

高雄  
榮總

# 藥訊

藥劑部出版

中華民國80年10月創刊

中華民國85年五月

## 本期要目：

- ◆新藥介紹—Cisapride ; Ginkgo Biloba Extract
- ◆每期專欄—探討Mesna用於預防高劑量Cyclophosphamide所引起的出血性膀胱炎之療效。

問答錄問答錄問

## 藥物諮詢信箱

問答錄問答錄問

A : Lactulose用於肝硬化昏迷的機轉為何？

答：Lactulose是一合成的雙醣類，含有一分子的 galactose 及一分子的 fructose，與 lactose 結構類似。它不被胃腸的消化酵素分解，亦不從小腸中吸收。只有小於 3% 被吸收，並以 unchanged form 排除於尿中。因此可以完全不變地到達結腸，再由結腸中的細菌代謝為短鏈的有機酸如 lactic, acetic, formic acid 及 CO<sub>2</sub>，這些非吸收性的酸代謝物可增加滲透壓，造成結腸內水份的蓄積，故有緩瀉作用。另外可使腸內酸性化，使 NH<sub>3</sub> 變成 NH<sub>4</sub><sup>+</sup>，無法吸收，因此血漿中的氨會擴散到腸道，降低血中氨的濃度。臨床上常用於肝硬化引起的腦病變及昏

迷，劑量為：起初：每小時一次，每次 30~45ml，直到軟便。再改為 30~45 ml TID~QID。Onset：12~24小時；Duration：24~48小時。副作用有腹部痙攣疼痛、脹氣、腹瀉、水樣便、高血鈉。

常並用 Neomycin，理論上抗生素會減少大腸中的細菌，使 lactulose 無法代謝為有機酸；但事實上，二者並用並未減弱 lactulose 用於肝門靜脈全身性腦病變的藥效。

本品亦可由灌腸方式給藥，300ml 加 N/S 稀釋到 700ml 在腸內停留 30~60 分鐘，臨床上並不常用。

# 新藥介紹

## Cisapride 5mg/Tab

曾碧萊總藥師

### 化學結構及藥理作用

本藥化學結構式類似 metoclopramide 是一 piperidinyll benzamide。具有增加下食道括約肌壓力，並藉由刺激腸肌叢神經，增加 acetylcholine 的釋放，可促進胃排空及增加腸道蠕動。但對胃酸、泌乳激素的分泌無影響；本藥亦不似 metoclopramide，不具有抗 dopamine 作用，對於因中樞神經刺激引起之嘔吐也無療效。

### 藥物動力學

口服後，到達最高血中濃度時間為 1 - 1.5 小時，空腹時的生體可用率為 50%，食物會促進吸收（生體可用率：65%）。98% 與血漿蛋白結合，可廣泛分佈於肝臟、胃、小腸、肺、腎等器官。本藥在肝臟經 oxidative-N-dealkylation 及 aromatic hydroxylation 後，等量由尿液與糞便排出，排泄半衰期為 7 - 10 小時。

### 適應症及劑量

本藥在美國藥物食品管理局核准的適應症為胃食道逆流導致夜間胃灼熱 (heartburn) 之症狀治療。使用劑量：10 - 20mg，一天四次（飯前 15 分鐘及睡前服用）。

其他臨床應用有：

1. 胃輕癱 (gastroparesis)：用於糖尿病性胃輕癱，本藥效果與 metoclopramide 一樣可作為對 metoclopramide 治療無效或無法耐受 metoclopramide 患者的另一種選擇。
2. 消化不良：在非潰瘍性消化不良，本藥與 metoclopramide 效果相當。
3. 慢性便秘：口服 5 - 10mg，一日三次，能於 4 - 8 週內能增加排便頻率，並於 8 - 12 週內達最大效用。

4. 其他如：神經性厭食症、小腸假性阻塞、逆流性食道炎等均有報導。

### 副作用及注意事項

本藥常見的副作用為胃腸道方面（腹瀉、腹痛、噁心、脹氣、消化不良等）。其他有頭痛、暈眩、口乾、心律不整等報告。

本藥對孕婦屬 C 級藥物，用於懷孕及哺乳婦女的安全性尚未建立，如需使用應權衡利弊得失。

本藥禁用於腸胃出血、阻塞或穿孔病患。

服用本藥時禁止併用 ketoconazole, itraconazole, troleandomycin 等藥物。

### 藥物交互作用

1. Atropine：Cisapride 若於 Atropine 之後給藥，則 Atropine 會完全阻斷 Cisapride 的腸蠕動作用。
2. Cimetidine：會抑制 Cisapride 的肝臟代謝，增加 Cisapride 最高血中濃度及 AUC，但臨床上意義不顯著。
3. Digoxin：Cisapride 會減少 digoxin 吸收 (AUC 下降 12%) 但並不視為有顯著意義。
4. Ketoconazole, Itraconazole；troleandomycin：會抑制肝臟 P-450，抑制 Cisapride 代謝，增加其血中濃度，導致心電圖 Q-T interval 延長，心律不整，故應避免兩者併用。
5. Warfarin：兩者併用會延長凝血時間，增加出血危險性，故應監測病患 PT 值及 INR 值。

使用規定：

本院限胃腸科、一般外科，對 metoclopramide (primperan) 無效者使用。

# 藥物介紹

## Ginkgo Biloba Extract

曾淑鈺總藥師

### 〔簡介〕

銀杏樹是最古老的樹種之一。在冰河時期幾乎被摧毀而絕種，後來 200 萬年的熱浪侵襲後，它再度在中國大陸以神聖的樹木被種植下來。當時稱為公孫樹。這個外形看起來十分優美而壯碩的樹木在1000年前就被人類利用來當保健食品及醫藥品之用。

它所含的主成分對年紀大的病症較有療效。最近的研究顯示它對周邊血管及腦血管的病變有多重助益。

銀杏樹是很耐寒的，它可以活到1000年，它適合種植在寒熱國家或氣候較寒冷的山上。你可以將它種在廣大的庭院內，甚至大城市的廣場上、公園內，街道兩旁均有它的蹤影。它有著像扇子一般的優美葉形，呈平行葉脈，秋天變黃，春天變綠。台灣因是亞熱帶氣候，只有在溪頭的山上有一片銀杏樹林供遊客觀賞。

### 〔化學〕

銀杏已被抽提出來的化學成分很多，包括 terpenes( 帖類 )、proantho cyanidines, heterosides 及 bioflavones。其中最常見的是 Sciaopitysin, ginkgetin, iso ginkgetin, bilobetin 及 ginkgolic acid。季節的不同，葉子抽提物組成亦不同。發芽中的嫩葉富含 acylflavonal glycosides，春天的綠葉含 flavonal glycoside，而秋天的黃葉含 Biflavones 較多。而它的療效來自於它所有的成分而不是單一成分。臨床上我們稱它為銀杏抽提物 (Ginkgo biloba Extracts)，簡稱為 GBE 或 GBX。這個抽提物經定量標準化含有 24% flavoglycoside 及 10%

的 guercetin。

### 〔藥理機轉〕

確實的藥理機轉仍不完全明瞭。確定的是 Flavone 可降低毛細血管的脆度，增加毛細血管血液流失的閾限(Threshold)，具有預防腦部缺血的危險性。此外，它亦具有抑制細胞膜脂質的過氧化作用，將氧自由基不活化，因此具有清除氧自由基的功能，對血管壁有保護作用。在一人體試驗中，給予14天的 GBE 當飲食補給品，發現它的清除氧自由基比 Selenium( 硒 ) 還要強，但比  $\beta$ -Carotene 及 Vitamine E 還要弱。

Ginkgolides 可以抑制血小板活化因子 (platelet activating factor)，加速血塊的斷裂分解，預防 PAF 導致的血塊形成。這個抑制 PAF 作用亦可預防 PAF 導致的支氣管痙攣及其他過敏反應所表現出的特徵。

Ginkgolide 最重要的作用是增加血液流動性，改善循環。Bilobalide 與它類似，可以改進腦組織的缺氧耐受性及增加腦部血液循環。GBE 有針劑型，當靜脈投與，可增加腦血流約 70%，有趣的是，這種增加還與年齡有直接關係。30~50 歲的病人約增加 20%，而 50~70 歲的病人，則增加了 70%。

### 〔臨床應用〕

由於輔助周邊血液循環，抑制血小板凝集及清除氧自由基。Ginkgo 在臨床上應用在動脈硬化、高血壓、雷諾氏症候群、動脈疾病、靜脈炎症候群、間歇跛、動脈血不足、高血脂症等。它亦可改進腦血流不足、暈眩、頭痛、耳鳴、阿耳海默茲症及短暫的記

憶喪失。在年紀大的抑鬱症病，它被認為可使海馬回地帶的 muscarinic Acetylcholine 的 receptor 正常化。增加 choline 在海馬回地帶的再吸收。而導致與三環抗憂鬱藥類似的藥理作用。此外， Ginkgo 可能對中風或頭部外傷、糖尿病組織壞死、缺血引起的皮膚潰瘍、頸部症候群伴隨的聽力喪失等亦有效。

GBE 在歐洲被核准屬於非處方用藥及處方用藥。劑型有錠劑、水劑、針劑(靜注用)。適應症有周邊血管疾病，尤其是腦循環不好及其他周邊動脈循環不全，但 GBE 在美國並未被FDA核准為藥品，而是以食品來販

售。每粒40mg，建議劑量為每次1粒，每天三次，飯中或飯後服用。它適合長期服用，口服的吸收很好，在體內的代謝途徑並不十分清楚。副作用有胃腸不適、頭痛、低血壓、心悸、心律不整、過敏反應，並無其他較嚴重的副作用。因本品對血糖代謝影響甚小，故適合用於具血管病變之糖尿病患者。

本院現有的 GBE，商品名為 Cerenin，使用規定比照 Buflomedil，限心臟內、心臟外，新陳代謝科、過敏免疫風濕科、整形外科、小兒科使用。

## 每期專欄一

### 探討Mesna用於預防高劑量cyclophosphamide(CPA)所引起的出血性膀胱炎之療效

曾淑鈺總藥師

#### 前言：

Cyclophosphamide 及 Ifosfamide 是屬於結構相似的 Oxazaphosphorin，二者均在體內代謝為 Acrolein(一個具有活性的代謝物)，它由腎臟排除於尿中，在膀胱滯留時會刺激膀胱粘膜，是造成出血性膀胱炎的主因。出血性膀胱炎(Hemorrhagic Cystitis，以下簡稱為HC)伴隨有血尿及排尿困難，排尿頻次增加及排尿急迫感。若長期反覆發炎將造成膀胱纖維化及阻塞性腎衰竭。除了 Oxazaphosphorine 會造成HC以外，其他的病因包括有放射線治療、病毒感染、同質性器官移植、及其他化學藥品如 busulfan, thiotepa 等。

血尿的定義包括：

- ①無血尿—做尿液分析時，在顯微鏡檢之下或化學分析法未見有血球存在者。
- ②輕微血尿—連續少於兩天或隨機取樣少於三天的尿液分析，在顯微鏡檢或化學分析(以長條試紙測試)發現有血球存在者。
- ③中度血尿—連續兩天以上或偶發三次以上的尿液分析中，顯微鏡檢或化學分析法發現有血球存在者。
- ④嚴重血尿並膀胱炎—持久性的，肉眼可見的血尿，須要予以治療的。

血尿的級數：

- ①Grade 0：經高速離心(high power field；簡稱為hpf)後的尿液分析，顯微鏡檢下只有 $\leq 5$ 的紅血球(RBC)被發現。

- ②Grade I : 6–40 RBC/hpf。
- ③Grade II : >40 RBC/hpf。
- ④Grade III : 存在有大量的，肉眼可見的血尿。
- ⑤Grade IV : 需要插入 3-Way 的膀胱導管灌洗者。

Cyclophosphamide 引起的 HC，需視所用的劑量及期間而定，當高劑量使用在骨髓移植之前，120 ~ 200mg/kg IV over 2 ~ 4 days，HC 是一個常見且非常嚴重的併發症。即使給予理論上的預防措施如水化或膀胱灌洗，仍有 5 ~ 52% 的病人發生有 HC。嚴重的 HC 則約有 0.5 ~ 18%。發生 HC 將影響病人的生活品質，增加醫療花費、增加住院天數、增加導尿管的機率、藥物治療如靜注補充流體及抗生素或止痛劑的使用。

藥物治療：有三個方法來預防或減少 oxazaphosphorine 引起的 HC

- ①加強流體的補充並使用利尿劑，以確保尿液實質上的增加，如此方能降低尿中毒素的濃度，及降低尿停留在膀胱與膀胱粘膜接觸的時間。或者鹼化尿液，此點將在後面再討論之。
- ②大量的灌洗膀胱，與第①點有相同的目的。
- ③並用保護劑—mesna。

Mesna 是一 sulfhydryl 化合物，可在膀胱與 acrolein 結合，形成一非活性的產物，再由 urine 排出。mesna 先在腎臟，將其原有的 disulfide 還原為 free thiol cpd，再與 acrolein 及 4-OH-ifosfamide 結合，形成去毒的化合物。藥物動力學為靜脈或口服投與後，mesna 在血液循環中很快氧化形成唯一的代謝物

mesna disulfide(dimesna)，Dimesna 很快地在腎臟還原為含 free thiol gr 的 mesna，再排除於尿中。

Mesna 在 1988 年由美國 FDA 核准使用於預防 Ifosfamide 引起的 HC。但 FDA 當時並沒有核准使用在 Cyclophosphamide 引起的 HC。因此 mesna 對後者的用法是屬於一個未標示用法(Unlabeled use)。對於 HC 其他的補助療法包括補充流體、尿液鹼化、膀胱灌注；以下將逐一討論之：

#### (1) 給予體內大量水份(Hyperhydration)

補充水份並給予利尿劑是已被証實對高劑量 Cyclophosphamide 引起的 HC 具有療效。早期的研究有未補充水份而接受 Cyclophosphamide 50mg/kg × 4 天的病人，約有 8.2% 的病人發現有血尿現象。另一實驗在給予 Cyclophosphamide 之前 24 小時，大量給予 D5/NS 每天 4000 ~ 5000ml，並給予 Furosemide 以維持尿量 150 ~ 200ml/h，發現只有 0.5% 的病人出現血尿；陸續有實驗証實接受水化的病人確實有較低的發病率。

#### (2) 尿液鹼化：

早期在給予病人補充大量水份同時將尿液鹼化，如給予 NaHCO<sub>3</sub>，或 Acetazolamide，但鹼化尿液的療效仍不十分明瞭。事實上有人認為它可能增加對膀胱的傷害。在動物實驗中，化學藥品 alkylating agent 的尿毒性，在 PH = 8 比 PH = 5 時還明瞭。甚至有人認為尿液鹼化將增加 acrolein 的形成，故反而增加 oxazaphosphorine 的尿毒性。最近的研究已不將尿液鹼化列入預防尿毒性的步驟之一。

### (3)膀胱灌洗：

插一導尿管進入膀胱用水灌洗亦是預防HC之方法之一。但有研究認為給予體內大量水份加上膀胱灌洗並未比單獨給予大量水份來得有效。乃由於 Cyclophosphamide 的代謝物會刺激從腎盂到集尿管的任何部位。膀胱灌洗只能針對膀胱而已，對膀胱以外的地帶則無作用。此外插管易引起其他併發症如感染、出血、病患不舒服、活動受限制，需要護理人員的特別照顧等。臨床上較少使用。

### (4)Mesna的使用：

Mesna 在膀胱與 Acrolein 結合形成一不活性化化合物，再由尿液排出，它亦與 oxazaphosphorine 的其他代謝物產生反應，阻止其生成 Acrolein。當 Mesna 與 Ifosfamide 併用，它的第一次劑量是 ifosfamide 的 10-20%。靜脈短時間滴注約 15 分鐘，可與 ifosfamide 同時給予。然後在 ifosfamide 滴注完 4 小時及 8 小時之後再給予兩次。總共用了 ifosfamide 劑量的 30-36%。最多可用到 160%，分別在第 0、3、6、9 小時之後，每次 40%。其實 Mesna 早在 1977 年在歐洲就已被使用，當時是屬於 mucolytic agent，1979 年才開始被用在尿路保護劑。它是一個水溶性很高，組織穿透力很差的藥品，由腎臟排除的速率很快，故臨床毒性很小，劑量可耐受到 60mg/

kg/day，再高的劑量可能導致噁心、嘔吐。一般單次 IV 的劑量約為 Cyclophosphamide 的 20%，而口服的劑量則為 CPA 的 40%。時間可選在每次滴完 CPA 的第 0、3、6、9 小時之後或第 0、4、8 小時之後。總共的劑量約為 CPA 的 100-200%。可短時間滴注完畢或長時間連續滴注，連續滴注的好處是維持膀胱內一個恒定的濃度，由於 mesna 的半衰期短，導致分次短時間滴注可能造成保護作用不完全。本院臨床醫師多選用連續滴注 24 小時。而 Ifosfamide 及 CPA 的劑量可選用單一大劑量一次滴完或分成 3~4 天滴完。Mesna 的劑量則需配合 Ifosfamide 與 CPA 的劑量。

除了 Mesna 可用於 CPA or Ifosfamide 引起的 HC，口服的 N-Acetylcysteine 亦有此作用，因它亦含有 thiol group(-SH) 可中和 alkylating agent 的代謝物。口服劑量為每次 1gm，每天 4 次，第一次劑量在 Ifosfamide 開始的前兩個小時。每天總劑量可達到 3、6、9 或 12gms。副作用有噁心、嘔吐、味覺變差。但效果比 Mesna 還差。Mesna 仍是預防 HC 的首選藥物。

Mesna 在健保局的藥品使用規範中，限癌症或骨髓移植病例使用大量 Endoxan，Ifosfamide 類藥物時使用。而本院的規定為限婦產科按健保局規定專案申請使用。

# 醫藥文獻新知摘要選粹

本欄專為本院醫藥同仁而設，由藥劑部及圖書館現有的期刊資料，每期摘期據有臨床啓發性之文章，或藥理治療學新知，等等。供大家參考，希望有興趣者，多多利用這些期刊。

**中文標題：**β型阻斷劑於鬱血性心衰竭治療上的定位

**英文標題：**The Role of Beta-blockers In Congestive Heart Failure

**原文出處：**Can J Hosp Pharm 1995；48：328—335

## 摘要內容：

β型阻斷劑於CHF有益的療效如下：抑制交感神經活化腎素—血管緊縮素—醛固酮系統，避免無甲基腎上腺素直接的心毒性及再度使心肌對β型致效劑(β-agonist)有感受性和經由血管舒張降低後負載而改善心肌功能，目前研究顯示對NYHA(美國紐約心臟協會)分類III或IV的患者可能最有益，選擇具β1專一性質(如metoprolol)或血管舒張性質(如bucindolol)的β型阻斷劑，劑量由小量開始漸增，兩個月後可見到病況的改善。(毛志民)

**中文標題：**Ciprofloxacin造成痙攣的風險

**英文標題：**Risk of Sizures With Ciprofloxacin

**原文出處：**Can J Hosp Pharm 1995；48：370~372

## 摘要內容：

Quinolone類藥物皆可抑制GABA與腦中受器結合，造成中樞神經興奮並降低引發痙攣的閾值；theophylline、opiates、nicotinamide及NSAIDs與其併用時可能將增加痙攣的機會，但Ciprofloxacin併用Diclofenac尚無此藥物交互作用。Ciprofloxacin造成痙攣的發生率為0.02~0.7%，據報導曾於使用第十二天發生全身性肌肉陣攣，是否與劑量有關仍不清楚。因此，患者本身患有癲癇或潛在神經學方面疾病病史或併用上述藥物時宜特別注意。(毛志民)

**中文標題：**藥物副作用監測計劃：增加報告的數目及品質。

**英文標題：**An ADR surveillance program：Increasing quality, number of incidence reports

**原文出處：**Formulary Vol 30 August 1995；pp454~461

## 摘要內容：

美國馬里蘭州立大學醫療體系正完成了一項藥物副作用監測計劃，目的在提出呼籲各醫療單位的藥物副作用報告過少。這個計劃的另一目的在於希望增加藥物副作用報告的數目及品質以加促報告過程的速度並加以標準化，並希望藥師能更主動參與，以締造一個內容廣泛豐富的資料庫，將來碰到麻煩困難的事件時，有能力處理。此計劃的頭兩年，副作用報告數目增加了二倍，最主要是由於增加了藥師的參與。它不但已促進報告的過程並加快提交給美國FDA的腳步，及有助於預防ADRS。(曾淑鈺)

**中文標題：**心絞痛病人服用乙型阻斷劑或鈣離子阻斷劑併用間歇性經皮吸收之硝化甘油並不能改善心肌缺血發生頻率。

**原文標題：**Intermittent Transdermal Nitrates Do Not Improve Ischemia in Patients Taking Beta-blockers or Calcium Antagonists : Potential Role of Rebound Ischemia During the Nitrate-Free Period .

**原文出處：**Journal of American College of Cardiology, vol. 25, Feb. 1995 : 349-355 .

## 摘要內容：

硝化甘油(nitroglycerin)因作用快速已成為心絞痛急性發作治療的主流，但持續投予易生耐受性。間歇投予法雖可因有8-12小時的空白期(nitrate-free)而預防耐受性的發生，但此期間反彈性絞痛發生機會易增加；以行動式心電圖監測得知，無症狀心肌缺血(silent ischemia)發生頻率高於有症狀心肌缺血(symptomatic ischemia)。本研究發現間歇性經皮投予硝化甘油，心肌缺血的日夜週期(diurnal distribution)會有所改變。過去的研究顯示，心絞痛病人若無積極治療，則早上及傍晚發生心缺血的頻率最高；半夜發生頻率最低，而呈現日夜性週期變化；此情形不會因單獨使用鈣離子阻斷劑或經皮投予硝化甘油而有所變化；但單獨使用乙型阻斷劑會使日顛峰(daytime peak)降低，特別是早晨之顛峰期(morning peak)。但本研究發現，如果病人已經使用乙型阻斷劑或(及)鈣離子阻斷劑治療心絞痛，硝化甘油貼片劑的使用會使得半夜的谷低期消失，此現象更加證明間歇性投予經皮吸收之硝化甘油會增加反彈性心肌缺血的機率；反彈性心肌缺血發生的可能機轉有二：1.逆調節性的血管收縮(counterregulatory vasoconstriction)；2.反射性交感神經興奮(reflex sympathetic activation)。(張皓雲)