

建佑 藥訊

主編：建佑醫院藥劑科
地址：高雄市林園區東
林西路 360 號
<http://www.chien-yu.com.tw>

CHIEN-YU HOSPITAL 追求卓越·永續經營

關懷·希望·創新·賦權·專業 Care·Hope·Innovation·Empower·Profession

本期內容

1. 巨環類抗生素會增加心臟毒性風險，特別是含 erythromycin 成分藥品.....1
2. G6PD 缺乏症.....2
3. 新藥介紹-Concor 1.25mg 康肯膜衣錠.....3

用藥安全簡訊

~全國藥物不良反應中心公告~

巨環類抗生素會增加心臟毒性風險，特別是含 erythromycin 成分藥品

1. 英國醫藥管理局(MHRA)發布安全資訊，含 erythromycin 成分藥品具 QT 間隔延長、併用口服抗凝血劑之交互作用及嬰兒肥厚性幽門狹窄(infantile hypertrophic pyloric stenosis)之風險，
2. 英國 MHRA 將比照含 clarithromycin 成分藥品仿單修訂含 erythromycin 成分藥品仿單，增加 QT 間隔延長與致命性心律不整等警語，包含：
 1. 於「禁忌症」加註「具 QT 間隔延長與心律不整風險因子的病人，包括具 QT 間隔延長或心室性心律不整病史及具電解質失調之病人」。
 2. 加註心臟事件及其風險因子之警語。
 3. 於「不良反應」加註「心臟驟停及心室顫動(未知頻率)」。
3. 近期亦有一份歐洲的安全性數據評估報告回顧文獻指出，嬰兒暴露於含 erythromycin 成分藥品與發生嬰兒肥厚性幽門狹窄風險有關。
4. 雖然仿單已刊有嬰兒肥厚性幽門狹窄風險，但經評估後，擬加強此類風險強度資訊，於含 erythromycin 成分藥品仿單「警語及潛在不良反應」處加刊相關警語。

G6PD 缺乏症

林文信 藥師

葡萄糖-六-磷酸鹽去氫酵素(Glucose-6-phosphate dehydrogenase; G6PD)缺乏症是一種很常見的性連(X-link)遺傳的先天代謝異常疾病。大概影響全球2億至4億人口，G6PD缺乏症是最常見的遺傳病，平時沒有特別的徵狀，在少數病人因有慢性溶血而有貧血症狀，大多數病人（地中海型及A型G6PD缺乏症），會因為某些藥物或食物(例如:蠶豆)...等而誘發嚴重溶血現象，也因為有些G6PD缺乏症病人會因食用蠶豆產生溶血現象，故將他稱之為「蠶豆症」。現今，並沒有任何中西藥物或食物可以治愈此遺傳病的。

G6PD缺乏之分類-

研究得知這些病患間G6PD酵素的差異性相當大，迄今發現至少有400種基因變種。世界衛生組織(WHO)以疾病嚴重度將G6PD缺乏症分為五類：

- ⊙ 第I級- 嚴重G6PD缺乏（G6PD活性低於正常的10%），有慢性溶血性貧血。
- ⊙ 第II級- G6PD缺乏嚴重，但僅產生偶發性而非慢性溶血。（台灣客家人屬之）
- ⊙ 第III級- 中度G6PD缺乏（G6PD活性是正常的10-60%），遇有惡化因子時才發生溶血。
- ⊙ 第IV級- 正常G6PD活性。
- ⊙ 第V級- G6PD活性反而增加。

G6PD缺乏造成溶血機轉-

紅血球內進行的兩個主要的代謝作用：一個是葡萄糖的厭氧性燃燒以產生能量，另一個則是產生還原型glutathione，還原型的Glutathione有很強的抗氧化能力，以對抗有傷害性的氧化物。而G6PD於後者擔任重要角色（見圖一），我們受到某些細菌或是病毒的感染、吃到某些藥物或是蠶豆時，體內的氧化自由基的產生會增加，而使氧化壓力(oxidant stress)增強。在正常人身上，此時G6PD所參與的葡萄糖代謝反應會增強好幾倍，從而產生大量的還原型的Glutathione，用來還原這些對身體有害的氧化壓力。G6PD缺乏的患者因為紅血球內的G6PD不足，當體內的氧化壓力（oxidative stress）增加時，無法產生足夠的還原型Glutathione以清除過多的氧自由基，則紅血球內自由基囤積，將導致細胞脆弱容易溶血。

常見誘使G6PD缺乏者發病之因素—

1. 嗅覺、觸覺：特別是臭丸、樟腦、冬青油、萬金油和顏料等。
2. 食物：蠶豆。在農村，吸入蠶豆收成季節的花粉，亦曾會影響此病發生。
3. 中藥：包括牛黃、川蓮、臘梅花及珍珠末、金銀花、熊膽等，個別項目應請教醫生。
4. 西藥：會因為病人G6PD缺陷嚴重度、藥物劑量、服用時間長短...等而不同，其個別化應請教醫師，常見藥物如表二。
5. 其他因素：包括新生期、感染、缺氧、腦出血、糖尿病等。

G6PD缺乏症基因遺傳-

G6PD缺乏症是一種性聯隱性(X-linked recessive)遺傳。人體有23對染色體，男性的性染色體是XY型，而女性則是XX型，G6PD的基因就是位於X染色體上，所以蠶豆症是性聯遺傳。男性只有一個X染色體，所以，只要這個X染色體的G6PD基因不正常，這個男性就會表現出蠶豆症體質。

而女性有兩個X染色體，必須兩個X染色體上的G6PD基因皆不正常才會表現出蠶豆症體質。當女性只有一個X染色體帶有不正常的G6PD基因，而沒有表現出蠶豆症體質時，我們稱之為蠶豆症的帶因者。

性聯隱性遺傳的遺傳模式複雜，僅略舉例，當父親有蠶豆症，而母親正常時，他們的兒子將都是正常人，而女兒全為帶因者。而當母親有蠶豆症(兩個X上的G6PD基因皆不正常)，而父親正常時，他們的兒子將全為蠶豆症患者，而女兒全為帶因者。另當母親為帶因者(有一個X上的 G6PD 不正常)，而父親正常時，他們的兒子有一半機會是蠶豆症患者，而女兒有一半的機會是帶因者。

G6PD缺乏症的治療主要在於其臨床症狀，大多會發生急性溶血在於地中海型G6PD缺乏症 (Class II) 及A型G6PD缺乏症 (Class III) (表一)

許多影響在G6PD缺乏症者之溶血因素，往往是個別化的，但對於已知會產生高效溶血之藥物要儘量避免接觸(如表二)，但對於孕婦或哺乳婦為G6PD缺乏帶因者，亦要小心服藥，防止藥物經胎盤或乳汁進入胎兒。

■ 表一：二種最常見 G6PD 缺乏症之比較

	G6PD Mediterranean (地中海型 G6PD 缺乏症)	G6PD A- (A 型 G6PD 缺乏症)
World Health Organization class	Class II	Class III
Populations affected	Italian, Grecian, Spanish, Arabic, Jewish (Kurdish) descent	African descent
Neonatal hyperbilirubinemia	Yes, may be more severe	Yes
Favism	More common	Less common
Hemolysis with oxidative drugs	Yes	Yes

G6PD缺乏患者可能碰到的問題主要有兩個:新生兒黃疸期延長(prolonged neonatal jaundice)，及當氧化壓力增加時發生急性溶血危象(acute hemolytic crisis)。

黃疸在新生兒是常見的情形，但新生兒黃疸通常在1-2星期會自行消退。若黃疸期不正常的延長就必須考慮有沒有蠶豆症的可能。罹患蠶豆症的新生兒之所以黃疸期會延長是因為肝臟中的G6PD酵素不夠所致。若未經適當處置，有時會使新生兒神經系統受到傷害，嚴重時，甚至可能造成死亡！

溶血發生時患者會有深色血紅素尿，倦怠、貧血、頭痛、噁心、嘔吐、寒顫、蒼白、腰痛、發燒、白血球增高和紅血球變型等症狀，溶血現象通常在有些患有G-6-PD缺乏症的人於服用某些藥物一至三天後發生，溶血嚴重時若未經適當醫療處置可能使患者陷入休克、昏迷，甚至死亡。

停止或避免使用任何具氧化力的藥品或物質是最重要的處理步驟，A型G6PD缺乏症患者發生

的溶血通常是輕微的且會自行好轉，因此很少需要其他治療；而地中海型G6PD缺乏症患者經歷的溶血較嚴重，給與支持療法，偶有血紅素過低或呼吸窘迫症者才需輸紅血球。對於產生血紅素尿的嚴重溶血患者，必須補充水分維持正常的尿流量，以避免急性腎衰竭。輕微的新生兒黃疸只需照光治療，但是新生兒黃疸或是溶血厲害時有時會需要輸血及換血。不管新生兒黃疸或是急性溶血，只要給予適當的治療，通常很快就會恢復健康，不會留下後遺症。

台灣醫師近年來對新生兒黃疸患者，廣泛進行G6PD缺乏症篩檢，因此，帶因者被告知且教導防範預期可大大降低突發性溶血危象。

■ 表二：OXIDIZING AGENTS AND G6PD DEFICIENCY

<i>p</i> -Aminosalicylic acid	Probenecid
Acetaminophen (Phenacetin) *	Salicylazosulfapyridine (Azulfidine)
Acetylsalicylic acid	Sulfacetamide (Sulamyd)
Aniline dyes	Sulfanilamide
Antipyrine	Sulfisoxazole (Gantrisin) *
Ascorbic acid †	Sulfoxone *
Chloramphenicol ‡	Trisulfapyrimidine (Sultrin)
Dapsone (diaminodiphenylsulfone)	Vitamin K, water-soluble analogs only
Fava beans	Naphthalene *
Furazolidone (Furoxone)	Nitrofurantoin (Furadantin)
Henna	Primaquine
Methylene blue *	

* Only slightly hemolytic to **G6PD A** patients in very large doses.
† Hemolytic in **G6PD Mediterranean** but not in **G6PD A** or **Canton**.
‡ In massive doses.

新藥介紹

Concor 1.25mg 康肯膜衣錠

林美吟藥師

【藥理作用】

1. 本品為一強力，高度心臟選擇性之 β -1 腎上腺素接受體阻斷劑，不具內因性交感神經刺激作用 (ISA)，亦無膜安定作用。
2. 如同其他 β -阻斷劑一樣，對高血壓之作用機轉尚欠明瞭；但是，本品具有降低心搏速率以及抑制血漿腎素之作用。
3. 對狹心症病患，因阻斷心肌之 β -1 接受體而減少心臟活動，進而降低心肌之氧需要量，本品具有消除或減輕狹心症症狀之用途。

【成分劑量】

Bisoprolol 1.25mg

【適應症】

穩定型慢性中度至重度心衰竭。

【用法與用量】

病人必須在過去 6 週內無急性心衰竭發生，且在過去 2 週內無改變基本治療，即適當劑量 ACE inhibitors (或於 ACEI 無法忍受下，使用其他血管擴張劑) 和利尿劑、強心配醣體下，再併用 bisoprolol。建議治療的醫師應是在治療心衰竭方面有經驗者。使用本品治療心衰竭，應由低劑量開始再逐漸增加劑量達最佳療效。調整依據如下列步驟：

- *1.25mg1 天 1 次，使用 1 星期，病人適應良好下增加至
- *2.5mg1 天 1 次，再使用 1 星期，病人適應良好下增加至
- *3.75mg1 天 1 次，再使用 1 星期，病人適應良好下增加至

*5mg1 天 1 次，再使用 4 星期，病人適應良好下增加至

*7.5mg1 天 1 次，再使用 4 星期，病人適應良好下增加至

*10mg1 天 1 次，作持續性治療。

起始劑量由 1.25mg 開始，病人應該觀察約 4 小時 (尤其注意血壓，心跳速率，傳導障礙，心衰竭惡化症狀)，最大建議劑量是 10mg1 天 1 次。

【副作用】

倦怠、眩暈、輕微頭疼、出汗、間歇性跛行或 Raynaud 氏疾病之加重及四肢感覺異常、偶見血壓及脈搏速率之顯著降低或房室傳導之障礙。

【懷孕等級】

D

【注意事項】

1. 本品應謹慎使用於有下列情況之病患：延遲性 PR 傳導間隔，心輸出量 (Cardiac Reserve) 不佳，以及末梢循環障礙如 Raynaud 氏現象。
2. 對患有缺血性心臟疾病患者，不應驟然停用本藥。
3. 因本品為一高度選擇性 β -1 腎上腺素接受體阻斷劑，對患有阻塞性呼吸道疾病者，本品仍可謹慎使用，不過，對某些氣喘病患仍可能發生呼吸道阻力之增加，此種支氣管痙攣現象，通常可使用常用之支氣管擴張劑如 Salbutamol 予以消除。
4. 由於本品對 β -2 接受體之親和性甚低，本品顯無降血糖作用，惟對糖尿病患者仍應謹慎使用；因為可能掩蔽血糖過少之症狀 (尤其是心博過速)。

參考資料：仿單