

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：楊俊佑
 總編輯：張慧真
 主編：藥品諮詢組
 地址：台南市勝利路 138 號
 電話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
 八十年十月創刊
 新聞局出版事業登記證
 局版台省誌字第1207號

藥物引起之尿失禁

趙亭鈺、林嘉音

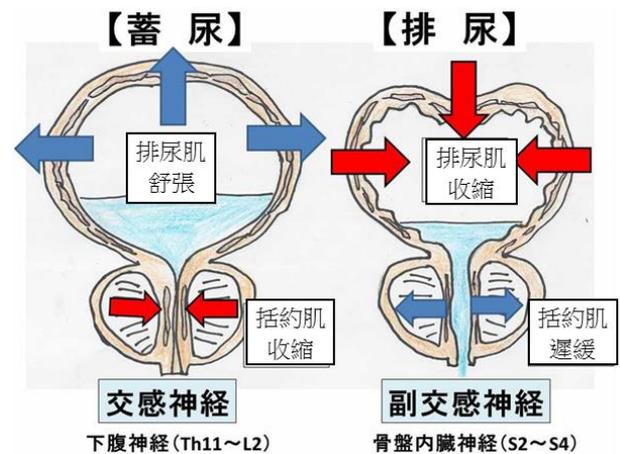
前言

健康正常人每天排尿 5~6 次，但腎臟為持續不斷地產生尿液，這意味著膀胱必須能儲尿數小時。尿道出口的肌肉收縮會產生阻力，可防止尿液的滲漏，當儲尿功能失調或失能時就會導致尿失禁。造成尿失禁的因素有很多，包括疾病及藥品產生的副作用。本文將介紹尿失禁的分類，並探討可能導致尿失禁的藥物作用機轉。

尿失禁 (Urinary Incontinence)

膀胱由幾種不同的平滑肌構成，主要分為四部分：排尿肌、尿道、外尿道括約肌、骨盆肌；支配排尿的神經系統為交感、副交感和體神經系統。在儲尿期，交感神經作用，釋放 norepinephrine (正腎上腺素) 刺激排尿肌上的 β_3 受體使平滑肌鬆弛，增加膀胱順應性，並刺激膀胱頸和近端尿道上的 α_1 受體造成平滑肌 (內尿道括約肌) 收縮，增加膀胱出口阻力 (圖一)。

當儲尿量達到閾值，會抑制交感神經，活化副交感神經，釋放乙醯膽鹼作用於毒蕈鹼受體 (M_2)，使排尿肌的平滑肌細胞收縮，進而排空尿液。體神經支配尿道外括約肌，人體本身有意識地憋尿時，即是藉由體神經



圖一、支配排尿之神經系統及肌肉群

摘自 <http://oikomarenaika.seesaa.net/article/394028496.html>

當中的會陰神經 (pudendal nerve) 收縮尿道外括約肌達到憋尿的效果。當生理、心理或受藥物影響，使神經傳導過程異常，導致不正常的尿液滲漏時則稱之為尿失禁。美國醫療照護研究與品質機構 (Agency for Healthcare Research and Quality) 制定的臨床指引將尿失禁分為四類：應力性、急迫性、混合型及滿溢性尿失禁，其它臨床指引會再納入第五類功能性尿失禁，相關處置參見表一。

可能引起尿失禁之藥物

有多種藥品可能會引起尿失禁，並可能與藥品的藥理機轉相關 (表二)：

1. α 腎上腺素受體拮抗劑 (Alpha-adrenergic antagonists) 簡稱 α 阻斷劑：

表一、尿失禁之種類及其處置

種類	描述	治療
應力性 (Stress)	膀胱受到來自腹腔的壓力造成的尿液滲漏，例如：咳嗽、打噴嚏、大笑...，常見於女性	骨盆底肌機能訓練、手術、輔助器具
急迫性 (Urge)	突然有急尿感，主要和排尿肌的收縮有關	生活及飲食型態的改變、骨盆底肌肉運動、手術
混合型 (Mixed)	同時有應力性和急迫性尿失禁	骨盆底肌肉運動、手術
滿溢性 (Overflow)	由於無法完整的排空尿液，造成的尿液滲漏；常見於男性	導尿、尿液引流
功能性 (Functional)	由於某些神經方面問題或下泌尿道功能問題，造成尿液的滲漏	針對功能問題作處置

表二、常見藥物引起尿失禁種類

藥物	受體	常見尿失禁種類
α 阻斷劑	$\alpha 1$ receptor	應力性
α 促效劑	$\alpha 2$ receptor	滿溢性
利尿劑	Diuretics receptor ¹	急迫性
抗精神病藥物	- ²	滿溢性
抗憂鬱藥物	- ²	滿溢性
CCB	Ca channel	滿溢性
ACEIs & ARBs	Angiotensin receptor	急迫性
ACEIs (咳嗽)	-	應力性
Estrogens	Estrogen receptor	所有種類 (加重) ³

¹ Thiazide receptor, aldosterone receptor 等利尿劑受器² 尚未闡明³ 服用 estrogen 會加重所有種類的尿失禁，但並未有研究指出 estrogen 會直接引起尿失禁

儲尿期釋放 norepinephrine 作用在膀胱頸和近端尿道上的 α_1 受體，能造成平滑肌

收縮增加膀胱出口阻力。如 prazosin、doxazosin、terazosin 阻斷 α_1 受體的藥品使膀胱出口阻力降低而導致尿失禁；對於因攝護腺肥大排尿不易的病人可以此類藥品治療，改善其排尿的情形。

2. α 腎上腺素受體促效劑 (Alpha-adrenergic agonists):

此類藥品如 clonidine、methyldopa，會使膀胱頸收縮，增加膀胱出口阻力，因此可能導致尿液滯留進而造成滿溢性尿失禁。

3. 利尿劑 (Diuretics)

利尿劑會增加腎臟的尿液形成引起頻尿，而若尿液超過膀胱容量時便可能導致急尿與尿失禁。有研究指出社區老年女性尿失禁與利尿劑使用有關係。另有研究顯示同時使用 loop-diuretic 和 α 阻斷劑產生尿失禁的機率是單獨使用 α 阻斷劑的兩倍，不過卻不會發生在 thiazide 類或是保鉀型利尿劑與 α 阻斷劑併用時。

4. 抗精神病藥物 (Antipsychotics)

Chlorpromazine、trifluoperazine 和 haloperidol 曾被報導引起尿失禁。此類藥物引起尿失禁之劑量範圍很廣，而且有些於開始使用後數小時內出現症狀，有些使用數週後亦未發生。典型的抗精神病藥物主要為多巴胺拮抗劑而導致應力性尿失禁。而非典型抗精神病藥物則拮抗血清素受體。抗精神病藥物經由多種機轉造成尿失禁，若抗精神病藥物無法停用，desmopressin 則是目前治療其尿失禁最有效但也最貴的方法，其他治療藥物則包括：pseudoephedrine、oxybutynin 和 dopamine agonists。

5. 抗憂鬱藥物 (Antidepressants)

幾乎所有的抗憂鬱藥物會引起尿液滯留，產生滿溢性尿失禁，但目前無法歸納出機轉為何。

6. 鈣離子通道阻斷劑 (Calcium channel blockers, CCBs)

CCBs 會減少膀胱平滑肌的收縮，因此可能導致尿滯留，造成滿溢性尿失禁。

7. ACE inhibitors (ACEIs) 及 angiotensin receptor blockers (ARBs)

腎素-血管緊張素-醛固酮 (RAA) 系統也會影響到膀胱跟尿道。ACEI 跟 ARB 阻斷 angiotensin 受體，使排尿肌活性下降以及尿道括約肌張力減少，導致急迫性尿失禁的情形減少但應力性尿失禁情形卻是增加。除此之外，ACEI 有可能會引起慢性乾咳而增加應力性尿失禁。曾報導一女性病患使用 enalapril 而造成乾咳及應力性尿失禁，經停藥三週後症狀始停止。

8. Estrogens

荷爾蒙療法常用改善停經後婦女更年期症狀。Steinauer JE 等人於2005年執行「The Heart Estrogen/progestin Replacement Study」，將1,208位停經後婦女隨機分配至使用荷爾蒙療法或安慰劑組別，結果發現使用荷爾蒙療法的婦女發生急迫性及應力性尿失禁的機會，較使用安慰劑組高 (64% vs. 49%, $P < .001$)。另 Shamliyan TA 等研究者以17個RCT進行統合分析後指出，口服荷爾蒙療法會使發生混合型尿失禁的風險上升50% (relative risk, 1.5 [CI, 1.1- 2.2])，發生應力性尿失禁的風險增加80% (relative risk, 1.8 [CI, 1.6 to 2.2])。

結論

許多藥品與尿失禁相關，直接或間接因尿滯留而造成滿溢性尿失禁。因此遇到病人主述有發生尿失禁的情形時，特別是新診斷尿失禁的病患，藥師應適時評估病患是否有使用易造成此類情形之藥品。有時對病人來說，發生此類情形會有些難以啟齒，藥師可以主動關心並予以協助。

參考資料

1. Kiran Panesar. Drug-Induced Urinary Incontinence. US Pharmacist. 2014;39(8): 24-29.
2. Tsakiris P, Oelke M, Michel MC. Drug-induced urinary incontinence. Drugs Aging. 2008;25:541-549
3. Shamliyan TA et al. Systematic review: randomized, controlled trials of nonsurgical treatments for urinary incontinence in women. Ann Intern Med. 2011 Dec 6;155(11):796
4. Hendrix SL et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. JAMA. 2005;293(8):935-948
5. Fantl JA et al. Diuretics and urinary incontinence in community-dwelling women. Neurourol Urodyn. 1990;9:25-34.