

三總藥訊

(TSGH Pharmacy Newsletter)

(76) 國報字第 一號

三軍總醫院臨床藥學部藥物諮詢室主編
藥事委員會 出版

中華民國 75 年 12 月創刊

中華民國 92 年3月

FDA 警訊

本期要目

- 一、FDA 警訊: ① Zoloft ② Cafergot ③ Premarin
- 二、專題報導: 胰島素 (Insulin)

Zoloft[®] (Sertraline hydrochloride) 相關重要警訊:

Zoloft 膜衣錠為 SSRI 類的抗憂鬱劑。根據「Sertraline 與 cisapride 或 pimozone 在健康男女可能的交互作用之第一期、開放性試驗」的研究結果，美國 FDA 要求輝瑞大藥廠將 pimozone 與 sertraline 之交互作用列入仿單安全性資料中，其更新重點如下：

禁忌 --- Sertraline 不可與單胺氧化酶抑制劑(MAOIs)或 pimozone 同時服用。

注意事項 --- 與中樞神經作用藥物之交互作用

由一有控制組的臨床試驗研究指出，共同給予 pimozone 單一劑量(2 mg)與 sertraline (200 mg qd)至穩定狀態(steady state)的血中濃度時，可見到 pimozone 之 AUC 及 Cmax 平均約有 40% 的增加，但心電圖(EKG)無任何改變。然而，該研究並未以 pimozone 之最高建議劑量(10 mg)進行與 sertraline 併用的臨床評估，因此，在高於 2 mg 之 pimozone 劑量下，對 QT 區間及藥動學參數是否會有影響仍是未知數。雖然此交互作用機轉未知，但考量 pimozone 狹窄之治療指數(TI)及在低劑量 pimozone 與 Zoloft 併用即會產生藥品交互作用的情況下，因此將 Zoloft 與 pimozone 的併用列為禁忌。

目前 Zoloft 併用其他作用於中樞神經系統藥物之危險性並無系統性的評估，因此建議 Zoloft 與這些藥物併用時仍應特別小心。

資料來源：<http://www.fda.gov/medwatch/>

Cafergot[®] (ergotamine tartrate and caffeine) 相關重要警訊：

由於抑制 CYP3A4 的作用會使 ergotamine 血中濃度上升，因此 **ergotamine 和強效 CYP3A4 抑制劑** (如 protease 抑制劑之 ritonavir, nelfinavir, indinavir, 及 macrolide 抗生素之 erythromycin, clarithromycin, troleandomycin) 併用時，可能導致急性麥角中毒 (ergotism)，發生四肢血管痙攣、腦缺血、週邊缺血等副作用。有些案例甚至因此而需要截肢。由於會增加麥角中毒和其他嚴重血管痙攣性的不良事件，ergotamine 禁止和 CYP3A4 抑制劑 (ketoconazole, itraconazole) 併用。

Novartis 公司為了提醒醫療人員有關 Caférgot (ergotamine tartrate and caffeine) 栓劑的使用，於藥品仿單上的「警語」部份新增內容如下：

併用 ergotamine 和強效 CYP3A4 抑制劑(如：protease 抑制劑，巨環類抗生素)曾經發生嚴重和致命的週邊缺血。由於 CYP3A4 的抑制會使 Caférgot 血中濃度上升，血管痙攣導致的腦缺血和四肢缺血的危險性會增加，因此禁忌併用 **ergotamine 及 CYP3A4 抑制劑**。

於仿單的「藥物動力學」部分新增內容如下：

有案例併用 ergotamine 和 macrolide 類抗生素(如：troleandomycin, erythromycin, clarithromycin) 後，發生了藥物動力學方面的交互作用(血中 ergotamine 的濃度增加)，也有病人口服 ergotamine 和 protease 抑制劑(如：ritonavir 等) 後發生了類似的交互作用，可能是因為 ergotamine 在體內藉由 cytochrome P450 3A 代謝的途徑受到抑制。此外，ergotamine 本身也是 cytochrome P450 3A 的抑制劑。目前尚無和其他 cytochrome P450 酵素有藥物動力學上交互作用的報告。

資料來源：<http://www.fda.gov/medwatch/>

Premarin[®] 相關重要警訊：

FDA 與 Wyeth 藥品公司更新 Premarin[®] 的處方資訊，並加入警語中：**動情素及動情素加上黃體素的治療不應該被用於預防心臟血管疾病。**

警語的內容來自 Women's Health Initiative (WHI) 研究所獲得之危險性資訊。WHI 之研究報告指出，將停經後婦女使用 conjugated estrogens (0.625 mg) + medroxyprogesterone acetate (2.5 mg) 5 年的治療，與安慰劑組相比較，前者發生心肌梗塞、中風、侵襲性乳癌、肺部栓塞以及深部靜脈血栓等的危險性增高。因為有這些危險性，因此，不管是否配合黃體素給予動情素的療法，都應該依據治療目標及個別女性的危險性，以最低的有效劑量及最短的治療期間為開方原則。

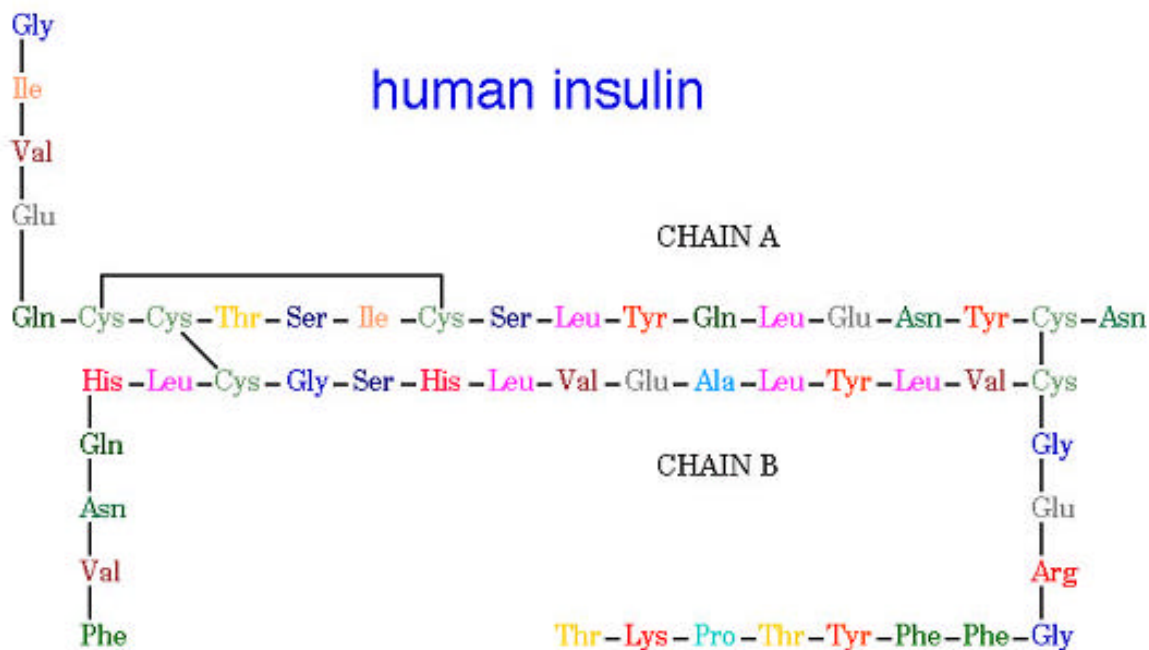
資料來源：<http://www.fda.gov/medwatch/>

胰島素 (Insulin)

蔡富雄藥師

在胰島素尚未被發現前，胰島素依賴型糖尿病患(過去稱為幼年發作型糖尿病)利用接近挨餓的飲食方法雖可延長一點壽命，但通常在幾個月內就會死亡。直到 1921 年，加拿大外科醫生 Frederick Banting 和他的助理 Charles Best 發現了胰島素，並於 1922 年 1 月 11 日首度將未純化的胰島素用於一位年僅 14 歲的病患 Leonard Tompson，當時他的血糖值輕微地下降。後來，胰島素很快地被大量地分離，各種不同作用時間的胰島素亦被大量地製造生產，今日，糖尿病患已可獲得有效的治療。

胰島素是由胰臟所分泌的一種蛋白質(圖一)，分子量約為 5,600 daltons，由 A 和 B 兩條多肽(polypeptides)鏈所構成，A 和 B 鏈之間由兩個雙硫鍵所鍵結，A 鏈內有第三個雙硫鍵。



胰島素可自動物(如：牛、豬)胰臟中分離出來，不同物種間，胺基酸序列相當類似。如牛的胰島素與人的三個胺基酸不同，豬的則與人的只有一個胺基酸不同，這就是為什麼豬的胰島素比牛的胰島素在人體有較低的抗原性的原因。此外，胰島素也可以合成的方式產生，例如：可經由 DNA 重組技術或置換豬胰島素的特定胺基酸而成為人類的胰島素。

目前市面上的胰島素主要有速效型(Rapid or Fast-acting)、短效型(Short-acting)、中效型(Intermediate-acting)及長效型(Long-acting)四種。下表一係將已在美國上市四種類型製劑之商品相關藥物動力學參數(如：Onset、Peak、Duration 及 Available Forms 等)列表比較。

表一、胰島素藥物動力學參數

Insulin Type	Generic, Brand Names	Company	Onset	Peak (h)	Duration (h)	Available Forms
Rapid-Acting	Lispro, Humalog ®	Lilly	10-15 mins	1-2	4-5	Pen fills, 30 ml vials
	Insulin Aspart, Novolog ®	Novo Nordisk	10-15 mins	½ -1	4	Pen fills, 30 ml vials
Short-Acting	Regular, Humulin R ®, Novolin R ®	Lilly Novo	30-60 mins	2-5	5-8	Pen fills, 30 ml vials
	Velosulin ® Human R	Novo	1-2 h	2- 4	4-8	30 ml vials
Inter-mediate-Acting	NPH, Humulin N ®, Novolin N ®	Lilly, Novo	1-3 hrs	5-7	13-18	Pen fills, 30 ml vials
	Lente, Humulin L ®, Novolin L ®	Lilly, Novo	1-3 hrs	4-8	13-20	30 ml vials
Long-Acting	Ultralente, Humulin U ®, Novolin U ®	Lilly, Novo	4-6 h	8-20	24-28	30 ml vials
	Insulin Glargine, Lantus ®	Aventis	4-6 h	No peak	24	Pen fills, 30 ml vials
Mixed Insulins	Neutral protamine lispro 75% and Insulin lispro 25% Humalog Mix 75/25 ®	Lilly	15 mins	Vary	16-24	Pen fills, 30 ml vials
	NPH 70% and Regular insulin 30% Humulin 70/30 ®, Novolin 70/30 ®	Lilly Novo	30 mins	7-12	16-24	Pen fills, 30 ml vials
	NPH 50% and Regular insulin 50% Humulin 50/50 ®	Lilly	30 mins	Vary	16-24	30 ml vials

因胰島素易被腸胃道中的蛋白質所分解，故所有的胰島素皆須以注射給藥，且通常以皮下注射給予。常態胰島素(Regular insulin)又稱結晶鋅胰島素(Crystalline zinc insulin)為澄清溶液，是唯一可用於靜脈注射的製劑。已在美國核准上市的 Insulin lispro，其 B 鏈的第 28 個胺基酸 lysine 及第 29 個胺基酸 proline 是彼此互換的，這樣的改變造成比胰島素小很多的雙分子，所以吸收比胰島素快，大約 10 到 15 分鐘即可產生作用。長效型胰島素的共同特性是胰島素是沉澱狀態，其長效效果並非由增長藥物半衰期(Half life)而來，而是因藥物打入皮下組織後，逐漸溶解至組織間液，慢慢的放出胰島素到血液循環中而產生，因此，所有長效型胰島素都是懸浮液，而非溶液，千萬不可用於靜脈注射。長效型製劑有兩種，第一種係由胰島素與魚精蛋白(Protamine)混合形成的胰島素-魚精蛋白沉澱之鹼性複合體，此劑型因含大量魚精蛋白，因此，注射後胰島素溶解很慢，藥效可持續 36 小時，但因時間太長，故無法獲得良好的控制結果。第二種製劑則含低濃度未結合態魚精蛋白，叫做 NPH 或 Isophane insulin，N 代表酸鹼值中性，P 代表魚精蛋白，而 H 則代表由丹麥科學家 Hagedorn 所發展出來的，NPH 胰島素起始作用時間及作用期都比前者來的短。Lilly 所生產商品名為 Humulin 之製劑係以 DNA 重組技術在體外大量製造所得之胰島素；而 Novo 藥廠所生產商品名為 Novolin 之製劑則係把豬的胰島素中，B 鏈第 30 個胺基酸由 Alanine 轉變為 Threonine 而得。

使用胰島素之不良反應(Adverse effects)主要如下：

1. 低血糖(Hypoglycemia or Low blood glucose)

低血糖之主要症狀因人而異，主要有遲鈍、頭痛、易怒、愛哭、顫抖、出汗、頭暈、飢餓、行為或脾氣改變、舌或唇麻木、皮膚蒼白、虛弱及皮膚潮溼等，如不即時治療上述症狀可發展成為眩暈、動作失調、言語不清、精神混亂及失去知覺等，若發生於夜晚則可能產生多夢、多汗及早晨頭痛等症狀。若發生低血糖，可給予一杯牛奶，半杯果汁或兩塊方糖等，快速提高血糖值。

2. 皮膚併發症(Dermatological Complications)

在使用胰島素前 1 至 3 週於注射部位可能會產生紅、腫、癢等過敏反應。

3. 全身性過敏(Systemic Allergy)

4. 低血鉀(Hypokalemia)

胰島素注射步驟：

1. 注射前須用肥皂及清水洗手，並清潔注射部位。
2. 檢查注射器型號是否與胰島素濃度相符。如：U-100 胰島素要用 U-100 號注射器。
3. 除了短效及 glargine insulin 外，需將胰島素瓶子放於掌中輕輕滾動(rolled in the palms)，但不可搖動(not shaken)瓶子，以混勻藥液。
4. 用酒精藥棉擦淨瓶塞。
5. 將與胰島素等量的空氣抽入注射器，並將空氣注入胰島素藥瓶中，若要注射兩種胰島素混合液，則需將與注射量相等的空氣分別注入胰島素藥瓶中。
6. 必須先抽短效胰島素再抽中效或長效胰島素，以避免任何固體進入短效胰島素瓶的機會。

7. 回抽藥液時，應將瓶口潮下，針尖在胰島素藥液中，慢慢地使正確劑量進入注射器。
8. 檢查注射器內有無氣泡。氣泡雖無害處，但如太大，會影響劑量。如有氣泡，需將胰島素推回瓶內，排除氣泡，再重新抽出正確劑量。

有許多病人必須混用短效及中效或長效胰島素，為避免藥物產生變化影響治療效果，須遵守下列臨床調配規則(Clinical Practical Guidelines)：

1. 不可在任何胰島素製劑中混入非經處方醫師建議之藥物或溶液。
2. 對於醫師所處方之混合比例，可參考市面上已混合好之相同比例製劑產品。
3. Lente 胰島素中的 Zn^{2+} 會與 Regular 胰島素結合，而延緩 Regular 胰島素的作用時間，所以 Regular 和 Lente 胰島素之混合是不被建議使用的，除非病人早已使用此混合注射並獲得良好之血糖控制。
4. Regular 和 Lente 胰島素的混合程度會因製劑的物種(species)及混合比例而異，且通常在 24 小時內不會達成鍵結平衡，所以，若病患必須將 Regular 和 Lente 胰島素的混合使用，藥物混合後的施打時間必須標準化。
5. 以磷酸鹽(phosphate)為緩衝液的胰島素(如：protamine zinc insulin 及 NPH insulin)不可與 Lente 胰島素混合，因為可能會產生磷酸鋅(Zinc phosphate)沉澱，而且較長作用胰島素也將會轉變成短效胰島素。
6. Glargine 胰島素 (Lantus)不可與任何胰島素或溶劑混合。

胰島素宜保存在冷藏環境中，避免保存於小於 2 或大於 30 之溫度環境，尤其應避免過多的震盪，否則將會產生結塊、沉澱或失去活性。

不論醫療人員或病人，每次施打胰島素前都要再次核對所打的藥物是否正確，是否仍在藥品有效期限之內，是否有產生過多的結塊或沉澱，目視檢查速效、短效及 Glargine 胰島素溶液是否仍然維持澄清，以確保用藥安全。

胰島素的發現拯救了成千上萬糖尿病人的生命，第一型糖尿病病患完全要靠外來胰島素的補充，而第二型糖尿病病患在飲食控制、運動及口服降血糖藥物治療失敗時，亦得靠胰島素控制血糖，身為醫療人員應該時時注意病人使用胰島素的方法，隨時教育病人如何有效且正確地使用胰島素，讓病人了解血糖值與胰島素、食物及運動之間的關係。

資料來源:

1. People and Discoveries. <http://www.pbs.org/wgbh/aso/databank/entries/dm22in.html>
2. Ann D. Dunn and John T. Dunn : Thyroid and Antithyroid Drugs. In Brody, Lerner, Minneman, editors : Human Pharmacology Molecular to Clinical. Ed 3rd, Missorui, 1994, Mosby, p533-p558.
3. Charmaine D. Rochester, Insulin Therapy! The Cold Truth. Pharmacy Technician Continuing Education Article, 2002, The University of Mississippi.
4. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2002. Diabetes Care. January 24: 2002.

請多多利用【藥物諮詢專線：87923311轉17304】