

# 三總藥訊

(ISGH Pharmacy Newsletter)

(76) 國報字第〇〇一號

三軍總醫院 臨床藥學部 藥物諮詢室 洪乃勻藥師主編  
藥事委員會 出版

中華民國 75 年 12 月創刊

中華民國 96 年 01 月

## 本期要目：

衛生署公佈藥物使用注意事項

專題— 老化對藥物治療的影響

## 衛生署公佈藥物使用注意事項

行政院衛生署新聞稿

日期 **96.02.01** 單位 藥政處

美國FDA於2006年1月20日經由藥物風險評估重新核定含pimecrolimus與tacrolimus成分局部皮膚外用製劑藥品之適應症為「異位性皮膚炎患者之第二線用藥或其他治療藥物無效時之取代藥物」，並加註有關長期使用該藥品可能導致皮膚癌或淋巴瘤之危險等警語。

經查衛生署核准含pimecrolimus 成分之局部皮膚外用製劑許可證1張，含tacrolimus 成分之局部皮膚外用製劑藥品許可證共4張，另本署建置之全國藥物不良反應通報系統資料庫，尚無疑似因使用含pimecrolimus 與tacrolimus 成分之局部皮膚外用製劑引起惡性腫瘤之不良反應之通報案件，為確保病患用藥安全，本署前於95年3月13日公告含pimecrolimus 成分局部皮膚外用製劑藥品之適應症為「第二線使用於2歲以上孩童、青少年及成人異位性皮膚炎之短期及長期間斷治療」，含tacrolimus 成分局部皮膚外用製劑藥品之適應症為「第二線使用於2歲以上孩童、青少年及成人因為潛在危險而不宜使用其他傳統治療、或對其他傳統治療反應不充分、或無法

耐受其他傳統治療的中度至重度異位性皮膚炎患者，作為短期及間歇性長期治療」。

衛生署提醒醫師為病患處方含 **Pimecrolimus** 或 **Tacrolimus** 成分之皮膚外用製劑藥品時應審慎評估其風險，使用於 2 歲以上孩童、青少年及成人因為潛在危險而不宜使用其他傳統治療、或對其他傳統治療反應不充分、或無法耐受其他傳統治療的中度至重度異位性皮膚炎患者，作為短期及間歇性長期治療」，復於 96 年 1 月 31 日修訂前公告之仿單加刊警語為「長期使用 topical calcineurin 抑制劑之安全性尚未建立。雖然因果關係尚未確立，但在使用 topical calcineurin 抑制劑（包括：pimecrolimus 與 tacrolimus）治療之病患中，有極少數惡性腫瘤（malignancy，例如：皮膚癌或淋巴瘤等）的案例報告。因此，任何年齡層患者使用該藥品都必須避免連續長期使用，且僅能使用於異位性皮膚炎（atopic dermatitis）病灶部位，該藥品並未被核准使用於 2 歲以下兒童」等。

衛生署再次呼籲醫師為病患處方含 pimecrolimus 與 tacrolimus 成分之局部皮膚外用製劑藥品時，應謹慎評估其用藥之風險與效益。另本署建立之藥物安全主動監控機制，除有藥物不良反應通報系統之外，對於安全有關訊息，亦均隨時進行瞭解，以保障民眾之用藥安全。同時提醒醫療人員或病患疑似因為使用（服用）藥品導致不良反應，請立即通報給衛生署所建置之全國藥物不良反應通報中心，藥物不良反應通報專線 02-2396-0100，網站：<http://adr.doh.gov.tw>。

## 老化對藥物治療的影響

王婷瑩 藥師

### 前言

老化，是影響人體對藥物治療反應的因素之一。老年人對某些藥物的治療及副作用反應較為敏感，其藥物不良反應的發生率比 30 歲以下年輕人高出 2 到 3 倍。據估計，約有 10% 的住院老年病人會產生不預期的藥理反應，因為不預期的藥理反應會影響病人的服藥配合度或是醫師用藥的選擇，往往從而關係到老年人是否能得到適當的藥物治療。老年人和年輕人相比有較多的慢性病，同時使用多種藥物，產生藥物不良反應的機會也相對較高。隨著高齡化社會的來臨，與老年人有關的藥物治療

問題也會日漸增加。如何協助老年病人得到安全有效的藥物治療，是身為藥師的責任。也因此，藥師有必要了解，老年人的生理變化對於藥物治療的效果及不良反應的影響。

一般來說，老年人由於器官功能逐漸退化，藥物在個體內的藥物動力學(吸收、分佈、代謝、排除)以及藥效學，必定與年輕人有所差異，茲分述如下：

## 一、藥物的吸收

小腸的上皮細胞、胃腸的蠕動功能、腸繫膜的血流、胃酸的分泌、及胃黏膜的修復功能都會隨著年齡增加而減少或下降。物質在小腸的吸收，可分為被動運輸及主動運輸。藥物經由腸上皮細胞以擴散方式進行的被動運輸不會減少，因此經被動運輸吸收的藥物，其腸吸收不會有明顯的改變，例如很多 antibiotics，anticonvulsants，salicylates，以及 diazepam、lorazepam、penicillin、phenylbutazone、metronidazole、及 bumetanide。經由主動運輸通過腸上皮的物質，在老年人的吸收率則比較低，這些物質包括鈣、鐵、維他命等，可能造成老年人缺乏這些營養素。經由測量絕對生體可用率，已知 indomethacin 及 prazosin 在老年人的腸吸收確實有減少，digoxin 的吸收速率可能因年齡增加而降低。然而，在考量到藥物的吸收時，不能忘記一些抑制腸胃蠕動功能的藥物如 anticholinergic agents，antihistamines，tricyclic antidepressants，opioids 對藥物吸收的影響，比起老化的影響還來得大。

另一個會影響到口服藥品生體可用率的因素，是某些藥品進入血液前，經過肝臟大量被代謝的首渡效應。首渡效應代謝明顯的藥物，可能會因為老年人肝臟代謝功能降低，使得經腸吸收後進入血液的藥量增加，所以這些藥物在老年人會有較高的生體可用率。此外，利用皮下或是經皮給藥的親水性藥物，其藥物的吸收則可能會因為老年人組織血流灌注減少而減少。

## 二、藥物的分佈

藥物在作用部位所能達到的濃度，和其在體內的分佈體積所佔的比率有關。隨著年齡的增加，人體內由水組成的比例會逐漸減少，而脂肪組成的比重則會逐漸增加。以一個 80 歲的老年人來說，其體內的水組成較 20 歲的年輕人減少約 10~15%，而體脂肪則會增加 20~40%。可想而知，親水性藥物的分佈體積在老年人體內是減少的，而親脂性藥物的分佈體積則是增加。由分佈體積的變化，推論親水性藥物在老

年人的血中濃度會較高，而親脂性的藥物其血中濃度則會減少。

由研究已知藥物分佈體積會減少的藥物包括 cimetidine、acebutolol、digoxin、levodopa、lithium、morphine 及 propicillin；會增加分佈體積的則有 amitriptyline、diazepam、clomethiazole 及 tolbutamide。但是，在很多體重減輕或是衰弱的老年人，其脂肪量減少，也會造成親脂性藥物的分佈體積降低，而使其血中濃度增加。在做藥物分佈的考量時，要記住藥物的血中半衰期會直接隨著分佈體積而改變，即當分佈體積增加則血中半衰期也會增加，因而藥物達到穩定血中濃度的時間也會增加，同時這也表示藥物在體內停留的時間較久。

另一個影響藥物在體內分佈的是藥物與白蛋白(albumin)的結合。白蛋白隨著年齡減少的程度不大，所以血漿蛋白結合的減少在臨床上並不明顯。目前已知在老年人其血漿蛋白結合程度會減少的藥物有 tolbutamide、coumarins、pethidine(meperidine)、naproxen、salicylates、phenytoin、valproic acid、acetazolamide、diazepam、lorazepam 及 ceftriaxone。要知道，血中自由態藥物濃度增加和藥效增加不一定有關連，因為藥物的清除率也增加，所以藥物總血中濃度可能會減少。總括來說，只有分佈體積小的藥物如口服抗凝血劑及口服降血糖藥，其藥效之增加可以歸因於自由態藥物濃度增加。而隨著老化而來的白蛋白減少，其實不若疾病引起的白蛋白減少來得重要。

### 三、藥物的肝代謝

老化對於肝臟代謝藥物能力的影響，並不像腎排除功能一樣明確。在不同年齡的人類，肝臟單氧酶的含量及活性並不會有太明顯的變化，而 phase I 代謝酶在 40 歲以後則會漸漸減少。平均來說，藥物的氧化代謝會隨著老化而減少，約每 10 年減少 6%。雖然 phase I 的氧化代謝作用會隨著年齡增加而降低，但是 phase II 的聚合作用並不會改變。隨著年齡增加其代謝清除率會減少的藥物有 warfarin、某些 benzodiazepines、theophylline、imipramine、propranolol、levodopa 及 indomethacin。Phenytoin 的最大代謝率同樣會隨著老年而降低。

肝臟代謝藥物能力的減少，同樣會影響到首渡效應明顯的藥物，如 propranolol、verapamil、nifedipine、molsidomine、labetalol、lidocaine、以及 nefazodone 等藥物。因為首渡代謝降低，所以相同劑量下，上述藥物吸收至體內的量，在老年人體內是較多的。

#### 四、藥物的腎排除

老年人在藥動學上最重要的改變，是藥物經由腎臟排除的量減少，不論藥物主要是由腎絲球過濾，或是經由腎小管主動分泌，都會受到影響。因此，我們可以預期主要經腎排除的藥物，其總清除率會隨著年齡增加而降低，若老年人使用這類藥物，仍是服用一般成人建議劑量，就有可能會導致藥物的血中濃度增加，進而增加不良反應發生的風險。因此，主要以原型藥經腎臟排除的藥物，用在老年人需要調整劑量。然而經由腎臟排除的藥物，因為藥物血中濃度增加，其藥效也會增加。作用在亨耳氏套的利尿劑其利鈉尿作用會減少，這是因為腎臟功能降低，使得利尿劑達到作用部位，也就是腎小球的 luminal cell 的量減少所致。

#### 五、藥效學上的改變

如果不考慮藥物在作用部位的濃度，則藥物效力的強度取決於標的器官接受體的多寡、細胞對訊息傳遞的能力、以及身體反饋機制的影響。也因此，除了藥動學之外，藥效學上同樣也會受到身體老化影響而產生變化。和藥動學改變不同的是，藥效學變化和年齡的關係，並沒有很多的臨床研究數據可以佐證。但是如果藥動學上的改變仍無法完全解釋老年人對藥物療效的反應時，將藥效學變化的考量加入考慮也是有其需要的。

以  $\beta$ -adrenoceptors 為例，特別是心臟的  $\beta_1$  接受體，對於 agonist 及 antagonists 的敏感性，會隨老化降低，因此，Isoproterenol 的 chronotropic 及 inotropic 效應會減少，propranolol 使心跳減緩的程度也會降低。而 Beta blockers 降血壓的效果減少，也和腎素活性降低有關。而老化造成血管對 beta-adrenergic agonists 的反應程度，則可能不變也可能會降低。

已有證據顯示  $\beta_2$  adrenergic agonists 對支氣管擴張的效果，在老年人較差，而  $\alpha_2$ -adrenergic receptor 對 clonidine 的反應也會隨年齡增加而減少。強心配醣體的接受器似乎沒有因老化而減少，但是  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase 的敏感性會增加，也因此，低血鉀造成的 digoxin 毒性反應會更容易發生。同時，也因為在老年人淨體重(lean body weight = The mass of the body minus the fat)及腎臟分泌功能減少，所以老年人使用 digoxin 時，劑量需要降低。

#### 總結

除了藥動學及藥效學的改變，我們還需要考量到老年人生理及心智變化，對其外在

行為的改變，同樣也會影響到藥物治療的效果。最明顯的是老年人的服藥配合度，因為老年人認知及記憶力變差、視力與聽力退化、手部的動作變遲鈍無法做較精細的活動等，會使得老年人可能無法按時間服藥、忘記服藥、記錯劑量或給藥間隔、剝半不平均使得劑量不一等，因而衍生出種種藥物使用的問題。所以在藥物治療的決定上，除了由藥動學及藥效學考慮老年人用藥的安全性及有效性之外，還要考慮到方便性，例如選擇給藥間隔簡單易記的藥物、簡化藥物使用的程續(例如選用低單位含量的藥品，盡量避免剝半等)、方便的提醒或辨識記號等，都可以改善老年人服藥的配合度，從而改善因老化引起的藥物治療問題。