



# 臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：張聖原

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：張婉珍

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2091

創刊：94 年 3 月 15 日

99 年 12 月第 70 期

## 本期專題

1. Metformin 於多囊性卵巢症的應用
2. 藥物安全資訊

## Metformin 於多囊性卵巢症的應用

撰稿：方秀麗藥師；校稿：楊瑛碧組主任

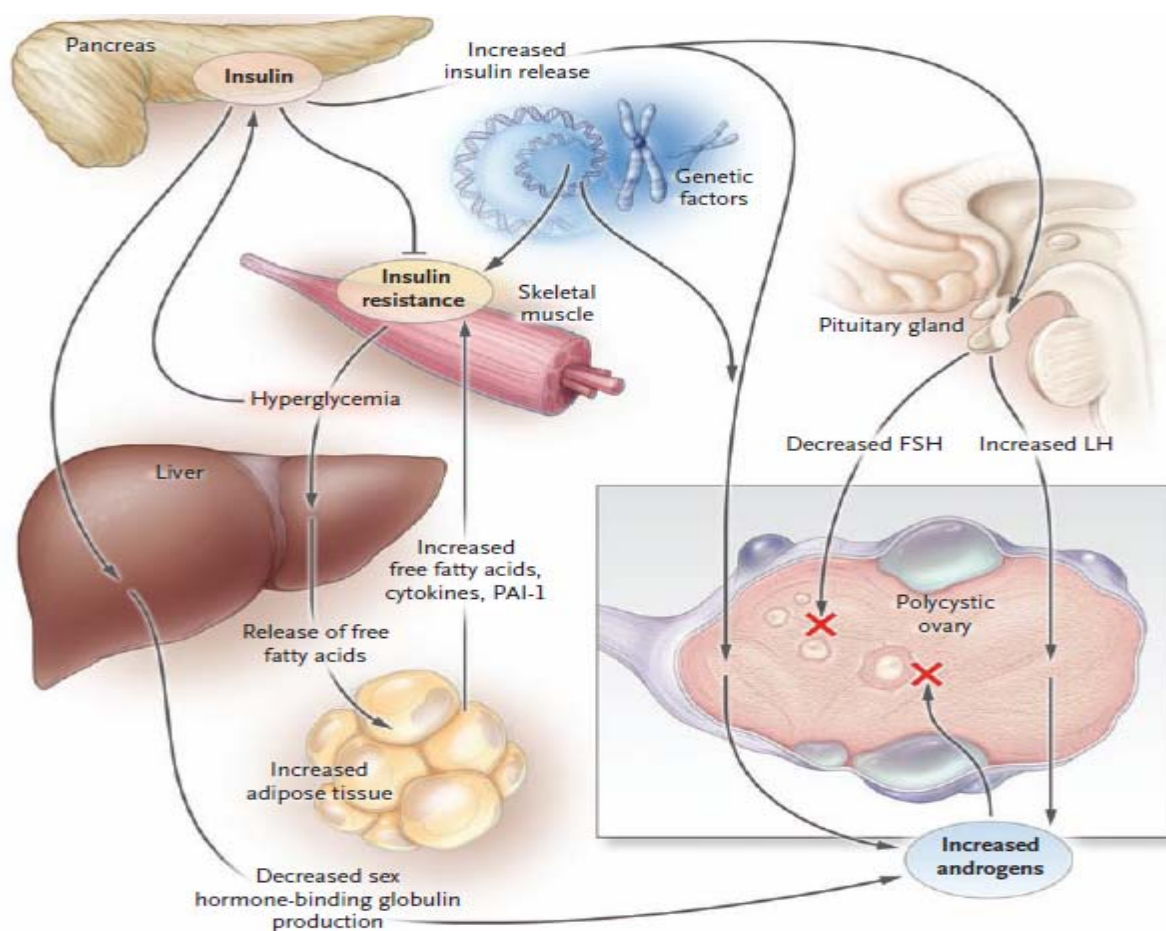
### 壹、前言

降血糖藥物metformin用於治療第二型（非胰島素依賴型或成人型）糖尿病，藉由降低由食物中攝取及肝臟製造的葡萄糖含量，並增加身體對insulin的敏感度，調整人體血糖。然而，metformin為何會跟多囊性卵巢症（Polycystic ovary syndrome, PCOS）有關係呢？多囊性卵巢症是一種代謝受影響的症候群，美國患有多囊性卵巢症的年輕女性其第二型糖尿病的發生率會高於正常婦女的10倍；在30歲患有多囊性卵巢症的肥胖婦女身上，有30-50%的機率會發生對葡萄糖的耐受性減少、及第二型糖尿病。<sup>1-3</sup> 緣此，本篇主要探討metformin於多囊性卵巢症的應用。

### 貳、多囊性卵巢症和 insulin resistance 的關係

1980年代Burghen等學者證實高胰島素血症（hyperinsulinemia）及胰島素抗性（insulin resistance, IR）與多囊性卵巢症有關。甚至Legro RS等學者在2001年提出，多囊性卵巢症病患年齡至40歲時，有高達40%病患罹患糖尿病、或發生口服葡萄糖耐受試驗異常的情形。<sup>4</sup>換言

之，當胰島素抗性和高胰島素血症產生時，多囊性卵巢症就可能會發生。<sup>5</sup>



圖一、多囊性卵巢的病理生理學特性<sup>5</sup>

由圖一說明形成多囊性卵巢症的機轉，當人體週邊肌肉組織產生胰島素抗性時，胰島素分泌會再增加，此時有可能產生高胰島素血症；因胰島素增加的關係，相對的影響促性腺激素分泌產生異常而阻止卵泡的發展（如圖一標示的紅色X）。這些激素包括了因增加胰島素釋放導致卵泡刺激素（follicle-stimulating hormone, FSH）分泌降低，或是加速腦下垂體黃體形成素（luteinizing hormone, LH）的分泌，讓卵巢內的雄性素（androgen）過多，及降低肝臟產生性激素結合球蛋白（sex hormone-binding globulin），進而增加雄性素的濃度，最後導致多囊性卵巢症。

### 參、Metformin 在多囊性卵巢症的治療效果

有證據顯示，要治療多囊性卵巢症的高胰島素血症，可以使用 diazoxide 或是 octreotide 來抑制 insulin 的釋放，也可使用胰島素增敏劑 (insulin sensitivity)，這些藥包括 rosiglitazone、troglitazone、pioglitazone。或者是使用對肥胖患者適用的 metformin，也可選擇用以降低碳水化合物吸收的 acarbose 來改善。

治療多囊性卵巢症的首選藥物是 metformin，主要原因在於約有 30-75 % 的多囊性卵巢症候群病人有肥胖症。<sup>6</sup> 當胰島素抗性增加時，導致雄性激素上昇，造成肥胖；而肥胖又會使血中胰島素增加，在如此惡性循環下，減輕體重對過胖的多囊性卵巢症候群病人來說是首要目標。<sup>7</sup> 當減重後可使血中胰島素濃度下降，進而排卵恢復正常，所以我們選擇適合肥胖患者使用的 metformin 做為常用的治療用藥。

Metformin 是雙胍類，是全球最廣泛用於治療第二型糖尿病的藥物，依健保給付規定，其為第二型糖尿病患者第一線用藥，使用無效或是耐受性不佳時，才會換其他降血糖藥物。Metformin 除了抑制葡萄糖由肝臟輸出，改善胰島素利用外，也可以增加骨骼肌對葡萄糖的利用，降低血中肝醣濃度，減少小腸對葡萄糖的吸收，並且可以作用在脂蛋白上，增進 VLDL 轉換成 HDL 的速率，降低膽固醇造成血管粥狀動脈硬化的機會，也可降低體重及身體質量指數 (body mass index, BMI)。

多囊性卵巢症候群病人，長期使用 metformin 治療，可降低卵巢中雄性素過高的情形、降低 LH 值、游離態睪固酮濃度，並可誘導排卵，改善經期與因雄性素過高引起的禿髮。另一方面，多囊性卵巢症候群的病患還有不孕的問題，即使歷經努力終於懷孕了也有容易流產的困擾；metformin 是這類病患誘導排卵的首選藥，必要時可以加上 clomiphene。

不管是否有前胎流產的病史，metformin 每天服用三次，每次 500 毫克，可讓 40% 這類的婦女成功排卵及受孕。Metformin 懷孕用藥分級為 B 級，確定懷孕後可以停藥或續用至第三個月；也可以在整個懷孕過程中繼續給予此藥，這樣可以降低流產率及減少妊娠糖尿病的發生。<sup>6</sup> Metformin 治療多囊性卵巢症候群的常用劑量為 500 mg，每天三次，常見副作用為腸胃不適，包括噁心、嘔吐、下痢、與腹脹等，但這些症狀通常在幾週後獲得改善；乳酸中毒則為較嚴重，但較少發生的副作用。另外，對於肌酸酐大於 1.5 mg/dL、肌酸酐清除率小於 60 % 的腎臟功能不良、鬱血性心衰竭 (Congestive heart failure, CHF) 及肝功能不良的患者，應儘量避免使用 metformin。<sup>10</sup>

### 肆、Metformin 用於多囊性卵巢症之實證醫學

2007 年曾有人研究 metformin 對於有多囊性卵巢症候群非肥胖患者，是否能有效降低高胰島素血症和高雄性素。42 個多囊性卵巢症候群患者，在進行實驗前先測得體內的腦下垂體黃體形成素、濾泡刺激素、泌乳素 (prolactin)、雌激素 (estradiol)、雄烯二酮 (androstenedione，是雄性素的前驅物)、胰島素等濃度。給予口服 metformin 500mg 一天兩次，六個月後體內的腦下垂體黃體形成素、雌激素、胰島素都有明顯的下降。<sup>9</sup>

在 2003 年也有人做過相關的研究，但不同的是，此項實驗找的族群是 15-18 歲患有多

囊性卵巢症候群之女性。受試者接受 metformin 一天 1700mg 的劑量 6 個月，然後追蹤 6 個月，共一年的時間。這些女性的月經原本週期是 45-60 天一次，BMI 介於 25.5-27 kg/m<sup>2</sup> 之間；經過 6 個月的 metformin 治療後，月經週期、排卵回覆正常，且所有女性的 BMI 值降至 21-24 kg/m<sup>2</sup> 之間，也可明顯的看到腦下垂體黃體形成素、雄性素、濾泡刺激素降低，且腦下垂體黃體形成素、雄性素、睪固酮 (testosterone)、游離睪固酮 (free testosterone) 都具有顯著差異 (表一)。<sup>10</sup>

表一、開始用 metformin 治療前和六個月後，各類激素在血液中濃度的改變

	Before metformin median (range)	6 months of treatment median (range)
LH (mIU/ml)	12.1 (7.5–16.2)	5.90 (3.8–9.6)
FSH (mIU/ml)	3.85 (2.1–5.6)	6.35 (4.8–8.2)
LH/FSH ratio	2.23 (5.2–0.9)	1.1 (0.9–1.7)
Androstenedione (pg/ml)	2865 (1950–3950)	2134 (1780–3150)
Testosterone (nmol/l)	3.57 (1.8–6.2)	2.92 (1.6–4.3)
Free testosterone (pg/ml)	4.02 (1.9–7.2)	2.87 (1.7–3.6)
SHBG* (nmol/l)	34.02 (25–48)	42.63 (48–81)
Free androgen index (FAI)	10.49 (9.1–11.6)	6.84 (4.58–8.52)
Estradiol (E2) (pg/ml)	60.88 (45–82)	88.63 (78–110)
Progesterone (pg/ml)	761 (640–940)	430 (340–520)

**\*Sex hormone-binding globulin (SHBG) concentrations showed a significant increase in these women**

## 伍、結論

多囊性卵巢症發生率占生育年齡女性的 5-10%，也就是說，正值生育年齡的婦女每 20 位即有 1 位罹患多囊性卵巢症，在目前的社會是一種常見疾病。多囊性卵巢症候群的發生，和生活型態有很大的關聯，現代女性飲食不均衡，甜食、精緻的澱粉類吃太多，加上運動量太少，很容易造成此症。因症狀多元，目前臨床上會依據病人需求予以治療，如屬月經不規則，治療選擇可用黃體素、調整生活作息；如計劃生育，則會給予排卵藥合併降胰島素抗性之降血糖藥物改善。如果藥物效果不佳，才會建議透過腹腔鏡手術，燒灼部分中、小型的卵巢濾泡，但手術燒灼小濾泡，只能維持半年至一年的臨床效果，且過度燒灼，可能會有卵巢衰竭的風險。除非不得已，治療多建議以藥物為優先，手術屬較後線治療的方式。此外，建議婦女術後若計劃生育，盡量於半年內懷孕。

## 柒、參考資料

1. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22:141-146.
2. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, et al. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 165-169.
3. Legro RS, Gnatuk CL, Kunesman AR, et al. Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *J Clin endocrinol Metab* 2005; 90:3236-3242.
4. 許維邦，蕭培靜，李佳容。多囊性卵巢症候群。基層醫學 2006; 21&1:16-22.
5. Nestler JE. Metformin for the Treatment of the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 2008; 358:47-54.
6. 姜禮盟。多囊性卵巢症候群與流產。北市醫學雜誌 2006; 3&4: 331-338.
7. Torpy JM, Lynn C, Glass RM. Polycystic ovary syndrome. *JAMA*. 2007; 297:554.
8. Lebinger TG. Metformin and polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007; 14:132-140.
9. Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, et al. Metformin administration is more effective when non-obese patients with polycystic ovary syndrome show both hyperandrogenism and hyperinsulinemia. *Gynecol Endocrinol*. 2007; 23(3):146-152.
10. De Leo VD, Musacchio MC, Morgante G, et al. Metformin treatment is effective in obese teenage girls with PCOS. *Hum Reprod*. 2006; 21(9):2252-2256.



## 藥物安全資訊

撰稿：張婉珍藥師；校稿：楊淑瑜組主任

### 壹、美國 FDA 宣佈 Darvon® (propoxyphene) 下架：有心毒性風險

FDA 宣布，含有 propoxyphene (普帕西芬) 成份的鴉片類止痛藥 Darvon®，在臨床使用的數據發現，即使在治療劑量下都有致心律不整的可能，因此宣布本藥必須下市。證據指出 Darvon® 可能會致嚴重的心傳導改變，延長 PR 間隔、增寬 QRS 複合波、延長 QT 間隔，進而導致嚴重的心律不整。<sup>1</sup>

臺灣目前未使用 Darvon®，但有 5 張含有 propoxyphene 成份的藥品許可證，被列為管制藥品，分別為「鹽酸普帕西芬 (Propoxypheni hydrochloridum®)」、「優良優痛複錠 (U-comphen®)」、「寶齡克疼錠 (Depain X®)」、「皇佳痛克惠錠 (Tong-well®)」及「生達達克痛錠 (Dacoton®)」。本院使用品項為 Depain X®。

衛生署曾於 98 年 7 月 1 日發布新聞稿，提醒醫療人員應注意含該成分藥品過量使用之風險，切勿超過仿單記載之治療劑量，並小心監控病人之心臟相關不良反應。食品藥物管理局表示，我國對於 propoxyphene 成分藥品之管理相對於國外已較為嚴格，為確保病人用藥安全，食品藥物管理局將收集國內、外相關臨床使用及安全評估資料後，儘速提藥物安全評估委員會，進行藥品安全再評估作業。<sup>2</sup>

### 貳、參考資料

1. Food and Drug Administration. MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. Safety Information. Propoxyphene: Withdrawal - Risk of Cardiac Toxicity. Available at <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm234389.htm>. Accessed November, 2010.
2. 行政院衛生署藥物資訊網。最新消息 2010/11/20。食品藥物管理局說明含 propoxyphene 成分藥品之用藥安全資訊。Available at [http://drug.doh.gov.tw/news\\_cnt.php?type=pro&id=1036](http://drug.doh.gov.tw/news_cnt.php?type=pro&id=1036). Accessed November, 2010.