



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：林芳郁 出版：臺北榮民總醫院藥劑部 中華民國82年3月創刊

副發行人：陳天雄 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

101年4月
第22卷第4期

主編：周月卿 網址：www.vghtpe.gov.tw/~pharm e址：d-pharm@vghtpe.gov.tw
編輯：何沁沁、張豫立、鄭淑妃、蔡涵怡、王苾如

國內郵資已付
北投郵局
許可證
北台字第2395號
新聞紙類
新聞局出版業
登記證局版台誌
第10352號

版權所有
翻印必究

藥品新知

Drug Update

緩解腸躁症腹痛之新機轉藥 Otilonium (Catilon®)

溫雅如

正常生理情況下，腸道平滑肌以協調的韻律進行蠕動，在消化過程中協助將食物從胃推進到小腸、大腸，下達直腸。功能性腸病患者由於平滑肌收縮不規律導致腹脹、腹鳴、腹瀉、便秘，甚至引發腸道痙攣導致腹部疼痛等症狀。腸躁症（irritable bowel syndrome, IBS）為功能性腸病中最常見的問題，盛行率約10%-20%，女性罹病率約為男性的2-4倍，主要症狀為反覆性腹痛或腹部不適，合併排便習慣改變，嚴重影響患者生活品質。

針對腸躁症之腹痛症狀，常用藥物包括消化道平滑肌鬆弛劑、三環抗憂鬱劑（tricyclic antidepressants）、選擇性血清素回收抑制劑（selective serotonin reuptake inhibitors）等。其中，消化道平滑肌鬆弛劑包括：(1) 抗痙攣劑（antispasmodic agents），藉由阻斷鈣離子或鈉離子通道而抑制腸道平滑肌收縮，如pinaverium（Delibs®）阻斷鈣離子通道、mebeverine（Duspatalin®）阻斷鈉離子通道；(2) 抗膽鹼劑（anticholinergic agents），因其特性使腸道平滑肌放鬆，如hyoscine（Buscopan®）、timepidium（Sesden®）等。

Otilonium（Catilon®，腸必寧）為新型態之消化道平滑肌鬆弛劑，除同時具抗痙攣及抗膽鹼作用外，亦具有直接止痛作用，2008年於

台灣核准上市，適應症為腸躁症腹痛症狀之緩解。Otilonium之多重作用機轉如下：(1)選擇性阻斷膜上鈣離子通道、(2)競爭性拮抗muscarinic M₂接受體、(3)競爭性拮抗 tachykinin NK₂接受體，抑制神經傳導物質neurokinin A造成之腸道收縮。此外，亦可直接作用在週邊神經系統，競爭性拮抗感覺神經上的tachykinin NK₂接受體，阻斷週邊神經對臟器痛覺之傳導，具直接止痛作用。

1998年Battaglia等人針對325名腸躁症患者，進行為期15週的隨機、雙盲對照試驗，結果顯示otilonium 40 mg tid與安慰劑組相比可顯著降低腹痛發作次數(55.3% vs. 39.9%；P<0.01)及腹脹嚴重度(42.0% vs. 30.2%；P<0.05)，研究者對otilonium的整體療效滿意度亦較高（65.2% vs. 49.6%；P<0.01）。2002年Glende等人進行前述試驗結果之延伸性分析，結果亦顯示otilonium可有效改善腸躁症患者主要療效指標，包括疼痛強度、疼痛發生頻率、腹脹、腹瀉或便秘嚴重度、排便次數等。

Otilonium之成人常用劑量為40 mg bid-tid，每日最大劑量為240 mg。其四級鉍結構特性使口服全身性吸收小於3%，因此絕大部份藥物可停留在胃腸道中發揮局部作用，具有高度

之器官選擇性。而結構中的長脂肪鏈則可幫助加強與平滑肌細胞膜的結合，延長其作用時間達12小時。口服後97.1%以原型由糞便排出體外，0.71%自尿液排除，不經肝腎代謝，因此肝腎功能不良者不需調降劑量。

Otilonium可能副作用包括噁心、嘔吐、頭暈和頭痛等，因其口服吸收極低，較無一般抗膽鹼藥品所造成的全身性副作用，如口乾、心跳過快、呼吸困難等。但1997年Sutton等學者的研究指出，相較於安慰劑，給予單次高劑量之otilonium 120 mg，明顯延長健康受試者腸道通過時間（平均4.1小時），而單次投予低於120 mg之劑量則無顯著差異。因此，過量使用otilonium可能有導致便秘的風險，若需使用於便秘型腸躁症患者時應謹慎評估使用劑量及留意臨床症狀變化。

目前用於治療腸躁症之消化道平滑肌鬆弛劑中，具抗膽鹼作用藥品易產生全身性副作

用，而otilonium因全身性吸收極低，常用劑量下不會引發atropine-like副作用。此外，與其他抗痙攣劑相比，otilonium具有其他藥物所沒有的直接止痛作用，為抗膽鹼禁忌症患者及以反覆性腹痛為主要症狀之腸躁症患者帶來新的治療選擇。臨床醫師在選擇腸躁症用藥時，應多方考慮患者臨床症狀表現、嚴重度、是否具有抗膽鹼藥物之禁忌症如青光眼、排尿困難等，並結合病患生活型態、藥物經濟學，做出符合病情需求及經濟考量之選擇。

參考資料

1. Santicoli P, Zagorodnyuk V, Renzetti AR, et al. Antimuscarinic, calcium channel blocker and tachykinin NK2 receptor antagonist actions of otilonium bromide in the circular muscle of guinea-pig colon. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1999;359:420-7.
2. Battaglia G, Morselli-Labate AM, Camarri E, et al. Otilonium bromide in irritable bowel syndrome: a double-blind, placebo-controlled, 15-week study. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1003-10.

藥物不良反應

Adverse Drug Reaction

疑似Spironolactone引起DRESS

李珮甄

案例：L先生，85歲，有攝護腺肥大、高血壓等病史，因肺炎住院，高燒達38°C，入院血液檢查發現嗜伊紅性白血球百分比高達25.3%（參考值 1-3%），且併有剝落性皮膚炎，在排除寄生蟲感染、血液及腫瘤等相關問題後，懷疑是外院處方的spironolactone（Spirotone®）引起之嗜伊紅血症及全身症狀之藥品反應（drug reaction with eosinophilia and systemic symptom, DRESS）。為避免症狀持續惡化，醫師停用可疑藥品並開立口服抗組胺胺藥品clarityne（Genadine®）10 mg

qd、levocetirizine（Xyzal®）5 mg hs 及外用類固醇藥膏diflucortolone（Nerisone®）。經兩週療程，皮膚症狀漸趨好轉，嗜伊紅性白血球百分比亦恢復正常。本例之Naranjo scale為4分，屬稍有可能之spironolactone不良反應案例。

討論：1996年Bocquet等人定義DRESS為一種嚴重的藥品不良反應，特指具有廣泛性皮疹，合併有發燒、血液檢查異常、內臟器官損傷等現象，並在使用可疑藥品2-6週之後才發生的過敏反應，預估每1,000~10,000次給藥可能發生一次，致

死率為10%。DRESS可能的致病機轉包括：體內去毒化（detoxification）缺陷導致活性代謝物蓄積而引發免疫反應、藥品乙醯化代謝速度過慢以及藥品活化體內疱疹病毒〔包括Epstein-Barr病毒（EBV）、第六型人類疱疹病毒（human herpesvirus 6, HHV-6）〕誘發抗病毒CD 8+ 免疫反應等。DRESS與史蒂文生氏-強生症候群（Stevens-Johnson syndrome, SJS）及毒性表皮壞死溶解症（toxic epidermal necrolysis, TEN）皆屬罕見且嚴重藥品皮膚不良反應，但臨床表徵與侵犯程度略有不同。近年來，法國Descamps與日本Tohyama等人的研究團隊一致認為人類疱疹病毒的活化，在DRESS發病前或病程中扮演重要角色。相關理論指出，潛伏在人體內多年的疱疹病毒一旦被活化，會引發體內強烈的免疫反應，從而導致DRESS的發生；又因HHV-6或EBV、HHV-7及巨細胞病毒（cytomegalovirus, CMV）等多種人類疱疹病毒依序被活化，使得DRESS之臨床症狀趨於多樣化，極易與其他疾病混淆，且相關症狀並非在服藥後立刻發生（有別於一般藥品不良反應多在1-3週內發生），故診斷上頗為困難。

以歐盟（包含德、法、意、荷等）為主組織的國際性嚴重藥物疹登錄與資料收集中心於2007年制訂「藥品嚴重皮膚不良反應登錄評分系統（RegiSCAR scoring system）」，其所建議的DRESS診斷要件包括：曾使用可疑藥品、急性皮疹、發燒超過38°C、內臟器官至少一處受損（如肝指數異常、肝腫大、腎炎、肺炎及心肌炎等）、至少兩處淋巴結腫大、血液檢查異常（出現嗜伊紅性白血球增加、淋巴球異常、血小板減少等症狀之一）等，符合三項要件即可確診。2011年Cacoub等人運用此評分系統，以1997年1月至2009年5月間登載於PubMed或Medline資料庫的DRESS案例為對象，進行回溯性分析。結果顯示發生DRESS者男性佔53%、女性佔47%，平均在服用可疑藥品3.9 ± 2.3週發病。在44個可疑藥品中，發生

率前六名依序為carbamazepine、allopurinol、sulfasalazine、phenobarbital、lamotrigine及nevirapine等藥品。在這些DRESS的病人之中，97%的病人出現急性皮疹、88%的病人內臟器官受損（特別是肝臟）、66%的病人嗜伊紅性白血球增加、64%的病人高燒、80%的病人HHV-6試驗呈陽性反應，DRESS症狀平均需 6.4 ± 9.4 週方可回復，172個案例中有9人（5%）死亡。

Spirolactone 為保鉀型利尿劑，引發DRESS的機率很低，首例為Ghislain於2004年報告的58歲女性，在使用spironolactone一個月後出現發燒、剝落性皮膚炎、神經性厭食症、臉部及雙手水腫、嗜伊紅性白血球百分比增加（42%）、肝腎衰竭及代謝性酸中毒等現象，症狀發生後立即停用所有藥物，並於臨床症狀緩解（約一個月）後進行皮膚過敏測試，結果發現僅spironolactone呈陽性反應，對照10位健康受試者之陰性反應，確認此藥為DRESS之肇因。本病人之DRESS嚴重程度不若Ghislain報告之案例，經過停藥與給予支持療法後，皮膚症狀明顯好轉，嗜伊紅性白血球百分比亦恢復正常，雖不能完全排除嗜伊紅性白血球之增加與個體免疫或感染之相關性，但病程大致與文獻描述相符。

臨床上一旦懷疑是藥品引起的DRESS，需立刻停用可疑藥品並採取支持療法，如投與解熱劑或外用類固醇緩解皮膚過敏症狀等。發生剝落性皮膚炎的病人宜比照燒傷病人處置，如校正電解質、給予高熱量飲食並預防敗血症等。治療期間應密切監測病人反應並及時採取適當處置，以減輕此一嚴重不良反應所帶來之傷害。

參考資料：

1. Cacoub P, Musette P, Descamps V, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011;124:588-97.
2. Ghislain PD, Bodarwe AD, Vanderdonck O, et al. Drug-induced eosinophilia and multisystemic failure with positive patch-test reaction to spironolactone: DRESS syndrome. *Acta Derm Venereol* 2004;84:65-8.

用藥新警訊

Medication Watch

2012年2月藥物安全警訊

翁如潔、張豫立、周月卿

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
02.08	FDA發佈使用氫離子幫浦抑制劑(proton pump inhibitors, PPIs)類藥品會增加病患發生「困難梭狀芽孢桿菌引起之下痢」(<i>Clostridium difficile</i> - associated diarrhea, CDAD) 的風險，並將此風險列入仿單中。	PPIs為消化性潰瘍及胃食道逆流常用藥，臨床研究顯示使用PPIs有較高的風險發生CDAD，但其關連性尚未完全證實。使用PPIs的病患若有持續水瀉、腹痛及發燒等症狀，應立即就醫，醫療人員應將CDAD納入可能診斷。
02.09	FDA發佈治療慢性C型肝炎藥品boceprevir (Victrelis®)與治療愛滋病毒藥品併用會降低上述藥物的血中濃度及治療效果，故不建議併用。病患若同時使用boceprevir及治療愛滋病毒藥品應密切監測C型肝炎治療成效並監測HCV(hepatitis Cvirus)、HIV病毒量是否反彈上升。病患不宜自行停止這兩類藥物的治療。	FDA核准boceprevir (HCV protease inhibitor)與peginterferon alfa及ribavirin併用以治療慢性C型肝炎。因ritonavir (HIV protease inhibitor)會增強其他HIV protease inhibitors (atazanavir、darunavir、lopinavir)的療效，治療愛滋病毒療程常見ritonavir併用一種其他HIV protease inhibitors。研究顯示boceprevir會使併用之HIV protease inhibitors藥物血中濃度顯著下降；愛滋病毒療程亦會使boceprevir血中濃度降低，故不建議併用。Boceprevir在台灣尚未核准上市。
02.28	FDA核准statins類藥物之仿單更新，包括：1. 刪除需定期監測肝功能之標示。2. 新增可能產生可逆性認知方面的副作用。3. 新增升高血糖及HbA1c的風險。另外，為避免增加肌肉損傷的風險，lovastatin仿單更新不可併用藥品及使用劑量上限。	由於現有證據顯示statins類藥物產生肝臟不可逆損傷的發生率極微，且定期監測肝功能無法有效偵測並預防肝臟損傷，故FDA刪除仿單上需定期監測肝功能之標示，但使用statins類藥物前建議測量肝功能指數作為日後評估之參考，若發現異常疲勞、食慾喪失、上腹痛、深色尿、高膽紅素血症或黃疸等肝功能異常之臨床表徵，則應立即停藥。認知方面的副作用包括記憶喪失、健忘、認知混亂、思考無法集中等，停藥後幾週內可恢復。Lovastatin經CYP3A4代謝，與CYP3A4抑制劑併用會使該藥濃度上升，易產生橫紋肌溶解症；更新後仿單新增posaconazole、boceprevir、telaprevir、cyclosporine、gemfibrozil為不可併用藥品；與diltiazem或verapamil併用時，更新其使用劑量上限為每日20 mg。本院未進用lovastatin。