

降壓利尿劑

服爾伊得安錠

Fluitran Tablets

2. 禁忌(下列病人請勿投與)




- 2.1 無尿症病人。(本藥效果不佳)
- 2.2 急性腎衰竭病人。(請參考9.2.1)
- 2.3 體液中鈉、鉀離子明顯減少之病人。(可能使低血鈉症、低血鉀症等電解質不平衡惡化)(請參考11.1.2、11.1.3)
- 2.4 對Thiazide類或其類似化合物(例如Chlorthalidone等Sulfonamide衍生物)曾有過敏病史之病人。
- 2.5 服用Desmopressin Acetate Hydrate的病人。(男性夜尿引起之夜間頻尿)(請參考10.1)

3. 組成・性狀

3.1 組成

商品名	服爾伊得安錠
有效成分	1錠中 Trichlormethiazide 2mg
賦形劑	Lactose #200、Wheat Starch、Potato Starch、Food Red No.3、Food Yellow No.5、Magnesium Stearate、Purified Water

3.2 藥品的性狀

商品名	服爾伊得安錠	
性狀、劑型	淡紅色圓形錠劑	
外觀	正面	
	反面	
	側面	
大小	直徑約8.0mm，厚度約2.55mm	
重量	約0.17g	
識別碼	S	

4. 適應症

利尿、高血壓。

6. 用法用量

6.1 本藥須由醫師處方使用。

6.2 用法依患者之症狀、反應狀況得適當調整之。下表為成人用量，供醫師參考：

療法目的	普通療法	速效、初期療法	維持劑量
降壓	2~4mg x 1次 / 1日	2~4mg x 2次 / 1日	2mg x 1次 / 1日
利尿	4mg x 1次 / 1日	4mg x 2次 / 1日	2mg x 2次 / 1日

6.3 當作降壓劑使用時：

服爾伊得安錠對於各種高血壓症單獨使用即能獲良效；與他種降壓劑併用時，亦能增強效果，惟併用時劑量適宜酌減。高血壓症需長期連用時，以使用最低有效劑量為宜。

6.4 當作利尿劑使用時：

服爾伊得安錠之最大有效劑量為1次8mg。但1次雖投與8mg以上，亦不能增加利尿效果。

6.5 本劑乃與一般Thiazide系藥劑相同，在下列情形之下，應不斷檢討電解質、投與為宜。

- 1) 需大量連續投與時。
- 2) 對於細胞內鉀離子低下症使用時，尤其是有肝性昏睡之危險時。這些場合宜添加KCl等之投與。

8. 重要基本注意事項

- 8.1 本藥的利尿效果可能急遽發生，須特別注意電解質不平衡、脫水，由少量開始投與，然後再慢慢增加劑量。
- 8.2 連續服用時，會產生電解質不平衡，須定期檢查。
- 8.3 夜間特別需要休息之病人，為避免夜間排尿，宜於中午前服用。
- 8.4 降壓作用可能引起頭暈目眩，高處工作、開車等伴隨危險之機器操作，須留意。
- 8.5 曾有使用thiazide類利尿劑而發生外露部位皮膚紅疹(光線敏感症)的案例。如果發生光線敏感症，建議停止治療。如果再次投藥是必要的，建議保護陽光或人工輻射曝曬的部位。
- 8.6 研究發現與本品結構相似的hydrochlorothiazide(HCTZ)與非黑色素細胞惡性皮膚腫瘤(non-melanocytic skin malignancies, NMSC)之間存在有具累積劑量依存性的關聯性，藥物的光敏感極可能是潛在作用機轉。因此處方本藥品時應告知病人相關風險。若發現可疑皮膚病，建議告知您的處方醫師，必要時請皮膚科醫師檢查。

9. 特殊族群的注意事項

9.1 有合併症、過往病史的人

- 9.1.1 嚴重冠狀動脈硬化症或腦動脈硬化症之病人。(發生急遽利尿時，造成血漿量急速減少、血液濃縮，可能誘發血栓症)
- 9.1.2 本人或雙親、兄弟患有痛風、糖尿病之病人。(造成高尿酸血症、高血糖症，可能使痛風、血糖值惡化或更顯著)

9.1.3 腹瀉、嘔吐之病人(可能造成電解質不平衡)

9.1.4 高血鈣症、副甲狀腺機能亢進之病人。(可能使得血鈣濃度上升)

9.1.5 少鹽療法之病人。(可能引起低血鈉症等電解質不平衡)(請參考11.1.2)

9.1.6 交感神經切除後之病人。(會加強本藥之降壓作用)

9.2 腎功能不全的人

9.2.1 急性腎衰竭病人。(請勿投與，可能使腎功能更加惡化)(請參考2.2)

9.2.2 嚴重腎障礙之病人。(可能使腎功能更加惡化)

9.3 肝功能不全的人

9.3.1 進行性肝硬化之病人。(可能誘發肝昏迷)

9.3.2 肝病、肝功能障礙之病人。(可能使得肝功能更加惡化)

9.5 孕婦

妊娠後期，只有在認為治療效益大於風險時才可用藥。曾有案例指出，Thiazide類藥物可能會使新生兒或嬰兒產生高膽紅素血症、血小板減少等。另外，利尿效果可能會造成血漿量減少、血液濃縮、子宮、胎盤血流量減少。

9.6 哺乳婦

不建議哺餵母乳。曾有報告指出，在人體內同類藥物會分泌到乳汁。

9.7 兒童等

嬰兒容易出現電解質不平衡的現象。

9.8 老年人

應注意以下事項，自少量開始投藥等方式慎重投與之。

- 因急遽利尿導致血漿量減少，可能因脫水、低血壓而引起站立暈眩、頭暈、昏厥等。
- 特別是患有心臟疾病等的老年人，發生急遽利尿時，血漿量急速減少、血液濃縮，可能會誘發血栓症。
- 一般而言，不宜過度降壓，可能會引起腦梗塞(Cerebral infarction)。
- 容易出現低血鈉症、低血鉀症。

10. 交互作用

10.1 併用禁止(請勿併用)

藥品名	臨床症狀・處置方法	作用機轉・危險因子
Desmopressin Acetate Hydrate MINIRIN (男性夜尿引起之夜間頻尿) (請參考2.5)	可能出現低血鈉症。	都可能出現低血鈉症。

10.2 併用注意(併用藥物注意事項)

藥品名	臨床症狀・處置方法	作用機轉・危險因子
Barbiturates Opium alkaloid analgesics Alcohol	臨床症狀：可能增強起立性低血壓。	該等藥品有血管擴張作用，所以被認為會增強Thiazide類利尿劑的降壓作用。
升壓素 Norepinephrine Epinephrine	可能減弱升壓素作用，使用於手術前病人時，本藥須暫時停藥。	動物試驗中，有報告指出併用時會引起血管壁反應減弱，抑制體內交感神經末端的Norepinephrine釋出。
Tubocurarine 及其類似作用物質 Tubocurarine chloride	會增強麻痺作用，使用於手術前病人時，本藥須暫時停藥。	利尿劑引起之血清鈣值降低，而增強這些藥的神經・肌肉阻斷作用。
其他降壓劑 ACE 抑制劑 β 阻斷劑	可能增強降壓作用，須小心調整降壓劑的用量。	有報告指出與不同作用機轉的降壓劑併用，會增強降壓作用。
Digitalis 製劑 Digoxin Digitoxin	臨床症狀：增強Digitalis對心臟的作用，可能造成Digitalis中毒。 處置方法：須留意血清鉀值、Digitalis血中濃度等。	Thiazide利尿劑引起的血清鉀值降低，過量的Digitalis與心肌Na ⁺ -K ⁺ ATPase結合，造成心肌收縮力增強及心律不整。
Glucocorticoids 荷爾蒙製劑 ACTH	臨床症狀：可能出現低血鉀症。	都具有排鉀作用。
Glycyrrhizin 製劑 含有甘草之製劑	容易出現血鉀降低。	這些藥物曾引發以低血鉀為主要徵狀的假性醛固酮增加症，與本藥併用可能會增加低血鉀症。
糖尿病用藥 Sulfonylureas Insulin	可能顯著減弱糖尿病藥的作用。	機轉不清楚，認為可能是Thiazide利尿劑引起的鉀流失，而降低胰臟β細胞之Insulin的釋出。
鋰 Lithium carbonate	臨床症狀：鋰中毒加深(顫動、消化不良等)。 處置方法：須小心監測血清鋰濃度。	Thiazide利尿劑抑制遠端腎小管鈉離子的再吸收。長期使用會代償性促進近端腎小管鈉、鋰離子再吸收，血中鋰濃度上升。

Cholestyramine	減弱利尿降壓作用。	Cholestyramine的吸附作用，導致利尿劑吸收阻礙。
NSAID Indomethacin	可能減弱利尿降壓作用。	NSAID之Prostaglandin合成酵素阻礙引起腎內Prostaglandin減少，造成水、鈉的體內滯留，拮抗利尿劑的作用。

11. 不良反應

可能出現以下不良反應，故請充分觀察，發現異常時請採取停止給藥等適當處置。

11.1 重大不良反應

11.1.1 再生不良性貧血(未滿0.1%)

11.1.2 低血鈉症(頻率不明)

低血鈉症可能伴隨倦怠感、食欲不振、噁心、嘔吐、痙攣、意識不清等的發生(請參考2.3、9.1.5)。

11.1.3 低血鉀症(頻率不明)

低血鉀症可能伴隨倦怠感、無力感、心律不整等的發生(請參考2.3)。

11.1.4 間質性肺炎(頻率不明)

11.2 其他不良反應

種類\頻率	5%以上或頻率不明	0.1~未滿5%	未滿0.1%
過敏症	發疹、顏面潮紅、光線過敏		
血液			白血球減少、血小板減少、紫斑
代謝異常	電解質不平衡(低氧性鹼中毒、血鈣上升等)、血清脂質增加、高尿酸血症、高血糖症		
肝臟			肝炎
消化道		食欲不振、噁心、嘔吐、口渴、腹部不適、便秘	胃痛、胰臟炎、腹瀉、唾液腺炎等
精神神經系統		眩暈、頭痛	知覺異常等
眼睛			視力異常(視力模糊等)、黃視症等
其他		倦怠感、心悸	鼻塞、全身性紅斑性狼瘡惡化、肌肉痙攣

12. 對臨床檢驗數據的影響

使甲狀腺正常的人的血清PBI值降低。

14. 使用上注意事項

14.1 藥物交付時：請指導病人如何自PTP鋁箔包裝取出本藥。如誤食PTP鋁箔片，可能會造成尖銳處刺入食道黏膜，甚而引起穿孔導致縱膈腔炎等嚴重併發症。

16. 藥物動力學

16.1 血中濃度

輕、中度原發性高血壓病人9例(限制食鹽攝取量1日7~10g)，早餐後(8時)服用Trichlormethiazide 4mg每日1次，計7日，第6日採血。血中濃度，服用後3小時達最高值 $0.088 \pm 0.010 \mu\text{g}/\text{mL}$ (mean \pm S.E.)，之後漸減，8小時後為 $0.027 \pm 0.005 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。¹⁾

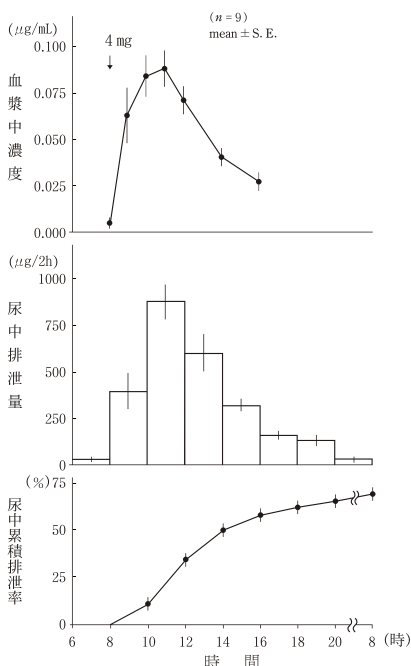


圖1 血漿中濃度、尿中排泄量、尿中累積排泄率之經時變化

16.3 分布

使用狗的血漿進行離體試驗後發現，本藥血漿蛋白結合率約85%²⁾。

16.4 代謝

Trichlormethiazide難以透過人類肝細胞的體外測試系統代謝³⁾。

16.5 排泄

輕、中度原發性高血壓病人9例(限制食鹽攝取量1日7~10g)，早餐後(8時)服用Trichlormethiazide 4mg每日1次，計7日，第7日採尿。24小時後的尿中累積排泄率為 $68.2 \pm 4.3\%$ (mean \pm S.E.)¹⁾。

16.7 藥物交互作用

使用人類肝微粒體檢測Trichlormethiazide對CYP活性的抑制作用，結果對CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1，及CYP3A4/5無抑制作用³⁾。

17. 臨床試驗

60歲以上高血壓老年病人分成2組，其中有70例使用本藥每日4mg，另51例作對照，最長5年，檢討降壓效果等。血壓方面，與觀察期及對照組比較，收縮壓、舒張壓皆呈現有意義的下降，5年期間維持降壓效果。另外，腦溢血、心臟衰竭的發生方面，與對照組比較，使用本藥組呈現較少的傾向。腦、心血管疾病的全體發病亦呈現同樣的傾向。

18. 藥理作用

18.1 作用機轉

阻礙存在於遠端腎小管彎曲處管腔部的 $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ 共同輸送體，而抑制 $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ 的再吸收，因此會增加其尿中排泄，而水的排泄亦隨之增加⁴⁾。

降壓的作用機轉不清楚，惟Trichlormethiazide的排鹽·利尿作用，使得血液循環量減少。抑或是降低末梢血管對交感神經刺激的感受性，而使得血壓下降^{6),7)}。

18.2 利尿作用

自試驗開始前5日起，健康成人(男性、35歲)限制其1日食鹽攝取量在10g，早上起床時開始約60分鐘間隔採取對照尿2次後，Trichlormethiazide 8mg與少量水一起服用，之後約每隔30分鐘採尿。服用後100分鐘以內呈現最大利尿作用，其作用約維持6~7小時。 Na^+ 、 Cl^- 的尿中排泄增加大致相等， K^+ 的尿中排泄增加量少⁸⁾。

18.3 1天中血壓變化規律

輕、中度原發性高血壓病人36例，投與Trichlormethiazide 4mg，每天早上1次，共2週，測量每天血壓及脈搏數的變化及最後1天該天中血壓及脈搏數的變化。血壓方面，與觀察期比較都降低，脈搏數則無差異。另外，1天中血壓變化規律，與觀察期無差異⁹⁾。

19. 有效成分的物理化學性質

一般名：Trichlormethiazide

化學名：(3*R*)-6-Chloro-3-dichloromethyl-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide

分子式： $\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$

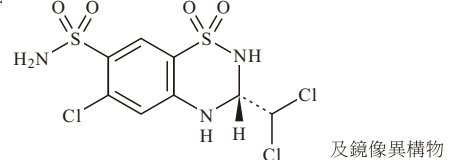
分子量：380.66

性狀：白色粉末。

易溶於*N,N*-Dimethylformamide、Acetone，難溶於Acetonitrile、乙醇，幾不溶於水。

於Acetone溶液(1→50)中，無旋光性。

化學結構式：



熔點：約270°C(分解)

分配係數：3.63 [pH6.5，1-octanol/緩衝液]

20. 保存注意事項

20.1 儲存方法：30°C以下儲存。

20.2 PTP鋁箔包裝係為了外盒開封後避光保存用。

錠劑表面顏色照光會褪色(不影響主成分含量)。

22. 包裝

2~1000錠鋁箔盒裝、塑膠瓶裝。

23. 主要文獻

- 池田正男等：最新醫學。1986;41:134-140 [文獻請求編號 [198602493]]
- Taylor, R. M. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1963;140, 249-257 [196300003]
- 內部資料：Trichlormethiazide體外代謝及人體內CYP抑制作用的研究 [201300368] [197500165]
- 寺沢富士夫：日本老年醫學雜誌。1975;12:235-243
- Suki, W. N. et al.: The Kidney Second Ed. Vol. 3, New York, Raven Press, 1992, pp. 3629-3670 [199202412]
- Brest, A. N. et al.: JAMA, 211(3), 480(1970) [197000143]
- 荻野耕一：最新醫學。1976;31:509-515 [197600136]
- 阿部裕等：最新醫學。1960;15:2725-2731 [196000004]
- 池田正男等：最新醫學。1985;40:808-820 [198500510]

委託者：台灣塩野義製藥股份有限公司

台北市南京東路二段2號4樓

電話：(02)25516336(代表號)

製造廠：台灣東洋藥品工業股份有限公司六堵廠

基隆市七堵區工建西路5號

電話：(02)24512466(代表號)

