



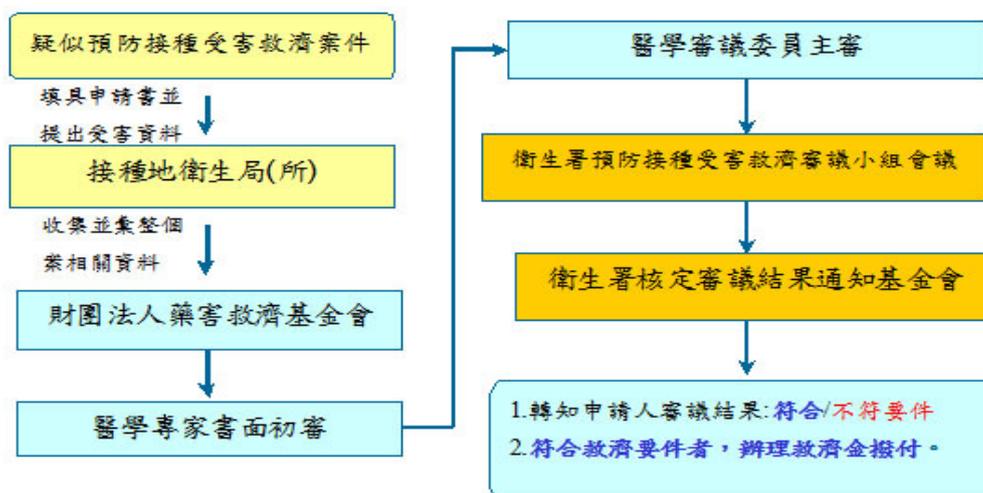
發行人：陳子勇 總編輯：陳綺華 執行編輯：臨床藥學組
電話：(04) 36060666-4029 傳真：(04) 25362258
◆2011年10月號【雙月刊】◆

目 錄

醫藥專欄：認識甲基藍.....	p.02
藥學專欄：Warfarin 使用劑量與 CYP2C9 及 VKORC1 的關係	p.04
藥品異動資訊.....	p.06
全民健保藥品給付相關規定異動.....	p.08

- ◆提醒醫療人員，若發現疑似藥品不良反應時，請立即通報本院藥物不良反應小組。Ext：4029
- ◆凡是遵照醫師處方或藥師指示下，使用合法藥物，卻發生嚴重的藥物副作用（也可稱為藥害），都可以提出藥害救濟的申請。藥害救濟諮詢專線：02-2358-4097

疫苗接種受害救濟申請流程



認識甲基藍 - 農藥急性中毒解毒劑

黃仲正 藥師撰稿 吳秉峰 藥師審閱

一、前言

日前新聞報導住在台中市龍井區的陳姓夫妻疑似食物中毒，發生手腳發紫的現象，經送醫檢驗，醫師判斷2人為罕見的「變性血紅素血症」，因此投以「甲基藍」解毒劑急救。這起震驚社會的事件，讓我們注意到了「甲基藍」。

二、硝酸鹽農藥化肥急性中毒

農藥主要由三條途徑進入人體內：一是偶然大量接觸，如誤食；二是長期接觸一定量的農藥，如農藥廠的工人和使用者農民；三是在日常生活接觸環境和食品中的殘留農藥¹。而急性中毒是指農藥經口、吸呼道或接觸而大量進入人體內，在短時間內表現出的急性病理回應²。

硝酸鹽本來是蔬果生長的必備物質，肥料中的氮是硝酸鹽的來源，農民因為催長作物或其他因素，而加了太多的氮肥，就會使蔬果的硝酸鹽殘留下來。葉菜類是最易殘留硝酸鹽的農作物，而芽菜類及胡蘿蔔等根菜幾乎不含硝酸鹽。根據世界衛生組織公佈，一個成年人一天硝酸鹽的安全攝取量為2500ppm約222mg²。

硝酸鹽（Nitrate, NO₃⁻）會在腸胃內轉化為亞硝酸鹽（Nitrite, NO₂⁻）然後再轉化為亞硝基化合物（N-nitroso compounds）²。亞硝酸鹽為強氧化劑，會將正常的紅血球細胞氧化成異常的紅血球細胞（MetHb），失去運輸氧的能力而引起組織缺氧性損



圖 1. 藥品外觀

害。亞硝酸鹽攝入0.2~0.5g即可引起食物中毒，3g可致死。中毒特徵為紫紺，症狀有頭痛、頭暈、乏力、胸悶、氣短、呼吸困難、煩躁、心悸、噁心、嘔吐、腹痛、腹瀉，口唇、指甲及全身皮膚、黏膜紫紺等，甚至抽搐、昏迷、意識障礙，嚴重時還會危及生命²。

三、變性血紅素血症Methemoglobinemia

變性血紅素血症乃因正常血紅蛋白中二價鐵被氧化成三價鐵離子，失去氧氣攜帶功能，造成發紺或缺氧之現象即稱之³。變性血紅素血症依不同的發病原因概分為二大類，先天性變性血紅素血症(congenital methemoglobinemia)及後天性或中毒性變性血紅素血症(acquired or toxic methemoglobinemia)。臨床上常見者為後天性變性血紅素血症，多因接觸具氧化能力的藥物：如磺胺藥、局部麻醉劑、皮膚科用藥Dapsone、硝化物等，或接觸化學物質：如苯胺《aniline》、亞硝酸鹽、硝酸鹽、硝基苯《nitrobenzene》等氧化物後所致³。

一般而言，攜帶氧氣之血紅素在釋放氧氣時，同時可能失去電子，形成變性血紅素，但因細胞內具有兩種還原酵素，NADH-細胞色素b5還原酵素(NADH-cytochrome b5 reductase)，而使得人體內之變性血紅

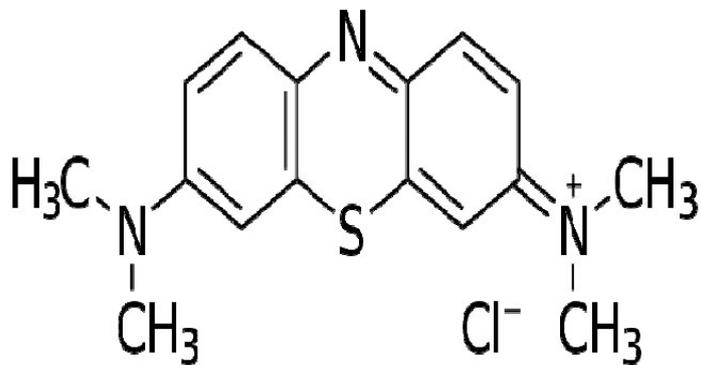


圖 2. 藥品化學結構式

素，在正常情況下維持在1%以下，但約需幾小時至十幾小時，若有意外中毒時，緩不濟急，無法使用此途徑還原，而需NADPH變性血紅素還原酵素(NADPH-dependant methemoglobin reductase)，這雖也是正常人身體內之另一主要且較快速的生理途徑，但需同時加入外來的電子接受者，如甲基藍、維生素C、維生素B2(riboflavin)等，才可使電子快速由NADPH轉移至血紅素內，進而減少變性血紅素，達到治療變性血紅素血症之效果³。

變性血紅素血症的高危險群包括老年人或嬰兒、貧血、慢性阻塞性肺病、冠狀動脈疾病、蠶豆症、先天性變性血紅素酵素缺乏症、血色素M疾病等，這些人接觸氧化物而發生變性血紅素血症時的危險性較高³。

對於變性血紅素血症的治療，視病情及病人體質而決定：停止有毒物質之暴露、移除致病物質及症狀治療。輕度者不需要解毒劑治療。中重度變性血紅素血症則需積極治療，包括支持性療法(維持呼吸道暢通、靜脈輸液及維持循環功能)、去除污染(清洗皮膚污染源、胃排空及使用活性炭)及特殊解毒劑甲基藍溶液(methylene blue)。部份造成變性血紅素的毒物，也可能產生溶血性貧血；若發生此情形時，醫師會另外給予輸血、輸液等其它治療³。

四、甲基藍及治療用法

藥用甲基藍又稱亞甲藍(Methylene blue)是Phenothiazin-5-lum,3,7-bis-(dimethylamino) Chloride trihydrate，在治療人類中毒的則是甲基藍注射劑，其為甲基藍的無菌注射溶液，用於注射給藥，但不應經由皮下或脊柱鞘膜內注射，主要治療由藥物產生的變性紅血球素血症。1%甲基藍注射劑100 mg/10ml/vial。治療劑量0.1~0.2 ml/kg/dose，IV緩慢滴注5分鐘，需要時可在半小時後重複投與⁴。投與甲基藍時可以同時投與葡萄糖(dextrose)，增加更多的NAD與NADPH，增加甲基藍作用³。

靜脈注射甲基藍必須以數分鐘非常緩慢的速度投與，因為甲基藍注射劑給予患者的濃度會影響治療效果，在人體的血紅素會產生兩種完全相反的作用，只有低濃度的甲基藍可讓變性的紅血球素(Methemoglobin)轉變回紅血球素，但高濃度的甲

基藍(>7 mg/kg)則會將還原狀態的紅血球素亞鐵離子(Ferrous iron)轉變為鐵離子(Ferric iron)，反而會導致變性紅血球素(Methemoglobin)的生成。

絕對禁忌症為葡萄糖六磷酸鹽脫氫酵素缺乏(G6PD deficiency)，可能造成致命的溶血、嚴重腎衰竭及甲基血紅素還原酶缺乏。由於甲基藍對於重度蠶豆症病患的危險性大，因此如果病患有此病史，醫師會慎重衡量其利弊，再決定是否仍然要小心使用甲基藍或改用輸血、換血、高壓氧等其它方式治療³。甲基藍會使尿及其它體液變藍綠色，此為暫時性現象，不須擔心。

五、結論

食品藥物管理局說明，為落實特定解毒劑的管理及儲備，解決醫院無解毒劑進行中毒急救之困境，衛生署已於台北榮民總醫院成立緊急醫療特定解毒劑管控中心，成立全國解毒劑儲備網，甲基藍注射劑即為解毒劑的儲備之一。希望未來能減少國人因中毒所引起的不必要之傷亡及恐慌，而無藥可醫的虛驚無奈情況將不再發生。

六、參考資料

1. 黃煥忠，2000年春季號總第16期《稻草人》
2. 有機農業全球資訊網：<http://info.organic.org.tw/supergood/front/bin/home.phtml>
3. 臨床醫學 2006; 57: 105-11
4. 行政院衛生署 全國解毒劑儲備網：<http://www.pcc.vghtmlpe.gov.tw/antidote/p3-2.htm>



Warfarin 使用劑量與 CYP2C9 及 VKORC1 的關係

林湧達藥師 撰稿 吳秉峰藥師 審閱

一. 前言

Warfarin 是一個抗凝血劑，主要用來治療及預防血栓性疾病¹。如：深層靜脈栓塞〈Deep venous thrombosis; DVT〉、肺栓塞〈Pulmonary embolism; PE〉；以及預防因為心房顫動〈Atrial fibrillation; AF〉或心臟瓣膜置換所可能併發的血栓形成等。因其副作用有引起出血的危險，故在治療期間需要嚴密的監控INR〈International Ratio〉。相對的，如果使用的劑量過低也會無法達到預防血栓形成的作用，使血栓形成的風險增加²。

二. Warfarin 的抗凝血作用

身體內的凝血因子II、VII、IX、X在合成時需要 Vitamin K 的參與，而體內氧化態的 Vitamin K 需要經由 Vitamin K epoxide reductase 〈VKOR〉進行再活化。Warfarin 就是藉由抑制 VKOR 進而使體內的凝血因子 II、VII、IX、X 生成受阻，達到抗凝血的作用²。(Fig. 1)

三. Warfarin 的代謝

Warfarin 屬於鏡像異構物(enantiomer)，其 S-warfarin 的活性高於 R-warfarin。代謝兩者的酵素也各有不同：S-warfarin 主要經由 CYP2C9 代謝；R-warfarin 則由 CYP1A2、CYP1A2 以及 CYP3A4 進行代謝²。(Fig. 1)

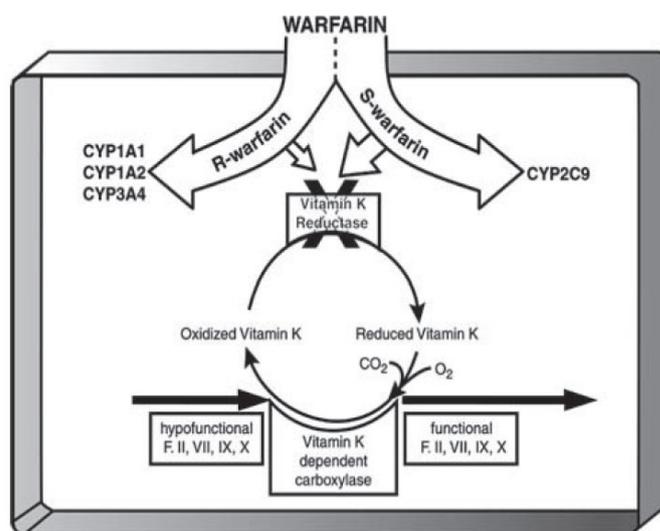


Fig. 1 After oral absorption warfarin is transported to the liver where CYP1A1, CYP1A2, and CYP3A4 metabolize the R-enantiomer and CYP2C9 metabolize the more potent S-enantiomer. Warfarin inhibits vitamin K reductase, which is synthesized by VKORC1. By impairing the regeneration of the reduced form of vitamin K, R- and S-warfarin interfere with the Vitamin-K-dependent carboxylation of clotting factors prothrombin (II), VII, IX, and X.³

Table 1. Non-synonymous mutations in CYP2C9 with functional effect.²

Alleles	Nucleotide change in cDNA	Amino acid change	Enzymatic activity
CYP2C9*2	430C>T	Arg144Cys	Decrease: an approximately 50% decrease of the maximum rate of metabolism (Vmax) and 30-50% lower turnover (kact) of S-warfarin
CYP2C9*3	1075A>C	Ile359Leu	Decrease: a markedly higher Km and lower intrinsic clearance with an approximately 90% decrease of S-warfarin

Table 2. Cytochrome P450 2C9 SNPs that are known to affect warfarin metabolism.³

Designation	Prevalence: Asian, white, black populations %	Protein change	SNP	Effect on Warfarin dose
CYP2C9*1	98.2, 80.8, 94.2	None	None	Referent
CYP2C9*2	0, 12.7, 3.4	Arg144Cys	C430T	-14% to -20%
CYP2C9*3	1.8, 7.0, 1.5	Ile359Leu	A1061C	-21% to -49%

SNP denotes single nucleotide polymorphism: CYP2C9*1 is the wild-type allele

(1) Single nucleotide polymorphisms of CYP2C9

到目前為止有超過24個變種 (Allele) 被發現，其中的CYP2C9*2和CYP2C9*3已經被證實和Warfarin的代謝有相關²。CYP2C9*2和CYP2C9*1相比會使酵素的最高代謝速率Vmax下降約50%；CYP2C9*3則是使酵素的代謝速率Km顯著的增加和固有清除率(intrinsic clearance)下降，進而使S-warfarin的代謝下降約90%²。(Table 1)。所以有CYP2C9變異的人在出血機率上是沒有變異的2-3倍，但是這樣的差別只有對初始劑量上有所影響，對於後續維持劑量的影響程度只有VKORC1的1/3²。

CYP2C9 alleles在不同種族的盛行率也有不同的差異²：亞洲人、白人和黑人CYP2C9*1 (wild type) 的盛行率分別為98.2%、80.8%和94.2%，也就是說在S-warfarin的代謝上面，亞洲人以代謝速率快 (Extend metabolism, EM) 佔有大多數，而白人的族群就較容易出現代謝速率緩慢 (Poor metabolism, PM) 的病人。(Table 2)

Table 3 Common variant alleles and haplotype group frequencies of VKORC1 in Asian, African and Caucasian individuals.²

	Frequency (%)		
	African	Asian	Caucasian
-1639G>A	-	82-83	14
1173C>T	9	89	42
1542G>C	25	91	37
3730G>A	49	13	45
Haplotype group A (low dose)	14-23	85-89	37-42
Haplotype group B (High dose)	49	10-14	57-58

(2) Single nucleotide polymorphisms ofVKORC1

Vitamin K epoxide reductase (VKOR)是 Warfarin 所抑制的目標酵素，在體內是經由VKORC1 gene所調控。當VKORC1 有變異發生的時候會使病人對於Warfarin所需要的劑量下降，以VKORC1 1173C>T為例：Warfarin的每日平均劑量在1173CC、1173CT和1173TT分別為6.2mg、4.8mg和3.5mg²。

VKORC1的變異在種族之間也有差異(Table 3)：亞洲人和白人帶有3673G>A的比例約為82%和14%。而1173C>T在亞洲人、白人的比例約為89%和42%²。這也就表示亞洲人大部分都帶有VKORC1的變種，所以對於Warfarin的使用劑量也可能和白人有所差異。

(3) CYP2C9和VKORC1變異對於Warfarin劑量的影響

CYP2C9和VKORC1如果發生變異的情形之下都會使個體對於Warfarin的需求劑量下降。為了能夠減少Warfarin所帶來的出血風險，許多針對基因型變異的臨床劑量指引都被發展出來^{1,2,3,5} (Table 4)。且關於CYP2C9和VKORC1的藥物基因體學相關資訊也經美國藥物食品管理局(FDA)加註至仿單上^{3,4}。

四. 結論

VKORC1和CYP2C9在基因上的變異和Warfarin在治療上劑量的關係已經被發現，而且種族之間基因變異的盛行率也有所差異。以往亞洲人僅能依照西方人所發展出來的治療指引調整劑量^{1,6}，未來也能朝向個人化醫療，依據每個人的疾病、年齡和基因來調整Warfarin的使用劑量^{1,5}。

Table 4. Range of expected therapeutic maintenance dose based on CYP2C9 and VKORC1 genotypes.¹

VKORC1	CYP2C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5-7mg	5-7mg	3-4mg	3-4mg	3-4mg	0.5-2mg
AG	5-7mg	3-4mg	3-4mg	3-4mg	0.5-2mg	0.5-2mg
AA	3-4mg	3-4mg	0.5-2mg	0.5-2mg	0.5-2mg	0.5-2mg

五. 參考文獻

1. Drug information handbook 20th
2. Yin T, Miyata T, Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 – rationale and perspectives. Thrombosis Research 2007;120:1-10
3. Gage BF, Leske LJ, Pharmacogenetics of warfarin: regulatory, scientific, and clinical issues. J Thromb. Thrombolysis 2008; 25:45-51
4. Warfarin 仿單
5. Online Warfarin dosing calculators run by Barnes-Jewish Hospital at Washington University Medical Center, [cited:2011/11/25] Available from: <http://www.warfarindosing.org>
6. Haines ST, Witt DM, Nutescu EA. Venous thromboembolism. In: Dipro J, Talbert R, Yee G, Matzke G, Wells B, Posey LM, . Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach. 7th U.S.A: McGRAW-HILL; 2008: 331-368.

藥品異動資訊

新增品項

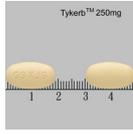
100年08月-100年09月

藥名	適應症	健保價	藥品外觀
Forlax® 10g/pk (Macrogol 4000)	成人便秘的症狀治療。	6.8 元	
Magvac oral Solution 250ml/bot	緩瀉劑。	47.2 元	
Tenofovir 300mg/ tab(Viread®)	適用於與其他抗反轉錄病毒藥物合併使用於成人 HIV-1 感染之治療。用於治療具有病毒複製及活動性肝臟發炎證據的成人慢性 B 型肝炎患者。	165 元	
★ Tretinoin 10mg/ cap(Vesanoid®)	急性前髓性白血病。	141 元	

藥品異動資訊

新增品項

100年08月-100年09月

藥名	適應症	健保價	藥品外觀
★ Lapatinib 250mg/tab (Tykerb®)	在和 capecitabine 併用的情況下，TYKERB 適用於治療腫瘤有 HER2+/neu(ErbB2+) 過度表現之現象且曾接受 anthracycline、taxane 以及 trastuzumab 治療後病況惡化之後期或轉移性乳癌患者。	自費	
Beractant 200mg/8ml/vial (Survanta®)	預防和治療早產兒之呼吸窘迫症。	13787 元	
Somatostatin 3mg/amp (Stilamin®)	食道靜脈曲張引起的嚴重急性出血。胃潰瘍、十二指腸潰瘍、出血性胃炎引起的嚴重急性出血。胰臟手術後胰臟併發症之預防。胰臟膽及腸道瘻管之輔助治療。	1929 元	
Methoxy Polyethylene Glycol-Epoetin Beta 100mcg/0.3ml(Mircera®)	治療慢性腎病所引起的症狀性貧血。Mircera 尚未核准於治療因癌症化學療法引起的貧血。	5241 元	
★ Propofol (大) 500mg/50ml/vial (Propofol-Lipuro®)	靜脈注射麻醉劑、已住在加護病房中使用人工呼吸器之成人病患作為鎮靜之用。手術和侵襲性檢查時鎮靜用 (16 歲以上)。	152 元	
★ Idarubicin 5mg/vial (Zavedos®)	成人的急性非淋巴性白血病，成人及孩童的急性淋巴性白血病。	3892 元	

停用品項

藥名	適應症	健保價
Octreotide 短效 0.1mg/ml/amp (Octide®)	對手術、放射線療法或 DOPAMINE 作用劑療法控制無效的肢端肥大症患者，可控制其症狀，並減少生長激素及 SOMATOMED；N-C 的血漿值；解除與胃腸胰臟內分泌腫瘤有關的症狀；預防胰臟手術後的併發症，治療胃、食道靜脈曲張出血及預防再出血。	341 元

新修正給付規定	原給付規定
<p>1.3.2.6 Carbamazepine</p> <p>1. 使用於新病患：</p> <p>(1) 處方使用 carbamazepine 成分藥品之前，應先檢查病患 IC 健保卡是否已註記曾檢測帶有 HLA-B 1502 基因，檢測結果為陽性者，不得開立 carbamazepine 成分藥品之處方。</p> <p>(2) 醫師欲為病患處方 carbamazepine 成分藥品前，應先詢問病患是否對該藥品有過敏病史，若為不確認者或未檢測者，宜先行作 HLA-B 1502 基因檢測。</p> <p>2. 使用於舊病患：</p> <p>若病患已服用 4 個月以上，且確認未曾出現喉嚨痛、嘴巴破或皮膚症狀（如分散的斑點或斑丘疹症狀）等類似 Steven-Johnson 症候群或其他不良反應時，可依病情繼續處方治療，但仍需提醒病患注意上述症狀之發生。</p> <p>3. 醫師為病患處方使用 carbamazepine 成分藥品，以日劑藥費申報者，應依規定詳實申報處方明細。</p>	
<p>1.6.2. Botulinum toxin type A</p> <p>本類藥品限以下適應症使用，每一個案每一年需重新評估一次，惟用於成人中風後之手臂痙攣時，需經事前審查核准後使用。</p> <p>1.6.2.1. Botox</p> <p>1.~3. (略)</p> <p>4. 使用於成人中風後之手臂痙攣：</p> <p>(1) (略)</p> <p>(2) 限地區醫院以上（含）神經內科或復健科專科醫師診斷及注射。</p> <p>(3)~ (6) (略)</p>	<p>1.6.2. Botulinum toxin type A</p> <p>本類藥品限以下適應症使用，每一個案每一年需重新評估一次，惟用於成人中風後之手臂痙攣時，需經事前審查核准後使用。</p> <p>1.6.2.1. Botox</p> <p>1.~3. (略)</p> <p>4. 使用於成人中風後之手臂痙攣：</p> <p>(1) (略)</p> <p>(2) 限經區域以上（含）教學醫院神經內科或復健科專科醫師診斷為成人中風後之手臂痙攣病患，經事前審查核准後可由地區醫院以上（含）之復健科或神經內科醫師注射。</p> <p>(3)~ (6) (略)</p>
<p>4.2. 血液代用製劑及血液成分製劑</p> <p>Blood substituents and Blood components</p> <p>4.2.1. Human Albumin：</p> <p>1. (略)</p> <p>2. 注意事項</p> <p>(1) 血清白蛋白濃度檢驗日期最近 3 天以內，如係多次注射，限上次注射後，最近 3 天之結果。</p> <p>(2) 醫院於病例發生時，應填寫「全民健康保險病人使用 Human Albumin 申報表」（請詳附表四），並附原始治療醫囑單於當月份申報醫療費用時送局辦理。</p> <p>(3) 醫療機構、醫師開立使用血液製劑時，應依血液製劑條例之規定辦理。</p>	<p>4.2. 血液代用製劑及血液成分製劑</p> <p>Blood substituents and Blood components</p> <p>4.2.1. Human Albumin：</p> <p>1. (略)</p> <p>2. 注意事項</p> <p>(1) 血清白蛋白濃度檢驗日期最近三天以內，如係多次注射，限上次注射後，最近三天內之結果。</p> <p>(2) 醫院於病例發生時，應填寫「全民健康保險病人使用 Human Albumin 申報表」（請詳附表四），並附原始治療醫囑單於當月份申報醫療費用時送局辦理。</p> <p>(3) 無</p>