

成醫藥誌第九卷第九期

Glucosamine Sulfate介紹

吳英湘

前言

退化性關節炎(Osteoarthritis, OA)是人類常見的關節炎之一，根據美國統計，發生率約為12%，且隨年齡增加發生率也隨之提高。OA的藥物治療主要是緩解其疼痛，常用的藥物包括acetaminophen、類固醇、非類固醇類止痛消炎藥(NSAIDs)和阿片劑(Opiate)。但長期使用上述藥品常會引起許多副作用，並且無法阻止病情的惡化，甚至會造成軟骨代謝損害，降低人體proteoglycan的合成速率，而加速軟骨的流失。最近幾年，研究發現一些具有軟骨保護作用的製劑(chondroprotective agent)，如：heparinoids、chondroitin、glucosamine等，認為此類藥品可逆轉或至少停止病情惡化，並且不會引起嚴重副作用。本文將探討glucosamine在治療OA所扮演的角色。

作用機轉

Glucosamine Sulfate (Viartril-S[®]，維骨力)屬於aminomonosaccharide，可在體內經由葡萄糖合成，再轉化成 glycoproteins 和 glycosaminoglycans，藉此刺激軟骨再生。目前認為提供 glucosamine 可提升軟骨內 proteoglycan 的合成，並使軟骨成份之分解與合成達到平衡，因此可緩解關節炎發生時軟骨的惡化，有助於OA病情的改善。一些短期實驗發現可減輕OA疼痛，但目前發現 glucosamine 不會抑制前列腺素的合成路徑，亦無拮抗serotonin、bradykinin或histamine的作用，認為其對發炎反應的影響只能稱為"antireactive"。也因為無前列腺合成抑制作用，所以較不會引起胃腸潰瘍等副作用。

本期要目

- Glucosamine Sulfate 介紹.....吳英湘
- 藥物簡介:Caverject.....謝獻霖
- Baclofen 用於咳嗽之治療角色.....林文亮
- 藥害救濟.....李惠娟
- 藥品諮詢問與答.....藥品諮詢組

藥物動力學

Glucosamine因具肝臟首渡效應，所以生物可用率相當低，約只有26%。從胃腸吸收後進入血漿與血漿蛋白結合再分佈到組織，其中以肝臟、腎臟和關節軟骨的濃度最高。主要在肝臟以desulfated代謝，一部份被分解成較小分子，包括二氧化碳、水和尿素。尿液排出約10%，糞便約11%，而從呼吸排出的則無法計量(如：CO₂)。口服達到療效作用時間約需2-3星期。

療效比較

依據1980年Drovanti等人的研究，以 glucosamine 肌肉或靜脈注射給藥七天，接著以口服 500 mg一天三次使用四週，與安慰劑比較，發現在改善關節痛、關節腫脹和活動力上，glucosamine的改善效果確實比安慰劑好。而1982年Vaz的研究，以glucosamine 500 mg一天三次與ibuprofen 400 mg一天三次比較，八週後二者對疼痛指數均有明顯改善，但在治療第一週時，ibuprofen就有明顯改善，而glucosamine須在兩週後才有明顯作用。但glucosamine之不良反應則較ibuprofen來的少。所以此研究認為可在使用 glucosamine 的前二週併用NSAIDs來有效控制OA。

雖然研究指出 glucosamine 能改善OA引起的疼痛和活動能力，但目前的資料來源多為歐、亞地區，且部分有研究設計與數據統計分析上的缺失，所以glucosamine在OA的治

療角色並未被確立，其軟骨保護作用亦有待進一步證實。而其短期使用雖未發生明顯副作用，但仍缺乏長期使用的安全資料。

用法與劑量

目前glucosamine的安全建議劑量及療程尚未確立，一般建議：

A、輕度至中度之關節症狀：每天二次；每次500 mg，連續治療六星期。

B、嚴重症狀之關節炎：

1.初期治療：每天三次，每次500 mg，持續至少八星期。

2.維持治療：每天二次，每次500 mg，治療三至四個月。

注意事項

- 1.需飯前15分鐘服用。
- 2.療效約在2-3星期後出現，故初期（約前二週）可併服消炎鎮痛藥，以減輕患者疼痛。
- 3.不良反應：由於目前針對glucosamine的研究報告，都屬於短期實驗(4-8週)、病人數較少或缺乏對照組比較，所以其臨床發生副作用的報告並不多。包括溫和的胃腸道症狀，如上腹痛（2.7%），心口灼熱(2.5%)和噁心(1%)；另外尚有嗜睡、頭痛和皮疹等。
- 4.目前無藥品交互作用報告。

結論

目前美國FDA和Arthritis Foundation並未核准其使用，美加兩地將此製劑列為營養補給品，而不用於預防或治療疾病。在國內，衛生署核准之適應症為：因骨關節代謝機能衰退引發之關節病如頸關節炎、骨關節炎、肩胛關節炎、膝關節炎、背關節炎、骨質疏鬆、骨膜硬化、腰痛、骨折。

健保給付規定

- 1.需符合下列各項條件：

(1)六十歲以上之膝關節炎病患，其放射線分級(依Jager and Wirth)在stage II (含II)以下(須於病歷中記載或附報告)。

(2)膝關節炎症狀達六個月以上，其Lequesne's severity index for knee OA至少7 points。

- 2.原則上每日最大劑量為250 mg TID；若病情需要增加劑量，則需事前審查核准後使用。每一療程最長十二週，每次處方均需記錄用藥史及Lequesne's severity index，療程結束後評估療效，其效果不佳者應即停用；如症狀確有改善，須停藥三個月，方可開始另一療程；每年最多使用二療程。
- 3.開刀置換人工膝關節後，不得使用glucosamine製劑。

在口服glucosamine之安全建議劑量及治療療程均尚未建立前，若以glucosamine取代傳統治療並不適當，而且需有更嚴謹的研究設計，如與其他NSAIDs或類固醇相互比較後，才能更確定glucosamine的療效。但若將其當作營養補給品而一味地大量服用，在安全性尚未確立前，也不適當。所以目前glucosamine仍然建議只能當作OA治療的輔助性療法。

參考文獻

- 1.Carlos CC and Gregory VD. Glucosamine Sulfate for osteoarthritis. The Annal of Pharmacotherapy 1998; 32: 580-7.
- 2.Teresa SB. et al. Glucosamine. The Annal of Pharmacotherapy 1998; 32: 574-9.
- 3.Rosemin P. and Robert E.G. Glucosamine Sulfate in the treatment of osteoarthritis. U.S. Pharmacist 1998; Aug: 66-74.

藥物簡介：Caverject

謝獻霖

Alprostadil 又稱 prostaglandin E₁，存在於人體許多組織及體液中，在生理上扮演著許多角色，例如：血管擴張、抑制血小板凝集、刺激子宮平滑肌等作用。Caverject[®] 是一冷凍乾燥粉末藥物，每小瓶含 20 μg alprostadil。目前衛生署核可的適應症為“勃起機能障礙之診斷及治療”。

作用機轉

由於 prostaglandin E₁ 在精囊內的濃度很高，所以不少學者認為其應在勃起功能上扮演重要角色。其作用機轉認為是經由抑制陰莖 α₁-adrenergic 的活性和對海綿體及陰莖動脈血管之平滑肌具鬆弛作用，使海綿體靜脈竇充血而產生勃起。

建議劑量

使用劑量必須根據表一調整勃起反應至適合交媾，但勃起持續時間不超過六十分鐘為原則。以血管性、心因性或多因性勃起功能不全為例，其起始劑量通常建議為 2.5 μg，若病患對此劑量有部份反應 (partial response)，則間隔一日後可給予 5 μg。若病患對 2.5 μg 無反應，則可隔一小時後給予 7.5 μg，之後可用 5-10 μg 之額外增量調高劑量

表一、Caverject 之建議劑量

	神經性 (脊索傷害)	血管性、心因 性或多因性
起始劑量	1.25μg	2.5μg
第二次注射量	2.5μg	5μg
第三次注射量	5μg	-
每次增加量	5μg	5-10μg

至達到反應為止。但劑量以不超過 60 μg 為主，並且建議每三個月需回診再由醫師評估。根據統計，約 25% 病患在起始劑量 (2.5-5μg) 即可達到勃起反應，而血管性及心因性勃起功能不全 (Erective Dysfunction，簡

稱 ED) 病患則平均分別須 19.1μg 及 11.5μg 才可達到適度反應。且認為對神經性 ED 的治療成效優於血管性 ED。其治療血管性病因 ED 的成功率為 60 至 70%，神經性病因 ED 的有效率為 100%。

注意事項

Caverject 為凍晶粉末，未開封之產品可置於室溫保存，若以產品所附之 benzyl alcohol-water 稀釋後，室溫可存放 48 小時，冷藏則為七日。由於在體內會被快速代謝，所以幾乎測不到濃度，也因此較無全身性的毒性產生。常見的副作用是陰莖疼痛 (11%)、注射部位血腫 (3%)、長時間勃起 (2%) 和陰莖纖維變性 (3%)。若病人勃起持續六小時以上，需立即告知醫師。

參考文獻

1. Stanley G. Korenman, MD. New Insights into Erectile Dysfunction: A Practical Approach. Am J Med 1998; 105: 135-144
2. Linet OI & Ogrinc FG, Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. N Engl J Med 1996; 334: 873-877.
3. Micromedex Inc. Drug Evaluation Monographs-Alprostadil 1999; vol 101.

Baclofen 用於咳嗽之治療角色

林文亮

咳嗽是最常見的臨床症狀之一，而且常伴隨其它疾病，其作用是將呼吸道的異物或分泌物排出，但是其確實的機轉仍未完全清楚。雖然如此，治療咳嗽的用藥仍佔藥品支出相當的比例，常用的藥品是 dextromethorphan 及 codeine。

目前所知的咳嗽傳導路徑(圖一)是：由外界刺激物，引起氣管之受體或肺部之 C-fiber 產生神經傳入傳導，再經由腦幹的咳嗽中樞傳出，引起肺部之呼吸肌收縮而產生咳嗽，而慢性的乾咳可能就是此反射路徑的敏感度增高所致。γ-aminobutyric acid (GABA)，是存在於中樞神經系統的抑制性神經傳導物質，近來亦發現其接受體分布於肺部組織中，在上述的傳導路徑中，GABA_B 受體存在於中樞神經、氣管的刺激物接受體 (irritant receptors) 及肺部的神經纖維 C-fiber。GABA_B 受體的 agonists 可產生抑制性的神經傳導，阻斷咳嗽反射，這是 GABA_B agonists 用於治療咳嗽的理論基礎。

Baclofen 屬於 GABA 衍生物，所以具有 GABA_B agonist 作用，而可抑制脊髓之神經傳導。臨床上用來作為肌肉鬆弛劑，常用於治療多發性硬化症及脊髓損傷病患的肌張力異常，其主要的不良反應是倦睡、眩暈、精神異常及失眠等。

在動物試驗方面，以天竺鼠為實驗對象，並以辣椒素 (capsaicin) 皮下注射或吸入劑引起咳嗽，就 codeine、dextromethorphan 與 baclofen 比較對咳嗽之抑制程度而言，baclofen 與其他二者相當，約可達 50% 的抑制程度。另外以 GABA_B 的阻斷劑 CGP-35348 驗證 baclofen 的作用途徑，將 CGP-35348 的濃度由零逐漸提高時，baclofen 抑制咳嗽的比例也明顯降低，顯示 baclofen 抑制咳嗽的機轉確實與 GABA_B 受體相關。在天竺鼠及貓的試驗中，亦證實 baclofen 抑制咳嗽的作用部位在中樞神經，而非周邊神經系統。

在臨床觀察方面，因為頸椎傷害而造成四肢癱瘓的病患，對於呼吸道的 methacholine 試驗敏感性較正常人高出許多 (methacholine 會刺激氣道平滑肌收縮，可作為氣道 hyperreactivity 的診斷劑)；就同為四肢癱瘓者，因肌肉痙攣而須長期使用 baclofen 者

(n=6)，與沒使用 baclofen 且未吸煙者 (n=8) 比較，前者的 PC₂₀ (註：表示使 FEV₁ 由 baseline 降低 20% 所須的 methacholine 濃度) 明顯較後者高出許多 (15.0±9.1 vs. 1.42±1.6, p=0.001)，顯示 baclofen 可能直接降低呼吸道肌肉過度活性。

在臨床試驗方面，乾咳是使用血管轉化酵素抑制劑 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) 常見的藥物不良反應。目前認為主要是因為 ACEI 抑制氣道內的 peptidase，造成 bradykinin 及 tachykinin 代謝受抑制而堆積，所以刺激感覺神經而引起咳嗽。因此針對使用 ACEI 而引起咳嗽不良反應的病患 (n=7)，以口服低劑量投予 baclofen (第一週 5 mg tid，第二至四週 10 mg tid)，以自我評量表評估咳嗽改善程度，在投藥後 3-6 日 (平均：4 日)，所有病患的咳嗽現象就有所改善，並且在投藥後 5-15 日 (平均：10.7 日) 達到最大的改善效果，而且止咳效果在 baclofen 停藥後仍持續達 25-74 日。

在以健康受試者為對象的研究中，以辣椒素的吸入劑型刺激，在給藥前後測定受試者的咳嗽閾值，咳嗽閾值愈高者，表示對咳嗽的忍受程度愈高。使用低劑量 baclofen (10 mg tid × 14 日) 之一組 (n=10)，較給予安慰劑的一組 (n=10) 有明顯較高的閾值；另外以 20 mg qd 給藥 14 日及 28 日後，以相同的方法測試，較之 10 mg qd 組或安慰劑組，亦觀察到有意義的咳嗽閾值升高。

就目前的研究結果顯示，對於非感染性的咳嗽或氣喘，baclofen 確實可以抑制呼吸道的過度反應，但仍須大規模的對照性研究，以確認 baclofen 或其他 GABA_B-agonist 於治療咳嗽的效果及安全性。

參考文獻

1. Dicpinigaitis PV. et al. Inhibition of bronchial hyperresponsiveness by the GABA-agonist

baclofen. Chest 1994; 106: 758-61.

2. Dicpinigaitis PV. Use of baclofen to suppress cough induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors. Ann Pharmacother 1996; 30: 1242-5.
3. Dicpinigaitis PV, Dobkin JB. Antitussive effect of the GABA-agonist baclofen. Chest 1997; 111: 996-9.
4. Dicpinigaitis PV. et al. Inhibition of capsaicin-induced cough by the γ -aminobutyric-acid agonist baclofen. J Clin Pharmacol 1998; 38: 364-7.

藥害救濟

李惠娟

前言

行政院衛生署為保護藥品消費者之權益，健全醫藥產業發展，對於使用衛生署許可之藥品因其不良反應導致死亡、殘障或嚴重疾病者，能迅速獲得救濟，遂訂定「藥害救濟要點」，並於民國八十八年元月十二日起開始實施。本文有鑑於醫療人員及民眾對此救濟辦法有諸多疑問，所以由衛生署及中華民國臨床藥學會網站摘錄，針對藥害救濟的申請辦法、限制與流程做一介紹。

要點內容

「藥害救濟要點」所稱藥品，係指依藥事法第六條規定之製劑，中藥、試驗用藥均不適用此要點。此要點所指不良反應，係為正當使用經許可的藥品，而發現對人體產生有害之反應。藥害救濟金之來源為藥品製造業者、輸入業者、政府補助及社會各界之捐款。救濟金之管理由衛生署輔導藥事相關公(學)會設立藥害救濟金管理小組及專戶管理之。救濟之對象，應於發生損害起一年內，向藥害救濟金管理小組提出救濟之申請。藥品製造業者與輸入業者依規定捐款者，始得適用藥害救濟制度。

以下情形不適用於藥害救濟：

1. 對藥品不良反應導致疾病、殘障、死亡有明確違法事實可推定賠償責任者。
2. 於藥害救濟要點實施前已發生損害者。
3. 因接受預防接種、輸血而受害者。
4. 同一藥品不良反應事件已接受其他救援者。
5. 因急救而使用超量藥品，導致損害者。
6. 屬於輕度藥品不良反應者。

使用醫療器材、外科手術、自行購買藥品、非由合格醫師所開的處方藥品而導致傷殘或死亡者，均不適用於此救濟要點。

藥害救濟給付標準

1. 死亡：最高給付新台幣二百萬元。
2. 殘障救濟：極重度者給付新台幣一百五十萬元，重度為一百三十萬元，中度為一百一十萬元，輕度則為九十萬元。
3. 重病救濟：最高六十萬元。

藥害救濟申請流程

民眾於發現損害起一年內，檢具：1.申請書(如附表) 2.醫療機構診斷證明書 3.就醫過程及記錄(可向醫院申請病歷摘要) 4.受害人受害前健康狀況資料等，向藥害救濟金管理小組申請 → 管理小組將檢具已完成之調查報告提案送衛生署藥害救濟審議小組審議 → 審議小組依個案是否符合藥害救濟要點適用範圍及判定藥害個案嚴重程度，將審議書送交藥害救濟金管理小組 → 由藥害救濟金管理小組撥付救濟金於受害人。

藥害救濟金管理小組：

地址：台北市汀洲路三段八號，藥學部。

查詢電話：02-23641232

網址：<http://www.cpa.org.tw/>

藥品諮詢問與答

問題：Amphotericin B 與輸血要相隔多久？

回答：Amphotericin B 注射劑為一廣效抗黴菌劑。在臨床上，一些免疫功能較差之病患如癌症或骨髓移植病患，常於治療過程中，發生需要輸血並且併用抗生素製劑以治療或預防感染。然依 Amphotericin B 藥品仿單提到，有報告指出，當病人接受同時輸注，或先輸注白血球後短時間內注射 Amphotericin B 時，曾有病患發生急性肺部毒性（肺部無代償力：呼吸困難等）。雖無法明確指出真正機轉，然因有文獻及案例報導，所以藥廠建議 Amphotericin B 應與白血球輸注隔開給予，至於相隔多久並無明文規定。

1998 年 Hussein MA 等人曾觀察 81 個骨髓移植或急性白血病患者其 Amphotericin B 對病患輸注血小板的影響，結果認為若於 Amphotericin B 注射完畢後兩小時再輸予血小板，較不會影響血小板之存活率。

依上述資料，建議 Amphotericin B 應注射完畢後兩小時以上再輸血；並於給藥或輸血期間留意病患之呼吸狀況及肺功能。

參考文獻

1. Amphotericin B 之藥品說明書
2. Hussein MA et al. Transfusing platelets 2h after the completion of amphotericin B decreases its detrimental effect on transfused platelet recovery and survival. *Transfus Med.* 1998; 8(1): 43-47
3. Murphy S. Amphotericin B and platelet transfusion. *Transfusion* 1992; 32(1): 7-8.
4. Wright DG et al. Lethal pulmonary reactions associated with the combined use of amphotericin B and leukocyte transfusions. *N Engl J Med.* 1981; 304(20): 1185-9