財 團 法 人 基 督 復 臨 安 息 日 會
TAIWAN ADVENTIST HOSPITAL
# 臺 安 藥 訊
VOL.2 ,NO 2 . 87 年 2 月 5 日
發行人：院長蘇主惠 編輯：臺安醫院藥劑科藥物諮詢室

## 壹、藥品專題研討

### 非胰島素依賴性糖尿病(TYPE II)最近治療發展

賴文能藥師

前言：

傳統使用 sulfonylurea， biguanides 已有一段時期，對 diabetic TYPE II 的病患有不錯的療效，但是 sulfonylureas 仍會發生失敗的治療，極高比例發生嚴重的低血糖，而 biguanides 也有胃腸道的副作用。所以開發更具療效、更加安全的藥物的確有迫切的需要。

內容：

一、減少糖質吸收

1、α-配醣酵素 (Glucosidase ) 抑制劑

α-配糖酵素之作用為將食物中不可吸收之多醣及雙醣水解成可吸收的單醣。抑制此酵素可減緩消化多醣及雙醣來減少單醣的吸收而降低血糖。以微生物為來源的偽四醣類--Acarbose；其機轉為可逆性的抑制小腸內α-配醣酵素之活性，但 Acarbose 與碳水化合物共服才有降血糖作用，因其減少小腸飲食中醣類的吸收，而增加醣類至大腸的量而產生脹氣、腹鳴及腹瀉等副作用，約有 80%病人在服藥初期就會發生，但會隨時間減輕症狀。

α-配醣酵素 (Glucosidase ) 抑制劑是新一類的降血糖藥，目前常用於糖尿病患者飲食控制無效時的第一線用藥，或為之輔助療

法。Acarbose 單獨使用時，並不會造成低血糖。

2、1-deoxynojirimycin 衍生物

這類衍生物的結構類似葡萄糖，可由胃腸道吸收，所以認為可能會較 acarbose 的副作用少。其中之較有效的是 Miglito1，但實際的應用似乎副作用與 Acarbose 相似。

3、Guar

可溶性的纖維，其經由減少小腸吸收葡萄糖來降低飯後血糖。但是因為病人對 guar 順從性差及 guar 胃腸道的副作用所以未廣泛使用。

二、增加胰島素抗性

1、 Thiazolidinedione

為 thiazolidine 2,4-dione nuclear 結構，這類藥物有 Ciglitazone、Troglitazone、 Englitazone 、 Pioglitazone 。作用機轉仍未十分明瞭 ，但可降低 TYPE II diabetic 且有胰島素抗性動物的血糖、 血中 insulin、TG 的濃度。Triazolidinedione 類藥物其可能引起輕微貧血曾有狗發現心臟肥大，這些作用不一定與人類有關。由療效不彰及副作用未明 ，現今只有 troglitazone 繼續研究中。Troglitazone 增加胰島素的敏感性是經由回復 TNF alpha ( tumor necrosis factor-alpha) 的作用，或增加了胰島素訊號的媒介：如胰島素受體、phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K)。Troglitazone 在老鼠身上有活化胰島素受器之 tyrosine kinase 的活性，矯正葡萄糖運輸蛋白值(Glu-4)，但其並非是降血糖主要作用，可能是改善作用組織的胰島素敏感性，來改善血糖及週邊組織胰島素的抗性與 TG、HDL、及降低血壓。Troglitazone 以 200mg 一天兩次用在第二型糖尿病與非糖尿病有血糖耐受性的肥胖病人發生副作用包括嘔吐、皮膚疹、也有報告會降低紅血球、血紅素及血比容 ，但停藥後可恢復。肝腎不佳病人，仍可能因影響代謝及排泄而有低血糖危險。在美、日曾有病患發生服用 Troglitazone 產生肝衰竭致死，FDA 於 1997 年 12 月提出服用此藥前須作 liver enzyme lever 檢測，

治療後每六個月內每個月均需作一次肝功能檢測，7~12 月隔月檢測，以後每隔三個月檢測，相關研究顯示約有 2%可能發生，一般停藥後即恢復正常。

2、α2 adrenergic 拮抗劑

在第二型糖尿病患者身上，可能過度的α2 adrenergic tone 而造成胰島素分泌的缺陷。在胰臟βcell 之α2 adrenergic 受器，給予α2 adrenergic 拮抗劑可增加葡萄糖引起的胰島素分泌。但也有可能 α2 adrenergic 拮抗劑有類似 Sulfonylureas 對胰臟β細胞 ATP 敏感的鉀離子通道有其他的作用，Imidazoline 類的 α拮抗劑(如 Phentolamine 及 Midaglizole)就有此作用，會增加胰島素的分泌且不會明顯改變脈搏與血壓。

三、腸內 Glucagon like peptide-I (GLP-I )

因腸內荷爾蒙 increins 分泌，使口服葡萄糖較靜脈注射葡萄糖更容易使胰島素分泌，而其中有最大貢獻的荷爾蒙似乎是 gastric inhibitor peptide (GIP) ， 也叫做葡萄糖依賴型胰島素分泌 peptid， 以及特殊的 glucagon-like peptide-I。 此 peptide 的 incretin 形式為 GLP-1(7-37)及 GLP-1(7-36)amide。

GLP-1 刺激胰島素以乎是經由活化 cAMP-dependent protein kinase 而使 cAMP 量增加，最後導致葡萄糖引起的胰島素分泌增加。在第二型糖尿病個體輸注 GLP-1，可因增加胰島素分泌而降低飯後血糖，當開始輸注 GLP-l 時，胰島素濃度會上升，然面當血糖恢復止常後即使繼續使用 GLP-1，胰島素還是會回復原來的基準。故對治療第二型糖尿病之好處是不會造成低血糖之危險。雖然 GLP-I 尚未被證實長期使用的效果，及是否會產生耐藥性。但其未來的發展令人期待。

四、改善脂肪酸的代謝

脂肪酸進入粒線體前先被活化成 Acyl-coA 衍生物 ， 經 carnitine palmitoryl 轉換脢(CPT-1)使 Acy1 基轉移至 carnitine ，而 Acyl-carnitine 藉移位通過內膜 ，在 mitochondria matrix 中 Acyl 基再經由 carnitine paImitoyl 轉換脢 II(CPTII)的催化作用轉回

CoA，然後 Acyl-coA 再進入β氧化的過程。

肝中脂肪酸β氧化似乎會刺激糖質新生，可能增加非必需脂肪酸而使肝臟製造葡萄糖，因此抑制β氧化過程就可能治療第二型糖尿病。

1、抑制 CPT-1 活性

Etomoxir 為不可逆的 CPT-l 抑制劑，可減少脂肪酸氧化及肝臟葡萄糖製造而改善血糖控制。因為可能也抑制了心臟的 CPT-l，產主心臟肥大的毒性，故已經停止了類似藥物的研究。另外肝臟選擇性的 CPT-l 抑制劑 SDZCP1975，一樣可抑制脂肪酸氧化及降低血糖，且無心臟方面的毒性，目前已在進行 Phase I 的臨床試驗。

2、抑制 CPT-II 活性

Aromatic acid 可與 Co A 酯化來減少粒線體中 Co A 的量，藉減弱 CPT II 的活性，進而使醣質新生降低。其中 p-tetrt butylbenzoic acid 排除慢而有蓄積作用。SDZ 51-641 及其代謝物 SDZ 53-450，SDZ 53-450 在動物的實驗證實可抑制脂肪酸的氧化而降低血糖，而不會在肝臟蓄積。其他實驗藥物如 SDZFOX 988 的老鼠研究也證實了可減少脂肪氧化與改善血糖。

3、β氧化抑制劑

雖然有些藥物已發現可用來抑制β氧化，是卻都因為它們的副作用而使得應用上受到限制。

五、邊減肥邊減糖

1、厭食劑

目前主要是以刺激飽食中樞與增加週邊細胞對葡萄糖其利用兩方面進行。Fenfluramine 為一種食欲抑制劑，它可改善第二型糖尿病的血糖控制 ，但會產主中樞神經的抑制與鎮靜作用。Dexfenfluramine 為 Fenfluramine 的活性異構物，其常見的副作用有暈眩、口乾、睡眠障礙、嘔吐、腹瀉便秘等。Dexfenfluramine 與其它降血糖治療一起使用時可降低體重與得到某些程度的血糖控制。而另一類結構類似的 Benfluorex 也有中等程度的作用。Benfluorex 在肥胖的第二型糖尿病併有高血脂的病人有其治療

的

效果，但 Benfluorex 有腹瀉、腹痛、嘔心等副作用。抗憂鬱藥物，Fluoxetine，因為有 serotoninergic 的作用，也可以減輕體重來改善第二型糖尿病病人的血糖控制。但是 Fluoxetine 的減輕體重與降血糖作用都很容易產主耐受性，Dexfenfluramine 與造成肺高血壓，在國外限制 Dexfenfluramine 的使用最長不可超過三個月。

2、Neuropeptide Y 拮抗劑

研究發現在腦中有高濃度的 Neuropeptide Y (NPY)，其主要的功能是用來調整營養的平衡。Neuropeptide Y (NPY) 是目前已知最強的食欲刺激劑之一。增加 NPY 活性使老鼠過度進食，且會減少能量的消耗。所以藉者拮抗 NPY 活性來發展抗肥胖的藥物，雖然目前仍然沒有達到臨床實驗的階段，但真發展仍是十分樂觀的。值得注意的是，NPY 可能有其他的生理作用，要小心因為拮抗它的活性而產生的副作用。

三、結論

糖尿病是一種嚴重且有可能導致死亡的疾病，患者可能輕者產生頭昏、虛弱、嚴重者會眼盲、心血管疾病、甚至有腎衰竭及截肢的危險，以往使用的藥物並不能治療所有的糖尿病，因此相關新的藥物研發令人期待!

參考文獻：

1.Bruce R,Zimmerman.MD:The Pharmacological Treatment of Hyperglycemia in NIDDM。 Diabetes Care. Vol.18,Nov 1995:1510-1518

2.Eckland DJ.:Thiazolindinediones:A new Class of Antidiabetic Agent, Proceedings of International Conference on Diabetes.New Medicines."ondon.April 1994

3.Foley Je:Rantion and Application of Fatty Acid Oxidation Inhibitors in the Treatment of NIDDM，New Medicine,LondonApril 1994

## 貳、新藥介紹

### Adenocor

在急診室中，經常會接觸到 arrhythemia 的病患，Adenosine 的使用可以幫助醫護人員迅速診斷病情，拯救病患生命。正常人體由

S-adenosyl homocysteine 受 Transmethylation 分解形成 Adenosin 及 L-homocysteine。快速靜注後，會減慢房室結傳導，使環道傳導減少，陣發性上心室心搏過速(PSVT，Paroxysmal Superventricular Tachycardia)恢復正常。

代謝方面衰期小於 10sec，快速被紅血球或血管上皮細胞吸收，生理劑量下代謝為 5-AMP，治療劑量下分解 Amine 代謝成 Insoine，形成尿酸排出體外，肝腎功能不全者並不影響其代謝。

若 IV bolus 可以治療①PSVT ②經由短暫減少房室傳導速率，由心電圖上較易判斷心房活動。若 IV infusion①.誘導冠狀動脈擴張，輔助診斷冠狀動脈疾病但須配合 a. $^{201}T_1$SPECT(單質子放射電腦 X 光斷層照像) b. 2-dimensional echocardiography c. Dopper Catheteisation ②心臟麻醉(Cardioplegia)時之心臟保護

用法為初劑量 3 mg < 2 sec 快速靜注，1~2min 後無改善再注入 6mg < 2 sec 快速靜注，1~2min 後無改善再注入 12mg，並不建議更高劑量。

副作用為面部潮紅、呼吸困難、胸悶、嘔吐、頭痛，但時間不會超過 1min。

禁忌是 II、III 級以上之 A-V node block 及氣喘病患。

交互作用：1、Persantin 抑制 Adenosin 被組織吸收，增加其作用，故 Adenocor 須降低 4 倍劑量。2、Methylxanthine：與 Adenocor 共同競爭 receptor 3、Carbamazepam：增加心臟阻斷 4、其它破壞傳導之藥物有加強作用。

注意：此藥不能用 Atropin 拮抗，但可用 Aminophylline IV 5mg/kg or Nitroglycerin 拮抗。Andencor 雖為人體本有物質，但非有必要並不用於孕婦。

## Risperidol(Risperidone)

以往對於傳統性的精神分裂症的治療，服用 Haloperidol 對於活性症狀(幻聽、妄想、起作不能)可以得到不錯的療效，但是 Haloperidol 的副作用太多，往往影響病患服用的遵醫囑性，其中最嚴重的是引起 EPS(Extrapyramidal side effect) 而且對於精神分裂症的負性症狀(情感遲滯、思考言語貧乏、人際關係退化)無明顯改善效果。

據推測，中腦皮質(Mesocortical)Dopamine tract 功能異常可能引

起額葉功能低下，進而引起精神分裂症的負性症狀，而阻斷血清素第二型(5-$HT_{2a}$)可以改善此種情況。目前具有 serotonin receptor inhibitor 只有 Clozapine 及 Resperidol，而 Clozapine 其顆粒性白血球之副作用可能致命，不適合臨床使用。

Resperidol 為一新型抗急慢性精神分裂症製劑，化學組成為 Benzisoxazole 衍生物，藥理作用為對 D2 及 5-HT2a receptor 均有高親合力，對 PANSS(活性及負性症狀評量表)總分改善率達 30%以上，EPS 也較少發生。

藥物動力學方面：經口服後可完全吸收，1~2 小時後達血中最高濃度，吸收不受食物影響，部份代謝為活性 9-hydroxy-risperidone，排除半衰期為 3hrs，血中濃度與服藥劑量成正比。risperidol 血中濃度應於 1 天內達穩定狀態，但也有病例報告 4~5 天才達穩定狀態，其代謝物 9-hydroxy-risperidone 則須 3~4 天，與血漿蛋白結合率分別為 88%及 77%，70%於尿中排泄，老年及腎功能不佳者排除速率減低。

用法用量：初劑量 1mg Bid，第 2 天 2mg Bid，第 3 天 3mg Bid，第 4 天維持或依病患情況而定。老年人初劑量為 0.5mg，肝腎功能不全者應減低劑量。

副作用：體重增加、失眠、精神激動、焦慮、頭痛、視力模糊、可能引起血中泌乳激素增加，使經期不規則或無月經高達 50%，動物實驗會分泌於其乳汁中，孕婦用藥為 B3 級。急性過量有暈眩、鎮靜、心跳加速、低血壓、EPS。但由於可與α1-adrenergic 接受體結合，故仍有姿勢性低血壓的副作用，通常是發生在服藥初期，並代償性心跳增快及男性勃起困難。H1 阻斷作用可能引起過度鎮靜。

與高蛋白結合率藥物併服時並不會互相影響，誘導 cytochrome p-450 之藥物會降低 resperidol 之濃度。服用本藥時避免使用不必要之鎮定劑。

## 參、藥委會動態

1. 國外報告 Decardon 有雜質，廠商全面回收，目前由 Oradexon (Dexamrthsone 效價 4mg/ml)取代。

2.Fanta 因健保給付偏低，本院庫存用完後刪除品項。

## 肆、藥師藥物諮詢服務

病患：請問是否長期洗腎病人都要吃這麼多藥 ？

藥師：末期腎病長期治療包括血液透析、連續可活動性腹膜透析及腎臟移植。這類病人因腎臟長期無法發揮功能，必須藉助人工透析的方式來排除體內的含氮代謝廢物並維持水份、酸鹼及電解質的平衡，因此長期透析治療的病人經常需要服用多種藥物，以維護身體的健康。洗腎的患者經常出現疲倦、乏力、用力性呼吸急促、頭痛、失眠、性慾及性能力降低等，一般均被認為體內代謝產生毒素積蓄所引起的，而忽略了貧血也有相類似的症候。慢性腎衰竭病患，約有 5 0%會合併貧血或有臨床症狀，雖然血液透析可幫忙把體內毒性代謝物排出，但貧血症狀即無法經由透析獲得改善。

以下就腎衰竭病患常見之併發症介紹使用之藥品：

A、鐵質缺乏：紅血球生合成需適量的鐵質，因此鐵質缺乏會產生小紅血球低血色性貧血。 據估計每次血液透析的失血量約 l0~50ml，平均約 20m1，以紅血球容積 25%計，每週三次透析治療病患，每年流失鐵質約 780mg，故易產生缺鐵性貧血。鐵劑，食物中鐵質不容易被尿毒症病人吸收，因此須經常補充，而為增進藥效，需與正餐或其他藥物相隔一小時以上服用。DFO 用於治療鋁及鐵中毒，長期大量使用引起免疫障礙，發生致命感染，無醫師同意不要隨意使用 DFO。

B、水溶性 Vitamine 缺乏：葉酸為水溶性維生素，因血液透析而流失，導致葉酸缺乏之病患發生巨母紅血球性骨髓變化及巨紅血球貧血，葉酸補充每日 1mg。血液透析治療時，大量水溶性維生素會流失，因此每日尚須要大量補充維生素 Bl 1.5~2.0mg、維生素 B2 1.8mg、維生素 B6 10mg、維生素 Bl2 3mg 、維生素 C

l00~200mg，避免長期缺乏引起腦及神經方面的病變。

C、紅血球生成素缺乏：紅血球生成素刺激 committed erythroid progenitor 分裂成正母紅血球，同時增進血紅素合成，促使骨髓內質網細胞移轉到血液循環中。成人約 90%紅血球生成素在腎臟製造，胎兒時期的紅血球生成素幾乎全由肝臟合成；而成人紅血球生成素只有 10%由肝臟合成；腎皮質及外側腎髓質的近曲小管或腎小管週圍微血管之內皮細胞為製造處所，因此腎衰竭病患併發貧血是可預期的。通常刺激紅血球生成素合成的主因為缺氧，原因可能是貧血或氧氣輸送受阻所造成。另外存有某些原因之骨髓纖維變性及骨髓抑制物質如：副甲狀腺素、精液素會干擾紅血球生成素作用，抑制紅血球生成。有某些毒性物質，會使紅血球生成期縮短，慢性腎衰竭患者普遍存在小量溶血現象，因血小板功能異常，大約 25% 有出血現象，出血可能來自消化道、皮膚或其它器官。注射基因合成紅血球生成素(EPO)：79 單位/公斤/每週低劑量給予 EPO，大約 60%左右的病人有良好療效，而每週一次或三次皮下注射對治療腎性貧血的療效則沒有明顯差異，如果 EP0 注射太多，則易引起高血壓、頭痛、肌肉陣攣、血管栓塞等併發症。

D、磷質過高：洗腎患者經常有鈣磷失衡的問題，因磷的累積，會影響鈣的吸收，長久鈣磷不平衡的狀況下，可能誘發嚴重的副甲狀腺機能亢進，利用碳酸鈣及醋酸鈣，用來結合食物中磷，避免腸胃道對磷的吸收，鈣片的使用是隨所吃食物量加以增減。若是為了增加鈣的吸收，則最好在避開食物攝取一小時才使\用。為控制高血磷可使用含鋁制酸劑作食物磷酸鹽之結合劑，腎衰竭患者鋁之排泄功能低下，若長期使用會造成體內鋁蓄積過量併發腦病變與阻礙骨骼

鈣化，因此避免長期服用。

E、預防骨病變及肌肉無力：服用活化維生素 D3 預防併發症(每週 2 次)，當血中磷值和鈣值的乘積大於 65mg/dl 則需停用，否則易發生組織血管鈣化的危險，甚至會引起心律不整。

F、高血壓：腎衰竭患者常併發腎性高血壓，可先以調整體重力式來控制血壓，血壓大於 180/100mmHg 時，仍要服用降血壓藥，使用β阻斷劑或 ACE 轉化脢抑制劑為降血壓藥，則要注意大劑量會引起高血鉀症。

G、血漿蛋白低下：腎小球通透性增加，造成嚴重蛋白尿導致 Hypoalbuminemia，若低於 2.5mg/dl 則可注射 Albumin。據研究服用 Persantin 75mg tid 期間，可抑制腎基底膜陰電荷減少作用，減少尿蛋白流失。

## 伍、醫藥新知

### Cabergoline

為一種麥角生物鹼衍生物，抑制腦下垂體內的泌乳激素分泌細胞，用於治療高泌乳素血症，為選擇性 $D_2$ dopamine agonist。Bromocriptine 亦多用於此症的治療，亦為 $D_2$ agonist 但亦會影響 $D_1$ receptor。

Cabergoline 口服腸胃吸收良好。此藥半衰期為 60~l00 小時藥效長久。一般建議的初始劑量為 0.25mg biw，可依據血中泌乳激素濃度來調整，逐量增加 0.25mg biw 至 4 星期後最大可用至 1mg biw。若有嚴重肝功能損傷的病人，須減低劑量。在恢復正常血中濃度後，可不用繼續治療，尚可維持 6 個月或更久達 24 個月。常見的副作用有腸胃不適、頭痛、暈眩，但較少病人因嚴重副作用而停用此新藥。

在臨床試驗中，高泌乳素血症及因腦垂體微小腺瘤或特發性高泌乳素血症停經的女性患者，在服用 cabcrgoline or bromocriptine 持續治療 16 週，劑量隨著血中泌乳激素的濃度而調整：Bromocriptine 劑量為 2.5mg~5mg bid 及 Cabergoline 則為 0.5mg~1mg biw。使用

cabergoline 治療恢復正常血中泌乳素濃度約為 83% ， bromocriptine 為 59%，排卵週期或受孕的病人， 使用 cabergoline 有 72% 、 bromocriptine 52%。另在一項劑量試驗研究，95%的病人服用 lmg biw，於 4 星期中即恢復正常血中泌乳素濃度。而在長達 4 8 星期研究報告中指出， 15 位因腦垂體巨型腺瘤導致高泌乳素血症的病患，使用 cabergoline 0.5~3mg qw，泌乳素血中濃度恢復正常的有 73% 及腫瘤的大小減少 5%~95%，其中有病人先前曾接受其他 Dopamine agonist 治療無效，在換用 cabergoline 治療後，已恢復正常的血中濃度。所以，在治療高泌乳激素血症方血，cabergoline 較 brolmocriptine 呈現出較好的效果及耐受性。

對孕婦而言，尚未有致畸胎的報告，在 205 位服用 cabergoline 中有 226 位受孕，但皆無增加其早產或畸形的機率產生。而 Cabergoline 應避免使用於可能患有初期子癇或子癇症及對麥角鹼過敏或具有難以控制的高血壓患者。

## 全新止痛劑 ABT-594

一種厄瓜多青蛙 EPlBPEDOBATES 皮膚所分泌的致命毒素中分離出一種毒素 EPIBATIDINE，對發展新的強有力止痛劑具有嗎啡效果，但不具任何破壞性的副作用。EPIBATIDINE 對老鼠身上可以強烈止痛，止痛效力高出嗎啡兩百倍。但由於毒性太強而無法用於人類身上。一種化學結構極類似 EPIBATIDINE 的物質 ABT-594 作進一步動物實驗顯示， ABT-594 並不會減弱呼吸，也不會導致便祕，同時，實驗室動物亦未顯示 ABT-594 有上癮的跡象，且此種藥劑無論使用多久都有效力。

血液中的尼古丁會附在一種神經細胞，而產生溫和的止痛效果；稱為 ABT-594 的新止痛劑，類似尼古丁。如果 ABT594 用於人類將是一種全新的止痛劑。 ABT-594 目前在歐洲仍處於試驗階段，其結果將在今年夏天之前公佈。

藥物諮詢室簡介

成立目的：服務來就診病患、院內各醫療單位。

服務功能：一般用藥資訊

藥品副作用及交互作用

特殊製劑使用方法

特殊藥品始用條件查詢

新舊藥品查詢

服務時間：本院日間門診

服務電話：本院分機 2743

歡迎各界利用，敬祝祈安！

藥劑科