



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：張聖原

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：張婉珍

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02)2555-3000 轉 2091

創刊：94 年 3 月 15 日

99 年 8 月第 66 期

本期專題

1. 新藥介紹：Tibolone (Livial®)
2. 藥物安全資訊

新藥介紹：Tibolone (Livial®)

撰稿：施懿珊藥師；校稿：施李碧玉主任

壹、前言

根據統計資料顯示，台灣女性更年期一般發生在45到55歲之間。隨著年齡的增加，女性卵巢分泌荷爾蒙的功能會逐漸衰退，在這段期間，許多婦女會出現身心方面的不適症狀，如：月經週期變得紊亂，然後逐漸因為停止排卵而停經，出現熱潮紅、心悸、情緒不穩定、皮膚萎縮等症狀。從卵巢開始功能衰退，直到完全停經之前的時期，就是所謂的更年期。

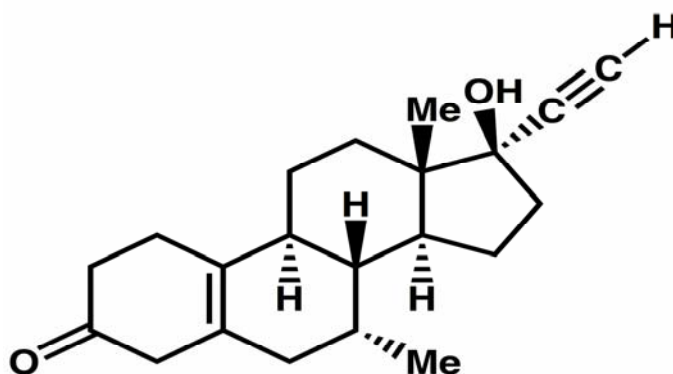
如果更年期症狀影響到日常生活作息，除了生活習慣的調整，可以考慮給予藥物治療來改善婦女更年期之不適症狀。藥物治療以藥理分類，一般常見為荷爾蒙補充療法，而選擇性組織動情素活性調節劑（Selective tissue estrogenic activity regulator, STEAR）tibolone（Livial®），也能改善更年期所產生不適的症狀。



圖一、Tibolone (Livial®)

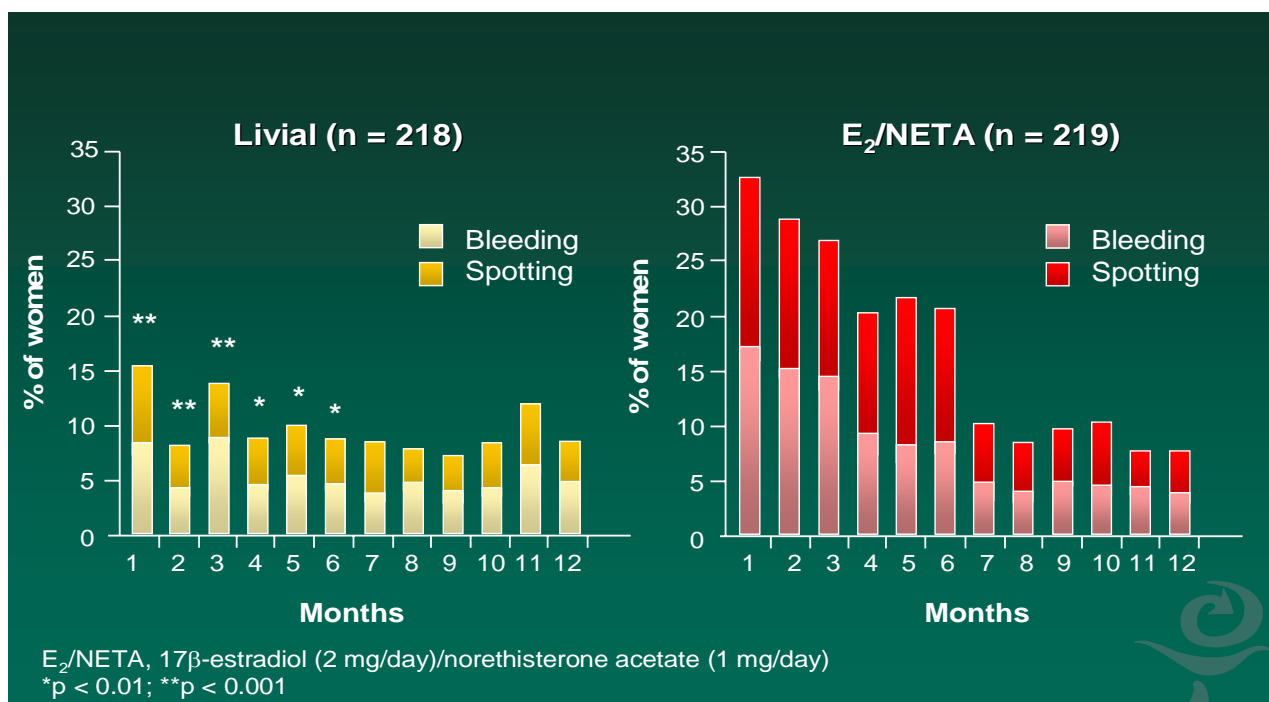
貳、藥理與作用機轉

Tibolone 為組織選擇性雌激素活性調節劑 (圖一、二)，可穩定因卵巢喪失功能後更年期期間之下視丘腦下垂體系統，主要作用來自適當的荷爾蒙成分組合：例如包含了雌激素、黃體素及微弱的雄性激素活性。每天口服 tibolone 2.5 mg 一顆，可抑制更年期後婦女腦下垂體荷爾蒙之濃度，且抑制生育期婦女之排卵，停經婦女使用之後 3 個月就會進入無月經狀態。



圖二、Tibolone 的化學結構式

Tibolone 不會刺激產生雌激素，比較不會刺激子宮內膜增生，子宮出血的機率就降低。以 Livial® 和荷爾蒙替代療法 (Hormone replacement therapy, HRT)，即 E2 (17 β -estradiol) 加上 NETA (norethisterone acetate) 做比較，tibolone 不論是連續性出血 (bleeding rates)，還是點狀出血 (spotting rates) 的比例都遠較於複方的 HRT 低 (圖三)。^{1,3}



圖三、使用 Livial[®]與 E2/NETA 導致陰道出血（或點狀出血）之發生率¹

Tibolone在乳房組織會藉由調節sulfatase與sulfotranferase這些酵素，把雌激素轉變成較弱或較不活躍的型式，自然比較不會刺激乳房組織，因而抑制乳房上皮細胞的增生，並可以刺激細胞的衰亡（apoptosis）。臨床試驗顯示tibolone不會增加乳房X光攝影的密度值，發生乳房漲痛發生率約3.6% 極低，對良性的纖維乳房囊腫是有幫助的，所以本藥在乳房的作用跟傳統的荷爾蒙有很大差別，而且就目前已有的證據顯示，tibolone對於乳房有正向的影響。²

本藥亦可抑制更年期之骨質流失，及停經期的抱怨，特別是血管運動系統的抱怨，例如減輕熱潮紅及盜汗症狀。對性慾及情緒方面也有作用，相似於其他類固醇之成份，tibolone是經肝臟代謝而轉變為代謝物後，由尿及糞便排出，有些代謝物還具有活性。¹

Tibolone 口服後進入體內代謝為三種活性代謝產物，依序為 δ-4-tibolone、3α-OH tibolone、3β-OH tibolone。其中 3α-OH tibolone、3β-OH tibolone 這兩種代謝物具有雌激素活性，而 δ-4-tibolone 具有黃體素及雄激素活性。這三種代謝產物再加上少量原形的 tibolone 各起作用，進而達到緩解更年期症狀的效果。²

參、適應症、用法用量與注意事項^{4,5,6}

衛生署核定 Tibolone 之適應症為自然或手術後停經引起之症狀（如潮紅、發汗、心情抑鬱、性慾降低）。Livial[®]目前無健保給付，需自費使用。藥物劑量為每天一錠（2.5 mg/tab），每天同一時間服用。自然停經的婦女應至少在最後一次自然月經後的 12 個月後才開始使用。若是手術停經，則可立刻開始使用。

對於以下幾種病人則不建議使用：

一、懷孕或哺乳。

- 二、確知、曾經或疑似患有乳癌。
- 三、確知或疑似罹患雌性激素依賴性惡性腫瘤時（如子宮內膜癌）。
- 四、不明原因的陰道出血。
- 五、先前罹患不明原因或目前有靜脈血栓栓塞（指深層靜脈血栓、肺栓塞）。
- 六、任何患有動脈血栓栓塞疾病（如心絞痛、心肌梗塞、中風或暫時性缺血性發作—TIA）病史者。
- 七、急性肝臟疾病或有肝病病史，經肝功能測試尚未回復正常者。
- 八、已知對主成份或賦型劑過敏者。
- 九、紫質沉著症。

經由口服，可迅速、幾乎完全吸收，口服 30 分鐘後可於血漿中被偵測出，約 1~1.5 小時可達最高血中濃度，體內 96.3 % 與蛋白質結合，主要為血漿蛋白。其在肝臟進行代謝，屬於高首渡效應（high first-pass effect），代謝物主要經糞便排出，少量由尿液排出，代謝不受年齡及腎臟機能受損的影響。Tibolone 的懷孕分級為 D 級，在對照的人體研究試驗中顯示，該藥物對胚胎有不良影響。除非此藥帶來之效益遠超過其危險性，才可接受懷孕婦女使用此藥物。

肆、副作用^{4,5,6}

Tibolone 於一般劑量使用，耐受性良好且副作用發生率低，偶爾會出現體重改變、眩暈、陰道出血、頭痛、胃腸不適、臉部毛髮生長及脛部水腫。對動物產生急性中毒反應機率低，而在急性過量時，可能出現噁心、嘔吐及女性陰道出血症狀；目前尚無專一解毒劑，在必要時可針對症狀給予治療。

伍、交互作用^{4,5,6}

誘發肝臟酵素的藥品如：phenytoin, carbamazepine, and rifampicin 會降低 tibolone 的活性。食物的攝取對於 tibolone 吸收的程度沒有顯著的影響。

陸、建議

更年期是一種自然的過程，也是婦女人生中一個重大的轉變時期，適當的選擇正確的藥物來改善更年期不適的症狀、提高更年期婦女的生活品質，是個可以考量的選擇，但還是應經過專科醫師審慎評估其風險及效益，才可得到藥物最好的效益，並將其副作用降至最低。⁷

另外，在骨質疏鬆方面，除了倚靠藥物之外，其實預防更勝於治療，養成規律運動、戒

菸、戒酒、均衡飲食、補充足夠的鈣質及維生素D，才是減少骨質流失，避免骨質疏鬆發生的好方法。藥師也必須在衛教病人的同時，提醒病患可能產生的藥物副作用及注意事項，教育病人正確的用藥觀念。

柒、參考文獻

1. Hammer M, Christau S, Nathorst-Böös J, et al. Br J Obstet Gynaecol 1998;105:904-11.
2. Markiewicz L, Gurdip E. J Steroid Biochem Mol Biol. 1990;35:535-541.
3. Cayan F, Dilek U, Pata O, et al. Comparison of the effects of hormone therapy regimens, oral and vaginal estradiol, estradiol + drospirenone and tibolone, on sexual function in healthy postmenopausal women. J Sex Med 2008; 5:132.
4. Micromedex 2.0.
5. UpToDate online 18.2.
6. Livial[®]中文仿單。
7. Sarwer DB, Durlak JA, et al. A field trial of the effectiveness of behavioral treatment for sexual dysfunctions. J Sex Marital Ther 1997; 23:87.

藥物安全資訊

撰稿：張婉珍藥師；校稿：楊淑瑜組主任

壹、美國 FDA 新增 Arava[®] (leflunomide) 黑框警語：肝損傷風險

FDA 回顧 2002 至 2009 年之藥物不良反應通報事件，因使用 Arava[®] (leflunomide) 造成嚴重肝損傷的案例共有 49 件，其中包括 14 件致死性的肝衰竭。此篇回顧發現，同時使用其他會造成肝損傷、以及原本就存在肝臟疾病之個案，肝臟受損的風險最高。¹ 此外，歐洲藥物評估機構 (The European Medicines Evaluation Agency, EMEA) 收到 296 件肝損傷不良反應通報，其中包含 15 件肝衰竭案例，而嚴重肝損傷發生原因，與同時併用其他會造成肝毒性藥物相關。²

Leflunomide 主要用來治療風濕性關節炎 (Rheumatoid arthritis)，口服吸收後經肝臟代謝成活性代謝物 (4-trifluoromethylaniline)，排除半衰期為 2 週。³ 常見不良反應有落髮、紅疹、腹瀉，嚴重不良反應有顆粒性白血球增多症 (Agranulocytosis)、史蒂芬強生症候群 (Stevens-Johnson syndrome)、以及肝損傷、肝壞死、肝衰竭等。³

為預防肝毒性不良反應，Arava[®] 上黑框警語新增以下注意事項：

1. 已有肝臟疾病者不可使用 leflunomide。
2. 肝酵素值上升 (ALT 大於正常值 2 倍以上) 者不可使用。
3. 同時正在使用其他會造成肝損傷藥物者，須小心使用 leflunomide。
4. 建議每個月監測肝酵素持續三個月，之後每三個月再監測一次肝酵素。
5. 若使用 leflunomide 的病人，其肝酵素 ALT 已上升超過正常值 2 倍以上，應停止 leflunomide 的使用，開始使用 cholestyramine 進行排除 (washout) 療程，加速 leflunomide 排出體外。此後，每週進行肝酵素監測，直到 ALT 酵素值回復正常。

貳、參考資料

1. Food and Drug Administration. MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. Safety Information. Arava (leflunomide): Boxed Warning - Risk of Severe Liver Injury. Available at <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm218912.htm> Accessed July, 2010.
2. European Medicines Agency. EMEA public statement on leflunomide (Arava) - Severe and serious hepatic reactions. London, 2001.
3. Micromedex 2.0.