



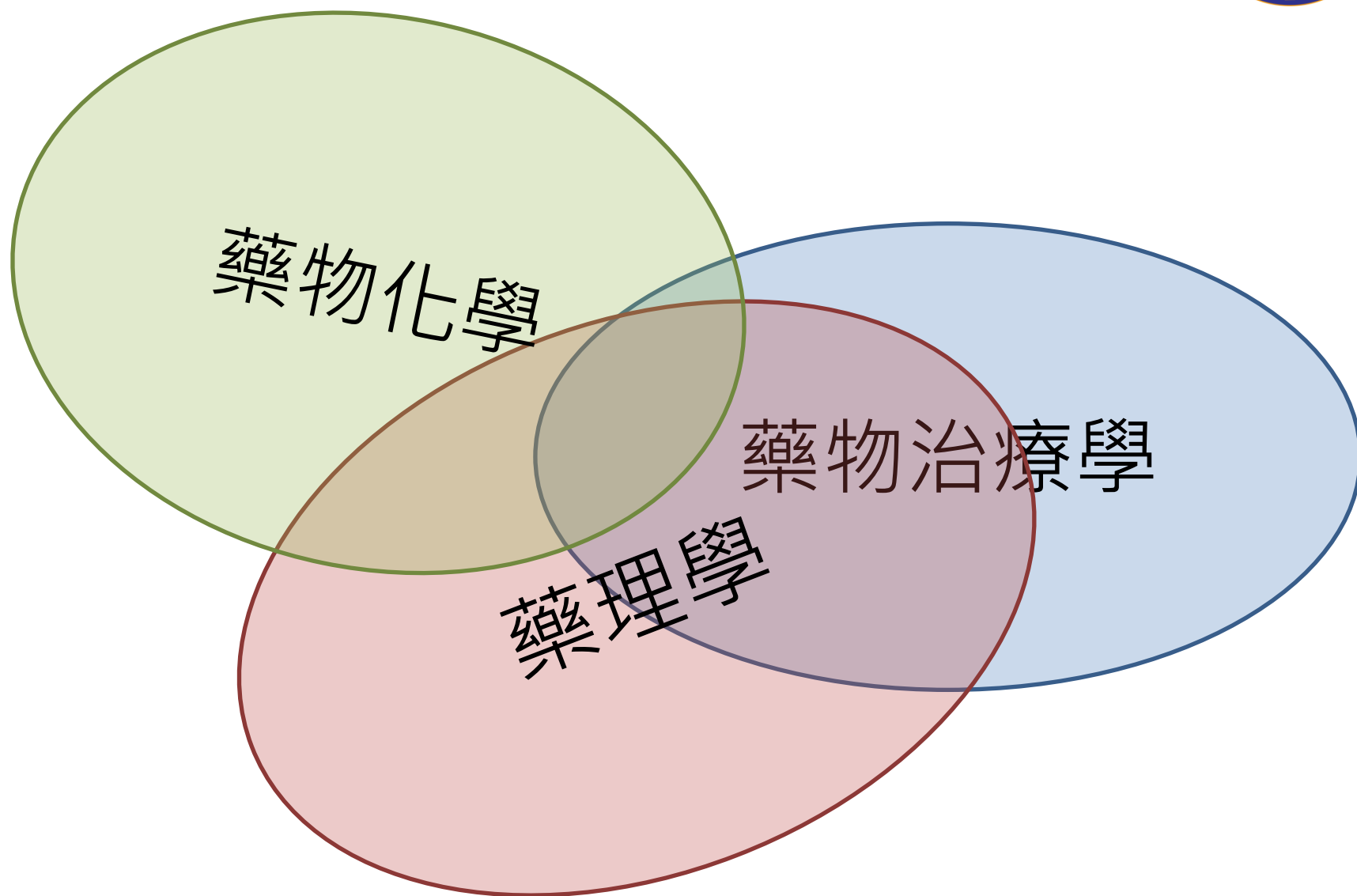
進階藥理學

國軍左營總醫院

臨床藥劑科

方志文 藥師

藥理、藥化、藥物治療





受體

- 藥物的分子必須與標的器官的特定組成結合
 - 不能使人體組織或器官產生新功能
 - 修飾既有功能
- 受體：特定結構
 - 藥物分子與受體有結構上的要求
 - 與受體的結合能力→專一性



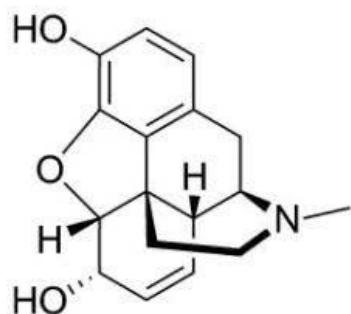
受體形式

- 離子通道受體
 - 神經傳導物質
 - Ach、Glutamate、5-HT、GABA
 - 打開離子通道，興奮神經或肌肉
- G蛋白受體
 - 蕁毒素、前列腺素
 - 產生第二信使，再去影響細胞內的作用器
- 催化酶受體
 - 胜肽類生長因子
 - 產生活性作用

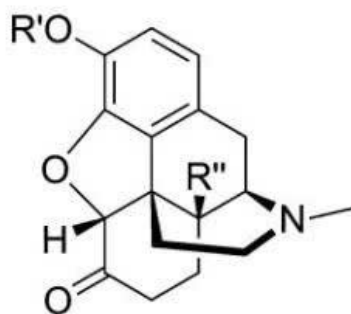


藥物設計與受體

- 已知藥物結構，修飾結構
 - Morphine
- 已知受體結構，設計藥物
 - Anti-histamine



Morphine



Hydrocodone

$R' = \text{CH}_3$ and $R'' = \text{H}$

Oxycodone

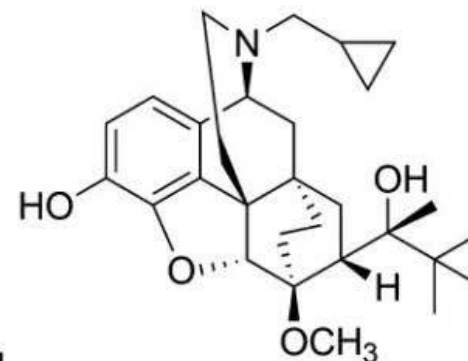
$R' = \text{CH}_3$ and $R'' = \text{OH}$

Hydromorphone

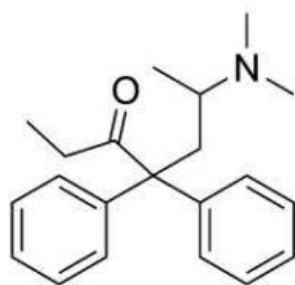
$R' = \text{H}$ and $R'' = \text{H}$

Oxymorphone

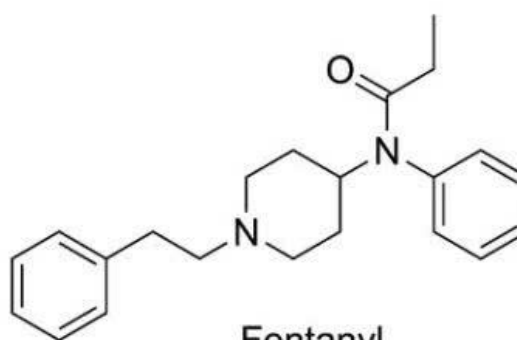
$R' = \text{H}$ and $R'' = \text{OH}$



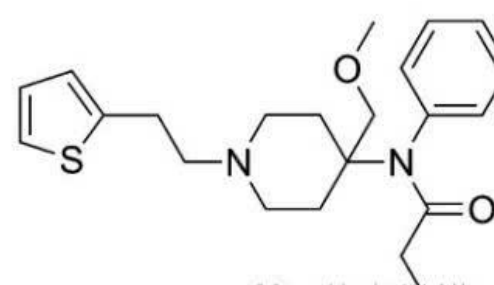
Buprenorphine



Methadone

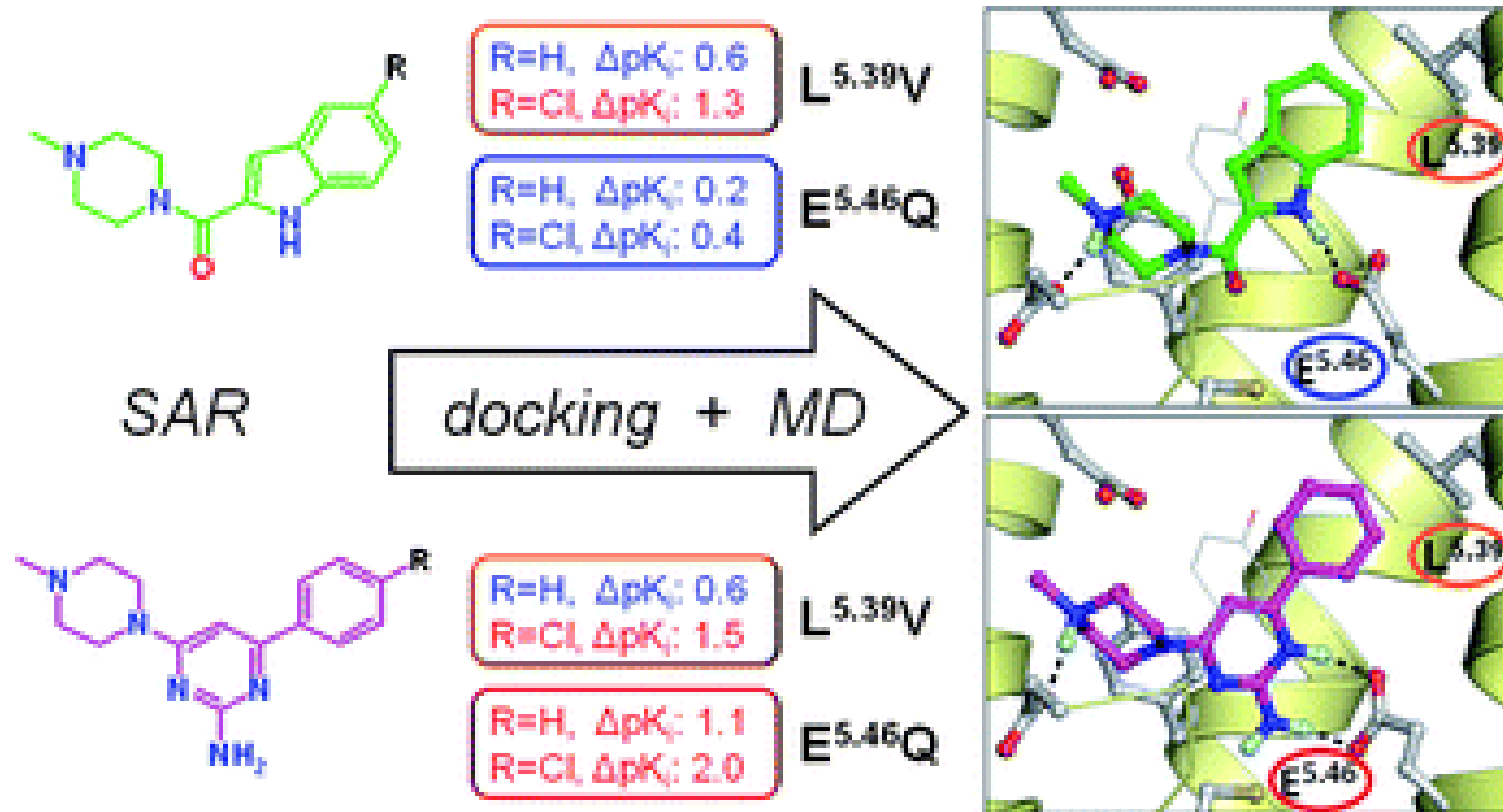


Fentanyl



Sufentanil

药事纵横

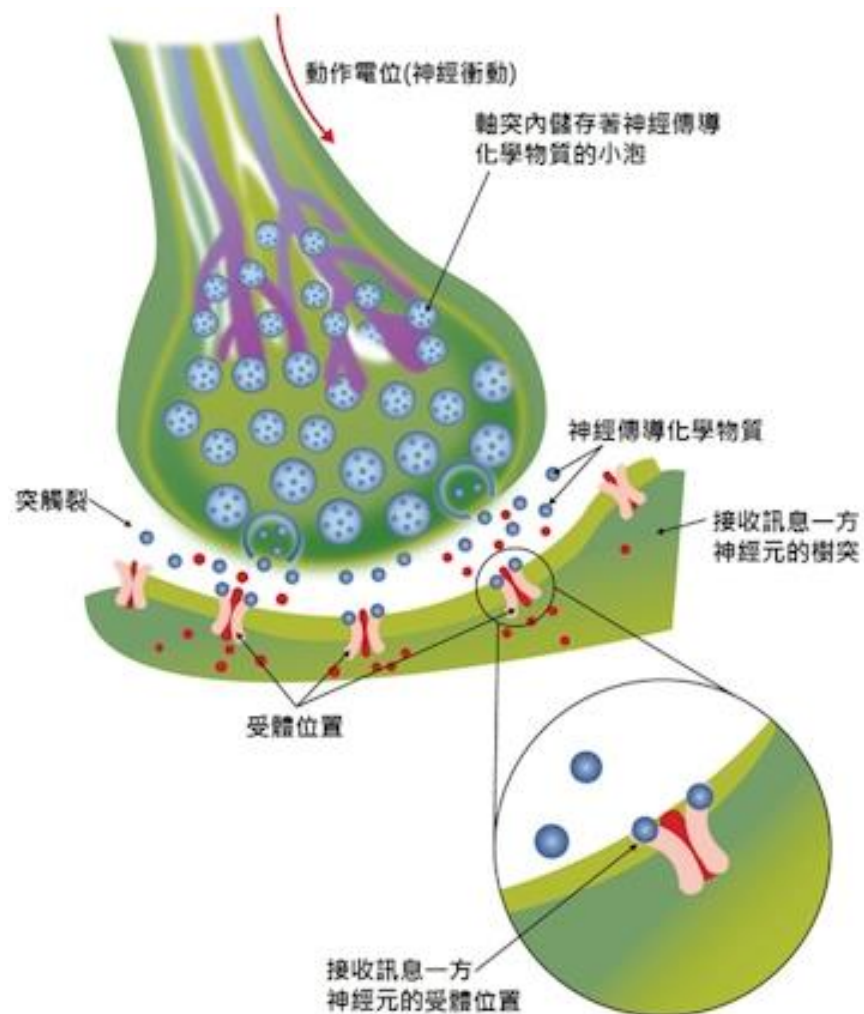




受體特性

- 飽和性
 - 受體在體內數量是有限的，藥品超過一定濃度效果不會再增加
- 特異性
 - 受體只與特定結構結合
- 可逆性
 - 藥物由受體分離出來後，受體結構不改變
- 高親和力
- 區域分布性
 - 受體在不同區域分布的量不同
- 生理活性

神經系統





神經系統藥物作用原理

- 增強作用
 - 增加神經傳遞物質合成速率
 - 促進神經傳遞物質釋放
 - 延長神經傳遞物質在突觸的時間
 - 減少神經傳遞物質分解代謝
 - 抑制神經傳遞物質再回收
 - 擬神經傳遞物質對受體的作用
- 減弱作用
 - 減少神經傳遞物質合成
 - 抑制神經傳遞物質釋放
 - 加速神經傳遞物質代謝
 - 促進神經傳遞物質再回收
 - 阻斷神經傳遞物質與受體接觸

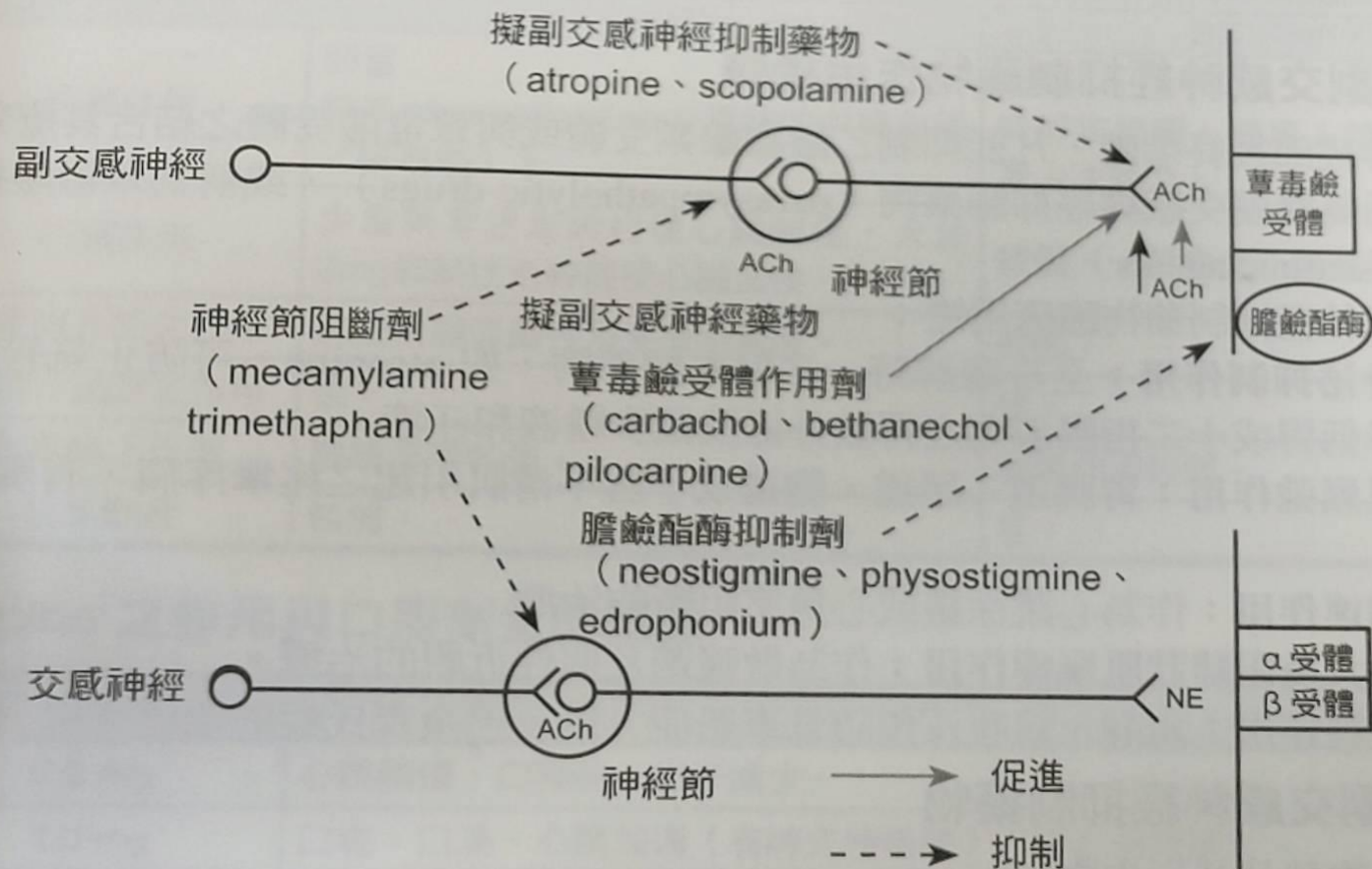


自主神經系統

- 交感神經
 - 打或跑，戰鬥狀態
 - 兒茶酚胺類 (Catecholamine)
 - Norepinephrine
 - 抑制在突觸的代謝
 - MAOI
 - COMT inh.
- 副交感神經
 - 消化與生長
 - Acetylcholine, Ach
 - Nicotinic受體
 - Muscarinic受體

副交感神經系統

作用於副交感神經之藥物作用機轉

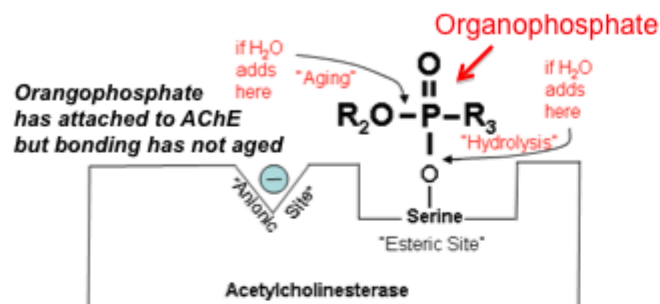




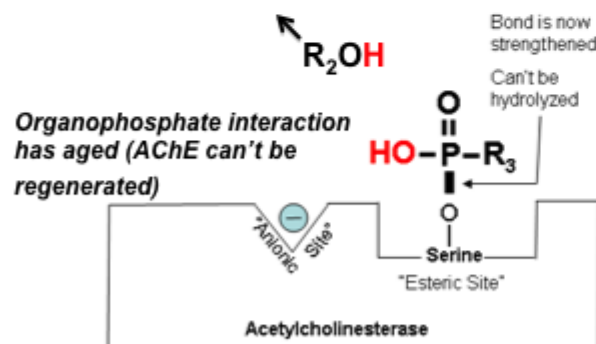
副交感神經系統

- 不可逆膽鹼酯酶抑制劑
 - Isoflurophate、Echothiophate
 - 廣角性青光眼治療
 - Parathion、Sarin
 - 有機磷神經毒
 - 解毒劑：Pralidoxime

Organophosphate Aging – chemical stabilization of phosphate bond to AChE occurs over time

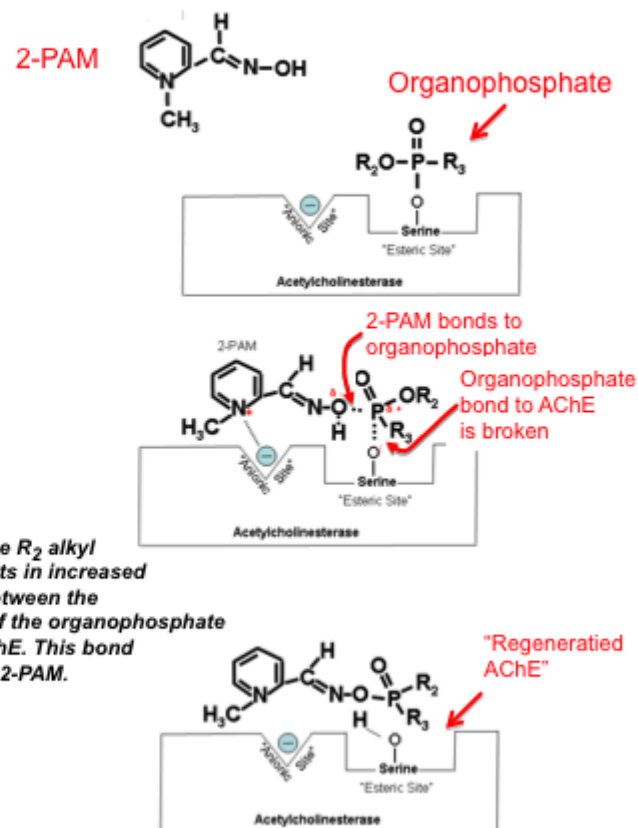


The rate of aging is unique for each organophosphate compound, and can occur over minutes to days depending on the agent



The departure of the R_2 alkyl group (aging) results in increased electron sharing between the phosphate group of the organophosphate & the serine on AChE. This bond can't be broken by 2-PAM.

Pralidoxime (2-PAM) prevents aging & regenerates AChE



Modified from: CDC Case Studies in Environmental Medicine
<http://www.atsdr.cdc.gov/csem/csem.asp?csem=11&po=23>

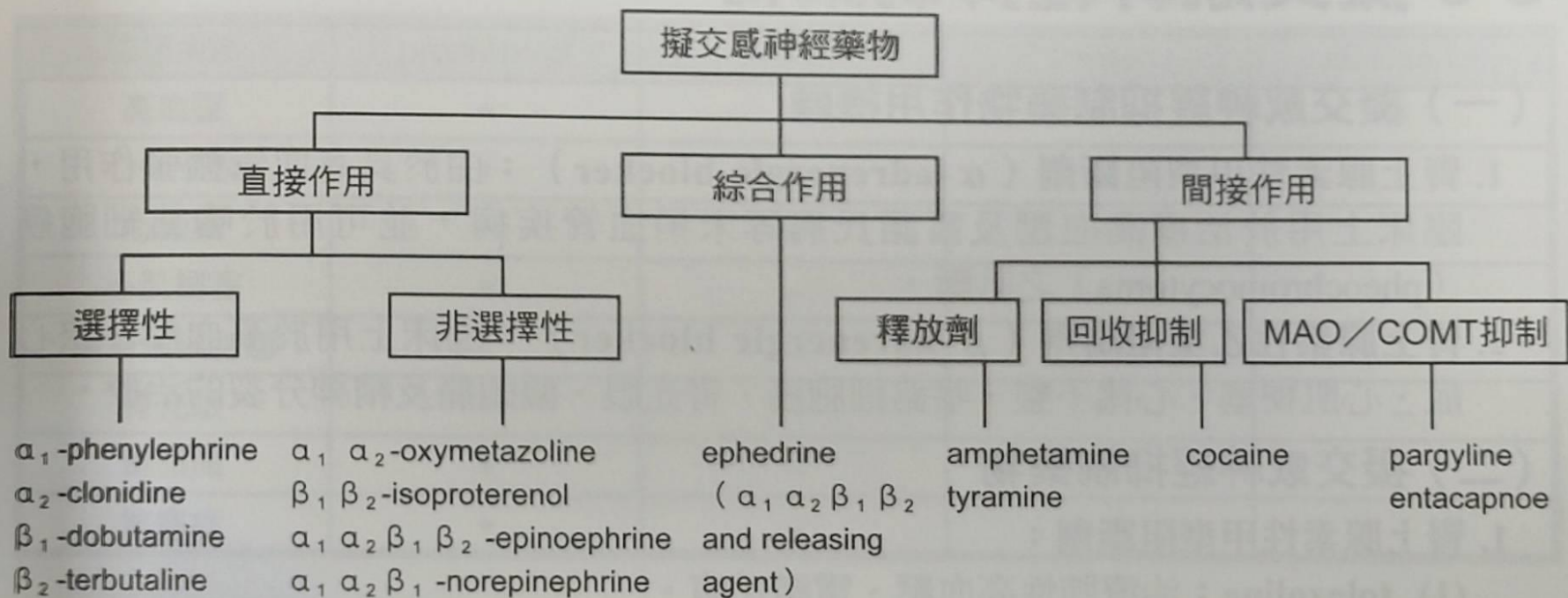


補充-巴拉刈中毒解毒

- 維持生命徵象穩定，適當的支持性療法。**降低吸入氧氣濃度**，減低肺臟傷害。
- 食入中毒者胃腸道的去污可以使用**活性碳**，成人可用1 g/kg，約50-100克，兒童1 g/kg。陶土可以用30%的懸浮液，成人約100-150克，12歲以下兒童約2 g/kg。
- 中毒早期4-5小時內**血液灌洗**治療可能改善死亡率，尤其是接受重覆性脈衝式免疫抑制療法者。
- 血液灌洗治療應每日持續進行，直到血液或尿液中的巴拉刈不可測得為止。
- 建議給予免疫抑制療法的方式：每日一克或15 mg/kg Cyclophosphamide連續治療2天，加上每日一克 methylprednisolone連續3天，接著給予每6小時注射5 mg dexamethasone直到 PaO₂大於80 mmHg；如果病人 PaO₂小於60 mmHg則再次給予每日一克methylprednisolone共3天和一克或15 mg/kg Cyclophosphamide 1天的治療。

交感神經系統

擬交感神經藥物分類





心臟血管系統

- 抗心律不整
- 強心劑
- 抗心絞痛
- 高血壓
- 高血脂



抗心律不整

- 鈉離子型阻斷劑
 - Lidocaine
- Beta-blocker
 - Propranolol, atenolol, acebutolol
- 鉀離子節抗劑
 - Amiodarone
- 鈣離子阻斷劑 (CCB)
 - Verapamil



抗心律不整藥物 (Vaughan Williams) 分類表

分類	作用	藥物
I	Sodium channel blockade	
Ia	Prolong repolarization	Quinidine、procainamide、disopyramide
Ib	Shorten repolarization	Lidocaine、mexiletine、tocainide、phenytoin
Ic	Little effect on repolarization	Encainide、flecainide、propafenone、moricizine (?)
II	Sympatholysis: beta blocker	Propanolol、esmolol、acebutolol
III	Prolong repolarization	Ibutilide、dofetilide、sotalol、amiodarone、bretylium
IV	Ca channel blocker	Verapamil、diltiazem、bepridil
其他		Adenosine、digitalis、magnesium



強心劑

- 毛地黃
 - Digoxin
- 腎上腺素作用劑
 - Dopamine, Dobutamine
- 磷酸二酯酶抑制劑
 - Amrinone, milrinone, exoximone

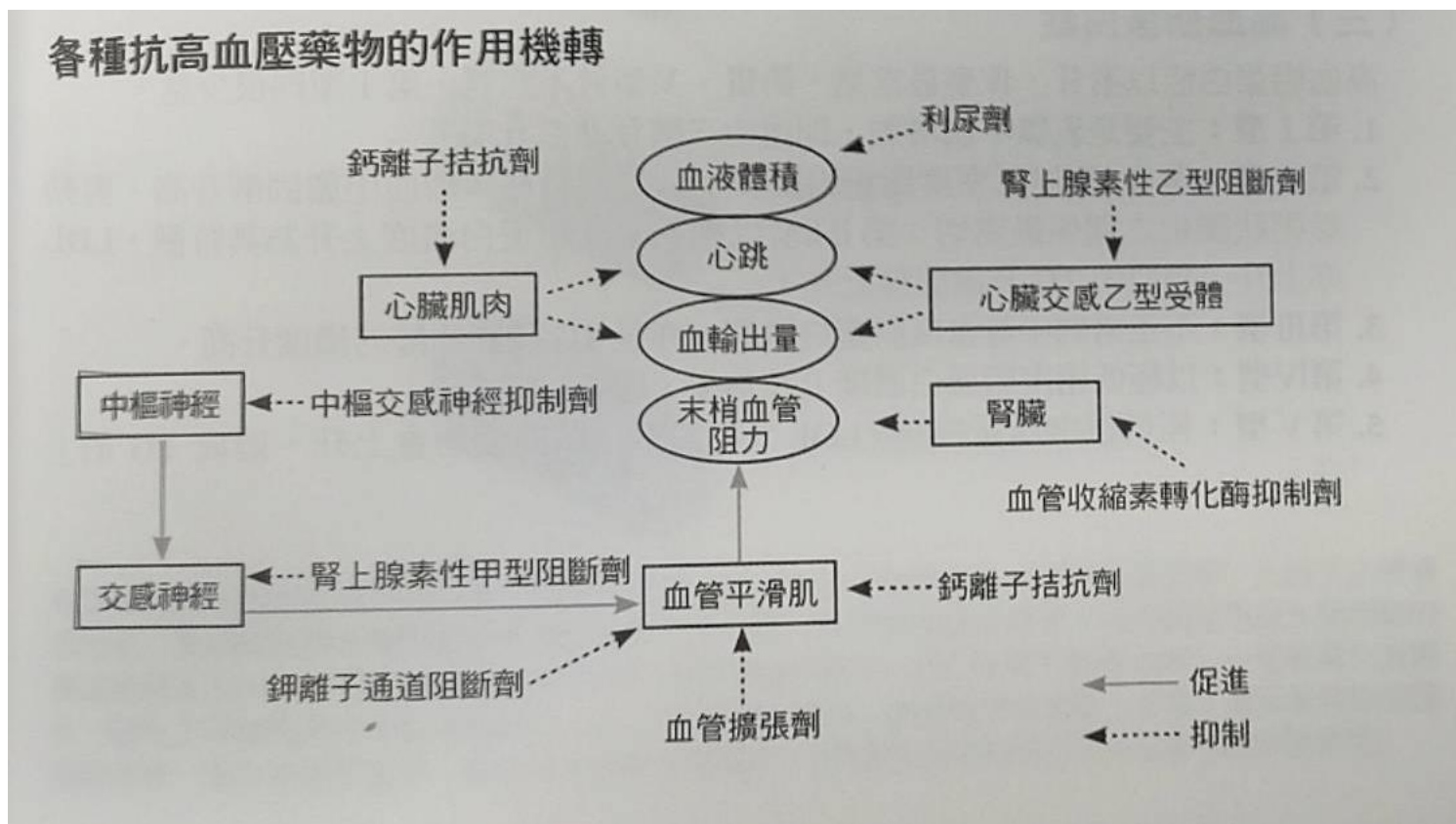


抗心絞痛

- Beta-blocker
 - Propranolol
- 鈣離子阻斷劑 (CCB)
 - Nifedipine, Nicardipine, Felodipine, Amlodipine
- 硝酸鹽類
 - NTG, Isosorbite

高血壓

各種抗高血壓藥物的作用機轉





高血壓

- A
 - ACEI, ARB, ANI
- B
 - Beta-blocker
- C
 - CCB
- D
 - Diuretic



不同高血壓併發症的建議使用藥物

建議使用藥物						
併發症	利尿劑	乙型交感神經阻斷劑	ACE抑制劑	血管收縮素受體阻斷劑	鈣離子拮抗劑	醛類脂醇拮抗劑
心臟衰竭	◆	◆	◆	◆		◆
心肌梗塞後		◆	◆			◆
高冠心病風險	◆	◆	◆		◆	
糖尿病	◆	◆	◆	◆	◆	
慢性腎臟疾病			◆	◆		
防止再次中風	◆		◆			

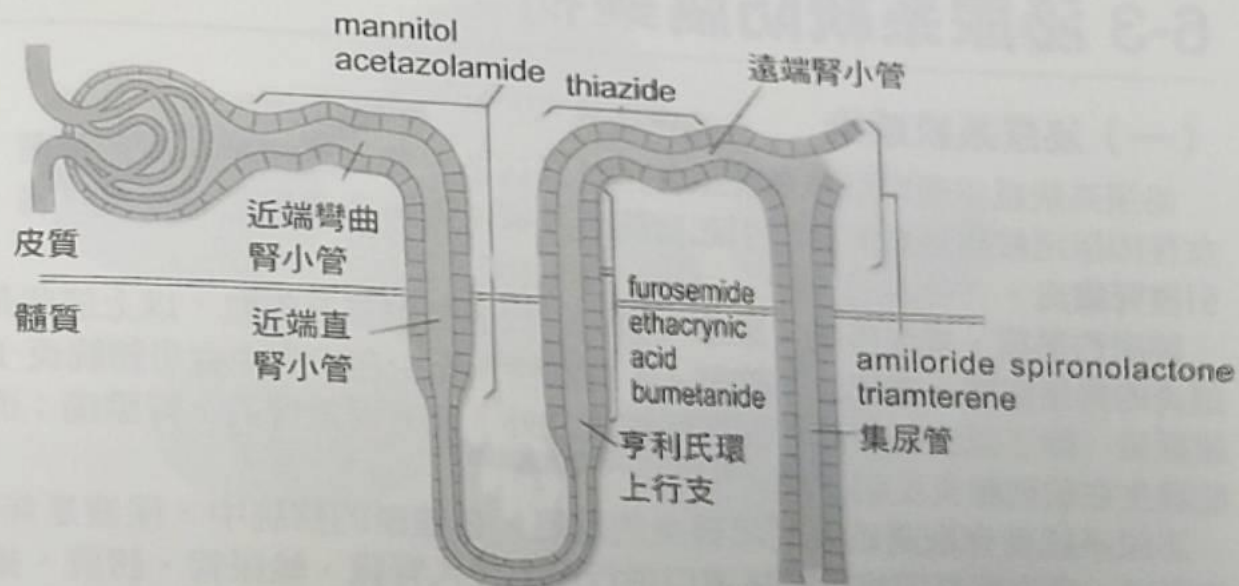


泌尿系統-利尿劑

- 滲透性利尿劑
 - Mannitol
- 碳酸酐酶抑制劑
 - Acetazolamine
- Thiazide利尿劑
 - hydrochlorothiazide
- 環利尿劑
 - Furosemide
- 保鉀利尿劑
 - Spironolactone

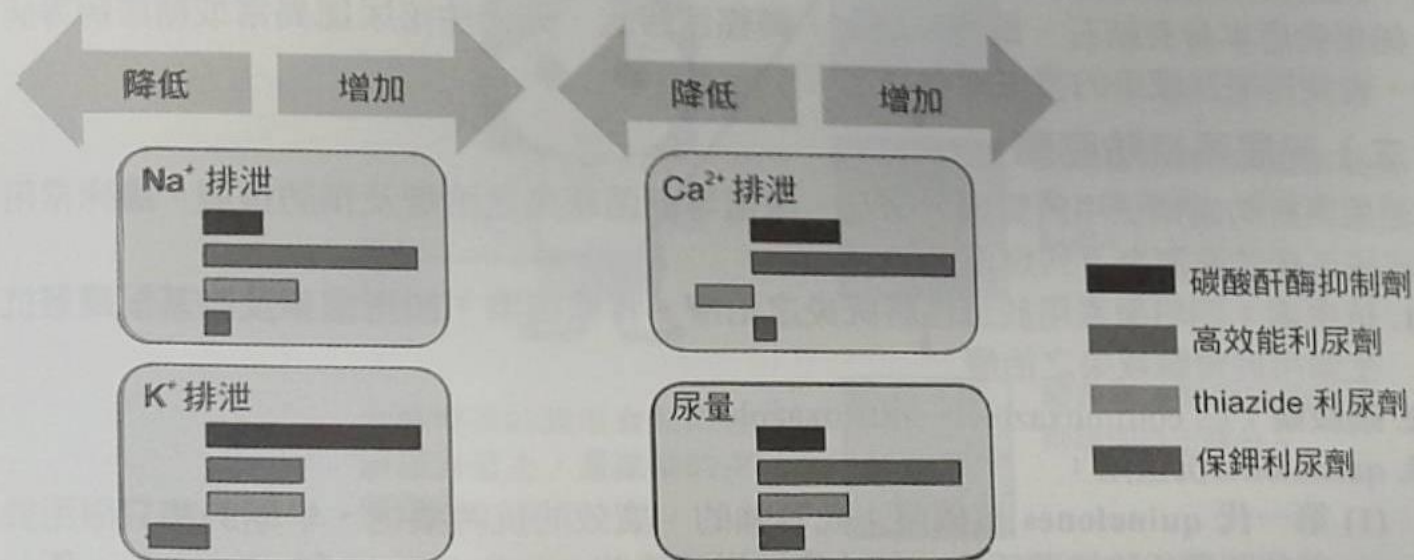
利尿劑

腎小管各區段的結構和功能



利尿劑

利尿劑對鈉、鉀、鈣離子及尿量的影響





高血脂

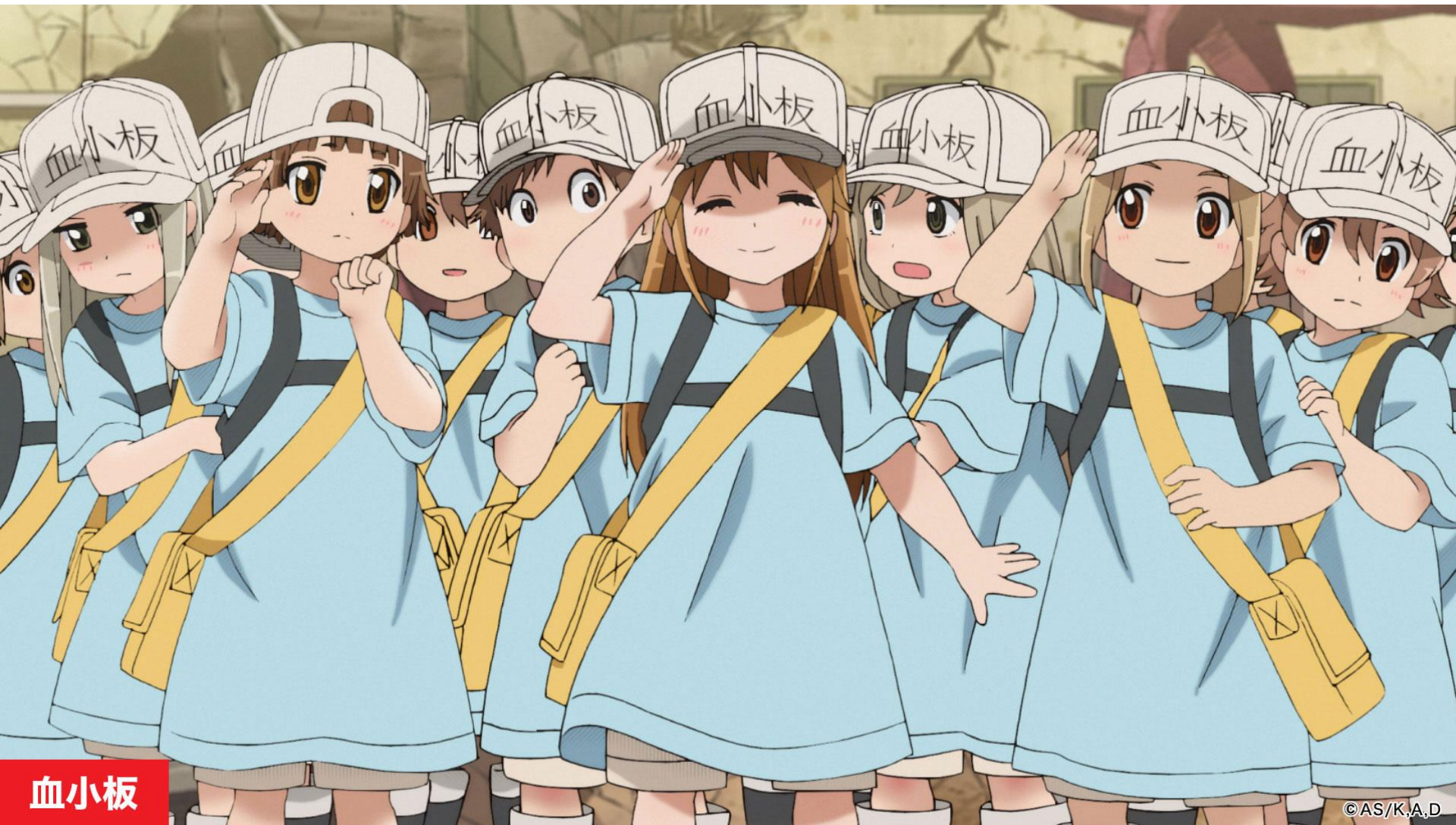
- HMG-CoA還原酶抑制劑
 - Statin類
- 其他
 - Fenofibrate
 - Gemfibrozil



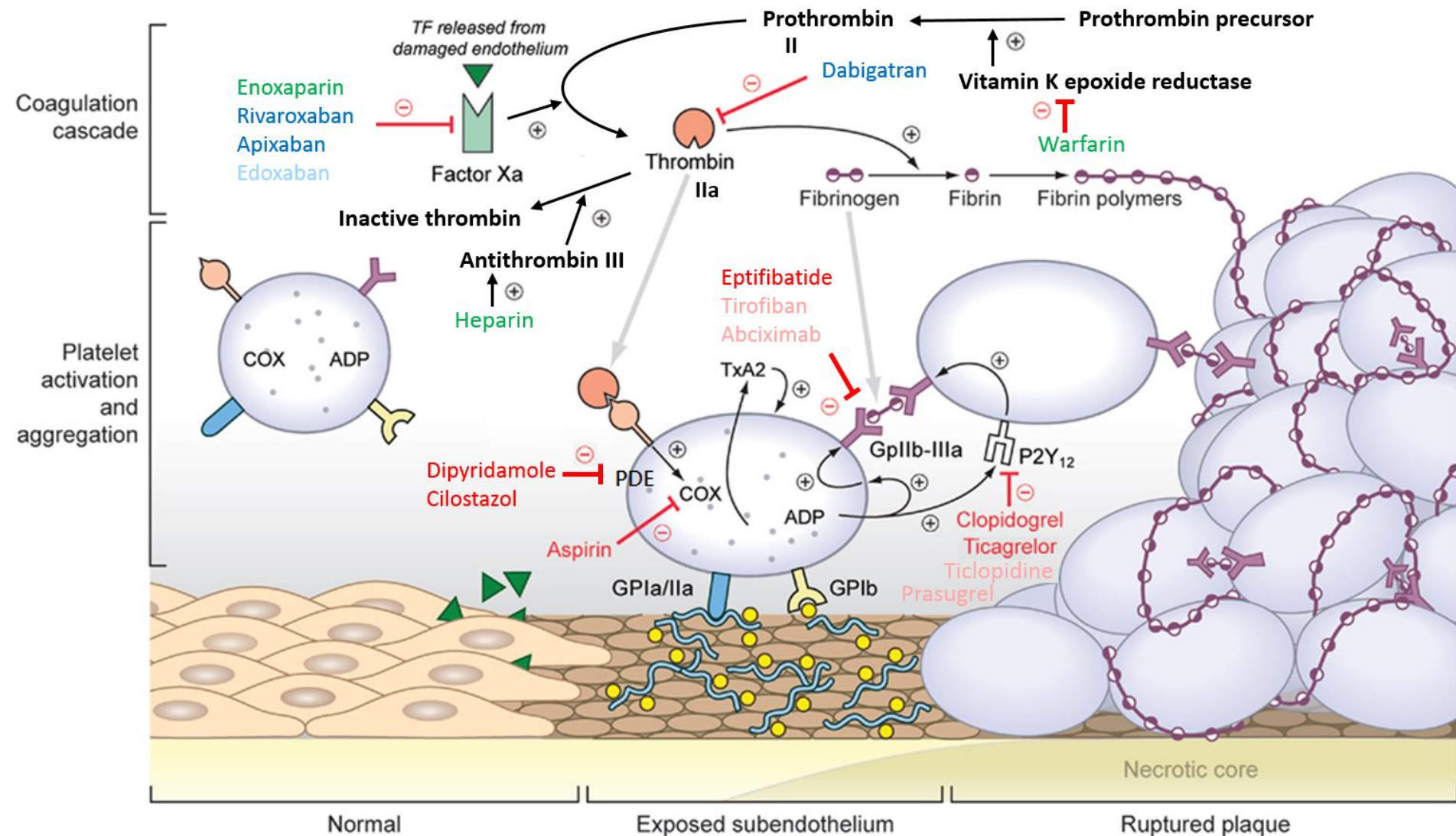
血液系統

- 抗凝血
 - Warfarin, DOAC, heparin
- 抗血小板
 - Aspirin, dipyridamol, clopidogrel
- 血栓溶解劑
 - Urokinase, anistreplase

凝血系統



抗血小板藥物 & 抗凝血藥物作用機轉





抗凝血藥物停用天數

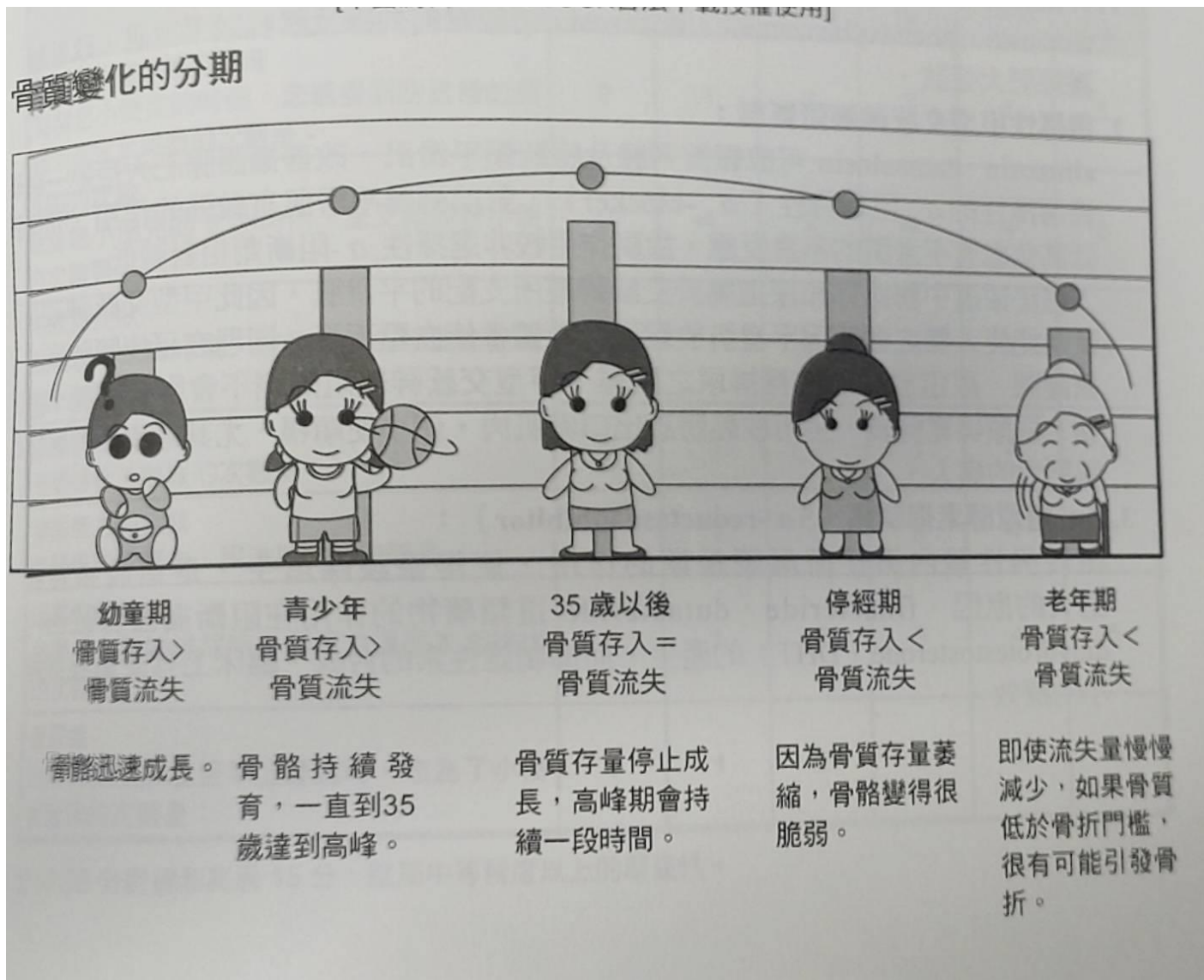
	Dabigatran		Rivaroxaban		Edoxaban		Apixaban	
Risk	High	Low	High	Low	High	Low	High	Low
CCr > 80	2	1	2	1	2	1	2	1
CCr 50-80	3	1.5	2	1	2	1	2	1
CCr 30-50	4	2	2	1	2	1	2	1
CCr 15-30	-	-	2	1.5	2	1.5	2	1.5

抗凝血劑	抗血小板		
Warfarin	Aspirin	Clopidogrel	Ticagrelor
5 INR < 1.4	7-10	5	5

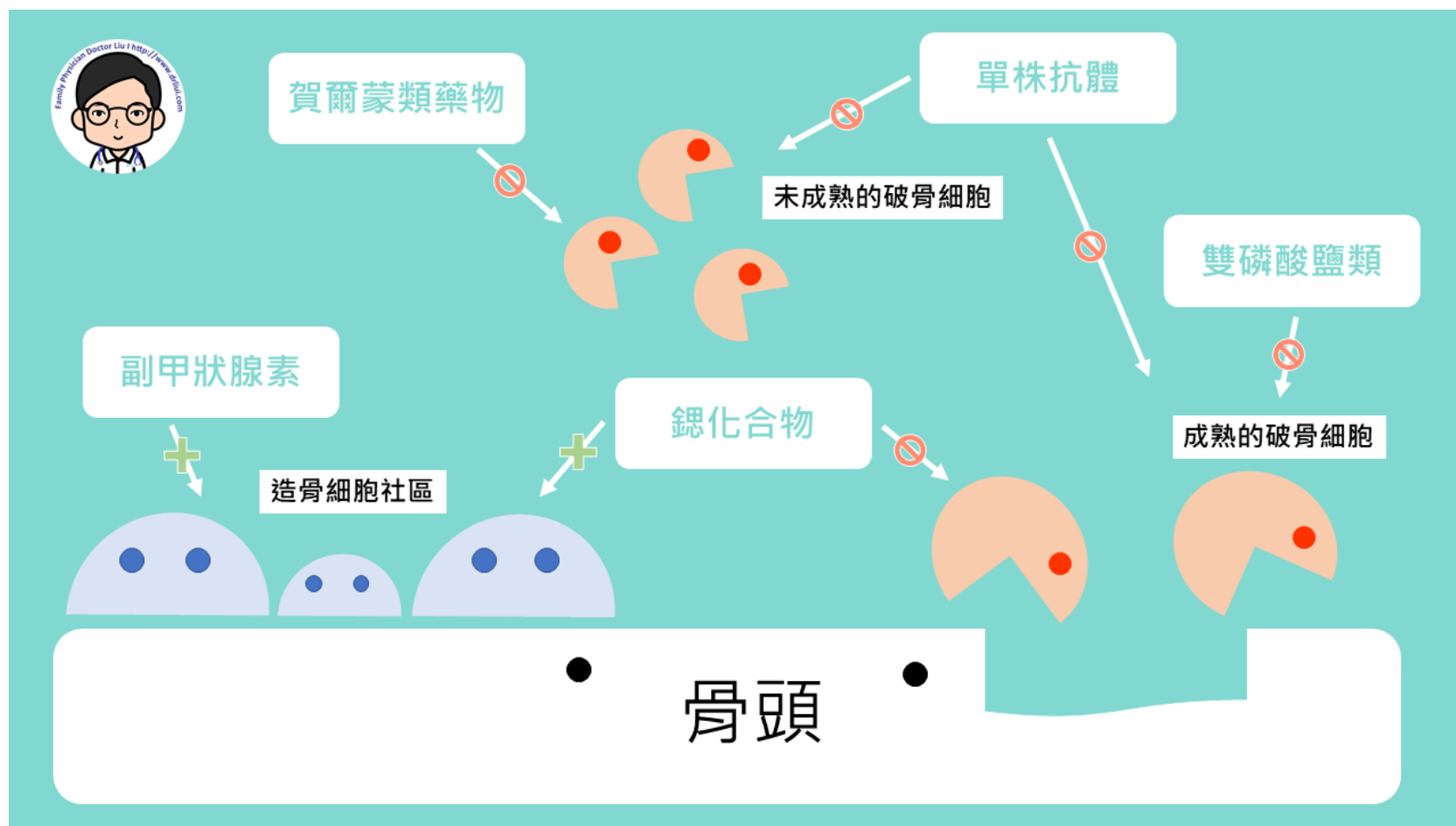
成骨、破骨



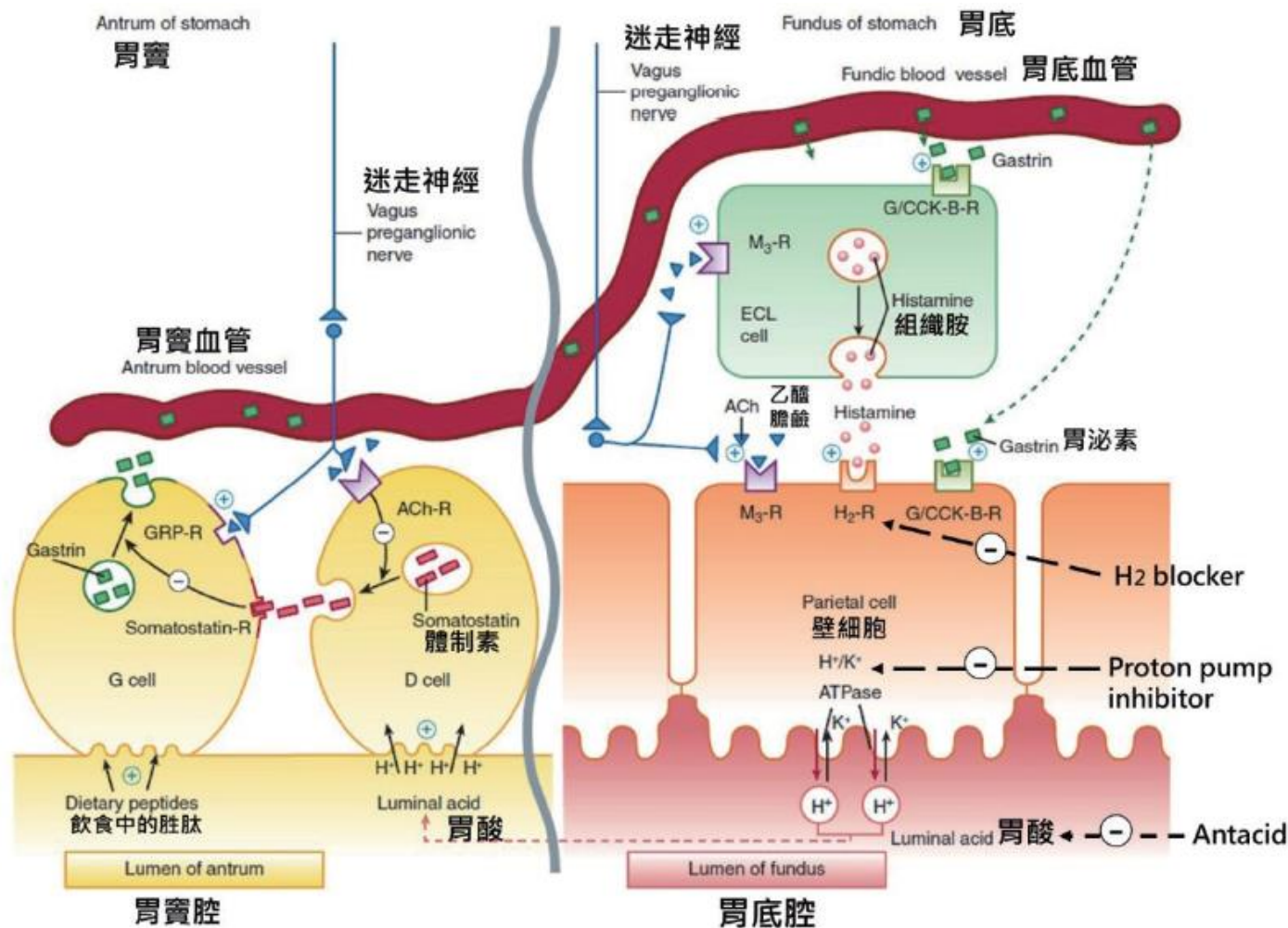
骨質變化分期



骨質疏鬆藥物



制酸劑



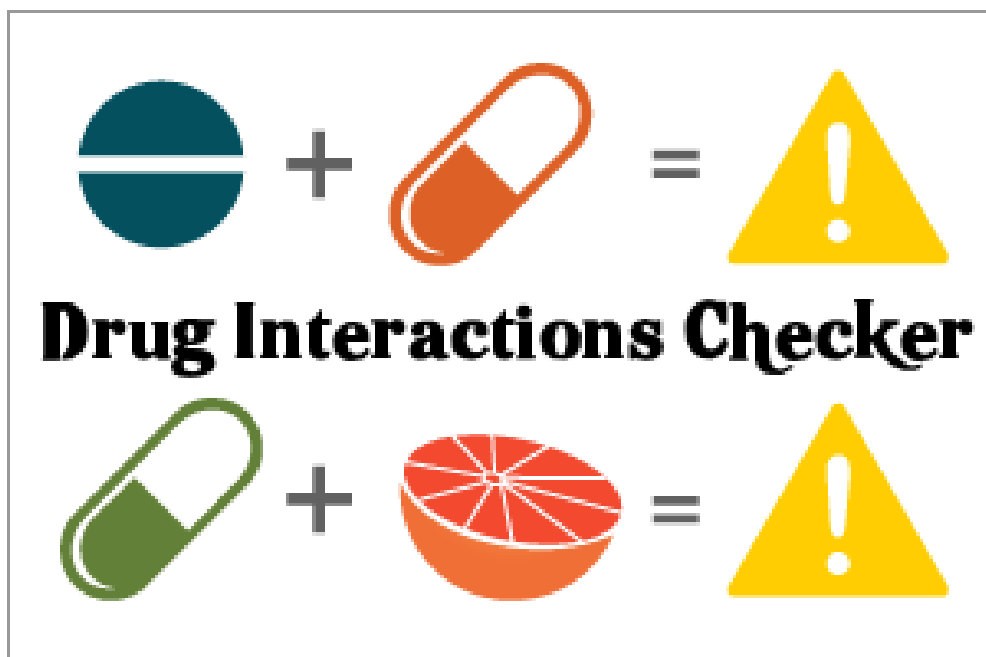
圖一、胃酸分泌機制與藥物治療



制酸劑

- 制酸劑
 - NaHCO_3 、 MgO 、 $\text{Al}_2(\text{OH})_3$
- H_2 Blocker
- PPI
- 胃黏膜保護劑

藥物交互作用



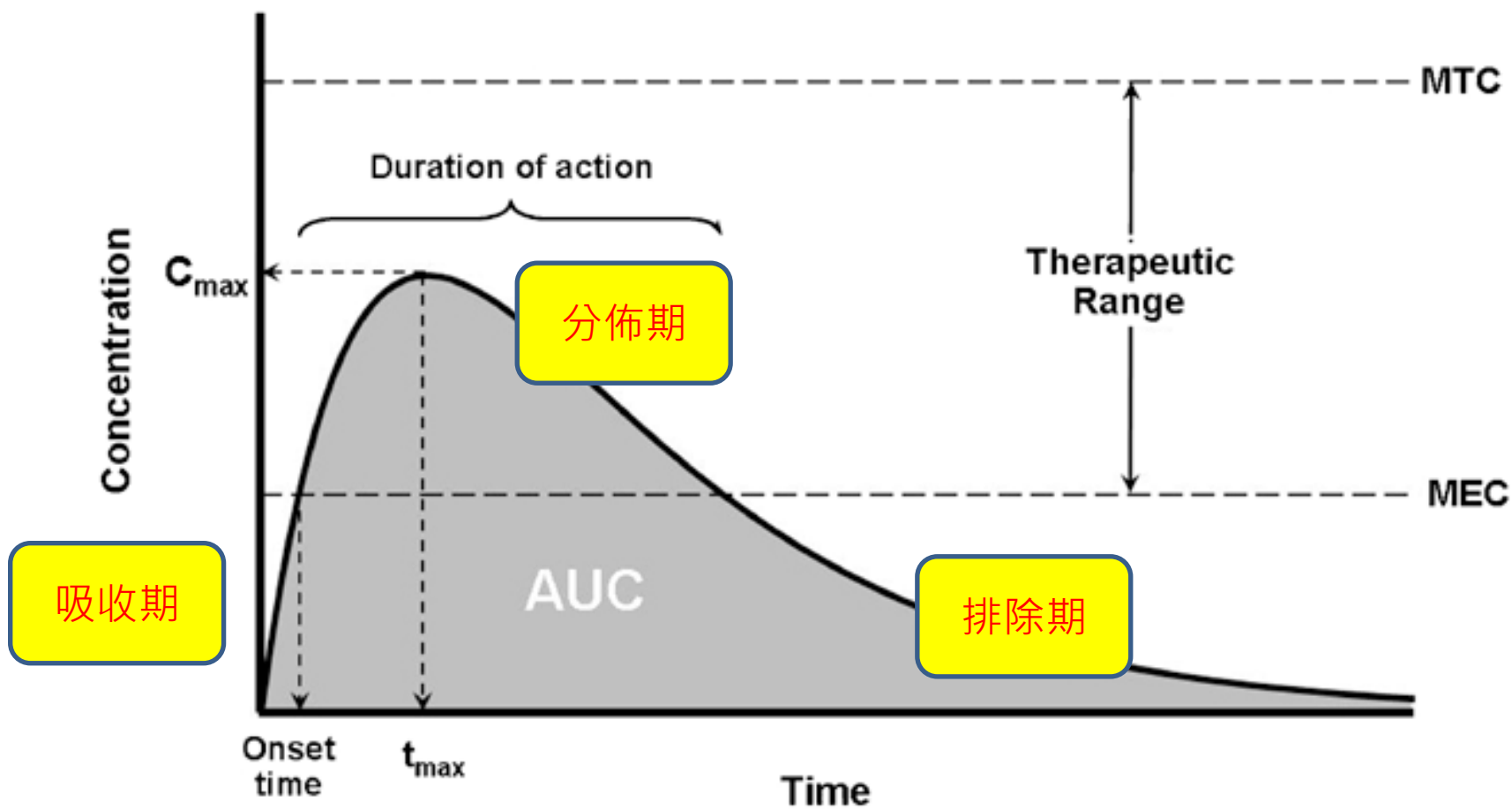
吸收
(absorption)

分佈
(distribution)

代謝
(metabolism)

排除
(elimination)







藥物交互作用型態

吸收交互作用：

胃部酸鹼值(pH)、食物、物理性阻斷或螯合、胃腸道菌種改變

分佈交互作用：

血漿白蛋白結合

代謝交互作用：

生化轉換、酶

排除交互作用：

競爭排除(ex: lithium)

吸附型藥品



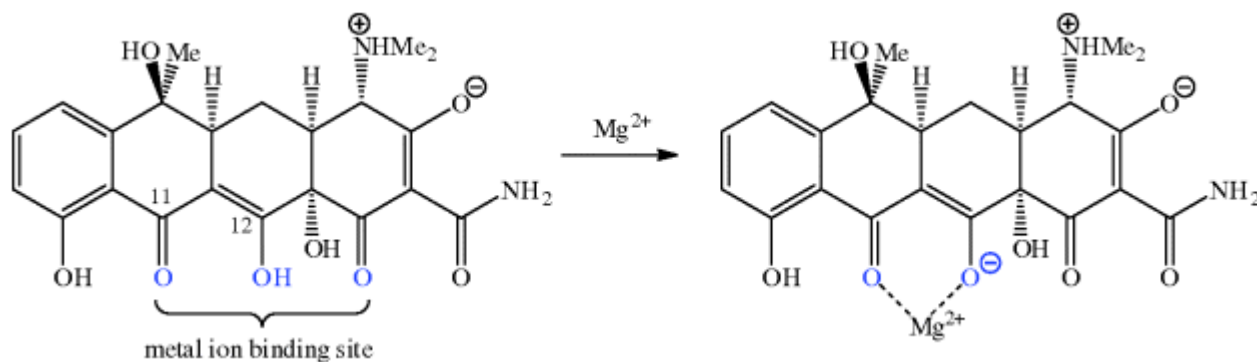
若同時處方其他藥品，請於服用高克痢懸乳液至少**間隔二至三小時**後再服用。

本品的吸附作用可能干擾其他藥物的吸收與排除，應盡量避免與其他藥品同時使用，如需服用其他藥物，建議與舒腹達間隔一段時間。

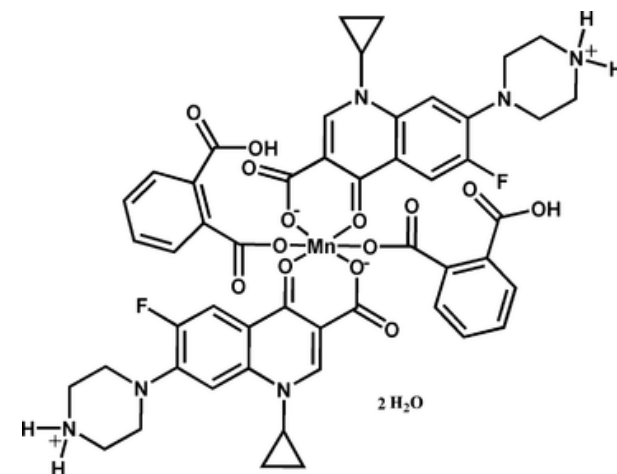


Chelation (螯合)

制酸劑內含金屬離子成分，會與tetracycline、minocycline、quinolones 類抗生素形成螯合物，降低抗生素之生體可用率，**減少吸收達40%以上**，影響抗菌效果。原則上並不建議抗生素搭配制酸劑服用，若不得已需合用，至少應間隔服藥時間一小時以上。



Tetracycline易與陽離子形成不溶性螯合物
(insoluble chelates)，最易積聚於下列何處？



食物的影響



酸+鹼=鹽（鹽的**水溶性**比酸和鹼高）

- ✓酸性藥投鹼化劑可以促進排除
- ✓鹼性藥投酸化劑可以促進排除

口服藥物必須先經過溶離才可以吸收所以 ketoconazole 必須在酸性pH值下才可以吸收，因此和antacid並用會減少吸收

脂溶性高的藥物吸收好；脂溶性低的藥物吸收不好

- ✓藥物的free form因為脂溶性大於salt form所以吸收比之好
- ✓所以藥物的酸鹼性影響她在胃或是小腸吸收量的百分比

大多數的藥物受食物影響而減少吸收，通常都是飯前一小時或是飯後兩小時服用
例外：

- Capecitabine(Xeloda)必須飯後30min吃
- 會因為食物而增加吸收的藥物也要記 Ex. **愛滋病藥物**
- Prodrug(Plavix)常常飯後服用以增加吸收

高脂肪性食物可能延遲胃排空時間超出兩小時，所以吃完大量脂肪性食物後最好在飯後三小時或是更久在服用藥物

制酸劑會提高胃內的酸鹼值(PH)，增加了某些藥物的吸收，或是提高了尿道的PH值，增加了某些藥物的腎臟清除

(一) 提高胃的酸鹼值而改變藥品的溶解、崩解及離子化：

- a) 弱酸性的藥物，在低的酸鹼值下吸收較好，此時為非離子化狀態，因為與制酸劑併用產生離子化，使其吸收減少而降低藥效（如 digitoxin、digoxin、phenytoin、chlorpromazine與isoniazid）
- b) 鹼性藥物與制酸劑併用，因其PH值的增加，使其產生非離子化，易通過細胞膜吸收，使其作用增加可能產生毒性及副作用（如 pseudoephedrine、levodopa與meperidien）

制酸劑會提高胃內的酸鹼值(PH)，增加了某些藥物的吸收，或是提高了尿道的PH值，增加了某些藥物的腎臟清除

(二) 吸附藥品或與藥品結合導致生體可用率降低：(如Tetracycline)。
吸附較強的是magnesium trisilicate及magnesium hydroxide，其次是aluminum hydroxide及calcium carbonate

(三) 提高尿液酸鹼值而影響藥品排泄速率：
制酸劑會將尿液鹼化，使弱鹼性藥物較不易解離，在腎小管內易再吸收，而使藥物排除減少增加血中濃度，(如Quinidine和amphetamine)，而酸性藥物(如水楊酸類Salicylate)的排出被增強。Sodium bicarbonate對尿液酸鹼值的影響最明顯。

制酸劑會提高胃內的酸鹼值(PH)，增加了某些藥物的吸收，或是提高了尿道的PH值，增加了某些藥物的腎臟清除

(四)制酸劑改變胃排空時間：

胃的排空時間延遲，會使藥物暴露於酸中的時間延長，造成藥物在胃內變質，含Al（鋁）的制酸劑會抑制胃腸道的蠕動，有顯著的交互作用，尤其是digoxin、penicillin、isoniazide和levodopa。含（鎂）Mg⁺的制酸劑會使小腸蠕動增加，對於親水性或高極性藥物，因為鎂的攝取而影響其在小腸的吸收。若制酸劑同時含有鋁和鎂就不會有此交互作用。而吸收程度的增加可能是有益的，卻也可能因為藥物的治療指數範圍狹窄，而伴隨著副作用發生的危險。

藥 名	影 響	機 轉	處 理 方 法
Levofloxacin Ciprofloxacin	制酸劑會減低Quinolone的藥理作用	制酸劑可能會降低Quinolone在腸胃道的吸收	制酸劑至少在給予Quinolone 6小時前或2小時後才投予
Quinidine (心律不整藥物)	某些制酸劑可能會增加Quinidine的血中濃度，而可能導致毒性的發生。	增加尿道的PH值使Quinidine的腎臟清除率降低	Quinidine和制酸劑併用，應監測血中濃度及毒性的發生，決定是否需減低劑量。單獨含鋁的制酸劑，影響較小。
Tetracycline Minocin Doxycycline	降低Tetracycline的血中濃度	Tetracyclines和二價及三價的金屬離子會形成不溶性螯合物（尤其是鋁離子）而減低其吸收	避免併服。若需併服，應於給完tetracycline至少2小時後，使其達最大吸收量才給予制酸劑。避免在tetracycline前給制酸劑
Aspirin	使Aspirin的血中濃度降低	制酸劑會增加尿道的pH值，減少Aspirin於腎臟的再吸收，增加腎清除。	
Ferrous Sulfate	制酸劑會減少鐵離子於腸胃道的吸收	制酸劑增加了胃的PH值或是與鐵形成不溶性鹽類，減少鐵的溶解度。	二者儘可能錯開久一點服用。
胃酸分泌抑制劑—H ₂ 拮抗劑	含有鋁鹽、鎂鹽、鋁、鎂鹽混合製劑使其吸收減少	前者會妨礙胃酸分泌抑制劑的吸收	應先服用胃酸分泌抑制劑，兩小時後再服用制酸劑。
黏膜保護劑 (Sulcrafate)	使黏膜保護劑的作用喪失	因制酸劑會增加胃內的PH值，抑制鋁鹽的解離，減少了高價陰離子的形成，而降低了和胃腸道受損黏膜蛋白質的鍵結。	制酸劑應錯開至少30分鐘以上服用。



血漿白蛋白結合

藥物在血液中會與血漿蛋白等結合，一旦形成結合型式則不具活性，會暫時失去藥理作用，但不被代謝及腎臟排出，導致半衰期延長；未結合之游離型式藥物可至標的器官與受體結合產生藥效。

藥物形成結合型式比率愈高時，則游離型式比率愈低，因此藥效愈弱。藥物與血漿蛋白的結合具飽和性及競爭性，不同藥物共同競爭血漿蛋白的結合部位，故會發生藥物交互作用(drug-drug interaction)

主要有三種血漿蛋白，分別為白蛋白(albumin)、 α 1-酸性糖蛋白(α 1-acid glycoprotein)及球蛋白(globulin)。

血漿白蛋白結合

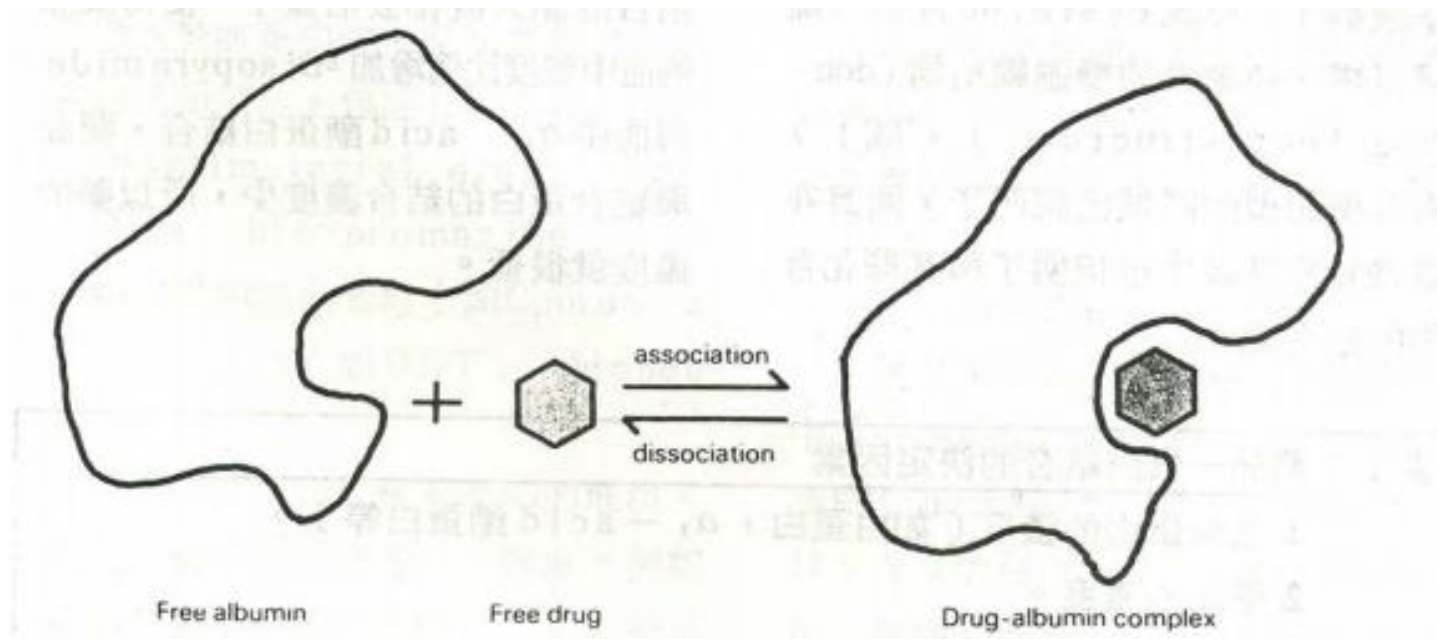


表 1：藥品—蛋白結合的決定因素

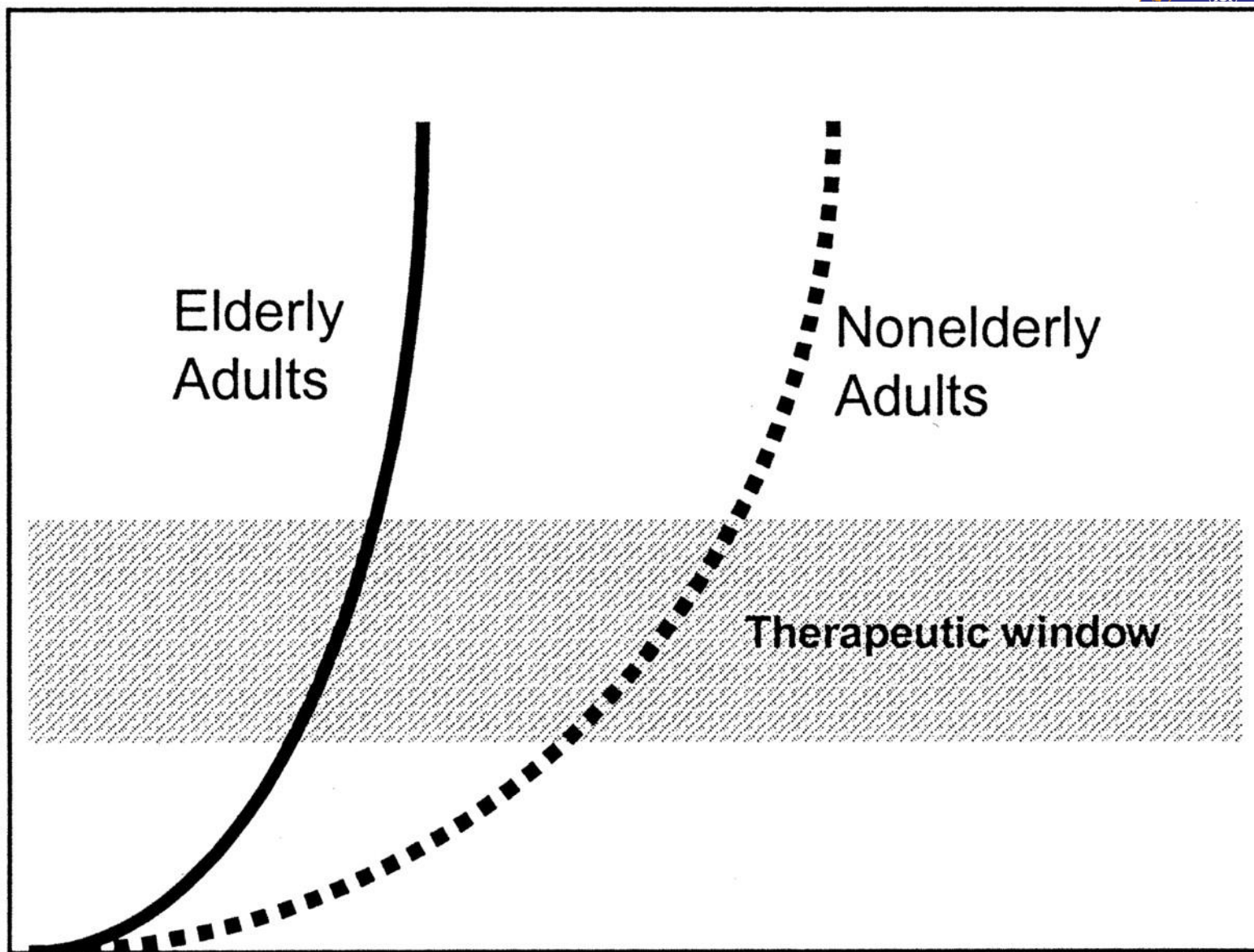
- 1 結合蛋白的濃度（如白蛋白， α_1 - acid 醣蛋白等）。
- 2 藥品的濃度。
- 3 蛋白上結合點的數目。
- 4 藥品與結合點的親合力。
- 5 其他競爭性藥品或內生物質的存在（如脂肪酸）。



【藥物動力學】

1. 人體中phenytoin的血漿半衰期範圍為7至42小時，平均22小時。在開始以建議300 mg/day治療後，至少需7至10天達治療濃度穩定狀態，對phenytoin sodium而言，投藥後1.5至3小時可得其血中最高濃度。Phenytoin可見分布體積為0.6公升/公斤，且大部分(90%)與血漿蛋白質(主要是白蛋白)結合。
2. Phenytoin分佈至腦脊髓液、唾液、精液、胃腸液、膽汁及乳汁中。腦脊髓液、腦、唾液中的phenytoin濃度與血漿中游離phenytoin的濃度相近。
3. Phenytoin在肝臟氧化代謝。主要途徑包括4-羥基化作用，佔80%。CYP2C9在phenytoin的代謝過程中，扮演主要角色，而CYP2C19參與較少。不過當phenytoin濃度較高時，則CYP2C19的貢獻對可能提高。
4. 在血清濃度相對較高時，可能會使肝臟中參與phenytoin羥基化作用的細胞色素(cytochrome)系統達飽和狀態。因此當血清濃度處於或超過治療範圍的上限時，少許增加phenytoin的劑量，就可能延長半衰期，並使血清濃度大幅上

Serum PHT level ↑



Elderly Adults

Nonelderly Adults

Therapeutic window

PHT Dose →



血漿白蛋白結合

酸性藥物易與**白蛋白**結合

Warfarin、Phenytoin、Digitoxin、
Barbiturate、Salicylate、Sulfonamide、
Phenylbutazone

鹼性藥物易與 **α 1-酸性糖蛋白**結合

Quinidine、Lidocaine、Propranolol、TCAs

少數藥物會與**球蛋白**結合

Heparin、Thyroxine



藥物代謝之形式通常可分成兩相反應

第一相反應 (phase I reaction 又稱之**官能基反應**)

第二相反應 (phase II reaction 又稱之**接合反應**, conjugation)。

兩種機制皆可形成親水性代謝物，以利藥物排出體外。

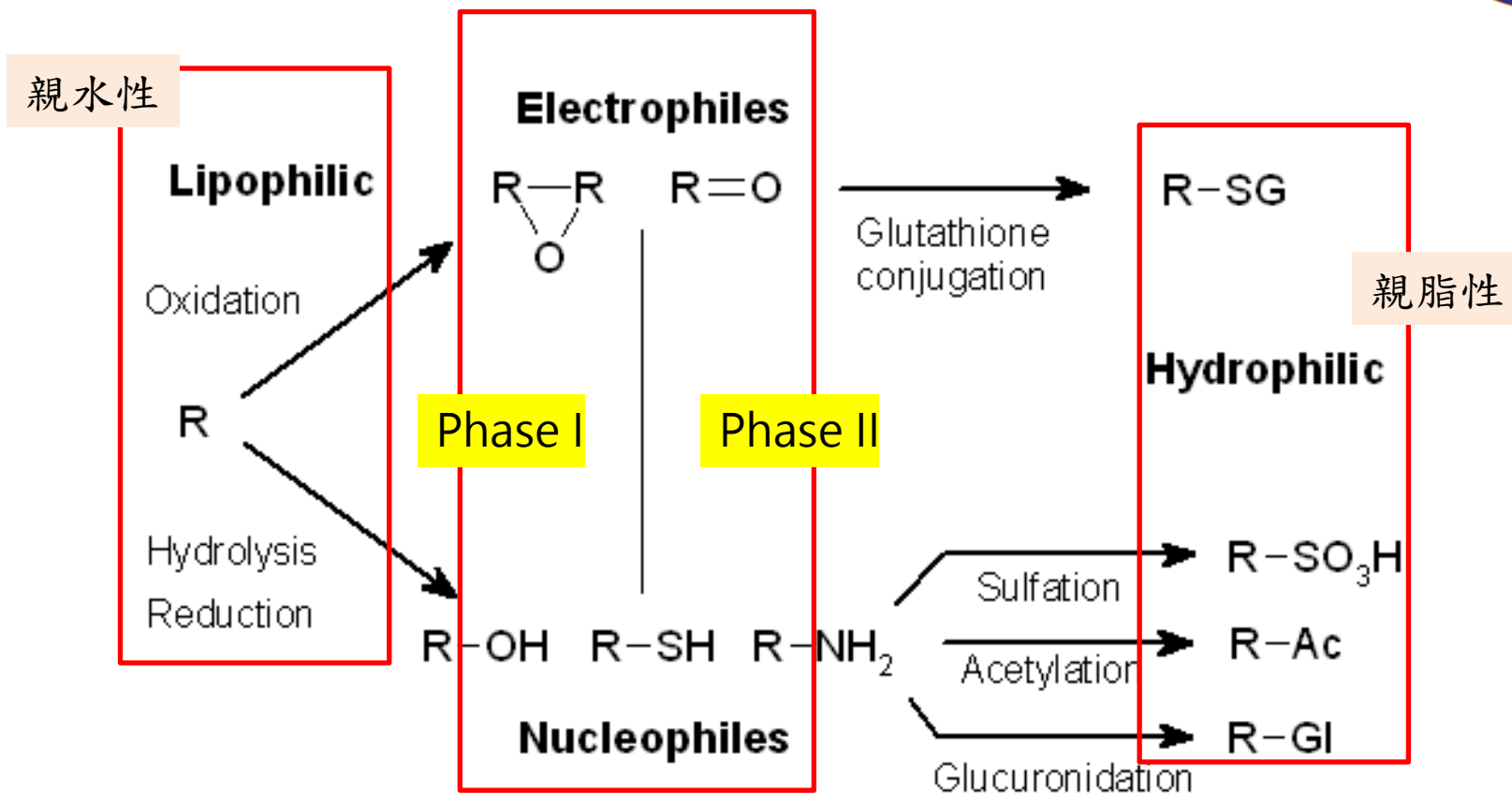
第一相反應 (phase I)

混合功能單氧化酶 (mix-function monooxygenase)負責， P450 則是屬於此型之酵素(含**CYP450**, CYP450 reductase, cytochrome b5等)。負責氧化(主)、還原、水解及水和反應。

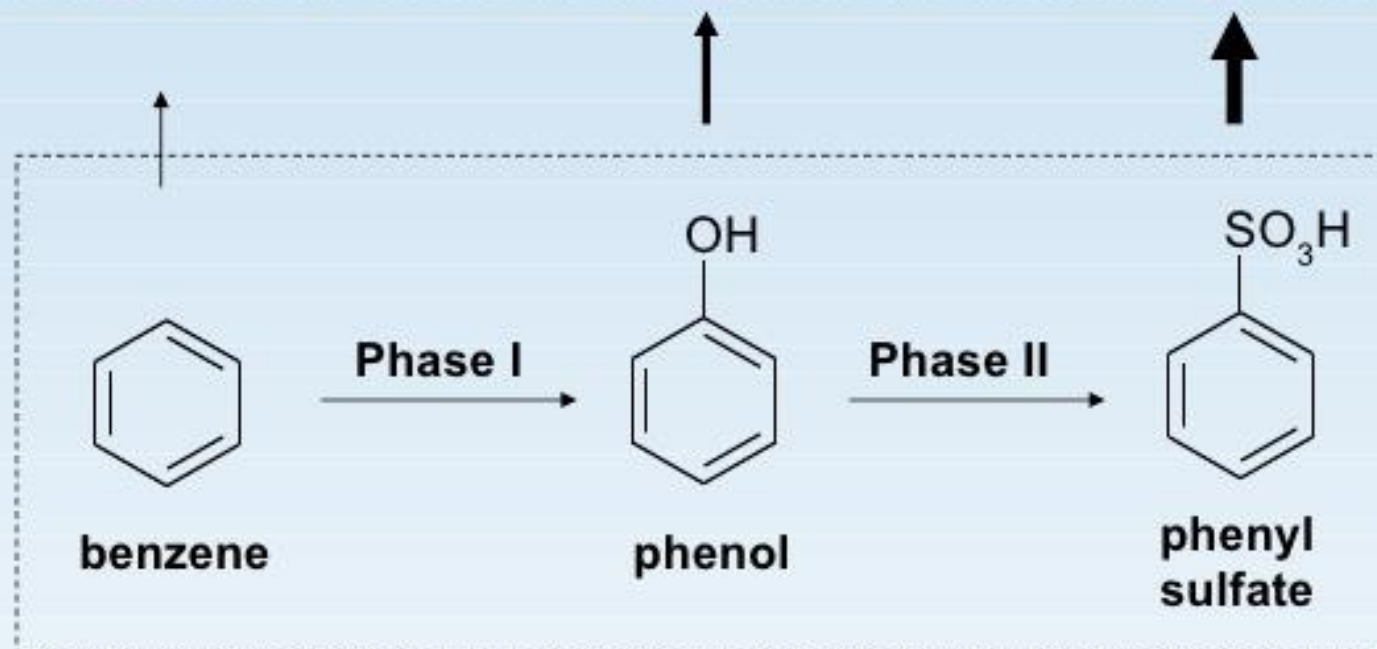
第二相反應 (phase II)

主要為接合反應 (conjugation)。葡萄糖醛酸反應 (**glucuronidation**)、硫酸化反應 (sulfation)、甲基化反應 (Methylation)、乙醯化反應 (Acetylation)、氨基酸共軛反應、及 glutathione conjugation。

藥物代謝



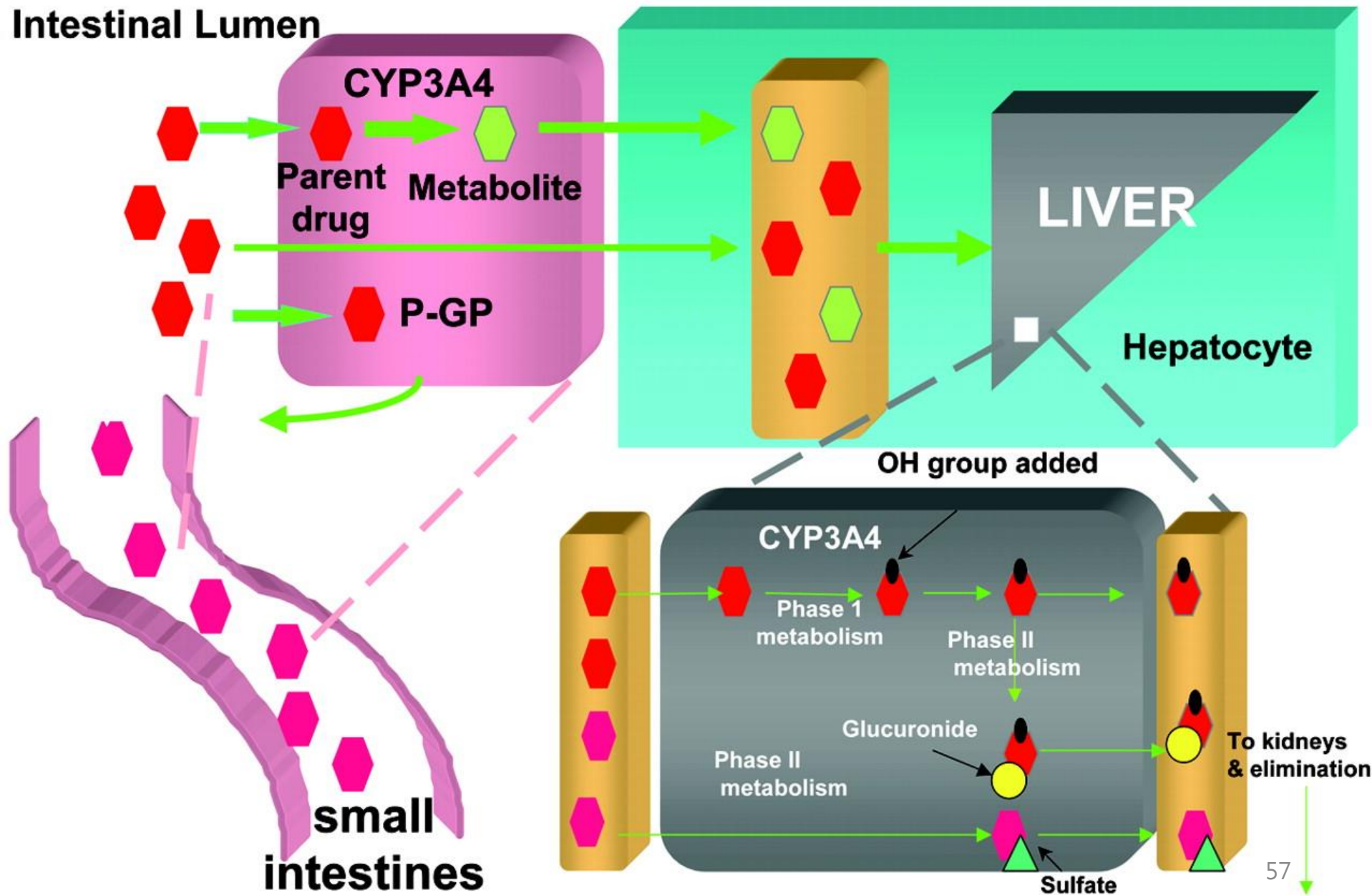
Phases of Drug Metabolism



Increasing polarity of drug/metabolite

Portal Vein

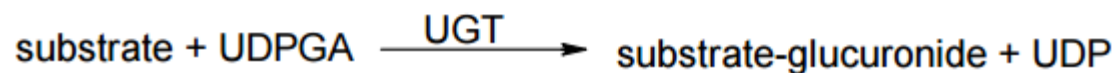
Intestinal Lumen





phase I reaction	phase II reaction
Oxidation	Glucuronide conjugation (UDPGA)
Aromatic hydroxylation	
Aliphatic hydroxylation	Sulfate conjugation (PAPS)
N-, O-oxidation	
N-, O-dealkylation	Glutathion conjugation (GSH)
Deamination	
Reduction	Acetylation (Acetyl coenzyme A)
Azoreduction	
Nitroreduction	Methylation (SAM)
Alcohol dehydrogenase	
Hydrolysis	
Ester hydrolysis	
Amide hydrolysis	

UDPGA=uridine diphosphoglucuronic acid, PAPS= 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate, GSH= glutathione, SAM= S-adenosylmethionine



PAPS = 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate

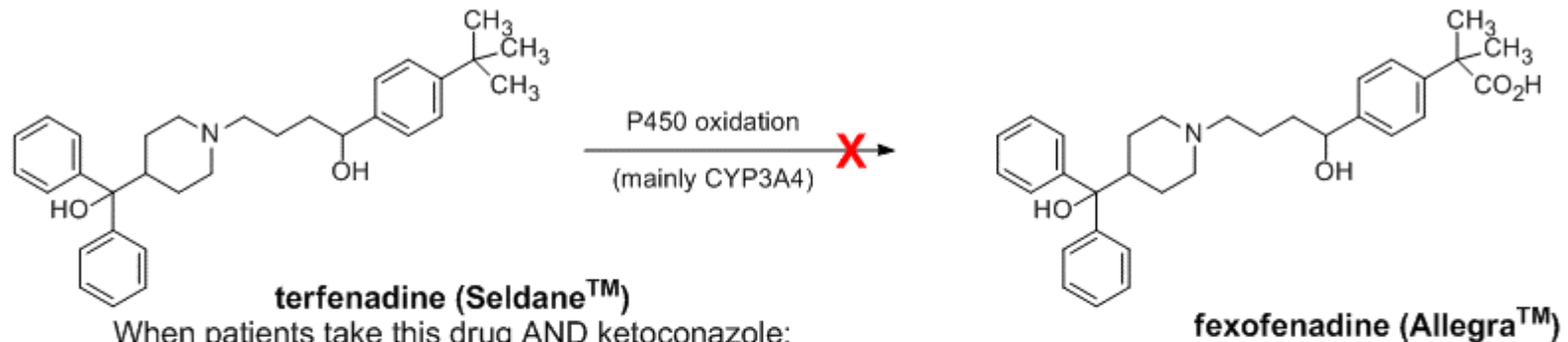
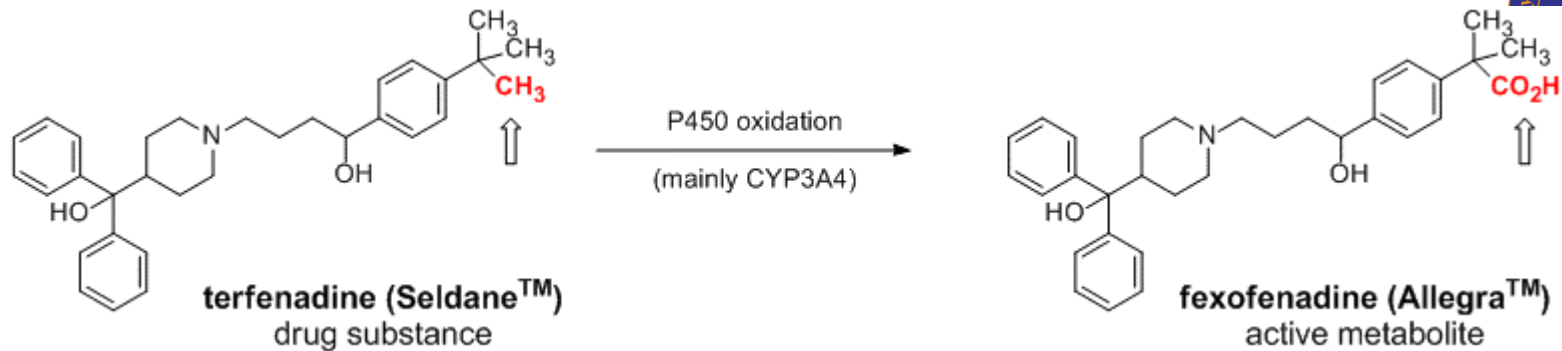
ST = sulfotransferase

PAP = 3'-phosphoadenosine 5'-phosphate



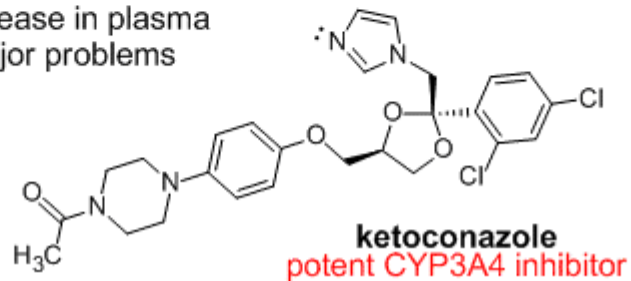
Cytochrome P450, CYP450

- 酶。功能：催化/氧化有機化合物(藥物)
- 存在於肝細胞之平滑內質網(smooth endoplasmic reticulum)之中
- 有許多種類，如1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4
- 經CYP3A4轉化：Terfenadine→Fexofenadine
- 強力抑制CYP3A4：Ketoconazole, Erythromycin
- 〔Terfenadine〕濃度上升→心臟鉀離子通道之改變，導致心室性心跳過速，而有病人因而死亡



When patients take this drug AND ketoconazole:

- substance concentrations increase in plasma
- adverse events become major problems



Quetiapine

CYP 3A4 inhibitors

- ▶ Inhibitors reduce clearance
 - └ Increased blood levels
- ▶ Dose reduction of quetiapine may be needed

- Erythromycin
- Ketoconazole
- Nefazodone

- CYP3A4 +

CYP 3A4 inducers

- ▶ Inducers increase clearance
 - └ Decreased blood levels
- ▶ Dose increase of quetiapine may be needed

- Carbamazepine
- Phenytoin



PSYCHOPHARMACOLOGY
INSTITUTE

Drug Development and Drug Interactions



抑制劑	Strong index inhibitors	Moderate index inhibitors
CYP1A2	fluvoxamine	-
CYP2C8	clopidogrel, gemfibrozil	-
CYP2C9	-	fluconazole
CYP2C19	fluvoxamine	-
CYP2D6	fluoxetine, paroxetine	mirabegron
誘導劑	Strong inducers	Moderate inducers
CYP2B6	-	rifampin
CYP2C8	-	rifampin
CYP2C9	-	rifampin
CYP2C19	rifampin	-
CYP3A	phenytoin, rifampin	-



Examples of CYP 450

Substrates, Inhibitors & Inducers

	Substrates	Inhibitors	Inducers
CYP3A4	Midazolam Atorvastatin Felodipine	Ritonavir Ketoconazole Grapefruit juice	Rifampin Carbamazepine Phenytoin
CYP2D6	Risperidone Amitryptiline Codeine	Quinidine Fluoxetine Cimetidine	Nil clinically relevant
CYP1A2	Clozapine Theophylline Caffeine	Fluvoxamine Cimetidine Ciprofloxacin	Smoking Omeprazole Cruciferous veg

生化代謝 CYP家族



表1 與常用藥物代謝相關的 cytochrome P450 (CYP450) 家族⁽¹⁾

酵素 Enzyme	受質 Substrate	抑製劑 Inhibitor	誘導劑 Inducer
CYP1A2	amitriptyline, clomipramine, clozapine, imipramine, olanzapine, paracetamol, propranolol, R-warfarin	cimetidine, fluvoxamine, grapefruit juice, marolide antibiotics	charbroiled meat, cigarette smoking, omeprazole, phenytoin
CYP2C9	phenytoin, tetrahydrocannabinol, S-warfarin	cimetidine, fluoxetine, omeprazole, sertraline	rifampicin
CYP2C19	citalopram, clomipramine, clozapine, diazepam, imipramine, omeprazole, phenytoin, propranolol	fluoxetine, fluvoxamine, omeprazole, sertraline, tranlycypromine	rifampicin
CYP2D6	amitriptyline, chlorpromazine, citalopram, clomipramine, clozapine, codeine, desipramine, dextromethorphan, doxepin, fluoxetine, haloperidol, imipramine, methadone, metoprolol, nortriptyline, oxycodone, paroxetine, pethidine, propranolol, risperidone, tramadol, venlafaxine	cimetidine, citalopram, fenfluramine, fluoxetine, fluvoxamine, haloperidol, paroxetine, quinidine, ritonavir, sertraline	-
CYP3A4	alprazolam, amitriptyline, clozapine, atorvastatin, buprenorphine, diazepam, carbamazepine, clomipramine, tetrahydrocannabinol, clonazepam, dextromethorphan, macrolide antibiotics, fentanyl, imipramine, midazolam, omeprazole, quinidine, ritonavir, sertraline, simvastatin, trazodone, warfarin	cannabinoids, cimetidine, fluoxetine, fluvoxamine, grapefruit juice, macrolide antibiotics, nefazodone, paroxetine, ritonavir	carbamazepine, glucocorticoids, phenobarbitone, phenytoin, rifampicin

GENETIC POLYMORPHISMS OF CYTOCHROME P450 (CYP) 2C19

Allele	Population	Single Nucleotide Polymorphism	Location	Activity	Notes
<i>CYP2C19</i> *1	General Population	Wild-type; 50,720bp	10q24.1-3	Normal	Extensive metabolizer
<i>CYP2C19</i> *2	2-5% Caucasians 18-23% Japanese	40bp deletion (681G→A)	Exon 5	↓	Poor metabolizer
<i>CYP2C19</i> *3	13% Islands of Vanuatu	W212X(636G→A)	Exon 4	↓	Poor metabolizer; premature stop codon
<i>CYP2C19</i> *4	0.6-3% Caucasians	M1V (Mutation in initiation codon A→G)	Initiation codon	↓	Poor metabolizer, Defect in initiation codon
<i>CYP2C19</i> *5	Low in both Chinese & Japanese	R433W (1297C→T)	Exon 9	↓	Poor metabolizer
<i>CYP2C19</i> *17	18% Ethiopians & Swedes, 1.3% Japanese, 0.64% Chinese	C806T (3402C→T)	5'-flanking region	↑	Ultra-rapid metabolizer Increased 2C19 gene transcription

Clonidogrel(Plavix)使用於CYP2C19代謝活性較低病人之安全性

文/黃淑萍

查看其他文章：

第166期

TFDA:公告含銀杏葉
抽出物成分 (Ginkgo
biloba extract) 口服
劑型中文仿單修訂

第165期

美國FDA於3月12日發佈clonidogrel之用藥資訊，要求clonidogrel之仿單，應加框警語(boxed warning)，說明該藥品使用於肝臟酵素CYP2C19代謝活性較低之病人，其藥品療效會降低，並建議醫療人員考慮使用其他抗凝血藥品或調整劑量。

Clonidogrel是前驅藥(prodrug)，口服吸收後進入肝臟代謝為活性代謝物。與clonidogrel相關之代謝酵素有CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 和 CYP3A4等。針對40位健康成人藥物動力學之交叉研究(crossover trial)發現，CYP2C19代謝較低之個案其活性代謝物及抗凝血作用比其他個案要來得低。有鑑於此，FDA因此發佈使用clonidogrel需特別注意CYP219代謝活性之訊息。

衛生署所核准clonidogrel之適應症為「降低近期發生中風、心肌梗塞或周邊動脈血管疾病的粥狀動脈硬化病人之粥狀動脈栓塞事件(如:心肌梗塞、中風或其他因血管病變引起的死亡)的發生。與ASPIRIN併用降低非ST段上升之急性冠心症(不穩定性心絞痛和非Q波型心肌梗塞)病人(包括經皮冠狀動脈介入性治療後放置支架的患者)之粥狀動脈栓塞事件。與aspirin併用可用於以內科治療的ST段上升之急性心肌梗塞病人」。Clonidogrel建議劑量為每天75mg，一天一次，對於非ST段上升之急性冠心症(不穩定性心絞痛和非Q波型心肌梗塞)病人，給予clonidogrel應從單一預載劑量(loading dose) 300 mg開始，之後每天給藥75 mg，並同時服用aspirin 75mg-325mg，一天一次。

雖然衛生署目前尚未要求仿單加註此警語，敬請醫師於處方clonidogrel時應謹慎評估病人CYP2C19之代謝活性。

參考資料：

1. 行政院衛生署新聞稿：食品藥物管理局提醒使用抗凝血藥品

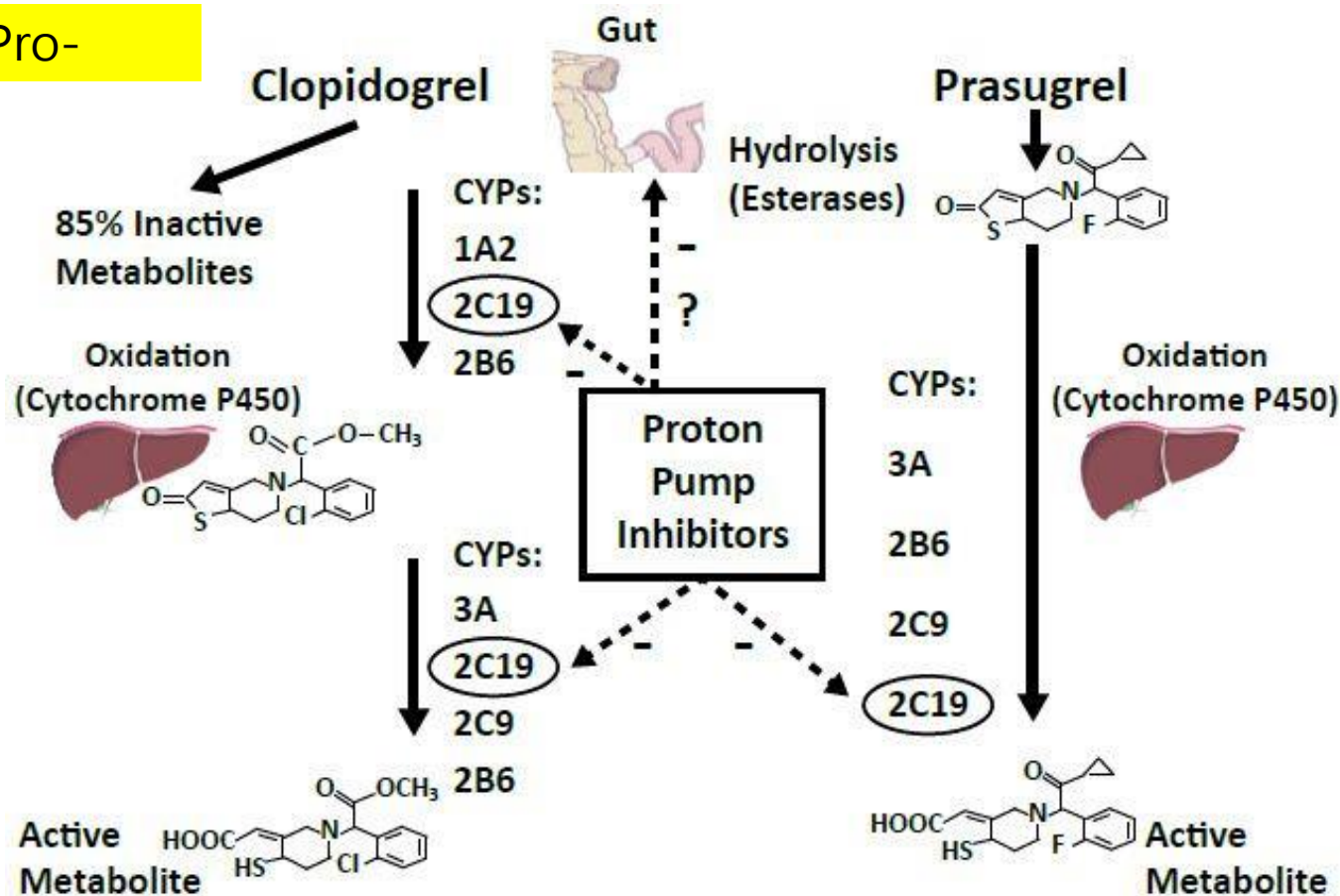
clonidogrel 應謹慎評估病患肝臟酵素CYP2C19之代謝活性990318



[more...](#)

Cytochrome P450 interaction

前驅藥 Pro-drug



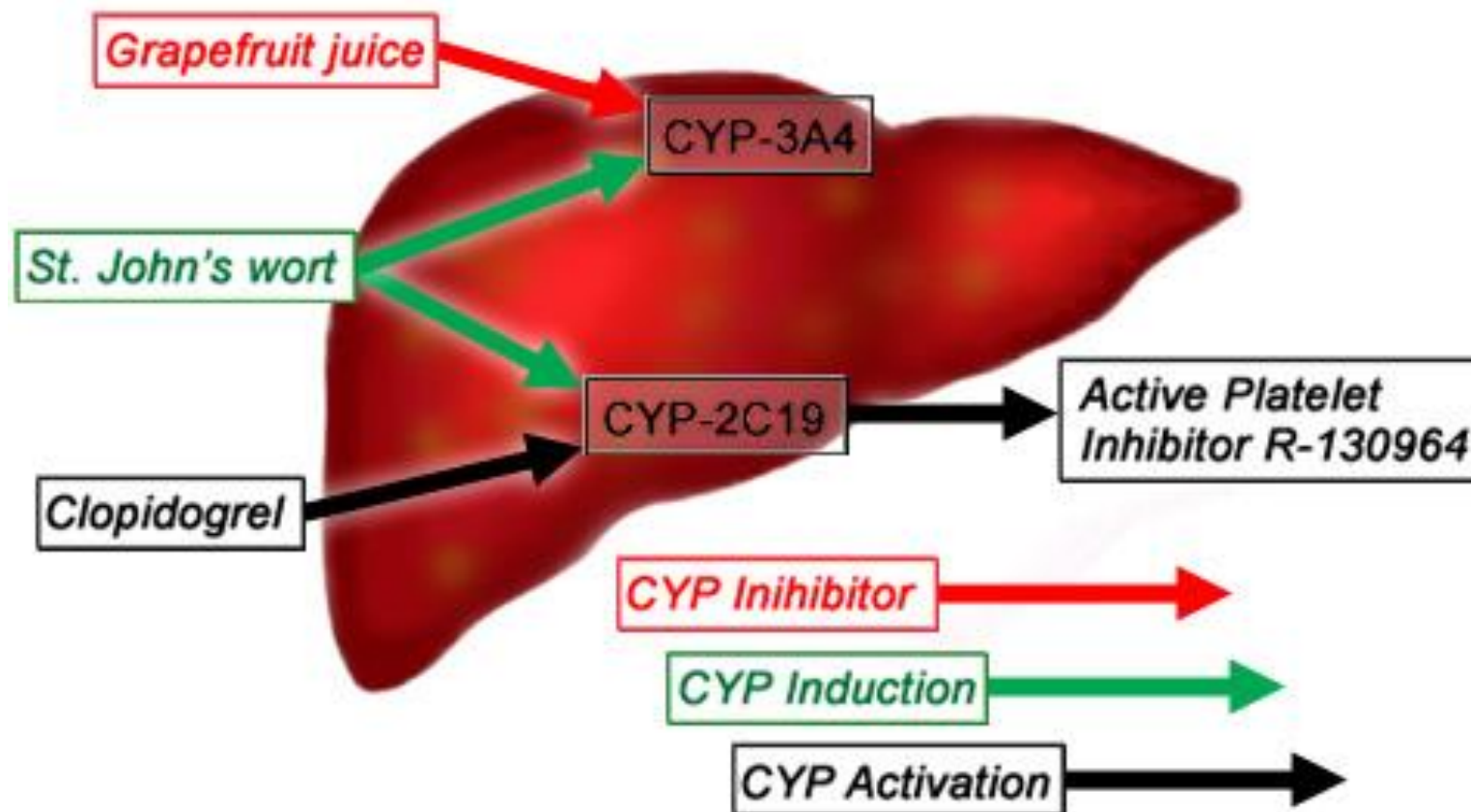
Omeprazole + esomeprazole inhibit CYP2C19

Pantoprazole does not

Other PPIs unclear

尤以Omeprazole證據最強。
Pantoprazole為最弱CYP2C19抑制

CYP Interactions



醫病》治香港腳險喪命 竟是葡萄柚汁惹禍



讚

f

LINE

g+

2017-05-15 20:45

【記者王峻祺／花蓮報導】花蓮39歲許先生長期深受香港腳困擾，服用皮膚科醫師開立的抗黴菌藥物時，竟習慣性搭配葡萄柚綠茶，一個月後出現茶色尿與黃疸，被醫師確診為「急性肝炎」，險些喪命；花蓮慈濟醫院表示，食物與西藥間常出現藥物交互作用，除會削弱藥性，嚴重者恐危及性命，民眾絕不可輕忽！



花蓮慈濟醫院邀請醫師與病患演出行動劇，強調藥物交互作用的嚴重性。（記者王峻祺攝）

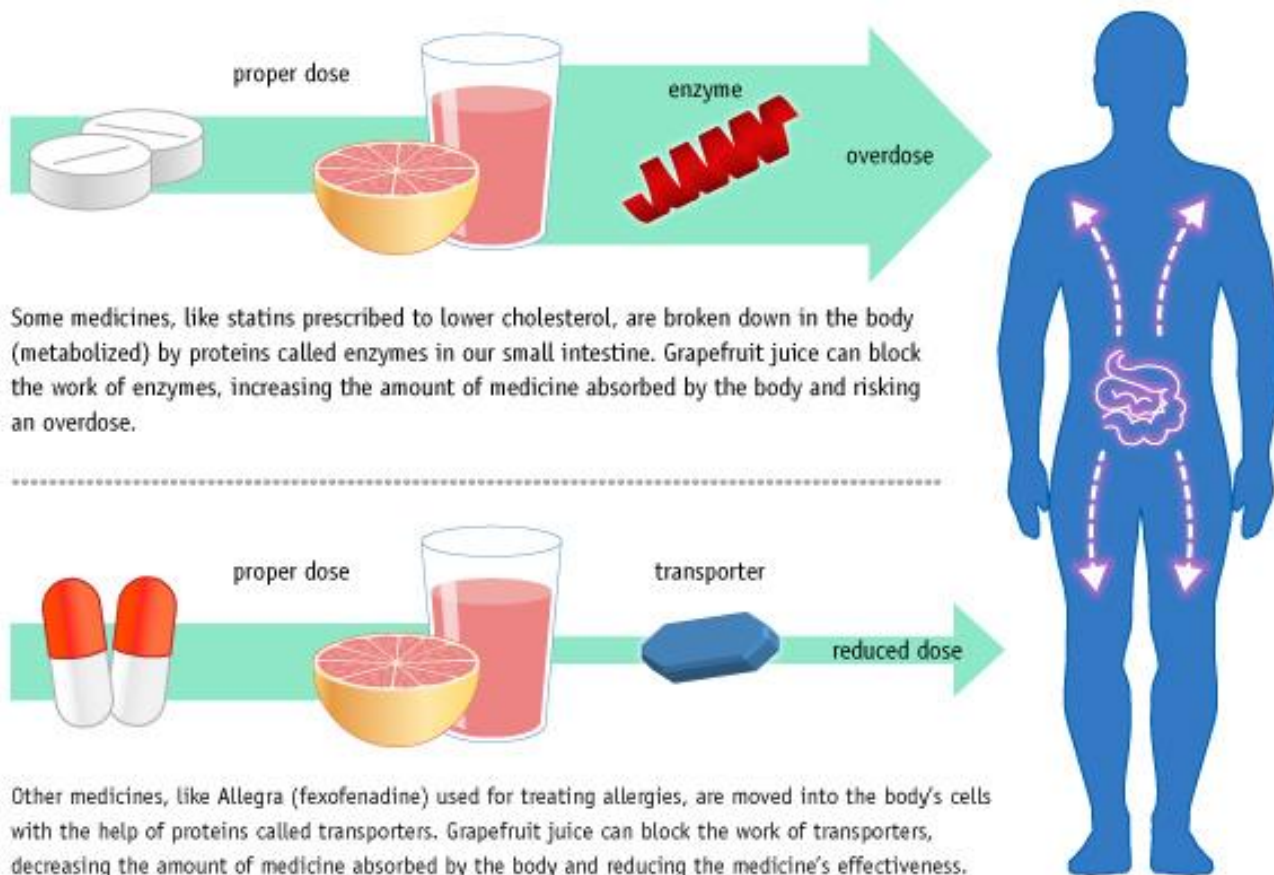


花蓮慈濟醫院藥劑部主任劉采艷說，會造成香港腳患者如此嚴重，其實就是因為葡萄柚汁影響藥物代謝，增加藥物副作用所產生的機率，葡萄柚汁本身雖沒有問題，但卻剛好與藥物產生「交互作用」，不只影響藥效，還會造成其他問題。

花蓮慈濟醫院表示，根據健保資料庫統計資料，台灣1年開出的處方籤中，可能發生藥物交互作用的比例高達15.99%，為讓民眾能對藥物交互作用有更正確的認識，藥劑部整理出全台第1本由本土藥師執筆的藥物交互作用指南《這些藥不能一起吃！》。

How Grapefruit Juice Affects Some Medicines

When medicine is swallowed, it dissolves and the body absorbs it through cells in the small intestine. Grapefruit juice can interfere with this process, causing too much or too little medicine to be released into the body.



Some medicines, like statins prescribed to lower cholesterol, are broken down in the body (metabolized) by proteins called enzymes in our small intestine. Grapefruit juice can block the work of enzymes, increasing the amount of medicine absorbed by the body and risking an overdose.

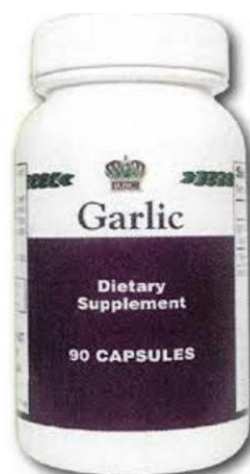
Other medicines, like Allegra (fexofenadine) used for treating allergies, are moved into the body's cells with the help of proteins called transporters. Grapefruit juice can block the work of transporters, decreasing the amount of medicine absorbed by the body and reducing the medicine's effectiveness.



藥物-健康食品交互作用

1. 與大蒜可能交互作用之藥物

	併用藥物	交互作用
大 蒜	抗病毒藥 Ritonavir	短時間併用可能增加Ritonavir血中濃度，引起腸胃道副作用。
	抗病毒藥 Saquinavir	併用可能降低Saquinavir血中濃度。
	抗凝血藥 Warfarin	延長血液凝集時間和延長國際標準凝血時間比(INR，International normalized ratio)。可能增加手術後出血機率及自發性脊髓硬腦膜上血腫。
	降血糖藥 Chlorpropamide	可能增加口服降血糖藥的作用。
	解熱鎮痛藥 Acetaminophen	動物實驗認為可減少Acetaminophen所造成之肝毒性。



藥物-健康食品交互作用

2. 與銀杏可能交互作用之藥物

	併用藥物	交互作用
銀 杏	抑制胃酸藥Omeprazole	降低Omeprazole血中濃度。
	安眠鎮定劑Trazodone	造成過度鎮定效果而增加昏迷危險。
	抗精神病藥Risperidone	延緩Risperidone代謝，增加其副作用。
	非類固醇抗發炎藥物	增加出血風險。
	抗凝血藥Cilostazol(Pletal)	增加出血風險。
	Thiazide類利尿劑 (包括hydrochlorothiazide、 chlorothiazide、bendroflumethiazide、 benzthiazide、hydroflumethiazide、 methyclothiazide、polythiazide、 trichlormethiazide)	反而造成血壓上升。(機轉不明)
	抗焦慮藥Buspirone 抗憂鬱藥Fluoxetine	使患者發生輕躁症(hypomanic episode)。可能增加血清素症候群(serotonin syndrome)風險，如高血壓、高體溫、意識狀態改變、肌躍症。
	抗癲癇Valproate sodium	可能使癲癇復發。
	降血壓藥Nifedipine	可能降低降血壓藥物作用。
	降血糖藥胰島素Insulin	可能降低胰島素作用。
	肺動脈高壓治療藥epoprostenol	可能增加出血風險。

藥物-健康食品交互作用

3. 與紅麴可能交互作用之藥物

	併用藥物	交互作用
紅 麴	抗病毒藥 Ritonavir	Ritonavir為CYP 3A4（注）強力抑制劑，可能會增加發生橫紋肌溶解症的風險。
	免疫抑制劑 Cyclosporine	Cyclosporine為CYP 3A4抑制劑，可能增加橫紋肌溶解發生的可能。
	鈣離子阻斷劑 (diltiazem、verapamil)	diltiazem、verapamil會抑制CYP 3A4，增加血中 Monacolin K的濃度，可能會發生橫紋肌溶解症的副作用。
	抗黴菌藥 (Itraconazole、Fluconazole)	Itraconazole、Fluconazole 為CYP 3A4強力抑制劑，可能會增加發生橫紋肌溶解症的風險。

注：CYP 3A4是肝臟代謝酵素中的一型，許多人體食用的藥物都需靠CYP 3A4代謝，如果併用的食物又正好抑制CYP 3A4，導致藥物代謝不出去，就會產生毒性。

藥物-健康食品交互作用

4. 與人參可能交互作用之藥物

	併用藥物	交互作用
人參	降血糖藥物 Glipizide、Insulin、metformin、Tolazamide、Tolbutamide及Troglitazone。	人參有降血糖功能，與降血糖藥物或胰島素併用可能增加低血糖發生率。
	抗凝血藥 Warfarin	可能降低Warfarin效用。
	酒精	延緩胃的排空時間，降低酒精血漿中濃度，可能降低酒精效用。
	MAOI類抗憂鬱藥 Phenelzine	可能使患者頭痛、失眠之副作用加重。
	流行性感疫苗 (anti-influenza polyvalent vaccine)	併用人參者，自然殺手細胞活性明顯增加，可能可增加免疫力。
	降血壓藥 Nifedipine	可能增加Nifedipine血中濃度，而增加Nifedipine副作用。
	精神興奮劑 (麻黃)	人參具神經興奮作用，須小心使用。
	雌激素 (estrogen)	可能引起雌激素過多。
	免疫抑制劑	人參具促進免疫的作用，可能降低免疫抑制劑之功效

Berberine vs CYP 450



NCBI Resources ☒ How To ☒

PubMed.gov

PubMed

US National Library of
Medicine National Institutes of
Health

Advanced

Abstract

Send to:

Eur J Clin Pharmacol. 2012 Feb;68(2):213-7. doi: 10.1007/s00228-011-1108-2. Epub 2011 Aug 26.

Repeated administration of berberine inhibits cytochromes P450 in humans.

Guo Y¹, Chen Y, Tan ZR, Klaassen CD, Zhou HH.

Author information

Abstract

PURPOSE: Berberine is a plant alkaloid that is widely used to treat gastrointestinal infections, diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia. Many studies have reported interactions between berberine-containing products and cytochromes P450 (CYPs), but little is known about whether berberine alters CYP activities in humans, especially after repeated doses.

METHODS: A two-phase randomized-crossover clinical study in healthy male subjects was performed. After 2 weeks of berberine (300 mg, t.i.d., p.o.) administration, midazolam, omeprazole, dextromethorphan, losartan, and caffeine were used to evaluate enzyme activities of CYP3A4, 2C19, 2D6, 2C9, and CYP1A2, respectively.

RESULTS: A decrease in CYP2D6 activity was observed as the 0-8 h urinary dextromethorphan/dextrorphan increased ninefold ($P < 0.01$). In addition, losartan/E-3174 ratio doubled ($P < 0.01$) after BBR administration, indicating a decrease in CYP2C9 activity. CYP3A4 activity was also inhibited, as the C(max), AUC(0- ∞), and AUC(0-12) of midazolam were increased 38% ($P < 0.05$), 40% ($P < 0.01$), and 37% ($P < 0.05$) after BBR treatment, respectively. Compared with the placebo period, the T(max) and T(1/2) of midazolam during BBR administration were prolonged from 3.03 ± 0.27 to 3.66 ± 0.37 h and 0.66 ± 0.08 to 0.99 ± 0.09 h, respectively; the oral clearance of midazolam was decreased 27% ($P < 0.05$); and the phenotypic indices of 1 h midazolam/1'-hydroxymidazolam increased 59% ($P < 0.01$). There were no statistically significant differences in the pharmacokinetic parameters of the other probe drugs between placebo and the BBR-treated group.

CONCLUSIONS: Repeated administration of berberine (300 mg, t.i.d., p.o.) decreased CYP2D6, 2C9, and CYP3A4 activities. Drug-drug interactions should be considered when berberine is administered.

汪星人、喵星人發功 了解毛小孩心情的秘訣

首頁 > 健康

小 中 大 圖 文 8+



臺北市 >>

降雨：10%

氣溫：25-30

驚！台灣一年開出10億份藥物 16%有交互作用

好醫師新聞網 2017/06/17 13:11(4天前)

好醫師新聞網記者吳建良 / 花蓮報導



根據國內健保資料庫的資料分析，健保每出開出約二億份處方箋，總用藥項目超過10億份，其中約有三千二百萬筆的藥物，有潛在的交互作用。在四級醫療機構中，醫學中心所開出的藥物，發生交互作用的比例最高，達到19.32%。區域醫院13.22%、地區醫院13.73%，在診所拿藥的交互作用是16.83%。花蓮慈濟醫院藥劑部例舉七大類西藥和中西藥及西藥與食物、菸、酒的交互作用，以100個病例當指引，出版了「這些藥不能一起吃」專書，是民眾在服用多種藥物及避免藥物與食物發生交互作用的寶典。

所謂的藥物交互作用是指，服用兩種藥物(或藥物與食物)以上時，藥物彼此之間發生拮抗或相加或相乘的作用，造成所服用的藥效過低或過高而影響主要疾病的治療。用通俗的方式講，就是說

此的藥理或化學作用相抵消，該治的病沒治好，反而影響治

酷航夏季旅展
日本 | 韓國 | 東南亞 |
3天機 + 酒店
含稅 **\$4,888**
Expedia 價格保證
否則退還2倍差價
立刻預訂
條款與條件適用

🔥 TOP 10

- 1 護眼少不了他 葉黃素保護視網
- 2 5種營養素發功 補鈣才會成功
- 3 低脂牛奶會致痘，改喝全脂鮮
- 4 體內除濕大作戰 涼快一「夏」
- 5 咳嗽有痰沒痰差很大 醫師一次
- 6 翻轉椰子油！做對這2招，控糖
- 7 夏天心臟也抓狂，心肌梗塞不
- 8 自律神經失調不能喝咖啡？專
- 9 爬山要準備什麼？先學會戰勝
- 10 電子病歷呈現價格 醫師會改變

高血壓患注意！抗凝血劑與「這中藥」同吃 恐釀大出血

時間：2017/03/08 18:25



ETNEWS健康雲

說這專頁讚 1.9 萬 按讚次數



讚 6

小

中

大



東森新聞雲
ETtoday.net

▲高血壓患注意！抗凝血劑與「這中藥」同吃，恐釀大出血。（圖／量血壓示意圖／大愛提供）

記者嚴云岑／台北報導

健保讓藥品更加便利，也讓某
衛福部中醫藥司科長陳聘琪表



由中西合璧的力量加速痊癒。
易與西藥起交互作用，假若想



西藥-中藥 交互作用

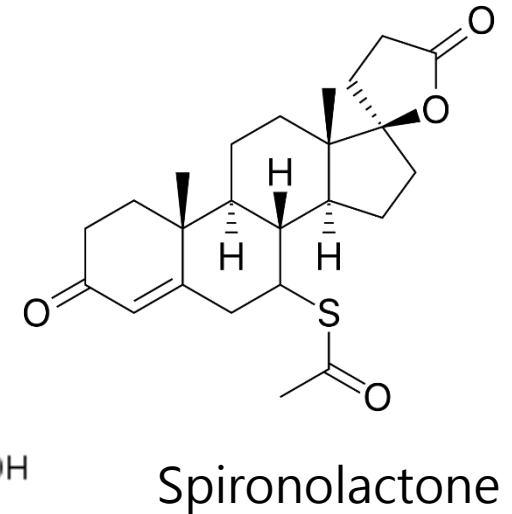
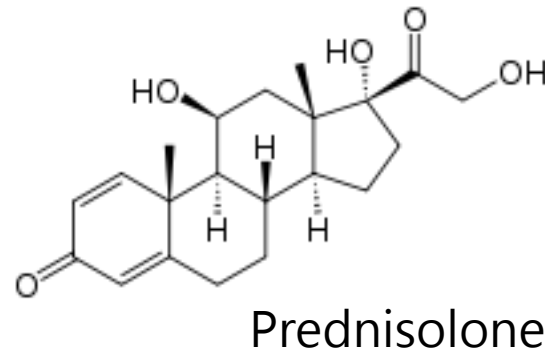
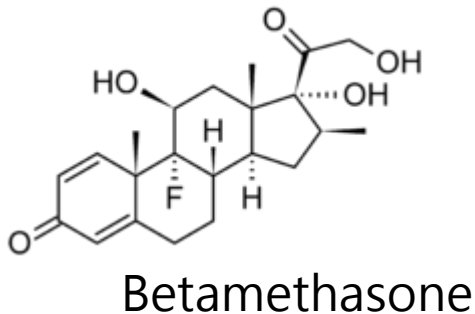
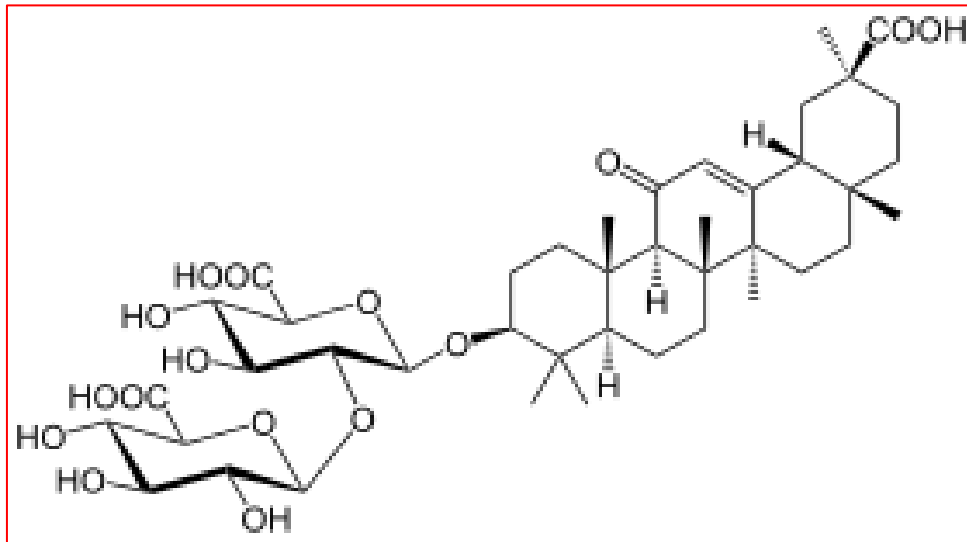
中藥成分	中藥	不宜併用之西藥	配伍禁忌作用機制
酸性	五味子、山楂、青皮、山茱萸、白芍、女貞子、金銀花、烏梅、木瓜 保和丸、六味地黃丸、腎氣丸	制酸劑、氫氧化鋁、碳酸氫鈉 磺胺類藥 Aminophylline Erythromycin Rifampicin	造成酸鹼中和，降低或失去藥效 結晶尿 加重腎毒性
鹼性	海螵蛸、龍骨、牡蠣、硼砂 冰硼散	Tetracyclines、Isoniazid、 Rifampicin Aspirin 胃蛋白酶類製劑	造成酸鹼中和，降低或失去藥效 結晶尿
鈣、鐵、 鎂、鋁	石膏、石決明、龍骨、牡蠣、 海螵蛸、牛黃解毒丸	Tetracyclines Macrolides 強心苷類	降低四環素類的抗菌作用 增強強心甘類作用，甚至中毒
麻黃	麻黃素	MAOI	頭痛、頭暈、心律不整、血壓升高、腦出血
		鎮靜安眠藥 降壓藥	產生拮抗，降低藥效
		Aminophylline	毒性增加，噁心、嘔吐、心動過速、頭痛、頭昏、心律失常
		強心苷類藥物	強心藥作用增強，易導致心律不整、心衰竭



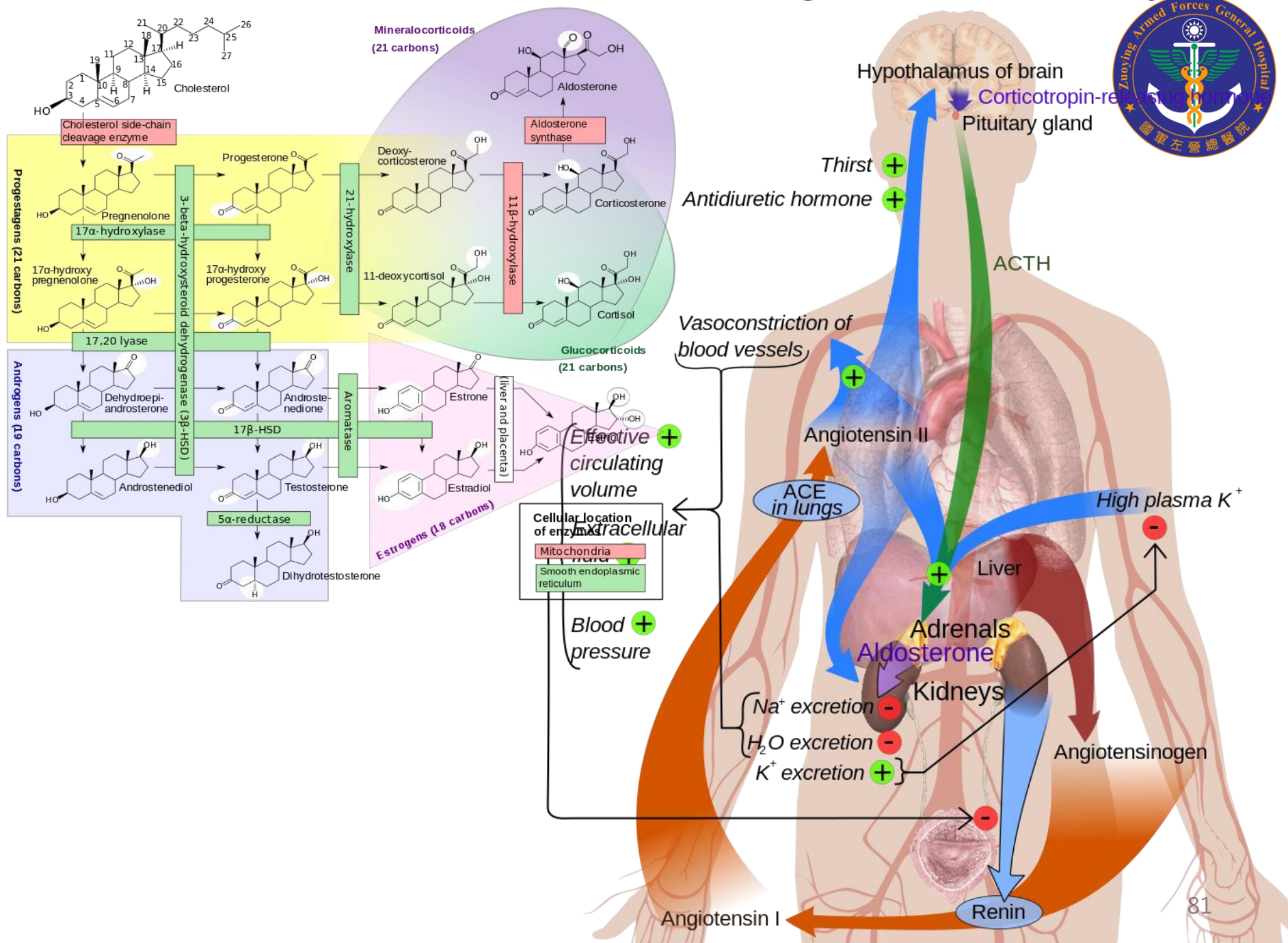
類茄類	曼陀羅、洋金花	強心苷類	增強強心甘類作用，甚至中毒
氰苷類	桃仁、白果、杏仁、枇杷葉	中樞抑制劑 鎮靜安眠藥	增強氰苷類所造成的呼吸抑制作用、損害肝功能
發汗解表藥	桂枝、麻黃	Aspirin	汗出過多，耗傷津液
烏頭鹼類	草烏、附子、馬錢子、川烏、小活絡丹	Aminophylline 阿托品(atropine) 氨基苷類抗生素 (aminoglycosides)	增加毒性，造成藥物中毒 神經毒性，甚至失去聽覺
	複方甘草片	強心苷類	易導致心臟對強心甘的敏感，而引起中毒
腎上腺皮質激素	甘草	Steroids	會抑制Steroids的代謝，造成水腫
		Digoxin	造成低血鉀，使得 Digoxin 毒性增加
鉀離子	夏枯草、白茅根、牛膝、益母草、澤瀉 知柏地黃丸、濟生腎氣丸	保鉀利尿劑	高血鉀
消化酶、酵母菌	神曲、麥芽、淡豆豉	抗生素	破壞酶作用影響療效
	金銀花、黃芩、魚腥草	菌類製劑 生菌素 乳酸菌	降低或抑制菌類製劑活性
	巴豆	解熱鎮痛藥	消化道出血穿孔
	蒼耳子、雷公藤	抗癲癇藥	加重肝損害
	大蒜、丹參、木瓜	抗血栓藥	凝血功能失常
	銀杏	阿斯匹林 Warfarin	誘發顱內出血 消化性潰瘍
	西洋參	烈性酒	酒精中毒 ¹⁰

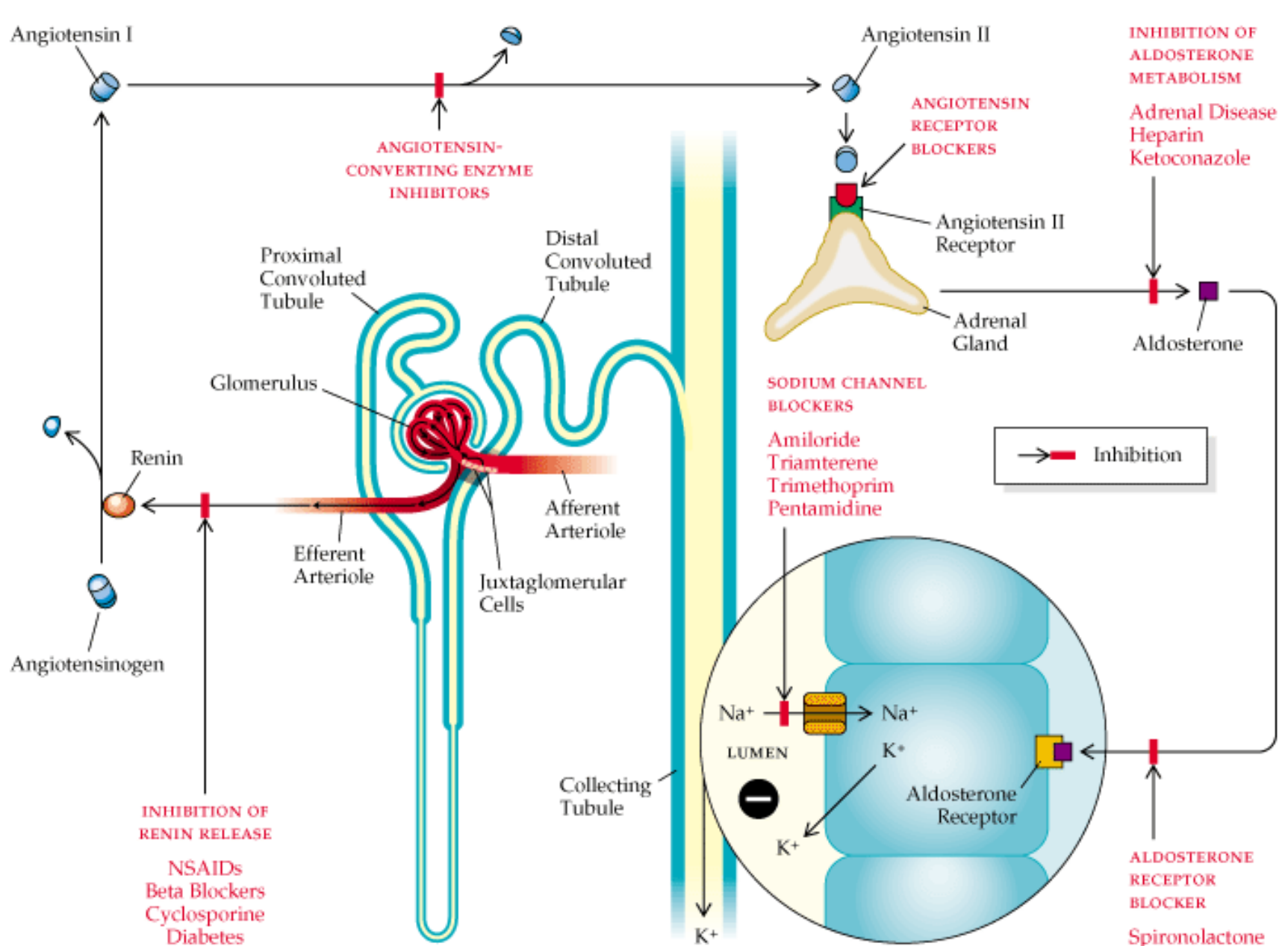
Glycyrrhizin

甘草酸 Glycyrrhizic acid



Renin-angiotensin-aldosterone system







阿公越喝越沒力 原來是甘草止咳水惹的禍

f 分享

留言

列印

存新聞

A- A+

2016-08-26 17:07聯合報 記者何烱榮／即時報導

不少人雖有健保卡，卻懶得到院等候看診，1名82歲阿公最近感到很疲倦，走幾步路都覺到累，家人帶他到衛福部彰化醫院看診，醫師一問才知阿公長期「酷酷嫂」，都到藥房買止咳藥水像茶一樣喝，造成血中鉀離子濃度過低，導致嚴重心律不整，經兩個月治療才恢復健康。

「黃姓阿公的血鉀濃度僅1.4，只是正常值3.5至5的三分之一。」彰化醫院腎臟內科醫師蔡旻叡說，鉀離子是身體中最重要的電解質之一，也是含量最多的離子，多數存在細胞內，包括蛋白質合成、細胞代謝生長、神經電位傳導等細胞的生理功能大多需要鉀離子的參與，一旦身體內的鉀離子不足，將導致器官功能異常。

蔡旻叡說，鉀離子過低時，最明顯的症狀是神經肌肉系統，造成肌肉無力、疲勞、嗜睡，腸胃道蠕動變差致噁心、嘔吐，或是腎臟表現出多尿、夜尿，最嚴重的是會抑制呼吸，或是導致心律不整，有猝死風險。



濟州航空·轉機
旅程TOP5

利用轉機時間聰明
錢，讓小資族兩
滿足，立即了解

首頁 > 生活

中藥也是藥 別「補過頭」 藥膳要適量 合體質



讚

分享

48

2016-11-20

文／陳浩銘

天冷了，來碗薑母鴨，或是當歸麵線，還是喝一碗十全大補湯暖暖身子？不過曾有調查發現，高達8成的受訪民眾曾經使用過中藥，對於中藥的認知多以調理、補養為主，但其實中藥也是藥，吃錯了，不只無效，還可能傷身，尤其對於正在服用西藥的人來說，格外重要。



中藥多取自藥用植物不同部位為藥方，而植物本身富含鉀離子，對於有心血管疾病、腎功能不佳等疾病患者，過多的鉀離子可能會使其疾病控制不佳，且對正在使用如保鉀型利尿劑、血管收縮素轉化酶抑制劑等藥物的患者，會增加高血鉀症的發生率。

自由開講》中藥還是食品？可以宣稱療效嗎？

2017-05-26 14:11



Tweet

G+

1

讚 30

分享

韋恩的食·農·生活

中藥行管理如果不進步一點，無法符合現代人民的期待的話，莫怪各方質疑聲浪會越來越強烈。



- 自由開
影視產
- 自由開
東縣文
- Outsi
- 自由開
雜亂無
- 故事》
宣稱療

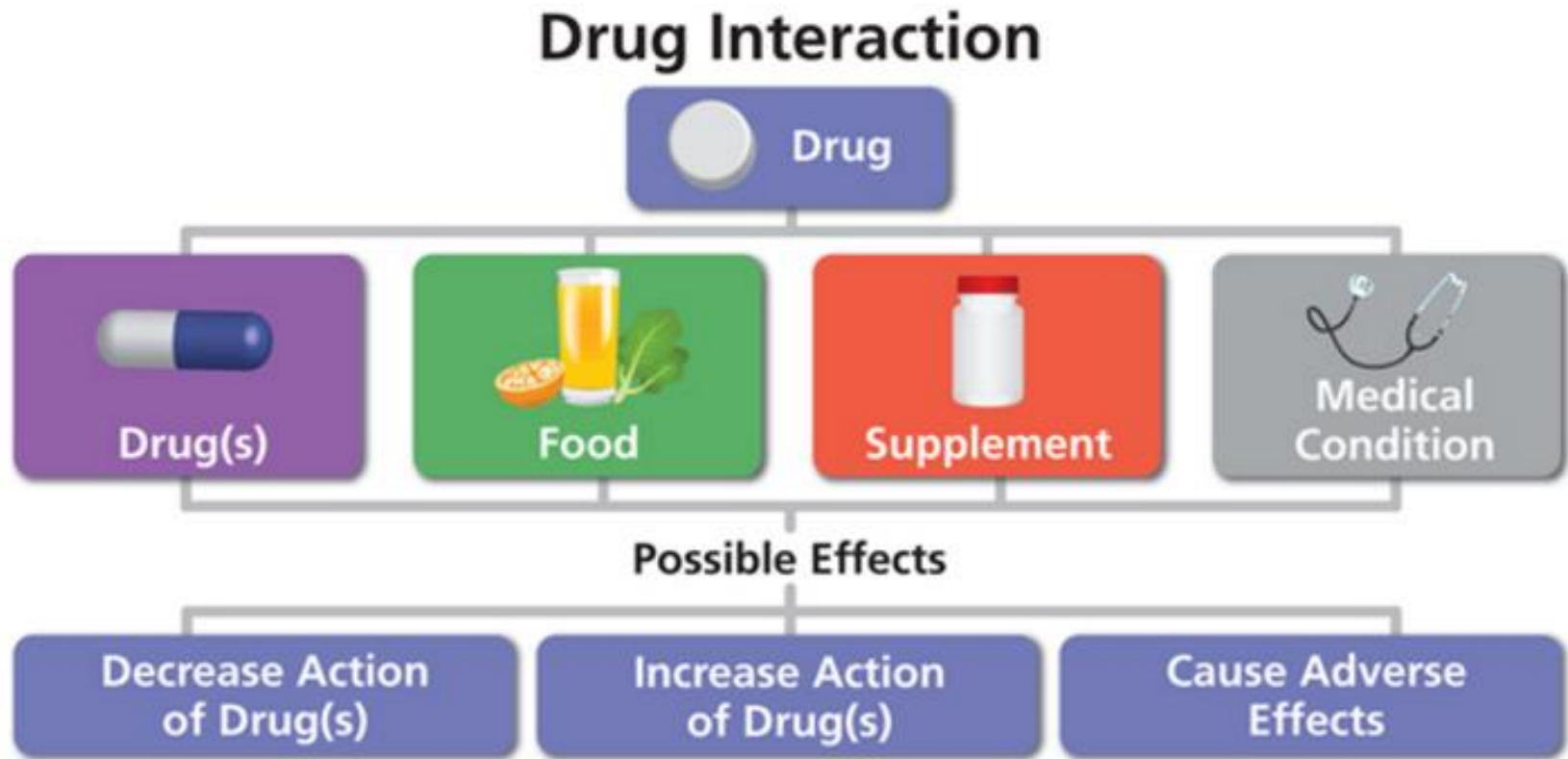
藥物交互作用



Drug Interactions Checker



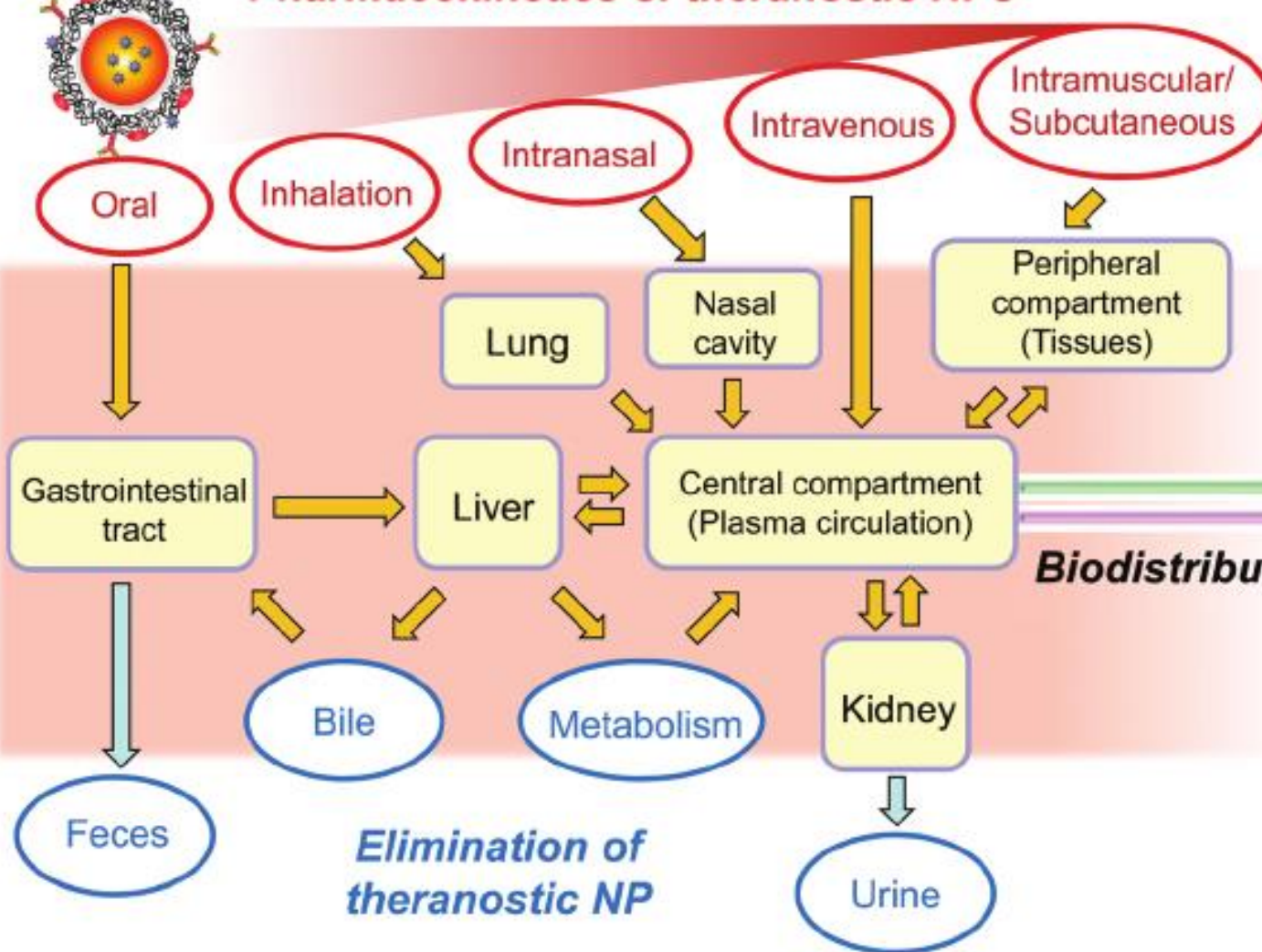
What is a Drug Interaction?



發藥的同時，你可曾關心過...



Pharmacokinetics of theranostic NPs



Pharmacodynamics and toxicity of NPs

