

刺激型瀉劑類藥品濫用與誤用之風險探討

蔡至穎、黃薇伊、陳文雯
財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心

前言

便秘為一種症狀而非疾病，可能與飲食缺少纖維質、水分攝取不足、久坐、缺乏運動、生活作息不規律、精神壓力、藥物副作用或與其他共病有關。目前臨床上治療便秘的瀉劑藥品主要有五大類，分別為膨脹性緩瀉劑、滲透壓瀉劑、刺激型瀉劑、軟便劑、潤滑劑。英國國家健康與照顧卓越研究院（The National Institute for Health and Care Excellence, NICE）指引建議成人之便秘治療先以改變飲食與生活習慣為主，若無效則先使用膨脹性緩瀉劑，而後再加上或替換成滲透壓瀉劑，若上述皆無效才建議使用刺激型瀉劑¹。

考量刺激型瀉劑類藥品曾有濫用與誤用之案例報告，英國醫藥品管理局（MHRA）一直密切評估其安全性。過去採取的風險管控措施包括於部分產品中加刊警語，警示此類藥品不能幫助減肥及長期服用可能有害。2020年8月英國進行全面性的效益與安全性評估後，發布警訊限制此類成分藥品於一般商店及超市中之包裝尺寸、修訂建議使用年齡及新增安全警語，告知病人過度使用刺激型瀉劑可能會造成體液、電解質紊亂及潛在破壞腸道功能的風險²。

目前台灣核准之刺激型瀉劑皆為處方藥或醫師藥師藥劑生指示藥，須由醫師開立處方或於藥局經由藥師/藥劑生販售。有鑑於此類藥品具前述之安全性疑慮，全國藥物不良反應通報中心針對國內藥品不良反應通報資料進行分析並回顧各國文獻，以了解國內使用刺激型瀉劑之相關風險。

國內不良反應通報案件分析

經搜尋全國藥物不良反應通報系統資料庫，統計至2020年8月25日止，共接獲刺激型瀉劑類藥品（包含 bisacodyl、senna/sennosides、sodium picosulfate 成分）不良反應通報案例共計 151 件，其中 bisacodyl 有 48 件、senna/sennosides 有 86 件、sodium picosulfate 有 17 件，各成分藥品詳細之通報個案基本資料分析如表一。

刺激型瀉劑類藥品通報案件之不良反應症狀共計有 191 筆，依 MedDRA 器官系統分類進行分析，發現以 Gastrointestinal disorders 通報 83 筆症狀為最多，通報症狀包括腹瀉、腹痛等，其次為 Skin and subcutaneous tissue disorders 通報 55 筆。Metabolism and

nutrition disorders 共 7 筆包括低血鉀、低血鈉等，詳細通報症狀之器官系統分析如表二。

檢視 4 件死亡與危及生命案件，1 件為使用 sennosides 後通報猛爆性肝炎與急性腎損傷之不良反應，然因資料不全無法評估，剩餘 3 件皆為使用 bisacodyl 後發生之不良反應，包含 1 件為大腸鏡檢前清腸，口服使用 bisacodyl 與 castor oil，並於大腸鏡檢後發生缺血性大腸炎，導致多重器官衰竭而死亡。此案造成缺血性大腸炎原因除病人本身高齡、心血管疾病與心衰竭病史需限水造成灌流下降、術中增加腸壁壓力造成血流下降之外，亦無法排除因清腸而造成大腸灌流下降致使不良反應發生¹。另外 2 件皆為使用 bisacodyl 栓劑後發生休克之情形，但由通報內容敘述之病程亦無法排除為個案本身感染症造成敗血性休克之可能。

所有通報案件中有 2 例個案為兒童，1 例為 5 歲男性使用 bisacodyl 栓劑後肛痛、腹脹；另一例為 4 歲女性使用 sennosides 後出現大片癢疹，此 2 案於停止使用藥品後症狀皆緩解。

另有 1 例個案疑似 bisacodyl 藥物濫用導致高醛固酮症與低血鉀之不良反應。該案例為 37 歲女性，自 16 歲開始過量使用 bisacodyl 20-40 顆 / 天 (口服或栓劑)，因過於消瘦、閉經、貧血、低血鈉、低血鉀、代謝性鹼毒症入院，X 光檢查顯示右鎖骨、肱骨、肋骨、脊椎多處骨折，DEXA 顯示極度骨質疏鬆，心臟功能雖正常但二尖瓣脫垂、心室間隔異常、二尖瓣閉鎖不全及心包膜積液。因疑似 bisacodyl 過量導致高醛固酮症造成低血鉀，入院後給予 PPN 營養補充，曾一度因再餵食症候群導致心臟肥大、肺水腫、胸腔積液與呼吸窘迫，於降低補充卡路里速度、給予白蛋白和利尿劑後緩解，出院持續使用居家 PPN，4 個月間體重從 18 公斤增加至 30 公斤且胸壁厚度增加，後因導管感染而停止使用。

表一 刺激型瀉劑類藥品不良反應通報案件之個案基本資料分析 (N=151)

項目	Bisacodyl N (%)	Senna/Sennosides N (%)	Sodium picosulfate N (%)
性別			
男	25 (52.1)	50 (58.1)	4 (23.5)
女	23 (47.9)	36 (41.9)	13 (76.5)
年齡 / 歲 (中位數, 範圍)	67.5 (5-90.9)	69 (4-98)	62.1 (39.1-83)
不良反應嚴重性			
死亡	2 (4.2)	1 (1.2)	0 (0)
危及生命	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)
造成永久性殘疾	0 (0)	0 (0)	0 (0)
導致病人住院或延長病人住院時間	4 (8.3)	5 (5.8)	1 (5.9)
其他嚴重不良反應 (具重要臨床意義之事件)	8 (16.7)	12 (14.0)	0 (0)
非嚴重不良反應	33 (68.8)	68 (79.1)	16 (94.1)
總計	48 (100)	86 (100)	17 (100)

表二 刺激型瀉劑類藥品不良反應通報案件之不良反應症狀分析 (N=191)

器官系統分類 / 症狀	症狀數			總計
	Bisacodyl	Senna/Sennosides	Sodium picosulfate	
Cardiac disorders	0	1	1	2
Palpitations	0	1	1	2
Endocrine disorders	1	0	0	1
Hyperaldosteronism	1	0	0	1
Eye disorders	2	2	1	5
Eye oedema	1	1	0	2
Eye swelling	1	0	0	1
Periorbital oedema	0	1	0	1
Swelling of eyelid	0	0	1	1
Gastrointestinal disorders	26	49	10	85
Abdominal discomfort	0	1	0	1
Abdominal distension	1	0	0	1
Abdominal pain	13	3	1	17
Abdominal pain upper	1	0	0	1
Diarrhoea	6	33	0	39
Eructation	0	1	0	1
Lip swelling	1	2	0	3
Nausea	1	5	4	10
Swollen tongue	0	0	1	1
Vomiting	3	4	4	11
General disorders and administration site conditions	2	2	2	6
Cold sweat	0	0	1	1
Drug interaction	0	0	1	1
Hypothermia	1	0	0	1
Mucosal inflammation	0	1	0	1
Pain	0	1	0	1
Pyrexia	1	0	0	1
Hepatobiliary disorders	0	2	0	2
Hepatitis fulminant	0	1	0	1
Jaundice	0	1	0	1
Immune system disorders	0	1	0	1
Hypersensitivity	0	1	0	1
Infections and infestations	0	1	0	1
<i>Clostridium difficile</i> colitis	0	1	0	1
Injury, poisoning and procedural complications	1	0	0	1

表二 刺激型瀉劑類藥品不良反應通報案件之不良反應症狀分析 (N=191) (續)

器官系統分類 / 症狀	症狀數			總計
	Bisacodyl	Senna/Sennosides	Sodium picosulfate	
Intentional overdose	1	0	0	1
Investigations	0	2	0	2
Alanine aminotransferase increased	0	1	0	1
Liver function test abnormal	0	1	0	1
Metabolism and nutrition disorders	3	2	2	7
Decreased appetite	0	1	0	1
Hypokalaemia	2	1	1	4
Hyponatraemia	1	0	1	2
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	0	0	1
Musculoskeletal pain	1	0	0	1
Nervous system disorders	0	3	9	12
Dizziness	0	1	6	7
Headache	0	0	3	3
Myoclonus	0	1	0	1
Sedation	0	1	0	1
Psychiatric disorders	1	0	0	1
Drug abuse	1	0	0	1
Renal and urinary disorders	0	1	0	1
Acute kidney injury	0	1	0	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	1	2	5
Dyspnoea	1	0	1	2
Hiccups	1	1	0	2
Nasal congestion	0	0	1	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	18	32	5	55
Blister	1	1	0	2
Erythema	1	1	0	2
Night sweats	1	0	0	1
Pruritus	0	5	0	5
Pruritus generalised	0	2	0	2
Rash	13	13	5	31
Rash generalised	0	1	0	1
Rash pruritic	0	4	0	4
Skin exfoliation	1	2	0	3
Stevens-Johnson syndrome	0	1	0	1
Urticaria	1	2	0	3

表二 刺激型瀉劑類藥品不良反應通報案件之不良反應症狀分析 (N=191) (續)

器官系統分類 / 症狀	症狀數			總計
	Bisacodyl	Senna/Sennosides	Sodium picosulfate	
Surgical and medical procedures	0	0	1	1
Prophylaxis of nausea and vomiting	0	0	1	1
Vascular disorders	2	0	0	2
Hypotension	1	0	0	1
Shock	1	0	0	1
總計	59	99	33	191

* 單一個案可能會有一個以上的通報症狀

藥品安全性資訊探討

瀉劑濫用常見於飲食障礙症之患者，刺激型瀉劑因使用方便且效果好而最被濫用，也是發生最多不良反應的藥物，因其快速且直接刺激直腸蠕動，長期使用可能會造成大腸黑色素病變 (melanosis coli)、腸神經受損、腸胃道功能喪失。厭食症患者往往因長期節食造成腸胃蠕動慢導致便秘；暴食症患者則因對食物熱量過度執著，誤解瀉劑可以抑制熱量吸收，因此使用瀉劑來舒緩進食之愧疚感。瀉劑濫用造成一個惡性循環：當患者使用瀉劑造成脫水、體重下降時，腎素 - 血管收縮素系統會想辦法保留水分而過度分泌醛固酮，造成水腫、體重上升，患者因此再次使用瀉劑，長期下來腸胃逐漸適應，而需要更大的劑量才能達到效果。除因大量水瀉導致低血鉀外，高醛固酮症亦使低血鉀的情形更加嚴重，可能造成腸胃道蠕動減緩、心律不整、腎功能不全、代謝性鹼中毒或橫紋肌溶解之不良反應，嚴重者可能需洗腎^{3,4}。

Copeland 等人於 1994 年曾發表一篇瀉藥濫用導致洗腎之危及生命案例報告，個案為 27 歲女性，高中時因減肥開始有濫用瀉劑的情形，使用非處方 phenolphthalein 和 docusate，曾於 23 歲時因嚴重低血鉀導致肌肉無力、橫紋肌溶解症入院，給予輸液補充鉀離子後好轉。27 歲因呼吸困難、嚴重代謝性酸中毒入急診，嚴重低血鉀、低血容，給予輸液後無好轉，因此插管、給予呼吸器、急性洗腎後好轉。18 個月後，個案又因全身無力、肌肉痙攣、無力、手足、嚼肌抽筋、頭暈入急診，診斷腎衰竭、低血鉀、低血鈣和橫紋肌溶解症，給予 sodium bicarbonate、magnesium sulfate、calcium gluconate 治療，腎臟超音波顯示急性腎小管壞死 (ATN)。起初個案否認瀉劑濫用，但後來承認使用瀉劑和軟便劑，家人表示個案常不吃飯且有飯後催吐的情形，個案於 8 天後恢復且出院，住院期間精神科無法說服個案參加治療。作者建議對於飲食障礙患者出現無力或橫紋肌溶解之情形，需懷疑低血鉀且監測電解質、CPK、creatinine 與 BUN 數值，且需教育此類病人瀉劑無法用於減肥且需補充充足水分以避免脫水、便秘與腎傷害⁵。

因考量刺激型瀉劑曾有誤用或濫用之案例報告，英國 MHRA 多年來持續密切評估其安全性，英國人體藥物委員會 (Commission on Human Medicines, CHM) 深入回顧此類藥品的風險效益後認為，現有證據顯示刺激型瀉劑的安全性在可接受之範圍內，通常都為合理的使用，且已被廣泛使用多年。然 CHM 偶爾會收到刺激型瀉劑有誤用及過度使用的嚴重報告，其中包括罕見的死亡案例。經統計，這些誤用及過度使用的案件大多與飲食失調的病人有關，且很可能有低度通報 (under-reporting) 的情形。英國之藥品許可證持有商 (marketing authorisation holders, MAHs) 接獲共 167 件 bisacodyl 相關報告，其中 84 件為嚴重案件，5 件造成死亡；包含 1 件為年輕暴食症患者，每天使用超過 100 顆 bisacodyl 持續 2 年，副作用為非嚴重腹痛與藥效下降，亦有 1 個案有厭食症與長期瀉藥濫用病史，過量使用 80 顆 bisacodyl 後送入急診，最終因多重器官衰竭死亡。共有 49 件 senna 相關誤用、濫用或故意過量之通報案例 (包含 53 筆藥物不良反應症狀)，7 件為嚴重案件；包含 1 個案長達 23 年期間持續使用最大劑量 (90 顆 / 天) senna 成分藥品，每天皆發生腸胃道急性事件，且患有大腸激躁症、低血壓和骨質疏鬆症等多種疾病。共有 12 件 sodium picosulfate 通報案例，個案皆與飲食障礙相關 (包含 34 筆藥物不良反應症狀)，一半為長期藥物濫用¹。自 2020 年 8 月發布警訊後，英國已進行仿單更新，說明如未經處方建議者，不應將該類藥品用於未滿 12 歲兒童，並新增安全警語，告知病人過度使用刺激型瀉劑可能會造成體液、電解質紊亂及潛在破壞腸道功能的風險。

對於兒童便秘治療部分，兒童慢性便秘與生理、心理及社會因素均有相關，需全面性評估過去病史與進行理學檢查。絕大多數的便秘沒有病理上的問題，90-95% 的兒童便秘屬於功能性便秘 (functional constipation, FC)，常因兒童排斥排便的不舒服感而有憋便的情形，使得糞便滯留腸道⁶。

根據 2006 年北美兒科腸胃學會 (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, NASPGHN) 臨床指引，兒童兩周以上無排便或排便困難，排除其他可能原因後，若有糞便阻塞情形，可口服潤滑劑 (mineral oil)、高滲透性瀉劑 (polyethylene glycol, PEG) 加電解質 (magnesium hydroxide, magnesium citrate, lactulose, sorbitol) 或刺激型瀉劑 (senna, bisacodyl) 單用或合併使用，也可使用灌腸劑 (phosphate soda enemas, saline enemas 或 mineral oil enemas 經直腸給予)。嬰兒較適合使用 glycerin 塞劑，避免使用 mineral oil、刺激性瀉劑與灌腸，大一點的兒童則較適合 bisacodyl 栓劑。選用原則以口服藥物優先，若無效時才考慮塞劑、灌腸劑。一旦去除糞便阻塞後，需持續使用瀉劑以預防再次復發，並維持良好排便習慣，可使用潤滑劑或高滲透壓性瀉劑，刺激性瀉劑可於短期需要時使用，但不建議長期使用⁷。

根據 2017 年更新之英國 NICE 指引，在排除其他可能原因後，建議使用 PEG 加電解質當作一線治療，若使用 2 周後無效可加上刺激型瀉劑；若病人對於 PEG 無法耐受時，可單

用另一種刺激型瀉劑或併用滲透型瀉劑如 lactulose。於排便正常後持續使用維持療法數周至數月，預防再次便秘；勿突然停藥，需觀察排便狀況慢慢減量⁸。

為提供臨床人員更清楚之治療原則，2014 年北美兒科腸胃學會與歐洲兒科腸胃學會 (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHN)) 聯合整理目前文獻、指引與專家意見，統一建立新的實證臨床建議。經參考 252 篇文獻後，建議使用 PEG 與灌腸劑為兒童排除糞便阻塞之一線首選藥品，且以口服 PEG 使用 3-6 天為優先考量。維持療法亦以 PEG 為首選，若無 PEG 則可以 lactulose 替代，milk of magnesia、mineral oil 與刺激型瀉劑可做為 add-on 或二線療法，治療時間至少 2 個月，在無任何便秘症狀後 1 個月或確保兒童已建立規律如廁習慣後，則可緩慢減量、停藥⁹。

刺激型瀉劑因直接作用於結腸黏膜，因此常造成腹部絞痛或腹瀉導致脫水、電解質流失如低血鉀等不良反應，對於胃腸道阻塞、腹痛、噁心嘔吐之患者則為禁忌。因此一般建議為短期使用，若發生腸胃道相關之副作用則須立即停止使用並諮詢醫療人員。經查兒童安全性文獻，僅 PEG 與 lactulose 有較多臨床試驗佐證其有效性及安全性，因此上述指引皆以 PEG 為一線治療。刺激性瀉劑僅一篇比較 senna 與 lactulose 之研究，共收納 21 名小於 15 歲長期便秘之兒童，結果顯示使用 senna 的病人有較多的副作用如腸絞痛與腹瀉且達顯著差異 ($p < 0.001$)，作者建議使用 lactulose 為較有效且副作用較少的治療¹⁰。兒童若需使用刺激型瀉劑，則須更加小心並注意是否有副作用發生。

討論與結論

刺激型瀉劑因其快速且直接刺激直腸蠕動、使用方便且效果好而最被濫用，也是發生最多不良反應的藥物。濫用多發生於飲食障礙患者，如厭食症或暴食症，此類患者往往誤解瀉劑可以抑制熱量吸收、降低體重，導致長期濫用的情形，造成脫水、電解質異常、甚至橫紋肌溶解或需洗腎等嚴重不良反應。國內截至 2020 年 8 月 25 日止共接獲 7 筆刺激型瀉劑類藥品通報代謝、營養相關不良反應症狀，包括低血鉀、低血鈉等，1 件因過度使用 bisacodyl 導致高醛固酮症與低血鉀等嚴重不良反應；國外亦有誤用、濫用或故意過量使用刺激型瀉劑導致危及生命之案例。

為確保民眾之用藥安全，我國衛生福利部食品藥物管理署於 2021 年 5 月 10 日發布公告，要求刺激性瀉劑類非處方藥品應修訂中文仿單，於「使用上注意事項」處修訂建議使用年齡為「12 歲以下兒童使用前應洽醫師診治」及加刊與「減重」及「過度使用」等相關安全性資訊，內容包含「刺激型瀉劑無法抑制卡路里吸收，因此不能幫助減重。此類藥品會導致水瀉、腹痛與脫水，並因脫水造成短期體重下降。嚴重脫水可能會造成顫抖、無力、視覺模糊、暈厥、腎損傷，甚至死亡，往往需要藥物治療。過度使用刺激型瀉劑可能會導致電解

質不平衡，體內鈉、鉀、鎂、磷為維持神經肌肉所需之特定電解質，破壞此平衡可能會造成大腸及心臟功能異常。為避免上述風險，需避免過度或不正確的使用瀉劑。」。

醫療人員與廠商一旦發現有嚴重藥物不良反應發生，應依通報辦法規定，在法定時限內通報至全國藥物不良反應通報中心。食品藥物管理署與全國藥物不良反應通報中心將持續監測所有藥品不良反應之通報及相關藥品安全訊息，以維護國人用藥安全。

◎ 參考資料：

1. Over-the-counter stimulant laxatives: benefit-risk review. The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. 18 August 2020.
<https://www.gov.uk/government/publications/public-assessment-report-of-over-the-counter-stimulant-laxatives-benefit-risk-review/over-the-counter-stimulant-laxatives-benefit-risk-review>.
2. New restrictions introduced on sales of stimulant laxatives to counter risks from overuse. The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. 18 August 2020.
<https://www.gov.uk/government/news/new-restrictions-introduced-on-sales-of-stimulant-laxatives-to-counter-risks-from-overuse>.
3. Joan Brunton. Laxative Abuse in Eating Disorders. Royal College of Psychiatrists. 10 March 2017.
https://www.rcpsych.ac.uk/docs/default-source/members/faculties/eating-disorders/laxative-abuse-in-eating-disorders-ed-faculty-resp.pdf?sfvrsn=6605a8ef_2.
4. Mehler PS, Rylander, M. (2015). Bulimia Nervosa – medical complications. *Journal of Eating Disorders*, 3(1). doi:10.1186/s40337-015-0044-4.
5. Copeland P, M: Renal Failure Associated with Laxative Abuse. *Psychother Psychosom* 1994;62:200-202. doi: 10.1159/000288923.
6. 邱瓊令 陳英貞 林明興。兒童便秘之診斷與處理。基層醫學 第二十二卷第十二期 (2007)。行政院衛生署台南醫院家庭醫學科 p444-449.
7. Evaluation and Treatment of Constipation in Children. (2006). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 43(3), 405–407.
8. Constipation in children and young people. National Institute for Health and Care Excellence. Last updated: 13 July 2017.
9. Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S, Staiano A, Vandenplas Y, Benninga MA; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; North American Society for Pediatric Gastroenterology. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Feb;58(2):258-74.
10. Perkin JM. Constipation in childhood: a controlled comparison between lactulose and standardized senna. *Curr Med Res Opin*. 1977;4(8):540-3.