

三總藥訊

(TSGH Pharmacy Newsletter)

(76) 國報字第 一號

三軍總醫院 臨床藥學部 藥物諮詢室 主編
藥事委員會 出版

中華民國 75 年 12 月創刊

中華民國 91 年 07 月

楊瑛碧藥師

NSAIDS之嚴重胃腸道副作用的發生機轉 ---

前言:

非類固醇抗發炎藥 (NSAIDS) 會引起許多的副作用，其中以胃腸道副作用最常見，輕微者呈現消化不良，噁心、嘔吐、便秘、腹瀉或上腹部疼痛，嚴重者甚至呈現上胃腸道出血，穿孔，潰瘍等危險。

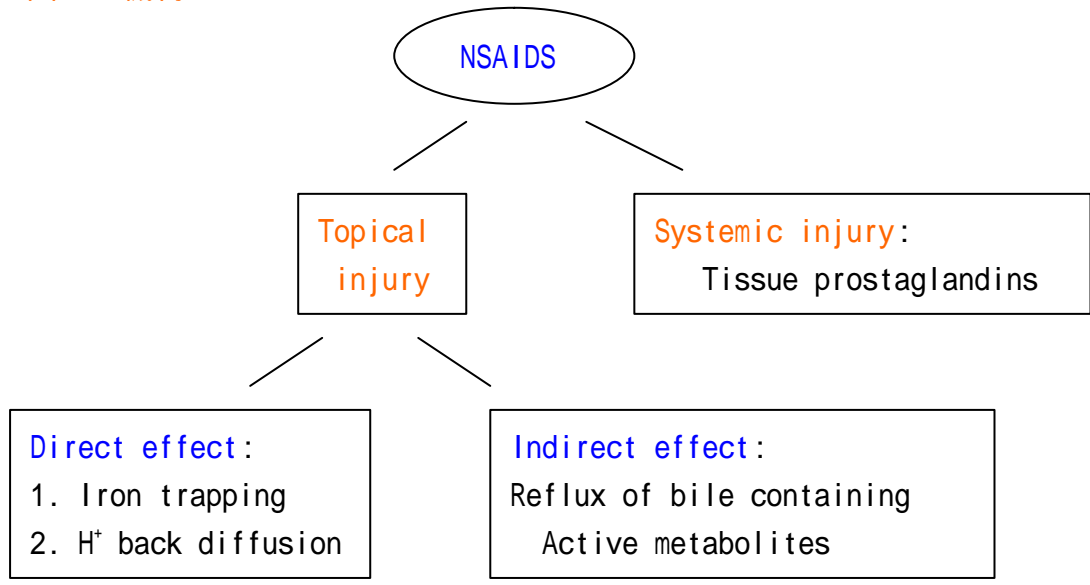
機轉:

目前已知非類固醇抗發炎藥 (NSAIDS) 引起胃腸道副作用的機轉，可以分為局部性與全身性兩種，一般稱之為雙重傷害 (double injury)。

全身性傷害的機轉是降低前列腺素的生成，造成胃腸保護功能的不足所致。而局部性的傷害又分成直接與間接兩種效應。

有些學者認為所謂“直接效應”是由離子通透及酸鹼值的作用，因為此類藥物皆屬於弱酸性，因此在酸性環境下，大部分以非解離型存在，容易通透厭水性細胞膜，而至黏膜細胞內造成傷害；另外“間接效應”則是部份藥品有腸肝循環的緣故，如圖一所示。

圖一：機轉



胃腸黏膜的保護功能：

在全身性機轉方面，胃腸黏膜的保護功能已被充份瞭解，包括了**三層障礙**：

1. 上皮細胞之前層保護
2. 上皮細胞層保護
3. 上皮細胞之後層保護（見表一：**胃腸黏膜的保護功能**）

表一：胃腸黏膜的保護功能

1. 上皮細胞之前層保護
分泌黏液
分泌磷脂質
分泌碳酸氫根離子
2. 上皮細胞層保護
細胞間之緊密連結
細胞的再生、修補功能
Na^+ / K^+ 和 $\text{Cl}^- / \text{HCO}_3^-$ 等離子交換
3. 上皮細胞之後層保護
血液供應
鹼性物質

而非類固醇抗發炎藥(NSAIDS)因為抑制 cyclooxygenase (COX-I)的活性，減少前列腺素的生合成，增加 Leukotrienes 的生合成，造成胃腸黏膜保護功能喪失。

當前列腺素減少時，對胃腸道造成以下的影響：

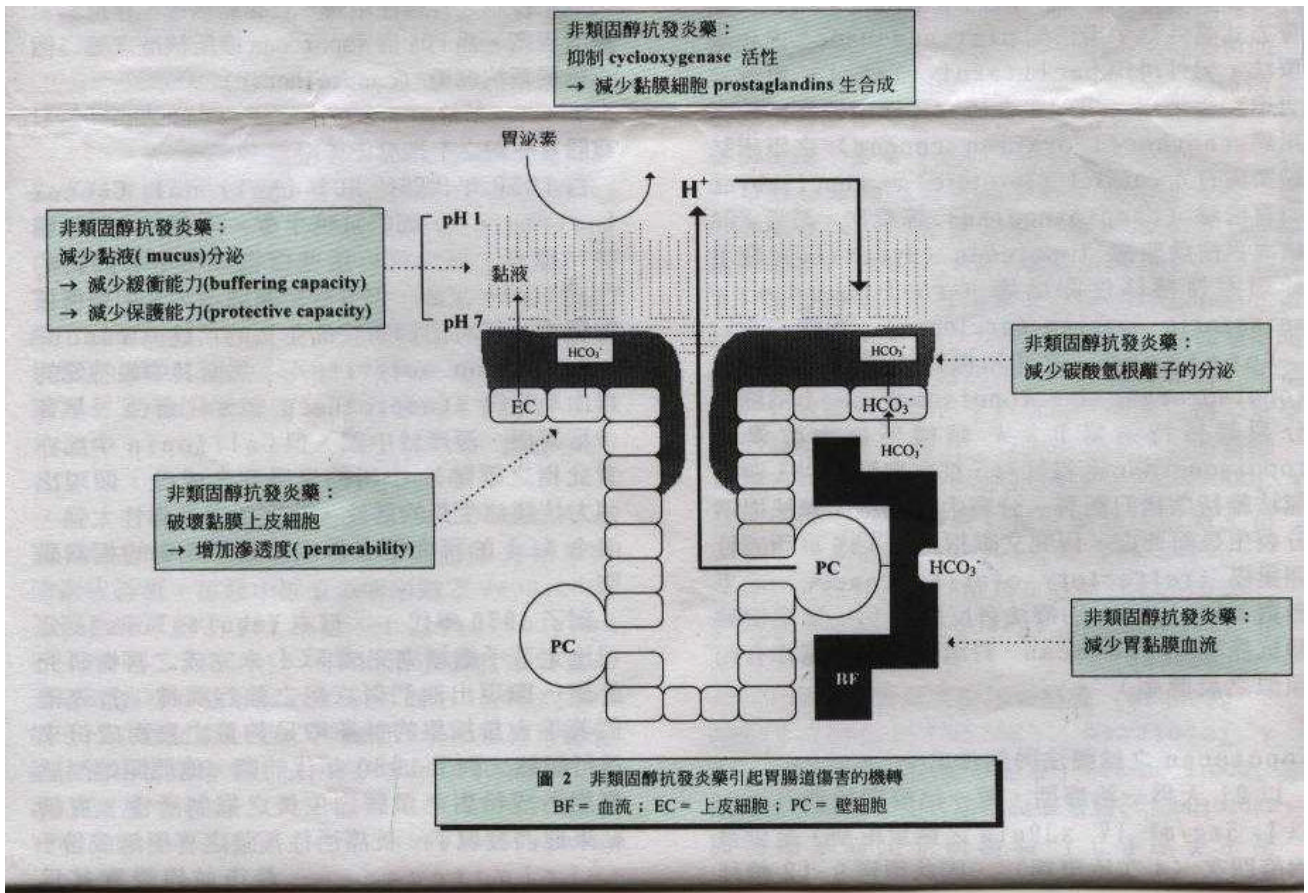
增加胃酸的合成、減少表淺黏膜的生成並減少黏液(mucus)分泌，導致緩衝能力(buffering capacity)的減少、破壞黏膜上皮細胞而增加非類固醇抗發炎藥的增加滲透度 permeability、減少自由基的消除、減少碳酸氫根離子(bicarbonate) 的合成及分泌，減少胃細胞表皮層血流供應(圖 2--見下頁),非類固醇抗發炎藥由於有這些影響,所以會造成嚴重的胃腸道副作用

注意事項：

1. 初次服用之患者，少數可能產生過敏反應，包括過敏性及類過敏性反應。
2. 治療期間，隨時可能發生胃腸出血、潰瘍或穿孔，在老年人通常會更嚴重，此時應停止給藥。
3. 長期投與時，須定期作臨床檢查(尿、血液、及肝功能檢查)。一旦出現異常，須採取減量或停藥等適當措施。

結論：

非類固醇抗發炎藥(NSAIDS)對胃腸黏膜的傷害，主要經由此兩種機轉來造成，至於孰輕孰重？到現在為止，尚未有定論。希望不久的將來能夠對此機轉有更詳細的研究報告出來，讓醫療相關人員更加清楚這個問題，每位服用非類固醇抗發炎藥(NSAIDS)的病人，都更安全有效。



本院歷年來之藥物不良反應分析：

綜整 89-91 年造成 ADR 案例之藥物分類分析：

	89年	90年	91年	小計	百分比
1. Anti-infective agent	1	14	34	49	31%
2. Antineoplastic agent	0	0	1	1	1%
3. Autonomic drug	0	0	0	0	0%
4. Hematologic agent	0	0	1	1	1%
5. Cardiovascular drug	12	1	4	17	11%
6. CNS agent	5	7	13	25	16%
7. Endocrine agent	0	0	2	2	1%
8. Gastroenterology and nutrition	0	0	2	2	1%
9. Dermatological agent	0	0	1	1	1%
10. Ophthalmological agent	1	0	0	1	1%
11. Otolaryngological(ENT) agent	0	0	1	1	1%
12. Respiratory agent	2	1	1	4	3%
13. Toxicologic drug	0	0	2	2	1%
14. Miscellaneous therapeutic agent	2	2	20	24	15%
15. Contrast media	5	0	20	25	16%
總計	28	25	102	155	100%

- 所有案例依**藥物分類**、**發生器官**、**造成原因**、**如何處理**、**處理結果**、**嚴重度**、**因果分類**、**學理分類**、**可否預防**及**回報者背景**等作統計分析。
- 其中總案例之**處理結果**分析：
以藥物不良反應減緩最多佔 49% (76/155)，藥物不良反應症狀消除佔 42%，兩者佔總案例之 91%，**大部份 ADR 案例都得到良好之控制**。藥物不良反應仍持續佔 8%，預防了藥物不良反應之案例有兩例，沒有藥物不良反應更嚴重之案例。總案例之處理結果及其所佔百分比如下表所示。

表. 藥物不良反應總案例依**處理結果**分類

藥物不良反應症狀減緩	76 例(49%)
藥物不良反應症狀消除	65 例(42%)
藥物不良反應仍持續	12 例(8%)
預防了藥物不良反應	2 例(1%)
藥物不良反應更嚴重	0 例

- 總案例依**回報者背景**分析：
藥師回報之藥物不良反應最多，佔 59 % (91/155)，護士回報之藥物不良反應次之，佔 28 %；**其中醫師回報率只有 6%**。總案例之回報者背景及其所佔百分比如下表所示。

表. 總案例之**回報者背景**分類

藥師	91 例(59%)
護士	43 例(28%)
放射診斷部技師	10 例(6%)
醫師	10 例 (6%)
其它(營養師)	1 例(1%)

- 藥物不良反應(ADR)的監測及通報，乃是藥品使用安全性評估的重要一環。**
基本上，藥品上市前所作的動物試驗及臨床試驗，所提供的多為有效性及早期毒性的有限資料。藥品經過新藥查驗登記上市後大規模使用的同時，應該進行嚴密的上市監視，以確保民眾用藥的安全。
- 所有臨床相關醫療人員需扮演長期監控 ADR 的角色，**除此之外，需加強醫師對 ADR 的監控。**

【請愛用藥物諮詢室專線 17304】