濕性關節炎簡介

類風濕性關節炎是一種慢性多發性關節炎，有時候也會影響到其他的器官與組織。確切的致病原因及機轉目前尚未完全清楚，一般認為和遺傳基因及環境因素有關。此病的盛行率約為 0.8%，女性患有該病的機率約高出男性三到五倍，發病年齡主要在三十~五十歲之間。類風濕性關節炎病人常因骨骼及軟組織受破壞而變形導致關節漸進性功能喪失，甚而影

響患者的存活時間。其治療的基本目標在於減輕疼痛、減少發炎、防止骨骼、軟骨及軟組織受破壞，維持關節的正常功能，使病人日常活動不受影響。類風濕性關節炎常引起關節外的症狀，治療時應視為一種全身性的疾病，一般治療包括復健、藥物治療、外科手術治療。

二、傳統藥物治療

在藥物治療方面，傳統上是採用「金字塔」形狀的保守治療方式。首先使用阿斯匹靈、一

般止痛藥或非類固醇抗發炎藥 (NSAID) 來減輕關節的腫脹與疼痛,這些藥物雖然能快速減輕臨床症狀,卻無法有效阻止疾病病程的進展。第二線用藥是糖皮質類固醇 (glucocorticoid),研究顯示低劑量的糖皮質類固醇(每天小於 7.5 毫克)可以有效減輕關節的腫脹與疼痛,並且減緩骨質侵蝕(bone erosion)。在上述藥物無法控制住類風濕性關節炎患者的病情後,改用疾病修飾抗風濕藥物 (disease modifying anit-rheumatic drugs, DMARDs),這些藥物包含 methotrexate、sulfasalazine、cyclosporine、hydroxychloroquine、D-penicillamine、gold sodium thiomalate (金製劑),大多數的 DMARDs 均能減緩類風濕性關節炎的進展,並預防關節出現額外的惡化情形,但 DMARDs 的作用緩慢,得花上一到六個月才能發揮效力。以這些傳統的藥物治療,長期的追蹤研究顯示,只有少數病人的病情會進入完全緩解,又因為藥物的副作用或療效欠佳而終止治療,少於 20%的病人能夠持續服用這些藥達五年之久。

1990年,McCarty醫師在風濕雜誌中發表"顛倒金字塔,將金字塔留給埃及人"一文,造成廣大迴響。其主要思維邏輯即類風濕性關節炎的破壞以初期為劇,若循序而進,將錯失治療的黃金時間,一旦發現患者關節炎來勢甚洶,即先下猛藥。而此治療理論又稱為下階梯療法(Step-down bridge therapy),一開始除第一線的非類固醇抗發炎藥物外,可再加上低劑量(小於10毫克)類固醇,且併用其他疾病修飾抗風濕藥物。類固醇使用以不超過兩個月為原則,而此時疾病修飾抗風濕藥物的作用也多開始展現,如此為之,待病情穩定後再逐次減藥。

理想的治療類風濕性關節炎藥物應該具備以下特性:藥效快、藥力強、副作用少、治療效果能持久、長期使用後能夠抑制軟骨和硬骨的侵蝕以避免關節變形。近年來由於分子生物學、遺傳學、和免疫學的高度進展,其所提供的背景知識和先進技術,讓我們對參與類風濕性關節炎的各種細胞亞群和它們所分泌的各

種激素有更進一步的瞭解。傳統的治療類風濕性關節炎藥物,對促進發炎激素的抑制並不具特异性,長期使用可能增加細菌或病毒感染機會,並且有主要身體器官的毒性,目前藉由生物科技的方法,科學家已經研發出許多生物製劑,這些抗細胞激素的生物製劑其抑制作用具有高度特异性,只會針對某種特定激素發生作用,不會影響免疫細胞的大部分功能。

三、抑制細胞激素治療法 (Anticytokine Therapy)

風濕性關節炎病人的關節滑膜囊裡充滿了過多的淋巴球、滑膜囊細胞與纖維細胞,這些細胞會分泌各種細胞激素(cytokine)。細胞激素可分為兩類,其一為促進發炎激素(proinflammatory cytokines),以 IL-1(interleukin 1)、TNF α (tumor necrosis factor α) 為最重要;另一類為減少發炎的激素(anti-inflammatory cytokine),以 IL-4(interleukin 4)、IL-10(interleukin 10)為主要。類風濕性關節炎的病人是由於促進和抑制的發炎激素失去了平衡,且比較偏向促進發炎激素,這些激素會進一步刺激其他細胞分泌趨化激素(chemokine)和發炎介質,一連串反應後,便會造成關節發炎、軟骨和硬骨破壞。所以現在生物製劑對於類風濕性關節炎的治療方向以抑制促進發炎激素 TNF α 。

TNF α (tumor necrosis factor alpha) 腫瘤壞死因子是單核細胞的促進發炎細胞激素,可以誘導腫瘤細胞溶解(tumor lysis),亦可以誘導發炎中間媒介,如 NO 及 prostaglandins,腫瘤壞死因子在人體內除了造成關節發炎,還會導致發燒、厭食、休克、肝臟壞死、白蛋白製造減少等生物效應,引起病人全身倦怠、厭食、消瘦,因此任何藥物若能夠中和腫瘤壞死因子之作用,便能迅速抑制發炎過程的啟動與改善病人之各種臨床症狀,所以 TNF α 在類風濕性關節炎的致病佔有一個重要的角色。

現今的分子生物科技主要是將 TNF α 抑制劑分為二類:(1)混種性的抗腫瘤壞死因子之單

株抗體 (a chimeric anti-TNF monoclonal antibody), 稱為 Infliximab (商品名: Remicade); 及

(2) 可溶性腫瘤壞死因子接受器 (P⁷⁵) 與免疫球蛋白 Fc 部位的融合物 (sTNF α -receptor:Fc), 稱為 Etanercept (商品名: Enbrel)。Etanercept 是經重組的雙分子蛋白質 (recombinant dimer protein), 較一般自然的 sTNFR 有較高的 TNF 結合率、較長的半衰期 (約 4 天) 及較高的腫瘤壞死因子抑制效能 (potent)。Infliximab 與 Etanercept 都是鍵結在腫瘤壞死因子上, 繼而阻斷細胞激素所引起的發炎反應, 但二者的給藥途徑不同。Infliximab 每 4-8 週靜脈注射 (IV) 3-10mg/kg, 依 Elliott et al, 1994 年做的有 73 個病人的實驗計劃中顯示, 單次靜脈注射 Infliximab 可快速減輕關節紅腫的程度, 並降低血清中的 C-reactive protein, 此外注射 Infliximab 可能會使血清中出現抗 DNA 抗體, 但是病人不會得到紅斑性狼瘡 (SLE)。Etanercept 每星期兩次在大腿、腹部或上手臂皮下注射 25mg, 就二個大型實驗計劃指出 (Moreland et al, 1997, 1999) Etanercept 25mg 可以明顯的改善關節紅腫的情況, 且使用 Etanercept 有很好的耐受性 (tolerated well), 只有少數的病人會在注射的部位有小的過敏反應出現。如果病人有急性或慢性的感染發生, 不論是使用 Infliximab 或是 Etanercept 都需要立即停藥, 以防造成更嚴重的感染甚至敗血症。

比起傳統的疾病修飾抗風濕藥物, 抗腫瘤壞死因子 (Anti-TNF α) 的藥效快、藥力強; 傳統的疾病修飾抗風濕藥物約需 4-6 週才會出現效果, 但抗腫瘤壞死因子在 1-2 週後便能達到改善之效果。在急性發作時, 一般都使用類固醇來緩解關節紅腫, 現在可以用抗腫瘤壞死因子的藥物取代, 且不會抑制免疫球蛋白的製造、白血球與 T-淋巴球之功能, 所以降低類風濕性關節炎病人因服藥引起的病菌感染機會, 但是藥價昂貴, 一年藥費高達 12,000 美元。

抗腫瘤壞死因子藥物單獨使用藥效快、藥力強、副作用少、治療效果持久, 長期使用能抑

制軟骨和硬骨的破壞, 避免關節變形, 但是一旦停藥, 藥效會迅速消失, 造成病情再度復發與惡化, 所以現在都趨向於合併療法, 將抗腫瘤壞死因子藥物與傳統疾病修飾抗風濕藥物一起合用, 以達到最大的治療效果與最少的副作用。目前常見合併療法是將抗腫瘤壞死因子藥物與低劑量的 methotrexate 併用。

四、結論

類風濕性關節炎的病情發展是不可逆的, 所以對於類風濕性關節炎病人而言, 並無法以藥物的方式根治, 只可以就症狀來加以緩解, 並減緩病情的發展。一般類風濕性關節炎病人是以止痛劑及非類固醇抗發炎藥來緩解症狀, 如果控制不理想, 再以類固醇與疾病修飾抗風濕藥物來減緩關節滑膜炎的惡化, methotrexate、Sulfasalazine... 等藥物可以單獨治療, 當單一療法的效果不理想時, 可以將疾病修飾抗風濕藥物合併治療類風濕性關節炎, 如果以上的藥物都無效時, 抗腫瘤壞死因子的生物製劑才會被考慮用上。Infliximab 與 Etanercept 不同的結構、不同的作用機轉及不同的藥品動力學, 它們在治療類風濕關節炎卻有明顯改善或減緩病情發展的相似性, 雖然它的價格較一般傳統的治療類風濕性關節炎藥品昂貴許多, 但是抗腫瘤壞死因子藥物的發展, 對類風濕性關節炎病人而言, 無疑是一大福音。

參考資料

1. Fleischmann R, Iqbal I, Nandeshwar P, Quiceno A. Safety and Efficacy of Disease-Modifying Anti-Rheumatic Agents: focus on the benefit and risk of etanercept. *Drug safety* 2002;25(3):173-197
2. Claussen et al. Remicade (Infliximab). *Gastroenterol Nurs* 1998;21(6):256-259
3. Nisha J, Nancy E. Osteoarthritis: Current Concepts in Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2000, May 1;65(5):841-848

4. Robert W. A New Century of Antirheumatic Therapy. *Am J Med Sci* 2002 Apr;323(4):169-170
5. Alexandros A. Newer Immunosuppressive Drugs: Their Potential Role in Rheumatoid Arthritis Therapy. *Drugs* 2002;62(6):891-907
6. David LS. Advances in the medical management of rheumatoid arthritis. *Hosp Med* 2002 May;63(5):294-297

癌症病人嗜中性白血球減少合併發燒之處理 —口服抗生素之可能性

化療組 蔡蕙君藥師

前言

癌症病人嗜中性白血球減少 (neutropenia) 時，其感染的危險性大增，當病人同時又發燒時，至少有一半以上是有感染的。因為這些病人感染的進展很快，早期細菌感染之症狀也不明確，因此一旦有發燒或其他感染的症狀時，應立即使用經驗性抗生素療法。一般是使用靜脈注射 (IV) 抗生素，但近來有人開始研究，在低危險性的病人身上使用口服抗生素，甚至在門診使用，研究結果也顯示其效果和 IV 的抗生素類似。

一. 引起感染的因素

感染一直是引起癌症病人死亡的主要原因，有很多因素使其容易感染，包括：嗜中性白血球減少、免疫力缺乏、天然保護屏障改變、脾臟切除、手術、放射線治療、化療、使用廣效型抗生素、侵入性的治療程序等。

二. 可能引起感染的微生物

在發燒、嗜中性白血球減少的癌症病人身上，感染的微生物中約有 85%~90% 是細菌，而大約 80% 引起感染的微生物是來自身體內的菌種，像是來自皮膚、呼吸道、腸胃道、生殖泌尿道。近年來，在這些癌症病人上，因 G(-) 菌血症造成發燒的比例已經降低很多，現在微生物學上報告的感染，有 60~70% 是 G(+) 微生物造成的，G(-)

微生物引起的感染已由 71% 降為 31%，其中 enterobacteriaceae、pseudomonas aeruginosa、E. coli、klebsiella 是最常見的 G(-) 細菌；而最常見的 G(+) 細菌有 coagulase-negative staphylococci、staphylococcus aureus、viridans streptococci、pneumococci、enterococci 和 corynebacteria。其中 coagulase-negative staphylococci、enterococci 和 corynebacteria 的感染進展是比較緩慢的，當病人接受了廣效型抗生素，則一些特殊治療延遲 24~48 小時是可以的。事實上，很多病人發燒時，並無臨床或微生物學上確認的感染，這些病人被歸為不明原因的發燒，其復原情況則和白血球減少的時間長短有關。

最主要感染的地方通常包括：化療引起的黏膜破壞、表皮被侵入破壞，如插管。最主要感染的症狀即是發燒，而其他一般常見的症狀像是紅、腫、膿等，在這些病人身上可能是看不到的。

三. 感染的危險因子

在一些研究中有歸納出一些危險因子，可做為區分病人發生併發症或感染的危險性的參考 [表一]：

- 嗜中性白血球減少的程度和時間長短：
當絕對嗜中性球計數 (ANC) < 1000 cells/mm³ 時，感染的危險性增加；ANC < 100 cells/mm³ 比 ANC < 500

cells/mm³ 的病人更易感染。而 ANC < 500 cells/mm³ 超過 10 天，也是感染的主要危險因子，白血球減少在 7 天內恢復的病人，則有較好的預後。但目前並無研究建立出一個模式，可預測其程度或時間長短。

2. 顯著的 comorbidity：

有低血壓，呼吸衰竭，心臟異常節律或心衰竭，心智狀態改變，局部神經不正常，出血，嚴重腹痛，血液問題（如：DIC、血小板減少），嚴重感染等情況者，均屬高危險性。

3. 癌症的狀態及類型：

控制不佳的癌症有較高的危險性受到感染，例如：復發的白血病比已緩解的白血病，受感染的危險性要高；血液惡性腫瘤因其白血球減少的程度較大、期間較久，而且本身即有骨髓抑制作用，因此也比較容易受感染。

4. 感染表徵：

在白血球減少期間，有明確細菌培養報告的病人，比起不明原因發燒的病人，死亡率和 morbidity 都比較高。此外，感染的地方和微生物種類也會影響其危險性，G (+) 菌種如 coagulase-negative staphylococci 比大部份 G (-) 有較緩慢的病程。

5. 骨髓恢復的情況：

有二個兒童研究指出：AM₀C (absolute monocyte count) > 0.1×10⁹ / L 產生菌血症的危險性比較小，AM₀C < 0.1×10⁹ / L 較大。

6. 發燒的程度：

研究指出發高燒的病人產生菌血症的比例較高。

四. 發燒時的處置 (圖 1-3)

對於嗜中性白血球減少、發燒的癌症病人，先評估其危險性，若屬高危險性，一般建議應立即使用高劑量、廣效型 IV 抗生素。

在選擇抗生素時，有下列三種方式：

1. 單一藥物療法：

研究顯示使用單一藥物和合併數種藥物的效果類似，單一藥物療法可降低藥物毒性，但對嗜中性白血球過低或時間持續較久的病人，可能效果較差，也可能增加抗藥菌種及重覆感染的機率。常用的有第 3 或第 4 代 cephalosporin (ceftazidime、cefepime)、carbapenem (meropenem、imipenem-cilastatin)，除了 ceftazidime 外，其他三個對 viridans streptococci 和 pneumococci 效果都很好，但是這些藥通常對 MRSA、VRE 無效。此外，piperacillin-tazobactam 也可單獨使用，但其研究不如前者多。若單獨用 ceftazidime，可能會增加 G (-) 感染；用 imipenem 可能會增加 Clostridium difficile colitis 的發生率，且常發生噁心、嘔吐，並可能降低 seizure threshold。

2. 雙重藥物療法，不加 vancomycin：

包括併用 aminoglycoside (gentamicin、tobramycin、amikacin) 和 antipseudomonal penicillin (ticarcillin-clavulanate、piperacillin-tazobactam)，或 antipseudomonal cephalosporin 或 carbapenem，或是併用 quinolone 和 β-lactam，如 ciprofloxacin，加上 piperacillin-tazobactam。如此兩藥併用有加成效果，可同時對抗 G (+) 及 G (-) 細菌，但可能會有腎毒性、耳毒性、低血鉀以及黴菌重覆感染的問題。

3. vancomycin 加一或二種其他類抗生素：

加上 vancomycin 可對抗到對 β-lactam 無效的 G (+) 細菌，如 staphylococcus aureus、coagulase-negative staphylococci、streptococci viridans、enterococci 和 corynebacterium jeikeium。但是否要在一開始就加入 vancomycin 仍然有爭議，因為其腎毒性、價錢及 enterococci 抗藥菌種產生的問題；不過在某些情況下，一開始就應

考慮加上 vancomycin，如：插管引起的感染、化療引起的嚴重黏膜破壞、培養確定有 G (+) 細菌、低血壓或其他心血管問題。像有些使用持續性 or 高劑量的 cytosine arabinoside 的病人，因容易受 α -hemolytic streptococci 的感染，在使用抗生素治療時，應包括 vancomycin。如果開始使用後 72 小時仍無培養出細菌，則應停用 vancomycin。其他像 teicoplanin 有被研究做為 vancomycin 的另一選擇；linezolid、quinupristin-dalfopristin 也可用於 VRE，這些是否可用於治療這類發燒病人都需進一步研究。

一開始用抗生素治療，至少要使用 3-5 天才能去評估其效果。根據研究，病人退燒的平均時間，低危險性的病人約 2 天，高危險性的病人約 5-7 天。若病人在治療 3-5 天內退燒，並已知道感染源，則適當地調整抗生素，並繼續使用 7 天以上，一直用到培養確定無菌，病人也無症狀，而且最理想的是停藥前能 $ANC \geq 500 \text{ cells/mm}^3$ ；如果沒發現感染源，而病人一開始是屬於低危險性並使用 IV 抗生素，則可視臨床情況改使用口服抗生素，但對高危險性的病人則維持原先的 IV 抗生素治療。若在頭 3-5 天發燒仍然持續時，經重新評估後則依病人不同狀況，繼續原來的治療、改用其他抗生素或加上抗黴菌的藥。至於何時停用抗生素，最主要的決定因素視嗜中性白血球的情況而定：如果在治療 3 天後沒有發現感染，ANC 連續 2 天 $\geq 500 \text{ cells/mm}^3$ ，退燒超過 48 小時，即可停藥；如果病人已退燒，但嗜中性白血球仍低，則視病人情況決定，即使停藥也要小心監測。(圖 4)

五. 口服抗生素

口服抗生素一直不是治療的選擇，一直到 fluoroquinolone 的出現，像 ciprofloxacin、pefloxacin、ofloxacin 口服的身體可用率都很好，對 G (-) 的殺菌活性也很好。但單獨使

用 quinolones 時，對 G (+) 的活性就稍嫌不足，因此通常會併用另一種抗生素，如 β -lactam 或 macrolide，以增進對 G (+) 的活性。而新一代的 quinolones (levofloxacin、gatifloxacin)，比起 ciprofloxacin 和 ofloxacin 有更好的 G (+) 活性，現在也被考慮單獨用來治療發燒、嗜中性白血球減少的癌症病人。

雖然大部份癌症中心發現的感染源是 G (+) 細菌，但其中很多是 coagulase-negative staphylococci，這類細菌一般感染的進程較慢，對其治療可延至細菌培養確定後再決定，因此，是否要在一開始就加入對抗 G (+) 的藥物仍是有爭議的。

若病人屬於低危險性，則可在一開始選擇使用 IV 或口服抗生素，目前口服抗生素的建議是使用 fluoroquinolone 加 amoxicillin/clavulanate 或 clindamycin。但 quinolones 未被核准用於 <18 歲的病人，現有研究對兒童在使用 IV 抗生素 48 小時後，可改用口服 cefixime。

六. 門診口服抗生素治療

近來有研究指出，對於嗜中性白血球減少、發燒的癌症病人，如果評估其發生併發症的危險性很低時，可在門診使用口服抗生素，而其療效也和 IV 的差不多，不過其發生腹瀉、胃腸不適的比例較高。這種方式有不少好處，包括：口服就不需 IV 裝置、減少給藥的複雜性、不用住院、減少在院內感染、改善病人的生活品質、節省醫療費用等。

然而，不是所有病人都可接受口服治療，尤其是有嚴重黏膜炎、噁心或其他腸胃問題的病人；另外也要考慮到病人對口服治療的依從性。而且問題不一定是給藥的途徑，而是給予治療的地點、設施，若是在住院期間給口服抗生素，則可就近監測、持續重新評估治療的適當性；若是在門診及在家中使用，病人家中要有電話，住家不可太遠，要能立即獲得適當的臨床照護。

但要在門診用口服抗生素治療低危險性

的病人，仍有一些問題尚未解決：

1. 什麼是最可靠的危險性評估模式？哪一種口服抗生素或組合是最理想的選擇？
2. 在門診治療開始前，病人應住院觀察多久？
3. 病人住家離醫院的距離，多遠是可被接受的？
4. 在發燒、嗜中性白血球減少的期間，應多久追蹤病人一次？

七. 結論

對發燒、嗜中性白血球減少的癌症病人，應立刻使用抗生素治療，一般是住院、用 IV 型抗生素，雖然對這類病人採取門診、口服治療，對醫療財務上有很大的好處，也可改善生活品質，但不可否認的，這些病人的情況是比較危險的。因此，很多研究試圖要找出區分危險性的標準，讓醫師能夠選擇低危險性的病人。可是要注意的是，任何危險性評估模式都不是絕對安全的，最重要的還是要考慮到每個病人的臨床表現，做好適當的檢查及隨時做臨床再評估。

即使研究顯示口服抗生素在經驗性抗生素療法中的地位越來越重要，但仍無人知道要如何在門診用口服抗生素安全地治療這些病人，因此，目前照護的標準還是採用住院

經驗性療法。

參考文獻

1. Koh A, Pizzo PA. Empirical oral antibiotic therapy for low risk febrile cancer patients with neutropenia. *Cancer Investigation*. 2002 ; 20(3):420-33.
2. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clinical Infectious Diseases*. 2002 Mar 15 ; 34(6):730-51.
3. Barber FD. Management of fever in neutropenic patients with cancer. *Nursing Clinics of North America*. 2001 Dec ; 36(4):631-44.
4. Douglas N. Fish. Infections in immunocompromised patients. In: Joseph T. Dipiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, et al. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*, 5th ed, New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division, 2002 ; 2089~2099

表 1. High Risk and Low risk Criteria for Cancer Patients with Fever and Neutropenia

Low Risk	High Risk
Anticipated duration of neutropenia \leq 7days	Anticipated duration of neutropenia \geq 7days
Solid tumors, maintenance C/T for leukemia	Leukemia induction, bone marrow transplantation
Absence of comorbid medical conditions	Comorbid medical conditions including
	Hypotension
	Respiratory failure
	Cardiac arrhythmias or failure
	Altered mental status
	Focal neurologic abnormalities
	Hemorrhage
	Abdominal pain
	Severe dehydration

Fever of unknown origin	Hepatic dysfunction
Cancer in remission or controlled	Renal insufficiency
Adult age (> 16 years and < 65 years)	Pre-existing infection
Evidence of bone marrow recovery	Documented infection at time of presentation
Fever < 39°C	Uncontrolled cancer
	Pediatric age group
	Fever ≥ 39°C

參考：Koh A, Pizzo PA. Empirical oral antibiotic therapy for low risk febrile cancer patients with neutropenia. Cancer Investigation. 2002；20(3):420-33.

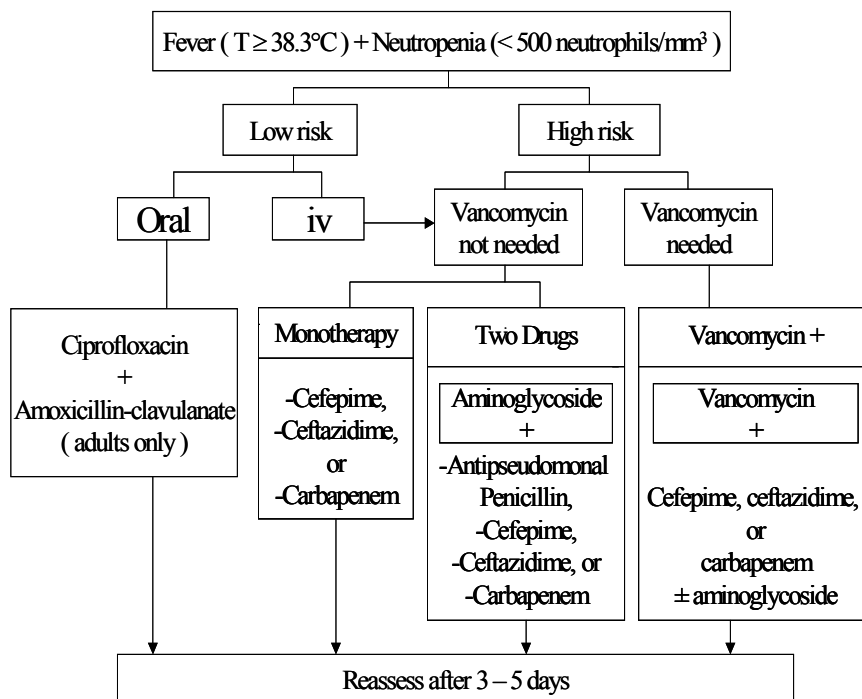


圖 1. 對發燒且嗜中性白血球減少病患的起始處置流程表

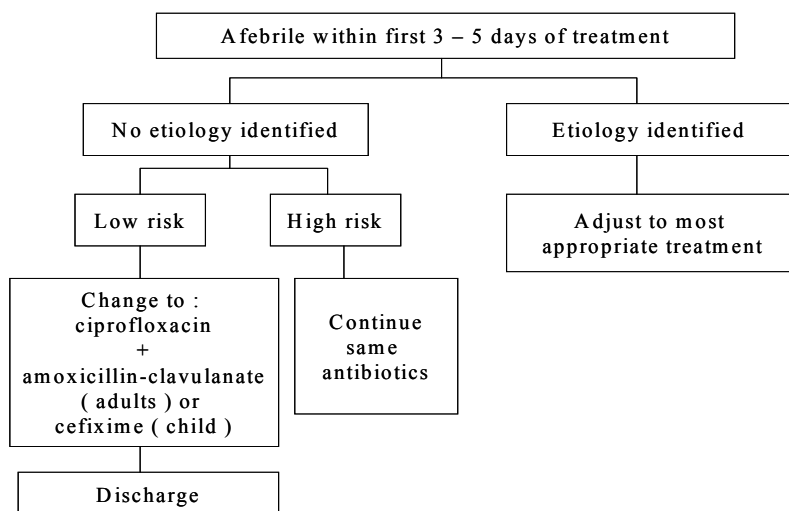


圖 2. 對於用抗生素治療後，3~5 天內退燒的病人的處置指引

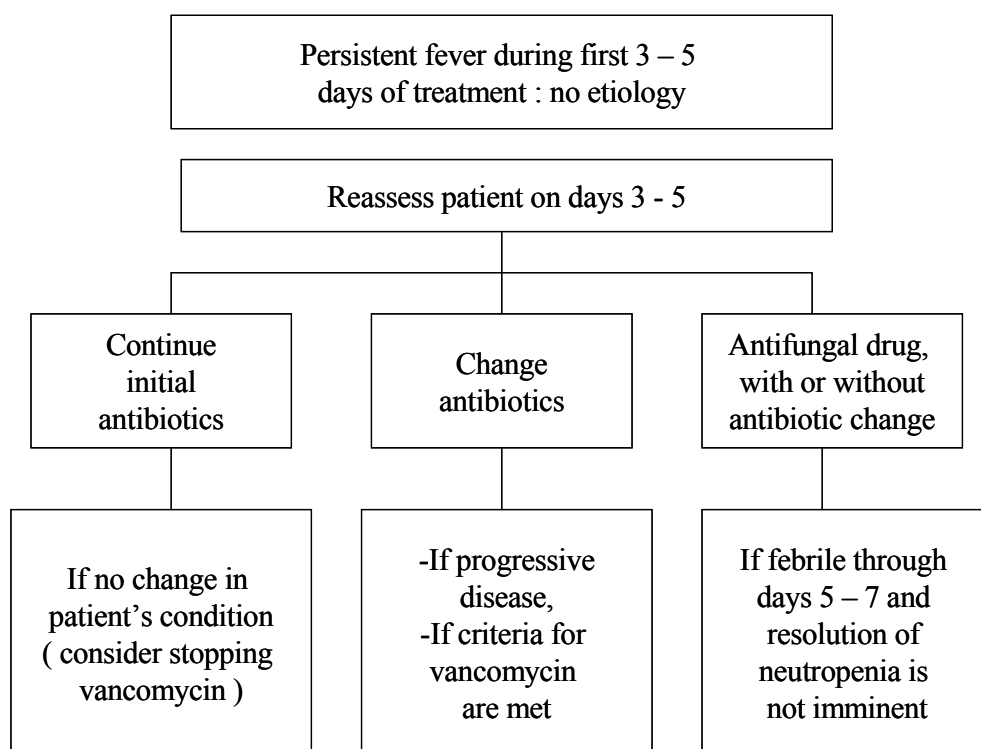


圖 3. 對於治療 3~5 天後仍持續發燒，及不明原因發燒病人的處理指引

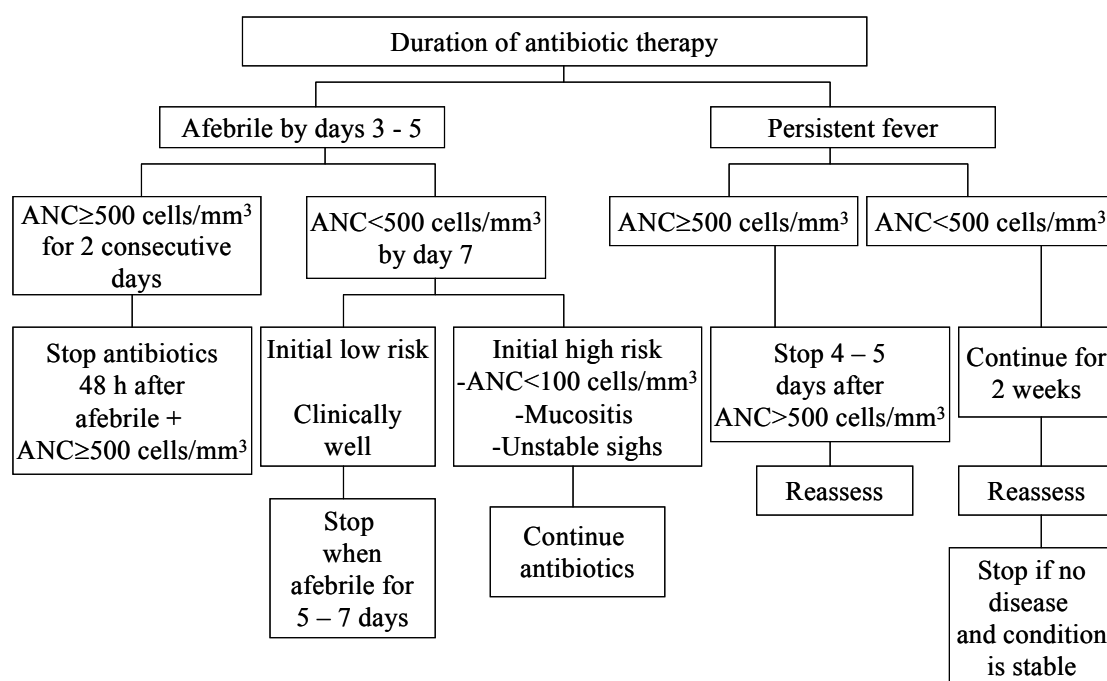


圖 4. 評估抗生素使用時間長短的建議圖

圖 1-4 參考 : Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clinical Infectious Diseases*. 2002 Mar 15 ; 34(6):730-51.

骨質疏鬆症藥物選擇之風險與效益評估

門診調劑組 朱美蓓藥師

一. 骨質疏鬆症的定義

骨骼在身體中擔負著支撐、運動、保護、造血及鈣質儲存等功能，會不斷的分解及再生。骨質疏鬆(osteoporosis)為一種骨骼代謝異常的疾病。正常骨骼的代謝是蝕骨細胞(osteoclast)之骨吸收耗損作用(resorption)與成骨細胞(osteoblast)之骨生成作用(resynthesis)的兩個過程反復不斷地進行維持一平衡之狀態，稱為”骨骼重塑”(remodeling)，然而隨著年齡的增加，蝕骨速度大於骨合成速度，骨質結構呈現中空疏鬆的現象，小樑骨縮小而骨板變薄，骨密度減少，骨骼的支撐力相對減低，於是非常容易發生骨折，此即為骨質疏鬆症。

世界衛生組織(WHO)將骨質疏鬆症定義為：骨密度降低，病理上可見小樑骨變薄、斷裂，導致骨折發生率增加的一種疾病。

骨質密度BMD(Bone Mineral density)的測定是以中軸型的雙能量 X 光吸光儀(DEXA)施行髖部或腰椎檢查為準，世界衛生組織(WHO)依據成年人之平均骨密度訂定骨質不足(osteopenia)為 T 值介於 -1 和 -2.5 之間，而 T 值小於 -2.5 即為骨質疏鬆症(osteoporosis)。

[表一] 世界衛生組織(WHO)骨質疏鬆症分級方式

[表二] 國內骨質疏鬆症分級方式

二. 骨質疏鬆症的盛行率及影響

依統計美國六十五歲的婦女群中，約有半數患有骨質疏鬆症。根據近十年來台灣流行病統計調查結果顯示，台灣地區 65 歲以上的婦女 19%已有一個以上之脊柱體壓迫性骨折，而 65 歲以上女性更有四分之一以

上是骨質疏鬆患者。大約三分之一的台灣婦女在一生中會發生一次脊柱體、髖部或腕部之骨折。而發生髖部骨折的老人，一年內之死亡率約為 15%。骨質疏鬆不但會造成骨折，長期臥床而降低生活品質，各式併發症亦有可能會危及生命。隨著社會高齡人口的增加，因骨質疏鬆症而導致骨折，社會上所需耗損之醫療資源值得留意。

三. 骨質疏鬆症的臨床表現

骨質疏鬆之初期背部或腰部會感覺無力，疼痛並逐漸加劇。進而背部彎曲，駝背、身高變矮、脊椎側彎、關節變形，骨折則是明顯病症。尤其手腕骨、髖骨、股骨、脊椎骨是最容易造成骨折的部位。

四. 骨質疏鬆症成因之分類

1. 停經後骨質疏鬆症：

女性由於停經後女性荷爾蒙分泌減少所致，平均每年骨質流失 3-5%。

2. 老年性骨質疏鬆症：

無論男性女性因年齡增長，生理機能減退所致，平均每年骨質流失 0.5-1%。

3. 次發性骨質疏鬆症：

(1) 因身體其他疾病間接所致

例如：胃、小腸切除、卵巢切除、甲狀腺病變、副甲狀腺機能亢進、肝、腎疾病、無月經症、更年期、重金屬中毒、接受化療。

(2) 服用藥物所致

例如：皮質類固醇、抗痙攣藥、抗凝血劑、甲狀腺素。

大部份男性及停經前女性之骨質疏鬆症，約 50%為疾病或藥物引起的次發性骨質疏鬆症。

五. 骨質疏鬆症的危險因子

骨質疏鬆症通常是由遺傳、種族、性別、運動、激素、年齡老化、飲食營養、其他慢性疾病等多重因素影響下的結果。東方人及白種人，更年期後婦女，先天骨架小，體重較輕者，大量攝取咖啡、茶，維生素 D 攝取不足，抽菸、酗酒，家族有成年性骨折病史，缺乏日照，運動量少，長期臥病的人，月經來得早，早期停經，卵巢、子宮、胃或小腸切除者以及長期服用類固醇(prednisolone 5mg/d > 6 month)、抗癲癇藥(phenytoin , phenobarbital)、抗凝血劑(heparin)、含鋁鹽制酸劑、化療藥物等患者均為骨質疏鬆症的危險群。

六. 骨質疏鬆症的預防及非藥物治療

生活型態的改善 (lifestyle modification)，避免危險因子，均衡的飲食儲存骨本，包括多喝牛奶及食用乳製品，並避免過高的蛋白質、鹽分、糖份的攝取而阻礙體內鈣質的吸收。此外，適度的運動，曬太陽，亦可幫助體內合成維他命 D 促進鈣的吸收。而對於停經後具有危險因子的婦女或本身為次發性骨質疏鬆高危險群，建議作骨密度的測定，當 BMD 測得 T 值 < -1 的患者應接受營養及生活型態之衛教，並評估是否開始投予藥物治療來預防骨折的發生。

七. 骨質疏鬆症的藥物治療

目前主要用來預防及治療骨質疏鬆症的藥物包括荷爾蒙取代療法(hormone replacement therapy- HRT)、選擇性雌激素受體調節劑(selective estrogen-receptor modulators-SERMs)、抑鈣素(salmon calcitonin)、bisphosphonates、鈣及維生素 D。

骨質疏鬆症是一個慢性的疾病，需要長期的治療，對於每個不同的病人應針對其各別的情況(例如：個人的病史，現存的疾

病，目前的用藥情形，生理及意識狀況，以及對於治療過程的反應)選擇最適當的治療藥物，以期提昇病人的醫囑順從性來達到最佳的治療成效。除此之外，目前也有醫師會採取合併療法，例如 HRT 加上 bisphosphonates，或 raloxifene 加 bisphosphonates。

以下將探討各治療藥物臨床上的角色及潛在風險與利益的評估。 [表三]

1. 荷爾蒙取代療法(hormone replacement therapy- HRT)

更年期的婦女及卵巢切除的女性由於體內雌激素(estrogen)濃度減少，直接導致骨質之耗損(bone resorption)加速，引發骨質疏鬆症。目前已証實補充 estrogen 可以有效地減緩骨質流失的速度及骨折的發生率，美國食品藥物管理局(FDA)核准用於停經後婦女骨質疏鬆症之預防。

近來荷爾蒙取代療法(hormone replacement therapy- HRT)頗受爭議，除了在心血管方面有增加缺血性中風危險的疑慮，且可能影響停經後婦女的認知能力及增加失智症(dementia)發生的風險，美國已暫停了婦女健康促進會(Women's Health Initiative ; WHI)所進行的大規模臨床試驗，但美國國家衛生學會 NIH (National institutes of health)對於 HRT 在骨質疏鬆症上的臨床研究仍准予繼續進行。

(1) 效益

a. 在 Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study 中，1091 位平均年齡 70 歲的婦女，在接受單一動情素的補充療法(Estrogen replacement therapy , ERT)五年以上之治療後，在股骨頸(femoral neck)及腰椎的骨密度分別高於安慰劑對照組(placebo) 10.2% 及 13.7%。

b. 在一項 retrospective study 中，245 位長期投予 estrogen 五年以上之停經婦女，在 17.6 年的追蹤過程中，骨質疏鬆之骨折發生率比未使用 estrogen 者降低

了 53.7%。

- c. 由 327 位 50 至 74 歲婦參與的 study 中，受試者接受 ERT 至少六年，發現比對照組(control group)減少 50%至 60%的骨折發生率。
- d. 以綜合研究分析了 22 個臨床試驗結果 (randomized trial)發現，六十歲以前投予 HRT 治療，可降低發生非脊椎骨折的相對危險 (Relative Risk-RR) 達 35%。

上述結果均顯示了停經後之婦女在 estrogen 的投予下，增加了髖骨和脊椎的 BMD 且減少了骨折的發生率。

(2) 風險

- a. 單一動情素的補充療法 (ERT) 可能有增加子宮內膜癌 (endometrial carcinoma) 的危險，除非是子宮已切除 (hysterectomy) 的患者，否則通常是以合併黃體素 (progestin) 的荷爾蒙取代療法 (hormone replacement therapy- HRT) 會較恰當。然而加上黃體素的荷爾蒙取代療法在開始治療的最初 6 到 12 個月會有類似月經的出血情形 (withdrawal bleeding)，這樣的不便也是較難讓一般接受 HRT 的患者所接受的。
- b. 不論是 ERT、HRT 均可能使發生血栓靜脈炎 (venous thromboembolism - VTE) 的危險增加二到三倍，對於曾有深部靜脈血栓病史及長期臥床的患者，是使用 ERT、HRT 治療的禁忌 (contraindication)。
- c. 關於是否會增加罹患乳癌的風險仍有爭議。
 - a) Women's Health Initiative (WHI) study 指出: HRT 中所使用之 (Prempro[®]) 會增加罹患乳癌及心血管病變的危險。
 - b) Colditz study 顯示: 接受 ERT 的患者比沒有使用荷爾蒙的患者有較高之相對的危險會發生乳癌 (RR: 1.32), HRT (RR: 1.41)。

c) Stanford and coworkers study 顯示: HRT 與乳癌發生率的增加並無關連。

d) Steinberg KK, et al. 之分析顯示: 有乳癌家族史的患者服用 ERT，則相對提高了罹患乳癌的風險。

- d. 美國國家癌症學會 (National Cancer Institute - NCI) 指出: 長期投予 ERT 可能會增加卵巢癌的風險, 但目前仍不清楚 HRT 是否也有類似的風險。

現今所有骨質疏鬆症的治療藥物除了 HRT 之外，選擇性雌激素受體調節劑 (selective estrogen-receptor modulators-SERMs)、抑鈣素 (salmon calcitonin) 與 bisphosphonates 在使用上均有受限，健保僅給付在已因骨質疏鬆症引起之脊椎壓迫性骨折或髖骨骨折的病患。

由於婦女在停經後最初的 5 至 7 年間是骨質流失最快的時期，對於預防停經後的骨質疏鬆，目前明確證實 HRT 有顯著的成效。研究顯示在六十五歲前開始 estrogen 的補充治療，確實可減緩骨質之耗損 (bone resorption)，有效地降低骨質流失的速度及骨折的發生率。研究結果顯示：在使用 ERT/HRT 五年後可降低 50% 脊椎骨折及 25% 非脊椎骨折的發生率，且在使用 ERT/HRT 十年後平均可降低 50% 所有骨折的發生率。因此對於停經後且 BMD 值過低屬骨質疏鬆症高危險群的患者，在沒有血栓靜脈炎 (VTE) 和乳癌家族史及心血管疾病 (CAD) 或膽囊相關疾病 (gallbladder disease) 的情況下，可經過評估後採用 HRT 來有效地預防骨折的發生，並需在用藥治療的過程中定期作乳房及子宮的檢查。由於 FDA 建議 HRT 的使用最好能採最低有效劑量及短期投予，但研究顯示 HRT 短期三至五年投予，主要針對於緩解更年期症狀，對於骨質疏鬆症的效益並不能長久，故長期使用 HRT 預防停經後的骨質疏鬆需衡量病人用藥的益處及可能產生的風險。

2. 選擇性雌激素受體調節劑 (selective

estrogen-receptor modulators-SERMs)

SERMs- raloxifene 具有組織選擇性 (tissue selectivity)，在骨骼上為雌激素的作用類似物，可增加 BMD，而在子宮及乳房組織則具雌激素的拮抗作用 (antiestrogenic effect)，FDA 核准用於預防及治療停經後婦女之骨質疏鬆症。

(1) 效益

- a. 7705 位停經後具骨質疏鬆之婦女投予 raloxifene，在為期三年的研究結果顯示：髖骨之 BMD 比對照組增加 2%-3%，同時 raloxifene 也減少 30%-50% 脊椎骨折之風險。
- b. 在 Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Study 顯示： raloxifene 對於 estrogen-receptor-positive 之乳癌具有保護的效應，三年中可減少 76% 侵入性乳癌之風險。

(2) 風險

- a. 相似於 estrogen, raloxifene 相對於對照組有較高的風險 (RR=3.1) 會發生血栓靜脈炎 (venous thromboembolism-VTE)，尤其在治療前四個月發生靜脈栓塞的風險最高。對於現有或過去曾有靜脈血栓性栓塞的患者，或需要長期臥床者是治療的禁忌。
- b. raloxifene 主要的副作用：熱潮紅 (hot flashes) 與安慰劑對照組相比為 24.6% vs 18.3% in placebo；腿部痙攣 (leg cramps) 與安慰劑對照組相比為 5.9% vs 1.9% in placebo。

對於停經後且屬骨質疏鬆高危險群及本身有乳癌家族史之婦女，raloxifene 可明顯增加骨密度及降低 40%-50% 的脊椎骨折發生率，且由於其在乳房組織的抗雌激素作用，被視為對這群患者有最佳的治療利益。但如果有明顯的更年期熱潮紅現象者則不適合使用，且也不建議使用在停經前的女性。

3. 抑鈣素 (calcitonin)

抑鈣素能抑制蝕骨細胞 (osteoclast) 之骨質的分解，降低骨質的流失，減少骨折發生率，目前具有皮下或肌肉針劑注射 (50-100IU/day) 及噴鼻劑型 (100-200IU/day)，FDA 核准用於治療停經至少五年的婦女之骨質疏鬆症。

(1) 效益

- a. 在一項雙盲的試驗中 (double-blind, placebo-control)，208 位停經後併有骨質疏鬆之婦女，投予抑鈣素噴鼻劑每日 200 單位之治療，結果顯示降低了三分之二的骨折發生率且病人之脊椎骨密度增加 3%，相較於僅每日單獨使用鈣 (500mg/day) 之骨密度增加為 1%。
- b. 在一項 72 位停經後合併有骨折的病患之研究分析發現，病人在接受為期 24 個月的 calcitonin 治療後，比每日僅單獨使用鈣質者降低了 15% 新骨折的發生，此外也增加了 3.5% 的全身骨密度。

(2) 風險

抑鈣素目前並未發現有長期及嚴重之副作用，最主要的副作用來自於噴鼻劑所引起的鼻部不適，而使用抑鈣素最大的禁忌在於病患本身對於 calcitonin 成份的過敏。

病人在開始接受 calcitonin 的治療半年內可見脊椎 BMD 之增加，一年內可見髖骨 BMD 之增加。此外抑鈣素用在急性脊椎骨折 (acute vertebral fracture) 的病人上有強效的止痛作用 (analgesic effect)，而 calcitonin 屬於安全的製劑，對於胃腸功能障礙及腎功能不全的病人沒有使用上的禁忌，且目前尚未有藥物交互作用的疑慮，calcitonin 適合使用於同時在併用多種其他治療藥物的病人身上。但 calcitonin 之治療成效不若其他藥物顯著，且當長期治療時可能由於藥物結合部位飽和而會發生失效現象 (escape phenomenon)，建議暫停投藥一段時間可恢復。

4. Bisphosphonates

bisphosphonates 會有效地抑制蝕骨細胞所引起的骨再吸收作用。

Alendronate

(1) 效益

Alendronate 美國已核准用來預防及治療女性或男性之骨質疏鬆症，此外也用於治療 Paget's disease 及因為使用糖皮質類固醇所引發的骨質疏鬆症。臨床研究顯示在為期三年內每日投予 3mg 之 alendronate，可發現相較於對照組，全身之 BMD 增加了 2.5%，新的骨折發生率也減少了 48%。

alendronate 除了一般使用的劑量 (10mg/day)，目前已有藥效相等的 alendronate 70mg 每週服藥一次的劑型 (70mg/week)，藉由 alendronate 持續在蝕骨細胞 (osteoclast) 上的作用可達數週，以單次投藥 70mg 一週一次，提升用藥的便利性，並降低副作用的發生率，以增加病人治療上的醫從性。

(2) 風險

alendronate 最常見之副作用為上消化道黏膜刺激所引發的食道炎。當病人同時併有食道括約肌弛緩不能或胃食道逆流的疾病，會導致藥物與食道接觸時間延長，因此不可以服用 alendronate。此外，若病人目前有服用非類固醇消炎止痛劑 (NSAID)、制酸劑、抗潰瘍劑或是吸煙、飲酒過量，均有可能增加胃腸機能障礙的風險。且由於病人在接受 alendronate 的治療前，必須接受完整的用藥指導，服藥應於早晨起床後空腹以一整杯開水伴服，並至少半小時內不可躺下，且保持上半身直立的姿勢，直至開始進食，因此對於長期臥床、認知或記憶功能有障礙的患者不宜考慮使用 alendronate。此外對於腎功能不全之患者 (serum creatinine > 1.6mg/dL 或 creatinine clearance < 35mL/min) 也不宜使用。

Risedronate

(1) 效益

risedronate 美國已核准用來預防及治療停經後婦女之骨質疏鬆症。臨床研究顯示 risedronate 可有效反轉停經後婦女之骨質流失。543 位停經後婦女在接受 risedronate 5mg/day 治療 24 個月後，相較於對照組，腰椎之 BMD 增加 4.1%。此外也可見股骨頸及股骨轉子 (trochanter) 的骨密度增加。

(2) 風險

類似於 alendronate 的副作用及注意事項，但 risedronate 具較低的潰瘍發生率。

bisphosphonates 是目前除了 HRT/ERT 之外，在三至五年的治療過程內，可同時明顯降低 40-50% 的脊椎及非脊椎骨折發生率的骨質疏鬆症治療藥物，且美國已核准 alendronate 用於男性或因使用糖皮質類固醇所引發的骨質疏鬆症。但由於會造成上消化道黏膜的局部刺激，病人在開始接受治療前必需接受消化道機能評估並得到完善的用藥指導。

5. 適度鈣質攝取

骨質疏鬆症不論採取何種藥物治療，最好能配合攝取足夠的鈣質至每日建議量。1997 年 National Academy of sciences 建議 50 歲以上民眾每日攝取 1200mg 的鈣。

影響鈣吸收的因素，包括胃腸吸收的功能，維生素 D 以及日照是否充足，還有肝、腎功能是否健全，內分泌功能是否正常等。若胃腸消化正常，每天兩杯低脂牛奶即可供應一天所需的鈣質。而對於不能經由飲食獲得足量鈣質的患者也建議補充鈣質。

(1) 效益

對於年老的婦女以及低鈣攝取的人，鈣質的補充可預防骨質的流失。在一項研究顯示：86 位每日接受 1000mg 鈣質補充的婦女，相較於安慰劑對照組 (placebo) 而言，可降低全身骨密度流失量。

(2) 風險

鈣質的補充通常有很好的耐受性，但有些患者會有噁心以及腹痛的情形。而有腎結

石病史的人，更要謹慎使用鈣質補充劑。需留意常見之高鈣血症的症狀：全身倦怠、食慾不振、嘔吐、便秘、脫水、無力欲睡。

6. 維生素 D (vitamin D)

維生素 D (vitamin D)可增加鈣質自小腸的吸收，對骨骼的發展很重要。健康成人的每日建議量(Reference Daily Intake, RDI)為 400 IU/day。

(1) 效益

同時攝取鈣質及維生素 D 每日 800 IU，可減少非脊椎骨折的發生率，且可增加年長者的骨密度。若僅單獨攝取維生素 D 未同時合併鈣質的攝取時，並不會減少骨折的發生率。

(2) 風險

每日投予 800 IU 維生素 D，目前尚未發現相關之副作用。

八. 骨質疏鬆症藥物治療之未來展望

目前用來預防或治療骨質疏鬆的藥物均屬於抑制蝕骨細胞、減少骨耗損的機制 (anti-resorption)。最近有多篇研究結果顯示：副甲狀腺素(parathyroid hormone) 以及 HMG-CoA reductase inhibitors 在骨質疏鬆症上具有促進骨質生成(bone formation)的治療成效。

1. 副甲狀腺荷爾蒙 (parathyroid hormone)

副甲狀腺素會作用在蝕骨細胞 (osteoclast) 也會作用在成骨細胞 (osteoblast)，而產生皮質骨(cortical sites)的異化作用(catabolic)及海綿骨(cancellous bone)的同化的作用(anabolic)。在間歇性低劑量(20ug or 40ug)的皮下注射投予，可刺激成骨細胞的成熟及延長其生命週期減緩凋亡，使成骨細胞的數目和活性增加。

美國食品藥物管理局(FDA)已通過了 teriparatide [recombinant human (h)PTH(1-34)] -(重組合成的人類副甲狀腺素)用於治療骨質疏鬆症。研究結果發現投

予 teriparatide 的受試者，在脊椎、髖骨和大腿骨頭的骨密度增加，且減少了脊椎和非脊椎骨折的發生率。

2. HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins)

Mundy et al. 於 1999 年發現 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA reductase inhibitors- Statins) 可活化骨成型蛋白 BMP-2 基因 (the promoter of bone morphogenetic protein-2 gene)，藉由加強成骨細胞(osteoblast)的分化，增加骨生成作用(bone formation)，而降低骨折的機率。在分析了八項臨床試驗結果顯示： Statins 確實和增加 BMD 及減少骨折率相關，但是否具統計學上的意義仍有待更完備的大規模研究完成後加以驗證。

九. 結論

骨質疏鬆症是所謂無聲無息的疾病 (silent disease),骨質的流失往往在沒有症狀下進行直至發生骨折，不論國內外，每年因骨質疏鬆症導致骨折而耗費的醫療資源相當可觀。對於骨質疏鬆的高危險群，為了預防日後可能發生骨折，在考慮投予藥物治療以前，需同時注意避免生活型態上的危險因子，以及明瞭鈣質和維生素 D 之攝取和足量運動的重要性。而所有治療骨質疏鬆的藥物均具有防止骨質流失、增加骨密度及減少骨折發生率的成效，但往往在停藥後骨密度又會再度下降，所以藥物的投予是需要長期五至十年甚至十五年的療程，因此安全性格外重要，所以應針對患者目前併存的疾病及用藥情形，生理及意識狀況，謹慎的評估用藥風險與利益(risk-benefit)及用藥的成本與效益(cost-benefit)，選擇出最適當的治療藥物。

參考文獻

1. Philip D.Hansten. Selecting appropriate

- pharmacotherapy for patients with osteoporosis: holistic risk-benefit analysis. Hospital Pharmacy Volume 37, May 2002,495-504
2. NIH Consensus Development Panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001;285:785-95
 3. David J. Torgerson, PhD Sally E.M. Bell-Syer, MSc. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures. JAMA 2001;285:2891-7
 4. Jennifer M Sickels and Chi-Sinf Nip. Risedronate for the prevention of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Annals of Pharmacotherapy 2002 April, Volume 36, 664-670
 5. John A Dougherty. Risedronate for the prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis. The Annals of Pharmacotherapy 2002;36:512-6
 6. Lolita M Cushenberry and Magaly Rodriguez de Bittner. Potential Use of HMG-CoA reductase inhibitors for osteoporosis. The Annals of Pharmacotherapy 2002;36:671-8
 7. James C Coons. Hydroxymethylglutaryl-Coenzyme A reductase inhibitors in osteoporosis management. The Annals of Pharmacotherapy 2002 February, Volume 36, 326-30
 8. Neer Rm et al : Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. New England J Med 344:1434,2001
 9. 台灣婦女骨質疏鬆症防治指引。中華民國骨質疏鬆症學會 彙編 (91.10)

[表一] 世界衛生組織(WHO)骨質疏鬆症分級方式

Definition	Category	QUI/Stiffness T-score
Within 1SD of the young adult reference mean	Normal	$T > -1.0$
More than 1SD below young adult mean, but less than 2.5 SD below this value	Low Bone Mass (Osteopenia)	$-1.0 > T > -2.5$
2.5 SD or more below the young adult mean	Osteoporosis	$T \leq -2.5$
More than 2.5SD below young adult mean in the presence of one or more fragility fractures	Severe Osteoporosis (established osteoporosis)	$T \leq -2.5$

Ref: The Annals of Pharmacotherapy 2002 April, Volume 36,p.664

[表二] 國內骨質疏鬆症分級方式

QUI/Stiffness T-score	Category
$T > -1.0$	Normal
$-1.0 > T > -2.0$	Grade 1 Osteoporosis
$-2.0 > T > -3.0$	Grade 2 Osteoporosis
$-3.0 > T > -4.0$	Grade 3 Osteoporosis
$-4.0 > T$	Grade 4 Osteoporosis

[表三]Osteoporosis medication options

Medication	Dose	Contraindications	Risk factors	Adverse effects	Comments
ERT / HRT	(Premarin [®]) 0.625-1.25 mg/day	VTE, breast cancer, estrogen-dependent neoplasia	Previous VTE, family history of breast cancer	Breast tenderness, weight gain, VTE, possible increase risk of breast cancer, Vaginal bleeding (progestin)	Concomitant progesterone therapy should be used in women with an intact uterus to reduce the risk of endometrial cancer
Calcitonin (nasal)	200 IU/day	Allergy to salmon calcitonin	History of nasal sensitivity	Nasal irritation	Analgesic effect , administer with calcium 1000mg and vitamin D 400 IU
Raloxifene	60mg/day	VTE	Active or past history of VTE	Hot flashes, leg cramps, VTE	Reduces risk of some breast cancer
Alendronate	5-10mg/d or 35-70mg/wk	Disorders that delay esophageal emptying, inability to sit upright for 30 minutes	History of peptic ulcer disease, NSAID use, advanced age (>70)	Esophagitis, gastric ulcers, other acid related upper GI disorders	Take with full glass of water, remain upright for 30 min without food to avoid esophageal irritation
Risedronate	5mg/day	hypersensitivity to risedronate, inability to stand or sit upright for 30 minutes		Arthralgia, diarrhea, headache	Take with full glass of water, remain upright for 30 min without food to avoid esophageal irritation
Calcium	1000mg/d premenopausal 1500 mg/d postmenopausal			Constipation, nausea, vomiting, headache, hypercalcemia	Requires concomitant administration of vitamin D
Vitamin D	400-800 IU/d			Hypercalciuria, hypercalcemia	Cholestyramine, phenytoin and barbiturates may decrease Vitamin D concentrations

VTE: venous thromboembolism

Ref: Hospital Pharmacy Volume 37, May 2002, p.496

Ref: The Annals of Pharmacotherapy 2002 April, Volume 36, p.673

藥品公告事項 (92.01-92.06)

廠商不再生產、進口，或取消藥品

1. aminoglutethimide (Orimentene) 250mg tab
2. chlorpromazine 50mg inj、12.5mg tab (Winsumin) & 50mg tab (Wintermin)
3. diatrizoate 60% (Urografin 60%) in 20ml amp
4. estradiol and testosterone (Estandron) 1ml amp
5. glutathione oph soln (Tathion)
6. IPV(Imovax Polio) 自費
7. lidocaine (Xylocaine) 10% 10ml amp
8. mercaptopurine (6-MP) 50mg tab
9. phenylephrine (Neo-Synesis) inj 1mg amp
10. procainamide inj (Pronestyl) 100mg/ml in 10ml vial
11. rifampicin 300mg (Ripolin) cap
12. venlafaxine(Efexor) 37.5mg tab
13. vit.B1(Thiamine)10mg tab
14. vit.B2 (Riboflavin) 10mg tab

改變規格

1. codepine 5mg/tab 因變更規格, 不再列入管制藥品。
2. diatrizoate meglumine & diatrizoate sodium (Urografin 76%) 由 20ml/amp→50ml/btl。
3. Extracomb 12g /tube→6g/tube。
4. ramipril (Tritace) 2.5 mg/ cap→2.5 mg/ tab。

改購藥品

1. Addi-K 750mg (= 10 mEq K) 改購美吾華 KCl (Slow-k) 600mg (=8mEq K)。
2. aminocaproic Acid 500mg/cap 改購第一製藥 tranexamic acid (Transamin) 250mg/cap。
3. cough mix.II 60ml/btl 改購 Secorine 120ml/btl, 成份含量、規格略異。
4. diazepam (Valium) inj 改購中化同規格產品。
5. megestrol (Megace) 20mg/tab 進口廠商缺貨, 改購 Megejohn 40mg/tab。
6. methylephedrine 30mg/tab 改購優良 methylephedrine 25mg/tab。
7. minocycline inj 改購泛生藥廠同規格之 Mirosin inj。
8. nitroglycerin(millisrol) 0.5mg/ml/100ml/btl 改購 DuPont Pharm 生產之 Tridil 50mg/10ml/amp, 需稀釋使用。
9. oral rehydration salts (Servidrat) 改購 Babyate oral soln, 成份含量、規格略異。

10. pyramide 250mg/tab 改購展揚 pyrazinamide 500mg/tab。
11. somatotropin 16 IU/vial 改購 Saizen 24IU (8 mg) /vial。
12. thiamine 20mg/amp 改購南光 Thiamine (Vit.B1) inj 100mg。
13. urea cream (複方) 20g/tube 改購 Ueraly cream 15g/tube。
14. vinblastine (Velbe) 改購瑞帝同規格產品。

新進品項

編號	商品名	學名	劑量/劑型	製造廠	藥理分類
OR28	Rifinah 150(複方)	rifamycin 150mg +isoniazid 100mg	RIF150mg +INH100mg/tab	Gruppo lepptit S.P.A Italy	Antituberculars
OR29	Rifater(複方)	rifamycin 120mg+ isoniazid 80mg+ pyrazinamide 250mg	RIF 120mg+ INH 80mg+ PZA 250mg/tab	Gruppo lepptit S.P.A Italy	Antituberculars
LA31	Atropine eye drops 0.3%	atropine sulfate	0.3%, 10ml/btl	綠洲化工	Mydriatics and cycloplegics
PS17	Maxtam	sulbactam	500mg/vial	台灣東洋	β -lactamase inhibitor
LT17	Travatan oph soln	travaprost 0.004%	0.004%, 2.5ml/btl	Alcon	Antiglaucoma (Prostaglandin analogue)
PH28	Normosang inj. (Human Hemin 25mg/ml 10ml/amp)	heme arginate	25mg/ml 10ml/amp		專案進口,罕見疾病紫質 症用藥。
ST07	Protopic 0.03%	tacrolimus 0.03%	10g/tube	Fujisawa	Immunomodulators
ST08	Protopic Ointment 0.1%	Tacrolimus 0.1%	10g/tube	Fujisawa	Immunomodulators
PD26	Dantrolene 20mg	dantrolene 20mg	20mg/amp		專案進口,罕見疾病惡性 高溫熱用藥。
PD27	TRIPAccl	DTaP		Aventis Pasteur	Agents for active immunity
PH27	Act-HIB	Haemophilus type b conjugate vaccine		Aventis Pasteur	Agents for active immunity