蠶豆症慎用藥品 一 證據何在?

台南新樓醫院藥劑科藥師 陳弘益、蔡佩瑜

國立台南專科護理學校講師 唐正乾

摘要

我們處在用藥講求證據的時代。網站資料建議葡萄糖6磷酸脱氫酶 (glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD) 缺乏病人應該避免許多藥品,但資訊的來源缺乏較直接的證據,其中多因為同類藥品有過不良反應的案例報告,但該藥品本身並沒有直接相關的文獻支持。以實證的精神進行檢視 G6PD 網站資料,發現某區域教學醫院有四種藥品屬於 G6PD 缺乏病人的高風險藥品,分別為 phenazopyridine、hydroxychloroquine、sulfamethoxazole、sulfasalazine。建議醫師需要對這類病人進行更深入的用藥史,家族史、醫療史、過敏史等資料收集。

關鍵字:葡萄糖6磷酸脱氫酶、G6PD、藥品、glucose-6-phosphate dehydrogenase、medication

壹、前言

網際網路是民眾與醫療人員獲取知識的重要來源,在 G6PD 相關網站上,許多藥品被列為 G6PD 缺乏病人應慎用的對象,其中多因為同類藥品有過溶血的案例報告,但該藥品本身並沒有直接相關的文獻支持。因此,有必要以有實證的精神進行檢視。

G6PD 是存在於人體紅血球內酵素,參與協助葡萄糖進行新陳代謝,此一路徑稱為 pentose-phosphate pathway,此路徑的功能是產生 nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase (NADPH),保護紅血球細胞免於氧化物質的傷害,並將受氧化的血紅素還原,使其恢復對氧及二氧化碳的運送功能。由於紅血球缺乏其他解毒的酵素,

在 G6PD 缺乏,或身體接觸到具氧化性的 特定物質或服用了某些藥物,紅血球容易 遭受破壞,而發生急性溶血反應,此外, 食用蠶豆 (fava beans) 也可能出現急性溶血 性貧血的現象,故又稱為蠶豆症。G6PD 缺 乏症屬於性聯遺傳疾病,G6PD 基因位於X 染色體上,所以男性病人多於女性病人, 由於基因變異,常見的 G6PD 缺乏症可分 為 G6PDA- 和 G6PD mediterranean 1,2。年輕 的紅血球較年老的紅血球 G6PD 含量高, 較能保護紅血球因葡萄糖氧化的傷害,若因 為遺傳因素,造成 G6PD 缺乏,造成氧化 血紅素無法環原,最終導致紅血球變性、血 球構性改變,而發生溶血3。溶血的嚴重度 與酵素缺乏的數值有關,酵素缺乏又與基因 變異有關。一般依據 G6PD 缺乏程度以及 溶血程度,將基因型分為三種:一、Class I G6PD mutants:係指基因變異使得 G6PD 嚴 重缺乏,低於正常值的5%,而且病人有慢 性溶血性貧血,通常發生在白種人。二、 Class II G6PD mutants:係指基因變異使得 G6PD 嚴重缺乏,低於正常值的10%,但只 有間歇性溶血性貧血。三、Class III G6PD 缺乏係指基因變異使得「葡萄糖六磷酸鹽 脱氫酶」中度缺乏,介於正常值的「10%至 60%」之間,病人有間歇性溶血性貧血,且 通常是因為得到感染或使用藥物才引起間歇 性溶血性貧血4,其臨床表現包括:(一)急 性溶血性貧血:當病人接觸到具氧化性物質 時,立刻發生溶血反應。症狀包括:頭昏眼 花、頭痛、發燒、寒顫、心跳過速、背痛、 腎衰竭伴隨血紅素尿。嚴重時會導致呼吸窘 迫、心臟衰竭,甚至休克及意識昏迷而有生 命危險,常需輸血或在透析時給予足夠水份 藉以保護腎功能。(二)新生兒黃疸,黃疸程 度若不嚴重,可給予「450 nm」藍光照光 治療,嚴重者應換血治療^{2,5}。造成溶血之藥 品包括:(1) 抗瘧疾藥品 primaquine,能使 10%的美國黑人男性發生溶血性貧血 6 。(2) 磺胺劑,如 sulfapyridine、sulfanilamide、 sulfamethoxazole \ sulfacetamide \ (三) 尿道感染之藥品例如 nalidixic acid、 nitrofurantoin、phenazopyridine。尿路結石 藥品 methylene blue4。(四) 治療原蟲性腹瀉 的 furazolidione。(五) 化療藥 doxorubicin4。 (六) 痲瘋病或皰疹樣皮炎 (dermatitis herpetiformis) 用藥 dapsone5。食物例如蠶 豆,疾病例如感染或代謝異常,都曾被認為 會造成溶血。G6PD 缺乏是人類最常見的酶 缺陷疾病,是一個常見的遺傳性疾病且遍及 世界各地。根據估計,全球有4億人,帶有 G6PD 基因突變引起的酶缺陷 6 。雖然藥品性

溶血被認為是最常見的不良臨床後果,但在臨床上,哪些藥品可導致 G6PD 缺乏症病人的溶血性貧血,仍存在很大的疑問。醫師、藥師之間缺乏共識,病人接收到互相矛盾的意見,造成許多用藥與不用藥之間的困難⁷。

貳、目標

透過醫學文獻檢索,找出蠶豆症病人服 用藥品後產生溶血的案例報告,或以文字明 確記載蠶豆症病人應慎用藥品的正式文件。

參、搜尋方法

實證醫學須將最佳研究證據、臨床專家意見、病人獨特的價值觀、臨床狀況等各方面進行統整。五個步驟包含:一、由個案的臨床資料形成可回答的臨床問題。二、在各種文獻及資料庫尋找最佳的實證。三、評估各種醫學報告的可信度、臨床重要性,以及可應用性。四、整合並應用於實際病人的治療決策。五、效果評估。

本文希望找出蠶豆症病人服用藥品後 產生溶血的案例報告,或以文字明確記載蠶 豆症病人應慎用藥品的正式文件。確認問題 後,以蠶豆症的英文關鍵字 G6PD 搜尋, 先使用 google 網路搜尋引擎 (www.google. com),以關鍵字 G6PD 搜尋相關組織網站 8-10, 依據網站所 G6PD 缺乏病人不適合 使用藥品列表,比對出本區域教學醫院同 時有使用的藥品,於 Pubmed 資料庫鍵入 「英文藥名 AND G6PD」,不限制年份。 並將某區域醫院亦有使用的藥品名記下, 逐一翻閱 manual of clinical hematology 4、華 盛頓內科治療⁵、clinical hematology-theory and procedures⁶ \ drug information hadbook 第17版¹¹、藥理學 Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics 12 \

manual of pediatric therapeutics 13 \ neonatology 第六版 14 , 在書中關於藥品的資訊中,搜尋對 G6PD 病人的警語或相關記載。

肆、結果

- 一、可整理出 G6PD 缺乏病人應慎用藥品表,依重要性由高到低排列,且附上替代藥品名、參考文獻來源作為參考(表一)。
- 二、某區域教學醫院中,有四種藥品在重要性拿到最高分四分,分別為phenazopyridine (泌尿科常用藥品,在泌尿道具有麻醉效果)、hydroxychloroquine (關節炎或風濕性疾病的免疫抑制或免疫調節藥)、sulfamethoxazole (對抗葛蘭氏陽性及陰性菌的抗生素)、sulfasalazine (治療潰瘍性結腸炎、關節炎或風濕性疾病),共佔所有

G6PD 缺乏病人應慎用藥品的14.28%,醫師開立這四種藥品時,建議對病人進行更深入的用藥史,家族史、等資料收集,尤其泌尿科醫師常使用 phenazopyridine 加上 Baktar,共兩種容易引起 G6PD 缺乏的病人溶血的藥品時,更需謹慎。某區域教學醫院有兩種藥品重要性拿到次高分三分,佔7.14%,分別為 glibenclamide、 acetaminophen。11項藥品拿到二分佔39.28%。

三、搜尋 G6PD 相關組織建議結果,認為某區域教學醫院有28項藥品屬於 G6PD deficiency 病人應慎用藥品,其中經搜尋Pubmed 能找到原始案例報告者,僅有5項,分別為 phenazopyridine、sulfamethoxazole、sulfasalazine、glibenclamide、trimethoprim(表一)。

表一 G6PD 缺乏症病人應慎用藥品^{1,3,4,5,7}

藥名/[重要性]/{高危險人種}	替代藥品參考
phenazopyridine (Uropyridium 50 mg/tab) [4] {M, A}	頻尿急尿泌尿道痙痛緩解無尿道麻醉效果:flavoxate (Yungken 200 mg/tab)
hydroxychloroquine (Geniquin) 200 mg/tab [4] {M, A}	關節炎或風濕性疾病的免疫抑制或免疫調節:methotrexate, leflunomide, azathioprine, mycophenolate mofetil, cyclophasphamide, cyclosporine
sulfamethoxazole (含於 Baktar, 480 mg/tab) [4] {H}	依細菌培養結果選用替代抗生素或 ceftazidime, cefotaxime gentamicin, imipenem
sulfasalazine (Salazopyrin EN 500 mg/tab) [4] {H} 類風濕關節炎,潰瘍性結腸炎用藥	潰瘍性結腸炎、關節炎或風濕性疾病的免疫抑制或免疫調節:methotrexate, leflunomide, azathioprine, cyclosporine, mycophenolate mofetil, cyclophasphamide
glibenclamide (Euglucon 5 mg/tab) 及其他 sulfonylurea [4] { M, A }	考慮 non-sulfonylurea 的降血糖藥
acetaminophen (Tinten 500 mg /tab) [3] {H}	正常劑量下可使用,考慮退燒改用 diclofenac。
aspirin 100 mg/tab [2] { M, A }	clopidogrel, ticlopidine
chloramphenicol 1 g/vial [2] { M, A }	依細菌培養結果,或 Salmonella: ampicillin, amoxicillin, cefotaxime, ceftriaxone; Neisseria meningitis: cefotaxime, ceftriaxone; Bacteroides: metronidazole, clindamycin, carbapenem 類; Brucella: tetracycline; Rickettsioses: doxycycline

ciprofloxacin (Ciproxin 250 mg/tab)	依細菌培養結果,或 Anthrax: penicillin G, amoxicillin,
(Ciproxin 100 mg/50 mL/vial) [2] { M, A }	erythromycin, imipenem, clindamycin; Pseudomonas UTI: Pipril, Timentin
doxorubicin (Adriamycin 10 mg/vial)	膀胱癌:cisplatin + docetaxol 或 cisplatin + fluorouracil 或 cisplatin + methotrexate
(Lipo-Dox 20 mg/10 mL) [2] { M, A }	+ vinblastine 或 gemcitabine + docetaxol 或 pemetrexed
	乳癌:capcitabine + docetaxol; 子宮頸癌、頭頸癌 cisplatin + fluorouracil
trimethoprim (Baktar 80 mg/tab) [2] {H}	依細菌培養結果或 ceftazidime, cefotaxime, gentamicin, imipenem
lamotrigine (Lamictal 50 mg/tab) [2] {NA}	valproic acid, topiramate, levetiracetam, phenobarbital, benzodiazepines
levofloxacin (Cravit 250 mg/50 mL針)	Streptococcus pneumonia:
Cravit 口服 500 mg/tab [2] {NA}	vancomycin + cefotaxime 或 ceftriaxone
mesalazine (Colasa enema) 浣腸劑;	Inflammatory bowel disease: prednisolone, 6-mercaptopurine azathioprine,
Asacol supp. 500 mg 安陽克栓劑;Pentasa	metronidazole; Fulminant ulcerative colitis:
SR 500 mg/tab 頗得斯安 [2] {M, A}	6-mercaptopurine, azathioprine
Menthol 薄荷油 [2] {NA}	術後消脹氣:dimethicone (Gascon)
moxifloxacin (Avelox 400 mg/bot 威洛速)	Streptococcus pneumonia: vancomycin, clindamycin,
[2] {NA}	cefotaxime 或 ceftriaxone, penicillin G
nimesulide (Nimed 100 mg/tab) [2] {NA}	diclofenac, celecoxib
ascorbic acid (Vitamin C 200 mg) [1] {H}	
colchicine 0.5 mg/tab [1] {H}	急性痛風可用短效性 NSAIDs、prednisolone 替代
diphenhydramine (Bena 30 mg/amp)	採用其他抗組織胺如 levocetirizine, hydroxyzine (Vistaril), loratadine
(Benadryl 50 mg/cap) [1] {H}	
dopamine 200 mg/5 mL/amp [1] {H}	dobutamine, norepinephrine
ibuprofen susp 20 mg/mL 60 mL/btl	改用 diclofenac
(Motrin 400 mg/tab) [1] {NA}	
isoniazid (INAH 100 mg/tab) [1] {H}	rifampin + pyrazinamide + ethambutol or streptomycin
norfloxacin (Baccidal 100 mg/tab) [1] {H}	
phenytoin (Dilantin 針劑 250 mg/5 mL/	vigabatrin, gabapentin, carbemazepine,valproic acid, oxcarbazepine, topiramate,
amp) [1] {H}	levetiracetam, phenobarbital, benzodiazepines
phytonadione (Vitamin K1 10 mg/amp) [1]	
{H}	
sulfadiazine (U-Burndin Cream 1%) [1] {H}	
trihexyphenidyl (Artane 2 mg/tab)	biperiden
帕金森症錐體外症候改善 [1] {H}	
(Benadryl 50 mg/cap) [1] {H} dopamine 200 mg/5 mL/amp [1] {H} ibuprofen susp 20 mg/mL 60 mL/btl (Motrin 400 mg/tab) [1] {NA} isoniazid (INAH 100 mg/tab) [1] {H} norfloxacin (Baccidal 100 mg/tab) [1] {H} phenytoin (Dilantin 針劑 250 mg/5 mL/amp) [1] {H} phytonadione (Vitamin K1 10 mg/amp) [1] {H} sulfadiazine (U-Burndin Cream 1%) [1] {H}	dobutamine, norepinephrine 改用 diclofenac rifampin + pyrazinamide + ethambutol or streptomycin vigabatrin, gabapentin, carbemazepine,valproic acid, oxcarbazepine, topiramate, levetiracetam, phenobarbital, benzodiazepines

註:[] 內數字為風險等級,1:極低風險 2:些微風險 3:風險次高 4:風險最高。

^{} 內字母代表人種,M: 地中海人種 A: 亞洲人種 H: 所有人種

伍、討論

— \ Manual of Pediatric therapeutics 書 中所列 G6PD 缺乏病人應慎用藥物,係 參考網站,只認定為網站資料。二、依 網站資料比對出某區域醫院有28項藥品 屬於 G6PD 缺乏病人應慎用藥品,搜尋 Pubmed 能找到原始資料者,僅有5項,分 別為 phenazopyridine \ sulfamethoxazole \ sulfasalazine \ glibenclamide \ trimethoprim , 顯示許多藥品仍需要更多證據,才能幫助醫 藥人員做更佳的決策。三、Acetaminophen 雖然拿到3分,但 drug information handbook 建議在正常劑量下無礙。因此,建議對於低 於三分的藥品,病人無須太過驚慌,但需注 意讓醫師、藥師知道您有服用這一類的藥 品,並且注意自己身體有無不適 (例如:頭 昏眼花、頭痛、發燒、寒顫、心跳過速)。 四、G6PD 缺乏病人的溶血現象,通常可 以由血球容積比 (hematocrit) 降低, 周邊血 液抹片 (peripheral smear) 會看到有核的紅 血球 (nucleated RBC),以及網狀紅血球增 加,當成熟紅血球製造增加時,網狀紅血球 (reticulocyte) 會較正常多,網狀紅血球增多 乃紅血球新生的徵兆,紅血球總數將會增加 (新生兒、孕婦、骨髓活性增加的貧血和惡 性貧血新生時期, reticulocyte 亦會上升)。

陸、結論

檢視相關協會網站,許多藥品被列為 應慎用的對象,是因為同類藥品有過溶血的 案例報告,但該藥品沒有直接正式的文獻支 持,若只看網站的建議,將使得醫師、藥 師、病人增加更多困擾,搜尋最佳證據後, 建議 G6PD 缺乏病人避免 phenazopyridine、hydroxychloroquine、sulfamethoxazole、sulfasalazine。日常生活中注意不隨意服藥,所有藥品均需經由醫師處方、避免吃蠶豆。就醫攜帶 G6PD 缺乏備忘卡,告知醫師。領藥後,向您的藥師詢問 G6PD 缺乏者是否適合服用帶回的藥品,可達到雙重把關之效。

參考資料:

- Melissa K, Rushika W, Mei-Fong Ho, Anita P, Albino B, Losi Ly, Hugo B, Andrew V, James M. Population screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiencies in Isabel Province, Solomon Islands, using a modified enzyme assay on filter paper dried bloodspots. Malaria Journal 2010;9:223-32.
- 廖季馨:蠶豆症-談G6PD缺乏。高醫醫訊 第十七卷第 六期。
- 楊文琪:醫護檢驗手冊。第286頁,台北市:偉華書局,2006:286。
- Joseph J. M. Manual of Clinical Hematology 2nd ed. (1995) Little, Brown and Company. pp.96-97.
- Gopa B. G, Ian S. H, Grace A. L, Kyle C. M. The Washington manual of medical therapeutics 31th ed. pp. 429, 363-65, 512-514.
- Mary L. T. Clinical Hematology-Theory and Procedures 4th ed. Lippincott Williams Wilkins 2005 pp.160.
- Youngster I, Arcavi L, Schechmaster R, Akayzen Y, Popliski H, Shimonov J, Beig S, Berkovitch M. Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidence-based review. Drug Saf. 2010;33(9):713-26.
- http://www.g6pd.org/favism/english/index. mvc?pgid=avoid
- http://www.cych.org.tw/drug/MIMS%20Summary%20
 Table-G6PD.pdf
- 10. http://g6pddeficiency.org/index.php?cmd=contraindicated
- Charles F. Lacy, Lora L. Armstrong, Morton P. Goldman. Drug information handbook 17th ed. pp.794, 1838-41.
- Joel G. H., Lee E. L., Peery B. M. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 9th ed.
- 13. John W. G., Joseph I. W., David S. G. Manual of Pediatric Therapeutics. 7th edition.
- Tricia L. G. Neonatology 6th ed. The McGraw-Hill company; 2009.

Medications Should Be Used Cautiously in G6PD Deficiency Patients

Hung-Yi Chen¹, Pei-Yu Tsai¹, Chang-Chen Tang²

Department of Pharmacy, Tainan Sin-Lau Hospital¹

Division of Pharmacology, National Tainan Institute of Nursing²

Abstract

We are in an age of evidence-based medicine. Patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency are reminded to avoid many medications according to the infomations on many websites. However, the information lacked direct evidences. Many medications categorized to be avoided in G6PD deficiency patients are mostly based on adverse reactions of the other medications classified as the same pharmacological category. There are not any direct evidence or articles to support these notion. We reviewed information on G6PD deficiency related websites and find four high alert medications in G6PD deficiency patients in a regional teaching hospital. These medications are phenazopyridine, hydroxychloroquine, sulfamethoxazole, and sulfasalazine. It is suggested that physicians take more heeds in taking medication history, family history, medical history and allergic history when prescribing these four medications.

