



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：梁雅惠

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：葉馨智

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日

108 年 03 月第 168 期

本期專題

1. 淺談濟生腎氣丸應用
2. 藥物安全資訊：歐盟 EMA 針對 ulipristal acetate 造成嚴重肝損傷採取新措施

淺談濟生腎氣丸應用

撰稿：高鳳珠藥師；校稿：周暉哲醫師、吳淑娟主任、吳宗修組主任

壹、前言

濟生腎氣丸出自於宋·《濟生方》，係腎氣丸加牛膝、車前子而成。在大分類它是補益劑、是以六味地黃丸三補三瀉為基礎，並以補益藥物為方中主要藥物，其具有補氣、血、陰、陽之不足之作用，以治療各種虛證，所組成的這一類方劑稱之。進一步的細項分類是補陽劑，臨床應用在用於治療慢性腎炎，糖尿病，神經衰弱，慢性氣管炎等疾病。²

貳、濟生腎氣丸之介紹

一、藥物組成、治劑與用法

本院所使用國科生技製藥濃縮中藥顆粒劑，其組成日服量每 12 克中含有：熟地黃 8g、山藥 4g、山茱萸 4g、澤瀉 3g、茯苓 6g、牡丹皮 3g、炮附子 1g、肉桂 1g、牛膝 2g、車前子 2g。日服三次，成人每次服用 4 公克，在飯前一小時以溫開水送服之，兒童依年齡遞減之。⁴

二、方義分析

本方是於陰中求陽，少火生氣而命名。本方所治之證，係由於腎陽不足所造成。若腎陽不足，不能溫養下焦，則證見腰酸腳軟，身半以下常有冷感，少腹拘急；若氣化失常，則證見小便不利，水腫，痰飲；若腎失固攝，則證見小便反多，頻尿，夜多尿；若鼓動無權，則證見脈弱尺沉微，舌淡而胖嫩；治宜溫補腎陽法為依據，即王冰所謂「益火之源，以消陰翳」之意，及景岳曰：「善補陽者，於陰中求陽，則陽得陰助，而生化無窮。」故於組方時以附子、肉桂辛熱，助命門以溫陽化氣，共為方中主要藥物。以熟地黃滋陰補腎，山茱萸、山藥補肝脾，益精血為方中次藥。主藥與次藥配伍則達補腎填精，溫腎助陽，即陰中求陽。以牛膝益肝腎而滑利下行，澤瀉、茯苓、車前子利水滲濕泄濁，丹皮清泄肝火，共為方中佐藥，以協調腎、肝、脾三陰，於補中寓瀉，使邪去而除舊生新，且防滋陰藥之膩滯。諸藥配伍共達陰中求陽，補中有瀉，共奏溫腎助陽，利水消腫之效。本方中肉桂、附子意在微微生火，以鼓舞腎氣，取少火生氣之義，故不曰溫腎而曰腎氣，如此配伍，滋而不膩，溫而不熱不燥，陰中求陽，使陽得陰助，則生化無窮，諸症自除。^{1,3}

三、臨床應用

本方為補腎助陽的常用方劑，臨證以腎陽不足，水濕內停證，尿少身腫，腹脹滿，腰酸肢冷，舌淡苔白，脈沉遲為證治要點。¹

- (一) 功用與主治：有溫補下元，壯腎益陽，化氣利水，消腫止渴，引火歸原，納氣固本等功用。治療由腎陽虛損所治多種疾病，如腰重腳腫、小便不利等症。²
- (二) 使用注意：凡陰虛火旺、有實火、津傷，或表未解者均為禁例。²
- (三) 隨證加減：濟生腎氣丸方隨證加減，尚可治療高血壓病、慢性氣管炎、慢性腎上腺皮質功能減退症、鼻出血和肢端動脈痙攣症（雷諾氏病）等，有較好的效果。認為牛膝、車前子、肉桂三藥是本方的“方根”，如能靈活運用，可達到腎氣法的目的，所以在用腎氣法時，這幾味藥不能隨便去掉。²
- (四) 現代應用：現代臨床用於治療慢性腎炎，糖尿病，神經衰弱，慢性氣管炎等疾病。
 1. 慢性腎炎：適用於腎陽虛型，可隨證加減組成，如浮腫明顯，可加重車前子、澤瀉、茯苓分量，腫而蛋白尿多者加蟬蛻、白薇、石葦；腫而血壓高者加益母草、地龍、夏枯草等。1例男性患者，下肢膝以下浮腫，小便混濁，脈弱微弦，給予濟生腎氣丸湯劑，每日1劑，連服30劑則兩腿腫脹全消，小便漸清。又25例本病呈腎陽虛不能化水者，以及在治標後需培本補腎者，應用濟生腎氣丸，則諸症消除。²
 2. 慢性腎小球腎炎：本病10例，經濟生腎氣丸治療後，完全緩解與基本緩解者4例，好轉3例，無效3例。初步認為本方適應於脾腎兩虛無水腫或水腫不明顯，無明顯腎功能障礙，以蛋白尿為主者。²
 3. 前列腺病：本方加減治療慢性前列腺炎18例，病情輕者服藥3~5劑，重者6~20

- 劑，即可見效。濟生腎氣丸對具有膀胱頸部梗阻的前列腺肥大 28 例及其他前列腺病者 2 例共 30 例，觀察其對排尿延遲、排尿時間延長、排尿後不快感、排尿次數、殘尿感等療效。口服濟生腎氣丸 1 次 2.5g，1 日 3 次，飯前服，療程 8 周。投藥前和投藥後 4、8 周查血象及肝、腎功能均無異常。療效為：(1) 排尿延遲 17 例，有效率 94 %；(2) 排尿時間延長 21 例，有效率 76 %；(3) 不快感 15 例，有效率 80 %；(4) 日尿頻 14 例，有效率 57 %；(5) 夜尿頻 24 例，有效率 63 %。五項綜合有效率為 84 %。²
4. 糖尿病：用濟生腎氣丸治療以麻木、疼痛為主的糖尿病性神經病變有效。用雙盲法就濟生腎氣丸和已知對糖尿病性神經障礙有較高療效的鈷質醯胺 (mecobalamin) 進行對照實驗研究。結果，濟生腎氣丸的總改善率是 74.3 %，而鈷質醯胺是 48.1 %，兩者比較有顯著差異，以麻木感、自主神經症狀為主的自覺症狀的改善程度大。糖尿病性神經病變的發病率高且有出現早的特點。臨床上常表現許多自主神經失調症狀。對確診為糖尿病性神經病變者 35 例，給予濟生腎氣丸提取劑。每日 7.5g 分 3 次飯前服，服用期 12 個月。35 例中效果顯著 12 例，有效 11 例，微效 5 例，不肯定者 7 例，有效率為 80 %。²
5. 尿閉：中醫診斷為癃閉。可由多種疾病引起，採用本方並辨證加味治療，常可收到較好的療效。²

四、現代藥理研究

組成本方的單味藥分別具又降血糖、利尿、鎮靜、陣痛、解熱、抑菌、抗炎，鎮咳祛痰、擴張周邊血管、降壓等作用。^{2,5}

- (一) 降血糖：澤瀉、茯苓、地黃、牛膝均有不同程度的降血糖作用。^{2,5}
- (二) 利尿：澤瀉、茯苓、地黃、牛膝、肉桂有利尿作用。澤瀉可增加尿鈉、鉀以及尿素的排泄。^{2,5}
- (三) 鎮靜、陣痛、解熱：肉桂有效成分桂皮醛，牡丹皮有效成分丹皮酚均有明顯的解熱、鎮靜和鎮痛作用；附子有明顯的鎮痛、鎮靜作用；茯苓有鎮靜作用；牛膝有鎮痛作用。^{2,5}
- (四) 抑菌：牡丹皮、茯苓、肉桂、車前子對葡萄球菌，溶血性鏈球菌，肺炎球菌，綠膿桿菌，大腸桿菌，變形桿菌等均有不同程度的抑制作用。^{2,5}
- (五) 抗炎：附子、牛膝、地黃、牡丹皮有效成分丹皮酚對動物實驗性炎性腳腫有抑制作用；牡丹皮醇提物，附子甲醇提取物還可降低毛細血管通透性。^{2,5}
- (六) 鎮咳祛痰：車前子、肉桂具又鎮咳祛痰作用。^{2,5}
- (七) 擴張周邊血管，降血壓：肉桂、附子可擴張外周血管，降低外周血管阻力，產生降壓作用。^{2,5}

參、參考資料

1. 張民慶主編。現代臨床方劑學。北京：人民衛生出版社，2004: 389-393。
2. 陳奇主編。中藥名方藥理與應用。台北：南天書局，1993: 329-330。
3. 唐娜櫻主編。方劑學。台中、林口：中國醫藥大學、長庚大學出版，2004: 121-122。
4. 藥罐標籤。桃園：國科生技製藥股份有限公司，2019。
5. 莊松榮製藥廠主編。莊松榮複方選輯，高雄：莊松榮製藥廠有限公司出版，2006: 529-530。

藥物安全資訊

撰稿：張玉琦藥師；校稿：官玫秀主任

歐盟 EMA 針對 ulipristal acetate 造成嚴重肝損傷採取新措施

壹、背景

Esmya[®] (ulipristal acetate) 是一種合成的選擇性黃體素受體調節劑 (selective progesterone receptor modulator, SPRM)，與黃體素受體具有親和性，進而拮抗部分黃體素的作用。藥物結合到子宮肌瘤上的黃體素受體後，藉由抑制細胞增生與誘導細胞凋亡的方式，可縮小纖維瘤的體積，¹ 及降低子宮出血或病人產生貧血的情形。歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 於 2012 年 2 月核准 Esmya[®] 上市，² 而國內食品藥物管理署核准使用於患有中度至嚴重程度子宮纖維瘤症狀的成年女性，做為手術前單一治療或間歇性治療。2018 年則在歐洲有數個案被通報 Esmya[®] 造成的嚴重肝損傷案例，因此 EMA 發布相關的藥物安全警訊。

貳、建議採取管控措施以降低嚴重肝損傷之風險

EMA 的藥品安全監視與風險評估委員會 (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) 於 2018/2/9 公告，在 Esmya[®] 進行效益風險評估期間，有 4 例接受 Esmya[®] 治療的患者產生嚴重肝損傷，導致肝移植和其他肝損傷，因而採取臨時管制措施來減少可能的肝損傷風險。³

2018/5/31 接著建議應進一步採取措施，以減少 Esmya[®] 所造成的嚴重肝損傷，包括建議需限制 Esmya[®] 的使用條件，並進行研究以確定 Esmya 對肝臟的影響及執行措施是否能有效降低風險。最近一次公告是 EMA 人體用藥委員會 (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) 已核可 PRAC 的建議，⁴ 並送交歐盟委員會做最終審核。新的管控措施針對醫療人員及病人應注意事項如下：

一、醫療專業人員應注意事項

- (一) 育齡婦女患有中度至重度子宮纖維瘤，以 Esmya[®] 為間歇性治療的適應症，僅限於不符合手術治療資格的女性。
- (二) 患有中度至嚴重程度子宮纖維瘤症狀的育齡婦女，仍可以 Esmya[®] 做為手術前單一治療。
- (三) 開始以 Esmya[®] 治療之每一次療程前，需進行肝功能檢測。前 2 個療程期間，應每月檢測肝功能一次，之後則依照臨床需求進行。在療程停止後 2-4 週也要檢測一次。
- (四) 如果治療前肝酵素丙氨酸轉氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 或天冬氨酸轉氨酶 (aspartate aminotransaminase, AST) 超過正常值上限 (upper limit of normal, ULN) 的 2 倍，則不能使用 Esmya[®] 作為治療。

- (五) 對於 ALT 或 AST 超過正常值上限 3 倍的患者，應停止使用 Esmya[®] 治療。
- (六) 告知患者肝損傷的症狀 (symptom) 和癥候 (signs)，以及發生時應採取的措施。如果有此類損傷症狀，應停止治療並立即進行肝功能檢查。

二、病人應注意事項

- (一) 如果有肝臟問題務必告知醫療人員，及不要使用 Esmya[®] 做為治療。
- (二) 使用 Esmya[®] 治療前需進行肝功能檢測，如果檢查結果異常，亦不會使用 Esmya[®] 做為治療藥物。
- (三) 在治療期間及療程結束後，皆需進行肝功能檢測。
- (四) 若肝功能檢測為正常，則可使用 Esmya[®] 作為子宮纖維瘤術前單一治療；而使用 Esmya[®] 作為間歇性治療僅限於無法進行手術者。
- (五) 如果出現肝損傷症狀 (如疲倦，皮膚發黃，尿液變黑，噁心和嘔吐)，應立即停止使用藥物，並告知醫療人員。

參、國內食品藥物管理署風險溝通說明

我國核准 Esmya[®] 藥品之中文仿單已於「特殊警語及使用注意事項」刊載：「Ulipristal acetate 目前並無使用於肝功能不全病人的治療經驗。預期肝功能不全會影響 ulipristal acetate 的排除，造成暴露量增加。不過，在患有輕度肝功能不全的病人身上，這種情況則不具有臨床相關性。Ulipristal acetate 不建議使用於中度或嚴重肝功能不全的病人，除非病人能接受密切監測。」

截至 107 年 3 月 1 日止，亦未接獲使用該成分藥品導致肝損傷相關不良反應通報，是否針對該藥品採取相關風險管控措施正評估中。⁵

肆、院內品項

處置代碼	商品名	成分
OESMY1	Esmya tab 5mg/恩惜膜錠劑 5 毫克	ulipristal acetate
OELLA1	Ella tab 30mg/艾伊樂錠 30 毫克	ulipristal acetate

伍、資料來源

1. 仿單：Esmya[®]。
2. European medicines agency: Authorisation of Esmya[®]. Available at <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/esmya> Accessed 02/2019.

3. European medicines agency: Women taking Esmya for uterine fibroids to have regular liver tests while EMA review is ongoing. Available at <https://www.ema.europa.eu/en/news/women-taking-esmya-uterine-fibroids-have-regular-liver-tests-while-ema-review-ongoing> Accessed 02/2019.
4. European medicines agency: Esmya: new measures to minimise risk of rare but serious liver injury. Available at <https://www.ema.europa.eu/en/news/esmya-new-measures-minimise-risk-rare-serious-liver-injury-0> Accessed 02/2019.
5. 食品藥物管理署：Esmya®（ulipristal acetate）藥品安全資訊風險溝通表。 Available at <https://www.fda.gov.tw/tc/sitelist.aspx?sid=1571&pn=4> Accessed 02/2019.