

# 三總藥訊

(TSGH Pharmacy Newsletter)

(76) 國報字第〇〇一號

三軍總醫院 臨床藥學部 藥物諮詢室 洪乃勻藥師主編  
藥事委員會 出版

中華民國 75 年 12 月創刊

中華民國 94 年 02 月

## 本期要目：

藥物不是對每人都有同樣效用

維骨力 (Glucosamine) 的療效

從氣喘藥用在減重，談「適應症外使用」

吃魚油 (fish oil) 還是吃油魚 (oily fish) ?

## 藥物不是對每人都有同樣效用

李權芳 藥師

就不要說個人健康了，藥物的使用也一樣，不是每一個藥物對每一個人同樣有效。在 2003 年底，英國的最大藥廠葛蘭素藥廠資深副總裁 Allen Roses 博士，同時也是杜克大學 (Duke University) 知名藥物基因學學者，在倫敦一個科學會議中說了幾句讓藥界顫抖了一下下的話：「大部分處方藥，超過 90%，僅對 30-50% 的人有效」，「我不是說大部分藥物無效，我是說大部分藥物作用在 30-50% 的人，上市的藥物有效，但不是對每個人都有效。」

當然，我不是質疑他講這些話背後的動機，例如為基因藥物學的研究「鋪路」，或其他商業動機，他在藥物基因學 (pharmacogenomics) 界翹楚的地位不容質疑，他講這些話有重要的意義，重點在於「藥物不是對每人都有效」。

當然，這類消息只會越來越多，例如 2004 年五月在奧地利維也納的第六屆國際癲癇研討會上學者便指出對於抗癲癇藥物沒有反應的人中有大約 80% 的人其基因的某一小段跟對藥物有「正常」反應的人不同，這研究是根據 630 位病患而得。

你想想，醫師開出的藥物，病患使用後卻沒有效用，那還需要開嗎？這樣無謂的醫療浪費有多少

呢？一定很多，目前醫師只能用嘗試錯誤的方式，「先用用看，沒效後請回診，再換一種試」，以長期來說，這種憑經驗來給藥的方式不是好辦法，畢竟每個人都是特殊的基因所組成，對某些藥物感受特別強烈，對某些藥物則沒什麼反應，這都是基因在作祟。

不過，這類技術已經指日可待，生技先進國家已經注意到「基因學」的重要地位，並且積極發展相關技術。它的影響非常大，我舉幾個未來可能對藥物使用影響的趨勢：

能夠預測某藥物在某人身上的安全性及藥效。也就是說醫師開藥時，可以預測你會不會對某藥有療效或副作用反應，趨吉避凶。

減少臨床試驗前動物試驗的必要。尤其對提倡動物權的人會很高興。

減少臨床試驗時所需的樣本數。既然有些人對藥物沒反應，只要確認出原因，便可控制因素，讓對該藥物有作用的人才讓他接受試驗，減少試驗時的變異性，加速新藥上市的速度。

了解基因的影響越多後，可進一步分析環境本身的影響。過去不清楚環境對於疾病的影響有多少，未來或許都可以定量及預測，好處是讓我們準確掌握環境對疾病的影響。搞不好未來醫師會說：「你這情況不需用吃藥，聽我的，將家裡面那盆蘭花移開就可以！」

當然，這只是「前景」，未必成真。對藥廠而言，藥物當然是賣越多越好，問題是吃下去後無效或造成醫療浪費，這都是病患及政府都不願意見到的，所以若能夠透過便宜的基因篩檢事先找到某藥物有效的特定對象，那不是更好嗎？可惜以現今技術還無法做到廣泛基因篩檢，很多基礎研究還在進行。

以下附上 Allen Roses 博士的資料，參考參考。

藥物起反應的百分比(Response rates)：

Therapeutic area: drug efficacy rate in per cent

阿滋罕默症 Alzheimer's: 30

新一代止痛劑 Analgesics (Cox-2): 80

氣喘 Asthma: 60

心率不整 Cardiac Arrhythmias: 60

憂鬱症 Depression (SSRI): 62

糖尿病 Diabetes: 57

C 型肝炎 Hepatitis C (HCV): 47

尿失禁 Incontinence: 40

急性偏頭痛 Migraine (acute): 52

預防偏頭痛 Migraine (prophylaxis): 50

癌症治療 Oncology: 25

風濕性關節炎 Rheumatoid arthritis: 50

精神分裂症 Schizophrenia: 60

## 維骨力 (Glucosamine) 的療效

李權芳 藥師

膝蓋痛到走不動是一件讓人氣餒的事，什麼地方都去不了。總要想辦法啊！於是常有人問到「維骨力」(Glucosamine) 的療效如何？值不值得吃？

「維骨力」者，「維護骨頭的氣力」，藥商實在很會取名字。跟傳統止痛藥物不一樣，此藥真正的藥理作用並不清楚。相對於 NSAD 藥物，據說副作用小，安全性高，所以醫界很多人都會推薦，病友也常常去國外買回來使用。問題來了，推薦歸推薦，使用歸使用，重點是有效嗎？安全性呢？價格不低喔，值得嗎？

以下是證據醫學上的資料。

維骨力的療效評估最先是發表在 1999 年 12 月的 The Cochrane Library，主要作者是加拿大 Toweed 醫師，文章題目是「維骨力用於治療 OA 的療效」，總共找到 16 個臨床試驗，結果是與安慰劑組比較起來維骨力在統計上對於治療 OA 有效；至於與傳統的非固醇類止痛劑 (NSAID) 比較起來，效果則差不多。

至於藥物副作用，算是很安全。在所有隨機分配的臨床試驗共 1000 人中，僅有 14 例因副作用過大而退出試驗，使用後出現副作用並回報的僅 61 例。

要注意一點，這個研究中的試驗大部分是針對 Rotta 藥廠的維骨力製劑來評估，其他藥商的製劑是否同樣有效並不清楚。

這篇 Cochrane 文章的精簡版發表在 2000 年的 JAMA 期刊。共收集 15 個臨床試驗，但這些大部分由藥廠資助的臨床試驗廣被醫界批評有誇大療效之嫌。我們說過，在商言商，藥商不總是會老老實實透露全部真相。但誇大歸誇大，結果還是證明在某種程度上還是有效。

作者最後評論說，雖然有效，但是對於哪些病患有效、療效維持多久、是不是對使用者都安全等問題，還沒有確切答案。例如這篇文章中平均臨床試驗的進行時間僅 6.25 星期，試驗進行時間算很短，因此該藥的長期作用還不清楚。此外，臨床試驗並未評估傳統藥物與維骨力的副作用，所以到底總體來說整體價值有待更多研究證明。

因為資料有限，因此嚴格的科學評估說得很保守，但個案經驗卻不一樣了，美國亞特蘭大的 William Cabot 醫師說：「狗可不會騙人」，「以前我的狗患有關節炎，在地板上爬不起來，使用這個藥物數月後居然有辦法跳上床了。」。一樣，這說法也有問題，狗是狗，人是人，還是有差異的。

此藥物有個缺點，William Cabot 醫師還說：「它並非立刻吃立刻有效，要每天吃 1500 毫克、吃

上 4-6 週後才會發生效用...這也是為何現在很多人都不用了」。是的，跟抗憂鬱劑如「百憂解」(Prozac) 一樣，此藥需使用近一個月左右藥效才會出現，對某些膝蓋疼痛的人來說緩不濟急。

所以馬里蘭大學風濕免疫學系的 Marc Hochberg 教授建議先用上 12 星期試試看，如果有效，再繼續使用。不過他也說，這類製劑在管理上不如處方藥，你並不清楚去藥局買的是否有品質保證。

以上是目前可找到的證據，不過有個好消息要報告。剛剛說的療效資料是在 1999 年底做出來的，資料已經有點舊。美國國家健康機構 (National Institute of Health, NIH) 在 1999 年九月資助一項此藥對於 OA 療效的臨床試驗，預計在 2005 年會結束，等新的明確建議出來後我再更新資料吧。

最新發現 (2004/07/21) 是印度學者發表，118 位 OA 病患的臨床試驗發現每天三次，每次 500 毫克維骨力加上另一成份 (methylsulfonylmethane)，一樣是每天三次，每次 500 毫克，合併使用 12 星期後，效果比任一種成份單獨使用或安慰劑組都還要好。

建議：

對於 OA 效果可能有，但是目前證據限於 Rotta 藥廠的產品，但過去藥商宣稱太誇張，沒有那麼神。至今尚不清楚此藥的長期副作用，也不清楚與傳統止痛藥的效果差異。

專家說如果使用傳統藥物會出現副作用，可試試此藥，至少用上 12 週後再評估。

參考資料

Towheed TE, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Welch V, Hochberg MC. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

New York Times. Novel Remedies for the Aching Knees of Summer. June 29, 2004. by Vicky Lowry  
([http://my.webmd.com/content/Article/16/1728\\_55690.htm](http://my.webmd.com/content/Article/16/1728_55690.htm))

Reuters Health. July 21, 2004. Glucosamine And Msm Synergistic for Arthritis.

## 從氣喘藥用在減重，談「適應症外使用」

李權芳 藥師

台灣呢？有些減重專家用「雞尾酒療法」，這個藥配那個藥的獨門秘方，甚至有醫師拿氣喘藥，或利用抗憂鬱劑配某些原本不用在減重的藥物透過不同劑量、組合及使用時間來用，對於這類在官方核准適應症以外的藥物使用方式我們稱為「適應症外使用」(off label use)。至於藥物的適應症，一般在藥瓶或外包裝上都有標示。在美國，FDA 可以限制藥物廣告或促銷，但無法限制「適應症外使用」。

國內卻不一樣，自從 2004 年發生某減重名醫將氣喘注射藥用在減重上，有法律背景的醫政處薛瑞元處長已經表示，對於適應症外的藥物使用，醫師一定要據實告訴病患，否則若有不法，只要有

人檢舉，就會查辦。此外，薛處長也建議病患拿到藥物時，要主動向醫師或藥師詢問藥物作用，為自己用藥把關。

藥政處長王惠珀則指出，如果醫師開立處方是藥物適應症以外的使用，發生問題時必須負全責，若醫師遵守規定適應症使用，但發生藥物問題時，則病患可提出藥害救濟。

由上面資料來看，國內保護病患的規定比外國更嚴格，病患更有保障。但是問題來了，醫師在開立藥品時往往都不會主動告訴病患用了哪些藥物，以及藥物的作用了，那麼，在開立「適應症外使用」的藥物給病患，例如拿氣喘藥來減重，醫師會主動告知該藥為「適應症外使用」的機會又有多少呢？如果不告知，一旦病患出現藥物嚴重副作用（例如死亡），又不提供藥害救濟的賠償，這樣的政策宣示對一般大眾公平嗎？

再者，醫療專業判斷如果都要如官方所說的在拿到藥物時主動詢問藥物作用，為自己用藥安全把關，那麼，同樣是醫療處置行為例如抽血、開刀、X光檢查、也都要病患自己主動一項項問清楚後才能安心嗎？不能夠乾脆要求醫療人員主動告知、主動為病患的安全把關嗎？

此外，為了讓民眾安心，建議將違法使用藥物案件查辦的結果及判決公布在衛生署網站上，目的是讓民眾知道政府做了些什麼保護民眾安全的事，也可藉此提醒醫病雙方面對醫療行為在法律上應有的態度及認知，絕對有其教育意義。我認為在這方面政府應該做更多才對。

至於用抗憂鬱劑這種適應症外使用，美國國家健康機構指出，一般而言，大部分研究發現使用抗憂鬱劑而出現減重效果的病患在治療期間體重往往又回升。此外，一般說來，減重藥物連續使用4-6個月後體重就會維持固定，減不下去，這可能是說明藥物不像一開始使用時那麼有效，必須增加劑量才能保持同等藥效，這種現象是因為身體產生了「耐受性」（tolerance）。就跟喝咖啡，一開始喝很能提神，但喝越多越提不了神；也像男女交往，剛開始很新鮮，過陣子後「感覺」往往會漸漸失去...

以證據醫學的立場來看，所謂的「適應症外使用」，往往是少數或初步醫學文獻報告、甚至醫療人員或名人的自身經驗，在療效及安全性上欠缺明確數據（當然，也許隨著日後更多證據出來後證明有效，或無效）。

不過，從另一個角度來看「適應症外使用」根本是避免不了的，你想想，醫學的進步不是一朝一夕，很多的發現是一點點一點點、例如個案報告、小型試驗的發現才顯露出來的，如果沒有那個模糊地帶，也就是適應症外的使用，怎會有最後確認的結論呢？例如現在醫界發現抗憂鬱用藥也能用在男性早洩就是一個例子，從憂鬱症到早洩，從氣喘要到減肥都是同一個道理，我相信這也是為何美國FDA最終放棄用法律手段去規範這類用法，因為不切實際。

不過如果你問我對於藥物適應症外的使用上的「自身建議」，我會如此回答：「我生性保守，聽到什麼非正規或獨家配方就小生怕怕，除非是重大到沒藥可醫，不然我絕對不會輕易嘗試。」

當然，這樣說也是有證據的，有人用麻黃素（ephedrine）及咖啡因（caffeine）減重，但研究發現可能會引起致命的心臟問題如增加心跳及血壓。

未完，待續。唉！我真是沒時間寫這些東西，事情太多，時間太少。

我寫這些都是給民眾看的，我們常說誇張的廣告到處都是，騙錢騙錢騙錢，衛生署要罰誰罰誰，問題是如果民眾都懂都瞭解，也能清楚那些誇張的廣告是在騙人，那麼錢怎麼會無謂一直花出去、卻換來一身病痛呢？

## 吃魚油 (fish oil) 還是吃油魚 (oily fish) ?

李權芳 藥師

Omega-3 脂肪酸。科學家已經研究很久了，說能夠減少心臟疾病。這個發現可以回溯到 1967 那年，科學家 Mouraoff 發現屬於丹麥領土的北地格陵蘭島 (Inuits) 的居民，他們雖然在飲食的熱量中高達 40% 是從脂肪而來，但是冠狀動脈心臟疾病的比例比攝取同樣脂肪量、但一般飲食的人來說低。問題就是出在魚身上豐富的不飽和脂肪酸。

但是吃魚太麻煩，要煮要蒸要煎，乾脆做成膠囊好了。問題來了，做成一粒粒的魚油製劑有效嗎？是的，有這方面的研究，是針對糖尿病患的。這研究是整合了 18 個臨床試驗，共 823 個病患而得，每天服用 3 到 18 公克的魚油膠囊，平均使用 12 星期後，結果顯示在三酸甘油酯 (triglyceride) 正常的糖尿病患魚油製劑可減低三酸甘油酯 (減少心臟疾病)，但對於控制血糖上則無統計上差異 (也就是說在實驗數據上有吃跟沒吃一樣)；對於高三酸甘油酯的病患則會提高 LDL 膽固醇的值 (LDL 膽固醇對身體不好)。

值不值得吃，我不敢說，你參考參考吧。

除了魚油外，魚呢？前陣子研究報告指出深海魚油含有會長期累積在體內的戴奧辛 (dioxins) 等危害健康的物質，說是「孕婦不宜」，會影響胎兒發育。這怎麼辦呢？是吃還是不吃呢？哪些人該吃、怎麼吃呢才會讓好處大於壞處呢？

針對此問題，2004 年六月英國食物標準局最新的食用準則已經出爐。John Krebs 爵士說：「吃油魚 (oily fish) 是減少心臟病危險的有效方式。」，「每週吃一份油魚有明顯的健康好處。」，「男人、男孩，及過了懷孕年紀的婦女每週可吃上四份油魚如鮭魚、鯖魚及鱒魚。如果是懷孕年紀的婦女，一週不應吃超過兩份。」

專家建議，孕婦應該注意吃魚後可能造成胎兒的危險。不過，在懷孕期間食用油魚對於胎兒的神經發展幫助非常重要。孕婦或想懷孕的婦女應該避免食用鯊魚、馬林魚、劍魚，並避免食用大量鮪魚。

長期以來，公共衛生專家也建議每週至少應該吃兩次魚，其中至少要含有一份油魚。

在美國的資料卻不一樣了，孕婦被警告每週不要吃超過 340 公克的魚，理由是魚身上的汞含量可能會危害肚中的胎兒。但是研究學者在英國發現海產的汞含量很低，吃魚的好處比較多，與美國的訊息很不一樣。「如果」地域是魚身上會不會有汞污染的重要因素，那下一個問題是：「那台灣呢？台灣的魚能吃嗎？」。

抱歉，我不知道。

參考資料

1. Mouratoff GJ, Carroll NV, Scott EM. Diabetes Mellitus in Eskimos. *Journal of the American Medical Association* 1967;199:107-12.
2. Bang HO, Dyerberg J, Hjorne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Medica Scandinavica* 1976;200:69-73.
3. BBC NEWS Health. Guidance on oily fish consumption. Thursday, 24 June, 2004.
4. BBC NEWS Health Mother's fish diet boost to baby. Thursday, 24 June.
5. Farmer A, Montori V, Dinneen S, Clar C. Fish oil in people with type 2 diabetes mellitus (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.