



衛生福利部八里療養院

發行人：張介信  
主編：劉惠雅  
總編輯：吳芝瑩  
李聖政  
陳昭伶

# 藥訊電子報

第十五卷 第3期

2019年07月出刊

## 本期內容

### ■ 醫藥新聞

- 預防性偏頭痛治療藥物獲核准上市
- 罹患憂鬱症恐有損記憶力
- 某降血糖藥物對腎臟及心臟也有保護作用
- 美國 FDA 核准降血糖複方藥 Qternmet XR 緩釋錠
- 空汗促使兒童焦慮
- 睡眠不佳可能與維生素礦物質缺乏有關
- 美國 FDA 核准新藥 Soliris、Dupixent 和 Darzalex
- 有第二型糖尿病的非裔美國人，其罹患失智症的風險降低與 Metformin 有關
- 用於急性偏頭痛的新藥在大規模試驗中顯示出可能有益處的結果

### ■ 專題報導

- 甲狀腺疾病論述及治療

### ■ 藥物安全

- Hydrochlorothiazide 成分藥品安全資訊
- Eszopiclone、Zaleplon 及 Zolpidem 成分藥品安全資訊
- 某些抗憂鬱藥可能會減少 Tramadol 的疼痛控制

## 醫藥新聞

預防性偏頭痛治療藥物獲核准上市

吳芝瑩 藥師

此藥名為 *Aimovig*®

世上首款可透過阻斷抑鈣素基因相關勝肽 calcitonin gene-related peptide (簡稱 CGRP) 來預防偏頭痛的單株抗體注射用藥 *Aimovig*® 於 2018 年獲得美國食品藥物管理局 FDA 核准上市，以鋼筆型注射器進行皮下注射的方式以每月一次的頻率投藥之下即可有效地縮短偏頭痛病人的發作天數。

據統計，全世界約有 10% 的人飽受偏頭痛所苦，其中女性患者更是為男性的 3 倍之多，偏頭痛是一種原因不明、反復發作的頭痛，每次發作時甚至可頭痛持續長達四至十二小時，常見的特徵為伴隨心跳和脈搏跳動的抽痛型頭痛 ( pulsing or throbbing pain )，除了頭痛症狀，還可能伴隨噁心、嘔

吐、畏光、怕吵、嗅覺敏感等不適症狀，偏頭痛常會受到不同因素包括：特定的事件(如：突然的壓力、接觸到過亮或閃爍的光線、睡眠型態的急遽改變)、食物、或身體的狀態改變(如：荷爾蒙改變)的誘發而反覆發作；特別的是，據統計發現，約有三分之一的偏頭痛病人族群在頭痛發生前，會有預兆( *aura* )，常見的預兆特徵包括視覺障礙(例如：眼冒金星、無色光點、閃光、彎曲線條或形狀、視野有盲斑擴散、視線模糊或朦朧)以及感覺異常(例如：皮膚發麻、刺痛、肌肉無力)等，因此偏頭痛病人族群中約有 40% 的人可以接受預防性治療。

在 Aimovig® 被核准前進行了三大臨床試驗以評估其對偏頭痛的預防成效，在第一項研究中，共納入了 955 位患有偏頭痛的病人作為受試者，分別給予 Aimovig® 及安慰劑，在歷經長達六個月的試驗追蹤期間，平均而言使用 Aimovig® 的受試者經歷偏頭痛不適的天數比安慰劑組受試者少了近一至兩個月；第二項研究則納入了 577 位受試者，同樣分別給予 Aimovig® 及安慰劑後持續追蹤三個月，結果發現使用 Aimovig® 的受試者平均比安慰劑組受試者每月的偏頭痛發作天數少至少一天；第三項研究則納入了 667 位受試者，同樣在三個月的追蹤期間後發現，使用 Aimovig® 的受試者平均比安慰劑組受試者每月的偏頭痛發作天數少約 2.5 天。至於試驗下發現的常見藥物副作用則為注射部位的皮膚反應及便秘。

由於偏頭痛的症狀變化多端且每次的發作對於生活品質都是一大影響，儘管拜醫藥生物技術進步之賜已逐漸有如同本文介紹的 Aimovig® 新型藥物逐漸被研發並核准上市，但仍提醒病人族群，如何發現並避免誘發因子導致的偏頭痛反覆發作才是根本之道。

(Source reference: FDA news. May 17, 2018)

### 罹患憂鬱症恐有損記憶力

吳芝瑩 藥師

*憂鬱症儼然已成為人類的第二大殺手，僅次於心血管疾病*

據統計台灣目前有在服用醫師處方抗憂鬱劑的民眾約有 121 萬 2659 人，可見憂鬱症的盛行率已逐漸上升，實為須正視且積極面對並處理的健康議題，近期一項研究指出，罹患憂鬱症的人不只情緒會受到影響，甚至連思考及記憶能力都會受到波及。

研究團隊納入了近 1100 位平均年齡約 71 歲的受試者，所有受試者經確認皆無中風( *stroke* )病史所有受試者於進入試驗前都必須要接受頭部斷層掃描( *Brain scan* )、心理健康評估( *mental health assessment* )、記憶力及思考技巧測驗( *memory and thinking skills tests* )等檢查，之後過了約莫 5 年後需再次接受記憶力及思考技巧測驗以作為前後對照。

於試驗之初的檢查結果顯示，有 22% 的受試者存有較嚴重的憂鬱症狀，而其情節記憶( *episodic memory* )能力的受測分數也顯著偏低，追蹤之下更進一步發現，在較年長的受試者中，其憂鬱症的症狀程度越嚴重其腦部結構的異常比例相對更高，憂鬱症狀越顯著者其腦部容積( *brain volume* )越小，且這群人中約有 55% 的人會在腦部小血管中被發現存有病灶( *lesions* )，然而這只是一個現象的發現，整體而言這份長達五年的研究追蹤仍尚無法證實或釐清憂鬱症狀的嚴重性與記憶能力的改變兩者之間有著明確的因果關係，建議憂鬱症病人勿太過擔心驚慌，仍要配合醫療團隊維持原本的疾病治療及控制才是上策。

(Source reference: Neurology. May. 9, 2018)

### 某降血糖藥物對腎臟及心臟也有保護作用

吳芝瑩 藥師

*Canagliflozin 為常見用於治療第二型糖尿病之口服藥物*

據資料顯示，全世界已有超過 4.2 億人口罹患糖尿病，儘管臨床上已知糖尿病族群容易併發慢性腎臟病、腎衰竭、心血管疾病等重症，但過去幾十年來仍未見有能在血糖控制之餘還能提供實質腎臟保護作用的療法出現；近來有一重大的研究發現指出，新興糖尿病治療藥物 **Invokana®**(主成分為 **canagliflozin**) 不只能有效控制血糖，用在合併有腎臟疾病的糖尿病病人時還附加有顯著降低因腎臟衰竭及心臟疾病導致之死亡風險的驚人效益。

**Invokana®** 是一項全新機轉的降血糖新藥，主要是透過對於 **sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2)** 的抑制作用而達到阻斷腎臟對葡萄糖的再吸收、增加葡萄糖的排除的降血糖效果，此藥可單獨使用或與其他第二型糖尿病治療藥物併用；這項研究乃由生產糖尿病藥物 **Invokana®** 的楊森藥廠 (**Janssen Pharmaceuticals**) 出資進行，研究設計主要是將 **Invokana®** 加入糖尿病治療療程後，觀察受試者在血糖控制之餘，是否也能降低腎臟疾病的併發風險；此研究從 34 個國家約 690 個醫療院所中共招募到約 4400 名來自世界各地、患有第二型糖尿病和慢性腎臟病者參與這項研究，這些受試者被隨機分派成給予 **Invokana®** 的實驗組以及給予安慰劑的對照組，所有受試者皆依據現今的治療準則維持原本對糖尿病及腎臟併發症的照護模式。

研究結果發現，經過平均 2.5 年的治療，實驗組病人不只併發腎衰竭的風險顯著降低了 30%，甚至發生如心臟病發、中風或因性死亡等事件的風險也顯著降低了 20% 心血管事件，降低因心臟衰竭而導致住院的風險比例更是高達 39%。

儘管上述的研究發現非常振奮人心，仍不忘提醒 **Invokana®** 常見的不良反應包括陰道念珠菌感染及尿道感染，也因為此藥會阻斷糖分與鹽類的再吸收，故同時也具有利尿作用，可能會使血管內容積減少而導致姿勢性低血壓，產生暈眩之不良反應，尤其較容易發生在開始治療的前三個月，提醒醫療團隊在看上此藥的附加價值而欲開立予病人使用時務必做好相關的衛教提醒，方能提升病人的用藥安全。

(Source reference: New England Journal of Medicine. April 15, 2019)

美國FDA核准降血糖複方藥 **Qternmet XR 緩釋錠**

陳昭伶 藥師

*最新降血糖複方結合三種藥物共同作用以改善血糖控制*

第 2 型糖尿病是最常見的糖尿病類型，患者由於對胰島素產生抵抗而導致血糖升高。糖尿病患者發生心臟病和中風的風險會提高 2 - 3 倍。糖尿病同時也是導致腎功能衰竭的首要原因。

2019 年五月 **AstraZeneca** 藥廠宣布美國 FDA 核准複方藥 **Qternmet XR 緩釋錠 (dapagliflozin, saxagliptin, metformin hydrochloride)** 作為配合飲食和運動的口服輔助治療藥物，以改善成人第二型糖尿病的血糖控制。

根據兩項第三期臨床試驗，評估第二型糖尿病控制不佳的患者，在一項試驗中，受試者服用 **metformin** 合併 **5 mg dapagliflozin / 5 mg saxagliptin** 治療，其 **HbA1c** (血糖平均值) 統計學上顯著降低，並且達到 **HbA1c** 治療目標 (< 7%) 的患者人數增加。在第二項試驗中，受試者服用 **metformin** 延長釋放錠，合併 **10 mg dapagliflozin / 5 mg saxagliptin** 治療，其 **HbA1c** 顯著降低，並且提高達到 **HbA1c < 7%** 的患者人數。**Qternmet XR** 的安全性和有效性也在兩項第三期臨床試驗的結果被證實確立。

**Qternmet XR** 是每日服用一次的口服藥物，**Qternmet XR** 結合不同藥理機轉來改善血糖控制。**Dapagliflozin** 是一種 **SGLT-2** 抑制劑，可以幫助腎臟排出尿液中更多的葡萄糖，並防止腎臟重新吸收葡萄糖回到體內。**Saxagliptin** 是一種 **DPP-4** 抑制劑，其作用是增加身體產生胰島素的量。

**Metformin** 有助於使細胞對胰島素更敏感，並減少肝臟產生葡萄糖量。**Qternmet XR** 結合三種藥物共同作用以改善血糖控制。因此 **Qternmet XR**被美國 FDA 核准作為飲食和運動的輔助藥物，以改善第二型糖尿病患者的血糖控制。

(Source reference: FDA,May,2019)

### 空汙促使兒童焦慮

陳昭伶 藥師

#### 空氣中化學物質-肌醇與焦慮的引起有關聯

交通空氣污染是全球關注的健康問題，每年超過 330 萬人過早死亡。毒理學和流行病學的研究證實，中樞神經系統特別容易受到空氣污染，因此它們在身心疾病的病理中扮演重要的角色。先前研究顯示焦慮症與交通空氣污染有關連性，且焦慮症患者的神經影像顯示有神經化學的改變。

近期美國《Environmental Research》刊登的一項研究，針對 145 名兒童進行定期追蹤與磁共振波譜分析，在前扣帶迴皮層 ( Anterior Cingulate Cortex ) 中測量腦代謝物，包括肌醇( myo-inositol )，N-acetylaspartate，creatine，choline，glutamate，glutamate plus glutamine 以及 glutathione。研究使用 Spence Children's Anxiety Scale 評估兒童的焦慮症狀。研究人員發現曝露於較多空氣污染的兒童，其怕黑、害怕獨自在家，或時常感到緊張的比例較其他兒童多了 7%。在受試兒童 12 歲時進行腦部磁共振影掃描，則發現住在主要道路旁的兒童，腦中肌醇 (myo-inositol) 濃度較高，而肌醇又與焦慮相關。

科學家推測是細微粒子等廢氣污染物造成兒童腦部等器官發炎，肌醇則是發炎情況的指示物質。肌醇是一種天然產生的代謝物，主要存在於膠質細胞中，有助於維持大腦中的細胞體積和流體平衡，並作為體內激素和胰島素的調節器。肌醇的增加與膠質細胞的增多相關，而膠質細胞增加通常發生在炎症狀態中。

這項研究是第一個使用神經成像來評估空氣污染暴露、大腦中代謝物失調以及關於健康兒童廣泛性焦慮症狀的研究。研究觀察到的發育中兒童，其焦慮症狀增加的個案在整體而言依然小，不太可能成為焦慮症的臨床診斷。然而，作者認為交通空汙可以對人口健康產生更大的影響，可能藉由引起典型的興奮性神經傳遞和神經膠質炎症反應，導致代謝物增加和隨後的焦慮症狀。雖然兒童焦慮症還有許多其他成因，但交通汙染的問題是不可忽視的問題。

(Source reference: Environment Research. May, 2019)

### 睡眠不佳可能與維生素礦物質缺乏有關

陳昭伶 藥師

#### 有多種營養素和女性睡眠品質差的關聯性最強

許多美國人的睡眠時間低於建議的睡眠時間（超過 7 小時），也有許多人不會攝取足夠的必須維生素和礦物質。一項新的研究證實這兩個因素可能是有關聯的。

該研究是根據美國國家健康與營養檢查調查 (NHANES) 的數據，調查美國成年人 (19 歲以上) 的代表性樣本。科學家們發現，與每晚睡眠時間超過 7 小時的人相比，平均每晚睡眠時間少於 7 小時的人的維生素攝取量較低，包括維生素 A，D 和 B1，以及鎂，菸酸，鈣，鋅和磷。短暫睡眠 (佔研究中 32.7% 人數) 的人與鎂、煙酸、維生素 D、鈣和膳食纖維的攝取量呈負相關性。尤其鎂、菸酸和維生素 D 有顯著的負相關。

研究還發現，有多種營養素和女性睡眠品質差的關聯性最強。這種關聯性在女性中比男性更為常見。然而如果女性服用膳食補充劑，因果關係會降低。這表明，當人的飲食不足時，服用補充劑可以



增加營養水平，因為身體本身無法合成這些營養素。

除了關於睡眠持續時間的研究結果外，研究還指出營養素也可能在睡眠障礙，睡眠質量差和入睡困難方面發揮作用。這項研究結果提供更多證據指出特定的營養素攝入與睡眠結果相關聯性，並證實睡眠時間短的人可能會通過飲食和補充來改善這些營養素的攝入量。

先前研究已經證明了微量營養素在生長發育，疾病預防和治愈以及正常身體功能（包括睡眠）中的重要作用。例如，鎂有助於身體產生褪黑激素和其他與睡眠有關的化合物。一些研究亦證實鋅在睡眠調節中起作用。微量營養素只需要很少量，但它們對身體產生激素，酶和生長發育所需的其他元素至關重要，微量營養素的缺乏會產生嚴重後果。碘，鐵和維生素A是許多人缺乏的微量營養素，對全世界的公共健康構成嚴重威脅。

慢性短暫睡眠是否導致營養不足或營養不足導致短暫睡眠仍需再確定，需再進一步調查 [ 補充這些營養素對睡眠結果的影響 ]，以證明其原因和結果。

(Source reference: Nutrition. Jun 9, 2019)

### 美國FDA核准新藥 Soliris、Dupixent 和 Darzalex

李聖政 藥師

Upixent ( dupilumab ) 是唯一被核准用於縮小鼻息肉大小並改善相關慢性鼻竇炎症狀的療法

亞力兄制藥( Alexion )藥品 Soliris ( eculizumab )已被核准用於治療抗水通道蛋白 4 ( AQP4 )抗體陽性的成年患者的泛視神經脊髓炎( NMOSD )。該公司表示，lenalidomide 和 dexamethasone 的組合廣泛用於新診斷為多發性骨髓瘤的患者，這些患者在美國不符合自體幹細胞移植(ASCT)資格，在美國醫生們現在可以為患者提供添加 Darzalex 的這種方案。在患有 NMOSD 的患者中，身體的免疫系統錯誤地攻擊體內的正常細胞和蛋白質，最常見於視神經和脊髓。患有 NMOSD 的病患通常具有視神經炎的發作，其引起眼睛疼痛和視力喪失。患者也可能發作導致橫貫性脊髓炎的發生，這常常導致手臂和腿部麻木、虛弱或麻痺，同時失去膀胱和腸道控制。Genmab 製藥也宣布 Darzalex ( daratumumab )已被核准用於和 lenalidomide 及 dexamethasone 併用，用來治療新診斷為多發性骨髓瘤的成人患者，這些患者不符合自體幹細胞移植( ASCT )的資格。最後被核准的是賽諾菲和 Regeneron 製藥公司的 Dupixent (dupilumab)，作為慢性鼻竇炎併鼻息肉( CRSwNP )的第一個也是唯一一個生物治療藥物。Regeneron 製藥表示，這也是唯一被核准用於縮小鼻息肉大小並改善相關慢性鼻竇炎症狀的療法。CRSwNP 是上呼吸道的慢性疾病，其可能是由第II型發炎反應導致阻塞鼻竇和鼻腔。第II型發炎反應是免疫系統的過度活躍反應，是異位性皮膚炎、氣喘和 CRSwNP 等疾病的基礎。

(Source reference: Pharmatimes, June 28, 2019)

### 有第二型糖尿病的非裔美國人，其罹患失智症的風險降低與 Metformin 有關

李聖政 藥師

Metformin 可能是降低失智風險的新方法

一項大型觀察性世代研究檢查了 50 歲以上患有第二型糖尿病的男性退伍軍人，發現 Metformin 的使用與非裔美國患者失智風險顯著降低有關。該研究納入了來自 2000 ~ 2015 年通過退伍軍人健康管理局接受護理的 73500 名患者的數據，開始時無糖尿病和失智症，隨後發生第二型糖尿病並開始用 Metformin 或 sulfonylurea 類藥物治療。使用 Cox 比例風險模式用於比較藥物和事故失智在種族和年齡組之間的關聯。對於年齡在 50 ~ 64 歲之間的非裔美國人患者，發展失智的風險比為 0.60 (CI, 0.45 ~ 0.81)，對於年齡在 65 ~ 74 歲的非裔美國人患者，風險比為 0.71 (CI, 0.53 ~ 0.94)。

該研究顯示，65 ~ 74 歲白人患者 Metformin 與失智風險較低之間沒有關聯，其他年齡組無相關性。目前的結果可能指出一種降低患有第二型糖尿病的非裔美國人失智風險的新方法。

(Source reference: News-Medical, Jul 11, 2019)

用於急性偏頭痛的新藥在大規模試驗中顯示出可能有益處的結果

李聖政 藥師

**Rimegepant** 可能成為偏頭痛治療的新選擇

近期新英格蘭醫學雜誌上發表的一項大規模試驗中，一種屬於新一代急性偏頭痛治療的藥物可以消除疼痛並減輕偏頭痛患者的麻煩症狀。這種藥物 rimegepant 正在等待美國 FDA 核准，並且可能比現有的偏頭痛藥物具有優勢。偏頭痛影響全世界約 12% 至 14% 的人，或超過 10 億人。這種慢性神經系統疾病包括頭痛的周期性發作以及可能包括噁心以及對光和聲的敏感性的症狀。超過四分之三的偏頭痛患者每月至少經歷一次偏頭痛發作，超過一半的偏頭痛患者在發作期間受到嚴重損害。目前，許多患有偏頭痛的人服用 triptan 類藥物(包括 sumatriptan、eletriptan 和 rizatriptan)，這些藥物是在 20 世紀 90 年代引入的。Triptan 類藥物通過刺激血清素受體來阻止急性偏頭痛，從而減少炎症並收縮血管。但 triptan 類藥物並不是對每個人都有幫助，它們會產生無法忍受的副作用，而且由於它們有收縮血管作用，對於患有心血管疾病(CVD)或主要 CVD 危險因素的人不應服用。沒有受到 triptan 類藥物幫助的人，或者那些不能服用它們的人，可能會受益於新的一類叫做 gepants 的藥物，其中包括 rimegepant。Gepants 作用在於通過靶向一種叫做 CGRP 的小蛋白質的受體，該蛋白質長期與偏頭痛有關。在偏頭痛發作期間，CGRP 被釋放導致疼痛。通過阻斷 CGRP 途徑，Gepants 減輕了偏頭痛的疼痛和其他症狀。新英格蘭醫學雜誌在一項隨機雙盲試驗中評估了 rimegepant，該試驗涉及美國 49 個中心的 1000 多名患有偏頭痛的男性和女性。參與者被指示出現中度或重度偏頭痛發作時，服用一片 rimegepant 或分配的安慰劑。在服用藥物之前及服藥 48 小時之後，患者在電子日記中回答了有關他們疼痛和最麻煩症狀的問題。參與者從列表中選擇了最令人煩惱的症狀，包括對光的不耐受，對大聲的不耐受或噁心。服藥後 2 小時，rimegepant 組中 19.6% 的患者無疼痛，而安慰劑組為 12.0%，差異有統計學意義。Rimegepant 組 37.6% 的患者出現了最麻煩的症狀，安慰劑組有 25.2%。副作用很小，噁心和尿路感染是每組中皆超過 1%，且是唯一不良反應，並且沒有觀察到不良的 CVD 影響。

(Source reference: News-Medical, Jul 11, 2019)



## 專題報導

### 甲狀腺疾病論述及治療

吳碩文 藥師

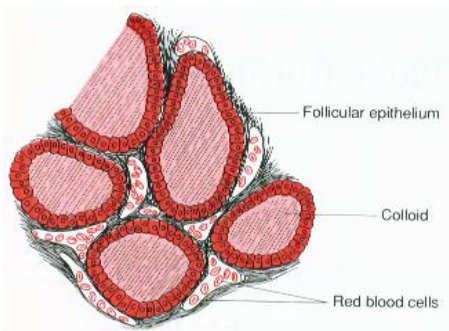
#### 前言

甲狀腺是位於人體頸部的重要內分泌腺體，會分泌三碘甲狀腺素 (T3) 和甲狀腺素 (T4) 來維持人體的健康所需；而甲狀腺功能過度亢進或低下都是一種身體上的疾病。

正常人體甲狀腺的調節，是先由腦部的下視丘分泌甲狀腺釋放激素 (TRH) 而當和下視丘連結的腦下垂體前葉接收到了 TRH 的訊號時，會進而分泌一種叫甲狀腺促進激素 (TSH) 的荷爾蒙，最後 TSH 會促進甲狀腺腺體釋放出 T3、T4 進而產生一連串的生理反應例如：增加膜的通透性，活化細胞內各種酶，促使腺體分泌等等。

## 生理和機轉

甲狀腺是由許多閉合的濾泡（**follicles**）組成，濾泡內含有稱為膠體（**colloid**）並覆蓋有濾泡上皮（**Follicular epitheloid**）；而濾泡上皮的細胞就稱為甲狀腺濾泡細胞；膠體的主要成分是一種大型醣蛋白（甲狀腺球蛋白 **Thyroglobulin**，**TG**），甲狀腺激素為該分子的一部份。甲狀腺細胞是分泌蛋白質的一種典型腺細胞，其內質網（**endoplasmic reticulum**）和高基氏體（**golgi complex**）會合成一種分子量為 335,000 的大型醣蛋白分子，即甲狀腺球蛋白 **Thyroglobulin**（**TG**）；每一個甲狀腺球蛋白（**TG**）分子都含有 70 個酪胺酸（**tyrosine**），**tyrosine** 是和碘結合形成甲狀腺激素的主要部分，而這些甲狀腺激素（**T3**、**T4**）是在甲狀腺球蛋白分子內形成。



圖片來源：Arthur C. Guyton and John E. Hall. Human physiology and mechanisms of disease /6e Philadelphia :Saunders,c1997 P.608 Figure 50-1

### (1) 碘離子的氧化和吸收

當人體經由食物來源吸收碘化物時，碘化物經由碘幫浦（**Iodide pump**）或碘化物之捕獲（**Iodide Trapping**）運送至甲狀腺細胞內；碘幫浦可將腺體內的碘濃縮成比血液中得碘高 30 倍的濃度；當甲狀腺達最活躍時，此濃度還可高達 250 倍。

碘化物運送至甲狀腺細胞內之碘離子經由過氧化酶（**Peroxidase**）作用轉換成氧化態的碘後，才能直接和甲狀腺球蛋白（**TG**）上面的 **tyrosine** 結合，但速度很慢；而在甲狀腺細胞中，氧化態的碘會和碘化酶（**iodinase**）一起存在，而碘化酶可使此結合過程在數秒至數分鐘內發生。

因此，在甲狀腺球蛋白（**TG**）被製造出而釋出至基底膜時，氧化態的碘可與 **TG** 中約 1/6 的 **tyrosine** 結合，但大部份是 **TG** 和氧化態的碘兩者進入到膠體內才結合，此過程也稱作「有機化反應」（**organification**），形成甲狀腺激素（**T3**、**T4**）會和 **TG** 以結合態儲存在膠體中，時間可長達幾個月，儲存的總量足以供給體內正常所需之甲狀腺激素 2~3 個月。所以，即使甲狀腺激素合成作用完全停頓，但缺乏這些激素的影響可能好幾個月還觀察不出來。

### (2) 甲狀腺激素（**T3**、**T4**）從甲狀腺中釋出的情形

甲狀腺素（**T4**）與三碘甲狀腺素（**T3**）與甲狀腺球蛋白（**TG**）分子形成結合態形式儲存，當接受 **TSH** 訊息，甲狀腺細胞膜頂端不斷伸出偽足至濾泡的膠體腔包圍膠體的一小部分而形成胞飲囊泡（**pinocytic vesicle**），然後溶小體（**Lysosome**）馬上和這些囊泡融合成為消化囊泡（**digestive vesicle**），內含與膠體混合之溶小體的消化酶。這消化酶中的「蛋白質分解酶」（**proteinase**）再打斷甲狀腺激素（**T3**、**T4**）與甲狀腺球蛋白（**TG**）分子結合鍵，而釋出自由態的甲狀腺激素（**T3**、**T4**），兩者經胞吐作用送到血液中。

### (3) 甲狀腺激素（**T3**、**T4**）與血漿中蛋白質結合

當甲狀腺素（T4）與三碘甲狀腺素（T3）到達血液時，幾乎全部立即和血漿中的數種蛋白質結合，尤其是甲狀腺素結合球蛋白（thyroxine-binding globulin；TBG）此乃一種醣蛋白。然後約每 6 天釋出一大半已結合的甲狀腺素；而三碘甲狀腺素（T3）由於對蛋白質的親和力較低，約每天釋出一半。

#### (4)甲狀腺激素（T3、T4）會增加大量基因的轉錄過程

當進入「週邊細胞內」後，在甲狀腺激素在活化基因轉錄過程前，甲狀腺素（T4）會經 5'-去碘化酶（5'-deiodinase）轉變成三碘甲狀腺素（T3）後再作用，這是因為 T3 與甲狀腺激素接受器的親和力較高之故。甲狀腺激素接受器位於 DNA 附近或與其一股相連；當接受器與甲狀腺激素結合後即被活化，使 DNA 開始轉錄形成數種傳訊 RNA（mRNA）。數分鐘至數小時後，在核糖體中藉由 RNA 的轉譯（translation）過程形成數百種蛋白質。則，甲狀腺激素在新陳代謝所引起的大部分作用是由這些新形成的酶及蛋白質所造成。甲狀腺素在組織中的功能，簡單說：甲狀腺激素（T3、T4）會促使基因轉錄合成，產生大量身體新成代謝所需要的蛋白和酵素，使全身機能的活動力增加。

### 造成甲狀腺機能亢進（Hyperthyroidism）的原因

- (1) 葛雷夫氏疾病（Graves' disease；毒性廣泛性甲狀腺腫）
- (2) 毒性單一結節甲狀腺腫（Plummer 氏疾病）
- (3) 毒性多結節甲狀腺腫
- (4) 因外源性碘造成結節性甲狀腺腫及甲狀腺機能亢進(Jod-Basedow)
- (5) 外源性甲狀腺自我使用過量（人為性甲狀腺腫）
- (6) 腫瘤（甲狀腺腺瘤，甲狀腺濾泡癌，腦垂腺甲狀腺生成素分泌腺瘤，及葡萄球胎有分泌甲狀腺刺激物質）
- (7) 醫源性--碘化物（iodides），amiodarone，干擾素  $\alpha$ （interferon- $\alpha$ ）

### 造成甲狀腺低下（Hypothyroidism）的原因

- (1) 非甲狀腺腫（無腺體腫大）
  - 原發性甲狀腺低下（腺體機能不全）
    - (A) 特發性萎縮
    - (B) 醫源性甲狀腺破壞—外科手術、放射線活性碘治療、x光治療
    - (C) 發炎後甲狀腺炎
    - (D) 先天性甲狀腺低下—呆小症（Cretinism）
  - 續發性甲狀腺低下
    - (A) 腦垂體機能不全造成 TSH 缺乏
    - (B) 下視丘機能不全造成的 TRH 缺乏
- (2) 甲狀腺腫（甲狀腺腫大）
  - (A) 荷爾蒙生成異常：荷爾蒙製造，運送，或作用缺陷
  - (B) 橋本氏甲狀腺炎（Hashimoto's thyroiditis）
  - (C) 藥物誘發：碘化物，鋰鹽，硫氰化物，phenylbutazone，sulfonyleurea，amiodarone，干擾素



$\alpha$ 

- (D) 先天性短小症：母體誘發
- (E) 碘化物缺乏
- (F) 大自然促甲狀腺腫物質：甜菜、甘藍菜

## 臨床表徵

甲狀腺機能亢進（Hyperthyroidism）時，病人會感覺到心悸、流汗增加、易緊張、急躁、怕熱、手會顫抖、運動時容易感覺氣喘、易感疲倦、較沒耐力、眼睛感覺不適、食慾增加但體重卻反而降低、排便次數增加、月經不順等症狀。相反的在甲狀腺機能不足時會感覺到倦怠、怕冷、便秘、流汗減少、皮膚乾燥、反應較為遲鈍、月經不順等症狀。

甲狀腺機能不足（Hypothyroidism）時，病人可能會出現怕冷、便秘、虛胖、倦怠、皮膚乾冷、心博過慢等現象。如果分泌過高，病人可能會有怕熱，排便次數增加，甚至腹瀉、手顫抖、急噪、食慾增加等現象。(未完待續)

## 參考文獻

1. Mary Anne Koda-Kimble, Lloyd Y. Young, Wayne A. Kradjan, B. Joseph Guglielmo, Robin L. Corelli and Brian S. Katcher . Applied Therapeutics: the clinical use of drugs /edited Philadelphia :Lippincott Williams & Wilkins,c2005
2. Roger Walker and Clive Edwards. Clinical Pharmacy and therapeutics /edited
3. Eric P., Hershel Raff, Kevin T. Strang and Eric Widmaier. Human Physiology The Mechanisms of Body Function /9e
4. Bertram G. Katzung. Basic & Clinical Pharmacology /9e
5. Alan Sterens and Jmes Lowe. Pathology 2e
6. Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Nelson Fausto ; with illustrations by James A. Perkins. Robbins and Cotran pathologic basis of disease /7e Philadelphia :Elsevier/Saunders,c2005
7. Arthur C. Guyton and John E. Hall. Human physiology and mechanisms of disease /6e Philadelphia :Saunders,c1997
8. Thyroid Diseases Manager

<<http://www.thyroidmanager.org/thyroidbook.htm>>

<<http://www.chgh.org.tw/%B7s%BBD/90-%BB{%C3%D1%A4j%B2%E4%A4I.htm>>

## 藥物安全

### Hydrochlorothiazide 成分藥品安全資訊

吳芝瑩 藥師

Hydrochlorothiazide 為利尿、高血壓等適應症用途之治療藥物，作用機轉為藉由抑制遠側腎小管對鈉的重吸收而增加鈉及水分排泄；2018/11/21 瑞士醫藥管理局( Swissmedic )發布警訊指出，依據藥物流行病學研究發現隨著 hydrochlorothiazide 累積暴露量增加，可能會增加以基底細胞癌( basal cell carcinoma, 簡稱 BCC )及鱗狀細胞癌( squamous cell carcinoma, 簡稱 SCC )形式表現的非黑色素細胞皮膚惡性腫瘤的風險。

近期兩項丹麥的藥物流行病學研究發現，hydrochlorothiazide ( HCTZ ) 與非黑色素細胞皮膚惡性腫瘤 ( non-melanocytic skin malignancies, NMSC ) 之間存在有具累積劑量依存性的關聯性，而 HCTZ 的光敏感性可能是發生 NMSC 的潛在作用機轉。NMSC 為罕見事件，其發生率與皮膚表型及其他

因素高度相關，故各國間的風險基準值及發生率各異，歐洲各地間估計的發生率亦差異極大，估計每年每 10 萬人口約有 1 至 34 例 SCC，約有 30 至 150 例 BCC；依前述流行病學研究發現，隨 HCTZ 的累積劑量增加，SCC 的風險可能會增加 4 到 7.7 倍，而 BCC 的風險則可能會增加 1.3 倍。有鑑於上述發現，瑞士將於所有含 HCTZ 成分藥品的仿單上新增警語以充分反映上述風險。

對此，我國食品藥物管理署的說明如下：

1. 經查，我國核准含 HCTZ 成分藥品之中文仿單已於「警語及注意事項」處刊載：「光線敏感症-曾有使用 Thiazide 類利尿劑而發生光線敏感症的案例。如果發生光線敏感症，建議停止治療。如果再次投藥是必要的，建議保護陽光或人工輻射曝曬的部位」，惟未提及「可能會增加非黑色素細胞皮膚惡性腫瘤的風險」等相關安全訊息，併查我國核准之中文仿單與美國及歐盟現行仿單一致。

2. 針對是否更新含 HCTZ 成分藥品之中文仿單以包含上述安全資訊，本署現正評估中。

再次提醒醫療人員應注意下列事項：

1. 處方含 HCTZ 成分藥品前，應詢問病人是否具皮膚惡性腫瘤相關病史；對於有皮膚惡性腫瘤相關病史的病人，應審慎評估是否處方此類藥品。

2. 處方含 HCTZ 成分藥品時，應告知病人有關非黑色素細胞皮膚惡性腫瘤之風險，並定期監測病人的皮膚是否有任何新增病變、現有病變惡化或任何可疑的病變。若發現可疑的皮膚病變須進行檢查。必要時，應進行組織切片與組織學分析。

3. 應指導病人避免暴露於陽光或其他紫外線照射，暴露於陽光或紫外線期間須使用適當的防曬措施，以減少皮膚癌的風險。

(Source reference: 藥品安全資訊風險溝通表. Jan 8, 2019)

### Eszopiclone、Zaleplon 及 Zolpidem 成分藥品安全資訊

陳昭伶 藥師

2019/4/30 美國 FDA 發布，使用含 eszopiclone、zaleplon 或 zolpidem 成分藥品後可能有發生複雜性睡眠行為 (complex sleep behaviors) 而導致嚴重傷害或死亡的風險之安全資訊。

藥品安全有關資訊分析及描述

1. 美國 FDA 從不良事件通報資料庫 (FAERS) 及醫學文獻中發現 66 件使用含 eszopiclone、zaleplon 或 zolpidem 成分藥品後發生複雜性睡眠行為而導致嚴重不良反應的案例，其中有 20 件導致死亡。這些案例包括意外用藥過量、跌倒、燒傷、淹溺、暴露在極低溫下而導致截肢、一氧化碳中毒、溺斃、失溫、發生車禍、自我傷害的行為如槍傷和顯著的自殺意圖等。病人清醒後通常不記得曾發生這些事件。目前上述藥品導致複雜性睡眠行為的機轉仍未完全釐清。

2. 從接獲的案例中發現，無論病人有無複雜性睡眠行為的病史，使用含 eszopiclone、zaleplon 或 zolpidem 成分藥品後，皆可能發生複雜性睡眠行為而導致嚴重傷害或死亡，即使是在使用藥品最低建議劑量或僅使用一次劑量的情況下。

3. 用藥時不論是否併服酒精或其他中樞神經抑制劑 (如：鎮靜劑、鴉片類藥物、抗焦慮藥)，皆有可能發生複雜性睡眠行為。

4. 此外，思睡 (drowsiness) 為含該等成分藥品常見的不良反應之一。使用含該等成分藥品後次日早晨可能因感覺昏昏欲睡導致影響駕駛能力及從事需警覺性活動的能力。即使病人在次日早晨已感覺完全清醒，仍可能出現精神警覺性降低之現象。

美國FDA考量上述風險之嚴重性，擬於含 eszopiclone、zaleplon 或 zolpidem 成分藥品仿單中新

增加框警語以警示該風險，並擬將曾於使用上述藥品後發生複雜性睡眠行為之病人列為使用禁忌。

食品藥物管理署說明：

1. 經查，我國業於 97 年、98 年及 103 年發布新聞稿提醒醫療人員及民眾注意服用含 zolpidem 成分藥品可能會出現警覺性減弱、思睡之不良反應，於 101 年發函要求醫療院所應於含 zolpidem 成分藥品之藥袋上加刊：「服用後請立即就寢，若有夢遊現象，應立即回診就醫」、「可能有頭痛、昏昏欲睡及暈眩、記憶障礙、夢遊等副作用。若有任何疑問，或服藥後發生任何異常反應，務必洽詢您的醫師或藥師」，並於 102 年以部授食字第 1021452225A 號公告含 zolpidem 成分藥品再評估結果相關事宜，要求於仿單「警語及注意事項」處刊載「使用本藥治療後，應小心避免從事駕駛或操作機械能力之行為，以避免危險；且次日早晨可能會有思睡之風險，在服藥後需有 7 - 8 小時的睡眠時間」。
2. 次查，我國核准含該等成分藥品之中文仿單皆已刊載「夢遊」等相關風險，惟未將複雜性睡眠行為列於「加框警語」亦未將曾於使用含該等成分藥品後發生複雜性睡眠行為的患者列為禁忌。
3. 本署現正評估是否針對含該等成分藥品採取進一步風險管控措施。

醫療人員應注意事項：

1. 處方含 eszopiclone、zaleplon 或 zolpidem 成分藥品於新使用的病人時應遵循仿單的用藥建議劑量，並以最低有效劑量作為起始劑量。
2. 不應處方含 eszopiclone、zaleplon 或 zolpidem 成分藥品予曾於服用上述藥品後發生複雜性睡眠行為的病人。
3. 應提醒病人含該等成分藥品不論是長期使用或是僅使用一次劑量，都有發生複雜性睡眠行為的可能。若出現複雜性睡眠行為，如夢遊、夢駕（sleep driving）等，無論是否造成嚴重傷害，都應停藥並儘速回診。
4. 應提醒病人在使用含 eszopiclone、zaleplon 或 zolpidem 成分藥品時請勿併服其他安眠藥、酒精或中樞神經抑制劑。

病人應注意事項：

1. 若您在使用含 eszopiclone、zaleplon 或 zolpidem 成分藥品期間出現複雜性睡眠行為，如夢遊、夢駕（sleep driving）等，或無法記得自己從事過的活動，應停藥並儘速回診。
2. 請遵循醫師指示使用含 eszopiclone、zaleplon 或 zolpidem 成分藥品，切勿使用超出醫師處方的劑量或用藥頻次，以降低不良反應發生的風險。
3. 使用含該等成分藥品後，應小心避免從事駕駛或操作機械能力之行為，以避免危險；且次日早晨可能會有思睡之風險，為降低該等風險發生，應確保服用含 eszopiclone 及 zolpidem 成分藥品後有 7 - 8 小時的睡眠時間；服用含 zaleplon 成分藥品後至少有 4 小時以上不被中斷的睡眠。
4. 若您正在使用含 eszopiclone、zaleplon 或 zolpidem 成分藥品，請勿在未經醫師指示下併服其他幫助入眠的藥品。另使用上述藥品前請勿飲酒，因其可能增加不良反應發生的風險。
5. 若服藥期間出現任何不適症狀，請立即回診。
6. 若您對用藥有任何疑問請諮詢醫療人員。

(Source reference: FDA May, 2019)

某些抗憂鬱藥可能會減少 Tramadol 的疼痛控制

李聖政 藥師

根據一項藥物研究，當患者同時服用某些常用的抗憂鬱藥，如 bupropion ( Wellbutrin )、fluoxetine (

Prozac ) 或 paroxetine ( Paxil ) 時，Tramadol (一種經常使用的阿片類止痛藥)的有效性可能會大大降低。某些抗憂鬱藥抑制 CYP2D6 ，剛好 CYP2D6 也代謝 Tramadol 。該研究發現，當 CYP2D6 被抗憂鬱藥抑制時，止痛藥變得不那麼有效，患者此時需要一種短效阿片類藥物，如嗎啡或其他止痛藥，來控制“突發性”疼痛。(有五種強 CYP2D6 抑制劑：bupropion、fluoxetine、paroxetine、terbinafine 和 quinidine。)這些研究結果表明，對於服用這些抗憂鬱藥藥物的患者，其疼痛管理方案的評估可能需要額外的考慮，因為可能需要更高劑量或不同的疼痛控制藥物。該研究評估了 152 名住院患者用 Tramadol 治療慢性疼痛。其中 76 人還服用了一種強效抑制 CYP2D6 的抗憂鬱藥。主要結果指標是患者所需的額外阿片劑的量。接受一種抗憂鬱藥和 Tramadol 的患者需要比對照組( 5.7mg )更高的每日平均額外阿片( 18.2 mg )，並且需要更多的額外阿片總量( 42.4 mg 對 10.2 mg )。該研究作者認為這項研究支持使用 Tramadol 替代品來治療服用強效 CYP2D6 抑制劑患者的疼痛。當考慮疼痛管理方案時，評估對憂鬱症治療的反應也會使每位患者受益。服用強 CYP2D6 抑制劑時，對治療無反應的患者可以轉為適當的替代方案來控制憂鬱症。

(Source reference: Psychiatric News, June 26, 2019)