

藥物治療

勃起不能治療準則

賴依伶 毛箴言

林口長庚紀念醫院藥劑科 台北藥劑組

本稿譯自 European Association of Urology : GUIDELINES ON ERECTILE DYSFUNCTION. Uptodate 2005 Mar.

背景

1.1 介紹

新型口服療法已經完全改變診斷與治療勃起不能(erectile dysfunction以下簡稱ED)的方法。為了更新先前為臨床評估和治療所建立的指導方針,「EAU指導處」已經集合相關領域的專家,成立了專案小組。

修正的依據是重新審視現有的科學資訊,以及相關領域中的現行研究和臨床診療。此外,專案小組已經指出數項重大問題和知識差距,並設定未來臨床研究的先後順序。

1.2 流行病理與風險因素

男性勃起障礙向來被定義為無法達到且持續勃起,導致性行為表現不足以帶來滿足。雖然ED不是惡性的異常,但卻與生理和心理健康有關,而且嚴重影響患者與其伴侶、家庭的生活品質。

近來的流行病理資料顯示,世界各地都有日趨嚴重的ED問題。首次大規模的社區型研究「麻州男性老化研究」(MMAS)指出,在波士頓地區,40到70歲之機構外男性中,52%有ED的情形。在這份研究中,輕微、中度和完全ED的比例分別為17.2%、25.2%和9.6%。在「科倫研究」中(30-80歲男性),ED的比例是19.2%,隨著年齡增加而急速升高(2.3%~53.4%)。另一方面,「國家健康與社會生活調查」則指出有31%的性功能障礙(不單指ED)。MMAS研究中的長期分析估計,每年每一千名男性中就會多出26個新案例。而在一份巴西與另一份荷蘭的研究中,則估計ED發生率(每年每一千名男性中的新案例)分別為千分之65.6(追蹤二年)和千分之19.2(追蹤4.2年)。這些研究的差異,可以用研究方法的設計不同和研究人口的社經狀態以及年紀不同來解釋。

勃起是受荷爾蒙控制的神經血管現象,包括動脈擴張、小樑平滑肌的鬆弛和靜脈阻塞機制的啟動。已知的風險因素是根據對生理學與勃起現象的

知識而來;事實上,有愈來愈多資料顯示ED和心血管疾病有許多共同的風險因素:缺少運動、過胖、抽煙、高血脂和新陳代謝不良,其他與生活方式相關的風險因素是可以改善的。在MMAS研究中,與中年仍慣於久坐的男性相較之下,中年從事體能活動男性發生ED的風險降低了70%;同一份研究的長期結果顯示,在八年的追蹤期間,定期運動的ED發生率明顯降低許多。一份由許多機構共同參與的隨機化開放標籤研究中,比較兩年下來密集運動和適當減重的過胖ED男性。觀察到在改變生活方式的小組中,BMI指數、身體活動度和勃起功能都顯著改善,而這些改變也和體重減輕與活動的程度密切相關。然而需要強調的是,需要有更多研究以研判運動或其他改變生活方式對預防或治療ED的效果。

1.3 管理ED: 日常臨床診療的建議

在過去15年來,針對ED的基礎和臨床研究已經發展出數種新式療法,包括對海綿體、尿道內和近來的口服藥劑。在長期追蹤中,血管重建手術與成效不彰有關。因此,治療策略已經過大幅修正。

目前已經有有效且安全的ED口服藥物,加上媒體對此題材的興趣濃厚,導致有愈來愈多男性尋求改善ED。許多醫師即使缺乏ED的專業背景知識和臨床診療ED的經驗,也相繼參與決定針對這些男性病例的評估和治療。因此有些ED的男性在開始接受治療之前,可能都未經過適當評估或完全沒有評估;或是沒有ED的男性也可能為了增強性行為表現,而尋求治療。在這些因素下,真正導致ED的基本疾病可能始終都未經治療。這樣的觀察結果顯示,發展診斷和治療ED的指導方針是必要的。

診斷

2.1 基本診斷、檢查

一個病人和伴侶的詳細內科以及精神史是ED

評估的第一步。雖然第一次可能伴侶都沒辦法參與，但是盡量在第二次回診時帶伴侶一起。內科史可以顯露很多跟ED有關的常見異常。ED病理生理學可能是血管生成的、神經組織的、賀爾蒙的、解剖學的、自然的情緒或是藥物誘導的(參見表一)。

表一 Pathophysiology of erectile dysfunction

Vasculogenic	
	Cardiovascular disease Hypertension Diabetes mellitus Hyperlipidaemia Smoking Major surgery or radiotherapy (pelvis or retroperitoneum)
Neurogenic	
Central causes	Multiple sclerosis Multiple atrophy Parkinson's disease Tumours Stroke Disk disease Spinal cord disorders
Peripheral causes	Diabetes mellitus Alcoholism Uraemia Polyneuropathy Surgery (pelvis or retroperitoneum)
Anatomical/structural	
	Peyronie's disease Penile fracture Congenital curvature of the penis Micropenis Hypospadias, epispadias
Hormonal	
	Hypogonadism Hyperprolactinemia Hyper- and hypothyroidism Cushing's disease
Drug-induced	
	Antihypertensives (of all classes, most common by diuretics and beta-blockers) Antidepressants Antipsychotics Antiandrogens Antihistamines Recreational drugs (heroin, cocaine, methadone)
Psychogenic	
	Generalized type (e.g. lack of arousability and disorders of sexual intimacy) Situational type (e.g. partner-related, performance-related issues or due to distress)

2.1.1 性史

性史包括之前和現在的性關係、現在的情感狀態、勃起問題的開始和作用時間，盡可能也包括之

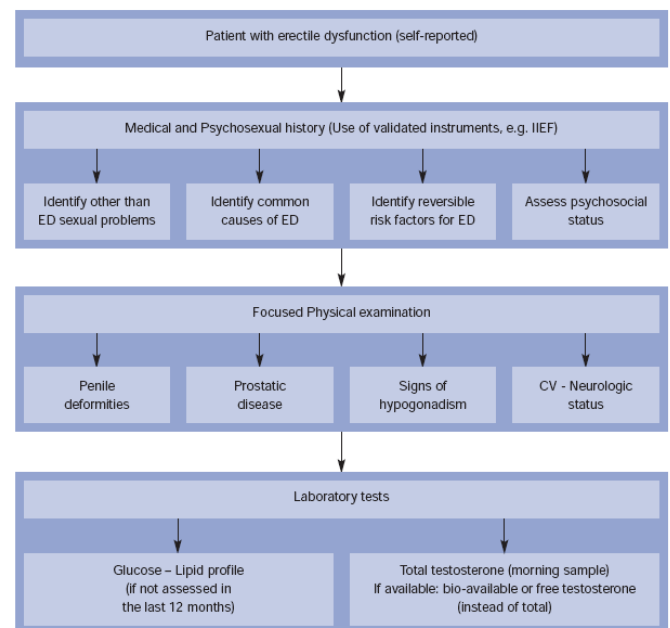
前的會診和治療。詳細的描述動情和晨間時的勃起特性，包含強硬度和勃起時間。感覺反應、射精和高潮反應的問題等都要被討論到。確認查詢表的使用，像國際勃起功能指數(IIEF)，可以幫助去評估全部勃起功能範圍(勃起功能、高潮功能、性渴望、射精、性交和整體的滿足感)和特定的明確治療方式的影響。

2.1.2 理學檢查

每一位病人都必須有明確的理學檢查被呈現出來，特別著重有生殖泌尿系統、內分泌、血管神經系統。這些理學檢查可能顯露一些未預期的發現，例如Peyronie's disease、攝護腺肥大或癌症、一些性腺功能不足的徵兆。超過50歲的男性則必需有直腸檢查。血壓和心跳則必需有最近3到6個月的數據。患有心血管疾病的病患須小心使用(2.2部分)

2.1.3 實驗測試

實驗測試必須是針對病人的主訴和危險因子，每一位病人都必須有一年內空腹血糖和血脂肪數據。賀爾蒙測試必須包含全部辜固酮的晨間數值。額外的實驗測試會考慮在一些特定的病人(例如特定前列腺抗原PSA是給判定前列腺癌的病人)當檢測出低辜固酮濃度時必須做額外的荷爾蒙測試。如果有任何異常被發現，更深入診察藉由轉診可能是必須的。一個ED病人最少的基本檢查已經列在圖一。



圖一 Minimal diagnostic evaluation (basic work-up) in patients with erectile dysfunction.

2.2 心血管系統和性活動：病人處於危險

ED病人開始或重新開始性活動通常可以分為三個危險類型（表二）。運動耐受性在大多數的情

況下可以在臨床上作為性活動危險評估的指引。依據心血管風險的治療規範在圖二呈現。

表二 Cardiac risk stratification

Low-risk category	Intermediate-risk category	High-risk category
Asymptomatic, < 3 risk factors for CAD (excluding gender)	≥3 risk factors for CAD (excluding gender)	High-risk arrhythmias
Mild, stable angina (evaluated and/or being treated)	Moderate, stable angina	Unstable or refractory angina
Uncomplicated past MI	Recent MI (>2, <6 weeks)	Recent MI (< 2 weeks)
LVD/CHF (NYHA class I)	LVD/CHF (NYHA class II)	LVD/CHF (NYHA class III/IV)
	Non-cardiac sequelae of atherosclerotic disease (e.g. stroke, peripheral vascular disease)	Hypertrophic obstructive and other cardiomyopathies
Post-successful coronary revascularization		Uncontrolled hypertension
Controlled hypertension		Moderate-to-severe valvular disease
Mild valvular disease		

CAD, coronary artery disease; CHF, congestive heart failure; LV, left ventricular dysfunction; MI, myocardial infarction; NYHA, New York Heart Association.

2.3 專業的診斷檢查

雖然大部分的ED病人可以在性醫療環境被控制（表三）列出在某些情況下可能需要特定的診斷測試和總結在表四。

表三 Indications for specific diagnostic tests

Primary erectile disorder (not caused by organic disease, or psychogenic disorder)
Young patients with a history of pelvic or perineal trauma who could benefit from potentially curative vascular surgery
Patients with penile deformities (e.g. Peyronie's disease, congenital curvature) that might require surgical correction
Patients with complex psychiatric or psychosexual disorders
Patients with complex endocrine disorders
Specific tests may be indicated at the request of the patient or his partner
Medicolegal reasons (e.g. implantation of penile prosthesis, cases of sexual abuse)

表四 Specific diagnostic tests

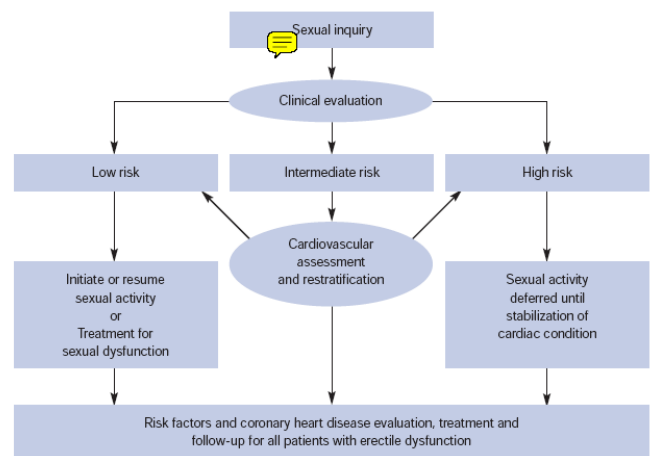
Nocturnal penile tumescence and rigidity (NTPR) using Rigiscan
Vascular studies
Intracavernous vasoactive drug injection
Duplex ultrasound of the cavernous arteries
Dynamic infusion cavernosometry or cavernosography (DICC)
Internal pudendal arteriography
Neurological studies (e.g. bulbocavernosus reflex latency, nerve conduction studies)
Endocrinology studies
Specialized psychodiagnostic evaluation

治療

3.1 治療選擇

ED病人的處置策略首要目標是確定病因而且

在可以治療的時候治療，而不是單獨治療症狀。非常清楚的ED是跟一些可以緩和或可逆因子有關，包括生活型態和藥物有關的因子，特殊的手術治療是可以事前或是一起緩和ED。



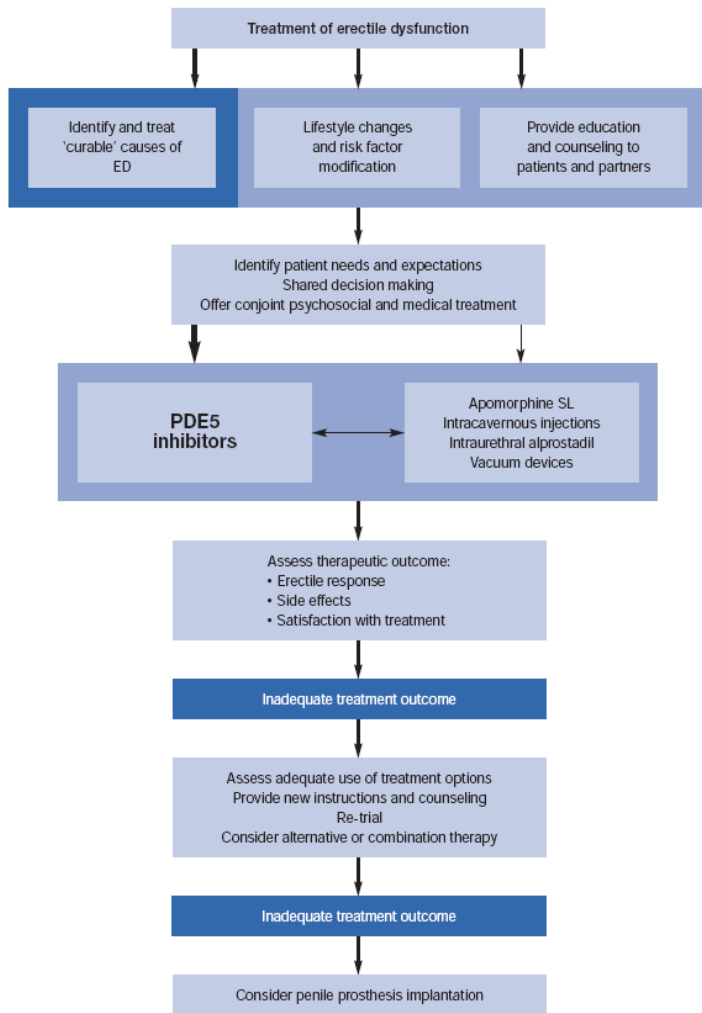
圖二 Treatment algorithm according to cardiac risk

ED是可以被當今的治療方式成功的治療，但是無疑的是不能被治癒。除了一些例外像心理性的ED、年輕病人的動脈創傷後ED和一些賀爾蒙的問題(性腺功能低下、高泌乳素血症)，是可能可以藉由特定的治療所治癒。

多數ED的男性可以被無因病治療方式所治療。為了勸告病人正確的治療ED，醫師必須告知全部的治療選擇。

除了功效和安全性，病人和伴侶的感受，還有

其他會關係到生活品質的項目，都是在選擇治療方式時的重點。一個 ED 的治療規範已經列在圖 3。



圖三 Treatment algorithm for ED

3.2 以附隨的風險因素管理 ED 的生活方式

基本的診斷檢查必須為 ED 指出可逆的風險因素。改變生活方式和改善風險因素必須在 ED 治療之前或同時進行。這些指導方針包括改善 ED 患者的生活方式(例如減重或運動)，但也要指出社會心理問題、處方藥或非處方藥的不良副作用，還有性腺功能減退可能為 ED 的病因或共病(是可減緩的)。

改變生活方式的潛有好處，可能對 ED 和特定的心血管共病或新陳代謝疾病患者有特殊關連，例如糖尿病或高血壓。對這些男性而言，積極改變生活方式的正面結果，可能不只有改善勃起障礙的好處，還有改善整體心血管與新陳代謝的健康情形。近來的研究都支持改變生活方式的潛在價值，不但是為了 ED，也為了整體健康益處。

3.3 ED 可治癒的病因

3.3.1 賀爾蒙病因

當賀爾蒙異常時諮詢內分泌學家的意見對病人是必須的。睪固酮缺乏可能是原發性睪丸衰竭或是續發性腦下垂體或是下視丘的疾病所造成的結果，包括高泌乳素血症是一種機能性腦下腫瘤。

3.3.1.1 睪固酮替代療法

睪固酮替代療法(肌肉注射、口服或經皮吸收)是有效的、但是只能使用在當其他可能導致睪丸衰竭的內分泌病因被排除之後。睪固酮替代療法對有前列腺癌病史及前列腺肥大症候群症狀的人士是禁忌。在開始睪固酮替代療法之前，肛門指診和血清 PSA 測試都必須要做。病人接受雄性素試驗必須要監控臨床反應及肝功能還有前列腺疾病。

被適當診斷的性腺機能低下和/或 ED 的病人合併有冠狀動脈疾病對於使用睪固酮療法沒有禁忌的。然而，有心衰竭病史的病患必須要謹慎注意偶爾上升的血比容級數。要被提及的是這項治療不一定有效對於那些 ED 合併有性腺機能低下的病人。

3.3.2 年輕病患受創後動脈勃起功能障礙

骨盆或會陰受創的年輕病患，陰莖的血管重建手術會有 60-70% 的長期成功率。此病灶必須有都卜勒超音波確認和陰莖藥學動脈造影證實。陰莖海綿體靜脈閉塞障礙必須被 DICC 排除，因為對於血管重建手術是一項禁忌。外科血管手術對於靜脈閉塞障礙的病人來說是不被建議的因為沒有好的長期成效。

3.3.3 性心理學的諮商和治療

當病人有顯著的心理問題，性心理治療可以被單一給予或是合併另一種療法。性心理治療通常需要時間而且成效不一。

3.4 第一線治療

3.4.1 口服藥物療法

抑制 PDE5 會提高動脈血液導致平滑肌鬆弛、血管舒張以及陰莖勃起。三種強效選擇性 PDE5 抑制劑近來在市場上被 EMEA 和 FDA 證實對於治療 ED 是有效且安全的。

3.4.1.1 sildenafil 威而剛

sildenafil 是第一個 PDE5 抑制劑。產品上市後六年有超過 2 千萬人接受過治療。服藥 30-60 分鐘內會發揮藥效(勃起硬度足以插入陰道)。高脂肪飲食會延長吸收降低藥效服用的劑量有 25、50 和 100 毫克。建議服用的劑量是從 50 毫克開始且要視病患的反應以及是否有副作用而定。而效用可維持 12 小時。關於這方面的資料請參照表五。表 6 中的不良反應通常都比較輕微且持續服用可自我痊癒，因藥物不良反應而中止服藥的比率與安慰劑

相似。

在上市前的研究中，經過 24 週對於劑量反應的研究中發現，指出服用 25 毫克的有 56%、服用 50 毫克的有 77% 以及服用 100 毫克的有 84% 的患者都有改善他們的勃起障礙，相對於那些服用安慰劑中的病患只有 25%。Sildenafil 改善 IIEF、SEP2、SEP3、一般問題評估 (GAQ) 以及性滿意程度均有統計學上的意義。

在勃起障礙病患的每個小組中可成功看出 Sildenafil 的功效。在糖尿病患者中，有 66% 顯示改善了勃起障礙 (GAQ) 且有 63% 的患者嘗試性交成功相對於那些服用安慰劑的病患只有 28.6% 和 33%。患者接受過雙邊的神經束根除性的攝護腺切除術之後，76% 的患者對威而鋼有反應 (以成功的性交而言)。

表五 Summary of the key pharmacokinetic data for the three PDE5 inhibitors (fasted state, higher recommended dose, data from EMEA statements on product characteristics)

Parameter	Sildenafil 100 mg	Tadalafil 20mg	Vardenafil 20 mg
Cmax	560 µg/L	378 µg/L	18.7 µg/L
Tmax	0.8 – 1h	2 h	0.9 h
T1/2	2.6 – 3.7h	17.5	3.9 h
AUC	1685 µg.h/L	8066 µg.h/L	56.8 µg.h/L
Protein binding	96%	94%	94%
Bioavailability	41%	NA	15%

Cmax: maximal concentration, Tmax: time to maximum plasma concentration,

T1/2: plasma elimination half-time, AUC: area under curve – serum concentration time curve

3.4.1.2 tadalafil 犀利士

經過服藥後 30 分鐘會產生藥效，但是它最大藥效在服藥後 2 小時左右。藥效持續 36 小時且不為食物所影響。其服用的劑量為 10 和 20 毫克。建議劑量由 10 毫克開始且視患者的反應或是否產生副作用而定。可參照表五中的犀利士藥物動力學資料。

在上市前的研究中指出，經過 12 週的治療及劑量效應後研究，67% 服用 10 毫克和 81% 服用 20 毫克的犀利士患者，相對於服用安慰劑的病患只有 35%。犀利士改善了 IIEF、SEP2、SEP3 和 GAQ 以及性滿意度有統計學上的意義。這些也在上市後的研究中受到證實。犀利士也改善了難以治

療的勃起障礙的子群。在糖尿病患者中，有 64% 的患者覺得改善了勃起障礙，相對於控制組是 25%，以及最後 IIEF 勃起功能的主要得分改善 7.3 而安慰劑的得分只有 0.1。在做過切除雙側神經束的根除式攝護腺切除術之後的患者，平均成功插入為是 54% 和成功的性交嘗試是 41%。而術後陰莖腫脹為是 69% 和 52%。在所有患者中隨機抽樣使用犀利士的有 62% 以及子群中患者服用犀利士的有 71% 聲稱有改善勃起。

表六 Common adverse events of all three PDE5 inhibitors (from EMEA statements on product characteristics)

Adverse event	Sildenafil	Tadalafil	Vardenafil
Headache	12.80%	14.50%	16%
Flushing	10.40%	4.10%	12%
Dyspepsia	4.60%	12.30%	4%
Nasal congestion	1.10%	4.30%	10%
Dizziness	1.20%	2.30%	2%
Abnormal vision	1.90%		<2%
Back pain		6.50%	
Myalgia		5.70%	

3.4.1.3 vardenafil 樂威壯

樂威壯在服用後 30 分鐘發揮藥效。高脂肪飲食會降低藥效 (大於 57% 的脂肪)。服用劑量為 5、10 和 20 毫克。建議開始由 10 毫克開始服用且依患者反應及是否有副作用而定。在體外實驗中，它比犀利士的效果強上 10 倍以上。樂威壯的藥物動物學資料請參照表五。

上市前的研究指出，經過 12 週的治療以及劑量效應研究後，有 66% 服用 5 毫克、76% 服用 10 毫克以及 80% 服用 20 毫克樂威壯的患者改善了勃起障礙，相對於那些服用安慰劑的病患只有 30%。樂威壯改善了 IIEF、SEP2、SEP3 和 GAQ 以及性滿意度有統計學上的意義。在上市之後的研究中也證實了它的療效。

樂威壯也改善了難以治療的勃起障礙病患。在糖尿病患者中有 72% 指出有所改善相對於那些服用安慰劑的 13% 以及最後 IIEF 勃起功能的主要得分為 19 而安慰劑的得分是 12.6。在做過切除雙側神經束的根除式攝護腺切除術之後，輕度到中度 ED 的男性其服用樂威壯 20 毫克的性交成功率平均是 74%，嚴重 ED 的男性是 28% 相對於服用安慰劑的病患只有 49% 和 4%。有 71% 的患者有正向 GAQ 反應。

3.4.1.4 在不同 PDE5 抑制劑中間的選擇

時至今日，沒有任何來自雙盲或三盲多中心研究資料比較威而鋼、犀利士和樂威壯的療效或優先

選擇。患者應該被告知其作用(短或長效)及每種藥劑可能伴隨而來的副作用以及如何使用藥劑。性交的頻率(臨時使用或是規律性的治療,每週三至四次)和個人經驗也會決定藥物的選擇。在任何一種 PDE5 抑制劑被認為是無效且被替換之前,每種藥劑至少應該被服用四次。

3.4.1.5 PDE5 抑制劑的安全議題 心血管的安全議題

臨床上的試驗結果和威而鋼、犀利士以及樂威壯的上市資料中顯示患者心肌梗塞比率沒有增加,無論是雙盲、安慰劑控制試驗或是開放標籤研究,或是相對於那些已達預期年齡的男性而言。並未發現有不利影響在實驗階段或是男性患者患有慢性心臟病而接受實驗時有局部缺血現象發生。事實上,他們也許改善了運動試驗。迄今為止實證回顧威而鋼並未改變心臟收縮力,心輸出量或是心肌耗氧量。

硝酸鹽是 PDE5 抑制劑的禁忌

服用 PDE5 抑制劑禁止與有機硝酸鹽和其他被用於治療心絞痛的硝酸鹽類例如 amyl nitrite 一起服用。他們會導致 cGMP 累積以及無法預期的血壓下降和低血壓的症狀。而有機硝酸鹽和 PDE5 抑制劑之間交互作用的時間依 PDE5 抑制劑及硝酸鹽而定。

若患者服用一個 PDE5 抑制劑而感到胸痛,若服用威而鋼那 nitroglycerine 至少需間隔 24 小時,而犀利士至少要間隔 48 小時。假如患者在服用 PDE5 抑制劑時發生心絞痛也許可服用其他的藥物代替 nitroglycerine 直到患者症狀減緩。或是等一段時間直到藥效消失。

抗高血壓藥

PDE5 抑制劑和降血壓藥劑一起服用也許會導致些微加強降壓效果,通常都是輕微的。

α 阻斷劑交互作用

所有的 PDE5 抑制劑都顯示和 α 阻斷劑有某些交互作用可能導致姿態性低血壓。

3.5 外用藥物治療

數個血管活性藥物 (2% nitroglycerine, 15-20% papaverine gel and 2% minoxidil solution or gel) 會局部塗抹在陰莖上。副作用包括皮膚和龜頭紅斑、灼熱感、過敏和伴侶的副作用因為經由陰道的吸收。目前尚無局部治療被認可而且他們的治療影響程度目前也是未知。

3.6 真空收縮裝置

真空收縮裝置 (VCD) 提供陰莖海綿體被動充血,使用一個壓縮環放置在陰莖底部使血液停留在海綿體內。

3.7 第二線治療

病人如果對口服反應不好時,可以用海綿體注射,通常有高達 85% 的成功率。

3.7.1 海綿體內注射

3.7.1.1 Alprostadil

Alprostadil (Caverject™, Edex/Viridal™) 是第一個而且是唯一一個被認可作為陰莖海綿體內 ED 治療的藥物,有效的單一藥物治療劑量是 5-40 μ g。

3.8 第三線治療

3.8.1 人工陰莖

對於藥物治療失敗和想要永遠解決這個問題的病人,可考慮人工陰莖植入術。人工陰莖有兩種:可塑性的(半固體)和充氣式的(二到三片)。

大多數病人比較喜好三片可充氣式的裝置,因為可以得到比較自然的勃起。然而,兩片可充氣的義肢是比較可以信賴的選擇因為有比較少的機械性併發症和較簡單的植入技術。可塑性的人工陰莖較為堅挺,對於較少性交的老年病患來說是一個選擇。充氣式的人工陰莖是較為昂貴的。人工陰莖植入術在 ED 的治療項目中擁有最高的性滿意度 (70-87%)。人工陰莖植入術有兩個主要的併發症是機械性自然磨損和感染。

謹慎的手術技術和適當的對抗革蘭氏陽性和陰性菌的預防性抗生素可以減少感染率至 2-3%。這個感染率甚至更進一步降低到 1% 在使用抗生素塗層的人工陰莖 (AMS Inhibizone™) 或是親水塗層的人工陰莖 (Mentor Titan™)。

感染和糜爛一樣,顯著提高患者脊髓損傷 (9%)。感染需要移除人工陰莖、抗生素施用和 6-12 月後重新植入。然而一個同時移除和再植入的補救治療,在多種藥物溶劑大量沖洗之後,是有接近 82% 的成功率。

結論

ED 的藥物治療已經有大幅進步。現今的 ED 治療已經徹底改觀,因為三種 PDE5 口服抑制劑 (sildenafil, tadalafil, vardenafil) 的普及,使用結果顯示療效與安全性都很高,就算是治療難度較高的族群(例如糖尿病或前列腺根治切除)。應該鼓勵病人三種 PDE5 抑制劑全都嘗試,讓他們逐漸可以自己選擇。他們會根據自認為的效果和其他特色選擇藥物,例如開始時間、反應時間長度、時機和他們自身對副作用的感受。

病人可以採用的治療選項,除了口服藥物以外,有海綿體注射、尿道內注射 Alprostadil, 真空收縮裝置和人工陰莖植入術。

需要強調的是,醫師應該提醒病人性交是劇烈

身體活動，也就會增加心跳和心臟負擔。醫師也應該在治療 ED 之前，先評估病人心臟的健康狀況。

所有成功的 ED 藥理治療，都需要某種程度的陰莖勃起機制。未來將會有更多針對各種藥物的研究，以及可用物質的協同作用的相關研究。尋找治療勃起障礙的理想療法，目標是要能符合下列特點：效果好、服用簡易、無毒且無副作用，而且快速見效並持久。

縮寫對照表

AUC : area under curve - serum concentration time curve
BMI : body mass index
cGMP : cyclic guanosine monophosphate
CAD : coronary arterial disease
CGRP : calcitonin gene-related peptide
CHF : congestive heart failure
CL/F : clearance
Cmax : maximal concentration
CVD : cardiovascular disease
DICC : dynamic infusion cavernosometry or cavernosography
DRE : digital rectal examination
ED : erectile dysfunction

EMA : European Medicines Agency
FDA : (US) Food and Drug Administration
FSH : follicle-stimulating hormone
GAQ : General Assessment Question
IIEF : International Index for Erectile Function
LH : luteinizing hormone
LHRH : luteinizing-releasing hormone
LV : left ventricular dysfunction
MET : metabolic equivalent of energy expenditure in the resting state
MI : myocardial infarction
MMAS : Massachusetts Male Aging Study
NO : nitric oxide
NPTR : nocturnal penile tumescence and rigidity
NYHA : New York Heart Association
PDE : phosphodiesterase
PSA : prostate-specific antigen
SEP : sexual encounter profile
T1/2 : plasma elimination half-time
Tmax : time to maximum plasma concentration
VCD : vacuum constriction devices
Vd : volume of distribution
VIP : vasointestinal peptide

案例討論

肉毒桿菌中毒病例報告及文獻回顧

陳芳婷¹ 莊曜聰² 李炳鈺¹

高雄長庚紀念醫院¹藥劑科²神經內科

病例介紹

病人是位 69 歲女性的家庭主婦，在這次住院之前沒有任何疾病。病人于 6 月 25 日早上開始覺得身體不舒服，頭暈、噁心、嘔吐、血壓高，至區域醫院治療後沒有改善，因此到急診就醫。在急診時出現雙眼張開困難、言語不清、呼吸困難、四肢無力惡化的症狀，昏迷指數 (coma scale) 由 E4V5M6 惡化至 E1VeM6，因呼吸衰竭作氣管插管。6/26 轉入神經內科加護病房繼續治療，因病人症狀而懷疑的疾病診斷有 (1) 重症肌無力危象 (myasthenia crisis) (2) 腦中風 (brainstem stroke) (3) 急性脫髓鞘性神經炎 (acute inflammatory demyelinating polyneuropathy ;AIDP)。入院後的檢查及生化數據：病人肌肉酵素值 (CK) 低，肌肉張力檢測正常，腦脊液檢查正常，肌電圖檢查正常，腦波檢查正常。排除病人是肌肉疾病，腦膜炎感染，急性脫髓鞘性神經炎的疾病診斷。

6/28 病人四肢無力的症狀持續惡化，眼眶外肌肉無力，瞳孔擴散，嘔吐，便秘的症狀，經過詢問飲食史後，得知病人症狀發生前曾經食用真空包裝豆干，加上 6/30 感覺神經傳導速度檢查異常而懷疑病人為肉毒桿菌中毒 (botulism intoxication)。接著檢送血清，糞便及嘔吐物等檢體至疾病管理局檢驗後，呈現陽性血清反應結果，因此確定診斷。由

疾管局提供抗毒素給病人注射使用，接著病人出現腹部脹氣、麻痺性腸阻塞症狀經給藥 domperidone, primperan 後症狀改善，停用注射補充 kabiven 全靜脈營養液改以鼻胃管餵食。病人其他相關的症狀如眼眶外肌力恢復至正常，四肢肌力有少許進步，呼吸功能則因為呼吸橫膈膜功能不全而無法自行呼吸，作氣管氣切處理。轉入呼吸照護中心 (RCC) 進行呼吸訓練，但仍無法自行呼吸，需仰賴呼吸器。病人在病情允許下轉往安養中心照顧。

何謂肉毒桿菌毒素？

肉毒桿菌毒素 Botulinum toxin (BoNT) 是 1895 年 van Ermengem 發現食物污染細菌後產生的一種毒素，為 *C. botulinum* 肉毒桿菌所分泌，是一種 G(+) 桿狀會形成孢子的厭氧菌，可分為 6 種菌株 (A, B, C1, D, E, F)，會分泌神經毒素使干擾神經末端釋放 acetylcholine，中斷神經肌肉傳導使麻痺肌肉，進而影響生理功能。

肉毒桿菌中毒感染途徑

肉毒桿菌中毒可分為四種感染途徑 (一). 食因型：最常見，病人因食入受毒素污染食物後 12-36 小時發病。(二). 腸道型 (嬰兒與成人)：常發生於 2 個月至 8 個月的嬰兒因食入生的蜂蜜使菌種在腸

道聚生而得病。成人則因食入含孢子食物加上本身腸道疾病或胃酸缺乏使產生毒素。(三).創傷型: 主要發生與打針傷口、皮下膿瘍、深層感染有關, 可能是厭氧環境提供細菌生長產生毒素, 與食因型相較下, 較無腸道症狀且有較長的潛伏期約 10 天。(四)其他型(美容、自殺): 美國有病例報告, 病患注射未核准且為正常的 2857 倍高濃度肉毒桿菌素產品後發生中毒, 經投與抗毒素治療, 病人存活但需插管做復健。

肉毒桿菌中毒流行病學

在美國每年約有 110 個病例發生, 25% 是食因型, 來源為罐裝食品如醃製魚。近有新增 4 個病例是美容注射高劑量 botulinum toxin A 產生中毒, 這些病人需長期插管及復健。因此需注意這類中毒病例增加的趨勢。

肉毒桿菌中毒臨床症狀及治療

臨床上病人會出現疲倦、眩暈、腹瀉、腹痛及嘔吐、頭頸部神經症狀(視力模糊或複視、眼瞼下垂、顏面神經麻痺、吞嚥困難、講話困難), 病人雖意識清楚, 但上半身到下半身肌肉無力, 神經性腸阻塞, 呼吸困難, 當症狀嚴重時會因呼吸困難甚至死亡。通常吞食毒素後, 12-36 小時發生症狀, 疾病的嚴重程度從輕微到嚴重致死都有病例。美國肉毒桿菌中毒致死率約 5-10%, 主要是呼吸衰竭致死, 使用抗毒素治療可避免血液中游离的毒素繼續傷害神經肌肉結合處, 但無法移除已與神經肌肉結合處連結的毒素, 及其造成的症狀無法立即緩解。病人需經過數週到數月使受損的末梢神經恢復才能復原, 因此維持病患呼吸功能很重要, 必要時會使用呼吸器。

討論

為避免這類病例發生, 應呼籲民眾避免生食用未完全滅菌處理食品, 這類食品在密閉的缺氧保存時因遭受肉毒桿菌孢子污染產生肉毒桿菌毒素, 應養成這類食品如自製醃製的食物(魚、蔬菜)及真空包裝製品(豆干)等先煮沸再吃的習慣。且真空包裝製品應於冰箱冷藏保存, 蓋子脹起的罐頭製品不可食用。當病人發生症狀時應立即送醫, 詢問可疑飲食史讓醫師能確定診斷, 盡快通報疾管局後領取抗毒素作治療使用。病患通常需住院 1-3 個月, 住院期間也會針對症狀作支持性療法, 使用藥物如胃腸道用藥 neostigmine, domperidone, primprean 使胃腸道功能正常。使用全靜脈營養提供病人無法進食的營養來源, 等病人吞嚥功能逐漸恢復後再進食。病人預後情形則視呼吸功能受損程度而定, 有呼吸短促的病人其致死率比沒有呼吸短促的病人約 18 倍 (18% : 1%)。大部份病人幾乎可恢復正常生活, 少數病人經過一段時間後可能仍會有疲倦感, 虛弱, 頭昏, 用力時會呼吸困難等症狀。急性期時需插管的病人及老年病人則預測有較差的健康狀態。

參考資料

1. 肉毒桿菌中毒介紹, 衛生署疾病管制局全球資訊網 <http://www.cdc.gov.tw>
2. Hughes, JM, Blumenthal, JR, Merson, MH, et al. Clinical features of types A and B food-borne botulism. *Ann Intern Med* 1981; 95:442
3. Sobel, J, Tucker, N, Sulka, A, et al. Foodborne botulism in the United States, 1990-2000. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:1606
4. Chertow, DS, Tan, ET, Maslanka, SE, et al. Botulism in 4 adults following cosmetic injections with an unlicensed, highly concentrated botulinum preparation. *JAMA* 2006; 296:2476.
5. P Samuel Pegram ,Sean M Stone. Botulism . , <http://www.uptodate.com>

藥物安全簡訊

ifosfamide 引起腦病變副作用的探討

鄭吉元

林口長庚醫院 臨床藥學科

前言

化療藥物 ifosfamide 在本院 98 年和 99 年藥物不良反應中各有一例通報。其中一例是引起譫妄、尿失禁和被害妄想, 另一例則是發生昏睡叫不醒和手腳痙攣。由於 ifosfamide 廣泛用於治療小兒和成人血液腫瘤科癌症, 但其腦病變副作用常被輕忽, 有鑑於此, 本文將剖析該藥引起腦病變副作用的機轉、發生率、臨床症狀、診斷、危險因子、預防及治療, 期望可提高醫療人員對於此藥的警覺, 以避

免導致不可逆的傷害。

ifosfamide 簡介¹⁻³

Ifosfamide 與 DNA 嵌合, 因而抑制 DNA 複製, 導致細胞死亡。它和 cyclophosphamide 互為化學異構物 (isomer)。Ifosfamide 乃是一前驅藥 (prodrug), 它必須經由肝臟酵素代謝成活性物質 ifosfamide mustard 後才有藥效。其半衰期為 7 至 15 小時, 白蛋白結合率大於 80%, 絕大部份會在

肝中經由 CYP 3A4 和 2B6 被代謝，排除是經由腎臟。對於嚴重腎功能不良（肌酸酐清除率小於 10）者其劑量才需要調整，劑量需降低 25 %。而肝功能不良者，若總膽紅素大於 3 則其劑量需降低 75 %。Ifosfamide 的副作用有骨髓抑制（特別是白血球）、出血性膀胱炎和中樞神經毒性。

機轉⁴

目前認為 ifosfamide 引起腦病變的元兇應和其另一代謝物 chloroacetaldehyde 有關。Chloroacetaldehyde 可自由通過腦血屏障，它本身即可傷害腦組織，除此之外，它可消耗大腦中的 glutathione 以及經由抑制粒腺體磷酸化反應而干擾腦內脂肪酸的代謝。

發生率⁵

給予高劑量 ifosfamide (3.8 ~ 5 g/m²) 引起腦病變的發生率為 10 ~ 40 %，其症狀大多輕微（思睡），而產生嚴重腦病變（昏迷不醒甚至死亡）者則極罕見。

臨床症狀^{4,5}

Ifosfamide 引起腦病變副作用最常看到 (> 80 %) 的臨床症狀是意識改變，可從思睡、嗜睡到譫妄。第二常見（可達 30 %）為出現幻覺或精神異常（被害妄想等）。另外，也可能出現尿或大便失禁（9 %）。至於昏迷不醒甚至死亡者則極為罕見。其症狀發生的時間可從給藥後 2 小時到 146 小時中間任何時間都有可能發生，不過大部份都是在 24 小時內發生。Ifosfamide 引起腦病變的症狀通常可在停藥後 1 至 4 天內自行完全恢復。

診斷⁴

Ifosfamide 引起腦病變的診斷完全依靠臨床診斷。其腦部電腦斷層和核磁共振影像皆正常。此外，需排除感染、電解質異常（特別是鈉離子和鈣離子）和其他併用藥品的可能性。

危險因子⁶

Ifosfamide 引起腦病變的危險因子分析發現有白蛋白偏低 (< 3.5 g/dL)、血清肌酸酐值上升、存在有下腹部和骨盆的腫瘤、之前有中樞神經系統的疾病、之前有使用過 cisplatin 以及同時併用 phenobarbital。其中以低白蛋白的影響最大 (odds ratio 4.3)。

治療及預防

處理 ifosfamide 引起腦病變最主要的策略是當副作用發生時要及早發現並停止給藥。雖然 ifosfamide 引起腦病變的症狀通常可在停藥後 1 至 4 天內自行完全恢復，但是使用甲基藍 (methylene blue) 和維他命 B1 (thiamine) 用來治療和預防因 ifosfamide 引起的腦病變也有一些成功的案例。今分別詳述如下：

1. 甲基藍 (methylene blue)：

甲基藍的衛生署適應症是治療由藥物產生的變性紅血球素血症 (methemoglobinemia)。搜尋文獻發現用來治療及預防 ifosfamide 引起腦病變的案例報告中最常使用的藥物就是甲基藍^{4,7-12}。但是其使用劑量不一、效果也不一致。目前的看法在劑量方面，認為應採用每 4 小時靜脈輸注 50 mg 直到症狀消失。由於 ifosfamide 引起腦病變的症狀通常可在停藥後 1 至 4 天內自行完全恢復，所以一般認為只有在出現嚴重腦病變症狀（譫妄、精神異常、痙攣、長時間嗜睡、昏迷不醒）時才需要使用甲基藍。之前使用 ifosfamide 有發生過嚴重腦病變副作用者，若臨床需要仍然可以再度使用之，此時建議應預防性給予甲基藍。

2. 維他命 B1 (thiamine)¹³

相較於甲基藍，維他命 B1 用來治療和預防因 ifosfamide 引起的腦病變的資料很少。但初步看起來，效果還不錯。使用維他命 B1 100 mg IV q4h，平均可在 17 小時內緩解腦病變的症狀。

結論

雖然使用 ifosfamide 引起中樞神經毒性在臨床並不常見，即使有發生通常症狀也並不明顯，但是仍有少數病患會產生嚴重的腦病變，此時若沒有及早察覺是和 ifosfamide 有關而予以停藥，則可能會有生命威脅和不可逆的傷害。因此，當病人使用 ifosfamide 時，我們應該將此副作用放在心上，特別是使用高劑量和具有以上所述之危險因子者尤其要小心。以目前現有的證據來看，必要時可給予甲基藍或維他命 B1 來治療或預防因 ifosfamide 引起的腦病變。

參考資料

1. Kerbusch T, Kraker JD, Jan Keizer H, et. al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of ifosfamide and its metabolites. *Clinical Pharmacokinetics* 2001;40(1):41-62.
2. UpToDate: Ifosfamide
3. Micromedex: Ifosfamide
4. Ajithkumar T, Parkinson C, Shamshad F, et. al. Ifosfamide

- encephalopathy. *Clinical Oncology* 2007;19:108-114.
- Sweiss KI, Beri R, Shord SS. Encephalopathy after high-dose ifosfamide: A retrospective cohort study and review of the literature. *Drug Safety* 2008;31(11):989-996.
 - David KA, Picus J. Evaluating risk factors for the development of ifosfamide encephalopathy. *American Journal of Clinical Oncology* 2005;28:277-280.
 - Turner AR, Duong CD, Good DJ. Methylene blue for the treatment and prophylaxis of ifosfamide-induced encephalopathy. *Clinical Oncology* 2003;15:435-439.
 - Patel PN. Methylene blue for management of ifosfamide-induced encephalopathy. *Annals of Pharmacotherapy* 2006;40:299-303.
 - Schiff D, Wen P. Central nervous system toxicity from cancer therapies. *Hematology-Oncology Clinics of North America*. 2006;20(6):1377-1398.
 - Verstappen CCP, Heimans JJ, Hoekman K, et al. Neurotoxic complications of chemotherapy in patients with cancer. *Drugs* 2003;63(15):1549-1563.
 - Sul JK, DeAngelis LM. Neurologic complications of cancer chemotherapy. *Seminars in Oncology* 2006;33:324-332.
 - Sioka C, Kyritsis AP. Central and peripheral nervous system toxicity of common chemotherapeutic agents. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2009;63:761-767.
 - Hamadani M, Awan F. Role of thiamine in managing ifosfamide-induced encephalopathy. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 2006;12:237-239.

藥物安全簡訊

疑似使用 Rifater® 所引起之偽膜性腸炎

陳宣雅

嘉義長庚紀念醫院 藥劑科

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.6(9)

前言

結核病是一種古老的傳染病，更嚴重危害台灣民眾的健康，由於結核菌容易產生抗藥性，因此併用至少兩種以上抗結核菌藥物的治療是必要的，但也因需同時服用多項藥物，常導致患者順從性不佳，造成治療的失敗或復發¹。合併 120mg rifampin(RIF)、80mg isoniazid(INH) 及 250mg pyrazinamide(PZA)的固定複方錠 Rifater®，其為治療結核病初始期最常使用的藥物，在臨床上常被報導的副作用主要為過敏、肝功能異常及尿酸值上升等²，對於其所引發的偽膜性腸炎(Pseudo-membrane colitis, PMC)目前為止則僅見於個案報告。

案例報告

本案例為 84 歲、43 公斤之女性病患，過去有第二型糖尿病、高血壓、胃食道逆流及 C 肝帶原等病史。患者因久咳及痰液分枝桿菌(*Mycobacterium*)培養結果顯示為陽性，臆斷為肺結核，因此從 99 年 3 月 15 日開始，每日服用 4 顆 Rifater® 治療，4 月 26 日因持續腹瀉伴隨黏液、血便和間歇性嚴重腹痛之情形，而至急診就醫，其異常生化值為：SrCr 1.7 mg/dl；CRP 231.3mg/L，血液學部份為：WBC 11.4 10³/uL；RBC 3.6 10⁶/uL；HGB 10.7 g/dl；HCT 30.7%，並取糞便檢體培養，其就診前的用藥如表一。

此病患曾於 3 月底因頭痛而入院，當時即因輕微腹瀉和腹痛而在 4 月 6 日被安排作內視鏡及切片檢查，後因家屬照料問題在報告結果出來前即轉院。醫師依臨床症狀及前次病理報告顯示腸道有潰

瘍及黃色偽膜，因而懷疑為使用 Rifater® 所引起的 PMC，故給予口服 metronidazole 500mg TID，並給予水份及電解質的補充，此外，因考量不中斷肺結核治療療程，而未停用 Rifater®。腹瀉的情形在治療後獲得改善，且病情穩定於 5 月 4 日出院，追蹤此病人情況，發現其因 PMC 而在 6 月初再次入院，並接受第二次 metronidazole 療程治療。

表一、患者入院前的用藥史

藥名	途徑	劑量/頻率	起迄日期
Rifater® (RIF 120mg+INH 80mg+PZA 250mg)/tab	PO	4PC/QD	2010/3/15~
Cortisone 25mg/tab	PO	1PC/BID	2008/7/8~
Vitamin B6 50mg/tab	PO	1PC/QD	2010/3/15~
Medocin-A® cap	PO	1PC/TID	2010/3/12~
Metformin 500mg/tab	PO	1PC/BID	2006/3/3~
Caduet® (Amlodipine 5mg+atorvastatin 10mg)/tab	PO	1PC/QN	2009/11/20~
Losartan 50mg/tab	PO	1PC/QD	2008/7/21~
Diphenidol 25mg/tab	PO	1PC/TID	2010/2/7~
Acetaminophen 500mg/tab	PO	1PC/QID	2010/3/30~4/26

討論

致病機轉及危險因子

PMC 通常容易發生於長期使用抗生素之患者，由於改變腸道正常菌叢，導致 *Clostridium difficile*(*C. difficile*)過度生長，分泌外毒素而引發腸炎，造成腸道黏膜表面有黃白色斑塊附著，因此又稱抗生素相關性腸炎(antibiotic-associated colitis)。臨床上任何抗生素都可能造成 *C. difficile* 感染，尤其是廣效性抗生素(表二)^{3,4}，但搜尋近一

年(98/5~99/5)全院區通報之 ADR 案件，並無發現 PMC 相關事件；年老的病人、免疫功能不全、住院時間過長、腸道手術及會改變腸道蠕動或菌叢的處置等，都有可能增加 PMC 的發生⁵。此病人雖使用罕見造成 PMC 的抗結核菌藥物，但因其年齡大於 60 歲，又有糖尿病病史，故也屬於易發生 PMC 之族群。

表二、可能引起 *C. difficile* 腹瀉及腸炎之抗生素

發生率	藥物
頻繁(Frequently)	Fluoroquinolones, clindamycin, penicillins(廣效性), cephalosporins(廣效性)
偶發(Occasionally)	Macrolides, trimethoprim, sulfonamides
罕見(Rarely)	Aminoglycosides, tetracyclines, chloramphenicol, metronidazole, vancomycin

不良反應評估及處置

C. difficile 感染常見的症狀為水瀉、血便和腹部疼痛等。但其所引發的臨床表徵，可依嚴重度從無症狀感染，到無偽膜生成腸炎，再到 PMC，最嚴重則為猛爆性腸炎(fulminant colitis)，其病情進展迅速，嚴重可能致死³。其可藉由糞便內毒素及大腸鏡檢查診斷，此患者表徵皆符合並藉由病理切片確診。治療方面，建議停用造成腸炎的抗生素，並給予充足的水份與電解質補充，若無法停止抗生素的使用，則選擇較少造成 PMC 之藥物以免再發⁶；另給予口服抗生素 metronidazole 250mg QID 或 500mg TID，或 vancomycin 125mg QID，療程建議使用 10~14 天，兩者在臨床上的證據顯示效果是相當的，一般於服藥後 4~5 天症狀即可緩解，若患者無法口服，則可使用靜脈輸注 metronidazole 500mg Q8H，如果再發則建議重複相同療程治療^{5, 6, 7}。

文獻資料顯示，第一線抗結核菌藥物中，相對於 INH 及 EMB 對腸道菌叢幾乎沒有作用，RIF 則為相當廣效的抗菌劑，雖然 *C. difficile* 對 RIF 具感受性，但可能在長期使用後造成抗藥性產生。故從 1980 年代，陸續有少數案例是關於 RIF 引起的 PMC 被報導，相較於一般抗生素約在使用後 5-10 天發生，本案例約在使用 Rifater[®]後兩週發生，與文獻上個案發生時間相符(1 週至 8 個月，平均約 4 週)^{4, 7}，由於並未停止可疑藥物 Rifater[®]，前後共使用兩次 metronidazole 治療療程後才改善。利用 Naranjo score 進行不良反應與藥物相關性之評估，此案例得分 8 分，屬極有可能(表三)。

表三、藥物不良反應之相關性與嚴重性之評估

- | | 是 | 否 | 不知 |
|---------------------------------|-----|-----|----|
| 1. 以前是否有關於此種不良反應確定的研究報告？ | ■+1 | □0 | □0 |
| 2. 此種不良反應是否發生於服藥之後？ | ■+2 | □-1 | □0 |
| 3. 當停藥或服用此藥之解藥，不良反應是否減輕？ | ■+1 | □0 | □0 |
| 4. 停藥一段時間再重新服用此藥，同樣的不良反應是否再度發生？ | □+2 | □-1 | ■0 |
| 5. 有沒有其他原因(此藥物以外)可以引起同樣之不良反應？ | □-1 | ■+2 | □0 |
| 6. 當給予安慰劑時，此項不良反應是否會再度發生？ | □-1 | □+1 | ■0 |
| 7. 此藥物的血中濃度是否達到中毒劑量？ | □+1 | □0 | ■0 |
| 8. 對此病人而言，藥物劑量與不良反應的程度是否成正向關係？ | □+1 | □0 | ■0 |
| 9. 病人過去對同樣或類似藥物是否也產生同樣的不良反應？ | ■+1 | □0 | □0 |
| 10. 此項不良反應是否有客觀的證據證明是藥品引起的 | ■+1 | □0 | □0 |

總分 8 ；判斷屬於下列何者：

□≤ 0 分，存疑 □1-4 分，可能 ■5-8 分，極有可能 □≥ 9 分，確定

結論

Rifater[®]含 RIF，因可提高患者服藥順從性，提升結核病的完治率，大大增加其在臨床上的使用率。雖然 PMC 為少見的不良反應，卻不可忽略其對病人造成的危害，期望透過此案例來提醒臨床照護者注意，為病患營造一個更安全的用藥環境。

參考資料

- Panchagnula R, Agrawal S, Ashokraj Y, et al. Fixed dose combinations for tuberculosis : Lessons learned from clinical, formulation and regulatory perspective. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2004 ;26:703-21.
- Product Information: Rifater[®], Rifampin/isoniazid/pyrazinamide oral tablets. Sanofi aventis US Inc 2008.
- Clinical manifestations and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. 2010 UpToDate[®]
- Nakajima A, Yajima S, Shirakura T, et al. Rifampicin-associated pseudo-membranous colitis. *J Gastroenterol.* 2000;35:299-303.
- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31:431-55.
- Treatment of antibiotic-associated diarrhea caused by *Clostridium difficile* in adults. 2010 UpToDate[®]
- Jung SW, Jeon SW, Do BH, et al. Clinical aspects of rifampicin-associated pseudomembranous colitis. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41:38-40.

藥物安全簡訊 疑似紫質症病人服用 Sodium Valproate 引起之 急性發作、血小板減少症及肝轉胺酶值增加

蕭如珊

基隆長庚紀念醫院 藥劑科

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.6(8)

前言

Sodium valproate，與它的游離酸，valproic acid。臨床上用於治療各類型癲癇、雙極性情感異常和預防偏頭痛¹。

約有16%病人接受 valproic acid 治療時會有短暫的胃腸道症狀，包括厭食、噁心、嘔吐。在開始服藥後的前幾個月，約有將近40%病人的血液中肝轉胺酶值(hepatic transaminases)會增加，且通常都是沒有症狀的¹。而血液方面最常見的副作用是血小板減少症(thrombocytopenia)²。

案例報告

葉女士，41歲，身高165公分、體重67.5公斤，於他院的病史記錄：1991年(病人當時22歲)診斷為分裂情感性疾患、甲狀腺功能亢進(已進行甲狀腺切除術)、紫質症(Porphyrrias)。2002年5月份開始至本院精神科就診。於2006年6月23日時因情緒不穩定且由急躁感轉為欣快感，並害怕獨自睡覺，故至急診求診。將病人安排至精神科住院治療，為穩定病人情緒，6月23日開始服用sodium valproate(s.r) 500mg/qc tab 1PC PO HS(如表一)，6月24日更改為1PC CMHS。於6月28日開始，病人出現便秘問題，且持續有腹痛症狀，故高度懷疑病人為急性紫質症(acute porphyrias)發作，於7月8日停用sodium valproate。家屬表示病人過去腹痛時，對於葡萄糖注射液的耐受性良好，於7月9日開始給予病人連續靜脈輸注glucose (IVF) 10%每小時80毫升，7月10日發現病人出現血小板減少症(如表三)和肝轉胺酶值增加(如表二)，同時提報藥物不良反應。7月11日發現病人的尿液呈現紅棕色(如表四)。7月14日病人的PBG (porphobilinogen) 為131.8mg/d， δ -ALA (δ -aminolevulinic acid) 為94.9 mg，故確定病人為急性紫質症。經過治療之後，病人的身體和精神狀況逐漸的改善，於7月31日出院。

討論

Sodium valproate 引起之紫質症的急性發作

紫質症是因環境，生理和遺傳因素相互作用而引起的代謝性疾病，是在血基質(heme)合成的過程中缺少特定的酵素所造成的7種不同類型的紫質症(如圖一)。若是急性肝性紫質症(acute hepatic

porphyrias)的主要表現是神經系統的，像是腹痛等症狀，往往會因為固醇類激素、某些藥物(如表五)和病人的營養狀況而惡化或誘發疾病³。

在文獻中指出 valproate 引起急性間歇性紫質症(acute intermittent porphyria, AIP)的個案報告中發現，分別在服用後第3及第9天發生腹痛的症狀^{4,5}。另有文獻認為 sodium valproate 對於健康男性具有紫質生成作用(porphyrinogenic)，因此對於癲癇的紫質症病人並不是一個安全的治療選擇⁶。

此位病人有紫質症的病史，服用 sodium valproate 5天後開始有腹痛的情形，15天後停用，22天後PBG為131.8mg/d， δ -ALA為94.9 mg。故此病人有可能是sodium valproate引起急性紫質症的發作。

Sodium valproate 引起之血小板減少症

Valproic acid引起之血小板減少症，發生率可以從1%至30%²，其明確的機轉目前還未有定論，但可能是對於骨髓具有直接的毒性，尤其是在valproate的血中濃度大於120 ug/mL時會發生，而小於100 ug/mL時，不會對骨髓有抑制的作用；亦或是valproate是一個支鏈羧酸(branched-chain carboxylic acid)，可能會誘導IgM抗體的形成而攻擊血小板⁷。

Valproate 引起之血小板減少症，最低的血小板數值可以從15,000/mm³至85,000/mm³，發生的時間沒有一定。Valproate 的血中濃度，當男性大於135ug/mL，女性大於110 ug/mL，會增加此不良反應的風險²。這樣的不良反應可能是短暫的、無害的⁸。建議當病人的valproate 的血中濃度較大時，應監測病人的血小板數目⁹。

此位病人在使用sodium valproate 第12天血中濃度為127.00ug/mL，第18天出現血小板減少症，第20天(7月12日)胃鏡檢查時，在胃的整個黏膜上有彌漫性的點狀出血，沒有潰瘍或腫塊。此不良反應的發生與文獻報告相符²。

Sodium valproate 引起之肝轉胺酶值增加

Valproate 和急性肝毒性有關，但很少是致死的。發生率在成人是1:40,000，在孩童是1:5,000，而在高危險群是小於1:500。Valproate 引起之肝毒性有兩種類型，type I是和劑量相關的增加血液中的肝轉胺酶值和降低血液中的纖維蛋白原(fibrinogen)值，只要在valproate 停用後，數值就

會恢復正常。Type II 較少發生，但通常是致命的，為不可逆的特異性反應(irreversible idiosyncratic reaction)。但是，過去幾年發現，這樣的區分並沒有很清楚，還是有許多病人發生嚴重的肝衰竭。一旦肝毒性發生時，要馬上停用 valproate¹⁰。

此位病人在使用 sodium valproate 停用後 5 天 AST/ALT 164/138 U/L，且停用後 23 天還持續增加至 AST/ALT 168/235 U/L。故無法評估是否為 sodium valproate 所造成的藥物不良反應。

結論

本院區 96 年至 98 年的藥物不良反應總件數為 1,181，其中因 sodium valproate 或 valproic acid 所造成的藥物不良反應有 5 件，2 件是血小板減少症，3 件是肝毒性，只有 1 件比較確定是 sodium valproate 引起的肝毒性，其餘 2 件肝毒性可能和併用藥品有關。

由於此病人有紫質症，藥師應該注意病人要避免使用具有紫質生成作用的藥物。亦或是電腦醫囑可以連結藥囑，提示那些藥品已確定具有紫質生成作用，或許可以減少紫質症病人藥物不良反應的發生。

參考資料

1. Larry A. Bauer. Valproic Acid. *Applied Clinical Pharmacokinetics*. 2nd ed. 2008:563-598.
2. Micromedex Healthcare Series Web site. <http://newmdx.csis.com.tw/hcs/librarian>.

Copyright.1974-2010. Thomson Healthcare.

3. Anthony S. Fauci, Dan L. Longo. Porphyrias. In: Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, and Joseph Loscalzo, Eds. *Harrison's Online : Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17nd ed. 2008:2435-2444.
4. Doss, M, Becker, U, Peter, H-J, Kaffarnik, H. Drug Safety in Porphyria: Risks of Valproate and Metoclopramide. *Lancet*. 1981;2(8237):91.
5. Jalil, P. Vergara, F. Porphyria induced by valproic acid: clinical case. *Revista Medica de Chile*. 1991 Aug;119(8):920-1.
6. McGuire GM. Macphee GJ. Thompson GG. Moore MR. Brodie MJ. Effects of sodium valproate on haem biosynthesis in man: implications for seizure management in the porphyric patient. *European Journal of Clinical Investigation*. 1988 Feb;18(1):29-32.
7. Thorsten Gerstner, Martin Teich, Nellie Bell, Elke Longin, Carl-Erik Dempfle, Joachim Brand, and Stephan König. Valproate-associated coagulopathies are frequent and variable in children. *Epilepsia*. 2006;47(7):1136-43.
8. Gerd-Michael Lackmann. Valproic-acid-induced thrombocytopenia and hepatotoxicity:Discontinuation of treatment? *Pharmacology*. 2004;70:57-58.
9. Delgado MR. Riela AR. Mills J. Browne R. Roach ES. Thrombocytopenia secondary to high valproate levels in children with epilepsy. *Journal of Child Neurology*. 1994 Jul;9(3):311-4.
10. Koenig, Stephan A.1; Buesing, Deikel; Longin, Elke. etc. Valproic Acid-induced Hepatopathy: Nine New Fatalities in Germany from 1994 to 2003. *Epilepsia*. 2006; 47(12):2027-31.

表一：病患於2006/06/23~2006/07/31之用藥明細

藥品名稱	6/23	24	25	26	28	29	30	7/1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26~31		
Clonazepam 0.5mg/tab	1PC BID	1PC BIHS				4PC IRRE				3P C	2PC HS	1PC HS				0.5PC HS																			
Amisulpride 200mg/tab	1PC BID			3PC IRRE				1PC BID	0.5PC BID	1PC BID																									
Estazolam 2mg/tab	1PC HS				2PC HS																														
Sodium valproate(s.r) 500mg/fc tab	1PC HS	1PC CMHS																																	
Lorazepam 1mg/tab	1PC PRN				1PC PRN																														
Bisacodyl 5mg/tab									2PC HS																										
Thyroxine sodium 0.1mg/tab									1PC QD																										
Normacol plus 7gm/sacket															1PK QD																				
Glucose 10%,1000ml/bot														80mL Q1H																					
Mephenoxalone 200mg/tab															1PC BID																				
Sennoside B 7.5mg/tab															2PC HS																				
Trazodone 50mg/tab															1PC HS																				
Mebeverine hcl 135mg/tab															1PC TID																				
Potassium chloride 600mg/tab															1PC	2PC	1PC TID				BID														

藥品名稱	6/23	24	25	26	28	29	30	7/1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26~31						
Nacl 0.9%,1000ml/bot																			TID 80mL Q1H	TID 60mL Q1H	1PC QD																		
Glucose 50%, 20ml/amp																			4PC Q6H		4PC TID																		
Aluminum magnesia susp. 80ml/bot																			10ML TID																				
Ciprofloxacin HCl 250mg/fc tab																			1PC Q12H																				
Lactulose liquid 120ml/bot																				15ML BID																			
Zolpidem 10mg/f.c tab																						1PC PRN																	
Silymarin 70mg + Vitamins/cap																																		1PC BID					
*Haloperidol 5mg/ml/amp inj.	STAT																																						
*Lorazepam 2mg/ml/amp inj	STAT																																						
*Diazepam 10mg/2ml/amp																																							
*Sennoside B 7.5mg/tab																																							
*Bisacodyl supp. 10mg/supp																																							
*Fleet enema 118ml/bot																																							
*Tears(artificial) 15ml/bot																																							
*Bacitracin Neomycin oint 30gm/tube																																							

* : STAT (立即使用)

表二：病患住院期間生化組各項檢驗數值

生化	單位	參考值	06/24	07/04	07/08	07/10	07/13	07/14	07/21	07/31
BUN	mg/dL	6-21				26	14			
Cr	mg/dL	M:0.64~1.27 F:0.44~1.03	1.1			1.3	1.0			
Ca	mg/dL	7.9-9.9	8.6			7.3	7.1			
Na	meq/L	134-148	141.0			131.0	127.7		131.5	
K	meq/L	3.0-4.8	3.58			2.68	3.10		4.53	
MG	meq/L	1.3-2.1	2.06							
AST	U/L	0-34					164		168	209
ALT	U/L	0-36	27			65	138		235	231
ALP	U/L	40~140 (>65Y)								103
T.BILI	mg/dL	0-1.3							0.8	1.9
GLU-(AC)	mg/dL	70-105	114				86			
CRP	mg/L	< 5					8.08			
PROLACTIN	ng/mL	F:2.8-29.2 M:2.1-17.1	200.060							
FREE-T4	ng/dL	0.89-1.76	1.50							
T3	ng/mL	0.6-1.81	1.02							
TSH	uIU/mL	0.35 - 5.50	6.050							
VALPROIC ACID	ug/mL	E50-100 TOXIC>100				127.00				
Porphobilinogen	mg/d	0-2			0.13				131.8	
δ -ALA	mg/d	1.3-7.0							94.9	

表三：病患住院期間血液組各項檢驗數值

血液	單位	參考值	06/24	7/10	7/12	7/13	7/31
WBC	1000/cmm	M3.9-10.6 F3.5-11	6.2	12.2		8.4	
RBC	milon/cmm	M4.5-5.9 F4.0-5.2	5.19	5.43		5.26	
HGB	g/dL	M13.5-17.5 F12-16	14.0	14.8		14.4	
HCT	%	M41-53 F36-46	42.4	43.5		41.4	
MCV	umm	80-100	81.7	80.1		78.7	
MCH	pg/Cell	26-34	27.0	27.3		27.4	
MCHC	g/dL	31-37	33.0	34.0		34.8	
RDW	%	11.5-14.5	13.0	12.8		12.4	
PLATELET	1000/cmm	150-400	289	78		169	
SEGMENT	%	55-71	47.2			70	
LYMPHOCYTE	%	20-56	41.3			17	
MONOCYTE	%	0-12	9.8			13	
EOSINOPHIL	%	0-5	1.4				
BASOPHIL	%	0-1	0.3				
PT	sec			11.0		12.5	
Nor.plasma mean	sec			11.0		11.0	
INR				1.00		1.13	
APTT	sec			23.0			
Nor.plasma mean	sec			30.1			
BT (IVY)	min	2-9			11.5		

表四：病患住院期間鏡檢組各項檢驗數值

尿液	單位	參考值	2006/07/11	7/21
COLOR		YELLOW	BROWN	YELLOW
TURBIDITY		CLEAR	TURBID	TURBID
SP.GRAVITY		1.005-1.030	1.025	1.020
PH		4.5 - 8.0	6.5	6.5
LEUKOCYTE		NEGATIVE	1+	TRACE
NITRITE		NEGATIVE	NEGATIVE	NEGATIVE
PROTEIN	mg/dL	NEGATIVE	75	25
GLUCOSE	g/dL	NEGATIVE	NEGATIVE	0.300
KETONE		NEGATIVE	2+	TRACE
UBG	EU/dL	0.1 - 1.0	0.1	8
BILIRUBIN		NEGATIVE	NEGATIVE	1+
BLOOD		NEGATIVE	TRACE	TRACE
RBC	HPF	0-2	8-10	0-2
WBC	HPF	0-5	8-10	1-3
SQUAMUS	CELL/HPF	0-5	8-10	0-2
BACTERIA	HPF	NEGATIVE	1+	
MUCUS	HPF		+	

表五 紫質症病人(急性間歇性紫質症、遺傳性糞紫質症、異位型紫質症)的不安全用藥

Unsafe Drugs in Porphyria (acute intermittent porphyria(AIP), hereditary coproporphyrin(HCP) and variegate porphyria(VP))

Documented Porphyrinogenic	Probably Porphyrinogenic	Possibly Porphyrinogenic
Carbamazepine	Altretamine	Lidocaine
		Aceclofenac
		Gramicidin
		Phenylpropanolamine + cinnarizine
Carisoprodol	Aminophylline	Lopinavir
		Acitretin
		Guaifenesin
		Pizotifen
Chloramphenicol	Amiodarone	Lutropin alfa
		Acrivastine
		Hydrocortisone
		Polidocanol
Clindamycin	Amitriptyline	Lymecycline
		Alfuzosin
		Hydroxycarbamide
		Polyestradiol phosphate
Dextropropoxyphene	Amlodipine	Meclozine
		Anastrozole
		Hydroxychloroquine
		Potassium canrenoate
Dihydrallazine	Amprenavir	Medroxyprogesterone + estrogen
		Auranofin
		Ibutilide
		Pravastatin
Dihydroergotamine	Aprepitant	Metoclopramide
		Azelastine
		Imatinib
		Prednisolone
Drospirenone + estrogen	Atorvastatin	Metronidazole
		Benzatropine
		Indomethacin
		Prilocaine
Dydrogesterone	Azathioprine	Metyrapone
		Benzylamine
		Ketobemidone + DDBA
		Proguanil
Etonogestrel	Bosentan	Moxonidine
		Betaxolol
		Ketorolac
		Propafenone
Fosphenytoin sodium	Bromocriptine	Nandrolone
		Bicalutamide
		Lamotrigine
		Pseudoephedrine + dexbrompheniramine
Hydralazine	Buspirone	Nefazodone
		Biperiden
		Letrozole
		Quillaia extract
Hydroxyzine	Busulfan	Nelfinavir
		Bupropion
		Levodopa + benserazide
		Quinagolide
Indinavir	Butylscopolamine	Nevirapine
		Carvedilol
		Levonorgestrel intrauterine
Ketamine	Cabergoline	Nifedipine
		Chlorambucil
		Levosimendan
		Quinupristin + dalfopristin
Ketoconazole	Ceftriaxone + lidocaine	Nimodipine
		Chlorcyclizine + guaifenesin
		Linezolid
		ReBoxetine
Lidocaine	Cerivastatin	Nitrazepam
		Chloroquine
		Lofepamine
		Repaglinide

Unsafe Drugs in Porphyria (acute intermittent porphyria(AIP), hereditary coproporphyria(HCP) and variegate porphyria(VP))

Documented Porphyrinogenic	Probably Porphyrinogenic		Possibly Porphyrinogenic		
Lynestrenol	Cetirizine	Norethisterone	Chlorprothixene	Lomustine	Rizatriptan
Lynestrenol + estrogen	Cholinetheophyllinate	Nortriptyline	Chlorzoxazone	Malathion	Rofecoxib
Mecillinam	Clarithromycin	Oxcarbazepine	Chorionic gonadotrophin	Maprotiline	Ropinirole
Medroxyprogesterone	Clemastine	Oxytetracycline	Ciclosporin	Mebendazole	Ropivacaine
Megestrol	Clonidine	Paclitaxel	Cisapride	Mefloquine	Roxithromycin
Methylergometrine	Cyclizine	Paroxetine	Citalopram	Melperone	Sertraline
Methyldopa	Cyproterone	Phenazone + caffeine	Clomethiazole	Melphalan	Sevoflurane
Mifepristone	Danazol	Pioglitazone	Clomiphene	Mepenzolate	Sibutramine
Nicotinic acid/ meclozine/hydroxyzine	Delavirdine	Probenecid	Clomipramine	Mepivacaine	Sildenafil
Nitrofurantoin	Desogestrel + estrogen	Progesterone, vaginal gel	Clopidogrel	Mercaptopurine	Sirolimus
Norethisterone	Diazepam	Quinidine	Clotrimazole	Methadone	Sodium aurothiomalate
Norgestimate + estrogen	Dienogest + estrogen	Rabeprazole	Cortisone	Methylprednisolone	Sodium oleate + chlorocymol
Orphenadrine	Diclofenac	Raloxiphen	Cyclandelate	Metixene	Stavudine
Phenobarbital	Diltiazem	Rifabutin	Metolazone	Cyclophosphamide	Sulindac
Phenytoin	Diphenhydramine	Riluzole	Cyproheptadine	Metronidazole	Sumatriptan
Pivampicillin	Disopyramide	Risperidone	Dacarbazine	Mexiletine	Tacrolimus
Pivmecillinam	Disulfiram	Rosiglitazone	Daunorubicin	Mianserin	Tadalafil
Primidone	Drospirenone + estrogen	Saquinavir	Desogestrel	Midazolam	Tegafur + uracil
Rifampicin	Dydrogesterone	Selegiline	Dichlorobenzyl alcohol	Minoxidil	Telmisartan
Ritonavir	Ergoloid mesylate	Simvastatin	Dithranol	Mirtazapine	Thioridazine
Spirolactone	Erythromycin	Sulfasalazine	Docetaxel	Mitomycin	Thioguanine
Sulfadiazine + trimethoprim	Estramustine	Telithromycin	Donepezil	Mitoxantrone	Tolphenamic acid
Tamoxifen	Ethosuximide	Terbinafine	Doxycycline	Moclobemide	Tolterodine
Testosterone, inj.	Etoposide	Terfenadine	Ebastine	Montelukast	Torsemide
Thiopental	Exemestane	Testosterone, transdermal patch	Econazole	Morphine + scopolamine	Triamcinolone
Trimethoprim	Felbamate	Tetracycline	Efavirenz	Multivitamins	Trihexyphenidyl
Valproic acid	Felodipine	Theophylline	Escitalopram	Mupirocin	Trimipramine
	Fluconazole	Thiamazole	Esomeprazole	Nabumetone	Valerian
	Flunitrazepam	Tibolone	Estradiol/tablets	Nafarelin	Venlafaxine
	Fluvastatin	Ticlopidine	Estriol/tablets	Naltrexone	Vinblastine
	Glibenclamide	Tinidazole	Estrio/vainal crème, tablet	Nateglinide	Vincristine
	Halothane	Thiotepa	Ifosfamide	Nilutamide	Vindesine
	Hyoscyamine	Topiramate	Estrogen, conjug.	Noscapine	Vinorelbine
	Imipramine	Topotecan	Finasteride	Omeprazole	Xylometazoline
	Irinotecan	Toremifene	Flecainide	Oxybutynin	Zaleplon
	Iso niazid	Tramadol	Flucloxacillin	Oxycodone	Ziprasidone
	Isradipine	Trimegestone + estrogen	Fluoxetine	Pantoprazole	Zolmitriptan
	Itraconazole	Verapamil	Flupentixol	Papaverine	Zolpidem
	Lamivudine +zidovudine	Voriconazole	Flutamide	Parecoxib	Zuclopenthixol
	Lansoprazole	Zidovudine/AZT	Fluvoxamine	Pentifylline	
	Lercanidipine		Follitropin alfa and beta	Pentoxifyverine	
	Levonorgestrel		Galantamine		
			Glimepiride		
			Glipizide		
			Gonadorelin		