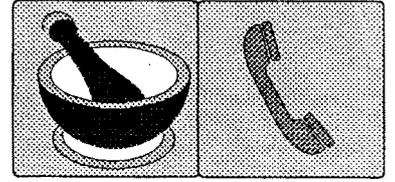


台中榮總藥訊

VGHTC Drug Bulletin



發行人：邵克勇 總編輯：陳本源
編輯：邱正己、鄭鴻基、吳培基、李興深、吳明芬、黃文龍、劉嫻媚、劉婉香、鄭珮文
地址：台中市中港路三段 160 號 藥劑部 毒藥物諮詢中心
網址：<http://www3.vghtc.gov.tw:8082/pharmacy/pharmacy1.htm>
電子信箱：phar@vghtc.gov.tw
創刊日期：八十三年一月二十日

(04)23592539

第二期



超級比一比

Meloxicam, Celecoxib, Rofecoxib

副作用與治療效果之比較

趙純敏 藥師

Meloxicam, Celecoxib 及 Rofecoxib 是 NSAIDs 具抗發炎、鎮痛及退熱作用。

NSAIDs 是藉著抑制 Cyclooxygenase (cox) 來抑制 Arachidonic acid 產生 Prostaglandin (PG) 而發生作用的。COX 首先在羊的精液中被發現，至今科學家發現 COX 至少有兩種同質體 (Isoform)，即 COX-1 與 COX-2，兩者分子量相近但在 523 位置上氨基酸分別為 isoleucine 及 valine。COX-1 為基本態的 (Constitutive enzyme)，存在於很多組織中 (胃、腎臟及血小板等)，COX-1 所負責製造的 PG 具有胃壁的保護、止血、腎血流的維持、胃液的分泌、Insulin 的分泌等稱 (Housekeeping function)，遇 Hormone or 生長激素刺激時可增 2-4 倍又稱合成酵素。而 COX-2 為誘導態的 (Inducible enzyme)，在正常狀況下並不存在 (幾乎測不到)，但是如果遇到發炎等疾病，則會被誘導產生。(可每使 COX-2 大量生成 20-80 倍) 又稱誘導型消酵。

非專一性的 COX 抑制之 NSAIDs 其副作用會比專一性的 COX-2 抑制作用 NSAIDs 來得多。因此臨床上選擇 NSAIDs 藥物，以考慮一些危險因子的病患 (如胃腸道潰瘍，出血與腎功能不良者) 偏向選擇性 COX-2 抑制作用之 NSAIDs。

COX-II 抑制劑療效的比較

COX-II 抑制劑的安全性較優於傳統的 NSAIDs，但對止痛的效果僅似於傳統 NSAIDs，並沒有特別優越，Meloxicam 與 Coxib 類療效的比較目前臨床上並沒有相關的研究報告。

Rofecoxib VS Celecoxib

1. 急性疼痛 Acute Pain

Rofecoxib 能緩解牙科手術與骨科手術後之疼痛，與 Celecoxib 相較，其提供早的、較好且較持久的止痛效果。但與 Ibuprofen 相較，止痛效果則相當。

2. 骨關節炎 Osteoarthritis

對於患有膝部的骨關節炎病人，Rofecoxib 25mg/day 即能提供與 Celecoxib 200mg / day 所給予的最低療效。

COX-II 抑制劑副作用的比較

1. Meloxicam

約有 32% 的患者服藥後，有胃腸不適的症狀，至於潰瘍，穿孔，出血等併發症發生率為 0.2% 或更少。與 Piroxicam、Diclofenac、Naproxen 相比，Meloxicam 有較好的耐受性。

2. Celecoxib

(1). 在一項 12 週、1149 位風濕性關節炎病患的 placebo-controlled 臨床實驗，在胃腸影響的部份，與服用 Naproxen 500MG BID 組比較，Celecoxib 不同的劑量(100mg、200mg、400mg BID)，其發生率分別為 6%、4%、6%，遠低於 Naproxen 組的 26%，而與安慰組的 4% 相近。

(2). 然而在 CLASS(Long-Term Arthritis Safety Study) 研究中，研究結果顯示 Celecoxib 較 Diclofenac 及 Ibuprofen 呈現出較低胃腸道方面的副作用。Celecoxib 對於未一起併用 Aspirin 的病患產生較低的腸胃道毒性。但由於結果顯示有一起合併使用 Aspirin 及 Celecoxib 的病患所產生的腸胃道毒性幾乎是差不多。臨床上，患有關節炎的老年病患通常需要服用 Aspirin 做為心臟保護藥物，所以 Celecoxib 與 Aspirin 併用後，Celecoxib 可降低腸胃道副作用的優勢似乎已不存在，是整個研究結果

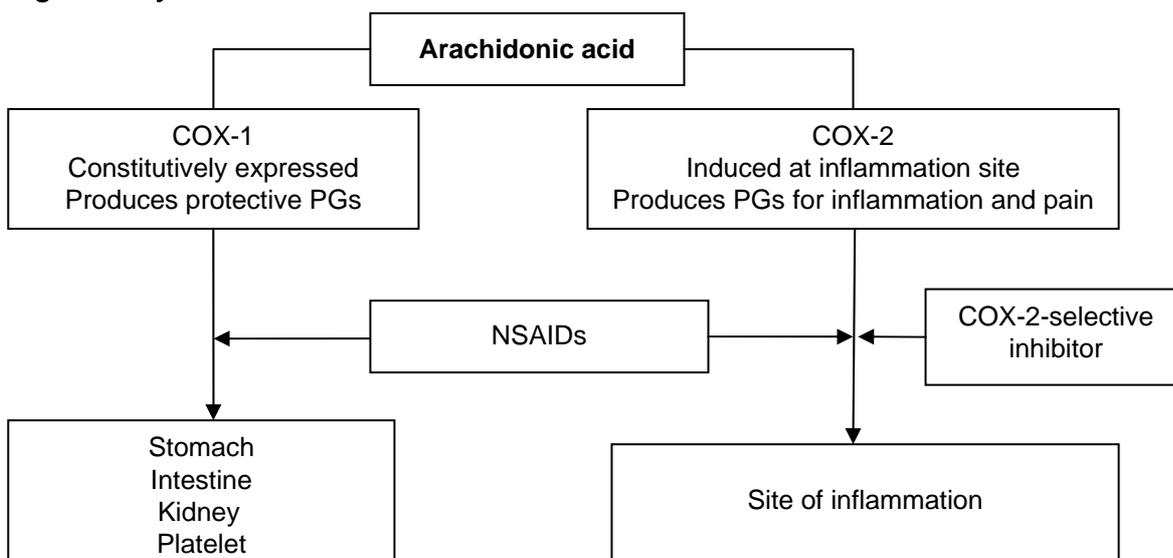
最具爭議性的地方。總而言之，Celecoxib 的使用還是較一般傳統 NSAIDs 較不具腸胃道毒性、肝臟、及腎臟等毒性。在此研究試驗中，不論病患是否有併用 Aspirin，所有病患發生心臟血管事件的機率（如：栓塞、心率不整、或鬱血性心臟衰竭）在 Celecoxib 治療組與其它 NSAIDs 治療組是大約相同的。

(3). 另外 Celecoxib 結構具 benzensulfonamide，與 sulfonamide antibacterial agent (e.g. sulfamethoxazole) 產生 cross reaction，所以禁忌使用於對 sulfonamide 或 NSAIDs 有過敏反應之病人。而 Meloxicam 和 Rofecoxib 則較沒有此問題。

3. Rofecoxib

在 VIGOR 試驗中，共有 8076 患有風濕性關節炎病人，選擇 Naproxen 作為對照組。研究結果顯示 Rofecoxib 及 Naproxen 兩者皆有效於風濕性關節炎的治療。Rofecoxib 產生的胃腸道副作用比 Naproxen 低了約 54-65%。平均的追蹤時間約 9 個月。使用 Rofecoxib 相較於 Naproxen 所產生的腸胃道不適較低 (P < 0.05)。使用 Rofecoxib 治療的組別較 Naproxen 治療組有較高的心肌梗塞發生率 Rofecoxib 0.5% (22 位病患因此死亡) 相對於 Naproxen 0.1% (15 位死亡)。然而，其它病患因中風或心臟病死亡的發生率兩組皆相似。Rofecoxib 造成較高的心肌梗塞現象至今無法得到充分及合理的解釋，但有人推測可能是因為 Rofecoxib 具選擇性抑制 COX-2 而喪失了一般傳統 NSAIDs 具有抗血小板功能的效果，或這只是個巧合的結果。

Figure 1 Synthesis of PG from arachidonic acid



Cyclooxygenase Type II COX Inhibitor

COX-2 Preferential inhibitors 如 meloxicam

COX-2 specific inhibitors - Celecoxib , Rofecoxib

茲將選擇性及專一性 COX-2 抑制劑三項藥物作一比較說明詳如下表

Feature	Rofecoxib	Celecoxib	Meloxicam
Oral bioavailability%	92-93	Data lacking	89
Effect of food	Minimal	None	None
Time to maximal plasma concentration (hr)	2-3	2-4	5-6
Elimination half-life (hr)	10-17	11	20
Volume of distribution (L)	86-91	450	11
Main pathway of liver metabolism	Cytotoxic metabolism	Oxidation by cytochrome P-450 2C9 3A4	Oxidation by cytochrome P-450 2C9(major) 3A4(minor)
Interaction with cytochrome P-450 inhibitor	No	Yes	Yes
Interaction with digoxin	No	Not tested	no
Interaction with warfarin	Cause 10% in INR	No	Moderate effect
Interaction with methotrexate	At supratherapeutic doses	No	Increase toxicity
Interaction with antihypertensive drugs	Increase blood pressure	Increase blood pressure	Increase blood pressure
Influence of renal insufficiency	Has little effect	AUC 43% lower	
Influence of hepatic impairment	AUC 30-70% high	AUC40-180% higher	
Approved daily doses(mg)			
For OA	12.5-25	100-200	7.5-15
For RA	25	200-400	Not approved
For Acute pain	Up to 50	400-600(on the first day)	Not approved
For FAP	Not approved	400 bid	Not approved

(OA: osteoarthritis RA : rheumatoid arthritis FAP : familial adenomatous polyposis coli)

參考資料 :

MICROMEDEX® Healthcare Series, Thomson MICROMEDEX,

Greenwood Village, Colorado (Edition expires [2001/08/15]).



Clopidogrel (Plavix 75mg)

陳秀菊 藥師

適應症：

降低近期發生中風、心肌梗塞或周邊動脈血管疾病的粥狀動脈硬化病人的粥狀動脈硬化事件(如：中風、心肌梗塞或因其他血管病變引起死亡)發生。

劑量和用法：

Clopidogrel 的建議劑量為每天 75mg，一天一次，可和食物同時或分開服用。冠狀動脈支架植入術後立刻服 300mg(4 粒)，然後一天一粒。對於老年人、腎功能不良和輕度到中度肝功能不良的患者，不需調整劑量。

禁忌：

對藥品或其他非活性成份過敏者。正在出血的患者如消化性潰瘍或顱內出血的患者。

注意事項：

Clopidogrel 應小心使用於可能有出血危險的病人(如：創傷、手術或其他病理狀況的病人)。若病人選擇手術治療並且不希望手術期間有抗血小板作用者，應於手術前 7 天停止使用 Clopidogrel。

Clopidogrel 會延長出血時間，應小心使用於罹患可能併發流血病變的病人(特別是胃腸道和眼內出血的病人)。

藥理學特性：

Clopidogrel 為一強而專一的血小板凝集抑制劑。血小板在粥狀動脈硬化和血栓疾病的病理學上扮演重要角色，長期使用抗血小板藥物對於粥狀動脈硬化和有粥狀動脈栓塞病史的病人，可降低中風、心肌梗塞或因血管病變引起死亡的發生率。Clopidogrel 的作用為選擇性的抑制血小板上 ADP 受體與 ADP 之結合，如此便會抑制經由 ADP 媒介的 GPIIb/IIIa 複合體的活化作用，進而抑制血小

板凝集。Clopidogrel 須先經過生體轉換才可產生抑制血小板凝集的作用。除了 ADP 之外，對於其他可活化血小板的 ADP 擬似劑，Clopidogrel 亦有抑制血小板凝集的作用。Clopidogrel 的作用主要是改變血小板上的 ADP 受體，此作用是不可逆的，因此，凡接觸到 Clopidogrel 的血小板，在體內的壽命期均會受到影響。口服單一劑量的 Clopidogrel，2 小時後可觀察到與劑量相關的血小板凝集抑制作用。多次劑量投藥，每日給予 75mg 的 Clopidogrel，在用藥的第一天即有抑制 ADP 引起的血小板凝集作用，約在第 3 天到第 7 天之間其抑制作用達穩定狀態。在穩定狀態下，每日 75mg 劑量的抑制程度約介於 40%至 60%之間。血小板凝集和出血時間在停藥後會逐漸恢復正常，通常約需 5 天的時間。

副作用：

紫癍發生率 5.3%、鼻出血 2.9%、血腫 1%、減少血小板數 2.5%、嗜中性白血球缺乏症小於 1%、手術後出血；腹痛 5.6%、消化不良 5.2%、腹瀉 4.5%、噁心嘔吐 15%、腸胃道出血 1-2.5%；頭痛、眩暈、和感覺異常。

健保使用規定：

限無法忍受 aspirin，或對 aspirin 有禁忌而需使用抗血小板製劑之病患使用 (88/09/010)。

原則上本類製劑與 aspirin 不宜合併使用，僅於冠狀動脈支架植入術後三個月內，得依病情需要使用。申報費用時須註明放置支架之日期。

參考資料：

MICROMEDEX® Healthcare Series, Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado (Edition expires [2001/08/15]).