台中慈濟藥訊

Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin

Vol. 08. No. 03

發行人：簡守信 總編輯：陳綺華 執行編輯：藥學部臨床藥學科
電 話：（04）36060666-4029 傳 真：（04）25362258
◆ 2017 年06月號 【雙月刊】◆

目 錄

醫藥專欄：SGLT-2 抑制劑於心血管及腎臟保護作用 p.02
醫藥專欄：大話《細辛》(Xixin, Radix Asari).....p.06
全民健保藥品給付相關規定異動 p.10

家庭藥師
Family Pharmacist

醫藥專欄

SGLT-2 抑制劑於心血管及腎臟保護作用

洪志豪 藥師 撰稿　林茂仁 醫師 審閱

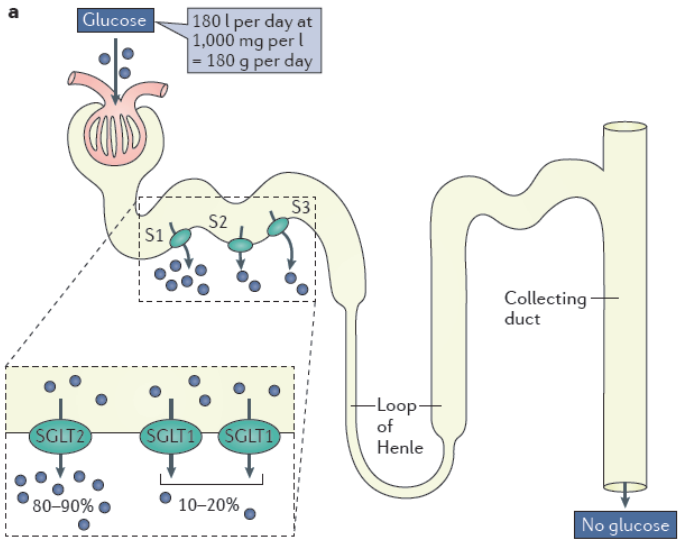
前言

依據衛生福利部統計，2015 年國人十大死因，糖尿病位居第五位 [1]。當糖尿病患者長期血糖控制不佳時，常伴隨著急慢性併發症產生。當急性併發症出現低血糖、酮酸中毒、高血糖高滲透壓狀態，若未及時治療，嚴重可能造成死亡。慢性併發症一旦產生，常是不可逆的，其中以大血管病變為糖尿病患最主要的死因，腦部、心臟、足部等大動脈硬化，可能造成腦中風、心肌梗塞、糖尿病足；其次小血管病變若發生在腎臟，會出現蛋白尿、血壓上升，嚴重甚至腎衰竭引起尿毒症，進而終身接受透析治療；而小血管病變發生在眼睛會出現黃斑部水腫、視網膜剝離、白內障等，嚴重甚至失明；最後自主及周邊神經病變將影響循環、消化、泌尿系統正常運作及體感出現異常或疼痛麻木 [2]。

SGLT-2 抑制劑為新一代降血糖藥物，自 2013 年美國 FDA 核准第一個 SGLT-2 抑制劑 (Canagliflozin)，隔年 1 月及 8 月 FDA 再核准兩個 (Dapagliflozin 及 Empagliflozin)，目前台灣只核准 Dapagliflozin 及 Empagliflozin 上市。近兩年 SGLT-2 抑制劑於降低心血管風險及延緩腎臟惡化研究上具重大成果，本篇將近一步探討。

藥物機轉

腎臟中鈉 - 葡萄糖共同運送受體 (sodium–glucose cotransporter, SGLT) 分為 SGLT-1 及 SGLT-2 兩種，主要負責葡萄糖再吸收，維持體內血糖衡定。當葡萄糖經腎絲球過濾到腎小管中，SGLT-2 分布於近端小管 S1 段中，負責回收 80-90% 葡萄糖回到血液中，SGLT-1 分布於近端小管 S2、S3 段，負責回收剩下的 10-20% 葡萄糖 (圖一)。SGLT-2 抑制劑藉由阻斷葡萄糖再吸收，增加葡萄糖由尿液排出，進而降低血糖 [3]。

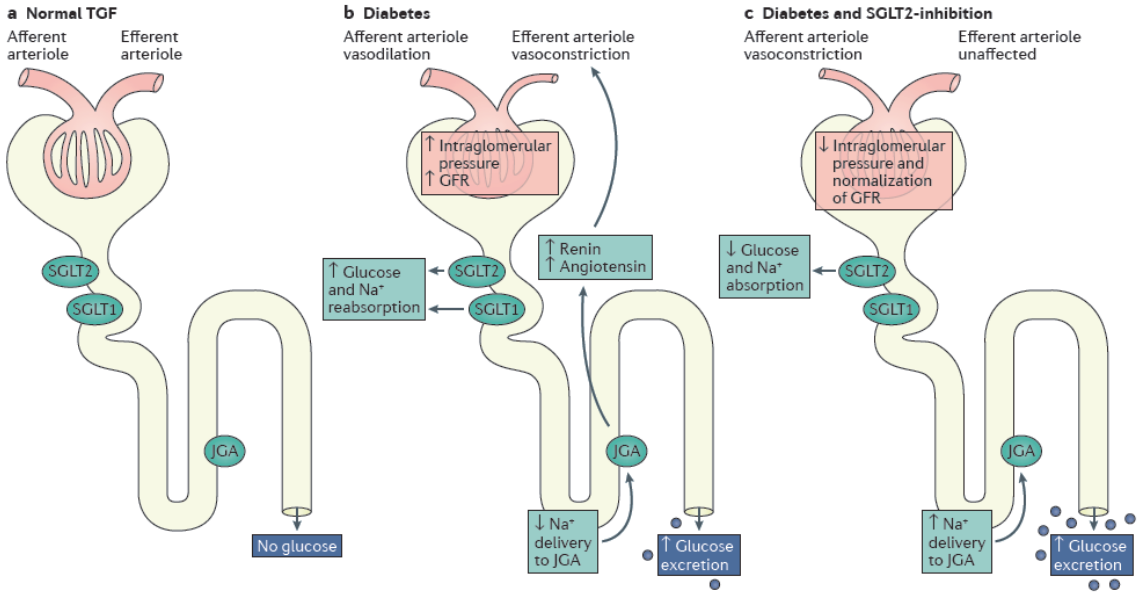


圖一 腎臟再吸收葡萄糖機轉 [3]

腎臟保護機制及臨床治療研究

正常腎小管腎絲球回饋 (tubuloglomerular feedback, TGF) 是藉由近腎絲球器 (juxtaglomerular apparatus, JGA) 中的緻密斑 (macula densa) 感受遠端小管中鈉離子濃度高低，調控入球及出球小動脈管徑，因管徑舒張收縮所形成之腎絲球過濾壓，穩定腎絲球過濾率 (Glomerular Filtration Rate, GFR)。當腎絲球過濾率增加，入球小動脈血流增加，緻密斑感受鈉離子增加，藉由 TGF 調控入球小動脈收縮，減少腎絲球過濾壓，降低腎絲球過濾率，而達到平衡 (圖二 -a)。

糖尿病患者因近端小管 SGLT-2 大量回收葡萄糖與鈉，緻密斑感受不到鈉離子，抑制 TGF 調控機制，增加腎素分泌，收縮出球小動脈，提高腎絲球過濾壓，造成腎絲球過度過濾 (圖二 -b)，長期高壓下，造成腎臟濾膜損傷，進而產生蛋白尿及腎功能惡化。SGLT-2 抑制劑阻斷葡萄糖與鈉再吸收，增加緻密斑感受鈉離子，TGF 恢復調控，收縮入球小動脈減少血流量，降低腎絲球過濾壓及過濾率 (圖二 -c)。



圖二　腎小管腎絲球回饋調控機制 [3]

2016 年 7 月 NEJM 收錄了一篇關於 Empagliflozin 在第二型糖尿病患腎功能惡化的研究 [4]。研究中所納入的病患數中，腎臟惡化至顯著白蛋白尿 (尿白蛋白 / 肌酐酸值 > 300 mg/g) 之指標，於安慰劑組及 Empagliflozin 組分別為 18.8% 及 12.7% (95% CI 0.53-0.70, p<0.001)，相對風險下降 38%；另一指標，血清肌肝酸值上升兩倍及腎絲球過濾率 ≤ 45 mL/min/1.73m2，安慰劑組及 Empagliflozin 組分別為 2.6% 及 1.5% (95% CI 0.39-0.79, p<0.001)，相對風險下降 44%。

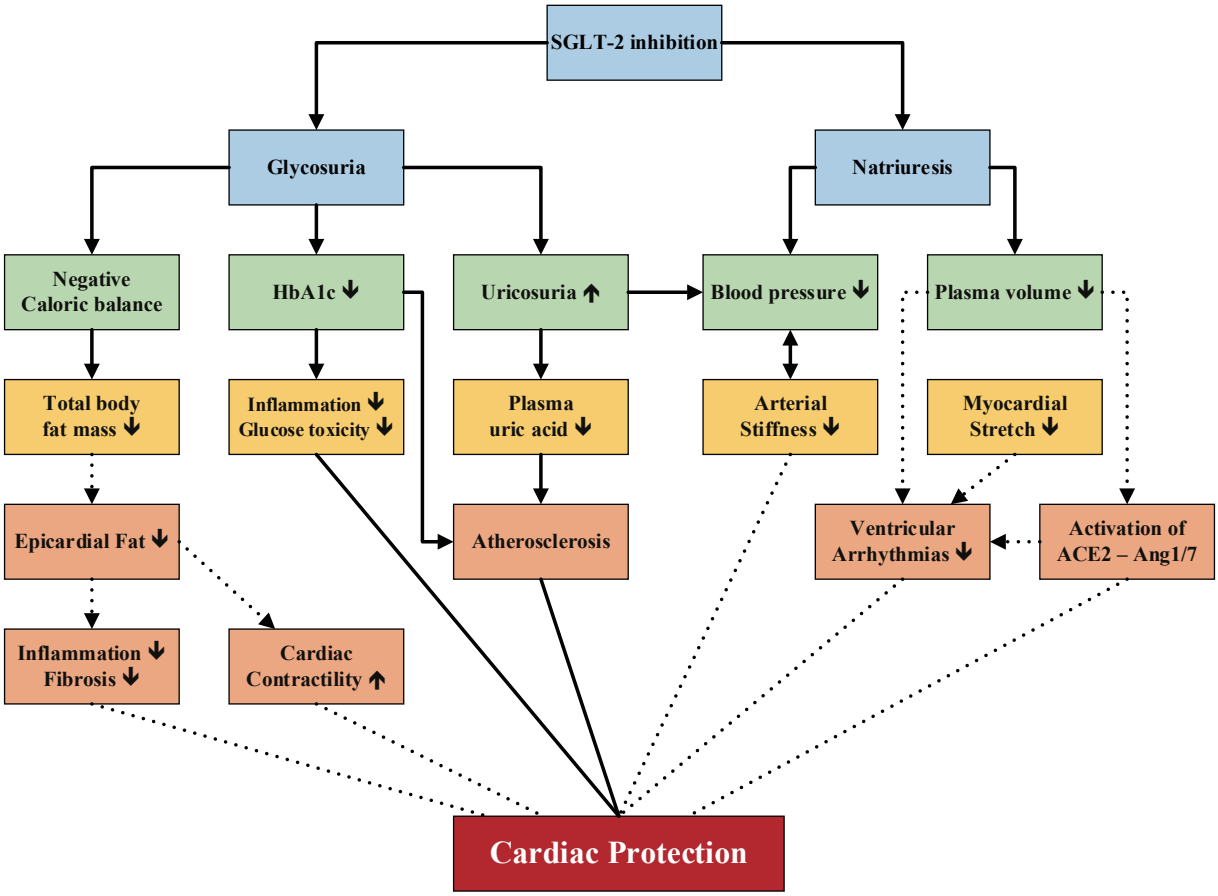
心血管保護機制及臨床治療研究

2015 年 11 月 NEJM 收錄了一篇關於 Empagliflozin 在第二型糖尿病患心血管風險的

研究[5]，在心肌梗塞和中風風險降低在統計上無顯著差異，在心血管疾病死亡風險，安慰劑組及 Empagliflozin 組分別為 5.9% 及 3.7% (95% CI 049-0.77, p<0.001)，相對風險減少 38%，在因心衰竭住院風險，安慰劑組及 Empagliflozin 組分別為 4.1% 及 2.7% (95% CI 0.5-0.85, p=0.002)，相對風險減少 35%。

目前 SGLT-2 抑制劑在心血管保護機制尚不明確，依據近幾年研究結果[5-8]，推測保護機制包括降低血壓、改善動脈硬化、血脂改變、體重減少等可能性 (圖三)[8]。SGLT-2 抑制劑其利尿作用，減少細胞外液及血漿容積，能降低中央動脈壓力、心臟後負荷壓力、心臟前負荷容積負荷，改善左心室作用及心肌耗氧量，間接減少心血管事件發生及改善充血性心衰竭[5]；葡萄糖排出作用，每日排出約 60-80g 葡萄糖 (約 240-320 卡)，使用 6 個月後體重減少 2.5-3 公斤，體重減少間接影響皮下及內臟脂肪形成[6]；減少血管發炎反應及氧化壓力，降低動脈粥狀硬化發生[7]。

此外，在 EMPA-REG OUTCOME 研究中提及心血管保護機制之酮體能量假說[9]，當心臟運作需要消耗能量，葡萄糖、胺基酸、脂肪酸、酮體需過氧化作用才提供能量 (ATP)，以產生相同 ATP 而言，脂肪酸消耗氧氣最多，葡萄糖最少，其次為酮體。糖尿病患者因胰島素抗性，心臟無法有效運用葡萄糖，而脂肪酸作為能量來源，心臟需耗用更多氧氣進行氧化作用，造成心肌缺氧。SGLT-2 抑制劑會降低體內葡萄糖，增加酮體產生，心臟改以酮體產生能量，減少心臟耗氧量。但目前這項假說無明確研究結果能支持[10]，有待未來能投入更多研究驗證這項理論。



圖三 SGLT-2 抑制劑心血管保護之可能機制[8]

結語

雖然 SGLT-2 抑制劑經大型臨床研究在血糖改善及心血管、腎臟保護成果亮眼，但在使用上仍需留意。其利尿作用減少血管內容積，特別在老年及腎功能不全病患，可能發生低血壓及腎功能惡化；尿液中葡萄糖濃度增加，可能增加泌尿道及生殖道感染風險；併用胰島素和胰島素分泌促進劑，可能引發低血糖。

美國 FDA 藥物安全警訊於 2015 年 12 月發佈 SGLT-2 抑制劑可能引起酮酸中毒及嚴重泌尿道感染，2017 年 5 月再發佈 Canagliflozin 可能增加下肢截肢風險，醫療人員應告知病患若出現相關酮酸中毒、尿路感染及新發生的下肢疼痛、潰瘍等症狀，應主動聯繫醫療人員，確保病患用藥安全。

參考文獻

1. 台灣衛生福利部。104 年國人死因統計結果。取自 http://www.mohw.gov.tw/news/572256044。出版 2016 年 8 月 5 日。摘取 2017 年 4 月 30 日。
2. 衛生福利部國民健康署。糖尿病與我。取自 http://health99.hpa.gov.tw/media/public/zip/21713.zip。出版 2014 年 8 月。摘取 2017 年 4 月 30 日。
3. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. Nat Rev Nephrol. 2017 Jan;13(1):11-26.
4. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Jul 28;375(4):323-34.
5. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
6. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2013 Aug 20;159(4):262-74.
7. Trujillo JM, Nuffer WA. Impact of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Nonglycemic Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. Pharmacotherapy. 2017 Apr;37(4):481-491.
8. Rajasekeran H, Lytvyn Y, Cherney DZ. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: the emerging role of natriuresis. Kidney Int. 2016 Mar;89(3):524-6.
9. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis. Diabetes Care. 2016 Jul;39(7):1108-14.
10. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardiorenal Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis. Diabetes Care. 2016 Jul;39(7):1115-22.

醫藥專欄

大話《細辛》(Xixin, Radix Asari)

陳旻玉 藥師 撰稿

壹、前言

自古有「細辛不過錢，過錢命相連」的說法，對於細辛的用量及限制，古今一直在探討。細辛屬於馬兜鈴酸科細辛屬 (Asarum) 植物，根細而味辛，故名細辛，是中醫臨床常用之解表發散藥，有祛風散寒、止痛通竅、止咳平喘和通利血脈等功效，始載於《神農本草經》，為上品藥。臨床上用於風寒表證、各種疼痛證、諸竅不通證和肺寒咳喘證。近年來由於有馬兜鈴酸 (Aristolochic acid) 致腎毒性之問題，細辛這味藥材安全性評估顯得十分重要，在細辛藥材品種來源多及組成分複雜下，針對目前已知藥理作用機轉及臨床應用提供相關論述及依據。

一、細辛之簡介 [2,10]

為馬兜鈴科多年生草本植物北細辛、漢城細辛或華細辛的乾燥根及根莖，如 (下表) 所示，這 3 個細辛屬植物是《中國藥典》規定的法定植物來源，而北細辛是目前細辛藥材的主要來源。

植物名	藥用部位及產地	學名	揮發油含量及組成	區別
北細辛 (遼細辛)	根及根莖 (東北三省，以遼寧為主)	Asarum heterotropoides Fr. Schmidt var. mandshuricum (Maxim.) Kitag.	3 %，以 methyl eugenol 為主	花被頂裂由基部反捲
華細辛	根及根莖 (陝西)	Asarum sieboldii Miq.	2.75 %，以 methyl eugenol 為主	根莖細長
漢城細辛	根及根莖 (遼寧和吉林兩省東南部)	Asarum sieboldii Miq. var. seoulense (Nakai)	2.21 %，以 methyl eugenol 為主，但含三甲氧基甲苯	葉片背面密生短毛，葉柄被疏毛，花被裂片開展不反捲

二、化學成分 [1,7]

細辛的化學成分複雜，主要可分為揮發油類、非揮發油類、馬兜鈴酸類化合物，而甲基丁香油酚 (methyleugenol)、欖香素 (elemicin) 與黃樟醚 (safrole) 是細辛揮發油主要成分。

	化學成分
揮發油類	甲基丁香油酚 (methyl eugenol)，黃樟醚 (safrole)、3,5- 二甲氧基甲苯 (3,5-dimethoxytoluene)、欖香素 (elemicin)、十五烷 (pentadecane)、優葛縷酮 (eucarvone)、β- 蒎烯 (β-pinene)、α- 蒎烯 (α-pinene)、N- 異丁基十二碳四烯醯胺 (N-isobutyl-dodecatetraeneamide) 等
非揮發性	卡枯醇 (kakuol)、左旋細辛脂素 (l-asarinin)、左旋芝麻脂素 (l-sesamin) 硬脂酸 (stearic acid)、β- 谷甾醇 (β-sitostero1)、十四碳烷 (tetradecane)、胡蘿蔔苷 (daueostero1) 及去甲基烏藥鹼 (higenamine) 等
馬兜鈴酸類	馬兜鈴 I (aristolochic acid I)，馬兜鈴 II (aristolochic acid II)

貳、細辛之藥理作用機轉 [3-6,8,9]

現代藥理研究顯示，細辛具有解熱鎮痛、抗炎、局部麻醉、抑菌、抗衰老及對呼吸和心血管系統等作用，其藥效成分主要與揮發油有關。在解熱、抗炎、鎮痛作用研究中細辛揮發油灌胃對多種原因引起的家兔實驗性發熱有明顯解熱作用。腹腔注射揮發油可使小鼠產生鎮靜作用及提升動物的痛閾值，因 PGE2 是一種重要的疼痛介質，研究發現細辛揮發油會抑制 PGE2 合成及通過激活 GABAA 受體，抑制 NO 釋放而發揮其鎮痛作用，另外也可通過阻滯神經細胞膜內側 Na + 通道產生局麻作用而達到鎮痛效果。細辛揮發油在抗發炎作用上有促腎上腺皮質激素樣 (ATCH) 作用，能增強腎上腺皮質機能，抑制組織胺所致的毛細血管通透性增加，減少炎症介質滲出增多，白細胞遊走，結締組織增等反應，從而達到抗炎效果。

細辛的有效抗菌成份為 safrole 及 methyleu genol，通過破壞菌株細胞膜的選擇通透性，導致內容物的外滲而達到抗菌效果。目前發現細辛之乙醇提取液對革蘭氏陽性菌、溶血性鏈球菌、痢疾桿菌、傷寒桿菌、結核桿菌有顯著抗菌作用，另外細辛的水提取液對人乳頭病毒也有明顯的破壞作用。抗衰老方面，則著重在其抗氧化作用，細辛可通過提高機體一氧化氮合酶 (iNOS) 活性，降低丙二醛 (MDA) 含量，清除自由基，增加一氧化氮 (NO) 含量，減少過氧化脂質 (LPO) 含量，以減輕自由基對細胞脂質的破壞，同時還能提高超氧化物歧化酶 (SOD) 活性，增強機體對自由基的清除能力。此外細辛也能顯著提高老齡小鼠心、肝組織中穀胱肽過氧化物酶 (GSH-Px) 的活性，抑制自由基反應，從而起到抗衰老作用。

Methyl eugenol 對氣管有鬆弛作用。大劑量細辛散劑或是揮發油可引起家兔及蛙、小鼠的呼吸先興奮後抑制，即隨意運動和呼吸運動、反射運動逐漸減退，最後死於呼吸麻痺。細辛揮發油對血壓可雙向調解，也有強心抗心肌缺血及抗心律不整作用，於離體實驗，它能增加冠狀動脈血流量及明顯興奮心臟，而去甲基烏藥鹼具有興奮 β- 腎上腺素受體效應，也會使心率加快，心肌收縮力加強。細辛脂素能抑制 Interleukin-2 受體的表達，影響 T 細胞活性，所以具有免疫抑制作用，可延長移植存活時間並減輕病理形態的損傷，與 Cyclosporin A 有相似的免疫抑制作用。

參、細辛臨床應用以及新知識 [3,11-12]

細辛一般不單獨使用，在心腦血管病中的運用，臨床研究發現麻黃細辛湯加減方可以治療房室傳導阻滯、病態竇房結綜合症、竇性心動過緩。用芎芷細辛湯加減治療偏頭痛。在皮膚科中的運用麻黃附子細辛湯加減方治療尋常銀屑病。在傷科中的運用治療痹證：細辛配附片、青風藤三藥合用可祛風除濕、通絡止痛，與祛風散寒除濕之屬合用可治療風寒濕痹；與活血化瘀之劑合用可治療經脈瘀阻證；與化痰除濕之劑合用可治療痰濕痹阻證；與清熱除濕藥合用可治療風濕熱痹等。治療頸椎病：細辛配附片、葛根、天麻可用於頸椎病所致的頸項疼痛、頭目眩暈、手臂麻木疼痛、頭痛等證。骨質增生：細辛配附片、薏苡仁、澤蘭可用於腰椎退變引起的腰痛、下肢疼痛、麻木無力等證。配附片、丹參、補骨脂可用於增生性骨關節炎所致的腰膝酸痛、活動受限、畏寒反復發作者。在眼科中的運用細辛配伍枸杞子、草決明等治療視神經萎縮，配防風、蟬蛻、丹皮、菊花等煎湯薰蒸治療白內障，均有顯著療效。治療第Ⅱ型糖尿病用麻黃附子細辛湯加減治療糖尿病合併周圍神經病變。

另外最近研究發現細辛揮發油對於抗憂鬱方面也有不錯的效果，藉由增加 corticotropin releasing factor (CRF)， tyrosine hydroxylase (TH) 量，降低 serotonin (5-HT) 量，達到有效抑制抑鬱症行為反應。由於細辛提取物具有廣泛的抑菌殺蟲活性，也有研究將其作為植物源殺菌劑和殺蟲劑使用，提高了細辛的應用價值。

肆、副作用及使用注意事項 [2,4,5,9,10]

細辛有小毒。這味藥在《神農本草經》和《名醫別錄》中均被列為上品，無毒，「本經」還認為它久服輕身長年。但到了宋代，這味藥開始被認為有毒。宋代陳承的《本草別說》即言：若單用末，不可過半錢匕（約 1 克），多用則氣悶塞不通者死。本草記載細辛有小毒需慎用，可能與黃樟醚 (safrole) 及微量的馬兜鈴酸 (aristolochic acid) 有關。根據研究檢測結果，在馬兜鈴酸科藥材中的馬兜鈴酸含量以關木通最高，細辛則最低，並集中在細辛地上部分，其中根部含量最低。考慮到用藥安全，於是於 2005 年將《藥典》中的細辛藥用部位由全草改為根及根莖，另外新版 (2010 年版) 中另增訂馬兜玲酸 I ($C_{17}H_{11}O_7N$) 限量不得超過 0.001% (10ppm)；揮發油除不得 <2%(ml/g) 外，細辛脂素 (asarinin, $C_{20}H_{18}O_6$) 不得少於 0.050%。

細辛的用量不宜過大，以免中毒。細辛在臨床應用上有一定的量效關係，大劑量細辛揮發油容易引起呼吸停止而死。這和宋代”氣悶塞不通者死”的表述是一致的。另外，細辛對於心肌有直接抑制作用，過量使用可引起心律失常。所以在劑量上須由醫生根據患者的年齡、體質、腎功能的情況來使用，方能保證用藥安全。原則上建議用量嚴格控制在 3 g 以下。現代藥理研究證明，細辛所含的揮發油會隨煎煮時間的延長而揮發，煎煮 30 分鐘後，其主要致癌成分黃樟醚的含量會大幅降低而僅存其 2 %，不足以引起中毒。另外氣虛多汗，陰虛陽亢頭痛，陰虛肺熱咳嗽的病人，則要慎用此藥。

伍、結論

中藥細辛成分複雜，目前研究方向仍著重在揮發油類物質的探討，對於非揮發性物質相關的研究甚少，另外部分藥理作用的機制也待進一步明確研究。雖然細辛有毒，只要特別小心，了解細辛的特性及正確使用方式，加上由中醫師辨證論治來確定用量，使用正品的正確藥用部位，就能確保用藥安全，防止中毒的發生。

六、參考文獻：

1. 彭文煌、黃世勳。中藥藥理學。台中市。文興出版。2010。54-57。
2. 細辛藥材產地考察 1,2。《順天醫藥》。2010。14 期。
3. 戎玲勤。細辛的藥理作用及臨床應用。海峽藥學。 2011。23(2) : 94-95。
4. 陳秀紅、張業紅。談細辛過錢。中醫藥研究 1994；6：61。
5. 顏正華。中藥學。知音出版社。1998。380-382。
6. 王大觀、楊淑芬。中醫臨床學。知音出版社。2005。44-46。
7. 張永勳、何玉鈴編著。台灣中藥典圖鑑。2013。216-217。
8. 林景彬。常用中藥藥理與應用。中國醫藥學院。1994。94-101。
9. 陳春娥、倪侯仁、蕭水銀。細辛的藥理作用、臨床應用及毒性。藥學雜誌。2008。135-142。
10. 國家中醫藥管理局中華本草編委會。中華本草。上海科學技術出版社。上冊。636-643。
11. 梁学清，李丹丹。細辛藥理作用研究進展。河南科技大學學報 (醫學版) 2011；29 (4)：318-320。
12. Park HJ, Lim EJ, Zhao RJ, et al : Effect of the fragrance inhalation of essential oil from Asarum heterotropoides on depression-like behaviors in mice, Complementary and Alternative Medicine 2015; doi:10.1186/s12906-015-0571-1

全民健保藥品給付相關規定異動(106年3月)

修正後給付規定

公告主旨：自 106 年 4 月 1 日起，健保給付修正規定

公告內容：Apixaban（Eliquis）

Etanercept(Enbrel)； adalimumab（Humira）；golimumab（Simponi）；abatacept（Orencia）；tocilizumab（Actemra）；tofacitinib（Xeljanz）

Palivizumab(Synagis)

Everolimus 5mg (Afinitor)

Bevacizumab (Avastin)

Verteporfin (Visudyne)

Rranibizumab (Lucentis)、aflibercept (Eylea)

Dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex)

心臟血管及腎臟藥物 Cardiovascular-renal drugs

2.1.4.3. Apixaban（Eliquis）限用於

1. 非瓣膜性心房纖維顫動病患：

(1) 須符合下列條件之一：

Ⅰ. 曾發生中風或全身性栓塞。

Ⅱ. 左心室射出分率小於 40%。

Ⅲ. 有症狀之心臟衰竭：收案前依紐約心臟協會衰竭功能分級為第二級或以上。

Ⅳ. 年齡 75 歲 (含) 以上。

Ⅴ. 年齡介於 65 歲至 74 歲且合併有糖尿病、高血壓或冠狀動脈疾病。

(2) 每日 2 次，每次限用 1 顆。

(3) 排除標準：(略)

2. 治療深部靜脈血栓與肺栓塞及預防再發性深部靜脈血栓與肺栓塞：

(1) 須經影像學或血管超音波檢查診斷。

(2) 第 1 日至 7 日，每日 2 次，每次限用 2 顆。

(3) 第 8 日起，每日 2 次，每次限用 1 顆，每 6 個月評估一次。

免疫製劑 Immunologic agents

8.2.4.2.Etanercept(Enbrel)； adalimumab（Humira）；golimumab（Simponi）；abatacept（Orencia）；tocilizumab（Actemra）；tofacitinib（Xeljanz）：成人治療部分

1. ~ 3.(略)

4. 初次使用 tocilizumab 時：

(1) 靜脈注射劑：劑量應從 4mg/kg 開始，治療第 12 週，評估 DAS28 積分，未達療效者 (療效之定義：DAS28 總積分下降程度≧ 1.2，或 DAS28 總積分 < 3.2 者)，得調高劑量至 8mg/kg，繼續治療 12 週後，再評估 DAS28 總積分，必須下降程度≧ 1.2，或 DAS28 總積分 < 3.2，方可續用。

(2) 皮下注射劑：體重小於 100 公斤者，劑量應從 162mg 每兩週一次開始，治療第 12 週，評估 DAS28 積分，未達療效者，得調高劑量至 162mg 每週一次，繼續治療 12 週後，再評估 DAS28 積分，達療效者方可續用。體重大於 100 公斤者，劑量 162mg 每週一次，治療第 24 週，評估 DAS28 積分，達療效者方可續用。

5. ~ 9.(略)

8.2.8.Palivizumab(Synagis) 限符合下列條件之一：

1. 出生時懷孕週數小於或等於 30 週之早產兒。
2. 併有慢性肺疾病 (Chronic Lung Disease；CLD) 之早產兒 (小於或等於 35 週)。
3. 一歲以下患有血液動力學上顯著異常之先天性心臟病童。需符合以下條件：(略)

抗癌瘤藥物 Antineoplastics drugs

9.36.2. Everolimus 5mg (Afinitor)：

1. (略)
2. 結節性硬化症併有腎血管肌脂肪瘤之成年病患，且需符合以下條件：

(1) 限 18(含) 歲以上病人，其腎血管肌脂肪瘤最長直徑已達 4cm(含) 以上且仍有持續進展之證據，且曾有發生臨床上有意義之出血或確認病灶有血管瘤 (aneurysm) 直徑 ≥5mm 者，病灶不只一處，且經腎臟或泌尿專科醫師評估無法以外科手術或動脈栓塞治療，或經動脈栓塞治療或外科手術後無效或復發者。

(2) 需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 6 個月為限，申請時需檢送影像檢查 (CT 或 MRI) 資料。

(3) 使用後需每 24 週評估一次，申請續用時，除檢送治療前之影像資料，需檢送治療後 (第 24 週、48 週、72 週...等) 之影像檢查資料，若腫瘤總體積較治療前降低 30%(含) 以上，且無新增直徑 1 公分以上的腫瘤或 grade 2(含) 以上腫瘤出血併發症，始得申請續用。(註：腫瘤出血併發症分級 (grading) 定義依 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.0.)

(4) 限每日最大劑量為 10mg。

9.37.Bevacizumab (Avastin)：

1. 轉移性大腸或直腸癌：

(1) (略)

(2) 使用總療程以 36 週為上限

(3) 須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 18 週為限，再次申請必

須提出客觀證據（如：影像學）證實無惡化，才可繼續使用。

2. 惡性神經膠質瘤 (WHO 第 4 級) - 神經膠母細胞瘤：(略)

抗微生物劑 Antimicrobial agents

10.7.4.Adefovir dipivoxil (Hepsera Tablets 10mg) ；Entecavir (Baraclude 1.0mg)；tenofovir 300mg (Viread)：限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療計畫」之下列慢性病毒性 B 型肝炎患者：

1.-4.(略)

5. 前述以口服抗病毒藥物治療之給付療程依 HBeAg(+) 或 HBeAg(-) 而定：HBeAg(+) 病患治療至 e 抗原轉陰並再給付最多 12 個月；HBeAg(-) 病患治療至少二年，治療期間需檢驗血清 HBV DNA，並於檢驗血清 HBV DNA 連續三次，每次間隔 6 個月，均檢驗不出 HBV DNA 時停藥，每次療程至多給付 36 個月。再次復發時得再接受治療，不限治療次數。

眼科製劑 Ophthalmic preparations

14.9.2. 新生血管抑制劑 (Anti-angiogenic agents) : Verteporfin (Visudyne) 及 Anti-VEGF 如 ranibizumab (Lucentis)、aflibercept (Eylea) 本類藥品使用須符合下列條件：

1~4(略)

5. 依疾病別另規定如下：

(1) 50 歲以上血管新生型 (濕性) 年齡相關性黃斑部退化病變 (wAMD)：(略)

(2) 糖尿病引起黃斑部水腫 (diabetic macular edema, DME) 之病

I. 限 ranibizumab 及 aflibercept 擇一申請，且未曾申請 dexamethasone 眼後段植入劑者。

Ⅱ.~ Ⅵ.(略)

(3)~(5)(略)

14.9.4.Dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex)

1. 用於非感染性眼後房葡萄膜炎病人，需符合下列條件：(略)

2. 用於中央視網膜靜脈阻塞 (CRVO) 導致黃斑部水腫，需符合下列條件：

(1) 未曾申請給付新生血管抑制劑 (anti-angiogenic agents) 者。

(2) 限眼科專科醫師施行。

(3) ~~病眼最佳矯正視力介於 0.05~0.5(含) 之間。~~限 18 歲以上患者。

(4) 中央視網膜厚度 (central retinal thickness, CRT) ≧ 300μm。

(5) 已產生中央窩下 (subfoveal) 結痂者不得申請使用。

(6) 須經事前審查核准後使用。

I. 第一次申請時需檢附一個月內之病眼最佳矯正視力 (介於 0.05~0.5(含) 之間)、眼底彩色照片、FAG (fluorescein angiography)、OCT (optical coherence tomography) 及相關病歷紀錄資料。

II. 經評估需續用者，再次申請時需檢附第一次申請資料及再次申請前一個月內有改善證明之相關資料。

III. 第一次申請以 2 支為限，每眼最多給付 4 支，須於第一次申請核准後 5 年內使用完畢。

3. 用於糖尿病引起黃斑部水腫 (diabetic macular edema, DME) 之病變，需符合下列條件：

(1) ~ (6) 略

(7) 有下列情況不得申請使用：

I. 血管新生型 AMD 進展至視網膜下纖維化或 advanced geographic atrophy 者反應不佳或因其他因素 (如玻璃體牽引) 所造成之黃斑部水腫。

II. 青光眼。

公告主旨：自 106 年 5 月 1 日起，健保給付修正規定

公告內容：Daclatasvir (Daklinza) 、asunaprevir (Sunvepra)

Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir (Viekirax) 、dasabuvir (Exviera)

Posaconazole (Posanol)

抗微生物劑 Antimicrobial agents

10.7.5. Daclatasvir (Daklinza) 及 asunaprevir (Sunvepra)

1. 限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療計畫」之成人慢性病毒性 C 型肝炎患者。

2. Daclatasvir 與 asunaprevir 合併使用於 Anti-HCV 陽性超過六個月、HCV RNA 為陽性、無肝功能代償不全之病毒基因型第 1b 型成人病患，且需同時符合下列條件：

(1) ~~先前曾以 interferon 及 ribavirin 合併治療失敗且無肝功能代償不全者。~~

(2) 經由肝組織切片或肝臟纖維化掃描或 Fibrosis-4 (FIB-4) 證實，等同 METAVIR system 纖維化大於或等於 F3；或超音波診斷為肝硬化併食道或胃靜脈曲張，或超音波診斷為肝硬化併脾腫大。

~~註 1：先前曾以 interferon 及 ribavirin 合併治療失敗之定義為：以 interferon 及 ribavirin 合併治療 12 週未到 EVR 而停藥者；或治療完成時仍測的到病毒者；或治療完成時，血中偵測不到病毒，停藥後 24 週，血中又再次偵測到病毒者。~~

註：以肝臟纖維化掃描或 Fibrosis-4 (FIB-4) 證實等同 METAVIR system 纖維化大於或等於 F3 之定義為：

I. 肝臟纖維化掃描 transient elastography (Fibroscan) ≧ 9.5Kpa 或 Acoustic Radiation Force Impulse elastography (ARFI) ≧ 1.81m/sec。

II. (略)

10.7.6. Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir（Viekirax）及 dasabuvir (Exviera)

1. 限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療計畫」之成人慢性病毒性 C 型肝炎患者。
2. Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir 與 dasabuvir 合併使用於 Anti-HCV 陽性超過六個月、HCV RNA 為陽性、無肝功能代償不全之病毒基因型第 1 型成人病患，且需同時符合下列條件：
   (1) 先前曾以 interferon 及 ribavirin 合併治療失敗且無肝功能代償不全者。
   (2) 經由肝組織切片或肝臟纖維化掃描或 FIB-4 證實，等同 METAVIR system 纖維化大於或等於 F3；或超音波診斷為肝硬化併食道或胃靜脈曲張，或超音波診斷為肝硬化併脾腫大。

   註 1：先前曾以 interferon 及 ribavirin 合併治療失敗之定義為：以 interferon 及 ribavirin 合併治療 12 週未到 EVR 而停藥者；或治療完成時仍測的到病毒者；或治療完成時，血中偵測不到病毒，停藥後 24 週，血中又再次偵測到病毒者。

   註：以肝臟纖維化掃描或 Fibrosis-4 (FIB-4) 證實等同 METAVIR system 纖維化大於或等於 F3 之定義為：

   I. 肝臟纖維化掃描 transient elastography (Fibroscan) ≧ 9.5Kpa 或 Acoustic Radiation Force Impulse elastography (ARFI) ≧ 1.81m/sec。

10.6.10. Posaconazole (Posanol)：

1. 限下列條件之一使用：
   (1) (略)
   (2) (略)
   (3) 用於造血幹細胞移植接受者因發生嚴重 (grade Ⅲ、Ⅳ) 急性植體宿主反應 (acute graft versus host reaction, GVHD)，而接受高劑量免疫抑制劑 (prednisolone 使用劑量超過 0.8mg/kg/day) 治療之高危險病人 (口服劑型限用於 13 歲以上病人、注射劑限用於 18 歲以上病人)，做為預防侵入性黴菌感染，使用期間以 3 個月為限。
   (4) 急性骨髓性白血病 (acute myelogenous leukemia) 或高危險骨髓化生不良症候群 (myelodysplastic syndrome) 病人接受誘導性化學治療者，給付條件如下：(104/7/1)

   Ⅰ .~ Ⅲ .(略)

   Ⅳ . 口服劑型限用於 13 歲以上病人、注射劑限用於 18 歲以上病人。
2. 使用本藥須經感染症專科醫師會診確認需要使用，申報費用時需檢附會診紀錄及相關之病歷資料。
3. 注射劑限用於無法口服之病人。