

甲醇與乙二醇之解毒劑 — Fomepizole

大林慈濟醫院藥劑部藥師 林佳霖、莊美華

衛生福利部食品藥物管理署 劉麗玲組長、黃淑萍技正、祁若鳳科長

摘要

Fomepizole 為酒精去氫酶 (alcohol dehydrogenase, ADH) 的競爭型抑制劑，適應症為甲醇 (methanol) 或乙二醇 (ethylene glycol) 中毒之解毒劑，fomepizole 建議劑量為給予 15 mg/kg 的起始劑量後，之後每 12 小時給予 10 mg/kg 劑量，以此劑量投藥 4 次，再每 12 小時給予 15 mg/kg 劑量持續治療，直到血中乙二醇及甲醇濃度低於 20 mg/dL，血液 pH 值正常且無中毒症狀為止。Fomepizole 可藉由抑制 ADH 酵素活性的作用，抑制甲醇及乙二醇的起始代謝，避免甲醇與乙二醇代謝過程產生的代謝毒性產物所引發的神經毒性與腎臟毒性、心臟毒性。

關鍵字：fomepizole、酒精去氫酶、甲醇、乙二醇

壹、前言

甲醇 (methanol) 及乙二醇 (ethylene glycol) 主要存在於汽車擋風玻璃清潔液、燃料、清潔劑等工業產品中。誤食甲醇及乙二醇經常引發致命的毒性，即使誤食劑量很低，中毒症狀也相當明顯¹，甲醇與乙二醇中毒臨床表現主要與攝取量、誤食時間與是否合併其他有毒物質等因素有關，其中毒初期症狀與乙醇 (ethanol) 中毒類似，會出現上腹窘迫與消化道黏膜刺激所導致的噁心症狀，但很快地，甲醇及乙二醇代謝產物所導致的中樞神經抑制、中樞神經組織毒性與心肺衰竭會陸續出現²。甲醇的代謝產物甲酸 (formate) 會造成誤食者視盤出血、水腫，嚴重者可能導致永久視網膜損傷甚至失明³；乙二醇的代謝產物乙醇酸

(glycolate)、乙醛酸 (glyoxylate) 與草酸鹽 (oxalate) 則會導致急性腎衰竭、代謝性酸中毒⁴。當判定為甲醇及乙二醇中毒必須儘速進行處置，處置原則如下：一、維持呼吸道暢通，提供必要的支持療法；二、給予碳酸氫鈉 (sodium bicarbonate) 矯正全身性酸中毒以避免有毒酸滲透至末端器官組織；三、給予抑制酒精去氫酶 (alcohol dehydrogenase, ADH) 的藥品，如：fomepizole，如果無法取得 fomepizole，則以乙醇治療；四、出現嚴重酸鹼混亂症狀、毒性酒精含量升高或末端器官損傷的患者需進行血液透析；五、給予葉酸 (folic acid)、維生素 B1 (thiamine)、或維生素 B6 (pyridoxine) 協助排除體內的醇類與其代謝產物^{1,2}。Fomepizole 於 2007 年被核准用於治療乙二醇或甲醇中毒，以下介紹

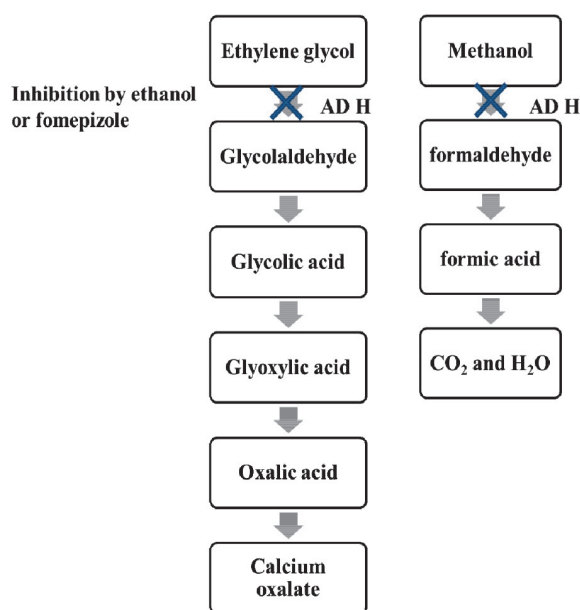
fomepizole 的作用機轉、使用方式、警語與注意事項。

貳、作用機轉

Fomepizole 化學名稱為4-methylpyrazole，分子式為 $C_4H_6N_2$ ，分子量82.1。Fomepizole 為酒精去氫酶 (alcohol dehydrogenase, ADH) 的競爭型抑制劑，ADH 會催化乙醇轉為乙醛 (acetaldehyde) 的氧化過程，也會催化乙二醇 (ethylene glycol) 與甲醇 (methanol) 轉為毒性代謝物的初期反應步驟。Fomepizole 具有抑制 ADH 酵素活性的作用，可抑制甲醇及乙二醇的起始代謝，抑制代謝產物甲酸或乙醇酸濃度上升，避免毒性代謝物所引發的神經方面症狀、心臟毒性及腎臟毒性 (圖一)⁵。Fomepizole 主要經由肝臟代謝，代謝產物有4-carboxypyrazole、4-hydroxymethylpyrazole、N-glucuronide conjugate of 4-carboxypyrazole、N-glucuronide conjugate of 4-hydroxymethylpyrazole；其中以4-carboxypyrazole 為主要代謝產物。在給予多次劑量時，fomepizole 會經由 P-450 enzyme system 自行代謝。Fomepizole 只有1-3.5%經由腎臟排除，經口服後 fomepizole 的腎清除速率 (renal clearance rate) 為0.016 mL/min/kg^{6,7}。

參、臨床療效與安全性

1999年 Jeffrey Brent 等人發表一篇以 fomepizole 治療 ethylene glycol 中毒的研究，共治療19位乙二醇中毒患者，所有中毒患者血漿中乙二醇濃度為20 mg/dL 以上，有15位患者在中毒後出現酸中毒症狀，其酸鹼失衡狀態於接受 fomepizole 數小時後轉為正常；9位患者在中毒後血清肌酸酐值 (serum



ADH = alcohol dehydrogenase

圖一 Fomepizole 作用機轉⁵

creatinine) 升高且高於正常範圍，其中6位患者在接受 fomepizole 治療後血清肌酸酐濃度回復到正常範圍內。19位乙二醇中毒患者中，以 fomepizole 治療後有18位患者存活下來，一位患者因重度酸中毒與急性心肌梗塞死亡。在副作用方面，疑似因 fomepizole 治療導致的副作用有心跳變慢、癲癇發作與頭痛等⁸。

Lorri Beatty 等人於2013年發表了一篇系統性回顧文獻 (Systematic Review)，搜尋 MEDLINE 與 EMBASE 兩個資料庫，共納入145項研究進行分析，單獨以 ethanol 或 fomepizole 治療乙二醇或甲醇中毒或 ethanol 與 fomepizole 兩者併用於解毒者的研究均納入分析。897位乙二醇或甲醇中毒的患者中，其中720位中毒患者 (80.3%) 以 ethanol 治療，146位 (16.3%) 以 fomepizole 治療，33位 (3.7%) 採取 ethanol 與 fomepizole 合

併療法。在治療後死亡率比較方面，使用 ethanol 治療甲醇中毒的死亡率為21.8%，使用 ethanol 治療乙二醇中毒的死亡率為18.1%；使用 fomepizole 治療甲醇中毒的死亡率為17.1%，使用 fomepizole 治療乙二醇中毒的死亡率為4.1%；合併 ethanol 與 fomepizole 治療甲醇中毒的死亡率為5.5%，合併 ethanol 與 fomepizole 治療乙二醇中毒的死亡率為7.1%。在副作用方面，使用 ethanol 組別治療期間出現的副作用包含癲癇發作 (n = 4)、心律不整 (n = 2)、胰臟炎 (n = 7) 等；使用 fomepizole 組別出現的副作用有低血糖 (n = 1)、癲癇發作 (n = 3)、心律不整 (n = 1)等⁹。

一篇世代研究觀察172名乙二醇或甲醇中毒的患者，以 ethanol 或 fomepizole 治療的不良反應發生率。使用 ethanol 治療的組別共130人，使用 fomepizole 治療的組別共42人。研究結果顯示，ethanol 組在治療期間至少發生一次藥物不良反應的比率為57% (n = 74)；fomepizole 組在治療期間至少發生一次藥物不良反應的比率為12% (n = 5)。不良反應中以中樞神經系統副作用發生比率最高，ethanol 治療組別發生比率為48% (n = 63)，fomepizole 組發生比率為2% (n = 1)。嚴重的不良反應方面，使用 ethanol 治療組別發生率為8% (n = 11)，嚴重不良反應症狀為呼吸抑制、低血壓；fomepizole 組發生嚴重不良反應比率為2% (n = 1)，嚴重不良反應症狀為低血壓、心搏過緩。以 ethanol 治療的藥物不良事件發生率 (adverse drug event rates) 為0.93/person-day (95% CI: 0.87-0.98)；以 fomepizole 治療的藥物不良事件發生率為0.13/person-day (95% CI: 0.02-0.24)¹⁰。

文獻資料顯示，早期給予 fomepizole 治

療可藉由抑制毒性代謝物的產生來預防中毒引發的腎臟毒性，在副作用方面，研究結果顯示以 fomepizole 治療期間藥物不良反應發生率低於以 ethanol 治療的組別。目前文獻對於以 ethanol 或 fomepizole 治療乙二醇或甲醇中毒的治療效果優勢尚無明確定論，何者療效較佳，需要更多研究資料佐證。

肆、使用方式

Fomepizole 以靜脈注射給藥，建議劑量如下：先給予15 mg/kg 的起始劑量 (loading dose)，之後每12小時給予10 mg/kg 劑量，以此劑量投藥4次，再每12小時給予15 mg/kg 劑量持續治療，直至檢測不到患者血中的乙二醇及甲醇 (或濃度低於20 mg/dL)，pH 值正常且無中毒症狀為止，才可中止 fomepizole 的治療。每次給藥時都必須緩慢地靜脈投與，且輸注時間需超過30分鐘。因 fomepizole 會經由血液透析移除，血液透析的患者使用 fomepizole，需增加給藥頻率為每4小時1次 (表一)。使用 fomepizole 治療期間需密切監測患者血漿與尿液中乙二醇或甲醇的濃度變化、尿液中是否出現草酸結晶、血漿與尿液滲透壓、電解質、肝腎功能、生命徵兆、心電圖等。配製 fomepizole 需以無菌技術操作，先用針筒從瓶中抽取適當的 fomepizole，以100毫升以上的0.9%氯化鈉或5% dextrose 無菌注射液中稀釋並混合均勻。Fomepizole 不可未經稀釋就給藥，亦不可快速輸注。Fomepizole 未開封時需儲存在20-25°C (68-77°F)，以0.9%氯化鈉或5% dextrose 無菌注射液稀釋後，存放於冰箱或室溫下，可維持24小時的安定性與無菌性，稀釋後超過24小時則不可使用⁷。

表一 洗腎患者之 Fomepizole 注射劑用量⁷

血液透析開始時的劑量	
距離上次給予 fomepizole 在6小時內	距離上次給予 fomepizole 超過 6小時以上
暫不給藥	例行給藥
血液透析進行時的劑量	
每4小時給藥1次	
血液透析完成後的劑量	
從上次給藥至血液透析結束的時間	
< 1小時	暫不給藥
1-3小時	投與1/2劑量
> 3小時	投與例行劑量
血液透析結束後的維持劑量	
距離上次給藥12小時後給予例行劑量	

伍、警語及副作用

Fomepizole 禁止使用於對 fomepizole 過敏或對其他 pyrazoles 類藥物過敏者。施打 fomepizole 常見副作用為頭痛 (14%)、噁心 (11%)、暈眩 (6%)、嗜睡 (6%)、異味或金屬味 (6%)，其它不良反應 (發生率3%或更低) 包含：腹痛、發燒、心搏過快、竇性心搏過緩、癲癇發作、靜脈炎、無尿等。交互作用方面，fomepizole 與乙醇併用，會使 fomepizole 與乙醇兩者的排除率降低，可能的作用機制為 fomepizole 抑制乙醇的脫氫酶活性 (dehydrogenase activity)，而乙醇抑制 fomepizole 的代謝^{6,7}。

陸、安全性疑慮

Fomepizole 懷孕分類屬於C級，目前 fomepizole 用於懷孕婦女是否會傷害胎兒或影響生育能力的相關資料尚未明確，只有在明確需要 fomepizole 治療時，才可用於懷孕

婦女。關於哺乳期間服藥是否會分泌至乳汁對嬰兒造成風險，尚無足夠文獻與經驗可以證實其安全性，兒童與老年患者使用的安全性及有效性也尚未建立。目前尚無藥物與藥物交互作用的資料報告，但 fomepizole 在投與多次劑量時，會快速誘導自我代謝，此代謝經由酵素 cytochrome P450的氧化酶系統，因此當 fomepizole 與增加或抑制 cytochrome P450 system 的藥物併用時，需考量交互作用的可能性^{6,7}。

柒、結論

對於甲醇或乙二醇中毒的患者，fomepizole 可避免 ethylene glycol 與 methanol 代謝過程產生的代謝毒性產物所引發的神經方面症狀、心臟毒性及腎臟毒性。使用 fomepizole 需依循文獻劑量建議與給藥稀釋規範，並監測治療期間生命徵兆與相關數值變化直到無中毒症狀出現，以確保藥品療效與安全性。



Fomepizole: an Antidote for Methanol or Ethylene Glycol Poisoning

Chia-Lin Lin¹, Li-Ling Lu², Jo-Feng Chi², Shu-Ping Huang², Mei-Hua Chuang¹

Department of Pharmacy, Buddhist Dalin Tzu Chi Hospital¹

Food and Drug Administration, Ministry of Health and Welfare²

Abstract

Fomepizole is a competitive inhibitor of alcohol dehydrogenase (ADH). Fomepizole is indicated as an antidote for methanol or ethylene glycol poisoning. For the case of suspected or confirmed methanol or ethylene glycol intoxication, fomepizole should be administered intravenously as a loading dose of 15 mg/kg, followed by 10 mg/kg every 12 hr for 4 doses, then 15 mg/kg every 12 hr until plasma or blood concentrations of ethylene glycol or methanol are below 20 mg/dL. By blocking the initial metabolism of methanol and ethylene glycol through ADH inhibition, fomepizole ceases the initiation of the metabolic toxicity cascade from neurological effects to renal and cardiovascular toxicity.

參考資料：

1. Sivilotti, M. L., Winchester, J. F. Methanol and ethylene glycol intoxication. UpToDate, 2008.
2. James A. Kruse. Methanol and Ethylene Glycol Intoxication. *Crit Care Clin* 2012; 28:661-711.
3. Sivilotti ML, Burns MJ, Aaron CK, et al: Reversal of severe methanol-induced visual impairment: no evidence of retinal toxicity due to fomepizole. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001; 39:627.
4. Sivilotti ML, Burns MJ, McMartin KE, Brent J. Toxicokinetics of ethylene glycol during fomepizole therapy: implications for management. For the Methylpyrazole for Toxic Alcohols Study Group. *Ann Emerg Med* 2000; 36:114.
5. Rietjens SJ, de Lange DW, Meulenbelt J. Ethylene glycol or methanol intoxication: which antidote should be used, fomepizole or ethanol? *Neth J Med*. 2014 Feb;72(2):73-9.
6. DRUGDEX Evaluations [database on the Internet]. Fomepizole. Thompson MICROMEDEX®, 2014. Available at Accessed 18 October, 2014. <http://www.micromedex.com/>
7. Product Information: Antizol® injection, fomepizole. Orphan Medical, Minnetonka, MN, 2000.
8. Jeffrey Brent, Kenneth McMartin, Scott Phillips, Keith K. Burkhart, J. Ward Donovan, Melanie Wells, Ken Kulig. Fomepizole for the Treatment of Ethylene Glycol Poisoning. *N Engl J Med* 1999; 340:832-8.
9. Lorri Beatty, Robert Green, Kirk Magee, Peter Zed. A Systematic Review of Ethanol and Fomepizole Use in Toxic Alcohol Ingestions. *Emergency Medicine International* 2013, 1-14.
10. Lepik KJ, Levy AR, Sobolev BG, et al: Adverse drug events associated with the antidotes for methanol and ethylene glycol poisoning: a comparison of ethanol and fomepizole. *Ann Emerg Med* 2009;53(4):439-50.