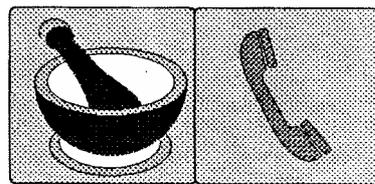


台中榮總藥訊

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、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/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

第三期

利尿劑對血脂肪的影響及比較

李寶珍 藥師

當收縮壓小於 100mmHg 時，利尿劑是治療高血壓的第一線藥物（分類見表一）。其增加 Na 排除進而排空細胞外的體液量，因此減少心輸出量而降低血壓。在泌尿系統中，利尿劑主要作用於腎元，影響電解質（尤其是 Na⁺）或水分的調節，臨床應用於體內水分或電解質太多（如肝硬化或心臟衰竭）而導致的水腫。

利尿劑導致高脂血症的原因是由於 Mg²⁺ 的缺乏所造成。鎂缺乏會減少硬脂酸（stearic acid）的含量、增加 olic acid 和 linoleic acid 的含量、並減少 δ -6-desaturase 的活性，使得 arachidonic acid 容易轉變成 PGs。有報告指出低鎂血症會導致動脈粥樣硬化以及脂肪代謝障礙。因低鎂血症會干擾脂蛋白的分布和代謝，增加 total cholesterol、chylomicrons、VLDL、LDL、TG、plasma apo B、並減少 HDL 轉變成 cholesterol 的百分比，也使得

lecithin-cholesterol acyltransferase 的活性降低。

在 TG 的使用和排除，鎂也是一個 coenzyme，能減少循環中 TG-rich 的脂蛋白清除率，也可能是促成高脂血症的第一個機轉。缺乏鎂會增加血管中脂肪的滲透和心血管脂肪的沉澱，增加 catecholamine 的分泌，和動脈硬化的形成有關。會增加脂解，造成游離脂肪酸 level 增加，因而增加肝臟合成和分泌 VLDL-TG，使得血漿中 TG 濃度增加。增加鎂的攝取，可增加脂肪的排除，並直接影響脂肪的吸收和膽固醇在膽酸中的代謝和排除。

鎂離子是維持細胞和次細胞膜功能所必須的物質，缺乏時會導致細胞膜的滲透壓增加，改變膜脂質的組成，因而改變其代謝。然而同時發生鎂和鉀缺乏，則會使細胞內鈣和鈉含量增加，這些陽離子具有協同作用，干擾細胞代謝，導致疾病。

表一、利尿劑的分類

Type	Example	Site of action	Mechanism	Mechanism of action	Use	Toxicity
Carbonic anhydrase inhibitors	*Acetazolamide (diamox) *Ethoxzolamide (cardrase) *Methazolamide (neptazane)	Proximal tubule	Inhibition of carbonic anhydrase	↓ Na ⁺ /H ⁺ 交換, 因而 ↓ Na ⁺ 和水分再吸收 ↓ HCO ₃ ⁻ 再吸收 ↑ K ⁺ 排出 ↑ Cl ⁻ 再吸收	利尿效果弱, 慢性青光眼, 小發作.	鹼性尿液, 代謝性酸中毒, 低血鉀, 高血氯, 偶有嗜眠, 感覺異常.
Thiazides	*Chlorothiazide (chlotride) *Hydrochlorothiazide (dithiazide) *Trichlormethiazide (fluitran) *Cyclopenthiiazide (navidrex)	Distal convoluted tubule	Inhibition of Na ⁺ -Cl ⁻ symport	抑制 Cl ⁻ 的主動再吸收, 相對抑制 Na ⁺ 的再吸收 ↑ Na ⁺ , Cl ⁻ 排出 ↑ K ⁺ , HCO ₃ ⁻ 排出 ↓ GFR and uric acid excretion	降血壓, CHF, 慢性肝病或腎臟缺失引起之水腫 ↓ Ca ²⁺ 排出, 用於治療高尿鈣.	低血鈉, 低血鉀, 低血鎂, 低血氯, 高血鈣, 高尿酸, 高血糖, 代謝性鹼中毒, 高脂血症, 口乾, 虛弱
Loop diuretics	*Furosemide (lasix) *Ethacrynic acid (edecrin) *Bumetanide (bumex)	Loop of Henle (TAL)	Inhibition of Na ⁺ -K ⁺ -2Cl ⁻ symport	↑ Na ⁺ , Cl ⁻ , K ⁺ 排出, 所以利尿效能特別高, onset 快, 稱為 high ceiling diuretics ↓ GFR and uric acid excretion	降血壓, CHF, 心肝腎疾病引起之水腫, ↑ Ca ²⁺ 排出, 用於治療高血鈣	高尿酸, 高血糖, 低血鉀, 低血鎂, 低血氯, 低血鈣, 代謝性鹼中毒, 耳毒性
Potassium-sparing diuretics : 1. Na ⁺ channel inhibitors	*Triamterene (dyrenium) *Amiloride (dyrenium)	*Cortical collecting tubule	*Inhibition of Na ⁺ channel	抑制 Na ⁺ /K ⁺ 交換 ↓ Na ⁺ 的再吸收 ↓ K ⁺ 分泌 抑制 H ⁺ 的排除 抑制 Na ⁺ 的再吸收和 K ⁺ 分泌	CHF 併有水腫, 肝硬化, 腹水. 一般與 thiazides 並用.	高血鉀, 男性女乳, 陽萎, 女性多毛症, 月經不規則, 思睡, 頭痛, 胃腸障礙.
2. aldosterone antagonists	*Spironolactone (aldactone)	*Cortical collecting tubule	*Inhibition of aldosterone receptor	↑ Na ⁺ , 水分排泄 ↓ K ⁺ 流失		
Osmotic	Mannitol (maniton S)	Loop of Henle (DTL) proximal tubule	Osmotic action	是一種寡糖, 可以被濾過而不被代謝, 也不再吸收及分泌	降低腦神經手術或中風病人的顱內壓	體液和電解質不平衡, 腹瀉, 噁心, 頭痛.

由於細胞內鈣離子增加，其干擾細胞內彈力蛋白代謝，導致膠原蛋白沉澱而使血管壁鈣化。足夠的鎂離子能夠促進膠原蛋白重吸收，並可防止在結締組織不可逆的沉

澱。鎂不足會增加泡沫細胞的產生和使 macrophage 聚集進而導致動脈粥樣硬化。(表二為各利尿劑對血脂肪的影響)。

表二、利尿劑對血脂肪的影響

Drug	Effect on plasma lipids			Comments
	Cholestrol	Triglycerides	HDL-C	
Thiazides	↑ 5-7% initial ↑ 0-3% later	↑ 30-50%	↑ 1%	Effects transient ; monitor for long-term effects
Loop	No change	No change	↓ to 15%	
Indapamide	No change	No change	No change	
metolazone	No change	No change	No change	
Potassium sparing	No change	No change	No change	

Rofecoxib 事件的省思

鄭珮文 藥師

西元 2004 年 9 月 30 日，製造廠商主動宣布將 Rofecoxib (商品名為 Vioxx) 立即由全球的醫療市場中撤出。這個決定，是基於該廠商對於上市後藥品所做的一個療效評估的臨床試驗結果。這個試驗發現：持續使用 Rofecoxib 18 個月的病人，其發生心血管疾病 (包括心臟病發作與中風) 的機率為使用安慰劑病人的 2 倍。

Rofecoxib 是一種選擇性 COX-2 抑制劑，用於治療急性疼痛、經痛、偏頭痛，或用於緩解骨關節炎、風濕性關節炎等慢性發炎性疾病的症狀，是美國食品藥品管

理局 (Food and Drug Administration ; FDA) 在 1999 年 5 月核准上市的。當初藥廠在申請時所提出的資料，包括許多的臨床研究與大約一萬個病人的試用結果，其中還包括使用期間長達一年的病人；同時，FDA 與一獨立的審查小組也經過詳細的評估，確定其安全性與療效後才同意上市的。因此，Rofecoxib 撤出藥品市場，對臨床醫師、製藥廠商、甚至藥品的官方管理機構而言，都是一個很大的衝擊，也連帶的引發出許多後續的問題。

由於非類固醇消炎止痛藥物

(Non-steroidal anti-inflammatory drugs ; NSAIDs) 包含的範圍很廣，臨床上也應用在很多不同範圍的疾病，因此，究竟 Rofecoxib 對心血管的不良反應只限於這個藥物，或是所有同類的藥物都可能此危險？ Rofecoxib 對心血管的不良反應是因為長期使用所導致的，或只是短時間服用就有此危險？這些相關的問題，都因著 Rofecoxib 的撤出市場而引起廣泛的討論

從 Rofecoxib 由全球市場撤出至今，有許多相關的大型研究結果陸續的發表出來。有些是 Rofecoxib 和安慰劑的比較，有些是 Rofecoxib 和其他 NSAIDs 的比較，但由於不同研究的結果差異性頗大，因此，許多相關的問題，至今仍無法獲得一致性的解答。目前比較確定的是：不論傳統的 NSAIDs 或選擇性的 COX-2 抑制劑，都可能導致血壓上升，這個作用和使用劑量有關。依此看來，雖然選擇性的 COX-2 抑制劑有較高的產生心血管方面不良反應的危險，但是所有這類的藥物都有造成心血管不良反應的可能，尤其在原先

即有相關疾病的病人。因此，建議醫師在開處方給與病人任何一種 NSAIDs 之前，應留意病人心血管方面的相關病史；必要時，應盡量以最小的有效劑量與最短的治療期間來使用 NSAIDs 類藥物；當必須長期使用時，應規則的作監測，尤其是病人的血壓。另外，由於選擇性 COX-2 抑制劑在抑制 PGI₂ 製造時並不會影響 TXA₂ 的產生，所以會增加形成血栓的可能，因此，已經有缺血性心臟疾病、週邊動脈阻塞疾病、或腦血管缺血性疾病等病史的病人，即使短期使用也可能增加產生心血管方面不良反應的危險。

除此之外，這個事件還提醒我們應該意識到的一個事實，就是：任何一個新藥的上市，其可能導致的不良反應真的很難由上市前的一些有限的研究中得知。因此，至少在上市後的數月至數年期間，應盡量以最低的有效劑量與最短的治療期間使用在經審慎選擇過的病人身上，並且要對病人作適當的監測，才能有效的減低可能對病人造成的傷害。

參考資料：

1. Anonymous. Vioxx : an unequal partnership between safety and efficacy. *Lancet*. 2004 ; 364 : 1287-1288
2. Bannwarth B. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors have a future ? *Drug Saf*. 2005 ; 28 : 183-189
3. Clark DWJ, Layton D, Shakir SAW. Do some inhibitors of COX-2 increase the risk of thromboembolic events ? Linking pharmacology with pharmacoepidemiology. *Drug Saf*. 2004 ; 27 : 427-456
4. Dieppe PA, Ebrahim S, Martin RM, et al. Lessons from the withdrawal of rofecoxib. *BMJ*. 2004 ; 329 : 867-868
5. Topol EJ. Failing the public health : rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med*. 2004 ; 351 : 1707-1709