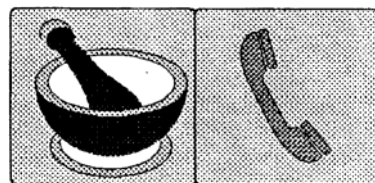


台中榮總藥訊

VGHTC Drug Bulletin



發行人：王丹江 總編輯：陳本源
編輯：鄭鴻基、湯念湖、陳宜慧、江妮娜、黃文龍、方乃傳
地址：台中市中港路三段 160 號 藥劑部
網址：<http://www3.vghtc.gov.tw/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

第一期

專題報導

減肥的安全用藥

陳宜慧 藥師

肥胖已被世界衛生組織列為本世紀最重要的公共衛生議題之一，體重過重者罹患第二型糖尿病，膽囊疾病，冠狀動脈性心臟病，高膽固醇，高血壓，骨關節炎的機率顯著增加。而肥胖者(尤其女性)容易受到社會歧視及不青睞，影響其人際關係，嚴重的還可能會導致憂鬱症。

造成肥胖的因素包括有(1)基因，(2)環境，(3)心理，(4)疾病，例如，庫欣氏症候群(Cushing's syndrome)或是甲狀腺功能過低等，(5)藥物(如表一)。評估肥胖程度的方法有 2 種，第一種以身體質量指數評估「體重(公斤)除以身高(公尺)平方」，指數大於 25 代表體重過重，如果大於 30 則是肥胖，大於 40 則是極度肥胖，第二種評估肥胖的方法是測量腰圍，檢查腹部脂肪的堆積，男性腰圍超過 102 公分，女性腰圍超過 88 公分便不合格，罹患疾病機會提高。

肥胖類似高血壓或糖尿病一樣是慢性病，只有身體質量指數大於 27 且合併其他疾病才需要考慮積極使用藥物改善。例如，肥胖者合併下列疾病，(1)冠狀動脈病，(2)動脈硬化症，(3)第二型糖尿病或是(4)睡眠中呼吸中止症候群，需要積極處理肥胖及其合併症。(詳如表二)。

目前在台灣合格上市的減肥藥有 Orlistat 及 Sibutramine 等 2 種(詳如表三)，要能有效治療肥胖，必須合併飲食控制及運動與行為治療。減重最好緩慢而持續，若速度太快，較容易回復原來體重，也容易併發膽結石甚至造成電解質不平衡。減重的目標為每週減少 1-2 磅，6 個月內減輕 10% 的體重。治療肥胖的藥物，大致上可歸三類，抑制食慾的藥物(Sibutramine)、抑制腸道營養素吸收的藥物(Orlistat)及增加產熱效應的藥物。

另一項新的治療藥物選擇 **Rimonabant**，在歐洲已核准上市，台灣尚未核准上市。**Rimonabant** 是一種 **endocannabinoid** 接受器拮抗劑；國外臨床報告顯示它能降低食物攝取的慾望，使體重減輕及腰圍變小，並能促進脂肪分解及葡萄糖類代謝，以及改善血脂異常等效果；但是，懷疑可能會增加情緒性疾病發生的可能性。效果上，**Sibutramine** 平均有 4-5 公斤及 **Orlistat** 平均約 3 公斤的減重作用，**Rimonabant** 平均可以減 4-5 公斤。

藥物在臨床應用上，祇有當病人無法以飲食生活型態減重時，才建議服用藥物來治療。對於健康的肥胖病患，則建議優先考慮 **Sibutramine**；如果，肥胖病患合併有高血壓，心血管疾病或血脂異常時，建議考慮

以 **Orlistat** 為第一線減肥用藥，主要是它在心血管方面有很好的安全性而且又有降血脂的作用。對於第二型糖尿病的肥胖病患，除了改變飲食生活型態，建議服用 **Metformin**，既可控制血糖又可適度減重，倘若要再進一步減重，可以使用 **Orlistat**，如果病患還併有高血壓，則不建議使用 **Sibutramine**。藥物使用上，並不建議 **Sibutramine** 與 **Orlistat** 合併使用，因為研究顯示併用並不會加強效果。目前減肥治療的效果雖不是很理想，但只要能減輕 10% 的體重，即可降低肥胖引發的合併症對健康的威脅。最後必須強調的是，體重減輕之後很容易復胖，不可完全依靠藥物來減肥，否則辛辛苦苦減下來，很快的復胖又有何意義？

表一：可能改變體重或食慾之藥物

分類	增加體重或食慾之藥物	減少體重或食慾之藥物
精神科用藥	Thioridazine, Clozapine, Olanzapine, Quetiapine, Risperidone	Molindone, Haloperidone, Ziprasodone, Aripiprazole
抗憂慮藥	Amitriptyline, Imipramine, Mirtazapine, Paroxetine	Fluoxetine, Bupropion, Nefazadone, Protriptyline, Sertraline
抗癲癇藥	Valproate, Carbamazepine, Gabapentin	Lamotrigine, Zonisamide, Topiramate,
糖尿病藥	Insulin, Metiglinide, Sulfonylureas, Thiazolidinediones	Acarbose, Metformin
抗組織胺藥	Cyproheptidine	Inhalers, decongestants
交感神經阻斷劑	Propranolol, Terazosin	ACE inhibitors, Calcium channel blockers
賀爾蒙	Contraceptive, Glucocorticoids, Progestational steroids	

表二：體重過重的可能治療方式

BMI	25-26.9 體重過重	27-29.9 體重過重	30-34.9 肥胖	35-39.9 肥胖	>40 極度肥胖
運動,飲食控制	+	+	+	+	+
營養師飲食指導	有合併症	+	+	+	+
正式運動計劃	有合併症	+	+	+	+
藥物治療		有合併症	+	+	+
極低熱量飲食			有合併症	+	+
手術治療				有合併症	+

表三：Orlistat 與 Sibutramine 比較表

	Orlistat	Sibutramine
分類	脂肪吸收抑制劑	食慾抑制劑
作用機轉	抑制胰臟脂肪酶	抑制 serotonin、norepinephrine 之再吸收
劑量	每日三次，每次 120mg	每日一次，每次 10-15mg
特點	可在腸道中抑制食物中脂肪約 30% 的吸收	促進飽足感，減少攝食； 促進產熱作用，增加能量消耗
病患衛教	隨餐服用，如用餐中食物無脂肪則可跳過不服，最好配合低脂肪飲食	定期檢查血壓，脈搏
副作用	脂肪便、滴油、大便次數增加、軟便、水便、腹痛、急便感及腹脹	高血壓、心悸、頭痛、口乾、厭食、便秘、失眠
禁忌	吸收不良症候群，膽汁鬱滯病人，有腎石病病史病人必須小心使用	控制不佳的高血壓，缺血性心臟病，心臟衰竭，肝腎功能嚴重異常，心律不整，中風的病史及兩週內曾服用 MAOI 或其他中樞神經食慾抑制劑等情況，窄角型青光眼及癲癇病則要小心使用
交互作用	脂溶性維生素，β 胡蘿蔔素，cyclosporin 可能會受影響	MAOI, SSRI，及會使血壓心跳增加之藥，會抑制 CYP3A4 之藥(如 ketoconazole，erythromycin)
懷孕等級		C 級

參考資料：

1. Snow V., Barry P, Fitterman N, et al. Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Pharmacologic and surgical management of obesity in primary care: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2005; 142:525
2. The Practical Guide. Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and obesity in Adults. NIH Publication Number 02-4084 Washington DC 2000.
3. Li Z, Maglione M, Tu W, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. Ann Intern Med 2005; 142:532.
4. 鮑俊蓓、張澶榮：減肥之合理用藥及用藥安全探討，藥學雜誌，2002 Sep,18(3):47~526.
5. Fernandez JR, Allison DB, 2004. Rimonabant Sanofi-Synthelabo. Curr Opin Invest Drugs 5:430-435.

ROSUVASTATIN

江妮娜 藥師

Rosuvastatin 是 3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A (HMG-CoA) 的還原酶選擇性競爭抑制劑，主要作用在肝臟，它能增加肝細胞表面 LDL 接受器數目，促進 LDL 的吸收及分解代謝，並抑制 VLDL 在肝臟之合成，進而減少 LDL 與 VLDL 粒子之總數，主要適應症為治療高膽固醇血症、高三酸甘油脂血症。

Rosuvastatin 服用方式為口服 10mg，每天一次，早上或晚上服用，半衰期為 19 小時，服用 rosuvastatin 後，約 3-5 小時可達最高濃度，食物不影響其吸收。腎臟和肌肉毒性與劑量呈正比關係，嚴重腎功能不全的患者($CL_{Cr} < 30 \text{ ml/min}$)，藥物血中濃度會增加三倍，建議起始劑量為 5mg，極量不超過 10mg。另外，對於不需要積極降低膽固醇的病人及具有產生肌病變危險因子者、同時使用 cyclosporine、亞洲人或是腎功能不全者，起始劑量應從每日 5 mg 開始，以降低肌肉病變及橫紋肌溶解症的發生機率。

Rosuvastatin 在不同的人種的藥物動力學表現不同，目前原因不明。和白種人相比，rosuvastatin 在亞洲人的血中濃度為白種人的 2 倍，所以亞洲人在使用此藥品時，起始劑量為 5mg，且在調整劑量時，

需要更加小心。

Rosuvastatin 經由 CYP2C9 代謝；藥物交互作用包括，rosuvastatin 併用 cyclosporine 時，血中濃度會高出 10 倍，服用 rosuvastatin 以不超過 5mg 為原則；併用 gemfibrozil 後，會增加 rosuvastatin 血中濃度，rosuvastatin 劑量以不超過 10mg 為原則；與其他 fibrate 類併用會增加肌肉炎或橫紋肌溶解症的危險性。當與 warfarin 併用時，由於兩者都是經 CYP2C9 代謝，互相競爭下，使得 INR (International Normalized Ratio) 會增加二倍。當與 antacids 併服時，造成 rosuvastatin 血中濃度降低 50%，兩藥至少隔開二小時服用。

Rosuvastatin 常見的副作用，包括咽喉炎 (9%)、頭痛 (6%)、頭暈、肌肉痛 (3%)、便秘、噁心、腹痛、消化不良等。懷孕安全分級為 X。另外，65 歲以上、甲狀腺機能低下及腎功能不良病人，在使用 statin 類藥物後較其他人有更高機率發生肌肉病變，使用 rosuvastatin 時，需小心監測其副作用。如果，患有因活動性肝炎或不明原因的血清氨基轉移酵素持續上升超過正常上限值 3 倍以上及肌肉病變患者禁用。Statin 類降血脂藥物，本院採用的其他成分有，atorvastatin、simvastatin 及 pravastatin，彼此間的比較詳如附表。

表一：台中榮民總醫院採用 statins 類降血脂藥物之比較

成分名	Rosuvastatin 10mg	Atorvastatin 10mg	Simvastatin 40mg	Pravastatin 10mg
商品名	Crestor	Lipitor	Zocor	Mevalotin
成人建議起始劑量	10mg QD	10mg QD	20mg QD	10-20mg QD
成人建議每日使用劑量範圍	5-40mg	10-80mg	5-80mg	10-40mg
成人建議每日最大劑量	40mg	80mg	80mg	80mg
兒童建議劑量	18 歲以下不建議使用	10-17 歲之起始劑量 10mg，4 週內逐漸調整劑量，最大劑量 20mg	10-17 歲之起始劑量 10mg，維持劑量 10-40mg，最大劑量 40mg	8-13 歲每日劑量 20mg，14-18 歲每日劑量 40mg
服用方式	早或晚服用 食物不影響吸收 當與 antacids 併服時，兩藥至少隔開二小時服用。	早或晚服用 食物不影響吸收	睡前服用 食物不影響吸收	睡前服用 食物會降低吸收
活性代謝物	Yes	Yes	Yes	No
生體可用率 (%)	20	15	<5	17
蛋白結合率 (%)	88	>90	95	43-55
半衰期 (小時)	19	14	3	2.6-3.2
親脂性	親水	親脂	親脂	親水
代謝方式	CYP2C9	CYP3A4	CYP3A4	Sulfation
排除方式				
尿	10%	2%	13%	20%
糞便	90%	98%	60%	71%
腎功能不良時所需劑量調整	Ccr<30ml/min ≤10mg/day	不需調整	5mg 開始	10mg 開始

參考文獻：

1. DrugDex under the title of Rosuvastatin, Micromedex Inc. March, 2006.
2. UpToDate under the title of Rosuvastatin, 2006.
3. The circular from the manufacturer of rosuvastatin.


用藥安全

減肥藥發生不良反應的台灣經驗

湯念湖 藥師

Orlistat 於 89 年 11 月於台灣上市，sibutramine 91 年 1 月於台灣上市。全國不良反應通報中心於 90 年至 94 年 10 月共收集 50 件關於 orlistat (2 件) 及 sibutramine (48 件) 的不良反應例子；其中，女性佔 48 例，男性 2 例，約 80% 的不良反應發生於 20-49 歲的患者。

分析 orlistat 及 sibutramine 4 年台灣發生不良反應嚴重度的經驗，輕度佔 40%，中度佔 30% 及重度佔 6%；主要的處置方式是

以停藥為主 (54%)，12% 需要給予藥物治療。sibutramine 較嚴重的疑似臨床症狀有呼吸困難、肌肉僵直、痙攣、視力模糊及白內障、便秘及膽管、流產。Orlistat 的 2 個不良反應分別為大便失禁及肝功能異常 (疑似 orlistat 引起 AST、ALT 上升，分別為 186U/L、460U/L，於停藥後，3 週恢復，然而因其服藥前沒有相關檢驗可供參考，因此相關性難以評估。)。轉錄自藥物安全簡訊 2005；12：20-27。


藥品異動

95 年 10-12 月新上線藥品

項次	上線新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	說明
1	Oxalip inj 50mg (Oxaliplatin)	台灣東洋	AO100	6891.00	適應症：以 FLUOROPYRIMIDINES 類藥物治療失敗之轉移性結腸直腸癌，和 5-FLUOROURACIL 和 FOLINIC ACID 併用，第一線治療轉移性結腸直腸癌。與 5-FLUOROURACIL 和 FOLINIC ACID 併用，作為第三期結腸癌患者手術後的輔助性療法。
2	Cromolyn eye drops 10ml (Allergo-COMOD)	URSAPHA RM	AI370	無	適應症：過敏性結膜炎。

3	Systane eye drops 15ml (Polyethylene Glycol 400 & Proylene Glycol)	ALCON	AS970	無	適應症：暫時緩解因眼睛乾澀所引起的灼熱感與刺激感。
4	KI-Flu inj 0.5ml (Influenza inactive vaccine)	國光生技	AK340	無	適應症：預防流行性感冒
5	LantusOptiset 300U (Insulin glargine)	SANOFI-AVENTIS	AI230	454.00	適應症：糖尿病。
6	Kalimate powder 5g (Calcium polystyrene sulfonate)	NIKKEN	AK330	14.00	適應症：急性及慢性腎不全隨伴之高血鉀症。
7	Zometa inj 4mg/5ml (Zoledronic acid)	NOVARTIS	AZ110	12384.00	適應症：1.治療惡性腫瘤之高血鈣併發症(HCM)。 2.針對 MULTIPLE MYELOMA, BREAST CANCER, PROSTATE CANCER 發生於骨骼或產生骨轉移之病患，可預防其骨骼受傷事件。
8	Nifecardia tab-30 (Nifedipine)	中國化學	AN330	14.50	適應症：狹心症、高血壓。
9	Safepril tab 10mg (Lisinopril)	生達	AL650	11.70	適應症：高血壓、充血性心臟衰竭、急性心肌梗塞。
10	Zocor tab 40mg (Simvastatin)	MSD	AS680	46.70	適應症：高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症。

消息報導

全民健康保險藥品給付規定修正規定

第一章 神經系統藥物 Drugs acting on the nervous system

(自九十六年一月一日起施行)

發文日期：中華民國 95 年 12 月 1 日

發文字號：健保藥字第 0950030859 號

新修正給付規定	原給付規定
<p>1.1.5.非類固醇抗發炎劑 (NSAIDs) 藥品 (如 celecoxib、nabumetone、meloxicam、etodolac、nimesulide) (90/7/1) <u>etoricoxib(96/01/1)</u></p> <p>1.本類製劑之使用需合乎衛生主管機關許可之適應症範圍，並符合下列條件之一者：</p> <p>(1)年齡大於等於六十歲之骨關節炎病患。</p> <p>(2)類風濕性關節炎、僵直性脊髓炎、乾癱性關節炎等慢性病發炎性關節病變，需長期使用非類固醇抗發炎劑者。</p> <p>(3)合併有急性嚴重創傷、中風及心血管疾病者。</p> <p>(4)同時併有腎上腺類固醇之患者。</p> <p>(5)曾有消化性潰瘍、上消化道出血或胃穿孔病史者。</p> <p>(6)同時併有抗凝血劑者。</p> <p>(7)肝硬化患者。</p> <p>2.使用本類製劑之病患不得預防性併用乙型組織胺受體阻斷劑、氫離子幫浦阻斷劑及其他消化性潰瘍用藥，亦不得合併使用前列腺素劑 (如 misoprostol)</p>	<p>1.1.5.非類固醇抗發炎劑 (NSAIDs) 藥品 (如 celecoxib、nabumetone、meloxicam、etodolac、nimesulide) : (90/7/1)</p> <p>1.本類製劑之使用需合乎衛生主管機關許可之適應症範圍，並符合下列條件之一者：</p> <p>(1)年齡大於等於六十歲之骨關節炎病患。</p> <p>(2)類風濕性關節炎、僵直性脊髓炎、乾癱性關節炎等慢性病發炎性關節病變，需長期使用非類固醇抗發炎劑者。</p> <p>(3)合併有急性嚴重創傷、中風及心血管疾病者。</p> <p>(4)同時併有腎上腺類固醇之患者。</p> <p>(5)曾有消化性潰瘍、上消化道出血或胃穿孔病史者。</p> <p>(6)同時併有抗凝血劑者。</p> <p>(7)肝硬化患者。</p> <p>2.使用本類製劑之病患不得預防性併用乙型組織胺受體阻斷劑、氫離子幫浦阻斷劑及其他消化性潰瘍用藥，亦不得合併使用前列腺素劑 (如 misoprostol)</p>

備註：劃線部分為新修訂或取消之規定