

The background of the slide features a large, faint watermark of the Wingate University logo. The logo consists of a stylized bird with its wings spread, positioned above a circular emblem that contains a triangle and a circle. The word "Wingate" is written in a serif font below the emblem. This watermark is repeated in a grid pattern across the slide.

藥理學與 藥物化學 (下)

目錄

動脈粥狀硬化與降血脂藥物	3
抗生素介紹	12
磺胺藥、泌尿道用藥、細胞壁抑制劑個論	19
蛋白質抑制劑	55
抗病毒藥	90
抗分枝桿菌藥	152
抗真菌藥	177
抗原蟲藥	199
抗瘧藥	205
驅蠕蟲藥	211
消毒劑、防腐劑及滅菌劑	216
毒理學	229
腎上腺皮質激素和其拮抗劑	240
甲狀腺素和抗甲狀腺素藥物	257
性激素和其拮抗劑	270
下視丘和腦下垂體激素	294
胰臟激素和降血糖藥物	307
腸胃道藥物	324
抗腫瘤藥物	337

動脈粥狀硬化與降血脂藥物

一、簡介

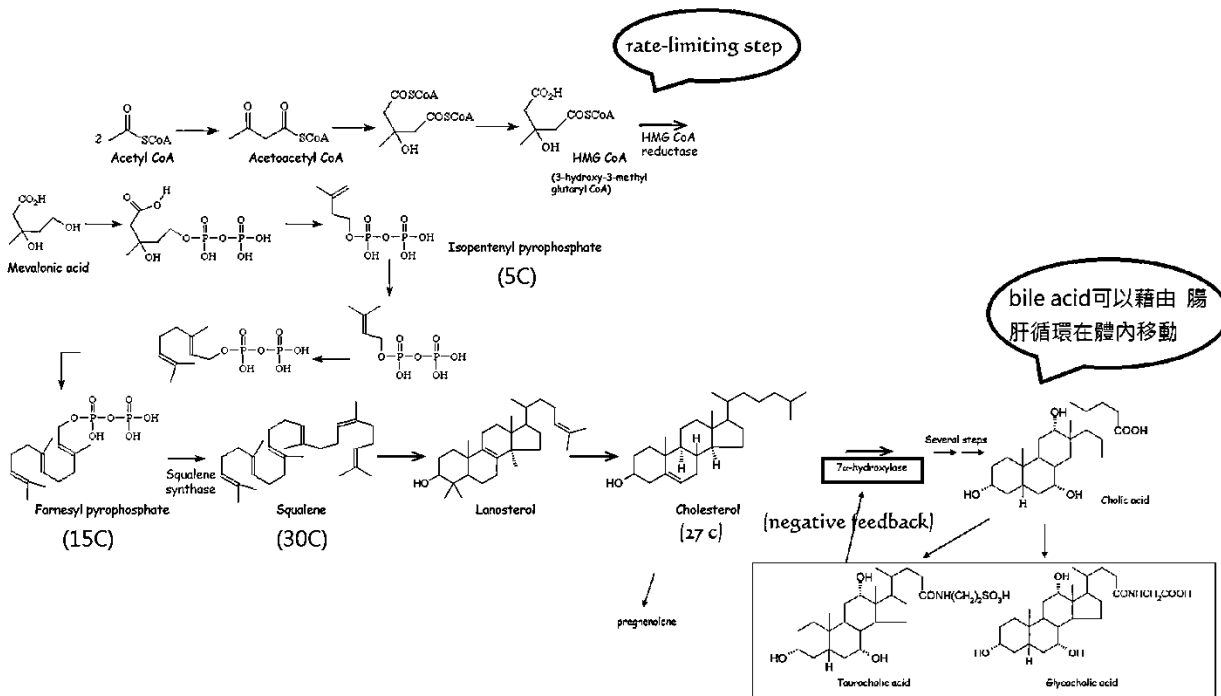
動脈粥狀硬化 (atherosclerosis) 源自於高血脂症，為脂肪斑塊沉積在血管內皮上，將血管管徑變得狹窄硬化。血管狹窄造成血液供給不足，可能造成冠狀動脈疾病、腦中風、周邊動脈疾病及腎功能衰竭。除了高血脂、高血壓、糖尿病、吸菸、肥胖、動脈粥狀硬化的家族史外，不健康的飲食習慣也是風險因子之一。

高血脂症 (hyperlipidemia) 是指血漿中脂肪濃度過高之現象，可以分成血液中的膽固醇 (cholesterol) 或三酸甘油 (triglyceride, 又稱 triacylglycerol, TG) 過多。

種類	成因	併發症
高膽固醇血症 (Hypercholesterolemia)	血中含膽固醇之血脂蛋白超過正常值	血管血栓 (thrombosis) 與梗塞 (infraction) 的風險增加，改善血中脂蛋白可降低此疾病發生。
高三酸甘油血症 (Hypertriglyceridemia)	血中三酸甘油脂偏高	正常值TG ≤ 150mg/dl，血中TG ≥ 400mg/dl會引發急性胰臟炎 (acute pancreatitis)，控制TG可以避免此疾病。

二、膽固醇的合成

- 膽固醇少部分從食物攝取，大部分由肝臟合成，先由兩個 acetyl CoA 合成 Acetoacetyl CoA。接著依序形成 HMG CoA、mevalonic acid 及 5C 的 isopentenyl



pyrophosphate。isopentenyl pyrophosphate 再相接成 15C 的 farnesyl pyrophosphate；兩個 farnesyl pyrophosphate 合成 30C 的 squalene。最後經過環化及修飾形成 27C 的 cholesterol。

- i. Cholesterol 在體內可被代謝成 pregnenolone 形成人體所需的 hormone。
 - ii. Cholesterol 經 7 α -hydroxylase 代謝途徑產生 cholic acid (bile acid 膽酸)，而 bile acid 會與 taurine 及 glycine 形成 taurocholic acid 及 glycocholic acid，為膽汁中的主要形式。當 bile acid 過高時，會負回饋抑制 7 α -hydroxylase 的活性，使 cholesterol 的代謝減慢。Bile acid (bile salt)排入膽汁後，大部分經腸胃循環再吸收進入體內，少部分則由糞便排出。
- HMG CoA reductase 是形成 cholesterol 的速率決定步驟，為降血脂藥物重要的作用目標。

三、脂肪的合成與運輸

- 人體的脂肪只有 30%從外界攝取，屬於外生性脂肪；其餘 70%皆由肝臟製造，屬於內生性脂肪。因此只單單控制飲食難以控制血脂。
- 脂肪在體內的運輸需要透過脂蛋白(Lipoprotein)，依照脂蛋白、TG、磷脂質的組成、密度、大小與功能可分為乳糜微粒 (chylomicron)、VLDL、IDL、LDL 和 HDL。

脂蛋白	密度	含量最多物質	功能
Chylomicron 乳糜微粒	低	TG (85%)	運送 TG 到肝臟
VLDL	最低	TG (50%)、cholesterol ester(20%)	運送 TG 到組織、代謝成 LDL
LDL	中	cholesterol ester(60%)	運送膽固醇到組織利用，但容易堆積在血管
HDL	最高	脂蛋白 apolipoprotein(55%)	回收周邊血管和組織多餘的膽固醇與 TG 送至肝臟，幫助脂質代謝

- **外生性脂肪**：飲食中的脂肪經膽鹽乳化，被 lipase 分解成 TG 後由小腸絨毛吸收，經乳糜管、胸管、左鎖骨下靜脈，最後進入血液循環，由 chylomicrons 在血液中運輸，送至肝臟利用。食物中的膽固醇也會轉化成 cholesterol ester 變成脂蛋白的成分。

四、動脈粥狀硬化的產生

當血中 LDL 過高，氧化的 LDL 會被清道夫巨噬細胞吸收，接著形成泡沫細胞 (foam cells) 並堆積在血管內壁形成脂肪紋 (fatty streaks)，即「動脈粥狀硬化」。不同部位的動脈硬化會使對應的疾病風險增加，如腎動脈狹窄-慢性腎臟病 (Chronic kidney disease, CKD)、冠狀動脈狹窄-冠狀動脈疾病 Coronary artery disease ,CAD)、腦部動脈狹窄-中風...等。

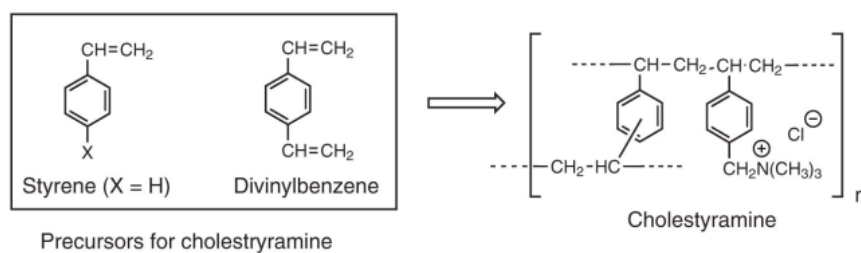
五、高血脂治療藥物分類

現有的治療用藥

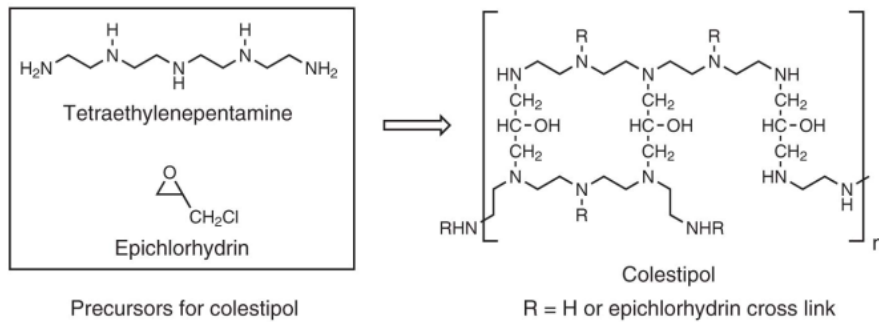
- Bile acid sequestrants：：移除膽酸以促進 cholesterol 的代謝
- Ezetimibe：降低 cholesterol 在小腸的吸收
- HMG-CoA reductase inhibitors：抑制膽固醇合成所需酵素
- Anti-PCSK9(Alirocumab /Evolocumab)：抗體藥物，增加 LDLR 的表現量
- Nicotinic acid：降低肝臟合成 TG，減少 LDL
- Fibric acid derivatives：降低肝臟合成 TG，減少 LDL
- 其他潛在藥物：目標 squalene synthase、ACAT(acyl-CoA：cholesterol acyltransferase)、CETP 尚在研發中

六、Bile Acid Sequestrants (膽酸螯合劑)

- 機制：
以帶正電的陰離子交換樹脂 (anion exchange resin)，吸附膽酸，抑制負回饋，活化肝臟的 7α -hydroxylase 增加膽固醇的代謝。
- 代償效果
 1. 為增加膽固醇代謝，LDL 受體(LDLR)表現量提升，以抓取更多膽固醇進入肝臟代謝，並使血中 LDL 濃度下降。
 2. 增加 HMG CoA reductase 的表現量：因為膽固醇的代謝被促進，因此會回饋促進生成膽固醇，並使血液中 LDL 的量增加。
 3. 膽固醇和 TG 生合成量增加：因回饋促使生成，並使 LDL 的量增加。
 4. 綜合上述，因 LDLR 表現量提升 > 後兩者所導致的 LDL 增加，因此整體的 LDL 數量下降。
- 藥物
 1. Cholestyramine：
Styrene (主成分 2% divinylbenzene cross-linker) 所形成之四級胺鹽。

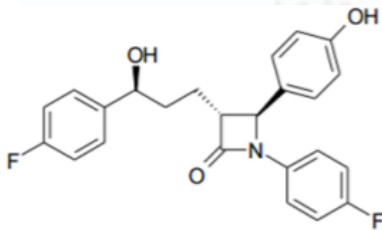


2. Colestipol：
Tetraethylenepentamine (主成分 epichlorhydrin cross-linker) 所形成之 HCl 鹽類 copolymer。



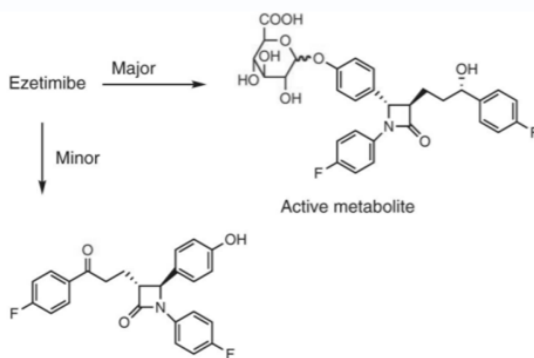
- 缺點
 1. 吸附並抑制酸性藥物的吸收：如 Warfarin、vitamin A 等。
 2. 對於 LDLR/Apo B100 基因突變 (homozygous) 或功能異常者無效：無法製造出有效的 LDL 受體

七、Ezetimibe



- 結構
 1. Hydroxyl moiety：有助於藥物維持在其作用位點。
 2. Para 位上的 F：可以避免 para-oxidation 代謝，以延長藥物作用時間。
- 機制

原先藥物設計目標是要抑制 ACAT (acyl-CoA : cholesterol acyltransferase)。後來發現可以抑制腸道吸收膽固醇的載體 NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1)
- 代謝



- 1. Major：屬於 phase II 代謝，在肝臟加上 glucuronic acid 後進入腸肝循環中，為活性代謝物，可於腸道內再度作用。
- 2. Minor：加上 carbonyl group，失去活性。
- 臨床上，若 HMG-CoA reductase inhibitor (如 Simvastatin, atorvastatin...) 不足以降膽固醇時，可以合併使用增加療效。

八、HMG CoA Reductase Inhibitor

- 機轉

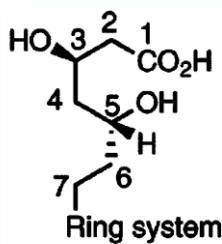
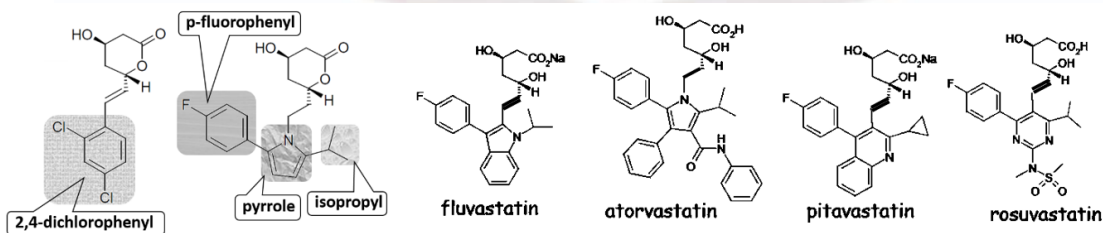
1. HMG-CoA reductase 為膽固醇生合成的速率決定步驟，催化 HMG-CoA 轉變成 mevalonic acid (MVA)，故抑制 HMG-CoA reductase 可減少膽固醇生成。因為此酵素在早上濃度較高，建議本藥物睡前吃，早上剛好達到 peak，能夠發揮較好療效。
2. 身體為維持膽固醇的量，肝細胞會表現更多的 LDLR 把血液中的 LDL 抓回來，因此血液中 LDL 的量也會下降，但對家族性高膽固醇血症患者效果不明顯。

- 藥物：想要抑制HMG-CoA reductase，藥品分子可以模仿：起始物(HMG-CoA，**3R** form)、**transition state**(**3R**、**5R** form)、產物(mevalonic acid)。目前常見Vastatin(statin)藥物多模仿**transition state**

1. Active form：Pravastatin、Fluvastatin、Atorvastatin、Pitavastatin、Rosuvastatin
2. **Lactone** form：Mevastatin(Compactin)、Lovastatin、Simvastatin
為 **prodrug**，需經 esterase 開環

- 結構：

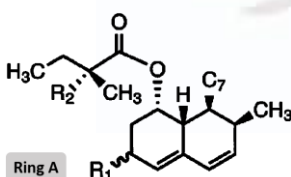
最初的vastatin為黴菌的代謝物純化，後來多以合成方法製造，如：Atorvastatin、Rosuvastatin、Fluvastatin、Pitavastatin



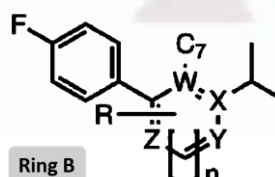
7-substituted-3,5-dihydroxyheptanoic acid

1. **3,5-dihydroxycarboxylate**為活性重要結構，若為lactone則為prodrug，需經esterase水解才具活性
2. **C3**和**C5**必須是**R form**
3. **Dihydroxycarboxylate**之**C5**與**ring system**間以**2C**連結，太長或太短皆會影響活性。
4. **C6**與**C7**間之單/雙鍵會影響活性。下方環系統若為ring A及某些雜環(如Atovastatin之pyrrole)時以ethyl group(單鍵)較理想；其他環系統(如Fluvastatin之indole、Pitavastatin之quinoline、Rosuvastatin之pyrimidine)時則以ethenyl group(雙鍵)較理想。

Ring A subclass (Type I statin)



Ring B subclass (Type II statin)



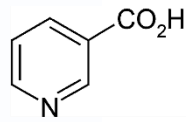
<ol style="list-style-type: none"> 1. 下方10C之decalin結構可結合HMG CoA reductase的CoA binding site 2. Ester為重要結構 3. R₁若接β-OH可增加親水性 4. R₂為若methyl group，可提升活性 (ex. Simvastatin) 5. 天然vastatin源自土麴菌，再經修改 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 必須為五或六元環(n=0或1) 2. W、X、Y、Z=碳或氮 3. Isopropyl (異丙基)側鏈 4. para-fluorophenyl，可以跟周邊Arg形成hydrogen bond，若與中心芳香環同平面則會導致活性喪失 5. 若R為aryl group、hydrocarbon chain、amide、sulfonamide則可增加脂溶性及藥物活性 6. 後來合成的vastatin，多屬此類
<ul style="list-style-type: none"> ● Mevastatin(compactin) <ol style="list-style-type: none"> 1. R₁=H、R₂=H 2. 為最早由黴菌代謝物發現而來 3. Lactone prodrug 4. 可能致畸胎，未上市 5. 脂溶性 	<ul style="list-style-type: none"> ● Atorvastatin <ol style="list-style-type: none"> 1. Active form 2. 中到高強度 3. C7連接到pyrrole之N，C6—C7(單鍵) 4. 可降膽固醇以及TG 5. 主要由CYP 3A4代謝 6. 脂溶性
<ul style="list-style-type: none"> ● Lovastatin <ol style="list-style-type: none"> 1. R₁=CH₃、R₂=H 2. Lactone prodrug 3. 低到中強度 4. 橫紋肌溶解發生機率較大 5. 主要由CYP 3A4代謝 6. 脂溶性 	<ul style="list-style-type: none"> ● Rosuvastatin <ol style="list-style-type: none"> 1. Active form 2. 中到高強度 3. 連接pyrimidine，C6=C7(雙鍵) 4. 可降膽固醇以及TG 5. 主要由CYP 2C9代謝 6. 水溶性
<ul style="list-style-type: none"> ● Simvastatin <ol style="list-style-type: none"> 1. R₁=CH₃、R₂=CH₃ 2. 低到中強度 3. R₂接CH₃，活性大於Lovastatin 4. Lactone prodrug 5. 橫紋肌溶解發生機率較大 6. 主要由CYP 3A4代謝 7. 脂溶性 	<ul style="list-style-type: none"> ● Fluvastatin <ol style="list-style-type: none"> 1. Active form 2. 中強度 3. 連接indole，C6=C7(雙鍵) 4. 主要由CYP 2C9代謝 5. 脂溶性
<ul style="list-style-type: none"> ● Pravastatin <ol style="list-style-type: none"> 1. R₁=OH、R₂=H 2. 低到中強度 3. active form，做成鈉鹽 4. 橫紋肌溶解發生機率低 5. 幾乎不由CYP酵素代謝，主要由OATP代謝 6. 水溶性 	<ul style="list-style-type: none"> ● Pitavastatin <ol style="list-style-type: none"> 1. Active form 2. 低到中強度 3. 連接quinoline，C6=C7(雙鍵) 4. 少量由CYP2C9代謝，主要由UGTs代謝 5. 脂溶性

- 排除：Pravastatin約20%經腎臟排除、simvastatin約13%，其他藥物腎排比例 $\leq 10\%$ ，多經由肝膽糞便排除。
- 副作用：
 1. 肝指數上升
 2. 橫紋肌溶解：嚴重肌肉病變，可能與vastatins抑制cholesterol合成過程中的isoprenoid depletion相關。可能的解釋之一為organic anion transporter(OATP1，一種轉運蛋白，對肝臟細胞uptake膽紅素、甲狀腺素、vastatins等很重要)相關。因負責轉錄出OATP1的基因變異性大，但某些表現型所製造的OATP1對於vastatins藥物的運送能力較差，使肝臟對vastatins的uptake較少，血漿中vastatins濃度較高，發生橫紋肌溶解的機率較高。脂溶性高者較易發生橫紋肌溶解，排序如下
(Lovastatin>Simvastatin>Atorvastatin>Pravastatin>Fluvastatin>Rosuvastatin)
 3. 併用Nicotinic acid、fibrates：可能會增加statins的濃度，增加副作用發生率（如橫紋肌溶解）。但臨床上若降血脂效用利大於弊，可在監測下合併使用

九、Anti-PCSK9單株抗體

- Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)，由肝臟細胞製造和 LDLR之EGF-A domain結合後促進LDLR於lysosome直接分解，因LDLR減少，血液lipoprotein如LDL再吸收減少。
- 機制：利用單株抗體抑制PCSK9，減少LDLR的分解，增加回收血中LDL
- 適應症：家族性高膽固醇血症 (Familial Hypercholesterolemia)，用了前述藥物如statin不耐受，或無法降到正常值者。可能原因為LDLR突變，無法回收膽固醇、PCSK9過度活話導致LDLR大量被分解...
- 藥物：2015年U.S. FDA核准Alirocumab、Evolocumab作為降膽固醇藥，用法為1 vial Q2W或3 vial QM

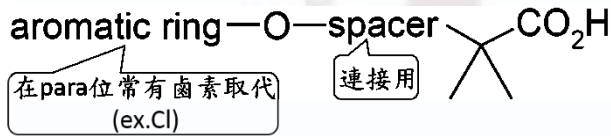
十、Nicotinic Acid (Niacin)

- Niacin是一種水溶性維生素B3在體內轉變成 amide，形成NAD (niacinamide adenine dinucleotide)。在低劑量時即能產生足夠NAD促使體內進行氧化還原反應，高劑量時能引發複雜機制降低脂蛋白合成。
- 
- 機轉：在脂肪和血管壁細胞中的 lipase 會催化 lipolysis，將 TG 分解成 free fatty acid，經血液循環送往肝臟，之後用來合成 TG。而 nicotinic acid 可抑制 lipase，減少 free fatty acid 流往肝臟，減少 TG 與 VLDL 合成 (TG 是合成 VLDL 的原料)。又 VLDL 降低，IDL 和 LDL 的量也下降，多餘未利用的 cholesterol 則會經由膽汁排出，使得膽固醇也下降。
 - 用法：1.5~3.5 g/day BID-TID，可與食物併用

- 副作用：
 1. 皮下血管擴張：因為產生前列腺素導致出現無傷害性的潮紅、搔癢、感覺異常，可在給藥前半小時給 0.3g 低劑量 Aspirin 預防
 2. 噁心、腸胃不適：可以併用制酸劑或分次服用，減少副作用
 3. 肝毒性：肝功能指數 ALT、AST、ALKP 上升，停藥後恢復。

十一、 Fibric Acid Derivatives

- 結構：



- 機轉：Fibrates可活化 PPAR α (Peroxisome proliferator-activated receptor α)，進而促進多種蛋白的製造以催化不同反應。如：

1. 增加血管壁細胞 lipoprotein lipase，分解血中 TG 並加速清除 VLDL 和 LDL
2. 加速 fatty acid 代謝(β -oxidation)降低 VLDL
3. 增加肝臟攝取 LDL 和 free fatty acid
4. 提高肝細胞合成 Apo A-I、Apo A-II (HDL 原料) 增加血中 HDL
5. 促進膽固醇從膽汁中排泄 (膽固醇結石風險增加)
6. 抑制 HMG-CoA reductase 活性
7. 抑制細胞內 sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase，減少 triglyceride 合成

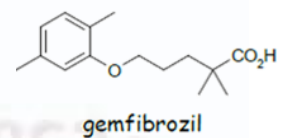
- 副作用：

1. 胃腸症狀 (腹瀉、腹痛、噁心)、心律不整、肌病變。
2. 肝功能指數 (ALT、AST) 上升。
3. 此類藥物蛋白結合力高，會與其他藥物競爭，若與治療區間較窄的藥物，如warfarin 合用要注意，會使free form釋出變多，造成副作用。

- 藥品：

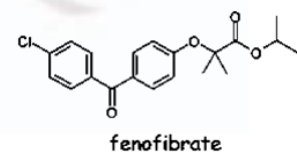
1. Gemfibrozil

- (1) Spacer 有三個碳，效果佳(是唯一有 spacer)
- (2) 親脂性提高(spacer 的碳鏈與苯環上的甲基取代，但非 para)
- (3) 為 active form
- (4) 不具致癌性



2. Fenofibrate

- (1) 苯環上 para 位取代基，增加跟 PPAR- α 的親和性
- (2) 為 prodrug，ester 經 esterase 水解成 isobutyric acid 後才具活性，半衰期較長(20 hr)

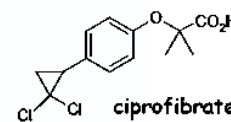


(3) 親脂性和 Gemfibrozil 差不多，但作用比較強

3. Ciprofibrate

(1) 不具 spacer

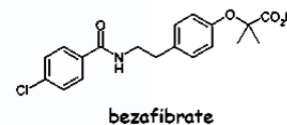
(2) 苯環 para 位有 cyclopropane ring 接兩個 Cl 取代，提高脂溶性



4. Bezafibrate

(1) 不具 spacer

(2) 苯環 para 位接有 amide bond 連接 Cl 取代的苯環結構，脂溶性較高



(3)

十二、Combination Therapy

- Bile Acid Sequestrants (Resin)+ Niacin：Resin 有效降低 LDL，Niacin 有效降低 TG，且 Resin 可減少 Niacin 對胃的刺激
- Resin + Statin：Statin 可協同抑制 Resin 導致的膽固醇合成速率代償性增加。
- Statin + Ezetimibe：可協同降低內生性及外生性的膽固醇。
- Niacin + Statin：Statin 有效降低 LDL，Niacin 有效降低 TG，用於嚴重的 LDL 升高、高血脂。
- Statin + Fibrate：皆可能增加肝指數和肌肉酵素，故使用時需偵測副作用。