財 團 法 人 基 督 復 臨 安 息 日 會
TAIWAN ADVENTIST HOSPITAL

臺 安 藥 訊

VOL.6, NO.04 91 年 08 月 01 日 雙月刊

發行人：院長 蘇主惠 編輯：臺安醫院藥劑科臨床藥學組

本期摘要

壹、藥品異動
貳、健保用藥規定新增及修訂條文
參、專題(一)海洋性貧血
肆、專題(二)紅血球生成素
伍、新進藥品介紹
Zyprexa® 5mg Tablet
陸、藥物諮詢 Q & A

壹、藥品異動

更換廠牌者					
	學名	舊商品名	新商品名	醫令代碼	新廠商/外型
1.	Diphenidol	Cephadol	Diphenidol	ODIP	直徑 8 mm 粉紅色圓形糖衣錠
更換劑量者					
	商品名及規格	醫令代碼	學名或成份	備註	
1.	Diazepam 2mg	ODIZ	Diazepam	原 Diazepam 5mg/Tab (Valium 5mg/Tab)因廠商不再生產，經藥委會同意於用罄後改以景德藥廠之 Diazepam 2mg/Tab 代替	
更換劑型者					
	學名	舊商品名	新商品名	醫令代碼	新劑型
1.	Gentamicin	Gentamicin	Garamycin	IGEN	由 Amp 包裝改為 Vial 包裝

*其他即時藥品異動資訊請參閱院內網路：**Public 在'Tahbdc'(Z:)**中的**"2002 藥局藥品異動公告"**。

貳、健保用藥規定新增及修訂條文

(1) **Itraconazole** (如 **Sporanox® cap**)： < 自九十一年八月一日起施行 >

限

1. 全身性黴菌感染及甲癬病人使用（手指甲癬限用 6 週，足趾甲癬限用 12 週，並在各 6 及 12 個月內不得重複使用本品或其他同類藥品）
2. 如用於念珠性陰道炎，限頑固性疾病或無性經驗病人無法使用塞劑治療病人。
3. 使用其他頑固性體癬。
4. **經皮膚科專科醫師診斷，且經切片或黴菌培養確定為深部黴菌感染之患者使用，並以使用十二至二十四週為原則。**

5. 每次門診時，應註明使用日期，目前已使用週數及預定停藥日期。
6. 病人接受本品治療期間，不得併用其他同類藥品。

(2) 乙二型擬交感神經劑(β2-agonists)： < 自九十一年八月一日起施行 >

固定劑量吸入劑(MDI)

1.一般使用頻率每日四到六次。
2.每月最大劑量為 180 劑(puff)。
3.不建議長期規則使用。
4.長效劑型每日兩次(BID)，限中度持續性**以上之**哮喘及中等嚴重**以上**之慢性阻塞性肺疾病患使用，不建議急性發作時使用，每月至多使用一支，開立時病歷上應詳細記載氣喘發作狀況及尖峰呼氣流速之數據。

(3) Docetaxel (如 Taxotere ®) ： **< 自九十一年十月一日起施行 >**

1.本項藥品限用於下列病例，使用前須檢送病歷資料、用藥紀錄及治療計畫事前審查核准後使用。
2.用於未曾接受過化學治療或前次化學治療失敗之局部晚期或轉移性乳癌患者。
3.治療以含鉑之化學療法治療失敗的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌。

(4) **Amphotericin B （如 Fungizone ®）：** < 自九十一年八月一日起施行 >

1. 限用於侵入性黴菌感染(invasive fungal infection)，且腎功能不全患者。

(5) **Paclitaxel（如 Taxol ®）：** < 自九十一年八月一日起施行 >

1. 本項藥品限用於下列病例，使用前須檢送病歷資料、用藥紀錄及治療計畫事前審查核准後使用。
2. 限用於

（1） 晚期或轉移性卵巢癌。
（2） 已使用合併療法(除非有禁忌症、至少應包括使用 anthracycline 抗癌藥)失敗的轉移性乳癌及腋下淋巴轉移，動情素受體為陰性之乳癌，作為接續含 doxorubicin 在內之輔助化學治療。(91/4/1)
（3）卡波西氏肉瘤第二線用藥。(88/11/1)
（4）使用於**晚期或無法手術切除**或轉移性之非小細胞肺癌時：(91/8/1)
A.申請為第一線用藥時須與 cisplatin 併用。
B.若已使用過 cisplatin 治療失敗之患者，再申請使用 paclitaxel，因療效不彰不同意使用。
C.若第一線治療未有包括鉑類藥物如 cisplatin 者，則同意 paclitaxel 與 cisplatin 併用。

參、專題 (一)

海洋性貧血(Thalassemia)

梁嘉心 藥師

一、前言：

THALASSEMIA 衍生自希臘文，原意是指「血中的海」(the sea in the blood)，因最

初被用於地中海沿岸的人口貧血疾病而得名，以前稱爲地中海型貧血，但在八十六年四月衛生署統一稱爲海洋性貧血。

海洋性貧血（又稱爲地中海型貧血）是一種隱性遺傳血液疾病，其主要分佈於地中海附近、台灣、中國大陸長江以南和東南亞一帶；是台灣常見的單一基因遺傳疾病，人群中大約有 4%爲α型海洋性貧血的帶因者，2%爲β型海洋性貧血的帶因者。

二、形成原因：

1. 血色素簡單來說，其結構可分爲兩部分：血色質(heme)及血色蛋白鏈(globin chain)，人體正常的血色素是由四條血色素胜肽鏈所組成的，二條α鏈及二條β鏈，構造爲($\alpha_2\beta_2$)。其中第 16 對染色體上的α型血色蛋白鏈的基因有缺損時，就會無法合成α型血色蛋白鏈，而造成α型海洋性貧血症。第 11 對染色體上的β型血色蛋白鏈的基因有異常，會使得β型血色蛋白鏈無法合成，也就無法與血色質結合成正常的血色素，就造成β型海洋性貧血症了。
2. 正常的個體，分別由雙親遺傳得到兩個α鏈基因，一個β鏈基因，當任何一個基因，因爲遺傳密碼完全流失(deletion)，或是密碼因突變(mutation)而錯亂，皆會導致基因功能喪失，無法合成正常的血色蛋白鏈，基因的缺損有程度上的差別，亦構成臨床貧血表現的輕重之別。

三、臨床上分類：

人類在胚胎時期尚有其他控制不同血色蛋白鏈的基因存在分別以α、β、γ、δ等羅馬字母命名之，出生後，正常血色素是由α和β鏈構成的。人體各類生理功能皆有代償作用，當β基因生變時，胚胎時期的γ血色蛋白鏈基因則被激化取代原來β基因的功能，這時γ鏈與正常的α鏈則會形成異常的血色素，稱爲胎兒血色素(HbF)，它實際上是人類胎兒時期所循環的血色素，由於其氣體交換的靈活性不及成人血色素，只適用於仍在母體內的胎兒時期，出生後若人體仍存有循環胎兒血色素的話，就會造成呼吸功能障礙，引起缺氧狀態。

根據異常血色蛋白鏈的不同，海洋性貧血在臨床上的分類，如下表：

表：地中海貧血的分類

診　　斷	網細胞中球蛋白的合成比	紅血球形態	血紅素電泳	臨床嚴重度
α地中海貧血	α/β			
不發病的帶因者($\alpha\alpha^o/\alpha\alpha$)[1]	0.9	正常	正常	0
α-地中海貧血特質($\alpha\alpha^o/\alpha\alpha^o$)或(($\alpha^o\alpha^o/\alpha\alpha$)[2]	0.7	↓MCV	正常，↓A_2	0
HbH 病($\alpha^o\alpha^o/\alpha\alpha^o$)[3]	0.3	↓MCV Heinz 氏小體，靶狀細胞	↑HbH(β_4)(10-15%)	2+
胎性水腫($\alpha^o\alpha^o/\alpha^o\alpha^o$)[4]	0	↑↑有核紅血球	↑↑Hb Barts (r4)	4+
β地中海貧血	β/α			
雜合子	0.5	↓MCV，點彩細胞	↑A2(±↑HbF)	0 至+
純合子（或重雜合子）	0-0.3	↓MCV，淺色性有核	↑↑HbF	4+（重度）[5]

		紅血球，靶狀細胞		2-3+重度

[1]不發病的帶因者(silent carrier)：四個α基因中缺少一個，但沒有血液學的臨床異常。

[2]海洋性貧血特質病(α-thalassemia trait)：四個α基因中缺少兩個，紅血球呈小細胞性輕微淺色性 但沒有顯著 的溶血或貧血，血紅素電泳 HbA2 可能減少。

[3]HbH 病：四個α基因中缺少三個，由於α鏈的合成明顯受阻，故形成由β鏈組成的四合體(tetramer) ，謂之 HbH(β4) ，其沉澱所造成的細胞內包涵體(Inclusions) ，謂之 Heinz 氏小體，呈小細胞性淺色性貧血，並有許多靶狀細胞出現 。

[4]胎性水腫(hydrops fetalis)：四個α基因全部缺失，是最嚴重的一種。胎兒所含的全是 Hb Barts(γ4，γ鏈的四合體)，無法有效的運送氧氣，所以胎兒無法存活。

[5]重型β型海洋性貧血又稱爲 Cooley 氏貧血，是具有兩個隱性基因的純合子病患，在出生後四到六個月，γ鏈的製造轉換成β鏈的製造時，臨床症狀便開始出現。由於正常血紅素 HbA 合成受影響，而胎兒血紅素 HbF 大量增多，平時較少量的血紅素 A2(HbA2)則代償性增多，純合子的β型海洋性貧血根本沒有 HbA 存在，這些血紅素的異常可以由血紅素電泳分析測知。

四、臨床症狀：

海洋性貧血的臨床症狀皆是起因於缺氧，根據分類與臨床症狀可分爲重、中、輕度及極輕微四種程度——

(1) α型海洋性貧血：一般常見於胎兒，因爲胎兒完全無法製造正常的血色素，在子宮內即產生很嚴重的溶血、貧血以及組織缺氧；大約在懷孕 20 週以後，會出現胎盤肥大，胎兒會有肝脾腫大、腹水、胸腔積水以及全身皮膚水腫的現象，形成所謂「胎兒水腫」(hydrops fetalis)。這種胎兒因爲無法製造α血色蛋白鏈，所以γ血紅蛋白鏈會自行結合爲γ_4的異常血紅素，叫做巴氏血紅素(Hb Bart's)，罹患此症的水腫胎兒，可能於妊娠末期在子宮內死亡，或者出生後不久，即因肺部發育不良和嚴重貧血缺氧死亡；孕婦則常出現高血壓、子癲前症或子癲症。此外，由於母體胎盤極度肥大，易形成前置胎盤，造成產前出血或產後出血，使不少孕婦因此實行剖腹產或需要大量輸血，所以，早期的產前診斷是相當重要的。

(2) β型海洋性貧血：胎兒在出生時並無異常，一個月後嬰兒才出現貧血、黃疸、脾臟腫大等症狀。在三到六個月大時，則會出現貧血及停滯成長；只能依靠長期輸血來維持生命，或採取骨髓移植治療之，否則 5 歲左右即因心臟衰竭而死亡。中度的患者的血色素約維持在 7-10 g/dl，此類病患不需要輸血仍可存活，但因長期處於低度缺氧狀態，刺激骨髓增生作爲代償，其後會顯現額骨突出，兩側骨高，上顎骨外突使門牙外露，形成一大特徵，此被稱作海洋性貧血面容。又因爲長期骨髓增生使骨骼皮質變薄，常會發生骨折等併發症，若過度的骨髓增生仍無法矯正缺氧狀態時，導致脾臟腫大的情形。

(3) 對於輕度及極輕微的帶因者來說，因爲臨床症狀不明顯，或僅有極輕微的貧血，血色素維持 11 g/dl 以上，往往會忽略了本身是海洋性貧血的患者，只有在例常血液檢查中發現小紅血球的存在及紅血球指數可提供診斷的數據，否則大多數患者都不會知道自己帶有這種遺傳基因。

五、篩檢流程：

台灣地區居民中，約有 6%爲海洋性貧血帶因者，其中大約 4%爲α型帶因者，2%爲β型帶因者，對於這種先天性遺傳疾病最好的對策是「預防重於治療」，就是早期發現是否爲海洋性貧血症的帶因者。我們可經由孕婦產前檢查及婚前健康檢查來篩檢，利用抽血檢查全套血球計數(CBC)，即可得知平均血球容積(MCV)，正常紅血球的平均血球

容積 MCV 介於 80－100 之間，若小於 80，而平均血紅素 MCH＜25 pg，即須懷疑有海洋性貧血的可能性。夫妻一方如果發現 MCV≦80 或 MCH≦25，則配偶也要接受同樣的檢驗；例如：血清鐵質或含鐵蛋白(ferritin)濃度測定以及基因分析，血紅素電泳分析(electrophoresis)HbA2，若夫妻同爲海洋性貧血的帶因者，則懷孕時胎兒須接受產前診斷，在每胎懷孕第 12 週以後，即應抽取胎兒檢體檢查。對於孕婦產前檢查時需作臍帶血抽驗及絨毛膜穿刺檢查。絨毛膜穿刺可於懷孕第 9 週時進行，必要時可作治療性引流手術，但對孕婦傷害極大。

六、併發症：

1. 鐵質積聚：在傳統的慢性輸血時，輸入患者體內的異體紅血球，在循環 30-40 天後即被代謝排除，然而血色質卻無法排出而存積在各器官造成器官衰竭。在長期輸血下會造成鐵質沈積，而過量的鐵質積聚會對許多個器官造成破壞，病者會出現心臟衰竭、肝硬化、糖尿病以及因爲多種內分泌失調而變得矮小、發育不全。在鐵離子沉積而引發的內分泌症狀，如：生長激素缺乏(約 10-12 歲病患)；甲狀腺低下(約 11 歲左右的病患)；糖尿病(約 13 歲左右)，由於鐵離子沉積，可能破壞胰島素細胞或干擾胰島素功能；性腺功能低下，自青春期起，應注意病患是否有青春期延緩的狀況。
2. 輸血引發的反應及感染：常見輸血引起的不良反應包括發熱、發冷、出紅疹等，較嚴重會有急性溶血、氣管收縮等，而經輸血而感染的主要是濾過性病毒疾病。例如在台灣，雖然在輸血過程中，已有多重的預防措施把傳染機會降低，但偶然還是會有因輸血而感染 B 型、C 型肝炎的病例。
3. 脾臟腫大：因長期貧血和溶血之刺激下，病患都會出現脾臟腫大的問題。
4. 膽石的形成：長期溶血使海洋性貧血病人比一般人更容易罹患膽石。
5. 排鐵劑的副作用：排鐵劑可能會影響視力、聽覺和骨骼生長。因此，排鐵劑的注射份量應根據鐵質積聚的多少而定，切勿自行增加或減少。

七、臨床上治療的目標：

會導致紅血球數量減少的情況有兩種，一是骨髓造血能力低落—生產不足， 二是紅血球異常死亡—消耗過多，此兩者都會使紅血球耗損多於補充，供不應求 最終導致貧血，其主要病因在患者的基因上有缺陷，導致血紅素製造出現障礙，使紅血球失去彈性，扭曲變形，當這些病態的血球進入血管時，其怪異的形狀往往使得血球無法流動自如，稍一碰撞，缺乏彈性的血球就會破裂，再加上其不正常的外觀往往惹來免疫系統的懷疑，一陣誤擊後，紅血球的數量自然減少了，所以在治療上以定期輸血爲第一優先。

1. 輸血(Transfusion)：當海洋性貧血患者每年輸血量若達 100 單位紅血球濃度液，即會造成鐵質器官存積。成年人體內若存積鐵質總量達 70g 時，或心臟、肝臟含鐵量超過 15mg／L 淨器官重量時，則會導致器官衰竭而死亡。所以在病患接受輸血治療前其血紅素應維持至少在 9.5 g/dl 以上，輸血後血紅素最好在 12-15g/dl，平均三、四週定期輸血一次，每次輸一袋，輸血量多寡應依年齡體重請醫生核定，輸血前後均要檢驗血紅素血容積。輸血以洗滌或去除白血球之濃厚血漿比較安全，亦可減少病患輸血後之過敏現象。
2. 脾臟切除術(splenectomy)：在長期貧血和溶血的刺激下，重度和中度貧血病患多會出現脾臟腫大的問題，脾臟過大會使貧血加劇而令患者需要接受更大量的輸血，而導致更嚴重的鐵質積聚，所以當輸血量超過 200-250 ml/kg/year，經血液專科醫生認定後，可視需求與否執行脾臟切除術，以減少脾臟對紅血球的去除(sequestration)效果，術後須服用抗生素以預防感染。
3. 骨髓移植(bone marrow transplantation)：海洋性貧血既然是遺傳性造血障礙，當然可

以利用骨髓移植來治療，患者若有吻合的親屬捐髓者時，即可進行。因非親屬間的移植排斥率極高，不易成功，現行的移植療法是從兄弟姊妹抽取骨髓臍帶血或血液中幹細胞，而海洋性貧血患者的骨髓幹細胞移植行之多年，乃是目前唯一的根治療法。然而，幹細胞移植只能治療海洋性貧血患者的先天性造血缺損，但對病程續發的併發症如鐵質存積，脾臟腫大及紅血球抗體產生並無助益，故患者及早接受移植，似乎是治本的方向。

4. 排鐵劑：對於重度海洋性貧血的患者，除了需要時常接受輸血治療，以矯正血色素不足所造成的缺氧狀態，更需注意鐵質蓄積造成的併發症，然而去鐵治療乃是利用能吸附鐵質的藥物，將體內多餘的鐵質自腸胃道及尿液中排除，來降低體內鐵的含量，以達到正常或無毒性濃度之範圍。爲達降鐵之目的，排鐵劑必須達到鐵之排出量大於輸血及腸胃道的吸收量；即排鐵劑須在耐受性及無毒性之情況下，促使體內達到鐵的負平衡。一般當患者的 serum ferritin > 5000ng/ml，或因鐵質導致心臟疾病時，則要開始排鐵治療。

   (1) 目前市面上使用的去鐵質藥物爲 DFO (deferoxamine)--（Desferal®），它是一種具有吸附鐵質的物質，進入人體後，因半衰期極短，故只適宜皮下或靜脈持續輸注，DFO 進入細胞內與鐵質結合成複合物，使細胞無法利用鐵質，而被排除至細胞外；因其半衰期短及無法自腸胃道吸收，必須要持續輸注，治療上較爲不便。因快速的 IV 輸注，易造成低血壓，所以輸注速率不要超過 15mg／kg／hr。一般治療建議，幼兒不宜過早進行去鐵治療，通常在 3 至 5 歲時開始。目前去鐵治療普遍每週進行 5 至 7 天，利用可攜式幫浦(pump)持續皮下輸注 8~12 小時（可利用夜間睡眠時間），每天劑量 40~50 mg/kg/day。在體外試驗顯示 1g 的 DFO 可螯合 93 mg 的鐵，體內之螯合效果則介於體外之 5~20%之間。然而，DFO 皮下注射時會引起局部紅斑，靜脈注射快速時，易造成暈眩、低血壓、全身皮膚紅斑癢等過敏反應。所以醫生對新病人會先以低劑量試驗爲宜。對部分病患亦會有聽力減退、鋅缺乏、骨骼變形，小孩則有發育不良、生長障礙。

   (2) 由於 DFO 經腸胃道吸收不好，以 DFO 藥價昂貴（平均每年需 40 萬元），又必須持續注射爲其缺點；因而開發出口服劑型的新去鐵藥劑 Deferiprone。Deferiprone 已被列爲罕見疾病用藥，適用於海洋性貧血而需長期輸血之患者；衛生署已核准此新藥上市，主要用於以 Deferoxamine 治療不理想或無法忍受時；或在醫生嚴格監測不良反應（如白血球數目、肝功能狀況等）下，與 DFO 合併使用來幫助排出體內存積的鐵質。Deferiprone 的化學結構屬 bidentate 基團的 α-keto hydroxy pyridones 類，其作用機轉爲與鐵在體內螯合形成中性之複合物，且可與鐵蛋白及含鐵血紅素結合之鐵離子形成飽和 transferrin 和 lactoferrin，此水溶性複合物可經尿液迅速排出體外，以降低鐵在器官與組織中的蓄積。食物會延緩本藥之吸收，另外本藥的代謝產物 Glucuronide conjugate 在 47~134 分的半衰期於血液中經腎臟排出。

   Deferiprone 中文商品名爲（康鐵寧膠囊），含量爲 250mg 和 500mg，建議用量爲 75（50-100）mg/kg/day，分二次至四次服用。根據報告顯示 Deferiprone 在臨床上使用 3-6 個月，可使膚色變淺，牙齦黑斑消失；治療 12~18 個月，多數患者的血清鐵蛋白(serum ferritin)可以降至 2000ng/ml 以下。不過 Deferiprone 對肝功能不佳的病患，可能引起肝臟纖維化反應，罹患 C 型與 B 型肝炎病毒患者或帶原者需謹慎使用。Deferiprone 較嚴重的副作用還包括：關節炎、骨骼疼痛、胃腸道不適、顆粒性白血球與嗜中性白血球減少，以及鋅含量減少。本品列屬醫生處方用藥，患者使用時，醫師需要嚴格監控其白血球數目的變化，以確認病人改善之情形。

5. 新藥的研發：爲了增加 bidentate ligands 的作用，目前以 HOPO (3.2-hydroxypyridone) 爲基本架構來合成的新藥。而 TREN-(Me-3, 2-HOPO)的動物臨床實驗則顯示，除了可以輕微地增加尿液及糞便鐵的排出外，亦可增加膽汁中鐵的排除，且效果比 Deferipone

好。另外，也有廠商利用 HOPO 爲基本架構，發展出可以取代 DFO 的藥物，且可以口服。另一口服的藥物爲 PIH（pyridoxal isonicotinoyl hydrazone）；從細胞培養的試驗中，PIH 比 DFO 有較好的活性。再者，藥物的發展中，也有朝與鐵有較高的螯合活性和低的抗 prolifeation 的活性，此類相關的化合物有 PCIH（pyridylcarboxaldehyde isonicotinoyl hydrazone）。另一類爲 Desferrithiocin 之衍生物，適用範圍較爲廣泛，預期在治療鐵的蓄積及相關疾病能提供有效地治療。

八、結論：

針對海洋性貧血的治療方針，首重—預防勝於治療，如果夫妻雙方皆爲同型帶因者，則每次懷孕其胎兒有四分之一機會是完全正常，二分之一機會成爲帶因者， 四分之一會成爲重度患者，所以在懷孕時期胎兒須接受產前診斷，如果曾經生過重型海洋性貧血的病嬰，在下次懷孕前應確定夫妻基因型，以作爲下胎的產前準備。

現今 Deferiprone 仍只用於無法取得 DFO，無法接受皮下注射排鐵劑或無法忍受其毒性之病患。而口服 Deferiprone 的患者，治療效果遠優於那些因 DFO 缺乏或無效而產生的鐵超負荷毒性之患者，而此毒性會造成加速不可逆的器官傷害，甚至可能死亡！因此 Deferiprone 和 Deferoxamine (DFO)的合併治療，將會是下一波排鐵治療的新趨勢，二者併用效果更好，毒性更低，期待海洋性貧血患者的長期預後，會越來越好。

參考資料：

1. The controversial role of deferiprone in the treatment of thalassemia. *Journal of Laboratory & Clinical Medicine. 137(5):324-9, 2001 May.* Textbook of Therapeutics
2. Textbook of Therapeutics 6th Edition 1996. p233-238

肆、專題 (二)

紅血球生成素 (Erythropoietin)

方淑華 藥師

前言：

紅血球生成素是一種荷爾蒙，它可以產生紅血球預防貧血、維持健康，貧血會使人疲勞沒有活力。當紅血球不足而供給體內細胞的氧氣不夠時，無法供應肺部至全身所需要的養份，而使病人有倦怠感。貧血是慢性腎衰竭病人很常見的併發症，在以往輸血是唯一的治療方法，直到 1985 年人類紅血球生成素的基因被發現，不久後利用基因工程合成重組人類紅血球生成素（recombiant human erythropoietin，rhEPO）即被廣泛應用於臨床，大幅改善病人的生活品質及免除異體輸血的危險。

■ 化學性質

Epoetin alfa 是種糖蛋白荷爾蒙紅血球生成素生合成的物質。它是一種血液製劑，主要是影響紅血球生成。這個藥物是從修飾過的哺乳動物 (中國田鼠卵巢)細胞加入人類紅血球生成素的基因，利用 DNA 重組技術製成的醣蛋白。

Epoetein alfa 和其他紅血球生成素製劑 (e.g.,epoetin beta, epoetein gamma)與內生性荷爾蒙的胺基酸序列及藥理作用相似。

人類內生性紅血球生成素的主要基因產品是一個 193 個胺基酸的 monomericpolypeptide，包括一個含 27 個胺基酸的厭水性 N 端引導序列(leader

sequence)。這個序列在荷爾蒙分泌期間是裂開 (cleaved)的，可形成一個高度糖化作用的 166 個氨基酸荷爾蒙胜肽(hormonal peptide)。從再生不良性貧血病人的尿液中萃取出來及荷爾蒙基因重組製劑的人類內生性紅血球生成素都沒有含 C 端 arginine 的殘餘物，很明顯的在哺乳動物細胞藉由 carboxypeptidase 在後荷爾蒙胜肽轉譯時切開而形成一個具活性的 165 個氨基酸。尿液中的人類紅血球生成素有兩種形式α和β。在體內，這兩種形式都具有相同功能的多胜肽和產生相同的反應。

α和β的區別是在所含醣類的部份，α form 的醣類以 N-acetylneuraminic acid 佔較多百分比。而醣類的作用是保護紅血球生成素本身免受肝臟酵素所清除。

內生性紅血球生成素和基因重組技術製成的製劑其分子量大約為 30000 道爾頓（例如：紅血球生成素分子量為 30400 ±400 道爾頓），紅血球生成素具有功能的蛋白質部份是由 165 個胺基酸所組成（不包含醣類部份），分子量大約為 18400 道爾頓。紅血球生成素包含兩組內雙硫鍵（連接 4 個半光胺酸 cysteine），鍵結位置是 7、161 和 29、33。這兩個鍵結在荷爾蒙的生物活性上是必要的。

紅血球生成素的產品有無菌、無防腐劑的溶液，也有無菌溶液 + 1% benzyl alcohol 防腐劑，benzyl alcohol 可作為局部麻醉劑，以改善皮下注射部位的不適。二者均無色，溶液含氯化鈉，來調整其等張性，檸檬酸鈉和檸檬酸當緩衝液，它們也含有白蛋白 (albumin human)。不含防腐劑的 pH：6.6~7.2，含有防腐劑的 pH：5.8~6.4，紅血球生成素的 pK_a 值約 4.5~5.5。

■ 安定性：

紅血球生成素注射劑應在 2~8℃冷藏，不能冷凍、暴露在光線一段時間 (低於 24 小時) 不會影響顏色、清澈度或效價。紅血球生成素注射劑 不能夠振搖，因為會使蛋白質變性(denatuation)而可能導致生物活性降低，在溶液裡少量的凝絮(flocculation)不會影響到其效價。有、無含防腐劑其保存期限皆為 2~3 年，紅血球生成素注射劑不含防腐劑的只有單一劑量，一旦用過就要丟棄，一抽到針筒就要立即使用，紅血球生成素不可與其它藥物使用同一個靜脈輸注管，廠商和一些臨床醫師指出，允許上市的紅血球生成素注射劑一般不能稀釋，不能與其它藥物或靜脈溶液混合。因為白蛋白在注射劑型中是當一個攜帶蛋白質(carrier proetin)它會與 PVC 容器和管子吸附而破壞溶液的完整性。

■ 藥物性質

基因重組技術製造的紅血球生成素其胺基酸的序列和生物特性和從貧血病人的尿液中抽取出來的內生性人類紅血球生成素 是相同的。內生性人類紅血球生成素，生長因子是一個糖蛋白荷爾蒙(glycosylated protein hormore) ，主要是由近端腎小管，腎臟皮質及外屬髓質的腎小管旁的微血管內皮細胞所分泌，紅血球生成素是體內調節紅血球細胞增殖和分化的主要激素，此激素的產生受大氣中的含氧量、心肺功能、血量、血紅素等因素來調控。其血清濃度隨血氧含量的變化而改變，當缺氧 4 小時以上時，血清紅血球生成素即上升，在胚胎期紅血球生成素產生於肝臟，出生後 4 個月轉由腎臟產生。在正常人有 90%由腎臟分泌，10%由肝臟分泌。

- 血液方面作用(Hematologic effect)：
  ↑MCH、MCHC、MCV（少數病人）部分資料顯示在透析病人會降低紅血球的脆性在未洗腎的病人會增加紅血球的半衰期細胞內游離鈣濃度會增加。
- 心血管方面作用(Cardiovascular effect)：
  增加血色素 濃度，心肌供氧量增加使心博出量增加這可改善腎衰竭病人心血管方面的功能→減少心臟肥大。
- 其他作用：（外給的紅血球生成素）

①在腎衰竭病人可降低出血時間(bleeding time) →血小板粘著力增加。 血液透析期間通常需增加 heparin 劑量，以防凝血。合併使用 desmopressin 在末期腎病變病人對止血不全的功能可改善。

②長期透析的病人泌乳激素(prolactin)濃度會提高→可使泌乳激素濃度降低趨於正常，進而改善性慾及性功能

③少數腎衰竭病人有尿毒搔癢使用低劑量紅血球生成素→血漿抗組織胺(plasma histamine)降低。

④有限的資料顯示外給的紅血球生成素不會影響血脂不正常代謝。

⑤少數病人血漿中正腎上腺素(Norepinephrine)上升 →可能為末梢阻力或血壓上升。

■ 作用機轉

在骨髓內有兩種紅血球原始細胞稱為 burst-forming unit erythroid(BFU-e)和 colony-forming unit erythroid(CFU-e)。EPO 藉由刺激骨髓內紅血球先驅細胞 BFU-e 和 CFU-e 增生、分化，成熟為網狀紅血球，讓網狀細胞合成速率增加進而使得新的紅血球在大約二到三天可釋出至血液內。

■ 藥物動力學

①吸收：因為蛋白質製劑在腸胃道會受破壞所以須腸外給藥（如：靜脈、皮下、腹腔內）皮下或腹腔內給藥的全身性吸收較慢且不完全。靜脈比皮下給藥達到血清尖峰濃度較快且高，但實際上有資料顯示每星期皮下注射紅血球生成素 3 次，可以產生血色素的反應接近於低劑量靜脈給藥。

開始作用時間(onset)：數天

到達最高作用時間(peak effect)：2~3 星期

半衰期(half life)：腎衰竭病人-- 4~13 小時，正常腎功能病人少於 20%

靜脈注射--5~6 小時

皮下注射--24 小時

到達血漿最高濃度時間(time to peak serum concentrations)：皮下 --2~8 小時

生體可用率：皮下-- 21% to 31%。腹腔--3%

②分佈：主要分布於肝、腎、骨髓。雖在體外的證明提出紅血球生成素 receptor 在某些動物的胎盤組織是存在的，關於紅血球生成素通過胎盤的可能性在動物實驗結果不確定。亦不知在人類是否會進入乳汁。

③排泄：為一級反應動力學，主要由肝排除，少量由尿液排泄，10%以原形由尿液排泄

■ 適應症和用法

1. <u>慢性腎衰竭病患引起的貧血</u>

紅血球生成素可用以治療慢性腎衰竭病患引起之貧血，包括洗腎(末期腎臟病)患者和非洗腎者。紅血球生成素可增加或維持紅血球(依血球容積顯示或血紅素決定)的數目，並減少這些患者輸血的需要。(非血液透析病人最好血比容(Hematocrit；Hct)低於 30%以下，才考慮投與紅血球生成素治療)。開始治療之前須先排除其他因素引起的貧血（如缺鐵或葉酸、溶血或胃腸出血）矯正其他貧血的原因之後，才投予紅血球生成素治療。

在腎衰竭病人使用紅血球生成素治療的 guidelines	
起始劑量：	50 to 100 U/kg/ 3 次/星期 靜脈或皮下
降低劑量：	如血比容已達 36%或 2 週內增加 4 個 points
增加劑量：	如血比容未達 30~36%或用 8 週內後血比容增加＜5-6 points
維持劑量：	個別處理，透析病人:Median dose is 75 U/kg 3 次/星期(12.5 到 525 U/kg /3 次/星期).非透析腎衰竭病人: 75 到 150 U/kg/星期維持血比容 s 36%到 38% 達 6 個月以上
血比容目標值	30% to 36%

2. 接受 Zidovudine 治療之 HIV 患者引起的貧血

當內生性紅血球生成素 level≦500mIU/ml，且 Zidovudine 劑量≦4200mg/week，因為其他因素的緣故，像是的缺鐵或葉酸缺乏，紅血球溶解或胃腸出血等應妥善治療後，才投與紅血球生成素治療貧血。

一星期使用三次紅血球生成素 100U/kg 靜脈或皮下達 八星期 ，若治療八週後，病人反應不佳(即降低輸血所需的血紅素量)，可增加紅血球生成素的劑量。以每週三次，每次 50-100IU/kg 的速度，持續至少四週以增加劑量。假如病人接受每週三次，每次 300IU/kg 的劑量仍療效不佳，表示較高的劑量對他們亦是無效的。

3.接受化療之癌症患者引起的貧血

紅血球生成素可供非惡性骨髓腫瘤患者治療貧血之用，起始劑量 150 units/kg 皮下注射 3 次/星期 。劑量調整：假如反應不佳，意指未有輸血需求降低或治療八週後血球容積值增加，可將紅血球生成素劑量增加至 300 units/kg 皮下注射 3 次/星期。假如病人對紅血球生成素 300 units/kg 的劑量仍反應不佳，他們便不大可能對更高劑量的紅血球生成素產生反應。

4.外科患者減少同種組織輸血的需要，紅血球生成素可供預定接受選擇性非心臟血管手術，以減少同種組織輸血需要的貧血患者(血色素 ＞10 到≦13g/dl)

■ **副作用**

＞10%：

中樞神經 ：疲倦、頭痛、發燒

心血管: 高血壓

1% to 10%

心血管 :水腫、胸痛

腸胃道: 噁心，嘔吐 ， 腹瀉

血液方面 ：血液凝塊→透析病人的紅血球數增加，血液粘稠度上升

神經肌肉和骨骼肌 ：衰弱

＜1%：

心血管病變/暫時性局部缺血 ，過敏反應、心肌梗塞、紅疹

➢ 大約有 25-30% 的腎衰竭病人在紅血球生成素治療期間會發生高血壓，特別是在開始治療的前三個月，與血比容增加的速率有關。當血比容二週增加超過 4 % 時，會增加其危險性。高血壓未控制好之患者不應以 紅血球生成素治療，治療前血壓應充分控制而且必須在治療期間加以密切監控。為了降低高血壓發生

的危險性，血紅素的增加速度需約為 1g/dL/月，且不能超過 2g/dL/月。

造成高血壓原因：

(1) 紅血球量的增加使血液黏稠度增加，而使血管阻力上升。
(2) 貧血的改善使組織獲氧能力改善而使周邊血管阻力上升,或心輸出量的調節無法隨著貧血的改善而變化。
(3) 血比容值上升速度太快，造成血壓急劇上升，有些研究認為每星期血比容上升 1%較不會產生高血壓。
(4) 與初劑量有關，較低的起始劑量較不會發生高血壓的副作用。

- 少數病患會發生類似感冒症狀 ，例如寒顫、無力、骨頭痠痛、胸痛、腹痛、發燒等症狀，通常在開始靜脈注射的 90-120 分鐘會發生，持續 2-12 小時，自己會痊癒。(緩慢注射可減少此反應)
- 因紅血球生成素本身為一種生長因子，不排除可能會增強某些癌症的生長，特別是骨髓性腫瘤。

■ 監測

應定期監測下列各值：

檢驗項目	開始頻率	追蹤期間
血比容/血色素	一週二次	一個月２~4 次
血壓	一週三次	一週三次
血清鐵蛋白(Serum ferritin)	每月一次	三個月
運鐵蛋白(Transferrin)飽和度	每月一次	三個月
全血檢測(CBC)及電解質	Regularly per routine	Regularly per routine

■ 治療效果不好的原因：

紅血球生成素療效不佳之因素

因素	作用機轉
鐵質缺乏	妨礙血色素的合成
失血/溶血	妨礙 epoetin alfa 刺激紅血球生成素
感染/發炎	抑制鐵從骨髓的運送，抑制紅血球通過活化型的巨噬細胞
鋁的沉積	抑制鐵結合到原血紅素蛋白質
骨髓移植/副甲狀腺素過高/惡性腫瘤	限制骨髓容量
葉酸/維生素 B12 缺乏	妨礙血色素的合成
病患順從性不佳	自己投與紅血球生成素或鐵劑治療

- 在接受紅血球生成素治療時需要大量的鐵用來生成血紅素，所以較易發生鐵缺乏的情形。鐵缺乏可分為絕對性（體內鐵儲存量不夠）或是功能性（體內鐵儲存足夠，但運送鐵到骨髓的速度配合不上骨髓製造大量紅血球的需要）的不足。開始治療前，應先評估患者的鐵儲量：運鐵蛋白飽和至少應達 20%，鐵蛋白至少應為 100ng/mL。在 紅血球生成素治療期間可能會發生絕對性或官能性缺鐵（指鐵蛋白濃度正常但運鐵蛋白飽和量很低）這可能是因為無法迅速移動鐵的儲量以支援增加的紅血球生成緣故。建議必要時可每日補充口服 200-300mg 的元素鐵。

■ **交互作用**

①Androgens：增加紅血球前驅細胞的敏感性→刺激網狀內生性紅血球生成素分泌
②Desmopressin：降低凝血時間→合併使用在末期腎病變病人可矯正尿毒引起的出血時間延長和鼻出血。
③Probenecid：在動物會抑制腎小管分泌內生性紅血球生成素但在人類 unknown。
④Cyclosporine：由於 cyclosporine 是與紅血球結合所以若合併治療時應監測 cyclosporine 濃度，必要時須調整 cyclosporine 的劑量。

■ **禁忌症**

紅血球生成素禁用於下列患者：
(2) 未受控制的高血壓。
(3) 已知對哺乳動物細胞衍生物過敏。
(4) 已知對白蛋白過敏。

■ **紅血球生成素的使用：**

非口服藥物應在給藥前目視檢查是否有微粒狀物質和變色，切勿使用出現微粒狀物質或變色的任何藥水瓶。
於注射前將紅血球生成素自冰箱中取出，稍待片刻等注射液回到室溫再準備注射(冰冷注射液較易產生局部刺激作用)，建議理想的注射部位為：大腿外側、上臂部、腹部 (應避免臍帶及腰線部位)。大腿外側之紅血球生成素吸收最佳，腹部為脂肪組織，注射較不痛，皮下注射角度是 45~60 度，肉比較厚的部位以 60 度注射為宜。

■ **結論**

隨著分子生物學的發展，使人工合成的紅血球生成素有效的改善貧血但此藥價昂貴若使用不當易造成醫療浪費，所以使用時須注意（1）血比容值符合健保規定（2）使用期間有做體內鐵質儲存評估。相信適當合理地使用紅血球生成素可提高病患之血容積以增進病患之生活品質。

參考資料

1.AHFS Drug information.1997.p1124-1135.
2.Drug Facts and Comparisons 55th Edition 2001.p139-142.
3.廠商仿單
4.Drug Information Handbook 8th Edition 2000-2001.p426-429.
5.內科學誌 1998.vol.9 No4.p184-196. 鄭書建.蔡敦仁

伍、新進藥品介紹

Zyprexa® 5mg Film coated tablet 金普薩 5 公絲膜衣錠

一、外觀及成分含量：
Zyprexa 5 公絲錠劑為白色膜衣錠，印有”LILLY”字樣和數字辨別碼”4115”；含 5 公絲 Olanzapine，賦形劑為南美棕櫚蠟(carnauba wax)、白色混合色素(二氧化鈦

E171、macrogol、polysorbate 80)、Crospovidone、食用藍墨(含靛胭脂紅、E132 色素)、烴丙基纖維素(hydroxypropyl cellulose)、單水乳糖(lactose monohydrate)、硬脂酸鎂(magnesium stearate)、甲基烴丙基纖維素(methylhydroxypropyl cellulose)、纖維素微晶(microcrystalline cellulose)等。

二、藥理作用：

Olanzapine 為 thienobenzodiazepine 類的神經解劑，可拮抗下列接受體之活性：serotonin $5HT_{2A}$、$5HT_{2C}$、$5HT_3$、$5HT_6$；dopamine $D_1 \sim D_5$；cholinergic muscarinic $M_1 \sim M_5$；adrenergic α_1 和 histamine H_1 等，其中對 $5HT_2$ 接受體的活性抑制強於 D_2 接受體。

三、藥物動力學：

Olanzapine 口服吸收迅速且不受食物影響，但生體可用率約為 60%，服用後約 5 至 8 小時達到血漿最高濃度，藥效起始時間至少需一星期；其於體內主要經由肝臟的氧化與接合作用代謝，血液循環中的主要代謝物為 10-N glucuronide，不會通過血腦屏障;其血漿蛋白質結合率約為 93 %，主要是與血清白蛋白及 α_1-酸醣蛋白(α_1-acid-glycoprotein)結合，擬似分布體積約為 1000 公升，半衰期約為 21-54 小時；其排泄有 57 %是經由腎臟排除，30 %由糞便排除。

四、適應症：

精神分裂症及其他明顯有正性及/或負性之精神病。

五、不良反應：

嗜睡(> 10%)、體重增加(> 10%)，患有阿茲海默症則易發生步態異常現象(> 10%)，眩暈、食慾增加、水腫、姿勢性低血壓、輕微短暫性的便秘和口乾、嗜伊紅性白血球增多、短暫而無症狀的肝轉胺酶(ALT、AST)數值上升、錐體外症狀、光敏感反應(0.1 – 1 %)、心跳過慢(> 0.1 – 1 %)、出疹(< 0.1 %)、肝炎、異常勃起等。

六、注意事項：

1. Olanzapine 目前沒有用於 18 歲以下病患的臨床研究，應避免開方給此類病患。
2. Olanzapine 之懷孕分級屬 C 級，因其用於人體的經驗有限，因此應只再用藥好處遠大於可能對胎兒產生的傷害時，才可於懷孕期間用藥。
3. Olanzapine 可自授乳期大白鼠乳汁中排泄，尚不知其是否自人乳中排泄，故建議母親於服藥期間不要授乳給嬰兒。
4. Olanzapine 可能引起嗜睡，故病人於服藥期間對操縱危險機械的工作或駕車，應格外謹慎。
5. 糖尿病、攝護腺肥大、麻痺性腸阻塞、骨髓功能不全、曾有癲癇發作病史之患者，應慎使用 olanzapine，必要時應給予適當的臨床監測。
6. 抗精神病藥物惡性症候群(NMS)為一種可能因服用抗精神藥物致死之症候群，臨床表現包括高燒、肌肉僵直、精神狀態改變及自主神經功能不穩定(不整脈、血壓不正常、心跳過快、盜汗及心律不整等)、肌酸酐磷酸激酶活性增高、肌球蛋白尿(橫紋肌溶解症)及急性腎衰竭等;一旦發現有 NMS 徵兆，應立即停用所有抗精神病藥物，包括 olanzapine。
7. 病患服用 olanzapine 後若有遲發性運動困難的徵兆或症狀時，應考慮減少劑量或停藥；停藥後這些症狀可能短暫性減退或甚至提高。
8. 年齡 65 歲以上之病患於服藥期間應定期測量血壓。

七、禁忌：

已知對本藥品的任何成份過敏者、患有狹角性青光眼病患。

八、 劑量與用法：

Olanzapine 的建議起始劑量為每天 1 次，每次 10mg，但 65 歲以上的老年病患、

腎及/或肝功能不全的病患應考慮給予較低的起始劑量(5mg)，其後每日劑量可依病患的臨床狀況調整，劑量範圍為每天 5-20mg。

陸、藥物咨詢 Q & A

Q：請問 Cravit 的使用劑量為何？

A：Cravit ® (Levofloxacin) 為左旋的氟化喹諾酮類抗菌劑，其殺菌能力屬於濃度依賴型(concentration-dependent)，當血中藥品濃度增加至其最小抑菌濃度(MIC)的約 30 倍時，殺菌活性變的相當明顯，若達更高的濃度反而會抑制 RNA 和蛋白質的合成，因此會降低殺菌的活性；故其目前較新的建議劑量用法如下：

感染症	劑量	頻率	療程
慢性氣管炎的急性惡化	500 mg	Q24h	7 日
居家型肺炎	500 mg	Q24h	7-14 日
急性上頜骨鼻竇炎	500mg	Q24h	10-14 日
皮膚組織感染	500mg	Q24h	7-14 日
泌尿道感染	250mg	Q24h	3-10 日
急性腎盂腎炎	250mg	Q24h	10 日

本期結束