

高雄
榮總

藥訊

藥劑部出版

中華民國80年10月創刊

中華民國84年11月

本期要目：

- ◆每期專欄—Metformin—一個新的抗高血糖藥物
- ◆新藥介紹—Octreotide (Sandostatin) 0.05mg/ml/amp

問答錄問答錄問

藥物諮詢信箱

問答錄問答錄問

這是一個開放的園地，若各位對用藥方面有任何問題，均可寫到“高雄榮總藥劑部中央藥局藥物諮詢信箱收”或電話：6104，我們將會竭盡所能，為各位找出解答。

A：Acyclovir 的活性物及藥理機轉為何？

答：Acyclovir的化學結構是一個天然核甘酸—guanosine的類似物，含有一個直鏈的purine nucleotide。IV後，約有60~90%的劑量以unchanged form排除於尿中。只有約10%代謝為不活性物。但Acyclovir本身並沒有活性，它必須經過病毒產生的thymidine kinase的作用，經monophosphorylation活化後方有作用。

Acyclovir與正常細胞產生的thymidine Kinase的親和力比與痘疹病毒產生的Kinase還要微弱200倍。再經過兩次的磷酸化（第二次及第三次是由其他的enzyme完成）形成Acyclovir triphosphate，才是活性物。它與病毒的DNA polymerase競爭guanosine，最後坎入病毒的DNA內，而阻止病毒DNA的進一步延展。因此，感染期中病毒愈多，Acyclovir的效果將更好。

B：口服 Spironolactone 用於皮膚科的適應症為何？

答：Spironolactone具有antiandrogen的作用；早在1983年就有學者將其應用在青春痘的治療。當時是用5%的乳膏，每天兩次塗擦在患部，40天後症狀有明顯改善，但皮脂的分泌並未減少。1984年學者們又開始尋找合適的口服劑量來取代外用方法。發現每天50~200mg對痤瘡有效，理想的劑量在每天150~200mg，症狀獲得改善，皮脂的分泌亦減少。其藥理機轉為抑制周邊組織的5 α -reductase，使testosterone的合成下降。臨床上用以治療面皰的有效性仍然存疑，但它不失為女性患有頑固性面皰而對傳統性療法均無效時之另一選擇。不建議用在男性身上，可能有女樣男乳之副作用發生。

新藥介紹

Octreotide (Sandostatin) 0.05mg/ml/amp

會淑鈺總藥師

〔化學特性〕

Octreotide 是一種人工合成的八胜肽，為天然體抑素 (somatostatin) 的類似物，具有與 somatostatin 相似的藥理作用，但有較長的作用期，半衰期是 somatostatin 的80倍。可抑制胃腸、胰臟、內分泌系統及生長激素的分泌。二者均可抑制胃泌激素 (Gastrin)，激膽囊素 (Cholecystokinin)，胰臟多胜肽，升糖激素，胰島素等的分泌。

〔適應症及藥理作用〕

本品對不同腫瘤的作用如下：

※類癌性症候群 (Carcinoid Syndrome)

是一種腸嗜鉻細胞類癌性腫瘤，也是最常見的胃腸道分泌腫瘤之一，約佔55%。早期研究者因忽略它的惡性程度，故取名為類癌，serotonin是類癌最主要的分泌產物。臨床表現有皮膚潮紅、腹瀉、心臟瓣膜病變、支氣管收縮、低血壓等。體內的 somatostatin 會抑制類癌腫瘤細胞分泌 serotonin，投與 octreotide，皮下注射 0.1 ~ 0.6mg/day，分 2 ~ 4 次給藥，可改善上述症狀，特別是潮紅及腹瀉並降低血中 serotonin 的量。

※具血管活性的腸胜肽瘤 (Vasoactive Intestinal Peptide Secreting Tumors; VIPomas)

大多為胰臟腫瘤，這種腫瘤的生化特徵是具血管活性的腸胜肽類過度增生。約佔胃

腸胰腫瘤的 2%，臨床表現有分泌性腹瀉、極度衰弱、低血鉀和胃酸缺乏。對大多數的病例，投與 octreotide，可減輕特有的嚴重分泌性腹瀉，並改善低血鉀，以提高生活品質。臨床症狀的改善通常會伴隨血漿中具血管活性的腸胜肽減少，使之降至正常值。

※升糖激素瘤 (Glucagonomas)

此種腫瘤較大且僅限於胰腺，易於檢出，約 30% 患者可手術切除治癒。腫瘤分泌大量的升糖激素，表現出胰島細胞瘤性糖尿病，伴隨游走性壞死、鱗屑、牛皮癬樣及結痂的皮膚紅斑及皮疹。投與 octreotide 對糖尿病的作用不顯著，但可改善皮膚症狀，唯停藥後，皮膚表現多又復發。

※胰島素瘤：此為胰藏 β (beta) 細胞瘤，是由於失控的高胰島素分泌所致的症狀性低血糖（空腹），其他低血糖症狀如頭痛、言語不清、精神異常、視力障礙、意識模糊、嚴重者昏迷甚至死亡。低血糖可致繼發性 Catecholamine 釋放增加，發生震顫、盜汗、面色蒼白和心悸、心律失常、焦躁不安等症狀。投與 octreotide 是這些腫瘤胰島素分泌的有效抑制劑，也是急症治療最有效的藥物。

※胃泌素瘤 (Zollinger-Ellison's Syndrome)

是胰島細胞分泌腫瘤最常見的一種，患者具有很高的血清胃泌素值，致有高胃酸分泌，進而繼發十二指腸和空腸潰瘍。50% 以上病患出現腹瀉。投與 octreotide 或與 H_2

blocker 合併使用，octreotide 可減低胃酸的過度分泌及腹瀉的症狀。

※生長激素刺激因子瘤(GRFomas)

為非 β (beta)胰島細胞腫瘤，這種罕見的GRFomas誘導的肢端肥大症候群病例 $< 1\%$ ，投與octreotide能顯著減輕大多數病患的臨床症狀，且對手術、放射線療法，或dopamine作用劑如Bromocriptine治療無效的患者，octreotide可降低血中的生長激素及somatomedin C，進而縮小腫大的腦下垂體腺瘤。

※胃腸道瘻管(Gastrointestinal fistulae)

胃腸道瘻管常起因於手術的併發症，如組織缺血、壞死或腸道、膽道、胰臟等切除後吻合處化膿都會導致fistulae的形成。癌症手術或發炎腸道疾病，亦會增加其危險性。而自發性的fistulae可見於Crohn's disease或輻射治療後。胃腸道fistulae通常癒合很慢，且具有相當程度的死亡率(13-48%)，somatostatin及octreotide可有效地減少fistulae drainage(分泌的量)，同時亦可減少液體、電解質和蛋白質的流失，加速瘻管的癒合。事實上，octreotide確可降低許多胃腸系統肽的釋出，且這些調節性肽在其target organs的作用，也可能受到抑制，但詳細的作用機轉，目前尚不甚清楚。

※門脈高壓性胃部病變及食道和胃靜脈曲張出血：octreotide可降低門脈壓和內臟血流，但療效尚未確立，與Vasopressine的效果比較，尚無正確的報告，但已知octreotide顯然比Vasopressine產生較少的副作用。

〔藥物動力學〕

本品經皮下注射後，吸收迅速及完全，

在血液內，主要是與脂蛋白結合，蛋白結合率為65%。在30分鐘內達到血漿顛峰濃度。皮下投與後的血漿清除半衰期為100分鐘。靜脈投與的排除是兩相的，半衰期分別為10分鐘及90分鐘。而天然荷爾蒙somatostatin之半衰期僅1~3分鐘。

本品在肝臟代謝，但仍有32%的劑量是以未改變的原型藥由尿液排除於體外。

〔副作用〕

副作用有局部及胃腸道方面：

- ①局部包括注射部位刺痛或灼熱感、發紅、腫脹，但不會超過15分鐘以上。
- ②胃腸道副作用包括厭食、噁心、嘔吐、腹痛、脹氣、腹瀉、脂肪痢。投與本品時避免進食，最好在餐間或睡前注射，可減低胃腸副作用。
- ③由於對胰島素釋出的抑制作用，octreotide會破壞飯後的葡萄糖耐受性，極少數長期投予的病例會引發持續的高血糖。
- ④膽汁鬱積作用：有膽結石病患應小心使用，尤其是長時期使用。

〔注意事項〕

全民健保局的使用規定為：

1. 限肢端肥大病症使用。
2. 急性食道靜脈曲張出血病例，最長以三天為原則。
3. 胃腸胰臟瘻管病例最長以兩週為原則，且當連續三天瘻管引流量不降低時，請即停藥改用其他療法。

美國FDA核准的適應症為：

1. 類癌性症候群。
2. 具血管活性的腸肽瘤(VIPomas)。
3. 水樣腹瀉。

能是因在腸內的 PH 下質子化以及低的脂溶性造成。口服吸收緩慢，食物會延緩及降低吸收，大部分的口服劑量能在 6 小時內吸收，且多在上胃腸道部份，劑量愈大，吸收並未成比例的增加，因反而降低吸收。到達血中最高濃度為 2~3 小時，血中的穩定濃度為 0.06~2.24mcg/ml，平均半衰期為 1.5~4.5 小時。在體內不被代謝，而以原型藥排除於尿中，排除的速率依腎功能而有所不同。排除半衰期為 8.9~19 小時。顯然如此緩慢的排除半衰期解釋了在排除速率與時間的曲線之下，仍有一小部分的可偵測到的面積（藥物濃度），因此長期使用，藥品有可能積蓄在組織內。此藥的腎清除率約為 creatinine 清除率的 4~5 倍。其腎清除率主要與 creatinine 清除率有很大的關連。這意味著腎清除最主要的途徑是經由腎小管分泌。口服後所吸收的 90% 可在 24 小時內由腎排除出去。靜脈投與此藥，並沒有在糞便檢測到，卻有 80~100% 以 unchanged drug 排除於尿中。但口服時，則有 35~50% 以 unchanged drug 排除於尿中，而有約 30% 以不吸收的型態排除於糞便中。

分佈體積約為 0.9 Liter/kg，在唾液中檢出的濃度約為血漿中濃度的十分之一。在血漿中與蛋白結合很差，幾乎可忽略。故降低了它與其他蛋白結合強的藥物產生交互作用的機會。它可由血液透析法除去，這有利於處理 Metformin 導致的乳酸酸中毒。

〔臨床試驗〕

Metformin 單獨用於 type II 糖尿病，可降低空腹時的血糖約 20%（16~37% 不等），及降低糖化的血紅素的 1.4%。對肥胖者與非肥胖者，降低血糖的效果是相似的。與單獨使用 tolbutamide, glyburide, gliclazide 的效果亦相近。併用 sulfonylurea，則更進一步降低基礎血糖約 20%。

1993 年，發表在 Diabetes 期刊上，有一

篇專門研究 Metformin 的大型臨床試驗，將 Metformin, Glyburide 及 Combined 做隨機取樣、雙盲、多核心的，為期六個月的效果評估。結果是 Combined group 的降血糖效果最好，Metformin 組的體重減輕最明顯，血脂影響是 Metformin 與 Combined group 兩組差不多。

〔副作用〕

最常見的副作用是胃腸方面，包括有噁心、嘔吐、厭食、腹瀉、腹脹及腹部不舒服，比率高達 20~30%。剛開始使用時會較嚴重，長期使用後漸為和緩。可在飯後服用以減少這些副作用；或慢慢增加劑量。有些病人會抱怨有頭痛及味覺有金屬味道。

長期使用（約 4~5 年），有 30% 的病人造成維他命 B₁₂ 吸收不良，然而缺乏維他命 B₁₂ 的症狀並不常見，但每年的血液監測；尤其是血漿中 B₁₂ 值仍是必需的。

1991 年有研究每天給予 750mg，6 週後發現有病患的全血凝固速率降低，可能的解釋是降低了血小板的凝集。

單獨使用 Metformin，發生低血糖的副作用較少。另一嚴重的副作用是乳酸酸中毒，機率很小。但一旦發生，則致命率很高，通常發生在年紀大及腎功能衰竭的病人。發作的時間常不被注意，伴隨著無特定的症狀如抑鬱、肌肉痛、呼吸窘迫等。實驗室的輔助診斷值有血漿電解質、ketone 值、血糖值、血液 PH 值及 lactate 值。有報告指出發生 lactic acidosis 時，最低的血漿 creatinine 值是 3.0mg/dl。然而廠商仍建議男性若血漿 creatinine > 1.5mg/dl 或女性 > 1.4mg/dl 時，將不使用 Metformin 為佳。

其他導致乳酸酸中毒的危險因子尚有肝功能不全、急性心血管疾病如心臟休克、心肌梗塞、鬱血性心衰竭、胰臟炎、肺疾（如血氧過少引起之支氣管肺炎）、飲酒過多、併服四環黴素等。年紀過大及其他伴隨血氣

不足的狀況如麻醉、脫水、嚴重感染等，都是危險因子。因此若病患打算要開刀或投與放射性介質（如心導管攝影、腎盂攝影），因這些藥品會降低腎功能，而發燒、外傷、感染等因素屬於代謝過盛的情形下，增加了腎負擔，亦是危險因子之一。都必需暫停使用 Metformin，而改以 insulin 來控制血糖。

Metformin 造成乳酸中毒的原因是增加細胞內 lactate 的生成及降低 lactate 在肝臟的代謝。它不可用在急慢性代謝性酸中毒包括糖尿病性酮酸血症。在乳酸酸中毒的平均 Metformin 血中濃度為 37.9mcg/ml。

處置方法為血液透析，一方面去除 Metformin，一方面矯正血中酸中毒的情況。

〔藥物交互作用〕

基本上，與蛋白質結合及抑制肝代謝者並不是與 Metformin 產生交互作用的原因。因為它的蛋白結合很低且主要是經由腎小管分泌排除於尿中。因此，陽離子性藥品如：

Cimetidine，ranitidine，trimethoprim，procainamide 等這些會經由腎小管分泌而與 Metformin 競爭排除者，需小心使用。有實驗證實 Cimetidine 會降低 Metformin 的腎小管分泌而使其 peak plasma level 上昇了 81% 之多。

對於有些併有高血壓的糖尿病患，常併用 ACE inhibitors 如 captopril，發現併用 captopril 的降血糖效果比單獨使用 Metformin 者來得好。原因仍不清楚。

凡是會拮抗 insulin 分泌或其作用的藥品如 β -blockers，corticosteroids，diuretics 及鈣離子通道阻斷劑，都有可能與 Metformin 產生交互作用。 β -blockers 會降低葡萄糖耐受性，抑制 insulin 分泌，掩蓋低血糖的症狀（冒冷汗例外）、降低周邊循環等。具有心臟選擇性的 β -blockers 如 acebutalol，atenolol，metformin 低劑量使用將比非選擇性的 β -blockers 用在高血壓性糖尿

病來得安全。

此外，過量的酒精攝取及併服四環黴素都應該避免，因會增加乳酸中毒的危險。

〔劑量及服用方法〕

在美國市面上的製劑有 500mg 及 850mg 的錠劑。本院目前使用的是澳洲艾華大藥廠製造的白色橢圓型錠，商品名為 Diaformin，每錠 500mg。

一般成人起始劑量為每天 1~2 次，每次 500mg，可在早上及晚上餐中或餐後服用，以減少胃腸副作用，接著可以每週遞增 500mg，最大到每天 2500mg，頻次則以一天三次為理想。

若使用 850mg 劑型者，初劑量為每天一次，每次 850mg。在早餐中服用為佳。接著每隔一週增加 850mg，分二次服用。最大到每天 2550mg，一天三次（三餐中），每次 850mg。一般的維持劑量為 850mg，一天兩次。

〔使用禁忌〕

1. 對 Biguanide 藥物過敏者。
2. 對 Type I（胰島素依賴型之幼年型糖尿病）無效。
3. 有急性糖尿病併發症如代謝性酸中毒、昏迷、感染、壞疽時，或施行手術前兩天須停藥，此在前面副作用一欄中有詳細敘述。
4. 有酸中毒病史者，腎功能衰竭，與組織缺氧有關之症狀，如休克、急性失血、肺栓塞、胰臟炎、嚴重肝壞死、酗酒等。

參考資料：

1. "Focus on metformin: A new biguanide antihyperglycemic agent." Hospital Formulary. Vol:30, July 1995, 383~387pp.
2. Drugdex (Micromedex) Drug Evaluation-metformin.
3. Martindal "The Extra Pharmacopoeia" 30 Ed.

醫藥文獻新知摘要選粹

中文標題：新型NSAID：Nimesulide

原文標題：Nimesulide：An Update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic Properties, and therapeutic efficacy.

原文出處：Drugs 48(3)：431－454，1994.

摘要內容：

Nimesulide 是一種新型的 NSAID，可有效治療骨關節炎、類風溼性關節炎及各類型發炎與疼痛。它與其它 NSAIDs 相較，擁有三項特點：(一)含特殊的 Sulfonanilide 結構，(二)作用機轉不同；本品對於 Prostaglandin 的抑制效果弱，主要是減少 Superoxide anion 的產生、抑制 histamine 釋放、影響 Neutrophil Myeloperoxidase、Metalloprotease、Phosphodiesterase type IV、血小板聚集及 PAF 的合成來達到抗炎效果，(三)不良反應少：對腸胃道之傷害性小，也不影響腎臟功能，且其它 NSAIDs 常引起的皮膚過敏、CNS 問題也較少發生，總之 Nimesulide 耐受性高，效果亦不亞於 Naproxen、Ketoprofen、Diclofenac 等品，使得 NSAIDs 在治療上將擁有更多的選擇性。(林玉萍)

中文標題：秋水仙素用於治療復發型心包炎

原文標題：Treatment of recurrent pericarditis with colchicine

原文出處：European Heart Journal, 1994 (15), 120-124

摘要內容：

復發型心包炎原本就是難以用藥物治癒，一般是先給 NSAID，若無效則改用高劑量類固醇，試圖預防心包炎再發作；但長期使用類固醇會經常發生嚴重副作用，因此其他替代療法也深受矚目。此報告中，作者採標籤開放(open-label)研究方式，有十九位受試者(10男，9女)，在試驗前至少發作過兩次心包炎，且尚未接受類固醇治療；給予秋水仙素 loading dose 3mg，維持劑量每日 1mg，在長達三年的追蹤發現：十九位受試者中，有十四位(74%)未再發生心包炎；另四位(21%)則共發生五次，但不須服用類固醇即可恢復；只有一位反覆地發生心包炎。最常見副作用為下瀉，無人因副作用發生而退出試驗。服用秋水仙素後的未復發期(recurrence-free period)遠較使用前長。此報告指出，秋水仙素可做為治療復發型心包炎的第二線用藥，類固醇則保留做為第三線用藥。(葉明欽)

中文標題：制酸劑降低藥品吸收率？

英文標題：Enhancement of Drug Absorption by Antacids.

原文出處：Clinical Pharmacokinetic 27(2)：120－128，1994.

摘要內容：

傳統印象中總認為制酸劑包覆於胃壁會減少其它藥品的吸收而降低療效，其實並不盡然

。像大部份的NSAIDs(如Aspirin、Naproxen、Ibuprofen…等)、Oral Anticoagulants及Oral Antidiabetic agents(如Glipizide、Glibenclamide)反而會因併用制酸劑而使作用增強。其可能機轉有：(-)制酸劑對PH值的改變，能使這類藥品之溶解度及非解離態的比例增加，尤其是MgO，能使PH提高至8以上。雖然這種作用是短暫性的，足以使吸收快速增加，但若制酸劑中同時含有MgO與Al(OH)₃，則無此效果，因鋁會拮抗鎂的作用。(+)螯合：像Dicoumarol和MgO產生的螯合物，也會快速被吸收。此項交互作用，對於臨床治療的影響是優缺參半，像NSAIDs與之併用可快速達到止痛效果，但對治療指數小的Oral Anti coagulants及Oral Antidiabetic agents而言，則須慎防毒性的發生。(林玉萍)

中文標題：精神分裂症神經藥理學近來的展望。

英文標題：Recent development in the neuropharmacology of schizophrenia.

原文出處：American Journal Health-syst Pharm Vol 52 Feb
1995(supp)S5—8。

摘要內容：

科技的進步使我們更了解精神分裂症的病因及新藥發展的方向。磁共振攝影(MRI)及正子放射局部X光攝影(PET)使我們易於檢測生體腦部的構造與功能，而有徵候群不同則腦中異常區域不同的假說。例如，正向徵狀(Positive Symptoms)和邊緣系統較有關，負向徵狀則與海馬迴及前扣帶迴較有關。分子生物技術已確認五種類型Dopamine接受體。除了藥理功能不同外，分布亦不盡相同，D₂於紋狀體分布最密為傳統抗精神病藥物，引發帕金森症的原因，D₃、D₄主要分布於邊緣系統，若能拮抗D₃、D₄接受體將有效地控制精神分裂的症狀。另有實驗顯示同時阻斷Dopamine接受體及與5-HT接受體將能降低EPS的發生並改善負向症狀，以上皆為精神分裂症治療藥物發展的方向，代表性藥物和Clozapine對D₄親和力遠大於D₂接受體故EPS副作用較小，Respiridone則為同時阻斷5HT₂及D₂接受體的新藥。(彭玉蘭)

中文標題：新的抗癲癇藥：Gabapentin和Lamotrigine.

英文標題：Gaba pentin and Lamotrigine：Novel antiepileptic drug

原文出處：Am J Healt-Syst Pharm 1995；52(3)supplement：61—9

摘要內容：

此篇回顧文章討論Gabapentin和Lamotrigine的藥動學、藥效及副作用。Gabapentin可通過血腦屏障，不與血漿蛋白結合，不被代謝，亦不影響肝微粒酶，具溫和的副作用；但是半衰期短(約：5~7hrs)，故每天至少須服用三次；口服劑量大於400mg時，由載體調節的系統呈飽和。

Lamotrigine可減少興奮型神經傳導物釋出，阻斷鈉離子通道以安定神經元膜；一級吸收、一室模式分布、55%的蛋白質結合，約90%與醛糖酸結合排除；半衰期長(約24.1~30.5hrs)，因此每天服用一次或兩次即可；副作用以皮疹最惱人(≤5%)。上述兩個新藥目前僅適用現有抗癲癇藥無法控制的陣發性癲癇，單一使用及其它類型癲癇的治療都待評估，但因藥動學性質單純及治療指數高等特點，對癲癇治療都將是重要的選擇。(毛志民)