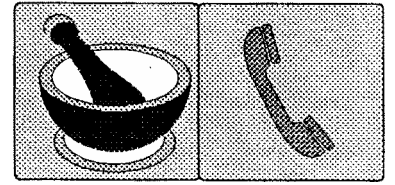


# 台中榮總藥訊

## VGHTC Drug Bulletin



發行人：邵克勇 總編輯：陳本源

(04)23592539

編輯：邱正己、鄭鴻基、吳培基、李興深、吳明芬、黃文龍、劉嫻媚、劉婉香、鄭珮文

地址：台中市中港路三段160號 藥劑部 毒藥物諮詢中心

網址：<http://www3.vghtc.gov.tw> : 8082/pharmacy/pharmacy1.htm

電子信箱：[phar@vghtc.gov.tw](mailto:phar@vghtc.gov.tw)

創刊日期：八十三年一月二十日

第一期

## 新降血糖藥物：Thiazolidinediones 類

顏志和 藥師

糖尿病是一群因胰島素分泌、胰島素作用或兩者之共同缺陷所導致高血糖之代謝疾病，而大多數的第2型糖尿病乃是由於胰島素的阻抗性和胰島素分泌不足共同作用的結果。對第2型糖尿病患者而言，近年來糖尿病的大型臨床試驗如 UKPDS (the United Kingdom Prospective Diabetes Study) 指出，嚴格的血糖控制可降低糖尿病微小血管併發症的機率（視網膜病變、腎臟病變、神經病變），其結果說明只要降低糖化血色素值（HbA1c）一個百分比，在10年的追蹤下可減少小血管併發症25%及降低心肌梗塞事件16%左右。而美國糖尿病學會針對糖尿病患者血糖控制目標的建議為：HbA1c 小於7%、空腹或餐前血糖濃度介於80至120 mg/dl 之間、睡前血糖濃度在100至140 mg/dl 之間。

糖尿病早期是以「飲食控制」、「適當運動」和「改變生活習慣」作為治療糖尿病的基本要素，但是為了要達到血糖控制的目標，大多數的糖尿病患者仍需輔以藥物使用才能達到理想的血糖控制。目前有各種不同的藥物用以治療糖尿病，其作用機轉也不盡相同，如磺醯尿素類（sulfonylureas）和新一代的短效促胰島素分泌（Meglitinides）乃是刺激胰臟之胰島細胞分泌釋放出胰島素；雙

胍類之 metformin 可降低肝臟葡萄糖的產生；甲型糖解酵素抑制劑（alpha-glucosidase inhibitors）可延緩餐後碳水化合物之吸收而阻斷飯後血糖值的急速上升；新型強化胰島素作用之 Thiazolidinediones 類藥物，也就是今天要介紹的藥物，它可以改善胰島素在周邊組織（如脂肪和肌肉組織）的作用及敏感性，可充分改善胰島素阻抗性引發的種種症狀。

Thiazolidinediones 類藥物是抗糖尿病藥物，必須有胰島素存在才有作用。它是 peroxisome proliferator activated receptor-gamma (PPAR $\gamma$ ) 的強立高選擇性作用劑。PPAR $\gamma$  細胞核接受體的活化作用可以調解具胰島素反應性之基因的轉錄作用，此基因和葡萄糖之生成、運輸及利用的控制作用有關。此外，具 PPAR $\gamma$  反應性之基因也和脂肪酸的代謝調節作用有關，可以使血中游離脂肪酸下降，高密度脂蛋白膽固醇 (HDL-C) 增加。這 Thiazolidinediones 類藥物或稱 PPAR $\gamma$  作用劑就成為第2型糖尿病患控制血糖的新利器。本類藥物包括先前已下市的 troglitazone 和目前的 rosiglitazone、pioglitazone。

Rosiglitazone 是用來改善胰島素的抗

性，而這種胰島素抗性是大多數第二型糖尿病病人主要的代謝異常。於 1999 年 5 月經美國食品藥物管理局 (FDA) 核准在美國上市。Rosiglitazone 口服後吸收良好，身體可用率達 99%。投藥後 1 小時即可達尖峰血中濃度。可與食物併服或空腹服用。與血漿蛋白質的結合率為 99.8%。Rosiglitazone 由肝臟代謝，大部分藉 CYP2C8 酵素，少部分賴 CYP2C9 酵素進行代謝，和 troglitazone 不同，rosiglitazone 不會誘導 CYP 3A4 的代謝。它不會和 nifedipine, oral contraceptives, metformin, digoxin, ranitidine, acarbose 形成交互作用。代謝物主要由尿液、部分由糞便排除。腎功能障礙不會改變此藥之代謝，但嚴重肝功能障礙則可能會影響清除率。

Rosiglitazone 起始劑量為每日 4 mg，可一次投予全日劑量或將全日劑量分成兩次投予；每日最大推薦劑量為 8 mg。對老年病患或腎功能缺損者，無須調整劑量。在第二型糖尿病病人的臨床試驗，rosiglitazone 4-8mg/day(一天一次或一天二次)會改善血糖的控制，這可由空腹血糖和 HbA1c 的降低來看。Rosiglitazone 可單獨給予外，也可以與其他降血糖藥物一起併用 (如 sulfonylurea, metformin, insulin)，用於治療飲食與運動不足以控制第 2 型糖尿病病人的血糖。Rosiglitazone 在藥品說明書上所刊載的不良反應是依據約 4600 位病人的使用經驗，其藥品不良反應與發生率為上呼吸道感染(9.9%)、外傷(7.6%)、頭痛(5.9%)、背痛(4.0%)、高血糖(3.9%)、疲倦(3.6%)、鼻竇炎(3.2%)、腹瀉(2.3%)與低血糖(0.6%)。

Pioglitazone 是一種新型的 Thiazolidinediones 類降血糖藥物，於 1999 年 7 月經 FDA 核准在美國上市。它主要的作用是降低末梢胰島素的阻抗，可以有效的控制血糖。此外，它可以降低三酸甘油酯 (triglyceride)，增加高密度脂蛋白膽固醇 (HDL-C)，改善血脂肪異常。Pioglitazone

在血漿中主要與白蛋白 (albumin) 結合，總蛋白結合率高達 99% 以上；尖峰濃度的出現不超過 2 小時，食物不影響吸收的程度。本品會經由肝臟代謝，經由 CYP2C8、CYP 3A4(17%)和 CYP1A1 酵素進行代謝，它不會和 oral contraceptives, glipizide, digoxin, warfarin, metformin 形成交互作用。約有 15% - 30%由腎臟排泄，而主要的排除途徑是經由膽道與糞便排除。

Pioglitazone 起始推薦劑量為 15 - 30 mg，每天服用一次；每日最大推薦劑量為 45 mg。臨床試驗顯示，每天服用一次 pioglitazone 單一藥物治療，可以有效降低空腹血糖值和 HbA1c，改善的程度與劑量有關。Pioglitazone 可單獨給予外，也可以與其他降血糖藥物一起併用 (如 sulfonylurea、metformin、insulin)，用於治療飲食與運動不足以控制第 2 型糖尿病病人的血糖。Pioglitazone 在藥品說明書上所刊載的藥品不良反應與發生率為上呼吸道感染(8.5%)、頭痛(6.9%)、鼻竇炎(4.6%)、肌肉痛(2.7%)、牙齒疾病(2.3%)、糖尿病惡化(8.1%)與咽喉炎(0.8%)。

使用 Thiazolidinediones 類降血糖藥物的患者，一般應該注意下列事項：(1)肝功能之監測：pioglitazone 和 rosiglitazone 並不會產生特異性肝臟毒性，而另一個同類的藥物 troglitazone 雖然可以改善某些糖尿病患者的病情，但也可能造成致命性肝病，因此，FDA 於 2000 年要求藥廠回收。但是，由於 pioglitazone、rosiglitazone 和 troglitazone 三者化學結構上皆屬於 Thiazolidinediones 的衍生物，所以，建議病患在開始接受 pioglitazone 或 rosiglitazone 治療前先檢測肝臟功能，而且在治療第一年中應每 2 個月監測一次肝臟功能，以避免肝臟毒性的發生。在治療之初顯示有活動性肝病之臨床跡象或血清

轉胺酶含量升高 (ALT > 正常值之上限的 2.5 倍) 的患者, 不應著手以 Thiazolidinediones 的衍生物進行治療。(2) 排卵: 對具胰島素阻抗而不排卵的停經前婦女, 服用 Thiazolidinediones 類藥物, 可能導致恢復排卵。因為改善了胰島素敏感度, 這些患者如果沒有適當的避孕措施, 則有懷孕的危險。(3) 心臟衰竭/水腫: Thiazolidinediones 類藥物, 單獨使用或與其他降血糖藥物一起併用時, 會產生體液滯留, 可能會引起或惡化心臟衰竭的症狀。如發生心臟狀況的不良反應時, 應停止服用本類藥物。由於紐約心臟協會(NYHA)訂定的第 III 級及第 IV 級心臟衰竭患者未參與臨床試驗, 故此類患者不建議使用 Thiazolidinediones 類藥物。(4) 血液: 本類藥

#### 參考資料:

MICROMEDEX® Healthcare Series, Thomson MICROMEDEX,

可能造成血紅素及血球比容的降低。(5) 低血糖: 單獨使用較少發生低血糖, 合併胰島素或其他降血糖藥可能會導致低血糖。

Thiazolidinediones 類藥物是新型的降血糖藥物, 它可以增加胰島素之敏感性, 加強胰島素作用, 所以被稱為胰島素增敏劑。因為此類藥物使用還不是很久, 雖然臨床試驗階段安全性沒有問題, 但是, 上市後的研究與監測是必須不斷進行。比起同類的 troglitazone, rosiglitazone 與 pioglitazone 目前可以一樣有效的控制血糖, 而沒有 troglitazone 令人困擾的肝毒性, 對於第二型糖尿病病人, 是另一種降血糖藥物的選擇。至於降低血糖效益以外的收穫, 仍需更多、更長期的臨床試驗來加以證實。

Greenwood Village, Colorado (Edition expires [2001/02/15]).



## 新藥新知

# Montelukast sodium (SINGULAIR®)

林惠真 藥師

Montelukast sodium (商品名 SINGULAIR®) 是一種具有選擇性及口服有效的白三烯類 (leukotriene) 接受體拮抗劑, 可專一的抑制 cysteinyl leukotriene CysLT1 接受體。

過敏性發炎反應主要是經由許多介質的作用, 包括 histamine、kinins、tryptase、prostaglandins 及白三烯素。許多研究發現白三烯素在過敏性發炎反應中扮演重要的角色, 一些發炎反應細胞如肥胖細胞、上皮細胞和嗜伊紅性白血球受到刺激活化之後都能迅速分泌白三烯素, 它們會造成氣道平滑肌的收縮, 增加血管的通透性, 增加黏液的分

泌, 並可吸引及活化過敏性發炎細胞趨化並滯留於病人的發炎氣道處。白三烯受體拮抗劑的作用就是選擇性的抑制白三烯的發炎作用。而較常使用的白三烯受體拮抗劑有: Zafirlukast (商品名 Accolate)、Montelukast (商品名 Singulair)。

Montelukast 適用於預防和長期治療成人及 2 歲以上小兒之氣喘, 包括預防日間及夜間氣喘症狀, 治療對 Aspirin 過敏的氣喘患者, 以及防止運動引起的支氣管收縮。Montelukast 不可用於急性氣喘發作, 病人需隨身備有急救藥品。Montelukast sodium 製劑分為

10mg 錠劑，提供十四歲以上的氣喘病人使用，和 5mg 咀嚼錠供六至十四歲的氣喘病兒使用以及 4mg 咀嚼錠供二至五歲的氣喘病兒使用，每日一次一錠於睡前服用。

Montelukast 口服後在 2-4 小時達最高血中濃度，口服的生體可用率約 64-73%，食物不太影響吸收，在血漿中蛋白質結合率超過 99%。Montelukast 主要經由肝臟酵素( cytochrome P450 3A4, 2C9 )代謝，約 86%由膽道/糞便排除。健康年輕人的半衰期約 2.7-5.5 小時。單一次劑量藥物作用時間約 24 小時。本藥與 phenobarbital 合併使用，病患之 Montelukast AUC 低於正常值 40%，但並不建議調整 Montelukast 劑量。本藥可與其他預防或長期治療氣喘的例行性藥物併用，與下列藥品在臨床藥物動力學上沒有顯著影響，包括 theophylline，prednisone，prednisolone，口服避孕藥 (ethinyl estradiol /norethindrone 35/1)，terfenadine，fexofenadine，digoxin，warfarin。對於老年病患，腎功能不足，輕至中度肝功能受損者，並不需要調整劑量。此類藥物和其他藥物比較起來，耐受性尚佳，副作用少也很輕微，其副作用：15 歲以之患者的不良反應，發生率大於 1%的有腹痛，頭痛。6-14 歲患者的不良反應，發生率大於 1%的是頭痛。2-5 歲患者的不良反應，發生率大於 1%的是口渴。本藥品上市使用後曾發生之不良反應有：過敏反應(包括過敏、血管水腫、皮疹、搔癢、蕁麻疹及極少見的肝臟嗜伊紅性白血球浸潤)，夢境異常，幻覺，昏昏欲睡，易怒，失眠，極少的痙攣發作，消化不良，腹瀉，肌痛，噁心，嘔吐，瘀傷，水腫。目前尚無特別治療

Montelukast 服用過量之資料。另外 Montelukast 是否能由腹膜透析或血液透析方式析出仍不得而知。2 歲以下之小兒患者使用本品之安全性及療效尚未研究，懷孕及哺乳的母親服用本品也須特別注意。

白三烯受體拮抗劑的一項重要功能就是可以減少類固醇的使用量，但有極少數本來須要使用高劑量噴霧吸入或口服類固醇的氣喘病人，當使用了 Montelukast 而減少類固醇的劑量後，會產生 Churg-Strauss 症候群 (病人呈現出血中嗜伊紅性白血球明顯增加，嗜伊紅性白血球性血管炎及心臟衰竭)，此類 Churg-Strauss 症候群的產生與 Montelukast 的使用直接有關或類固醇的減少使用有關，尚無定論，無論如何當病人服用 Montelukast 同時減低全身性類固醇的用量時，建議審慎地監視病人的臨床狀況。

白三烯受體拮抗劑的使用可以讓氣喘病人的氣喘臨床症狀與肺功能獲得改善，可減少氣喘病的急性發作，進而減少支氣管擴張劑與類固醇的使用頻率，還可以降低氣道的過敏性炎症反應。白三烯受體拮抗劑用於氣喘病人治療的使用定位，仍在評估當中。目前多數學者認為白三烯受體拮抗劑可與吸入型類固醇合併使用於已經使用吸入型類固醇治療達一個月以上，療效仍然不佳 (尤其有明顯夜間症狀且須有肺功能報告証實)的持續型氣喘病人。白三烯受體拮抗劑特別適用於預防運動或冷空氣誘發型氣喘。其療效通常於開始治療後的二到四個禮拜內即可出現。

#### 參考資料：

MICROMEDEX® Healthcare Series, Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado (Edition expires [2001/08/15]).