

成醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：楊 俊 佑
總編輯：葉 鳳 英
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

藥物介紹：Mirabegron

孫意惟¹、李惠娟

前言

膀胱過動症(overactive bladder, OAB)是膀胱過度敏感或異常收縮,使得逼尿肌在尿液儲存期不自主的收縮導致頻尿、夜尿、急尿或急迫性尿失禁症狀的一種疾病。美國泌尿科協會對 OAB 的治療建議,包括第一線行為治療(如:排尿日誌、膀胱及骨盆肌訓練、水分控制等)、第二線藥物治療(如抗毒蕈鹼[antimuscarinics]藥物及 β_3 -腎上腺素受體作用劑 [β_3 adrenergic receptor agonist])、及第三線手術治療(逼尿肌肉毒桿菌注射、薦骨神經刺激術或膀胱擴大術)等。以下介紹 OAB 治療用藥 mirabegron。

作用機轉

Mirabegron 屬於 β_3 adrenergic agonist,與膀胱 β_3 受體結合後,可增加cyclic AMP濃度,促使膀胱逼尿肌放鬆,進而增加膀胱在尿液儲存期的容積。衛福部核准適應症為「治療伴有急尿、頻尿和/或急迫性尿失禁症狀的膀胱過動症」。

劑量用法

Mirabegron 起始建議劑量為每日一次,每次 25 mg,可隨餐或空腹服用,約八週可出現

療效,並可依療效和耐受性增加至每日 50 mg。Mirabegron (Betmiga[®])為緩釋劑型,須整粒吞服,不可嚼碎、切割或壓碎。

Mirabegron 須依肝腎功能調整劑量,腎功能不全($\text{CrCl}=15\sim 29\text{ mL/min}$)或中度肝功能不全者(Child-Pugh class B)建議每日劑量不可超過 25 mg,嚴重腎功能障礙($\text{CrCl}<15\text{ mL/min}$)、血液透析或重度肝功能不全者(Child-Pugh class C)不建議使用。

不良反應

常見副作用為血壓增高(9%~11%),尤其是高血壓患者,若有嚴重且未控制好的高血壓(收縮壓 $\geq 180\text{ mmHg}$ 和/或舒張壓 $\geq 110\text{ mmHg}$)則不建議使用。其他副作用包括:頭痛(4%)、泌尿道感染(3%~6%)、鼻咽炎(4%)、便秘(2%~3%)等。

注意事項

1. Mirabegron 屬於中度 CYP2D6 抑制劑,所以與 CYP2D6 受質(eg. metoprolol、desipramine)或經 CYP2D6 代謝之治療指數狹窄藥物(如 thioridazine、flecainide 和 propafenone)併用時,會增加後者之全身暴露量,故要適時監測及調整劑量(表一)。
2. Mirabegron 懷孕用藥分級為 C 級,目前尚無適當且控制良好的研究顯示其安全性,故建議僅在考量利大於弊時方可使用。

¹ 中國醫藥大學藥學系實習生

表一、Mirabegron 之藥物交互作用

等級	藥物	交互作用影響
Contraindicated	Thioridazine	增加後者藥物血中濃度
Major	Tramadol, propafenone	增加藥物血中濃度
Moderate	Amitriptyline, clomipramine, desipramine, dextromethorphan, digoxin, duloxetine, flecainide, haloperidol, imipramine, metoprolol, mexiletine, ondansetron, paroxetine, risperidone, timolol, tamoxifen, venlafaxine,	增加藥物血中濃度
	Codeine	降低 codeine 的活性代謝物，故減少止痛效果

資料來源：Micromedex

- Mirabegron 是否排至人類乳汁中，目前尚無資料，但以動物研究預測 mirabegron 會排至人乳中及對乳兒可能之不良反應，故建議停止授乳或停用藥物。
- 健保給付規定 mirabegron 每天限用一顆，且限用於符合下列診斷標準條件之一者，包括：(1)頻尿- 每天(24 小時)排尿次數超過八次，並有詳實病歷紀錄；(2)急尿- 病患自述經常有一種很突然、很強烈想解尿的感覺；(3)急迫性尿失禁- 對於尿急感覺無法控制，並於 24 小時內至少有一次漏尿之情形。若有(1)小兒夜尿、(2)單純性應力性尿失禁、(3)膀胱逼尿肌無反射或膀胱不收縮所引起之排尿困難或尿失禁之症狀，則不宜使用。本院用於治療尿失禁之藥品列於表二。

臨床療效

2014 年 Cui Y et al.針對 mirabegron 在 OAB 的治療進行系統性回顧(phase III、雙盲、隨機分派)(N=5,761)。結果顯示，在療效方面相較於安慰組，mirabegron 在 24 小時平

均尿失禁次數(95% CI -0.59~-0.29, $p<0.00001$)、24 小時平均排尿次數(95% CI -0.80~-0.45, $p<0.00001$)、平均排尿量及平均急尿次數皆有統計上顯著差異($p<0.00001$)。在安全性方面，不良事件(OR 1.10, 95% CI 0.93~1.31, $p=0.25$)、高血壓(OR=0.91, 95% CI 0.68~1.21, $p=0.52$)、心律不整(OR 1.67, 95% CI 0.95~2.92, $p=0.07$)、尿滯留(OR 0.25, 95% CI 0.05~1.17, $p=0.08$)，與安慰劑組相似，故作者認為 mirabegron 為一個有效且安全的 OAB 治療藥物。

2014 年 Abrams P 則以評估 solifenacin 及 mirabegron 的療效及安全性進行 phase II、多重因子、雙盲隨機平行試驗(N=1,306)。試驗對象為診斷有 OAB 超過三個月以上的成年病患，共分 12 組，分別為六組併用組(solifenacin 2.5/5/10 mg + mirabegron 25/50 mg)、五組單方組(solifenacin 2.5/5/10 mg 或 mirabegron 25/50 mg)及一組安慰組。結果顯示，在療效方面相較於 solifenacin 5 mg 單方，所有使用 solifenacin 5 或 10 mg 的併用組別皆顯著提升平均排尿量；三組併用組別顯著降低排尿次

表二、成大醫院尿失禁治療藥品比較表

學名	Mirabegron	Tolterodine	Solifenacin	Oxybutynin
商品名	Betmiga	Detrusitol	Vesicare	Ditropan
中文名	貝坦利持續性藥效錠	得舒妥持續性藥效錠	衛喜康膜衣錠	達多幫錠
適應症	治療伴有急尿、頻尿和/或急迫性尿失禁症狀的膀胱過動症		對於膀胱過動症病人所伴隨之急迫性尿失禁、頻尿、尿急等之症狀性治療	因膀胱神經之控制不適所伴隨排尿諸症之緩解
藥理作用	β -3 adrenergic agonist	Anti-muscarinic		
含量劑型	25 mg/SR tab	4 mg/SR cap	5 mg/tab	5 mg/tab
用法用量	25-50 mg qd	4 mg qd	5-10 mg qd	5 mg bid-tid Max. 5 mg qid
腎功能調整劑量 (CrCl)	15~29 mL/min : Max. 25 mg <15 mL/min : 不建議使用	10~30 mL/min : 2 mg once daily < 10 mL/min : 不建議使用	< 30 mL/min : Max. 5 mg/day	無資料
肝功能調整劑量	中度肝功能不全 : $\leq$ 25 mg/日 重度肝功能不全 : 不建議使用	肝功能受損者之建議劑量為 2 mg qd	中度肝功能障礙 : 應審慎給藥, max. 5 mg/day	無資料
副作用	高血壓、頭痛、尿路感染、便秘、腹瀉、心悸過速、鼻咽炎	口乾、尿滯留、便秘、眼睛乾澀、視力模糊	口乾、便秘、消化不良、嗜睡、眼睛乾澀、暈眩、頭痛	口乾、便秘、心悸過速、皮膚乾燥、便秘、胃腸不適
磨粉	不宜磨粉	不宜磨粉 (可打開膠囊服用)	不宜磨粉 (必要時可剝半使用)	可磨粉
健保價(元/錠)	37 元	32.3 元	29.2 元	2.68 元

數；五組併用組別顯著降低急尿次數。安全性方面，除了便秘在併用組有較高的發生率之外，其餘的副作用(treatment-emergent adverse events)於單、複方組別的發生頻率並無差異。

因此作者認為相較於 solifenacin 單方，solifenacin 併用 mirabegron 在 OAB 治療的療效有顯著的提升，而副作用卻沒有增加。

結論

Mirabegron 為膀胱過動症治療藥物，屬於 β_3 -腎上腺素受體作用劑，相對於抗毒蕈鹼藥物，較不易產生口乾、便秘等抗膽鹼副作用。起始劑量為每日 25 mg，可增加至每日 50 mg；肝腎功能不佳、併用經 CYP2D6 代謝或其受質者須作適當的劑量調整。Mirabegron 為緩釋劑型，須整粒吞服，常見副作用為血壓升高，有高血壓問題者應特別注意。

當病患對於 anti-muscarinic 藥物為禁忌使用、療效不佳或有無法忍受之副作用時，mirabegron 可以作為膀胱過動症治療的藥物選擇。

參考資料

1. Mirabegron (Betmiga®) 藥品仿單, 2016 年。
2. NICE guidance: Mirabegron for treating symptoms overactive bladder (2013).
3. Micromedex® 2.0 : Mirabegron.
4. Cui Y. et al. The efficacy and safety of mirabegron in treating OAB: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. Int Urol Nephrol. 2014;46:275-84.
5. Abrams P. et al. Combination Treatment with Mirabegron and Solifenacin in Patients with Overactive Bladder: Efficacy and Safety Results from a Randomised, Double-blind, Dose-ranging, Phase 2 Study (Symphony). Eur Urol. 2015;67(3):577-88.