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

臺 安 藥 訊

VOL.4 ,NO.05 89 年 10 月 05 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

一、專題
懷孕期間抗黴菌藥物的使用
二、ADR 呈報案例
三、藥品異動
四、新進臨採藥品介紹
NovoNorm®

壹、專題

懷孕期間抗黴菌藥物的使用

徐麗珍 藥師

前言

懷孕婦女黴菌感染的治療，需多方面考量到是否會傷害發育中的胎兒，其用藥的爭議點在於選擇全身性或局部性抗黴菌藥。通常傷害的發生率以懷孕第一期的致畸胎率最高，所以在這期間的用藥更需謹慎。部分抗黴菌藥尚需考慮其通過胎盤的能力、對胎兒可能造成的傷害、藥物在孕婦體內藥動學參數的改變，以及懷孕對黴菌感染病程的影響。已有數起孕婦表層性及全身性黴菌感染的臨床案例，證實其藥動學的改變對治療及預後有所影響。

雖然孕婦黴菌感染的治療需考慮到以上的因素，但其原則仍與非懷孕病患的治療大致相同。本篇文章將回顧懷孕期間抗黴菌藥使用的安全性。

1.懷孕對黴菌感染的影響

婦女均容易感染黴菌，但某些黴菌會因懷孕期間賀爾蒙的改變，而對人體產生較強的感染力。

1.1 念珠菌陰道炎

有關孕婦較一般婦女易罹患復發念珠菌陰道炎的文獻報告已愈來愈普遍，研究發現孕婦陰道的念珠菌滋生較一般女性常見，尤以懷孕第三期為最，待分娩後即大幅減少。女性賀爾蒙對念珠菌感染病患的影響，可藉由老鼠的動物試驗看出端倪，該實驗結果發現對已割除卵巢的老鼠，給予女性賀爾蒙會提高念珠菌陰道炎的罹患率。

其他因素包括有懷孕期間細胞免疫力降低、陰道 pH 值下降和糖質(glycogen)濃度的上升。至於陰道念珠菌菌叢，目前尚無資料顯示會對懷孕結果有不良影響。但仍有少數報導提及有好幾種念珠菌可以造成絨毛羊膜炎，尤其是裝置有子宮內避孕器的婦女更易發生。

雖然 HIV 陽性的婦女(包含孕婦) 陰道念珠菌的感染比 HIV 陰性者普遍，但其與母親在產程中將 HIV 傳染給嬰兒的危險率並無相關。治療建議是根據將孕婦與一般女性

比較後，前者的低反應率及高復發率所討論歸納出的；將在 2.2 節中詳細敘述。

1.2 地區性黴菌症

研究發現孕婦傳染球黴菌(Coccidioidomycosis)的比率較一般女性高，其中學者認為較易受粗球黴菌、巴西副球黴菌、皮炎芽生黴菌、莢膜組織漿菌等微生物菌種的侵襲，是起因於細胞免疫力的下降。此外，細胞免疫力的下降亦與黴菌感染孕婦間的高傳染率有關。這些病患的初級感染後若較嚴重病況可能突然暴發，並具有高的致死率，同時亦可能感染其它微生物而感染胎盤，對胎兒造成傷害。

2.懷孕期間黴菌感染的治療

2.1 表層黴菌感染

雖然念珠菌(Candida)與糠枇小芽胞菌(Malassezia furfur)的感染比例有逐漸升高的趨勢，但大多數皮膚、指(趾)甲、毛髮部位的黴菌感染病源仍以皮癬菌(dermatophytes)為主。大部分的皮層局部黴菌感染可藉由塗抹外用抗黴菌藥得到控制或根治。這些藥物包含 imidazole 類、triazole 類及其他如染料、酚類等化學製劑；多數是屬於非處方用藥。但我們對這些化學製劑在懷孕期間安全性的瞭解並不多。

Polyene 類藥物(如 nystatin、amphotericin B)經皮吸收度最小，但其對皮癬菌的抗菌範圍小，因此有使用上的限制，因此主要用於輔助皮癬的治療，而較少用於皮層的黴菌感染。

相反地，典型的 azole 類藥物則廣泛使用於皮層的黴菌感染，其中以 clotrimazole 和 miconazole 為最。此類藥物之全身性吸收程度極低，因此在懷孕期間的安全性問題並沒有受到爭議。雖然 azole 類藥物通常對皮癬菌有效，但仍時常有復發情況的產生。再者，一般指(趾)甲或表皮層的黴菌感染以外用塗抹方式並無法見效，而需要以口服製劑治療，如 griseofulvin、ketoconazole、itraconazole、fluconazole 或 terbinafine 等藥物。雖然口服抗黴菌藥較為方便，劑量的調整亦較有彈性，效果較為理想，但對甲黴菌及皮癬菌而言，無論外用或口服治療其復發率皆超過 30%。

口服 griseofulvin 治療皮癬感染的成效頗佳，但因經常有胃腸不適、肝毒性、頭痛、干擾中樞神經系統等副作用，並在動物試驗中高劑量下，證實有胚胎毒性及致畸性，可通過胎盤障壁等情形，因此懷孕期間應避免開方使用。

Terbinafine 為一口服的 squalene epoxidase 抑制劑，治療皮癬菌感染的效果亦佳，尤其針對甲黴菌。非懷孕婦女對 terbinafine 的耐受性都不錯，但對用於孕婦的安全性如何，我們則所知不多。由於 terbinafine 已廣泛使用於許多婦女，故廠商將之於孕婦用藥分類為 B 級，但為慎重起見，我們仍應有更多的資料及動物試驗結果公佈後再下判斷。

2.2 懷孕期間念珠菌陰道炎

妊娠期無症狀的陰道感染情況較非妊娠期來得普遍，雖然無症狀的陰道感染是導致嬰兒鵝口瘡的危險因子，但因在妊娠期間多數有感染的孕婦並無不適症狀產生也不會因此而導致早產或流產等不良影響的案例報告，因此並不會去特別治療。即使藥廠曾對有症狀產生的念珠菌陰道炎感染之孕婦，進行前瞻性的研究試驗來評估一些新的外用或全身性用藥，但其資料仍嫌不足，因此仍無法歸納出較適當的療法。

全身性的 azole 及 polyene 類藥物普遍用於非懷孕婦女，但因其效果不佳及多血症(plethora)副作用的問題，故應避免使用於孕婦身上。

研究發現給予重症孕婦口服高劑量(200~400mg/day)的 fluconazole 與胎兒產生先天性四肢畸型的機率有關，但在治療念珠菌陰道炎的正常劑量下則有相當程度的安全性。Jick 對 234 位於懷孕第一期同時使用外用和口服 fluconazole 及皆不使用的孕

婦進行試驗，發現兩組胎兒其先天性殘障的發生率，整體而言並無法證明其相關性，尤其在心臟缺陷、四肢殘障、兔唇或裂顎方面。

相同的研究，對 492 位於懷孕第一期使用外用 azole 類藥品之孕婦，所進行的評估發現並沒有增加嬰兒產生先天性殘缺的危險機率。除 clotrimazole 是屬 B 級，其他外用之 imidazole 類、triazole 類藥品皆歸結於 C 級；其間的差別並非有證據顯示外用 azole 類藥物的不安全，而是缺乏動物或人體試驗能證明其安全。nystatin 局部使用的結果雖然藥效較低且療程較久(需 14 天)，但因其安全性資料較完整，且全身性吸收程度幾乎可忽略，故多年來一直是孕婦念珠菌感染的首選藥。

外用 miconazole 的懷孕分級為 C 級，全身性吸收程度並不高與 tioconazole 相似約 1.4%；butoconazole 為 5%；clotrimazole 為 3~10%；terconazole 則高達 5~16%。

十年前即有人建議懷孕第一期及第三期均可使用局部外用的 azole 類藥品，而近年來亦有專家學者建議美國負責訂定治療原則的疾病管制中心，放寬對孕婦使用局部外用 azole 類藥物品的限制。同時亦有證據顯示，azole 類藥品局部使用對任何妊娠期的孕婦幾乎不會產生副作用，因而使得 nystatin 不再是孕婦唯一的選擇。多年來許多開業醫，業已對懷孕婦女開過各種 azole 類藥品局部外用的處方。

Azole 類藥物的藥效彼此差距不大；在療程足夠的情況下，孕婦及一般婦女局部外用皆有很好的療效。其中較特別的是 Rosa 及其同仁的研究，他們發現以 miconazole 和 clotrimazole 治療的病患，其自發性流產的機率較一般人高，前者的相對危險機率為 1.4(1.2~1.5, 95%信賴區間)，後者的相對危險機率為 1.4(1.1~1.6, 95%信賴區間)。然而亦有學者以方法學原理不符的觀點批評其研究結果，且認為不足為限制懷孕早期使用 imidazole 類藥物的判斷準則。另一方面，在整體的研究結果顯示 miconazole、clotrimazole、nyatatin、candicidin、metronidazole 及 aminacrine 類藥物與先天性殘缺(特別是在心血管、兔唇、和脊柱裂方面)的危險率在統計學上並沒有顯著的相關性。

自 1970 年代起的資料顯示妊娠期間的陰道炎較難控制，部份原因可能是使用 nystatin 之故。近期有學者將妊娠期的念珠菌陰道炎歸納為複雜性陰道炎，且須至少一星期的療程；其根據是以臨床經驗為主而非以試驗證實。懷孕期間可以採用局部 azole 類藥物，短期療程治療輕微至中度的首次有症狀的陰道炎，但若有複發情況發生則應將療程延長至七日以上。

雖然近年來研究顯示口服 fluconazole 並無致畸性，但學者並不支持孕婦使用全身性藥品。另一方面，亦有報告指出懷孕早期服用低劑量的 fluconazole 應不會使病患增加焦慮感或加速妊娠終止等情形的發生；甚至在一些會影響生命安全的黴菌性敗血症孕婦身上使用 fluconazole 後，得到相當高的安全性和療效。

2.3 全身性和侵犯性的黴菌感染

除了初次的球黴菌感染和部分地區性黴菌感染外，孕婦和一般婦女對深層黴菌感染的藥效反應和感染途徑都很相似，且孕婦的深層感染乃相當少見。

1990 年代前的抗黴菌藥只有 amphotericin B 和 flucytosine，而淋巴皮層孢子絲菌症(sporotrichosis)則碘化鉀可用於治療。但由於上述藥物的毒性作用(見 2.4 及 3.2 節)，除非是有生命危險之虞的病患，否則限制用於妊娠期患者。90 年代後口服及靜脈注射劑型的 azole 類藥物出現後，提供了新的治療選擇，但其關於妊娠期的使用及隨機抽樣試驗的研究資料尚不健全。

2.4 孢子絲菌症(sporotrichosis)

妊娠期孢子絲菌症的醫治相當棘手，一般情況下的首選藥物 itraconazole(C 級)和碘化鉀(D 級)，使用時需有相當長的治療過程，且對孕婦而言是為相對禁忌，此乃因碘可能引起甲狀腺腫並導致胎兒和新生兒的死亡，故禁用於孕婦身上。但若接近分娩時停用碘化鉀而只使用兩者之一的短期治療方式仍可被接受。另一方面有少數淋巴

皮層孢子絲菌症的案例是採用局部熱療法，其效果良好。

3.抗黴菌藥

3.1Flucytosine

Flucytosine 和 5-fluorocytosine 的抗菌譜窄，臨床上只用於念珠菌和囊球菌的感染。再者，由於其毒性與易產生抗藥性的缺點，因而並不適用於治療一般病患，特別是孕婦。

Flucytosine 和 5-fluorocytosine 的副作用包括胃腸不適、肝毒性和骨髓抑制。其作用機轉為干擾 DNA 的合成，故不可使用於懷孕早期。Flucytosine 在低劑量的老鼠試驗中，証明具有致畸胎性，並可通過人體的胎盤障蔽，在羊水和臍帶血中達到相當高的濃度。

Flucytosine 的分級為 C，但多數學者仍視為懷孕的禁忌用藥；其使用於懷孕末期治療囊球菌腦膜炎的藥效評估及安全性試驗報告並不多，故在懷孕婦女的使用價值不高。即使是與 amphotericin B 合併治療，flucytosine 的藥效貢獻亦是微小。在非懷孕婦女身上 flucytosine 與 amphotericin B 合併療法的成效是否優於高劑量的 amphotericin B 單一用藥，其結論仍備受質疑。

3.2Amphotericin B

Amphotericin B 屬於 polyene 類，其抗菌譜最廣泛，殺菌活性最高，同時也是妊娠期間最常使用的抗黴菌藥。雖然其副作用與劑量成正比，但在整體考量下，amphotericin B 仍是嚴重黴菌感染的首選藥。

Amphotericin B 於孕婦身上的藥動學資料並不多。少數的研究報告指出它可透過胎盤，在胎兒的血液循環中達到治療濃度或存留於羊水中。雖然它會使母親發生可逆性不良反應，但不認為會對胎兒造成毒害問題。在動物試驗中亦無致畸性報告，故其懷孕分級為 B。

另一方面，許多文獻報告指出在諸多案例中，amphotericin B 的治療效果皆相當成功；其中包含具傳染性的病患、胎盤感染、胎兒感染，甚至是念珠菌引起的羊膜腔炎。目前已有三種脂溶性的配方上市，包含多項的適應症，尤其是反覆發作的麴菌症、念珠菌感染和囊球菌腦膜炎。此類製劑的優點在於可大幅降低 amphotericin B 的腎毒性及輸注時可能產生的毒性。目前認為在正常劑量下(4-6mg/kg/day)，脂溶性的 amphotericin B 與傳統劑型藥效相當；在高劑量的治療方面，前者的最大耐受劑量甚至可超過 6mg/kg/天。

脂溶性的 amphotericin B 對孕婦是否還有其他優點存在，目前尚未清楚，但作者認為可藉由一般婦女使用結果作推測。其原開發廠雖將之歸納為 B 級，且至目前為止亦無致畸胎的案例報告；但因其動物試驗的資料極為有限，因而對其懷孕級數認同仍需採保留態度。

3.3Azole 類藥物

過去二十年來，azole 類藥物的臨床使用數目成長迅速。目前還有許多更新一代的 azole 類藥物正在進行第一、二期的試驗。現今口服 azole 類藥物包含 ketoconazole、itraconazole 和 fluconazole。後兩者為 triazole 類有靜脈注射之劑型。

Azole 類藥物較 amphotericin B 的針劑更為安全且方便，在黴菌感染的治療史上，象徵一大進展。它在無生命危害之虞的局部侵犯性或全身性黴菌感染效果良好，例如：念珠菌血症、全身性念珠菌徵候群、囊球菌症、組織漿菌症、芽生菌症、球黴菌症和孢子絲菌症等。其中 itraconazole 對麴菌雖有中度抗菌效果，但臨床上使用仍有限制。全身性 azole 類藥物的主要使用方法是與 amphotericin B 交替使用，即在病

症急性期先給於 amphotericin B 的初期誘導療程，而後再給予口服 azole 類藥物。臨床上，限制孕婦使用 azole 類藥品是基於胚胎毒性的緣由，而非藥效問題。

Ketoconazole 屬 imidazole 類藥物，於高劑量(80mg/kg)的動物試驗中證實可通過胎盤障蔽，同時具有致畸性和干擾胚胎發育的副作用，此外 ketoconazole 尚會抑制腎皮質固酮和生殖腺固酮的合成，因此理論上亦會影響胎兒生殖器官的分化。故懷孕期間應避免使用此藥。

Fluconazole 的懷孕分級為 C，在高劑量的動物試驗中發現有致畸胎性和胚胎毒性。在多位重症母親於懷孕期間長期接受高劑量(200-400mg/day)的 fluconazole 治療後，有四個案例的嬰兒發生先天性異常，雖然疾病本身亦有可能造成嬰兒的骨骼異常，但經 Tiboni 以動物試驗進行更深一步的研究發現，其骨骼異常確實與 fluconazole 高劑量的使用有關。因此，懷孕期間 fluconazole 僅能限制於有生命危險且無其他治療方法的情況下使用。

另一方面，有數起研究顯示低劑量(50mg)的 fluconazole 並不具有致畸性，尤其是短期的治療。上述互相矛盾的結果顯示其毒性與劑量有關。而最安全的原則是避免於懷孕第一期使用 fluconazole，即使是在低劑量、短期療程的前提下。

Itraconazole 目前尚無人體試驗的報告公開，其對胎兒的毒性認知更為稀少。它動物試驗結果與其他 triazole 類藥物相似，皆具有致畸胎性和胚胎毒性；其臨床使用限制與 fluconazole 相同。

4.結論

以往醫師只能選擇少數藥品來治療黴菌感染；但近十年來，諸多安全而有效的抗黴菌藥以驚人的速度出現。即使如此，老藥 amphotericin B 仍是孕婦得到致命性黴菌感染的首選藥物；而其脂溶性新配方的療效則尚在評估中。

全身性 azole 類藥物由於缺乏長期高劑量使用的安全性資料，同時具致畸性，因而限制使用於孕婦。相反地，短期外用 azole 類藥物治療局部的表層黴菌感染和念珠菌陰道炎，則相當安全可行。

目前，對懷孕病患進行前瞻性隨機抽樣試驗有諸多困難，再者，以動物試驗結果應用在人體亦有其限制。故而在懷孕期間使用抗黴菌藥物的各項資料尚不健全。
一般而言，若將安全性問題考量進去後，孕婦和一般婦女使用抗黴菌藥的療效彼此相似。

後記：此篇譯自 Use of antifungal drugs in pregnancy , Sobel.J D, Drug Safety 2000 Jul;23(1):77-85

感謝陳俐君藥師校稿

貳、藥物不良反應呈報案例

- 統計時間：89. 01. 01.~ 89. 07. 31.。
- 通報北區藥物不良反應通報中心：7 例。

討論案例

1. 疑似懷孕 11 週孕婦使用 Pyrethia + B-complex 過敏案例：莊 XX 於 89.02.21.因妊娠劇吐住院，醫師開方 B – complex(含 B1 + B2 + B6 + Nicotinamide + Sod. Panthenol + Benzyl Alcohol)加入 IVF 中注射，當天 22：50 醫師再加用 Pyrethia 於 IVF 中，約 30 分鐘後，病人抱怨全身莫名的癢，停藥後癢的症狀就消失。2/22 白天會診腸胃科醫師處方：Topaal / DMP，服藥後病人的嘔吐現象已消失，故停止原預定再次加用 Pyrethia 於 IVF 中注射的計劃。(<u>疑似孕婦使用 Pyrethia + B-complex 過敏</u>)

2. OA both knee joints，LBP 病人，疑似對新解熱鎮痛劑 Mobic 過敏案例：薛 XX 於 4/11 服一劑骨科門診醫師處方 Mobic 1tab x qd 後，全身(腳、手、臉、嘴巴)發生水腫-----4/12 急診注射 Vena im，4/13 腎臟內科門診醫師開方 Tinset 1tab x tid，並於病歷首頁註明 Mobic 過敏。(新解熱鎮痛劑 Mobic 過敏案例)

3. 泌尿道感染患者疑對 Baktar 過敏案例：朱 XX 於 4/12 服用 Baktar(含 Sulfamethoxazole 400mg + Trimethoprim 80mg)後身體出現紅疹、搔癢現象-----4/13 回門診醫師改處方：Lisacef 1cap x qid。85.4/6 急診病歷上曾註明病人對磺胺藥過敏，4/13 病歷首頁註明 Baktar 過敏， Sufla-drug 過敏則不知是 4/13 或 85 年所記載的？(Baktar 含 Sulfa-methoxazole 400mg + Trimethoprim 80mg，是磺胺藥)

4. 疑因抗痙攣劑過量造成患者暈眩案例：林 XX 於 89.03.17-4/27 服用 Tegretol CR 200mg x tid，4/28 醫師增加 Tegretol CR 400mg x bid，5/5 抽得血中濃度為 15.02mcg/ml(4-12mcg/ml)，病人出現暈眩與嗜睡的副作用-----5/5 主治醫師改 Tegretol CR 200mg x tid，5/19 因懷疑可能是 Diltelan 提昇 Tegretol 的藥物血中濃度，停用 Diltelan，6/19 停用 Tegretol 改用 Depqkin。(疑似 Tegretol 與鈣離子阻斷劑的交互作用，造成抗癲癇藥物血中濃度升高)

5. 疑似因口服避孕藥引起腦栓塞案例：張 XX 於 89 三月份取出子宮內避孕器後開始服用 Diane-35，5/8 突然抽筋、失去意識約 3 分鐘------5/8 作 EEG(-)及 MRI，5/15 經神內羅醫師處方 Dilantin 100mg x qd，200mg x hs，並會診神外黃醫師，醫師於病例內記載，病人應避免再次服用避孕藥，且三個月後要作 MRI 追蹤。(疑似因口服避孕藥引起腦栓塞案例，少見)

6. 疑 Berotec 過量造成六個月大的幼兒臉部潮紅案例：黃 XX 於 5/16 因上呼吸道感染，門診醫師處方 Actein/ Asverin/ Berotec 磨粉，服一劑後約 30 分出現臉潮紅現象-----因為擔心是 berotec 劑量過高問題，經醫師同意後，將藥粉減半包裝後，交由家長帶回使用後未再出現臉潮紅症狀，潮紅現象約於 4 時後消退。5/22、5/26 病人因上呼吸道感染而回診，使用 Berotec 藥水，但無潮紅症狀發生。(疑 Berotec 造成幼兒臉部潮紅案例，少見)

7. 疑 Voren inj 過敏造成氣喘發作案例：李 XX 因 AGE、Ac. Bronchitis7/29 掛急診，注射 Novamin、Buscopan、Voren 等藥物約 60 分鐘後，病人出現雙眼紅腫與呼吸短促的嚴重過敏現象------醫師立即給予注射 Aminophylline、Solu-medrol、Lasix 等，並將病人收住院治療。(少部分過敏體質病人，對於 NSAIDs 較易產生嚴重性不良反應，請小心使用)

參、藥品異動

停用臨採藥品					
	醫令代碼	商品名	學名與含量	備註	
1.	OGLUR	Glurenorm	Gliquidone 30mg	藥劑科仍有藥，用罄後 DC。	
新增臨採藥品					
	醫令代碼	商品名	學名與含量	藥理分類/適應症	備註
1.	EEML	EMLA	Lidocaine 25mg& Prilocaine 25mg/g	Local Anaesthetics	AstraZeneca

2.	IART	ARTZ	Sodium Hyaluronate	關節機能改善劑	SEIKAGAKU
3.	ESERI	Serevent Inhaler	Salmeterol xinafoate	Antiasthmatic Preparations	台灣葛蘭素威康
4.	IBAY1	BayHepB 1ml	Hepatitis B Immune Globulin	Immunologicals	Bayer
5.	EFLI	Flixotide Accuhaler	Fluticasone propionate 50mcg/dose	Antiasthmatic Preparations	台灣葛蘭素威康
6.	ONOVO	NovoNorm	Repaglinide	Oral Hypoglycaemic Agent	台灣諾和諾得
7.	IGW250	5% Glucose 250ml			供病房使用
8.	INS250	0.9% NS 250ml			

更換廠牌/劑量/劑型

	學名	舊商品名	新商品名	新代碼	備註
1.	Sparteine sulfate	Sparteine	Sparteine	ISPAR	台裕化學製藥

更改劑型

商品名	原劑型	新劑型	新代碼
Daivonex®	Cream	Scalp Solution	EDAIS

更改包裝量

商品名	原包裝量	新包裝量	新代碼
Amino-Mix	1000ml	1500ml	IAMIX1

肆、新進臨採藥品介紹

NovoNorm®

一、 成分及含量：

NovoNorm 為黃色、圓形、凸面狀且上面刻有 Novo Nordisk 的標誌，每錠含主成分 Repaglinide 1mg。

二、 藥理作用：

NovoNorm 作用於與其他促進胰島素分泌劑不同的標的蛋白質(glucose-dependent pancreatic insulin secretion)，與關閉位於 β-細胞膜上 ATP-dependent K channel 的 receptors 結合，促成 β-細胞去極化，開啟 calcium channels，增加 calcium influx，致 β-細胞釋出胰島素。

三、 藥物動力學：

NovoNorm 在胃腸道中快速吸收，於投藥後一小時內達到血中最高濃度，在血中濃度的半衰期約為一小時。當藥品達到血中最高濃度後，其血中濃度會快速下降，大約 4~6 小時後會完全消失。

在人體中與蛋白質結合率超過 98%，亦幾乎完全代謝，其代謝物主要經由膽汁排泄；小部份(小於 8%)以代謝物型式出現於尿中，小於 1%的原型藥品由糞便排出。

四、 適應症：

第二型糖尿病(NIDDM)無經由飲食控制、減重及運動等方法達到良好控制者。

五、 不良反應：

1.低血糖：大部分為輕度反應，經由服用碳水化合物即可改善，嚴重時可能需葡萄糖點滴注射。

2.視覺障礙：血糖濃度的改變會造成暫時視覺障礙，尤其是剛治療的階段。

3.胃腸道：曾有腹痛、腹瀉、噁心、嘔吐及便秘發生。

4.肝臟酵素：曾有少數報告顯示輕度及暫時性肝酵素增加。

5.過敏：皮膚過敏反應如搔癢、紅斑、蕁麻疹。

六、 注意事項：

1.NovoNorm 有可能產生低血糖症，與 Metformin 併用時會增加低血糖發生的風險。

2.若併用口服降血糖劑，血糖仍居高不下，表示口服降血糖劑的效果不佳，需考慮轉換成用胰島素來控制血糖。

七、 禁忌：

對製劑中主成分或任何成分過敏者、IDDM、糖尿病酮酸中毒者、孕婦及授乳婦女、嚴重腎臟或肝臟功能失調者、併用誘導或拮抗肝臟酵素 CYP3A4 之藥物者。

八、 交互作用：

1.可能增強 NovoNorm 降血糖作用者：MAOI、非選擇性的 β-blockers、ACE inhibitors、NSAIDs、salicylates、octreotide、alcohol、anabolic steroids。

2.可能減弱 NovoNorm 降血糖作用者：口服避孕藥、thiazides、corticosteroids、danazole、thyroid hormones、spathomimetics。

3.可能增加 NovoNorm 血中濃度：CYP3A4 拮抗劑(如 ketoconazole、itraconazole、erythrimycin、fluconazole、mibefradil)。

4. 可能減弱 NovoNorm 血中濃度：誘導 CYP3A4 如 rifampicin、phenytoin。

九、 劑量與用法：

建議初始劑量由 0.5mg 開始，每週或每兩週調整一次。若病患原先使用其他口服降血糖劑，則建議由 1mg 開始。投藥方式一般為飯前 15 分鐘，但亦可改變為飯前 30 分鐘或給藥後立即用餐。單次最高劑量為 4mg，每日最高劑量不得超過 16mg。

十、 貯存：

為鋁箔包裝，請儲存於 25°C 以下。

本期結束