財 團 法 人 基 督 復 臨 安 息 日 會
TAIWAN ADVENTIST HOSPITAL
臺 安 藥 訊
VOL.4 ,NO.02 89 年 04 月 05 日 雙月刊

發行人：院長 蘇主惠 編輯：臺安醫院藥劑科臨床藥學組

本期摘要

一、藥物治療新知
禿頭的治療
二、專題
ACEI 引起的咳嗽與治療
三、ADR 工作小組報告
四、藥品異動
五、藥物諮詢 Q&A

壹、藥物治療新知

禿頭的治療

羅蔓玲 藥師

(Treatment in hair loss)

一、緒論

頭髮的損失是一般人煩惱的症狀，目前 Finasteride 和 Minoxidil 是我們公認可以促進頭髮生長的藥，這兩種藥影響頭髮的生長週期，並增加頭髮的長度、直徑和保持已存在的頭髮。這兩種藥的作用機制並不相同，以下就是要討論雄性禿髮（androgenetic alopecia）和簇狀禿髮（alopecia areata），它是一種可逆的生長週期。

二、頭髮的生長週期

頭髮的成長分為三個階段：生長期（anagen）2~6 年，衰退期（catagen）2~3 週，休止期（telogen）2~3 個月。整個活動成長週期的調節是藉著 complex messages 在上皮細胞和真皮之間，過程尚不清楚。一般人有 90~95% 的毛囊在成長期，<1% 的毛囊處於衰退期，5~10% 是休止期，進入最後的休止期後，頭髮就會脫落離開，進入下一個週期。每天將近有 100 根頭髮進入休止期並脫離，同時亦有近這些數目的毛囊進入成長期。成長期的長短決定了頭髮的長度、毛球（hair bulb）的大小決定頭髮的直徑。一個人的頭皮上有近十萬個毛囊，毛囊的多少會影響頭髮的茂密與否，其它部位的毛囊只長出柔毛，這種毛短、細小、低色素，覆蓋在全身，毛囊可以變大變小，也可以影響成長期的過程、頭髮細胞間質的體積。男性荷爾蒙是個調節頭髮生長的一個重要因子，青春期時，荷爾蒙可以增加鬍子、胸毛、四肢的毛，減少兩顳區域毛囊的大小。

三、雄性禿髮

雄性禿來自遺傳，這和男性型禿頭（male-pattern hair loss）、一般禿頭或者女性型禿頭的由來類似。頭髮從 12~40 歲開始變少，有近一半的人表示在 50 歲之前即開始。在頭皮敏感的毛囊，dihydrotesterone 結合在 androgen receptor 上，hormone-receptor complex 活化相關的基因將大型 terminal 的毛囊逐漸轉變成小型化。一個連續的頭髮週期，歷經短的生長期，毛囊變小，長出較短的頭髮覆蓋在頭皮。

這些各種長度、粗細的小型化頭髮可檢驗出有男性荷爾蒙，同時決定每單位面積的毛囊數目。Dihydrotestosterone 由周圍 testosterone 藉由 5α-reductase 轉換而來，5α-reductase 有 type I和 type II 兩種型，這兩種 和其它的 共同調節皮膚上特異的 steroid 的改變（transformations），在有雄性禿症狀的年輕男女身上有較高的 5α-reductase，較多的 androgen receptors 和較低的 cytochrome P-450 aromatase 可使 testosterone→estradiol，它在頭皮前面的區域多於後頭蓋骨區。在各種雄性禿臨床範例，從頭皮不同的區域不論男女測出不同量的 5α-reductase 和 aromatase，androgen receptors 的數目差異。

Ⅰ、治療—男性

在男人，雄性禿頭的範圍從兩側顳骨處凹入，前額的頭髮變稀少，再及頭頂禿直至全禿並失去所有的頭髮。有部分的例子是頭髮慢慢擴散變稀少至整個頭皮。治療的目標是增加頭皮的覆蓋程度和減緩頭髮變稀少。在美國，口服 finasteride 1mg/day 和局部外用 5% 或 2% 的 minoxidil 是目前對雄性禿髮的人有助長頭髮生長的效果，這兩種都可以增加頭皮的覆蓋程度和減緩稀少的現象，延長頭髮的存在，但是沒有一種藥能使頭髮回復原狀。一個好的志願者有很多小型化的頭髮並且頭髮稀少，如果稀少的區域小，那受試者的反應可能會延遲，沒有一種藥對全禿者或兩顳凹入處已無頭髮者有實質的利益。一般來說，治療 6~12 個月可以改善覆蓋的程度，持續使用是必需的，如果停止服用，頭髮的密度就會回復從前未治療時一樣。

(一)、Finasteride

Finasteride 是競爭性地抑制 5α-reductase，它可抑制 testosterone 轉變成 dihydrotestosterone，合理地使用 finasteride 來治療男性頭髮損失的理論基礎是建立在先天性缺乏 type II 5α-reductase 的人沒有雄性禿，以及禿頭男性的毛囊中 5α-reductase 活性增加、dihydrotestosterone level 太高。Finasteride 可快速地降低血清中及頭皮中 dihydrotestosterone 的濃度約 60% 。

在一個雙盲試驗中，1879 個年齡在 18~41 歲，中至重度頭髮稀少但並非全禿的志願者，每天口服 1mg finasteride 或安慰劑一年，1553 人主要在頂禿，326 人是前額禿。和安慰劑相比，從照片上可以看出在頭頂和前額的地方，finasteride 有意義地增加頭髮的數量和頭皮覆蓋率。第一年後第二年起，有部分使用 finasteride 的人改用安慰劑，而第一年使用安慰劑的人也有一部分的人改用 finasteride。結果發現：持續使用 finasteride 的能使頭髮數量維持穩定，並增加頭髮，但第一年使用 finasteride 第二年改用安慰劑的人則頭髮數量減少，而從安慰劑改用 finasteride 的人，頭髮數量有增加。這樣的結果確立了使用 finasteride 可以有效地增長、增加直徑和髮色。經過兩年治療研究結果顯示：2/3 的人有明顯地改善，1/3 的人維持原狀，只有約 1% 的人比以前更少，持續治療超過兩年，頭髮覆蓋的程度在臨床上有意義地增加，但無法得知毛囊會增大多少，也無法知道多少劑量、要服用多久才能達到最好的效果。

1997 年 11 月 FDA 核准使用 1mg finasteride 治療男性雄性禿頭，只需一天一次 1mg，可和食物並用，對腎功能不全的病人不必做劑量調整，但此藥從肝臟代謝，肝功能不良的病人就必需小心使用。年齡超過 60 歲的男人使用 finasteride 的效果並不顯著，因其體內的 type II 5α-reductase 的活性濃度不如年輕人高，因此很少有報告表示用 5mg 的 Finasteride 來治療 60~70 歲有雄性禿的男人會有良好的效果，而用 5mg 來治療良性前列腺肥大症。

每天服用 1mg 的耐受性良好、安全。在 1879 名男性中出現了比安慰劑組多而可逆性的副作用：性慾降低（finasteride，placebo=1.8，1.3），勃起功能不良（1.3，0.7），射精障礙（1.2，0.7），這些性功能障礙的副作用在停藥後幾天或幾週內即可復原。在 18~41 歲的男性服用 finasteride 1mg/day，血清中 PSA（prostate-specific antigen）

濃度會降低 0.2ng/ml，在臨床上沒有很重要的意義，但是對於有 BPH 的老年人，不論使用 1mg 或 5mg 都會降低 PSA 50% ，所以有服用 finasteride 的老年人其 PSA 的結果值比沒有服用的低 50% 。

(二)、Minoxidil

Minoxidil 對於各種禿頭都有助長的功效，當然包括雄性禿髮、先天性無毛症，和生長期遲緩症。它可延長生長期和增大毛囊。Minoxidil 原本是要開發成降血壓的藥，它的機制已為世人所知（K-channel opener，血管擴張劑），但刺激頭髮成長的機轉卻仍未了解，只知 minoxidil 可刺激已殘存的毛囊。

1988 年 FDA 允許 2% minoxidil 局部使用後做了一項實驗，2249 位 18 至 50 歲的男性進行為期 12 個月的雙盲試驗。他們都在頭頂部有中至重度頭髮稀少症狀，用 minoxidil 治療出現有意義的數量增加，組織學者認為 minoxidil 增加頭髮的直徑。5% 的 minoxidil 在 1997 年通過使用。這次實驗有 393 位中至重度頂禿的人，頭髮數量大於 45% 的人中有 157 人使用 5% ，158 人使用 2% ，78 人使用安慰劑，另有第四組人完全不接受治療，使用 96 週後停藥，再追蹤 24 週，結果不論使用 5% 或 2% 的頭髮都有增加（$p<0.05$），使用安慰劑或完全沒有治療的人則每年損失約 6% 的頭髮。5% 的效果當然比 2% 的優越，有用 minoxidil 的比沒有用的人髮量多 30% 或更多，但停用後會比沒有使用的人更快速地減少髮量。

使用 minoxidil 開始時會幫助長出小型化的頭髮，這些頭髮有較短的生長週期，掉落比較快速，這說明了為何在治療 10~12 週後會有一段時間落髮增加，因此使用 minoxidil 的人會想併用 finasteride 以防止停藥後更快速地掉頭髮。目前還沒有研究報告顯示人類併用兩種藥物的效果如何，但實驗在短尾猿身上發現：並用效果比任一種藥單一使用的好。Minoxidil 的副作用主要發生在皮膚上，由於刺激頭皮而引起乾、癢、剝落、紅腫的症狀，超過 7% 的人使用 2% minoxidil 會出現這樣的副作用，使用 5% 的比例則更高，可能是含有高量的 propylene glycol，不論是 minoxidil 或賦形劑都會造成過敏，包括皮膚炎、光敏性皮膚炎，多毛症也是另一個副作用，只是常見於女性，而較少發現在男性身上。不論使用 5% 或 2% ，對於心收縮期、心舒張期、心搏速率、血壓影響微乎其微。以 5% 來說，平均血清中的濃度只有 1.2 ng/ml，只要低於 20 ng/ml，對於血壓和心跳影響就很小。

Ⅱ、治療—女性

雄性禿也會發生在女性，只是女性可以用頭髮掩飾，當前額有禿髮時，女人會保留邊緣的頭髮（留海）。女性禿頭進行得比男性慢，因為 5α-reductase 的濃度不同、cytochrome P-450 aromatase 和 androgen receptors 在頭皮上的數目不同。有雄性禿的女人仍會有正常的月經，懷孕，和內分泌功能包括血清中正常的 androgen level。雄性禿女性的頭髮比男人更易損壞，這和女人常用髮膠、吹整頭髮沒有關連。

(一)、Minoxidil

局部使用 minoxidil 是雄性禿頭的女性唯一有效的治療用藥。1991 年 550 位 18 至 45 歲女性進行 32 週的雙盲實驗，minoxidil 確實比安慰劑組來得改善（42.5，1.9 % ），此外使用 5% 32 週和 2% 48 週共 493 人中發現：5% 並未比 2% 來得有效。Minoxidil 是兩天使用一次，它有個缺點是頭髮必需事先洗過，並完全乾燥後才使用。至於副作用男女皆同，特別是女性有 3~5% 的人有多毛現象，使用 2% 更甚於 5% ，它會長在眉毛、臉頰、上唇之上、下巴部位。毛要縮小或消失要一年以後或停藥後一到六個月。使用化粧品染髮液可達一定的效果，頭髮移植就顯得沒有必要。使用後會有局部血管擴張現象，並注意不要經由手塗抹至臉頰或其它部位。

(二)、Finasteride

Finasteride 禁用於婦女及孕婦，因為 5α-reductase inhibitor 會造成男嬰外生殖器女性化，而且實驗 136 個停經後婦女使用一年 1mg/day finasteride 和安慰劑比較發現，無臨床上顯著的差異。

(三)、Estrogen

Estrogen 使頭髮成長的角色尚不清楚，不論口服或局部使用都曾用在雄性禿的婦女身上，但至今都尚無研究報告，自從發現 minoxidil 比 estrogen 有效時，根據作者經驗所知，已無用此藥來治療雄性禿的案例。有雄性禿的婦女使用口服避孕藥或口服 estrogen+progestin 時，需選擇低量 progestin 或無 androgenic 活性的藥物（例如：norgestimate，ethynodiol diacetate），並禁用含 testosterone 或 androgen 前驅物的藥（例如：dehydroepiandrosterone）。

(四)、Spironolactone

Spironolactone 是一個結合在 androgen receptor 弱的競爭性抑制劑，它會減少 testosterone 的合成，對於多毛症的治療也有效，但是對於女性雄性禿頭似乎只有一點點效果，目前也沒有實驗根據證明能有效地增加頭髮數量。

四、簇狀禿髮

一種自體免疫性疾病，在美國有 2% 的人有此疾病，不僅頭髮會損失，體毛也會掉落，簇狀禿會發生在任何一個年齡層、性別，特別是小孩和年輕人最會發生。症狀常會自然地減輕或再度發生，這些人平常都很健康，但因特異性反應、甲狀腺疾病，簇狀禿就常發生。因此建議有簇狀禿的小孩和懷疑有甲狀腺疾病家族史的人一樣，應該測量血清中的親甲狀腺素（thyrotropin）。把簇狀禿髮假設成一種自體免疫性疾病的理論是基於，活化圍繞在生長期髮根的 CD4 和 CD8 淋巴球和簇狀禿因子藉由 T 淋巴球作用在人工頭皮培養在嚴重免疫不全症的老鼠，都可造成簇狀禿。治療上，glucocorticoids、局部免疫性療法、anthralin 或 minoxidil 都只能刺激頭髮生長，無法防止落髮。治療必需持續至有頭髮長出或剩餘的頭髮能重新再生長。治療的選擇首重年齡，而不是頭髮損失多少，最好的治療效果是中度禿頭，百分之百全禿則毫無效果。

(一)、Glucocorticoids

直接從禿髮處注射 Glucocorticoids 是美國常用的方式。它也可以使用在眉毛、鬍子的區域，優先選擇用藥是 ledercort 10mg/ml，有人注入未稀釋過的在所有部位，然而多數用稀釋過的 2.5~8mg/ml，以每平方公分小於 0.1ml 的容量注射到中皮。通常四星期後可以看到有新的頭髮長出，主要副作用是皮膚萎縮，所以不要用在上皮及脂肪處，且每隔 4~6 週才可重覆施打在同一部位。一些中度症狀的病人也許沒有反應，可能是因為頭皮上 glucocorticoids receptor 與 glucocorticoids 的結合太弱，不過作者認為外用塗抹的 glucocorticoids 也許對小孩比較好，除非並用 minoxidil 或 anthralin，口服治療也許有效，但很少用在慢性症狀，因為副作用太大。

(二)、Minoxidil

各種濃度的 minoxidil 評估在頭髮損失超過 25% 的人，包括成人和小孩，結果發現：5% 的效果最為優越，它可刺激頭髮生長，但全禿的人無效，還可以用在眉毛及孩童身上和男人鬍子的區域，使用十二週後效果始現，最大的效果出現在使用一年後，持續使用是必需的，之後濃度要慢慢減輕。在失去 25~99% 頭髮的人在使用 5% minoxidil 後一年，有 40% 的人有頭髮再生的效果。

(三)、Anthralin

Anthralin 它是一個安全可用在兒童、成人有大片簇狀禿或全禿者的身上，2 至 3 個月即可看見頭髮長出， anthraline 也會造成刺激、紅、癢，因此通常在塗抹後 20~60 分鐘後就必需清除，當然有些人耐受性良好，隔天也不會有任何的不適感。

局部免疫性療法

局部免疫性療法是慢性簇狀禿較有效的方法之一，效果超過 50% 。損失 50~99 % 頭髮的人 40~60% 有頭髮長出，即使全禿的人也有 25% 的人有效果。副作用是癢、起泡、濕疹，報告較少的是著色過深或過淺，尋麻疹，多型性紅斑。

五、結論

總而言之，finasteride 對於雄性禿頭有高度的選擇性，而 minoxidil 是非特異性的，可用於男女性的雄性禿、簇狀禿等各型禿頭，且男女、大人、小孩都可使用。

Reference: Alastair J. J. Wood, "Treatment of Hair Loss", NEJM 1999; 341 (13):P964.

貳、專題

ACEI 引起的咳嗽與治療

陳俐君 藥師

前言

ACEI (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors)自第一個藥物 captopril 在 1980 年上市以來，至今已成功地使用在許多疾病的治療，像是：高血壓、鬱血性心衰竭、心肌梗塞與進行性的糖尿病腎病變等。一般而言，ACEI 臨床使用在各種群體的病人身上耐受性良好，較其他傳統藥物甚少出現電解質、脂肪、血醣、尿酸濃度異常的副作用。本身的藥物副作用如：味覺喪失、紅疹、白血球減少、血管性水腫、高血鉀與蛋白尿也很少出現，而最令人印象深刻的副作用，也是主要停藥的原因，就是這一類藥物都會引起乾咳。

發生的頻率

所有的 ACEI 都可能引起咳嗽的不良反應，臨床上出現的頻率遠高於各廠商提供的數據〔表 1〕，並且根據近期的統計其發生率可高達 15 到 39 %，亦高於早期的 1 到 2 %。至於其中那一個藥物有最低的發生率則沒有定論，雖然最常被提及的都是 captopril 或 enalapril，但恐怕這與此兩個藥物都是最早上市也是最常被處方的有關。

這種藥物引起的乾咳與年齡、是否抽煙或是否有過度反應性肺疾無關，但是女性發生率是男性的兩倍，可能的原因是女性發生咳嗽的閾值較低。以人種來看，黑種人和中國人較常發生。有心衰竭的病人比有高血壓的病人較容易也較早出現這個副作用。

機轉

有數個可能的機轉，最被接受的是抑制 ACE 這個酵素會阻止 bradykinin 的代謝，使這個強效的枝氣管收縮物質堆積在上呼吸道，因而引發咳嗽。Bradykinin 會作用在 J 受體，然後刺激無髓鞘的傳入神經纖維 C，這種感覺神經與咳嗽的反射動作有關。另一個經由 ACE 分解的物質 substance P 也涉及咳嗽的產生，因為它是傳入神經纖維 C 特有的神經傳導物，使用 ACEI 會加強 substance P 的作用。Bradykinin 與 substance P 可誘導 prostaglandin E 的合成，間接加強枝氣管收縮。另一個血管收縮物質 thromboxane A_2 也被懷疑與此種枝氣管收縮反應相關。

某些人天生體內的 ACE 濃度比較低，相對的 bradykinin、substance P 與 prostaglandin 濃度就較高，本來就較容易咳嗽。

藥物	廠商數據	文獻報告
Captopril (Capoten®)	0.5 ~ 2 %	0.5 ~ 37 %
Enalapril (Renitec®)	1.3 ~ 2.2 %	1 ~ 39 %
Lisinopril (Zestril®)	2.9 ~4.5 %	3 ~ 9 %

表 1. ACEI 引起咳嗽的頻率

特徵

ACEI 引起的咳嗽通常在喉嚨後方有搔癢的感覺，然後有持續或陣發性的乾咳。仰臥的姿勢常使情況更惡化，甚至病患咳到出現嘶嘎聲、嘔吐、壓力性尿失禁。但是，並不會影響肺功能、或是致使呼吸道阻塞或呼吸道過度反應。與藥物使用的劑量無關，咳嗽有可能在服用低劑量的 ACEI 時發生，僅有一個研究顯示減低劑量會有幫助。咳嗽的起始時間從藥物開始使用後 24 小時到 1 年不等，一個回顧性的研究指出咳嗽平均發生在用藥 14.5 週後，然後平均在第 24 週時才會診斷出藥物與副作用的關聯性。雖然這種副作用並非惡性疾病，但是它帶給使用人的困擾常使病患自行停藥，有部分研究比率高達 50 %。此一副作用最令人難以忍受的原因是影響了生活品質，比較 36 個服用 ACEI 發生咳嗽的人和 69 個使用但沒有發生此不良反應的人，發生咳嗽的病患對生活品質有較低的評分，並且感到更加地疲倦與沮喪。

但從另一個角度看來，要明確診斷出咳嗽是由藥物引起的在現實上有困難，大部分的個案都經過了一段時間排除許多症狀類似的疾病，如：呼吸道感染、阻塞性肺疾病、胃食道逆流等等，除此之外，若病人本身有氣喘、慢性支氣管炎、喉炎、左心室衰竭、肺癌、二尖瓣硬化、肺炎、肺栓塞、呼吸道感染、抽煙、肺結核時，都會有咳嗽的症狀。

所以病人很可能為了解決擾人的乾咳而看很多次醫生，使用很多的其他藥物，徒然浪費許多醫療資源。

處理

為了決定咳嗽是否為藥物引起，可能暫時將 ACEI 停用 4 天，若與藥物有關，大部分咳嗽症狀 1 到 7 天內自動緩解，但也有 2 週後才消失的。當再度用藥時(同一個或另一個 ACE)乾咳可能再次發生，286 個病人服用 ACEI 後，當中 50 個出現咳嗽，將他們短暫停藥後，分別依據第一次的用藥選擇另一種 ACEI (captopril 或 enalapril)，其中 47 個人再度發生乾咳，而當第三次重新給藥時(使用 lisinopril)，所有人都再次出現咳嗽的症狀，因此，改換不同的 ACEI 除了少數個案之外似乎沒有幫助。這種咳嗽可能在治療持續一段時間後漸漸減輕或自然消失，但結果如何完全不可預期。

當乾咳出現時通常必須先評估是否繼續使用 ACEI，若用於降血壓，則可以用其他類藥物替代，但是當適應症為心衰竭、心肌梗塞或是糖尿病性腎病變時，因為 ACEI 較其他藥品有許多優點，繼續使用會是較佳的決定。至於目前新上市的 angiotensin II 受體拮抗劑雖然廠商宣稱發生咳嗽的副作用非常少 (3.4 %)，但是現在主要適用於降血壓，其他方面的臨床效果不明顯。

藥物治療

幾個藥物有研究用於治療 ACEI 引起的乾咳，但是大多屬於案例報告，或是受試人數很少，部分藥物是一般的止咳劑，部分針對特定的病理機轉而使用。

(一) 止咳劑：給予 1 到 4 星期的止咳劑只有暫時的效果，一般認為，因為其止咳的機轉並非全部都與 ACEI 引起咳嗽的方式有關。

(二) Sodium Cromolyn：這種吸入型的藥品是目前用於治療 ACEI 引起的乾咳被研究得最多的，傳統上，cromolyn 用於氣喘(Intal® 5 Inhaler)或過敏性鼻炎的預防，其作用

在肥大細胞(mast cell)穩定細胞膜,抑制放出 histamine、bradykinin 或 prostaglandins 等發炎媒介物質。在狗的動物實驗中,cromolyn 減低靜脈推注 capsaicin 對枝氣管 C 纖維的刺激,由此推測出可以抑制 ACEI 引起的咳嗽。在一項雙盲、安慰劑控制、交叉測試的臨床研究中,10 個服用 ACEI 並且發生咳嗽的受試者,經過隨機分組,分別給予每天 4 次,每次 2 下的吸入型 cromolyn 或是安慰劑 2 個星期,在試驗開始前,先以讓每個人吸入 capsaicin 溶液誘發咳嗽以取得咳嗽敏感度的基礎數據。其中 9 個人在咳嗽評分上顯示有改善,與安慰劑相比較,至少降低 50 %的分數,在使用 cromolyn 的一組, capsaicin 引起咳嗽的閾值降低了。 雖然證實 cromolyn 的使用有幫助,但沒有任何一位病人的咳嗽得到完全的解除。

另外,有 5 個患有心衰竭使用 captopril 或 lisinopril 治療引起咳嗽的病人,在停藥並使用 7 天 sodium cromolyn 後,再度服用原來的 ACEI,結果 3 個人沒有再發生咳嗽,1 個人得到部分緩解,另一個人沒有改善。

6 個在使用 enalapril 或 captopril 治療心衰竭卻在 2 個星期內發生乾咳的病人,在開始使用 2 星期的 sodium cromolyn 時,有 5 個人因咳嗽部分或完全緩解而得以繼續使用 ACEI,只有 1 個人被迫停藥。

根據病例報導,一個患有第三級心衰竭沒有其他選擇必須服用 captopril 的病患,卻又引起咳嗽,後來因為同時使用 cromolyn,病患不再發生咳嗽,並且心衰竭的症狀也獲得戲劇性的改善。

附帶一提,在一個先趨性試驗裡,6 個因服 ACEI 引起咳嗽的糖尿病人,使用了一種類似的吸入性藥物 nedocromil (Tilade®),但是多數受試者的咳嗽並未解除,因此初步顯示,這個藥物可能在治療 ACEI 引起的咳嗽時,與 cromolyn 的機轉不相同。

(三) Baclofen:屬於 γ-aminobutyric acid 作用劑,臨床上用於治療肌肉痙攣,可以抑制 substance P 在肺部的釋放,另外可經由對咳嗽中樞的抑制作用可壓制不同型態的咳嗽。在一項 4 星期、前瞻性、開放性的臨床試驗裏,7 個分別患有心衰竭、高血壓與糖尿病因使用 ACEI 引起咳嗽的受試者,口服 baclofen 5 mg 一天 3 次持續 7 天,接著 10 mg 一天 3 次口服 21 天,結果在第 4 天咳嗽評分開始有改善,最大的效果出現在第 10.7 天,6 個病人不再有夜間咳嗽的情形,並且在停用 baclofen 後 28 ~72 天咳嗽抑制的效果仍然延續,但是因為沒有其他的相關文獻,還待進一步的臨床試驗證明。

(四) Theophylline:除了枝氣管擴張作用外,theophylline 似乎可抑制呼吸道的感覺神經釋放 substance P 而有抗發炎的作用,可以治療 ACEI 引起的咳嗽。在一個雙盲、安慰劑控制的交叉試驗中,10 個病人隨機分配使用 theophylline 8.5 mg / kg 或是安慰劑 2 個星期,然後測量對 capsaicin 引起咳嗽的敏感度是否改變。接受藥物治療時有 8 個人明顯地停止咳嗽,7 個人對 capsaicin 引起咳嗽的敏感度大幅降低。

4 個服用 captopril 產生咳嗽的高血壓婦女,服用 1 星期 theophylline 200 mg 一天兩次,他們的咳嗽完全解除,呼吸通氣模式也回復正常,據推測,theophylline 可抑制 ACEI 所誘發的發炎物質引起的反應。

(五) Sulindac:一個非固醇類的止痛消炎劑,因為其藥理作用可抑制 cyclooxygenase,可同時增加 prostaglandin 生成,並減少 bradykinin,因而預期可以治療 ACEI 造成的咳嗽。一個雙盲、隨機、安慰劑控制的交叉試驗中,6 個因為高血壓使用 captopril 或 enalapril 後發生咳嗽的病患,前後分別服用 sulindac 200 mg / day 或安慰劑,中間經過一個星期的停藥,有使用 sulindac 的一組明顯降低對 capsaicin 誘發的咳嗽之敏感性,咳嗽評分也同時降低。但是,當心衰竭與糖尿病腎病變的病人使用非固醇類止痛消炎劑卻要十分小心,因為此類藥物對腎功能可能有負面影響。

(六) 麻醉劑：在回顧案例報導的文獻時，一個病人使用 benzonatate (Tessalon®) 100 mg 可改善咳嗽，其藥理作用為麻醉呼吸道上的 stretch receptors，減少咳嗽反應。另一個報導則是使用吸入噴霧化的 bupivacaine 0.5 % (3ml)減低了 captopril 引起的咳嗽，但是咳嗽在 5 週後又復發，因此，在 16 個月之間總共使用 9 次噴霧劑來抑制咳嗽。局部麻醉劑阻斷部分引起咳嗽的感覺受體，但是同時也會使病人喪失吞嚥反射，因此使用局部麻醉劑後 4 小時須避免吞食任何物品。

(七) 其他試驗中藥品：前面提過， thromboxane A_2 在此一藥物副作用上有其重要性，在一個雙盲、安慰劑控制的試驗，picotamide 600 mg 一天兩次可有效治療 enalapril 引致的咳嗽，9 個人中有 8 個人在使用 72 小時後咳嗽消失，這個藥物作用為抑制 thromboxane synthase 並且是 thromboxane 受體的拮抗劑。

Ozagrel 是 thromboxane A_2 synthase 抑制劑，也在臨床上有相似的效果，在一個開放性試驗中，在 ACEI 與每天投予一次 200 mg ozagrel 並用的一或兩個月內，10 個病人有 5 個的咳嗽減少，3 個在一星期內完全緩解。雖然 thromboxane 的拮抗劑在美國還未上市，但似乎也可有不錯的療效。

結論

咳嗽是使用 ACEI 的病人常發生的藥物副作用，其確實的機轉還不知道，發生的時間可以在開始使用 ACEI 數週內，而要診斷出是藥物引起的，又要再拖延一段時日，期間可能使用許多不必要的藥物或檢驗而造成資源浪費，因此，早期考慮到此一藥物副作用，並提早治療不但可確保病患生活品質，同時又能節省可觀的醫療資源。

雖然各式的藥物被嘗試用在治療 ACEI 造成的咳嗽，但進行試驗的總人數比起實際發生乾咳的比率實在太稀少，而且沒有一個長期的試驗來比較各藥物的效果，因此沒有標準的使用劑量與使用時間。但因為 sodium cromolyn 是其中試驗較多且安全性較高的，所以治療 ACEI 造成的咳嗽時可被當作第一線用藥。未來，當此種副作用的機轉更加被了解，將會有助於更精確的藥物選擇。

Reference: Carla A. L. et al, "Treatment of ACE Inhibitor-induced Cough". Pharmacother. 1999, 19 (7): P.804.

參、ＡＤＲ工 作 小 組 報 告

一、88 年度本院 ADR 案例統計：

統計期間：88.01.01.~88.12.31.；共計回報 158 件，確定為 ADR 者 131 件案例；其中 IPD/OPD 佔 81 件，藥物過量/自殺佔 50 件，茲統計分析如下：

1.藥物分類：Nerveous system drugs 有 61 件(46.5%)最多，Anti-infective agents 有 22 件(16.7%)次之，Cardiovascular-Renal drugs 有 14 件(10.6%)居第三。

2.發生器官：皮膚病變有 42 件(32.0%)最多，神經毒性有 25 件(19.0%)次之，呼吸系統疾病有 21 件(16.0%)再次之，腸胃道疾病 20 件(15.2%)居第四。

3.造成原因：過敏反應有 46 件(35.1)%，自殺有 45 件(34.3%)，不希望的藥理作用有 22 件(16.7%)，劑量過高有 10 件(7.6%)。

4.如何處理：停藥且需另加藥物來處理 ADR 有 50 件(38.1%)，需另外加藥物來處理 ADR 有 22 件(16.7%)，停藥有 21 件(16.0%)。

5.處理結果：藥物不良反應消除有 99 件(75.5%)，藥物不良反應症狀減緩有 27 件(20.6%)。

6.嚴重度：需要治療才能避免傷害有 70 件(53.4%)，輕微不舒服不需要治療或不影響住院天數有 43 件(32.8%)。

7.通報人員身份：藥師有 72 件(66.6%)，護理人員有 31 件(28.7%)，醫師有 4 件(3.7%)，其他人員有 1 件(0.9%)。

三、ADR 小組的建議：

本工作小組於 1998~1999 評審 ADR 案例時，發現些許問題，故建議各科醫師於開方時：

1. 本院含 Diclofenac 成分之劑型有：Voren inj、Flamquit 50mg tab、Almiral 100mg tab 三種。故凡有對上述任何一種藥物過敏患者，請勿再給予其它成分相同之處方。

2. 有 Aspirin 過敏史患者，若使用 Diclofenac 等 NSAIDs，較易有藥物過敏的不良反應發生，請小心使用。

3. Utrogestan 的代謝物有 Barbiturate-like effect，臨床使用部分較敏感的患者，會有暈眩、四肢無力等不良反應，建議可改睡前服用或陰道塞用，可降低此藥物不良反應。

4.處方若併用兩種以上 NSAIDs，易被健保局核減，宜盡量避免。

四、全國 ADR 中心傳真重要資料：

1. 長期使用 Methadone 治療的病人，若併用 Neverirapine(Viramune)^{R} 治 HIV 感染時，開始併用時(Viramune)^{R}，要追蹤其斷戒症狀，若有斷戒症狀出現時，Methadone 的劑量要提高。

2.Streptase(Strepkinase)^{R} 未核准用於恢復靜脈導管的通暢，曾有報告指出其副作用包括低血壓、過敏反應、呼吸停止、出血等等，可能危及生命的不良反應。

肆、藥品異動

更換廠牌				
學名	舊商品名	新商品名	新代碼	備註
Erythromycin	Servitrocin® Susp.	Ulosina®	LULO	優良藥廠
Allopurinol	Zyloric®	Synorid®	OSYN	信元藥廠
Tretinoin	Airol® Cream	Retin-A®	ERET	嬌生
更換商品名				
Sodium polystyrene sulfonate	Kayexalate® powder	Resonium-A®	OKAY	相同廠牌

伍、藥物諮詢

Q：水痘疫苗接種後是否需要避孕？

A：水痘疫苗在懷孕用藥的分級屬於 c 級，因為院內使用的 Varivax®疫苗沒有動物實驗的資料，也無法確定是否對胎兒或孕婦的生殖系統有影響，因此 Varivax®孕婦不應使用，廠商更建議，在施打水痘疫苗的 3 個月內應避免懷孕。

Q：我的小孩去年 10 月打了日本腦炎疫苗第二劑，因為擔心到時候沒有藥，可以現在就打第三劑嗎？

A：根據規定，日本腦炎疫苗第三劑應年滿 2 歲 3 個月並與第二劑間隔一年(最少 8 個月)時注射。一般追加的預防注射都有建議的間隔時間，如果超過時間再注射通常不會降低注射的效果，但是接種間隔過短卻會減弱免疫反應的發生，使疫苗的保護力下降。因此當注射時間表遭受中斷，要再接續完成時，可以不用重頭開始，但是若提早注射，接種間隔時間過短的那一劑注射應忽略不算。在這個情況下，建議病人還是等 10 月再打第三劑。

Q：維他命 D 的來源，及活性與非活性維他命有何不同？

A：自然界中富含維他命 D，其包括 ProvitaminD_2=Ergosterol 及 ProvitaminD_3=7-dehydrocholesterol，皆為維他命 D_2 的前驅物質，再經過紫外線照射變 vitamin D_2 及 vitamin D_3，再經過肝臟代謝形成半活性維他命 D，如 25-(OH)D_2，25(OH)D_3 再經過腎臟代謝，則形成可以作用的活性物質 1,25-(OH)D_2 及 1,25-(OH)D_3。如下所示

Ergosterol $\xrightarrow{uv}$ vitamin D_2 $\xrightarrow{liver}$ 25-(OH)D_2 $\xrightarrow{kidney}$ 1,25-(OH)D_2

7-dehydrocholesterol $\xrightarrow{uv}$ vitamin D_3 $\xrightarrow{liver}$ 25-(OH)D_3 $\xrightarrow{kidney}$ 1,25-(OH)D_3

富含維他命 D 的食物，例如：牛奶，蛋黃，沙丁魚，肝臟，魚子醬，魚肝油，奶油。另外一個來源是太陽光或紫外光照射在人體的皮膚上所產生，這些皆屬於天然來源，只要有正常均衡的飲食，皆可獲得。其中有些病人也許是腎臟或肝臟功能不良或是骨質疏鬆，需要加速鈣質的吸收時，可以額外補充維他命 D。例如本院的 Onealfa® (alfacalcidol 0.25 μg)服用後只需經由肝臟轉變就可以變成活性物質，另一種維他命 D_3 為 Rocaltrol® (calcitriol 0.5 μg)，其只要一經吸收就可以變成活性物質。外面一般市售的魚肝油，只要有正常的肝臟及腎臟功能一樣可以變成活性物質，產生效用。

Q：什麼是"口服避孕藥"？ 院內有哪幾種？

A：口服避孕藥是一種賀爾蒙製劑，依作用方式分為兩種，一種為單純的黃體素製劑，另一種為動情素與黃體素的綜合製劑。

(1)單純的黃體素製劑：

1.使子宮頸黏液較為黏稠，不利於精子穿透

2.干擾輸卵管的分泌與蠕動功能

3.提早使子宮內膜進行蛻膜變化與腺體萎縮，使子宮內膜不適合受精卵著床

例如： Provera® --medroxyprogesterone， Primolut-nor® --norethindrone acetate

Utrogestan® --progesterone

(2)動情素與黃體素的綜合製劑的聯合作用：

1.抑制腦下垂體與下視丘的性腺刺激素的分泌而抑制排卵

2.動情素主要抑制濾泡促進素(FSH)分泌，使濾泡無法長大

3.黃體素主要抑制黃體化激素(LH)分泌，抑制排卵的 LH 脈衝

例如：Divina® --estradiol valerate 2mg + medroprogesterone actate 10mg

Kliogest® --Oestradiol 2mg + norethisterone 1mg

*Diane-35 ®--cyproterone acetate 2mg + ethinyl estradiol 0.035mg

*Nordette® --levonorgestrel 0.15mg + ethinyl estradiol 0.03mg

一般所謂"低劑量"口服避孕藥指其動情素劑量小於 0.05mg，而黃體素劑量小於 0.15mg 。

PS: 標有*為院內臨採藥品。

本期結束