

高雄
榮總

藥訊

藥劑部出版

中華民國 80 年 10 月 創刊

中華民國 92 年 五月

本期要目：

- ★ 新藥介紹—0.1% Tazarotene gel ; Desmopressin 0.1mg/ tab
- ★ 每期專欄---藥物引起的維生素缺乏(上)
- ★ 醫藥文獻摘要選粹

藥物諮詢信箱

A. Fenofibrate 每日的最大劑量為何？與 Gemfibrozil 有何異同，在服用時以飯前或飯後為佳？禁忌症有那些？

答：Fenofibrate 與 Gemfibrozil 均屬 fibric acid 類降血脂藥物，但 Fenofibrate 本身屬於 pro-drug，於體內可經 esterases 迅速水解成活性代謝物 fenofibric acid；fenofibric acid 可增加 lipoprotein lipase 活性約 33-37%。Lipoprotein lipase 可脂化乳糜細胞中的三酸甘油脂及代謝 VLDL，因此可降低血中三酸甘油脂值約 30-60%；同時可增加 HDL 值約 10-23%。Fenofibric acid 可影響 LDL 值及干擾膽固醇的合成，因此可降低血中膽固醇值約 20-25%。與 statin 類併用引起肌病變及橫紋肌溶解的機率較小。因它不像 Gemfibrozil 完全在肝臟代謝，容易與 statin 類競爭在肝臟的代謝，增加 statin 類的血中濃度。

Micronised fenofibrate 是 fenofibrate 的新劑型，主要可增進 fenofibrate 的吸收，降低每日投予的劑量。每日的最大劑量 200mg (1 cap)，食物可增加吸收，故以飯後服用為佳。排除半衰期為 20-22 小時，故可每日服用一次。而 Gemfibrozil 則必需每日兩次，早餐前及晚飯前服用為佳。

禁忌症有膽囊疾病、嚴重肝或腎功能障礙。

(曾淑鈺總藥師)

新藥介紹

Tazarotene 0.1% gel 30gm

曾淑鈺總藥師

【藥理作用】

Tazarotene 是一合成的 acetylenic retinoid，即 retinoid 的前身藥，外用可治療乾癬及頑強性面皰，經皮吸收後，可很快轉變為活性代謝物 tazarotenic acid。它可調節上皮組織的分化與增生，並存有部分抗發炎及免疫調節功用。tazarotenic acid 可選擇性與 RAR(retinoic acid receptor) - beta and gamma 結合，外用可降低全身性副作用。本院目前有口服 Acitretin (Neo-tigason)25mg，及 0.005% calcipotriol Oint (vitamine D 衍生物)均可用於治療乾癬，但並沒有外用維他命 A 酸類製劑用於治療乾癬，只有 adapalene 0.1% 雖屬於外用維他命 A 酸類製劑，但只用於治療尋常性痤瘡。

美國 FDA 1997 年核准用於乾癬及面皰。本品應為乾癬病患另一可選擇的藥品。

【藥物動力學】

劑量及藥物動力學：

每天一次於夜間塗抹，每次用量不超過 20% 體表面積，

onset：一週，生體可用率：2-3%，tazarotenic acid 在肝臟代謝為活性未知的 sulfoxide 及 sulfone 代謝物，再由膽汁排除。tazarotenic acid 的排除半衰期只有 1-2 小時，遠比 acitretin 的 50 小時來得短。

停藥後療效可持續 12 週，適合與類固醇、光照治療法併用。

【副作用】包括皮膚脫屑、燒灼感、針刺感、紅斑、搔癢、皮膚乾燥等，少數有色素沉積現象。

懷孕或欲懷孕之婦女禁用。使用本品後避免暴曬在陽光下，必要時得塗抹防晒劑或添加衣物遮蔽。

【健保給付】

1. 限乾癬病患使用。

2. 使用量以每星期不超過 1 支為原則。若病情需要，使用量每星期超過 1 支者，應於病歷詳細記載理由。

健保給付價：693 元/ 30gram/ tube

【商品名】TAZORAC

【本院規定】限皮膚科使用

一、藥理作用

本品的化學結構 1-desamine-8-D-arginine vasopressin，是天然賀爾蒙 arginine vasopressin 的同功異質體，經兩處化學改變，即第 1 位置的 hemicystein 經脫氨基作用，並將第 8 位置的 L-arginine 改成 D-arginine，此種改變明顯增加抗利尿作用，而幾乎不對平滑肌作用，故可避免不需要的血管加壓素 (vasopressor) 副作用。由於較不受酵素的分解，延長了藥品作用時間。美國 FDA 核准用於中樞性尿崩症、成人及小孩的遺尿症。此外，因它可增加血中第八因子濃度，刺激 prostaglandin I₂ 及 plasminogen 的活化釋出，故 FDA 亦核准鼻用及針劑可用於血友病 A 型病患。本院目前有鼻用劑型(0.1mg/ml；2.5ml/bot)，限專案申請使用。對於某些頭部外傷手術患者、過敏性鼻炎、鼻充血、無法經鼻腔吸入吸收的患者，口服是另一可選擇的方法，錠劑可磨粉適合幼兒使用，限用於 7 歲以上之夜尿患者。

二、與 DDAVP nasal spray 比較如下：

	Desmopressin 0.1mg/tab 商品名：Minirin	Desmopressin nasal spray 0.1mg/ml
劑量	原發性夜尿症：臨床試驗初劑量：第 1 週 0.2 mg HS； 若反應不好，第 2 週 0.3 mg HS； 若反應不好，第 3 週 0.4 mg HS； 最大到 0.4 mg/day，觀察 10 週。 中樞性尿崩症：0.1mg TID	原發性夜尿症：> 6 歲初劑量：20 mcg(0.2ml) QN；最大到 40 mcg。 中樞性尿崩症：成人：0.1-0.4ml QN；3 個月-12 歲：0.05-0.3ml QN
健保給付價	50 元/0.1mg/tab	2149 元/bot；86 元/10mcg/0.1ml
藥物動力學	生體可用率最差，只有經鼻吸收的 5%，只有針劑的 0.16%； onset：1 小時，peak response：4-7 小時，duration：6-12 小時，半衰期約 1.5-2.5 小時。	以 1.5mg/ml 吸入的生體可用率約 3.3%-4.1%，吸入後約 40-45 分鐘可到達血中最高濃度，半衰期約 3.3-3.5 小時。
儲存	室溫<25℃及乾燥，或冷藏	冰箱冷藏
使用規定	限小兒科及小兒外科使用	限專案申請使用。健保無特殊規定。
副作用	頭痛、噁心，過量時會增加水份滯留、低鈉血症、痙攣等。	
交互作用	三環抗憂鬱藥、chlorpromazine、carbamazepine、indomethacin 會增加抗利尿作用，而增加水滯留的危險性。	

【前言】

維生素是維持人體細胞功能正常運作不可或缺的要素，如維生素 K 是構成凝血酶原所必須的物質；維生素 B6 為一種輔酶，可幫助氨基酸之合成與分解；而缺乏葉酸，則可能導致巨球性貧血(見表一)。一個飲食正常的人較不須擔心維生素的不足，而有些族群可能因為須求較高或因攝取不足容易導致維生素缺乏，如嬰兒、青春期青少年、老人、懷孕或授乳婦女、每日攝取少於 1200 大卡的減肥者或煙酒過量攝取者。然而隨著近五十年來藥物迅速的被大量使用，結果發現藥物引起之營養素(如維生素或礦物質)缺乏亦是不容忽視的課題。因此，本文將針對藥物引起之維生素缺乏作進一步探討。

<表一> 維生素之功用

脂溶性維生素	功 用
維生素 A	1. 使眼睛適應光線之變化，維持在黑暗光線下的正常視力 2. 保護表皮、黏膜使細菌不易侵害（增加抵抗傳染病的能力） 3. 促進牙齒和骨骼的正常生長
維生素 D	1. 協助鈣、磷的吸收與運用 2. 幫助骨骼和牙齒的正常發育 3. 神經、肌肉正常生理上所必須
維生素 E	1. 減少維生素 A 及多元不飽和脂肪酸的氧化，控制細胞氧化 2. 維持動物生殖機能
維生素 K	構成凝血酶元所必需的一種物質，可促進血液在傷口凝固，以免流血不止。
水溶性維生素	
維生素 B1	1. 增加食慾 2. 促進胃腸蠕動及消化液的分泌 3. 預防及治療腳氣病神經炎 4. 促進動物生長 5. 能量代謝的重要輔酶
維生素 B2	1. 輔助細胞的氧化還原作用 2. 防治眼血管充血及嘴角裂痛
維生素 B6	1. 為一種輔酶，幫助胺基酸之合成與分解。 2. 幫助色胺酸變成菸鹼酸
維生素 B12	1. 促進核酸之合成 2. 對醣類和脂肪代謝有重要功用，並影響血液中麩基胺硫的濃度 3. 治療惡性貧血及惡性貧血神經系統的病症
菸鹼酸	1. 構成醣類分解過程中二種輔酶的主要成分，此輔酶主要作用為氫離子轉移 2. 使皮膚健康，也有益於神經系統的健康
葉酸	1. 幫助血液的形成，可防治惡性貧血症 2. 促成核酸及核蛋白合成

- 維生素 C**
1. 細胞間質的主要構成物質，使細胞間保持良好狀況
 2. 加速傷口之癒合
 3. 增加對傳染病的抵抗力

資料來源：行政院農業委員會及台灣省政府農林廳：食物與營養

【藥物與維生素交互作用之機轉】

藥物與維生素產生交互作用之機轉可能是因直接或間接的原因而造成影響，直接的原因包括：藥物改變維生素的吸收、代謝或排除；間接的原因包括：藥物改變食慾或味覺、腸胃道菌叢或胃排空速率而造成維生素缺乏。其中最主要造成交互作用的原因是發生在干擾維生素的吸收：如 mineral oil、cholestyramine、antacids、neomycin & methotrexate 等會改變腸道環境或黏膜層而造成維生素吸收降低；sulfasalazine 抑制消化酶而降低葉酸吸收；anticholinergics 會改變腸胃道蠕動而影響維生素吸收等。表二列出文獻中曾被報告造成交互作用之藥物與維生素及其相關機轉。

<表二> 藥物與維生素交互作用之機轉

維生素	造成維生素缺乏之藥物	作用機轉
維生素 B1 (thiamine)	alcoholics	攝取量降低、腸胃吸收不良或代謝旺盛
	diuretics	尿液流失增加
	doxifluridine, fluorouracil	加速 thiamine 代謝
維生素 B2 (riboflavine)	alcoholics (incidence: 69%)	攝取量降低、腸胃吸收不良或代謝旺盛
	chlorpromazine, imipramine, amitriptyline, doxorubicin	CPZ, imipramine, amitriptyline：干擾腸道吸收、增加排除。Doxorubicin 抑制活性代謝物形成。
	口服避孕藥	維生素須求增加
維生素 B6 (pyridoxine)	isoniazid	維生素 B6 拮抗劑
	hydralazine, phenelzine, D-penicillamine, dopamine, theophylline	加速代謝、排除。
	alcoholics(incidence: 25%)	抑制維生素 B6 活性化
	口服避孕藥	維生素 B6 利用減低
維生素 B12 (Cyanocobamin)	colchicine	改變迴腸黏膜層而影響吸收
	cholestyramine, neomycin	與內因子結合，干擾其與維生素 B12 形成複合物而減少維生素 B12 吸收
	sod. aminosalicilate	抑制腸道依賴葉酸的酶而影響吸收
	metformin, phenformin, trifluoperazine, methyl dopa, allopurinol	抑制維生素 B12 吸收
	口服避孕藥, methotrexate	干擾吸收、代謝。

	高劑量維生素 C	破壞非食物中之 cobalamin
	cimetidine, ranitidine, omeprazole	抑制胃酸進而抑制內因子分泌而降低維生素 B12 吸收
	alcoholics(incidence: 50%)	干擾內因子與維生素 B12 形成複合物而減少維生素 B12 吸收
菸鹼酸 (nicotinic acid)	isoniazid, cycloserine	拮抗維生素 B6 進而抑制 tryptophan 合成
	sod. valproate, gliobenclamide, 5-fluorouracil, morazone abuse	確實機轉不明
	alcoholics	降低攝取量、腸胃吸收不良
葉酸 (folic acid)	methotrexate, triamterene	與 dihydrofolate 還原酶結合致葉酸合成減少
	維生素 B12 或 B6 缺乏	抑制 methylfolate 去甲基化致葉酸合成減少
	sulfasalazine, methyldopa, pyrimethamine, allopurinol, cholestyramine, cycloserine	sulfasalazine 抑制消化酶而降低葉酸吸收
	phenytoin, phenobarbital, primidone, carbamazepine	改變腸道 pH 值，減少吸收增加代謝
	口服避孕藥,	抑制腸道結合酶而減少吸收，增加排除
	alcoholics	攝取量降低、腸胃吸收不良或肝臟受損致身體貯存降低
	IV nutrition	氨基酸 methionine 會降低葉酸
Iron therapy	紅血球生成增致葉酸須求增加	
維生素 C (ascorbic acid)	alcoholics	攝取量低及營養不良
	口服避孕藥,	減少吸收，增加氧化及排除
	corticosteroid, indomethacin, cholestyramine, tetracycline	減少吸收、抑制合成或拮抗作用
	smokers	葉酸須求增加
維生素 A (retinol)	cholestyramine, neomycin, allopurinol	減少吸收
	methyltestosterone, anticonvulsants	anticonvulsants：影響代謝
維生素 D	anticonvulsants	加速排除
	rifampicin	加速維生素 D 及其代謝物之排除
	corticosteroid	維生素 D 須求增加
	bromocriptine	確實機轉不明

醫藥文獻新知摘要選粹

本專欄選自藥劑部及圖書館當期或近期的期刊資料，每期摘要據有臨床啟發性之文章，或藥理治療新知等。供醫藥同仁參考，希望有興趣者，多多利用這些期刊。

中文標題: Fenofibrate 加強 warfarin 的作用

英文標題: Fenofibrate potentiates warfarin effects

原文出處: The Annals of Pharmacotherapy 2003; 37(2): 212-215

摘要內容:

本文描述兩位病例，長期使用 warfarin 治療，病情控制穩定。一位 71 歲女性，患有糖尿病、心房顫動、甲狀腺功能低下、鬱血性心衰竭，服用 carvedilol、lisinopril、metformin、lansoprazole、digoxin、T4、furosemide and warfarin，INR 維持在 2.1，後因膽固醇 443，於是加入 fenofibrate 200mg/day，兩星期後，INR 上升至 6.7，於是停用 warfarin，4 天後 INR 降至 1.3。再使用 warfarin，隔週 INR 又升至 7.5，warfarin 減量至 21mg/week，兩週後，INR 仍在 8.0，warfarin 再減量至 14mg/week，INR 才回復至 2-3 之間。另一位 80 歲女性，患有憂鬱症、心房顫動、甲狀腺功能低下、高血壓、骨關節炎，服用 sertraline、furosemide、T4、nifedipine、gabapentin、metoprolol and warfarin。INR 維持在 2.3，後因膽固醇 308，於是加入 fenofibrate 160mg/day，三星期後，INR 上升至 4.6，warfarin 減量至 13mg/week，INR 才回復至 2-3 之間。

Fenofibrate 是一前身藥，必須水解代謝為活性代謝物，二者都是肝酵素抑制劑，使得 warfarin 代謝減少，藥效增強。Fenofibrate 加強 warfarin 的作用早在 1979 年代已有文獻報告，二者併用時需監測 INR 值，並可能隨時調降 warfarin 的劑量。（曾淑鈺總藥師）

中文標題: HMG-CoA 還原酶抑制劑用於骨質疏鬆的可能性

英文標題: Potential Use of HMG-CoA Reductase Inhibitors for Osteoporosis

原文出處: The Annals of Pharmacotherapy 2002; 36: 671-8

摘要內容:

骨質疏鬆是一個全身性的疾病，其特徵為骨質漸漸減少至危害到骨骼，造成骨頭脆弱及增加髖部、脊椎和腕部的骨折。一般產生骨質疏鬆的危險因子有：性腺機能不足、甲狀腺功能障礙、BMI 低 ($< 19\text{kg/m}^2$)、抽煙、酒精攝取量大、長期使用類固醇 ($> 7.5\text{mg prednisolone} \times > 6$ 個月)、不活動及罹患傾向骨質變少及神經肌肉異常的疾病。其他如：種族、性別、年齡、陽光的曝曬、藥物等因素亦會影響骨質疏鬆的發生。本文將骨質疏鬆分成三型：

分類	名稱	流行率	病因
I	原發型	影響婦女停經的前 15-20 年	Estrogen 缺乏、增加蝕骨作用而未增加骨的形成
II	老年型	> 70 歲的婦女或男性	降低骨的形成、Vit D 缺乏、鈣吸收減少、增加副甲狀腺素濃度、增加蝕骨作用
III	次發型	不論年齡，婦女或男性的發生率相當	藥物或疾病引起(如: 類固醇及化療藥物、甲狀腺機能亢奮)

目前 FDA 核准許多藥物用於預防及治療骨質疏鬆，包括: Vit D、鈣補充劑、女性荷爾蒙補充劑、Bisphosphonates、抗蝕骨劑(calcitonin)及選擇性女性荷爾蒙受體調節劑(raloxifene)。本篇收集 Medline (1966 年至 2001 年 3 月)的相關文獻作評估，文獻顯示: HMG-CoA 還原 抑制劑 (statins)，對於骨質疏鬆患者可能有所幫助，其作用機轉類似 aminobisphosphonates，可抑制膽固醇的前趨物 mevalonate 及某些調節蝕骨活性的重要物質的合成，故 statins 能增加骨的形成，有些研究甚至認為可降低骨折的發生，但亦有文獻認為不會降低骨折的發生。結論: statins 用於治療骨質疏鬆的資料仍然有限，尚待更完善的研究來證實其角色，因此臨床醫師仍應優先選用 FDA 核准的藥物，並合併 Vit D 及鈣補充劑來預防及治療骨質疏鬆。

(曾碧萊總藥師)

中文標題: Aspirin 用於預防糖尿病患者心血管疾病危險性的劑量

英文標題: Aspirin Dose for Prevention of Cardiovascular Disease in Diabetes

原文出處: The Annals of Pharmacotherapy 2003; 37: 116-21

摘要內容:

糖尿病患者因心血管併發症死亡的危險性要比非糖尿病患者高出 2-4 倍。UKPDS 6 (United Kingdom Prospective Diabetes Study)研究報告顯示: 新被診斷出罹患糖尿病的患者中，其合併併發症的比率為高血壓 35%、心電圖異常 18%、先前曾有心肌梗塞、中風或間歇性跛行 1-3%；且在無心肌梗塞的糖尿病患者，其罹患心臟疾病的機會與曾有心肌梗塞的非糖尿病患者是相同的。

文獻分析顯示: 不論年齡、性別或是否曾罹患糖尿病或高血壓，使用抗血小板製劑約可降低 25%心血管事件的發生率。抗血小板凝集劑 aspirin 能不可逆的抑制 cyclooxygenase，進而抑制 thromboxane A2 (TXA2-強力的血小板促凝劑及血管收縮劑)的合成，而此作用與 aspirin 投予的劑量相關;在低劑量(< 100mg/天)下可於 7-10 天內完全抑制血小板的 TXA2，而劑量超過 300mg/天時則能更迅速的抑制 TXA2 生成，同時尚可降低 thrombin 的形成及增加 plasminogen 的活化。因此本篇收集 Medline (1990 年至 2002 年 2 月)的相關文獻評估使用 aspirin 來預防糖尿病患者的心血管疾病，是否真有特別的劑量? 文獻評估顯示: 在高危險群(年齡 > 30、有冠心病家族史、抽煙、高血壓、肥胖或高血脂)的病患，低劑量或高劑量的 aspirin 均可有效降低產生心血管疾病的危險性;因受限於臨床研究的某些條件(糖尿病患者人數太少、劑量未作直接的比較)，故仍無法確立一個特別的 aspirin 劑量。

由於糖尿病患者有較高的心臟疾病盛行率合併體內凝血障礙(內因性凝血系統活化、血小板凝集增加)，本篇仍依美國糖尿病協會目前的建議: 每日使用 aspirin 81-325mg 來作預防。

(曾碧萊總藥師)