

# 成大醫藥誌



## Pharmacy Forum

發行人：林炳文  
 總編輯：周辰熹  
 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

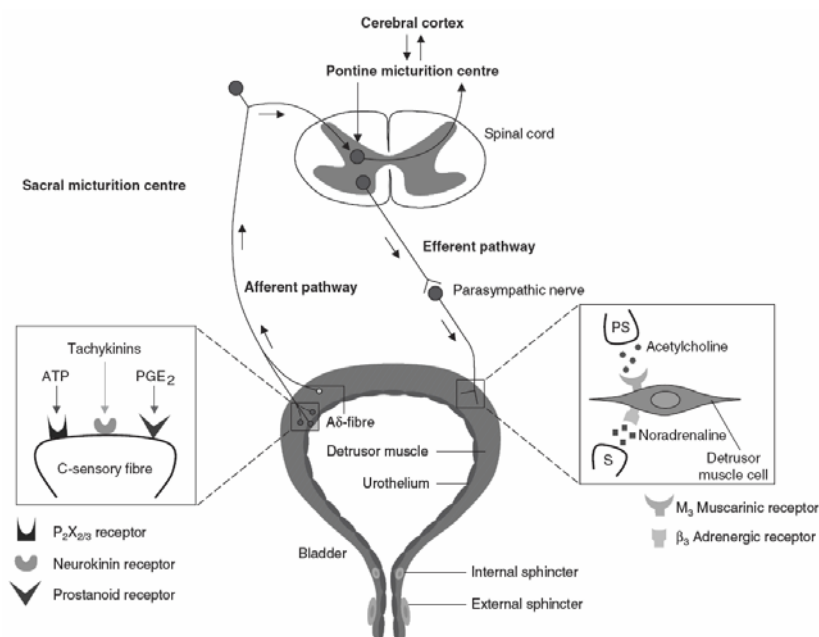
### 造成尿液滯留的常見藥品

吳紹瑩\*、藥品諮詢組

人體在進行排尿時，需藉許多不同的神經傳導路徑，調節各肌肉的收縮與放鬆，才能完成全部的排尿動作（如圖一）。副交感神經藉由刺激逼尿肌上的  $M_2$  與  $M_3$  受器，使逼尿肌收縮並將膀胱內的尿液向外推出；同時尿道上的環狀括約肌放鬆使尿道管徑增加幫助尿液排出。平常膀胱需儲存尿液時，交感神經會結合括約肌上  $\alpha_1$  受器使括約肌收縮，另一方面，交感神經同時也會結合逼尿肌上  $\beta_3$  受器，

使逼尿肌放鬆而完成儲存尿液。經由以上機轉可以發現，使用含抗膽鹼的藥品或是交感神經結合劑，會使膀胱常保持在儲存尿液的狀態，使尿液較不容易排除。

容易導致尿液滯留的藥品有以下幾類：麻醉性鴉片類、抗膽鹼性藥品以及交感神經結合劑(包含  $\alpha$ -agonists 及  $\beta$ -agonists)，除此之外，benzodiazepines (BZDs)、selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)、nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) 及 calcium channel blockers (CCBs) 等，皆有文獻報告會有尿液滯留的潛在風險，以下分別介紹這些藥品。



圖一、泌尿系統生理機轉簡圖  
 修改自 Drug Saf 2008;31:373-88

\*吳紹瑩為成大臨床藥學研究所畢業生

## 麻醉性鴉片類藥品

使用麻醉性鴉片類藥品，一直被認為是造成手術後尿液滯留的最重要原因。術後使用麻醉藥品，會藉由部分抑制副交感神經，降低尿意傳導而間接影響逼尿肌的收縮力，另一方面，又會藉由活化交感神經使括約肌收縮，造成尿液滯留。若因術後使用鴉片類藥品導致急性尿液滯留，建議可使用 methylnaltrexone 治療，methylnaltrexone 不會穿過血腦障壁進到中樞，只作用在周邊鴉片接受器，發揮其拮抗作用以緩解尿液滯留。

## 抗膽鹼性藥品

如上述機轉，抗膽鹼性藥品會降低逼尿肌的收縮力而導致急性尿液滯留。抗膽鹼性藥品包括 anticholinergics、antispasmodics、muscle relaxants、tricyclic antidepressants、第一代(傳統型)抗組織胺藥品，這些藥品都有研究報告指出，具有急性尿液滯留的潛在風險。根據 Beers' criteria，具有強抗膽鹼性的藥品不適合老年人使用，因為老年人容易有泌尿系統疾病，再使用強抗膽鹼藥品會使急性尿液滯留發生率增加。而 Beers' criteria 所提及的強抗膽鹼藥品也包含第一代抗組織胺藥品，如 chlorpheniramine、diphenhydramine 等，建議老年人盡量避免使用。

## 交感神經結合劑

$\alpha$ -agonists 可用於治療姿勢性低血壓，當  $\alpha$ -agonists 結合血管平滑肌上的  $\alpha_{1B}$  受器，刺激血管平滑肌收縮，造成血壓上升。然而在尿道上也有為數不少的  $\alpha_{1A/D}$  受器，當非選擇性的  $\alpha$ -agonists 與之結合時，會使尿道上的內括約肌收縮，增加排尿的困難性，嚴重時可能會導致急性尿液滯留發生。 $\alpha$ -agonists (如 pseudoephedrine、phenylephrine 等)常被用於

緩解鼻炎症狀，利用  $\alpha$ -agonists 可使血管收縮，作用於鼻黏膜減少血流達到緩解症狀的效果。許多治療感冒症狀藥品常同時含有  $\alpha$ -agonists 與抗組織胺，也因此更增加尿液滯留的風險，故老年患者或是攝護腺肥大患者在使用時，必須特別注意其安全性。

$\beta$ -agonists (如 isoproterenol、terbutaline 等)是常見的支氣管擴張劑，緩解病人呼吸不順的症狀。當  $\beta$ -agonists 結合膀胱及泌尿道  $\beta$  受器時，會使逼尿肌保持放鬆同時讓括約肌收縮，增加排尿困難。目前  $\beta$ -agonists 有口服及吸入型藥品，一般認為吸入型  $\beta$ -agonists 只有呼吸道局部作用，較不會造成全身性的影響，使用上較為安全。

## Benzodiazepines (BZDs)

目前對於 BZDs 是否會造成急性尿液滯留還不確定，有幾篇案例報告指出，有患者在使用 BZDs (如 clonazepam 及 diazepam) 後出現尿液滯留的症狀，推測可能的機轉為 BZDs 具抗痙攣及肌肉放鬆的作用，造成膀胱與尿道肌肉群的協調失衡，導致發生尿液滯留。不過這幾則案例，患者本身皆有其他尿液滯留的危險因子(合併用藥及腦性麻痺)，因此不容易釐清 BZDs 與尿液滯留的相關性，期待之後能有更多的研究証實兩者間的關係。

## Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs)

早在 1993 年，Garnier 等人研究 299 位急性 fluvoxamine 中毒病人，發現除了常見的頭暈、噁心、嘔吐等不良反應，還會有抗膽鹼的不良作用，其中包括尿液滯留。在 2007 年，Chung 等人發表了第一篇關於 fluoxetine 造成尿液滯留的案例報告，一名 54 歲男性，過去使用每天 30 mg fluoxetine 及其他抗精神藥品

數年之久，因病情需要將 fluoxetine 劑量調整為每天 70 mg 後，便發生急性尿液滯留的情形，然在停藥之後，排尿的情況也獲得改善。

SSRIs 造成急性尿液滯留的機轉如下：在人體內，serotonin 會藉由增加交感神經的活性並抑制副交感神經使膀胱處於儲存尿液的狀態，此外，serotonin 也會結合括約肌上的 5-HT<sub>2</sub> 受器，使之活化而增加外括約肌的收縮力，使尿液難以順利排出。

### Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)

Prostaglandin E2 (PGE2) 在泌尿系統有其重要的角色，在膀胱組織中有許多 cyclooxygenase(COX)-2，可生成 prostaglandin 來調節膀胱發炎或是過度膨脹。PGE2 藉由釋放 tachykinins 結合 neurokinin 受器，幫助泌尿反射的傳導(如:圖一)，使膀胱保持正常生理功能。

NSAIDs 會抑制 COX(包括 COX-2)的生成路徑，降低 PGE2 的生成，導致膀胱生理調節不良。根據 Verhamme 等人的研究，發現 NSAIDs 造成尿液滯留的風險為一般人的 2.2 倍(95%信賴區間: 1.23-3.31)，並且在剛開始使用的 1 週內風險最高。文中並分類比較非選擇性與選擇性 COX-2 NSAIDs 之風險，發現兩類藥品有相似的結果，而生理上膀胱組織也是主要藉由 COX-2 生成 PGE2，故理論上此兩類 NSAIDs 對膀胱應產生相同的效果。

### Calcium Channel Blockers (CCBs)

早在 1999 年，Meigs 等人的研究就發現 CCBs 會增加急性尿液滯留的風險，其風險性為 2.2 (95% 信賴區間: 1.2-3.9)，另外 nifedipine 也曾有發生尿液滯留的案例報告。雖然至目前為止無 CCBs 與尿液滯留之相

關研究或是案例報告証實此風險性，但一般認為 CCBs 會藉由阻斷鈣離子通道造成平滑肌收縮力降低，其中也包含膀胱上的逼尿肌，造成排尿困難，甚至更進一步導致尿液滯留發生。

### 結語

藉由不同的作用機轉，麻醉性鴉片類藥品、抗膽鹼性藥品、交感神經結合劑、BZDs、SSRIs、NSAIDs 及 CCBs 皆會增加尿液滯留的風險，故老年患者或是攝護腺肥大患者在使用時，必須特別小心。期待將來有更多研究來証實這些藥品與尿液滯留的相關性，以提高病患服藥的安全性。

### 參考文獻

1. Verhamme KM, et al. Drug-induced urinary retention: incidence, management and prevention. *Drug Saf* 2008; 31: 373-88.
2. Fick DM, et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2716-24.
3. Meigs JB, et al. Incidence rates and risk factors for acute urinary retention: the health professionals followup study. *J Urol* 1999; 162: 376-82.
4. Rosow CE, et al. Reversal of opioid-induced bladder dysfunction by intravenous naloxone and methylnaltrexone. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 48-53.
5. Drake MJ, et al. Drug-induced bladder and urinary disorders. Incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1998; 19:45-55.
6. Caksen H, Odabas D. Urinary retention due

- to clonazepam in a child with dyskinetic cerebral palsy. *J Emerg Med* 2004; 26: 244.
7. Garnier R, et al. Acute fluvoxamine poisoning. *J Int Med Res* 1993; 21: 197-208.
  8. Chung AK, Chua SE. Acute urinary retention associated with selective serotonin reuptake inhibitors and ziprasidone. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 517-9.
  9. Thor KB. Serotonin and norepinephrine involvement in efferent pathways to the urethral rhabdosphincter: implications for treating stress urinary incontinence. *Urology* 2003; 62: 3-9.
  10. Verhamme KM, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and increased risk of acute urinary retention. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1547-51.