財 團 法 人 基 督 復 臨 安 息 日 會
TAIWAN ADVENTIST HOSPITAL
臺 安 藥 訊
VOL. 1 ,NO 1 . 1997 年 12 月 05 日
發行人：院長蘇主惠 編輯：臺安醫院藥劑科藥物諮詢室

壹、藥品專題研討

氫離子幫浦抑制劑的藥物交互作用

A：摘要 陳俐君藥師

Omeprazole，Lansoprazole 與 Pantoprazole 皆經由多形性表現之 Cytochrome P450 (CYP) 輔媒系統的一種 isoform - CYP2C19 (S-Mephenyltoin Hydroxylase) 進行代謝。經研究後所有的三種氫離子幫浦抑制劑因 CYP 代謝系統而發生藥物交互作用，但潛在危險並不大，亦沒有 Dose、related 副作用被確認。少數藥物的吸收因氫離子幫浦抑制劑的使用而改變，例如: Benzylpenicillin (Penicillin G)，是因胃內 pH 值上升的關係。被確定的是， Omeprazole 與 Amoxicillin 或 Clarithromycin 並用時，對 Helicobactor pylori 有加成 性的抗菌作用。

B：本文

氫離子幫浦抑制劑爲不同取代的 Benzimidole ，其經由抑制壁細胞 (Paretal Cells) 的 H^+，K^+-ATPase，達到抑制胃酸分泌的作用。Omeprazole 抑制胃酸分泌的程度與藥物血中濃度沒有直接相關，但與 AUC 大小有良好的關聯，Lansoprazole 與 Pantopazole 亦被預期有同樣的相關性。由於氫離子幫浦抑制劑帶入壁細胞的酸性 compartment 之後，會形成 active form-sulphenamide 而與 H^+，K^+-ATPase 不可逆而長期的結合，因此造成 48 至 72 小時的胃酸抑制。隨著氫離子幫浦抑制劑使用的增加，我們有必要對其臨床可能發生的藥物交互作用有所了解。本文旨在強調臨床上可能產生的藥物代謝性交互作用。

1、藥物吸收方面的交互作用

氫離子幫浦抑制劑在酸性環境下會快速分解，因此都被設計以抗酸性的劑型投與。食物並不影響 Omeprazole、Lansoprazole、 Pantopazole 的吸收量，

制酸劑對 Omeprazole 與 Pantoprazo1e 之吸收無影響，但有降低 Lansoprazole 生體可用率之報告。一些抗生素，如: PenicilIins 與 Tetracyclines，通常這些藥物之吸收會因胃酸受到抑制，pH 升高而有所改變。當給與一般治療劑量氫離子幫浦抑制劑時，胃內 pH 值由原先 1~2，上升到 3~5 或更高，與 Omeprazole 20mg / day 併用，Digoxin 與 Nifedipine 之吸收分別提高 10 %與 26 %。而此同時，Digoxin 由尿液以原型排出之量亦有所上升，與吸收增加相符台。Omeprazole 不影響 Amoxicillin 與 Bacampicil1in 之吸收，但使 Benzylpenicillin 吸收增爲 10 倍。 Lansoprazole 對其他藥物吸收的影響則未有報告。與 Pantoprazole 40mg / day 併用，使 Digoxin 吸收升高 10%，此現象和 Omeprazole 相似，而 Nifedipine 僅吸收升高 7%，則未有統計學之意義。ketoconazole 與任何一個氫離子幫浦抑制劑併用還未有報告，但可預期的是， ketoconazole 吸收會減少。 綜合以上結果，其他藥物之吸收會受氫離子幫浦抑制劑的影響，都因 pH 改變而引起。

2、藥物代謝方面的交互作用

2.1 一般代謝

藥物代謝作用包含氧化、水解等反應，主要由 Cytochrome P 450 (CYP) 這一種酵素系統進行，有時會再將藥物分子接上一不具活性的內生性物質，稱爲 Phase II 的反應。CYP 包含 13 種不同 families 與 22 種 subfamilies，每一 subfamily 又包括 1 到 2 種不同的 CYP 同種脢(isoform)，其分類根據其氨基酸序列之異同。CYPA 2、2C 9、2C 19、2D 6、2E1 與 3A4 是一般藥物代謝最常參與的六種酵素，要預測藥物彼此在 CYP 代謝之交互作用，要考慮以下幾方面：那些同種脢負責此藥物的代謝，其藥物的親和力與佔的比率，在肝細胞內相對濃度與血中藥物濃度爲何？兩種使用同一 CYP 酵素的藥物，彼此的競爭性抑制作用可被預想到。

2.2 氫離子幫浦抑制劑的代謝

Omeprazole 的代謝主要經由 CYP2C 19，少數經 CYP 3A。有些人 CYP2C 19 欠缺活性(白種人 3%，日本、中國 與韓國人約 15%)，因此對 Omeprazole 的代謝比一般人慢。這種個體的 Omeprazole 之 AUC 是一般人的 5 倍，而血漿清除半衰期約爲一般人的 3 倍 (2.1 小時 / 0.7 小時)。Omeprazole 另外有少量經由 CYP3A 代謝，但其相對親和力比 CYP2C19 低很多，因此，Omeprazole 對
CYP2C 19 受質進行代謝的影響遠大於 CYP3A 之受質。Lansoprazole 與 Pantoprazole 進行肝臟代謝都一樣使用 CYP2C 19，而且由代謝遲緩個體與一般
人的 AUC 之差異與 Omeprazole 有相同的結果，可知此三種氫離子幫浦抑制
劑經 CYP2C19 代謝的比率相同。Lansoprazole 與 Pantoprazole 在 CYP2C 19 功

能欠缺個體的清除半衰期分別是 4 小時及 6 小時 (正常人 1.3~1.5)。然而，被延遲的清除時間遠比其投藥間隔短 (24 小時)，因而臨床使用並沒有太大的困擾。

下表整理了三個氫離子幫浦抑制劑在 CYP 酵素方面引起的交互作用 ：

CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
Caffeine	Phenytoin	Diazepam	Metoprolol	Ethanol	Cyclosporin
Phenacetin	S-Warfarin	Phenytoin	Propranolol		Erythromycin
Theophylline		R-Warfarin			Estradiol
					Lidocaine
					Nifedipine
					Quinidine

Table 1. Interaction studies with omeprazole and cytochrome P 450 (CYP) specific substrates

CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
Theophylline	Phenytoin	Diazepam	Propranolol	Ethanol	
	S-Warfarin	Phenytoin			
		R-Warfarin			

Table II. Interaction studies with lansoprazole and cytochrome P450 (CYP) Specifical substance

CYP1A2	CYP2CP	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
theophylline	Phenytoin	Diazepam	Metoprolol	Ethanol	Nifedipine
	S-Warfarin	Phenytoin			
		R-Warfarin			

Table III. Interaction studies with pantoprazole and cytochrome P450 (CYP) Specific Substrates

2.3 Cytochrome P450

2.3.1 CYP1A2

抽煙與食用牛肉或大量十字花科蔬菜，均可誘導 CYPlA2 的增生，這個 CYP 酵素主要代謝 Caffeine、Phenacetin 與 Theophylline 等藥物。正常人服用 20~40 mg Omeprazole 並不影響 CYPlA2 對其他藥物的作用，但在此藥物不具活性的個體，40 mg Omeprazole 會降低 Caffeine 的代謝率達 30%。Lansoprazole 會降低 Theophylline 的 AUC 面積，亦顯示其可誘導 CYPlA2 增生。靜脈投注 Pantoprazole 並不影響 theophyllIine 的血漿濃度，但因爲非口服方式給藥會大幅降低其對肝臟的影響，因此，不能預估口服 40 mg Pantoprazole 之結果如何。

2.3.2 CYP2C9

此 CYP 酵素主要進行 Phenyoin 、 Tolbutamide 與 S-Warfarin 等藥物代謝。在二個不同的研究中發現，連續一星期投與 40 mg / day omeprazole，可提高 Phenyoin 血漿濃度 15%~ 20%；但另一報告則顯示毫無影響，據推測，Omeprazole 抑制 Phenyoin 的次要代謝脢 CYP2C19 爲可能的原因。而給與 3 星期 Omeprazole 20 mg / day 並不影響長期接受治療的癲癇病人之 Phenytoin 血中濃度。Pantoprazole 40 mg/ day 及 Lansoprazole 60 mg /day 並未與 Phenytoin 產生明顯交互作用。本文三種氫離子幫浦抑制劑對於 S-Warfarin 血漿濃度的改變都有限，或完全不影響，包括一則因接受抗凝血治療而長期服用 Warfarin 的案例。Omeprazole 40 mg/day 可增加 Tolbutamide AUC 達 l0 %，其原因與 phenytoin 相同，爲抑制 CYP2C19 這個次要酵素，因此，同樣不具臨床意義。Lansoprazole 和 Pantoprazole 與 Tolbutamide 的交互作用則沒有研究。

2.3.3 CYP2C19 (S-Mephenytoin Hydroxylase)

此亦爲一多形性表現酵素，並爲本文三個氫離子幫浦抑制劑的主要代謝酵素， 而其亦參與 Diazepam、Cycloquanil、R-warfarin、Tolbutamide 及少許 Phenytoin 的代謝反應。Omeprazole 可稍微抑制 Diazepam 之代謝，當同時給與 Omeprazole 20 mg/day 時，Diazepam 的清除率約下降 25%，但對於代謝脢缺乏的代謝緩慢族群而言，反而不會有影響。 口服 60 mg/day Lansoprazole 或靜脈投與 40 mg /day Pantoprazole ，皆未抑制 Diazepam 之代謝作用。有二則報告中， Omeprazole 使病人的 R-warfarin 血漿濃度升高 10 倍，但不影響病人的凝血時間。 Pantoprazole 與 Lansoprazole 都不改變 S-warfarin 之血中濃度。Omeprazole 抑制 CYP2C19 對其他藥物代謝之作用，就如同 Diazepam 一例，或許沒有臨床的重要性。而 Lansoprazole 似乎是更弱的 CYP2C19 抑制劑，Pantoprazole 因爲主要經靜脈投藥，無法比較。

2.3.4 CYP2CD6 (Debrisoquine Hydroxylase)

此亦爲一多形性表現酵素，大約 7%白種人與 1%亞洲人欠缺此酵素。其主要是負責各種β阻斷劑、抗心律不整藥物與抗憂鬱劑之肝臟代謝。OmeprazoIe 與

PropranololI 或 Metoprolo1 併用並未顯示交互作用，Lansoprazole 與 Propranolo1 或是 Pantoprazole 與 Metoprolo1 之間，也都沒發現藥物交互作用。

2.3.5 CYP2E1

CYP2E1 主要代謝分子量小的化合物，如:酒精，但目前沒有任何報告顯示，氫離子幫浦抑制劑對酒精代謝有影響。

2.3.6 CYP3A4

本酵素是一般藥物代謝最重要的一種，因爲大多數試驗結果與其相關，常用藥品中，許多都能誘導其增生，Omeprazole 20~ 40 mg/ day 並不影響 cyclosporin、erythromycin 、 estradio1 、lidocaine (lignocaine) 、 nifediphe 或 quinidine 之代謝。 避孕藥主成分 levonorgestrel 與 ethinylestradiol 大部分由 CYP3A4 代謝，但氫離子幫浦抑制劑並不引起交互作用。近來研究顯示，在健康的受試者身上，Carbamazepine 亦由 CYP3A4 代謝，Omeprazole 或 Lansoprazole 並不改變 carbamazepine 之 AUC 值，但長期服用 carbmazepine 的病人則有不同的結果。

2.4 N-Acetyl TransFerase

此酵素於二分之一的白種人是不表現的，因此對於經由此途徑代謝的藥物，如 :Isdoniazid、Procainamide、Hhydralazine、Sulfasalazine 、Sulfadimine、Dapsone、Nitrazepam 或 Clonazepam 都呈現代謝緩慢的現象。 Omeprazole 並不改變 N-acetylTransferase 之代謝活性，但 lansoprazole 與 pantoprazole 則資料不足。

2.5 未知的機轉

一個安慰劑控制試驗中，同時給予 40mg / day Omeprazole 與 Clarithromycin 使兩藥的 AUC 上升，但不改變胃內 pH 值。這種改變來自於吸收或是代謝則不清楚，然而，這或可解釋 Omeprazole 與 Clarithromycin 併用，有抗潰瘍螺旋菌的加成效果。Clarithromycin 與 Lansoprazole 或 Pantoprazole 可能都有一樣的交互作用 ，只是資料仍然不足。

3．臨床相關性

本文三個氫離子幫浦抑制劑引起藥物交互作用的可能性很低，其中 lansoprazole 與 pantoprazole 這方面資料稍有不足。基因上欠缺 CYP2C19 酵素活性的族群，因無法由此途徑代謝，其氫離子幫浦抑制劑的血漿濃度均較一般人要高。但因此三藥物副作用不大，病人較能忍受，因而臨床上可忽略此現象。

給與任一種氫離子幫浦抑制劑，造成胃裏 pH 值提高，會影響某些藥物吸收，如：Digoxin---此種交互作用可能帶來臨床用藥的困擾，但具體的資料仍然不夠，不過，在此種胃酸抑制的病人，我們可考慮將某些酸不安定的藥物以口服代替血管內投與。

貳、新藥介紹

Cetirizine hydrochloride (Zyrtec10mg/tab)

Cetirizine 是第一代抗組織胺藥物 hydroxyzine(Disron, Vistaril) 的活性代謝物，在 1995 年經 FDA 核准成爲第四個在美國上市的第二代抗組織胺藥物。化學結構分類上爲 piperazines 衍生物。臨床使用上有極輕微嗜睡作用，此藥外形爲白色細長橢圓形錠劑，每錠含 lOmg Cetirizine hydrochloride。

Cetirizine 的藥理作用是經由迅速抑制外生性 Histamine 及內生性 Histamine 釋出，選擇性抑制周邊 H l receptors 及抑制 Eosinophil 與其他發炎性細胞移動至過敏反應發生之部位來達到抗組織胺效果。抑制由 Vasoactive Intestinal Polypeptide 和 Substance P 所引起的過敏反應。

Cetirizine 口服後吸收迅速。食物不影響吸收量。大部份病人約在 20 分鐘後開始有抗組織胺作用，約 30 分鐘至一小時後到達最高血中濃度，作用可維持 24 小時，爲第 2 代抗組織藥中 onset 較快 dulation 較長； Cetirizine 的血中蛋白結合率約 93%。本品不經由肝臟代謝，50%的藥物以原型由尿液排除。 中度腎衰竭 (Cl =11~31ml/min)或進行血液滲析的病人，其半衰期延長三倍，排除率降低 70%。因此對於這些病人劑量必須調整。

Cetirizine 的作用時間長，一天一次即可。建議初劑量爲一天 5mg 至 l0mg 。中度或嚴重腎衰竭、血液滲析的病人、肝功能不良的病人建議劑量爲一天 5mg 。各適應症的建議劑量爲季節性鼻炎 l0mg qd ，慢性蕁麻疹 l0mg qd or bid，兒童過敏性鼻炎 5~10 mg qd 原誘發性氣喘 5~l0mg bid 。此藥具有廣泛的適應症：季節性鼻炎、過敏性鼻炎、結膜炎、蕁麻疹、過敏性搔癢等過敏現象。

Certirizine 最常見的副作用仍爲嗜睡及鎮靜，其發生率約 9~26%，fatigue 6%， dry mouth 5%， headache 和 nausea >2%。 Cetirizine 較沒有 Terfenadine 和 Astemizole，過量時較不易產生 ventricular fibrillation、 QT interval 延長等心臟副作用。

目前尚未發現 Certirizine 與 Erythromycin 、Azi thromycin 、 Ketoconazo1e、Itraconazole、 Cimetidine 、 Ranitidine 的交互作用。不過有研究報導指出和 thephylline 400mg qd 併用時 cetiizine 的清除率會降低約 16%。

注意事項：

1、肝腎功能不良，老年人，應減低劑量。

2、哺乳婦女和從事駕駛及操作機械者應小心使用。

3、同時服用酒精或其他 CNS depressants 藥物．或對 Cetirizine 及 Hydroxyzine 過敏者使用對此藥皆爲禁忌物必須避免之。

4、孕婦安全用藥級數爲 B 級。

5、三歲以下兒童的安全性尚未確立。

本院目前使用的抗組織胺藥物(僅就 H1bolcker)整理如下：

Bena(Diphenhydramine 25mg)
Bonamin(Meclizine 25mg)
Clarityne(Loratadine 10mg)
CTM(chlorpheniramine 4mg)
Dimetane(Brompheniramine 2mg/5ml)
Harnic(Terfenadine 60mg)
Intal(Cyomolyn sodium)
Zaditen(Ketotifen 1mg)
Peace(Triprolidine 25mg/tab , 0.25mg/ml)
Periactin(cyproheptadine4mg/tab ,0.4mg/ml)
Phenergan(Promethazine 25mg/ml/amp)
Polaramine(Dextrochlorpheniramine 2mg)
Primalan(Mequitazine 5mg)
Tinset(Oxatomide)
Vistaril(Hydroxyzine 25mg)

參、藥委會動態

由八十六年七月至十一月止藥品更動如下：

已列入正式品項之藥品

廠商藥名	學名	劑量	劑型	備注
Atock	Formoterol	40 μg	Tab	
Adalat Retard	Nifedipine	20 mg	F. C. T.	
Beclomet	Bclometason	200 dose	Nasal Agua	
Cleocin	Cleocin	2%100 g	VG Cream	
Dimetriose	Gestrinone	2.5 mg	Cap	
Limadol	Tramadol	50 mg	Cap	
Paspertase	Metoclopramide	5 mg	S. C. T.	

	Pancreatin	212.5 mg		
Pramet FA	Vitamin-Complex		F. C. T.	
Servent	Salmeterol	25μg/dose	Inhaler	
Varilrix	Oka strain	2000 PFU	Inj	
Xatral	Alfuzosin	2.5 mg	F. C. T.	
Zyrtec	Cetrizine	10 mg	F. C. T.	
Sporanox	Itraconazole	100 mg	Cap	
Regain5%	Minoxidil	5%60 ml	Solution	
Fucidin	Fucidic acid	20 mg	Cream	
Elomet	Monetasone	0.1%5 g	Cream	
Lithonate	Lithium Cabonate	300 mg	Cap	
Serenace	Haloperidol	0.5 mg	Tab	
Zactin	Fluoxetine	20 mg	Cap	
Deanxit	Flupentixol / Melitracen	0.5 mg / 10 mg	Tab	
Artane 2mg	Trihexyphenidyl HCl	2 mg	Tab	
Artane 5mg		5 mg	Tab	
Tegretal CR 200mg	Carbamazepine	200 mg	Tab	
Tegretal 100mg	Carbamazepine	100 mg	Chewable	
Seladin	Naproxen	250 mg	Cap	
Dolobid	Diflunisal	250 mg	Tab	
Luvox	Fluvoxamine Meleate	50 mg	E. C. Tab.	
Deparkin 200mg	Sodium Valproate	200 mg	Gastroresisitant Tab.	
Rytmonorm	Propafenone HCl	150 mg	Coated Tab.	
Remifenmin	Cimicifuga rhizome Extr.	2 mg	Tab.	
Persantin 75mg	Dipyridamole	75 mg	Tab.	
Diltelan 90mg	Diltiazem HCl	90 mg	Controlled Release Cap.	
Bokey 100mg	Aspirin	100 mg	Enteric-Micro	

			encap-sulated Cap.	
Slow-Fe Folic	Dried Ferrous Sulfate / Folic Acid	160 mg/ 0.4 mg	F. C. Tab.	
Atrovent	Tipratropium Bromide	500 mcg / 2ml	UDV	
Nova-T	Copper Wire			
Duratear	White Petrolatum, Anhydrous Liquid Lanolin, Mineral Oil	3.5 g	Oint	
Bactroban	Mupirocin	20 mg	Oint	
Quinax	Azapentacene Polysulfonate Sodium	0.15 mg / ml	Oph. Sol.	
Phogam				
Fortum	Ceftazidine	1 gm	Vial	
Inteban	Indomethacin		Cream	
Dopamine 200mg/5ml	Dopamine	200 mg / 5 ml	Amp.	
Flagyl 250 換廠	Metronidazole	250 mg	Tab.	
Flurazine 5mg	Trifluoperazine	5 mg	F. C. Tab	
Imovane	Zopiclone	7.5 mg	Tab.	
Mesyrel	Trazodone HCl	50 mg	Tab.	
Wintermin 12.5mg	Chlorpromazine	12.5 mg	Tab.	
Dogmatyl 50 mg	Sulpiride	50 mg	F. C. Tab.	
Serenal	Oxazolam	10 mg	S. C. Tab.	
Zoloft	Sertraline	50 mg	F. C. Tab.	
Extracomb	Nystatin Neomycin Sulfate Gramicidin Triamcinolone Acetonide	1000000U 4.16 mg 0.25 mg 1 mg (per gram)	Cream	
Amoxicillin 換廠	Amoxicillin	250 mg	Cap.	

	Trihydrate	500 mg		
Valium 5mg	Diazepam	5 mg	Tab.	

已刪除之品項

Akinetone	Luvatrene	U-Save
Inhibace	Theolan	Tilocotil
Zinnat	Eletamin SC	Minocin
Rozagood	Tranxilium	Dalmadorm
Navane	Lipo-Merz Retard	Xanthium
Cerenine	Hytrin	Lexotan
*Mestinon	*Orap	*Rivotril 0.5mg
Sinflor	Nitrofurantoin	Ventolin
Ca Lactate	Cinnarizine	Hexanicit
Denol	Uprofen	Erythromycin 500mg
Servidrat	Trinodiol	Stazyme
Apresoline 25mg	Paraprost	Vistaril
Vit B6	Tetracycline	*CTM
*Lumisil	*Nizoral	Urinorm
Metronidazole	Yamatertan	Penicillin G 1000 萬單位
Glycerosteril	Aminosteril	Uramin
Ventolin Nebules	Ovestin Supp	Estroderm T.T.S
Polytar Emollient	*Win-Way Nasal Spray	Mundisal Gel
Intal Nasal Spray	*Fungiderma	*B.B. Lotion
Ventoline Inhaler	Chlopamin	Shonomin
Cipram	Ludomil	Valium 2mg
Wintermin 50mg	Primalan	Clarityne
Homoclmin		

肆、醫藥新知

感冒疫苗

在台灣首見的流行性感冒疫苗 11 月初上市了。 對這種須自掏腰包接種的流行性感冒疫苗，醫師建議：孕婦、六個月以下嬰兒及對蛋過敏的人，都不適合施打。

這個名爲「巴斯德瑪里斯流行性感冒疫苗」，目前採用的病毒株是世界衛生組織 WHO 建議的三種疫苗病毒株，包括 A 型武漢株、A 型 Bayern 及 B 型北京株; 世界衛生組織每年都會就監測所得，發佈可能發生的流行性感冒病毒，藥廠再據以製作疫苗。每打一次疫苗，有半年到一年有效保護避免感染。

不過，剛懷孕三個月以內的孕婦、六個月以內的嬰兒及對蛋過敏的人則不宜接種 ; 這種病毒疫苗是從胚胎雞蛋培養的，因此對蛋過敏者，不宜接種。

"五合一" 疫苗明年可望施行

台大醫院最近完成白喉、百日咳、破傷風、B 型肝炎、小兒麻痺五種疫苗一起接種的臨床試驗，結果顯示效果與傳統疫苗差不多。這種注射法若順利通過衛生署審核，則最快明年起學齡前的兒童就可受惠。

台大醫院最近則已針對一百多位幼兒施打白喉、百日咳、破傷風、B 型肝炎四台一疫苗，再加上口服小兒麻痺疫苗等五種疫苗混合接種的臨床試撿，經追蹤觀察十八個月，結果顯示效果與以傳統方式注射的疫苗差不多，且安全性高，沒有明顯副作用，可以大幅減少幼童挨針的次數。

MTX 治療牛皮癬對肝臟的影響

自從 1968 年 Coe 及 Bull 等人發表了 methotrexate 造成牛皮癬病人肝硬化之後，引起了腸胃科專家對於 methotrexate 之肝毒性的廣泛注意。之後也有許多研究報告證實了此事實。 然而也有醫師指出低劑量之 methotrexate 有很高的安全性且對風濕性關節炎、原發性膽汁性硬化及腸道發炎等疾病療效頗佳。本文先就 methotrexate 之代謝情形談起，再探討過去其對牛皮癬等疾病的治療藥效及毒性，

作者發現有許多因素會影響 methotrexate 之肝毒性強度，有些尚在推測有些則已被證實。以低劑量 methotrexate 治療之牛皮癬病人最後導致肝纖維性變性及肝硬化的機會相當大，而對於風濕性關節炎的治療，目前尚無證據顯示具有肝毒性。

雖然進一步的研究是必須的，但這已能提醒醫師在使用時要有一套監測作法，以確保安全。

口服黃體激素 Dienogest 投至標的器官

口服避孕藥中加入黃體激素以抑制排卵並造成規則的停藥後出血，而用於荷爾蒙替代療法則是爲了避免子宮內膜過度，但會減少動情激素作用於骨骼、心血管、神經系統的益處，旦促進乳腺增生。新的動情激素 Dienogest 口服後主作用於卵巢及子宮，抑制排卵，但不影響性腺激素的分泌，且較其他黃體激素對抑制排卵及子宮內膜打主作用更強。

長期使用荷爾蒙替代療法，以動情激素配合不同劑量的 Dienogest 發現子宮內膜組織型態的改變與劑量有關。 Dienogest 對心血管系統如血脂肪濃度、內皮細胞及平滑肌功能沒有影響，具有抗增生的活性。因此能做爲口服避孕藥及荷爾蒙替代療法中安全、有效、耐受性佳的組成，且具作用於標的器官的特性。