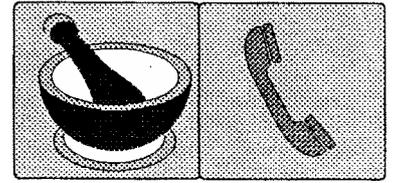


台中榮總藥訊

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

Celecoxib & Rofecoxib

洪娟瑜 藥師

自從 1898 年阿司匹靈問世，為消炎止痛退燒的做用開啟了新紀元以來，當時並不知道其真正的作用機轉，直到 1984 年消炎止痛的作用機轉才真正被研究出來，也因此一系列傳統的非類固醇消炎止痛藥物蓬勃上市，廣泛應用於各種骨關節炎的疼痛、手術後止痛、原發性經痛、牙科術後止痛以及各種急慢性疼痛。但是隨著非類固醇消炎止痛藥物的大量使用其副作用發生頻率也因此增加。

早期 1971 年對非類固醇消炎止痛藥物的作用機轉，只知道抑制環氧酵素酶 (Cyclooxygenase) 可以減少前列腺素 (prostaglandins) 的產生，因此產生消炎，止痛退燒作用；但事實上前列腺素在正常生理作用下也扮演重要的角色，例如在胃部可以保持胃粘膜的正常血流供應以保護胃壁，在腎臟可以保持正常的血流以維持過濾功能，此外還可以維持血小板的正常凝血功能，所以在大量長期使用下便容易產生種種副作用。

隨著研究的發現，在我們體內有二種同

位環氧酵素酶存在，一種是屬於生理必需型 (constitutive) 稱之為 Cyclooxygenase-1 (簡稱 COX-1)，主要存在胃，大小腸黏膜，腎臟，血小板及血管內皮細胞，用來產生前列腺素以維持正常的生理作用。另一種則屬於誘發型 (inducible) 稱之 Cyclooxygenase-2 (簡稱 COX-2)，當人體週邊組織損傷時，會誘發 Cyclooxygenase-2 的活化，產生前列腺素導致組織的發炎及疼痛。因而知道傳統的非類固醇消炎止痛藥因為不具備選擇性，所以不只會抑制 Cyclooxygenase-1，也會抑制 Cyclooxygenase-2，因此會產生許多不必要的副作用。而具有選擇性 COX-2 抑制作用的非類固醇消炎止痛藥，其藥效與傳統非類固醇消炎止痛藥物相當，但是因為對 constitutive 之 Cyclooxygenase-1 抑制較小而有較佳的胃腸道安全性與耐受性。

WHO 中對非類固醇消炎止痛藥物依其對 COX-1 及 COX-2 的抑制比例大小來作分類：

1. 選擇性抑制 COX-1- : ratio>1 ; 例如:

- Aspirin , indomethacin , sulindac , piroxican , naproxen , diclofenac.
2. 沒有選擇性抑制 COX1 或 2 : ratio=1 ; 例如 : Nabumetone
 3. 選擇性抑制 COX-2 : ratio<1 ; 例如 : Etodolac , Meloxican , Nimesulide
 4. 專一性抑制 COX-2 : ratio<1/100 ; 例如 : Celecoxib , Rofecoxib.

Celecoxib & Rofecoxib 的比較

	Rofecoxib(Vioxx [®] 25mg)	Celecoxib (Celebrex [®] 100-200mg capsule)
SelectiveCOX-2 inhibitor	是	是
蛋白質結合 Protein binding	87%	97%
代謝 Metabolism	經由肝臟的 cytosolic enzyme 還原	經由肝臟 cytochrome P4502C9
排除 Elimination	腎臟 72% , 糞便 14%	腎臟 27% , 糞便 57%
半衰期 Half-life	17 小時	11 小時
劑量 Dosage 骨關節炎 類風性關節炎 原發性經痛及 急性疼痛	12.5-25mg/day 25mg/day 50mg/dayx 5 days	100mg bid or 200mg qd 100-200mg bid/day 400mg then 200mg 1 st day then 200mg bid
常見副作用	上呼吸道感染, 噁心, 心灼熱感, 頭痛, 頭暈, 水腫, 高血壓	消化不良, 拉肚子, 肚子痛
起始做用時間	急性痛 : 30-60 分鐘	急性痛 : 0.75-1 小時 骨關節炎 : 1-2 週 類風性關節炎 : 2 週 FAP : 6 個月
做用時間	至少 6 小時	4-8 小時
腎衰竭病患劑量	不影響其藥物動力, 但不建議用於極度腎臟疾病患者	不建議用於極度腎臟疾病患者
肝功能不良 病患劑量	中度肝功能不良病患建議給予較低之有效劑量	中度肝功能不良病患建議給予 50%之建議劑量 重度肝功能不良病患則不建議給予
老年人劑量	老年人不需要調整劑量, 但建議從低劑量開始	老年人不需要調整劑量, 體重小於 50 公斤者, 建議從低劑量開始
兒童劑量	-	年齡小於 18 歲者尚未評估
價錢	售價 : 38 健保價 : 33.4	售價 : 19.2 健保價 : 16.7

Celecoxib 和 Rofecoxib 的臨床試驗結果顯示：這兩個藥物的藥效與傳統的非類固醇消炎止痛藥相同，但是卻具有較佳的胃腸道安全性與耐受性。對腎臟的影響方面：因為腎臟同時存在有 COX-1 及 COX-2，所以所有作用於 COX 同位酵素的藥物，對於腎臟均有潛在性的副作用，其中常見者是水分與鹽份的滯留，造成週邊水腫，一般多發生於服藥後一周左右，多屬輕到中度，停藥後可慢慢回復正常。但對於腎功能異常的(血清肌酸酐值 ≥ 2)患者，在使用任何一種非類固醇消炎止痛藥時，均應特別小心腎功能的變化。對於血壓的影響方面：有研究指出 Rofecoxib (VIGOR)，會因使用劑量的上升而略微增加血壓上升的機率，至於是否會導致對心血管的血栓問題，則仍然有待更多研究來證實。

專一性抑制 COX-2 藥物之健保給付規定：年齡大於六十歲之骨關節炎、類風濕性

參考資料：

MICROMEDEX® Healthcare Series, Thomson MICROMEDEX,

關節炎、僵直性脊椎炎、乾癱性關節炎等慢性並發炎性關節病變，需長期使用非類固醇抗發炎劑著，合併有急性嚴重創傷、中風、及心血管疾病者、同時併有腎上腺類固醇之患者、曾有消化性潰瘍、上消化到出血或胃穿孔病史者、同時併有抗凝血劑者、肝硬化患者。

結論：專一選擇性抑制 COX-2 的藥物其止痛效果與傳統的非類固醇消炎止痛藥相當，無明顯差異，但就胃腸道的副作用而言，則明顯比傳統的非類固醇消炎止痛藥來的低很多，而且不影響血小板的凝集功能及出血時間。另外 FDA 已核准 Celebrex 可用於 Familial adenomatous polyposis (FAP) 的使用。另外專一選擇性抑制 COX-2 的藥物在未來對於 Alzheimer's 疾病，大腸直腸癌及其他種類癌症的預防上也是值得我們期待！

Greenwood Village, Colorado (Edition expires [2001/02/15]).



新藥新知

Mifepristone (RU-486)

劉婉香 藥師

Mifepristone 俗稱 RU-486，1980 年由法國 Dr. Etienne-Emile Baulieu 所帶領之實驗室發明，RU 是藥廠 Roussel-Uclaf 的縮寫，486 則是其在實驗室的化合物編號，研發原是為了生產一種腎上腺皮質固醇拮抗劑 (glucocorticoid antagonist)，結果卻意外發現 Mifepristone 對黃體激素受體 (progesterone receptor) 有很高的親合

力，於是 1988 年 Mifepristone 以中止早期妊娠藥物的身分在法國上市。

基於宗教、道德等問題，Mifepristone 的上市倍受爭議；雖然反對的聲浪很大，但對需要終止早期妊娠的婦女而言，除了傳統侵犯性的流產手術外，以口服藥物方式終止妊娠是另一選擇；美國藥物食品檢驗局 (FDA) 經過 12 年的堅持最後在 2000 年 9 月 28 日

核准上市,我國則在 2000 年 12 月 28 日正式核准;因考量 Mifepristone 可能具有濫用傾向,行政院衛生署將之列為第四級管制藥品管理。

Mifepristone 在結構上與黃體素相似,會與母體黃體素競爭子宮內膜的黃體接受器,致使黃體素無法與子宮內膜的黃體接受器結合,因而破壞子宮內膜而使懷孕體與子宮內膜一起剝落,終於流產。臨床上限定 Mifepristone 在婦女最後一次月經來潮後 49 天內,且確定為子宮內妊娠才能使用;若超過九週,因為胚胎過大無法完全破壞,易導致不完全流產及大量出血。如果婦女不確知懷孕天數,或懷疑有子宮外孕可能時,則需以超音波協助診斷。萬一療程結束未能達到終止妊娠的目的,就一定要接受人工流產,以避免產出畸形兒。根據本國法律規定,上述醫療行為只能在公私立醫療院所由具有合於優生保健法規定之婦產科醫師執行使用。墮胎婦女需簽署同意書,以證明被充分告知此藥品使用方法及其危險性。美國更規定只有能解讀超音波掃描圖及執行墮胎手術的合格醫師,才能開立 Mifepristone,藥局不得販售。

Mifepristone 給藥必須在醫師監督下執行,首劑為 600 mg (200mg 三顆)一次服用後即可回家,兩天後回診再服用 misoprostol 400 mg 促使子宮收縮(除非當時妊娠已完全終止),此時病患需在醫院留觀至少三小時,待妊娠物娩出再觀察一小時沒有異狀後才可以離開。陰道出血情況類似月經會持續約十天或更久,但出血並不代表流產成功,且持續多量的出血甚至可能是流產失敗,因此十四天後病患必須再回到醫師處複診,確定胚胎已完全排出體外,否則一定要進行人工流產。

下列狀況禁止使用 Mifepristone : 1. 超過

49 天的懷孕, 2. 伴隨著子宮內避孕器的懷孕, 3. 子宮外孕或懷疑是子宮外孕, 4. 有腎上腺的疾病, 5. 正在服用抗凝血的藥物, 6. 有出血性疾病, 7. 正在服用類固醇, 8. 沒把握第 3 天及第 14 天能夠回診, 9. 14 天內可能會到急診不便的地方, 10. 對 mifepristone, misoprostol, 可能有過敏體質的人。而對於有或曾有心血管疾病者(心絞痛、雷諾氏症或症候群、心律不整、心臟衰竭、嚴重高血壓)、糖尿病、貧血、肝、肺、腎臟疾病者, 遺傳性吡咯紫質沈著病, 因臨床試驗時這些病例均未列入試驗群, 因此安全性並未建立, 使用時要特別小心; 而年齡大於 35 歲, 每日吸煙超過 10 支的患者要注意心肌梗塞的危險。

子宮內膜剝離與排出是 Mifepristone 終止懷孕的步驟, 故出血和腹部絞痛是療程中必然之副作用, 約有 80-90% 的婦女都會發生, 必要時需要輸血並作止血、止痛治療。約 15% 的婦女抱怨頭痛, 需服用止痛藥物; 頭昏、噁心、嘔吐和腹瀉也是常見的副作用, 通常在用藥 3 天後開始, 14 天之後改善, 但出血或點狀出血則可能持續較長時間。

本院進用之 Mifepristone 為法華藥行代理之美服錠® (MIFEGYNE®) 200 公絲, 錠劑。成分為 Mifepristone micronised 200mg, 淡黃色、圓柱雙凸錠劑, 口服給藥。為便於管制, 美服錠 RU-486 的每個包裝盒上, 均有批號外的個別序號, 供醫療單位管制登錄用, 另外每盒包裝均有特殊撕開即被破壞的封貼, 供辨識是否為原裝。

若想得到有關 RU-486 相關資訊, 介紹大家參考 <http://www.ru486.org/>, 這是搜羅全球最多有關 RU-486 消息的網站。

1. Creinin MD. Medical abortion regimens: historical context and overview. Am J Obstet Gynecol. 2000; 183: S3-S9.

參考資料:

MICROMEDEX® Healthcare Series, Thomson MICROMEDEX,

Greenwood Village, Colorado (Edition expires [2001/02/15]).