

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：楊 俊 佑
總編輯：葉 鳳 英
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

藥物介紹：Mesalazine

楊傑銘¹、林奴娟

前言

潰瘍性結腸炎(ulcerative colitis)是一種發炎性腸道疾病(inflammatory bowel disease)，其病徵為結腸的黏膜層(mucosal layer)不斷反覆發炎。發炎部位通常包含直腸，並向乙狀結腸部位蔓延，形成一個連續型的結腸部位病變。潰瘍性結腸炎的病因學尚未明瞭，推論可能的病因包含：自體免疫系統功能過盛、家族基因遺傳、細菌病毒引起感染、飲食習慣、情緒壓力等。臨床上會以病人的腹瀉次數、血便次數、以及結腸鏡檢查的結果作為診斷依據。輕-中度潰瘍性結腸炎的首選用藥為 mesalazine，並依據病人發炎部位選擇使用口服或局部給藥的劑型；若病情沒有緩解，會再加上類固醇進行治療。第二線用藥為 azathioprine、6-mercaptopurine，第三線用藥則會選擇使用 infliximab、cyclosporine；若都無法緩解症狀，則應考慮結腸切除手術。以下介紹本院治療潰瘍性結腸炎的藥品 mesalazine (Mezavant[®] XL)。

機轉與適應症

Mesalazine 屬 5-aminosalicylic acid

(5-ASA) 類抗發炎藥物，藥物機轉尚未明瞭，可能包含調節病人腸道發炎反應、抑制前列腺素製造及 NFκB 的活化，以及促進 PPAR- γ 受體作用而減少發炎現象。健保給付規定中限定「潰瘍性結腸炎、庫隆氏症」病例使用。(本院同類藥品比較表詳見表一)

劑型介紹

Mezavant[®] XL 劑型使用多層基質系統(multi-matrix system)的設計，藥物的最外層為腸溶膜衣，可避免藥物經由胃酸破壞，直到腸道內 pH > 7 時才溶解；第二層為親水層，可以與腸液充分混和，形成膠狀液體，之後再分散成更小的膠狀體，附著在發炎的結腸部位；第三層為兩性基質層，親脂基質可以延長有效成分的釋放，使藥效達 24 小時。因為此藥物有腸溶膜衣的劑型設計，所以須整粒吞服才有效果，不可咬碎，也不可剝半或磨粉使用。

劑量與用法

1. 若為緩解輕-中度潰瘍性結腸炎病症，建議劑量為一天一次，一次 2.4 g ~ 4.8 g (即 2~4 錠)。若病人使用較小劑量的 mesalazine 無法緩解症狀，可以考慮使用最高劑量一天 4.8 g。
2. 病情已緩解者，可使用維持劑量一天一次，一次 2.4 g (2 錠)。

¹ 大仁科技大學藥學系實習生

表一、本院 mesalazine 藥品比較表

學名	Mesalazine			
商品名	Mezavant XL	Pentasa PR	Colasa	Asacol
規格含量	1200 mg/tab	500 mg/tab	20 mg/mL，100 mL/btl	500 mg/supp
給藥途徑	口服	口服	浣腸	栓劑
適應症	潰瘍性結腸炎			
建議劑量	一天一次， 一次 2~4 顆	一天 4~8 顆， 分次給予	睡前使用， 一次 1~2 瓶	一天 2~3 次， 一次 1~2 顆
副作用	皮疹、腹痛、腹瀉、嘔吐、噁心、頭痛			
孕婦分級	B			
禁忌/備註	治療前與治療期間須評估病人腎功能			
健保價	34.2 元	10.4 元	192 元	25.6 元
特點	長效腸溶 膜衣錠	延長釋放， 可剝半/泡水	治療直腸近端潰瘍 效果較佳	

特殊族群劑量調整

1. 兒童：因缺乏安全性與有效性資料，故 18 歲以下不建議使用。
2. 腎臟功能不佳： $\text{Clcr} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 為使用禁忌。
3. 肝臟功能不佳：嚴重肝受損為使用禁忌。

藥物動力學

在服用 Mezavant[®] XL 一天一次、一次 2.4g 或 4.8g 共 14 天的健康受試者體內觀察到，口服的生體可用率約為 21-22%，血漿蛋白的結合率約 43%。主要經由肝臟及腸道黏膜細胞上 N-乙醯基轉移酶 (N-acetyltransferase) 的代謝，形成沒有活性的主要代謝物「5-乙醯氨基水楊酸 (N-acetyl-5-aminosalicylic acid)」。

藥物主要經由尿液排除，服藥 24 小時後，約有 2-4% 原型藥排出，13-17% 代謝產物排出。

藥物交互作用

Mesalazine 可能與部份藥物產生交互作用，說明如下：

1. 非類固醇抗發炎藥物 (NSAIDs)：可能會增加 5-ASA 類藥物代謝物的腎臟毒性。
2. 硫嘌呤衍生物 (thiopurine analogs)：5-ASA 類藥物可能會降低 6-mercaptopurine 及 azathioprine 代謝，使濃度上升。
3. 肝素、低分子肝素 (heparin、LMWH)：5-ASA 類藥物可能會增加肝素類藥物的毒性作用，而增加病患出血危險性。
4. 制酸劑、 H_2 受體拮抗劑、氫離子幫浦抑制劑：這些藥物服用後增加病患體內胃腸道的 pH 值，可能會使 Mezavant[®] XL 藥物提早釋放，而無法在結腸發炎部位達到有效的藥物濃度。臨床使用上建議降低這些類別藥物的使用劑量，或是間隔時間服用以避免交互作用之產生。

5. 水痘疫苗(Varicella virus vaccine)：5-ASA 類藥物可能會增強水痘疫苗的不良反應或是毒性作用。使用於已經有水痘感染的兒童可能會引起雷氏症候群(Reye's syndrome)。

不良反應

常見的副作用(1~10%)有：頭痛、高血壓、腹脹、腹痛、腹瀉、消化不良、噁心嘔吐、肝功能檢查(ALT、AST、膽紅素)異常、搔癢、皮疹、關節痛、肌肉痛及背痛。

注意事項

1. 腎臟毒性：Mesalazine 藥物有腎臟毒性，腎臟功能不佳的病患可能會引起間質性腎炎或腎衰竭。因此患者服用前與治療期間應監測腎臟功能。
2. 肝臟毒性：曾經有肝病患者服用 mesalazine 藥物後引起肝衰竭的案例，因此建議肝病患者服用應監測肝臟功能。
3. 藥物引起急性不耐症候群(acute tolerance syndrome)：有極少數的患者使用 mesalazine 或是 sulfasalazine 藥物會有藥物急性不耐症候群的現象，不過此症狀與病人原先潰瘍性結腸炎的症狀類似，難以分辨；可能的症狀包括腹部絞痛，急性腹痛和便血。若是服藥後，上述症狀惡化，應立即停藥並回診告知醫師。
4. 藥物過敏：若病人之前使用 sulfasalazine 藥物有藥物過敏的情形發生，則服用 mesalazine 可能也會引起藥物過敏反應。若服藥後有皮疹的現象發生，應立即停藥並告知醫生。
5. 上消化道狹窄問題：若病患的幽門部位或上腸胃道有狹窄或阻塞問題，可能會延長藥物在胃內的滯留時間，而影響藥物在結腸的釋放。

6. 干擾檢驗數值：服用 mesalazine 可能會影響去甲變腎上腺素(normetanephrine)的檢測，造成假性升高，影響嗜鉻細胞瘤之評估。

臨床試驗

一項 Phase III 的隨機、雙盲、雙模擬的試驗中，測試族群為 341 位輕-中度潰瘍性結腸炎患者，實驗療程為期 8 週。將受試者分為四組，分別服用為安慰劑、Mezavant[®] XL 2400 mg QD、Mezavant[®] XL 4800 mg QD、Asacol[®] 800 mg TID。主要終點為臨床症狀緩解率以及腸內鏡檢查潰瘍緩解程度。

試驗結果顯示：服用 Mezavant[®] XL 2400 mg QD、4800 mg QD 的兩個組別，臨床症狀緩解率較另外兩組高，分別為 41.7%、41.2%，安慰劑以及 Asacol[®] 組則為 22.1%、33.7%。而腸內鏡檢查內部潰瘍緩解情形，Mezavant[®] XL 2400 mg QD、4800 mg QD 兩組分別為 69.0%、77.6%，而安慰劑及 Asacol[®] 組則為 46.5%、61.6%。

由試驗結果可以得知，Mezavant[®] XL 與安慰劑相比，無論是臨床症狀或是腸內鏡檢查緩解程度都有將近 20% 的差異 ($P < 0.007$)，而與同成分不同劑型的 Asacol[®] 相比，也有近 10% 的差異。而服用不同劑量的 Mezavant[®] XL 在臨床緩解的程度上是差不多的，不過高劑量的腸內鏡檢查潰瘍緩解情形有較高緩解率。

結論

Mesalazine 藥物的適應症為治療輕-中度潰瘍性結腸炎，可以降低病人腸道的發炎反應。Mezavant[®] XL 錠劑使用多重基質系統，能使藥物在大腸中達到有效的藥物濃度。一天只要服用一次，相較其他口服錠劑有較好的服藥依從性。潰瘍性結腸炎雖然不

易痊癒，不過藥物的治療有助於緩解病人腸道急性發炎的狀態，幫助病人維持生活品質。當病情處於緩解期的時候，也應繼續服用藥物的最小維持劑量，避免加重發炎情形。

參考文獻

1. Medscape.
2. UpToDate.
3. 藥品仿單：Mezavant XL、Asacol、Pentasa PR、Colasa。
4. Kamm MA et al. Once-Daily, High-Concentration MMX Mesalamine in Active Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2007;132:66-75.