



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：楊淑瑜

總編輯：鮑俊蓓

執行編輯：葉馨智、吳宗修

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

110 年 08 月第 197 期

本期專題

1. 案例報告：Irbesartan/hydrochlorothiazide 引起牛皮癬復發不良反應
2. 淺談川芎茶調散應用

案例報告：Irbesartan/hydrochlorothiazide 引起牛皮癬復發不良反應

撰稿：林志翰藥師；校稿：翟晉德總藥師

壹、前言

藥物不良反應 (adverse drug reactions, ADR) 通報是於藥品上市後，當懷疑因藥品而引起不良反應時，相關人員至全國藥物不良反應通報系統進行通報，為藥品安全性監視的重要制度之一。行政院衛生福利部根據國際醫藥法規協和會 (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, 簡稱 ICH) 與世界衛生組織 (WHO) 對不良反應的定義，訂定出符合國內情形的定義—基於證據、或是可能的因果關係，而判定在任何劑量下，對藥品所產生之有害的、非蓄意的個別反應。常見的藥物不良反應依據發生原因可分為兩類，不良反應可預期且與劑量、藥理作用有關 (type A)，而不可預期之不良反應，主要與個人體質或基因有關 (type B)。此次探討的個案，本身具有牛皮癬病史，疑似使用 irbesartan/hydrochlorothiazide 複方治療高血壓後，引發牛皮癬復發之不良反應。

貳、Ibesartan/hydrochlorothiazide 介紹

Irbesartan 是一種血管張力素 II 型受體拮抗劑 (angiotensin II receptor antagonist)，又稱為血管張力素受體阻斷劑 (angiotensin receptor blockers, ARBs)，主要作用於腎素-血管張力素-

醛固酮系統 (renin-angiotensin-aldosterone, RAAS)，阻斷 angiotensin II 與 angiotensin I receptor 的結合，進而抑制 angiotensin II 的血管收縮效果與 aldosterone 的分泌。而 aldosterone 分泌減少也會使鈉離子及水再吸收減少，最終減緩血壓上升，適應症主要核准用於治療本態性高血壓。通常治療高血壓病人，建議起始劑量為每日一次 150 mg，根據病人反應和耐受性至多可增加為每日一次 300 mg¹。

Irbesartan 是 ARBs 類藥物，一般常見的副作用包括高血鉀 (>10%)，尤以本身有糖尿病腎病變者更容易引起高血鉀之副作用 (19%)，這類患者使用上需特別注意。其他副作用如心血管 (姿勢性低血壓、姿勢性暈眩)、中樞神經系統 (頭暈、疲勞)、腸胃道 (腹瀉、消化不良、胃灼熱) 等發生機率約 1~10%。腎功能不良的病人也不能將此藥與 aliskiren 或 ACEI (angiotensin-converting enzyme inhibitor) 類藥物併用；此外，懷孕婦女也禁止使用¹。

關於 ARBs 類造成牛皮癬的機轉仍未清楚明瞭，且可能與個人基因有關²⁻⁴，一篇法國的研究指出市面上核准使用的 ARBs 類藥物仿單，多數沒有註記可能會引起牛皮癬或加重牛皮癬的資訊，是一種被低估的藥物不良反應，具有潛在的安全性風險⁵；而在本次病患所使用 irbesartan/hydrochlorothiazide 之中文仿單中已有註記「對牛皮癬病人或有牛皮癬病史的病人應謹慎使用，因為這可能會加重牛皮癬。」

Hydrochlorothiazide (HCTZ) 是一種 thiazide 類利尿劑，主要作用在遠曲腎小管 (distal tubules)，抑制 Na⁺-Cl⁻ co-transporter，阻斷鈉離子及氯離子的再吸收，進而達到利尿的效果。通常針對高血壓病人，建議起始劑量為每日一次 12.5~25 mg，根據病人反應至多可增加為每日一次 50 mg。但根據 ACC/AHA 的高血壓臨床醫療指引，此藥物若用於治療高血壓，建議與其他藥物合併使用效果較佳，如 ACEI (angiotensin-converting enzyme inhibitor)、ABR (angiotensin II receptor blocker) 或是 dihydropyridine 型的 CCB (calcium channel blocker)⁶。

Hydrochlorothiazide 副作用與使用劑量相關⁶，當劑量大於每日 25mg 時較容易出現，常見副作用的包含低血鈉 (≥10%)、高尿酸血症 (4~10%)。瑞士醫藥管理局 (Swissmedic) 曾於 2018 年發布藥物安全性資訊，相關研究發現隨著 hydrochlorothiazide 累積使用量增加 (使用 ≥5 年)，可能會導致基底細胞癌 (basal cell carcinoma, BCC) 及鱗狀細胞癌 (squamous cell carcinoma, SCC) 之非黑色素細胞皮膚惡性腫瘤的風險上升⁷⁻⁹，而國內含 hydrochlorothiazide 成分藥品之中文仿單亦刊載，若發生光線敏感症，建議停止治療。如果必須繼續使用此藥，建議保護陽光或人工輻射曝曬的部位。

參、案例報告及藥物不良反應評估

個案為 59 歲男性，過去病史有高血壓、高血脂、牛皮癬，但糖尿病未治療。長期服用藥物包含 doxazosin、atorvastatin；而因罹患牛皮癬二十餘年，病人長期於其他醫療院所就醫追蹤，曾使用藥物包括 calcipotriol 軟膏，clobetasol propionate 泡沫液。

根據病人自述，在不良反應發生前約三個月於本院腎臟內科就診，醫師開立 Coaprovel[®] (irbesartan 300mg / hydrochlorothiazide 12.5mg) 每天一次，每次飯後一顆服用，用於治療高血壓。個案於 110 年 1 月發現臉上出現結節，至本院皮膚科門診就診，右臉頰出現疣狀結節 (verrucous nodule) 及臉部多處疣狀丘疹 (verrucous papules)，經醫師診斷為藥物導致牛皮癬症狀加重，當下開立 clobetasol propionate 及 mometasone 藥膏做治療。

一周後病人回診，症狀趨於穩定，維持相同處方繼續治療；再隔一周回診時，病人主訴

發現右手掌出現脫皮 (desquamation) 情形，醫師開立 clobetasol propionate 泡沫劑型藥物。距發生藥物不良反應後一個月，病人再次回診，在藥物治療下症狀已得控制，後續病人則未回本院皮膚科，至原先其他醫療院所就醫治療。

本次案例出現的不良反應症狀為牛皮癬症狀加重，為國內外 Coaprovel[®] 仿單皆有記載之注意事項。根據文獻報告，ARBs 類藥物造成牛皮癬症狀加重，通常於首次服用本類藥物後的一年間⁵，此案於服用後三個月發生不良反應具合理之時序性；病患皮膚出現結節情況，經醫師診斷確實為牛皮癬症狀，並非其他皮膚疾病導致。檢視病人其他長期併用藥物，依時序性及相關不良反應記載，排除與此次不良反應發生的相關性。另因病人本身患有牛皮癬多年，停藥後的臨床反應不容易辨別，惟停止使用 Coaprovel[®] 後症狀並沒有再惡化。根據 WHO-UMC Score 評估結果(表一)，研判此案例因使用 Coaprovel[®] 導致此次不良反應為可能。

表一、個案 WHO-UMC Score^{註1} 評估表

01 懷疑藥物：Irbesartan/Hydrochlorothiazide tab		
評估問題	編號	是 否
此通報反應與藥物的使用有可信的時序性。	A1	
此通報反應與藥物的使用有合理的時序性。	A2	V
此通報反應與藥物的使用在時序上不太合理(但並非不可能)。	A3	
此通報反應無法合理以病人本身的疾病或併用藥物(化學物質)解釋。	B1	
此通報反應不太可能以病人本身的疾病或併用藥物(化學物質)解釋。	B2	
此通報反應亦能以病人本身的疾病或併用藥物(化學物質)解釋。	B3	V
病人本身的疾病或併用的藥物(化學物質)能更合理的解釋此通報事件。	B4	
停藥後的反應在藥理或病理上有可信的依據。	C1	
可合理解釋停藥後之臨床反應。	C2	V
缺乏停藥後該反應變化的相關資訊，或停藥後該反應的變化不明確。	C3	
此通報反應須呈現明確之藥理現象或疾病狀態。	D	V
再投藥即出現類似之反應。	E	
此通報反應還需更多必要的資料以作適當評估，或還有其他資料仍在審查當中。	F	
此通報反應因資訊不充分或矛盾而無法評估。	G1	
無法獲得進一步資料或得到證實而無法評估。	G2	
判斷屬於：3.可能 ^{註2}		

註 1:WHO-UMC causality assessment criteria-World Health Organization - UppsalaMonitoring Centre causality assessment criteria

註 2:成因相關性級別：1.確定；2.極有可能；3.可能；4.存疑；5.資料不全；6.無法評估。

肆、結論

使用 irbesartan/hydrochlorothiazide 治療高血壓時，除了需注意腎功能不良或糖尿病腎病變的病人容易產生副作用外，具有皮膚相關病史，如非黑色素細胞皮膚惡性腫瘤或牛皮癬患

者，也需特別注意使用此藥物會增加疾病風險。本類型藥物不良反應在臨床上常被低估，但對於病人用藥安全實為潛在的風險；在藥師端，可透過查詢雲端藥歷確認病人是否領有牛皮癬藥物或疾病診斷，並提供病人藥物不良反應的相關資訊與處理方式，以減少因使用藥物而導致疾病加重或惡化的風險，提升病人用藥安全。

伍、參考資料

1. UpToDate : Irbesartan Drug Information. Available at https://www.uptodate.com/contents/irbesartan-drug-information?search=Irbesartan&source=panel_search_result&selectedTitle=1~24&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1 Accessed 07/2021.
2. Kim GK, Del Rosso JQ. Drug-provoked psoriasis: is it drug induced or drug aggravated?: understanding pathophysiology and clinical relevance. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010;3(1):32-38.
3. Chang YC, Wu WM, Chen CH, et al. Association between the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene and risk for psoriasis in a Chinese population in Taiwan. *British Journal of Dermatology.* 2007 ;156(4):642-645.
4. Marquart-Elbaz C, Grosshans E, Lipsker D, et al. Sartans, angiotensin II receptor antagonists, can induce psoriasis. *British Journal of Dermatology.* 2002 ;147(3):617-618.
5. Azzouz B, Abou Taam M, Morel A, et al. Psoriasis during angiotensin receptor blocker exposure: an underestimated adverse drug reaction. *Expert opinion on drug safety.* 2018 ;17(9):853-857.
6. UpToDate : Hydrochlorothiazide Drug Information. Available at https://www.uptodate.com/contents/hydrochlorothiazide-drug-information?search=Hydrochlorothiazide&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1 Accessed 07/2021.
7. Friedman GD, Asgari MM, Warton EM, et al. Antihypertensive drugs and lip cancer in non-Hispanic whites. *Archives of internal medicine.* 2012;172(16):1246-1251.
8. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, et al. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: a nationwide case-control study from Denmark. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2018;78(4):673-681.
9. Pottgård A, Hallas J, Olesen M, et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *Journal of internal medicine.* 2017;282(4):322-331.

淺談川芎茶調散應用

撰稿：王彥鈞藥師；校稿：雷才萱主任

壹、前言

現代人多少都有頭痛的經驗，雖然不是大毛病，但痛起來還是令人們相當困擾。西醫治療感冒頭痛大部分都使用 acetaminophen、NSAID 藥物或是血管收縮劑等，藥效雖快但有時也帶來副作用，中藥方劑「川芎茶調散」對於症狀適合的病人或許是一個治療頭痛不錯的新選擇。

川芎茶調散出自於宋朝的《太平惠民和劑局方》，功效為疏風止痛，臨床上主治外感風邪頭痛、偏頭痛、巔頂作痛、惡寒發熱、目眩鼻塞、脈浮之症。

貳、川芎茶調散概述¹

川芎茶調散由八味藥材組成：川芎、薄荷、細辛、荊芥、防風、白芷、羌活和甘草。根據國內基準方劑，川芎茶調散的飲片一日用量 (g) 為川芎 4g、薄荷 8g、細辛 1g、荊芥 4g、防風 1.5g、白芷 2g、羌活 2g、甘草 2g (總量 24.5g)，具有祛風、止痛之效能，臨床上常用於外感風邪頭痛、偏正頭痛或巔頂頭痛。

本方主要含有生物鹼、黃酮類、揮發油等化合物，共同起到活血止痛的效果。現代藥理學研究證實，川芎茶調散可降低血液黏度、改善腦循環，具有中樞性鎮痛作用，能夠有效治療偏頭痛，但治療偏頭痛的機制尚不明確。

參、組成川芎茶調散之各生藥說明^{2,3,4}

- 一、川芎：具有祛風、活血祛瘀和止痛之功能，作用廣泛，為治頭痛要藥，也適用於各種瘀血阻滯之病症，為婦科調經之要藥。現代藥理研究證明，川芎內含揮發油、川芎內酯、川芎嗪，能抑制中樞神經系統達鎮靜之效；能緩解血管痙攣達治療神經性頭痛之效；能調 nitric oxide (NO) 生成進而抑制偏頭痛。
- 二、薄荷：具有疏散風熱、清利頭目、疏肝解鬱之效能。薄荷主含揮發油，主要成分薄荷腦能興奮中樞神經、使皮膚血管擴張，促進汗腺分泌，增加身體散熱，故有發汗解熱的作用，此外也具有抗菌、抗炎、抗病毒、驅蟲等效果。臨床上常用於風熱頭痛、肝鬱氣滯之症。
- 三、細辛：具有祛風散寒、止痛、溫肺化飲之功效。細辛之揮發油及成分有解熱、抗發炎、鎮痛、強心、擴張血管等諸多作用，此外，細辛內含毒性較強的成分黃樟醚，但遇高溫易被破壞。臨床上可用於風寒感冒、各種疼痛、寒痰喘咳等。
- 四、荊芥：含揮發油，功效為發表散風、透疹消瘡、炒炭可止血，是風病、血病，產後的要藥。
- 五、防風：含有揮發油、香豆素等成份。功效為發表散風、止痛、利尿、抗菌、抗病毒等作用，臨床上常用於感冒頭痛、風濕疼痛等。

- 六、白芷：具有驅風散寒、止痛、消腫排膿、燥濕止帶的效果。白芷的主要成分能解熱鎮痛、解痙、抗菌、降血壓，故常用於風寒感冒、帶下過多和腫毒等。
- 七、羌活：功效為散寒祛濕、止痛。研究顯示羌活含揮發油、有機酸、生物鹼等，具有解熱鎮痛，對心血管也有明顯的作用，此外還有抗發炎之效果，故常用於感冒風寒、肩臂疼痛等。
- 八、甘草：功效為補中益氣、祛痰止咳、止痛、調和藥性等。現代藥理研究顯示草具有許多作用，如：抗發炎、抑制胃酸分泌過多、止咳祛痰、抗過敏、解毒等等。臨床上常用於調和藥性、胃腸疾患、止咳化痰等。

肆、川芎茶調散的現代藥理⁵

川芎茶調散之現代藥理作用包含：解熱、鎮痛消炎、抗氧化、改善腦缺氧、緩解偏頭痛，故常用於治療外感風邪之頭痛。

- 一、解熱：川芎茶調散具有良好的解熱作用，實驗顯示川芎茶調散能夠抑制家兔發燒的最高體溫，並且可縮短發燒維持時間。
- 二、鎮痛消炎：川芎茶調散具有良好的鎮痛消炎作用，實驗顯示川芎茶調散可抑制組織胺引起的發炎反應，並且可提高疼痛閾值達到鎮痛作用，服用川芎茶調散的小鼠對於熱刺激、電刺激、乙酸致痛的反應都有明顯下降。
- 三、抗氧化：川芎茶調散具有抗氧化能力，實驗顯示川芎茶調散能夠改善靜止性震顫、僵直、動作徐緩等運動障礙，對於多巴胺神經元也有保護作用。
- 四、改善腦缺氧：川芎茶調散具有改善腦缺氧的作用，實驗顯示在小鼠壓耐缺氧實驗中能明顯降低小鼠耗氧量。
- 五、緩解偏頭痛：川芎茶調散在臨床上偏頭痛的治療效率達 86%~100%，經實驗結果分析，川芎茶調散治療偏頭痛主要與下面幾點有關：

1. 降低 NO 含量

臨床研究證實偏頭痛患者發作時，血漿與腦脊液中的 NO 濃度會明顯上升，是偏頭痛發病機轉的一個關鍵因子，而川芎中的川芎嗪與白芷中的揮發油都能夠降低體內的 NO 濃度，進而達成抑制偏頭痛的效果。

2. 降低 PGE2 含量

研究發現川芎、細辛和白芷中的揮發油可以降低 PGE2 的含量進而抑制發炎達到鎮痛作用；防風中的升麻素對發炎及疼痛因子皆有著調節作用。

3. 降低 CGRP (calcitonin gene related peptide) 和提高 5-HT

研究發現川芎和白芷能提高腦中 5-HT 的含量並顯著降低腦中的 CGRP 含量，此外白芷中的香豆素能增強川芎嗪的抗偏頭痛能力。此外與薄荷、羌活等藥配伍能改善局部腦血流量、調節神經物質及血管活性物質的釋放，舒張腦部血管進而達到治療偏頭痛的效果。

伍、川芎茶調散之臨床應用⁶

川芎茶調散功效為疏風止痛，同時也有抗發炎、解熱、增強身體的耐缺氧能力，臨床上運用廣泛，主要應用可分為下列幾項：

1. 治療麻疹
2. 治療鼻竇炎
3. 治療急性腎炎
4. 治療各種頭痛，治療頭痛又可針對症狀再加減味調整：
 - (1) 外感風寒頭痛：可用此方加生薑、紫蘇和白芍，出汗則病情得以緩解。
 - (2) 風熱引起之頭痛：用此方加菊花、桑葉、殭蠶，增強疏風散熱之力。
 - (3) 風濕性頭痛：用此方加桑枝、威靈仙日服三次得以見效。
 - (4) 神經血管性頭痛：可用此方加酸棗仁、夜交藤、丹參、合歡皮、何首烏、赤芍、天麻、蟬蛻，加強安神鎮驚和驅風解痙的效果。
 - (5) 經常頭頂冷痛者：可用此方加吳茱萸、鹿茸。
 - (6) 偏頭痛：可將川芎茶調散之飲片加水 500 毫升浸泡 15 分鐘，煎至 200 毫升，過濾後倒入霧化吸入器中，每日以鼻子深吸霧化之川芎茶調散兩次，一次 100 毫升，時間 20 分鐘，7 日為一個療程，1~3 個療程即可見效。

陸、總結

川芎茶調散是中醫常用方，運用廣泛，經現代藥理研究證實具有消炎、止痛、解熱、改善缺氧等作用，在治療頭痛方面運用廣泛，但使用上仍需依照中醫的辨證論治，以期達到更好的療效及避免副作用的發生。

柒、參考文獻

1. 陳時中主編：臺灣中藥典，第三版。台北，衛生福利部，2018：(110)。
2. 陳國華。川芎茶調散及其臨床應用。明通醫藥，2006; 349: 32-34。
3. 劉繼林。川芎茶調散組方用藥與臨床應用。明通醫藥，2012; 431: 11-13。
4. 中國長庚中藥小組編。中醫藥物學，2006。
5. 王國友、張村。川芎茶調散的現代研究概況。中國實驗方劑學雜誌，2020; 26(13): 228-234。
6. 陳潮宗。川芎茶調散的臨床應用。中醫藥研究論叢，2006; 9(1): 84-91。