

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82年7月

本期要目：

- ▶ 每期專欄 — Nifedipine的投與途徑：口服較舌下為佳
- ▶ 新藥介紹 — Desmopressin & Ipratropium
- ▶ 評估以 Quinine 治療夜間足部痙攣的危險性及有效性

錄問答錄問答

藥物諮詢信箱

問答錄問答錄問答

這是一個開放的園地，若各位對用藥方面有任何問題，均可寫到“高雄榮總藥劑部中央藥局藥物諮詢信箱收”或電話：6104，我們將會竭盡所能，為各位找出解答。

A. Dopamine的血液動力學與劑量有何關係？

解答：小劑量時（小於5 mcg / kg / min），可活化在腎臟及腸系膜血管叢之dopaminergic receptor，而產生血管擴張作用。例如1 mcg / kg / min時，可增加腎血流及腎小球過濾率（GFR）而促進早期急性尿少性腎衰竭病人之利尿作用，偶而會加重血壓的下降。但實質上並無改進腎功能。中劑量時（5~10 mcg / kg / min），除了dopaminergic effect，也活化了 β receptor，結果使心肌收縮力，心跳速率及心搏出量均增加。大劑量時（大於10 mcg / kg / min），產生 α -adrenergic effect，增加周邊阻力及腎血管收縮作用，可能降低腎血流使尿排出減少。

Dopamine特別適合用於心臟休克的病人，當做體液取代劑之輔助療法，可增加心搏出量、血壓及尿流量，它沒有norepinephrine那麼明顯的血管收縮作用。比dobutamine有更強的血壓上升作用。因此Dopamine比其他sympathomimetic amines更適合用於腎功能不良的病人。

B. Nitroprusside注射劑產生氫化物中毒與藥品曝光有否關係？如何解毒？

解答：Nitroprusside是很強的血管擴張劑，直接鬆弛血管的阻力及容量，心跳會增加，但Cardiac output因降低靜脈的回流而沒有增加，可立刻降低血壓。其Cyanide toxicity的生成，乃由於滴注的速度太快所造成，而與藥本身避光與否無關。

當速率在30~120 mcg / kg / min，由於體內CN⁻或SCN⁻的堆積，易造成肌肉抽筋，無方向感、膽妄、精神行為異常、甲狀腺低下症甚至有死亡之慮。尤其當體內沒有足夠的內生性thiosulfate或患有肝臟疾病或腎功能不全者。Nitroprusside在紅血球代謝為CN⁻，在肝臟轉變為SCN⁻，由尿中排除。若SCN⁻在血中太高，易導致代謝性酸中毒及偶發的tachyphylaxis（在短間隔連續注射後之療效減緩）。血中SCN⁻的量若超過10 mg / dl，可給予sod. thiosulfate或hydroxocobalamin來降低血中SCN⁻。Nitroprusside常在停藥後血壓立刻上升，可給予propranolol當pretreatment。

C.本院常見之會引起尿液變色的藥物有那些？各呈現什麼顏色？

藥 物	尿 液 顏 色
Amitriptyline (Tryptanol)	blue - green
Chlorzoxazone (Benzoflex)	orange, orange - red, red - purple
Daunorubicin	red
Deferoxamine (Desferal)	red, pink
Dihydroergotamine (Seglor)	orange, red
Doxorubicin	red
Ferrous sulfate (Fergon)	black, dark
Heparin	orange, red
Indomethacin (Indocid)	green
Levodopa (Madopar)	black, brown, dark
Methyldopa (Aldomet)	black, red, red - brown, brown
Methylene blue	blue, green, blue - green, yellow - brown
Metronidazole (Flagyl)	brown, dark, yellow - brown, rust
Nitro furantoin	rust, brown, yellow - brown, yellow
Phenytoin (Dilantin)	pink, red - brown, red
Neutral phosphates	milky
Riboflavin (Vitamine B2)	dark, rust, orange, orange - yellow
Rifampin	brown, orange - yellow, orange - red
Sod. diatrizoate (Urografin)	brown
Sulfasalazine	orange - yellow, orange
Warfarin (Coumadin)	orange

• 本文參考自CCIS電腦資訊中之Dosing & Therapeutic Tools. (Urine discoloration by agent)

因稿擠，藥物學名正音及第七次藥事委員會決議事項下期刊出。

Nifedipine的投與途徑：口服較舌下為佳

李建立 藥師
侯榮原 醫師

【摘要】

Nifedipine的舌下投與是醫師處方的方法之一。為求迅速達到藥效，尤其是針對需緊急降壓的高血壓病人。但根據以往的資料顯示，口服此藥，其血中濃度（peak level）更高，且藥效發生得更早。有關Nifedipine藥效學之研究結果證明不論採用舌下或口服投與方式，其最大的降壓效果均發生在服藥後30~60分鐘，然而口服投與，反而能較快達到降壓效果。近期的研究顯示，口腔黏膜吸收Nifedipine的效果甚差，或許它根本不被吸收。它必需經胃部吸收後才能到達血液中。且吸收前膠囊必先被分解藥才能釋出。因此先咬破膠囊再吞服或許可避免延誤藥物的起始作用時間。這種投與方式能提供更快速和更高之血中濃度，甚至還要比舌下投與來得好。

Nifedipine是一種鈣離子阻斷劑，它對動脈血管平滑肌具有強烈之親和力。正常人或高血壓患者服用它後，會產生末梢血管阻力及全身性動脈壓之下降。短期服用因反射作用往往導致Catecholamine增加，使心跳輕微加速及心臟輸出量上升。若長期使用，則出現調節作用，此反射作用較不明顯。

雖然Nifedipine口服投與之藥物動力學特性已被詳細說明，但有關舌下投與的可比較資料卻未能廣泛獲得。临床上常抱持一種觀念，認為舌下服用比口服方式能更快產生藥物作用而被廣泛採用。這種觀念現在已經改變，值得大家注意。

以下讓我們來回顧一些相關文獻比較兩種不同投與方式的文獻內容：

目前在美國Nifedipine有膠囊及長效型錠劑兩種劑型。口服膠囊10或20mg可典型地在30分鐘之內達到最高之血中濃度。1981年Ramsch等人發表之研究報告，指出並沒有明顯之基本理由要採用舌下給藥方式。他給予同一個病人10mg Nifedipine，以口服及舌下兩種投藥方式作比較，口服能產生較高之血中濃度（153比97.5 ng/ml）；達到最高濃度之時間為30比60分鐘。1985年Mc Allister亦發表另一篇報告指出：舌下投與後血中最高濃度只有口服投與所達之60%，而且更遲產生藥效。

這些資料因與藥物作用有關而顯得重要。短期服用此藥其血中濃度與血液動力學的關係已在動物模式中確定。並在正常人及一般病患中得到肯定。1983年Taburet等人發表長期使用具有延緩釋出及延長藥效的錠劑劑型時，其血中濃度與降壓效果之間合理的關係。由以上所描述過藥效與血中濃度的關係下，得知若希望達到更快的起始作用時，口服比舌下來得優異。

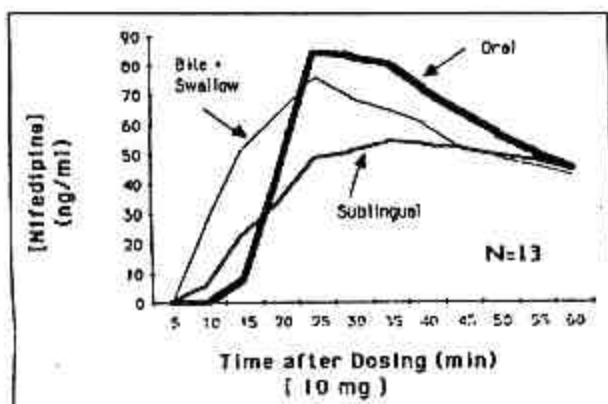
但是口服Nifedipine膠囊，效果很明顯地有相當大的差異，有研究顯示口服10mg之膠囊投與正常健康的人，其中有25%的人在用藥後4小時才出現血中最高濃度，比先前的30~60分鐘延長了4倍時間之多。1986年Adams指出Nifedipine在胃的吸收決定於胃中酸性環境之下。胃酸酸度下降則增加Nifedipine的吸收。由於上述藥動學的差異性存在，要比較口服與舌下投與Nifedipine的相關性變為困難而重要。

有數篇報告已有慎重評估口服及舌下投與其藥效與吸收的關係。舌下投與，血壓在5~10分鐘，開始下降，在30~60分鐘下降到最高點（這些數值都是報告中研究對象的平均值）。

1985年Ellrodt等人針對30個病患所做的研究發現舌下給藥後35分鐘血壓下降到最低點，但在20分鐘時已接近這個水平。關於口服膠囊的血壓反應也顯示類似之時間與藥效的關。有人指出，血壓下降至最低所須的時間與劑量有關。口服5~10mg後，30分鐘產生最大的藥效，口服20~30mg則在60分鐘後產生最大藥效。對腎衰竭的病人而言，產生藥效的時間可能會延長。

Nussmeier等人所做的實驗，經fentanyl及pancuronium麻醉的病人舌下給予Nifedipine 10mg，結果指出經舌下黏膜吸收的藥非常少，因此可知要使Nifedipine進入血液循環中必經由吞服且大部分吸收仍經由胃。

在Kann的實驗報告中，更支持這個論點，13名病人，以整顆吞服，先咬破後再吞服和先咬破後在舌下停留5分鐘三種方式給予10mg並於服藥後10，15，25，35，45和60分鐘作血中藥物濃度分析。結果先咬破再吞服者，在血中出現得最快。在25分鐘時整顆吞服與先咬破再吞服之血中濃度相當。舌下途徑在血中出現濃度時間稍晚。另外兩種途徑在時間及濃度上都來得快和高。由圖一可明顯看出。



(圖一)

十三個正常研究對象，利用以下三種不同投藥途徑，給予10mg Nifedipine之血中濃度與時間關係圖

- (一)口服整粒膠囊
- (二)先咬破再吞服
- (三)先咬破再含著藥液5分鐘

由以上數據，我們了解延誤Nifedipine的吸收是因為膠囊未先咬破及胃內酸度所致。此外，食物會降低吸收的速率，但不影響吸收的程度，肝硬化病人口服生體可用率可能增加至二倍之多。本文的目的在強調Nifedipine在舌下的吸收及藥效的產生，均不比咬破後吞服來得快且好。基於以上資料，建議投與時以口服為主。若須要很快出現作用則把膠囊咬破後再口服吞下。而舌下給與則只保留在不能口服藥物的病人。

- 本文經心臟內科專科醫師侯榮原醫師審閱後刊載
- 本文參考自 R.G. MCALLISTER. "Kinetics and Dynamics of Nifedipine after oral and Sublingual Doses" December 15, 1986 The American Journal of Medicine. Volume 81 (Suppl 6A) pp.2~5

以 Quinine 治療夜間足部痙攣的危險性及有效性 (Nocturnal Leg Cramps: 以下簡稱為NLC)

曾淑鈺 藥師

肌肉痙攣常由於許多因素造成，大致上可分為四類：

- ① True cramp, 真正的痙攣。
 - ② Contractures, 攣縮；由於肌肉或關節支持組織的纖維化或肌纖維病變，以致肌肉對被動性伸展，有固定性高度抵抗力的一種狀況。
 - ③ Tetany, 強直性痙攣，例如低血鈣造成。
 - ④ Dystonia, 肌緊張度不足，例如職業性痙攣。
- 後三者不在本文討論範圍之內，本文只集中在第①項真正的痙攣或 ordinary cramps or rest cramps (平常性或休息中痙攣)

True cramp 根據其病因學，又有數種分類。有下列因素造成：

- lower motor neuron disease (例如：amyotrophic lateral sclerosis 肌萎縮的外側硬化)
- hemodialysis 血液透析
- heat
- various fluid and electrolyte disorders (例如低血糖)
- Medications (例如 clofibrate, nifedipine)

NLC 的病因學，美國 FDA 提出下列數點：

- ① 因動脈血供應不足導致缺氧性肌肉抽搐。
- ② 當一個人躺著時，突然出空小血管的血進入大血管中，導致靜脈的過度擴張。
- ③ 肌肉代謝物如乳酸的蓄積，導致局部 PH 值的變化。

這些情況與間歇跛 (INTERMITTENT CLAUDICATION) 不同，間歇跛發生在運動中，因不適當或不足夠的血液循環所造成，而 NLC 常發生在休息中，且似乎與動脈循環無關。

在美國很多這種病人受 NLC 的困擾，而自行購買市面上的 OTC 藥品 (含 Quinine 64.8mg)；雖然尚未證實其有效性，且提出這種治療的人也討論過數種其所謂的機轉。它可能是降低骨骼肌上運動神經末梢之興奮性，因而降低對神經重覆刺激及對 acetylcholine 的敏感性。也可能是增加骨骼肌收縮的反拗期 (refractory period) 同樣地使細胞的感應性下降。總括結果是需要一個更大的刺激電流來極化一個靜止細胞膜的電位。

有關 Quinine 用於 NLC 的研究，到目前為止，因缺乏 NLC 的動物模式，而阻礙了這方面的進一步探討。然而早在 1940 年，已開始這方面的研究，但缺乏適當的科學性對照組，最近有更多的研究顯示出互相矛盾的結果。曾有位研究者，報告到 1990 年為止，Quinine 仍是治療及預防肌肉痙攣的最常被建議的藥品。它只是根據舊式的單盲試驗及三個正面的共針對 26 個病患的研究。之後，因兩個更進一步的研究發表使這種情形改觀。一個是以 19 個病患，另一個是以 18 個病患去研究 Quinine 的有效性，發現 Quinine 並沒有比 placebo 組更好的治療結果，因此有互相矛盾之處。

FDA 在審核非處方藥時，將 QUININE 歸類於 Category II—not generally recognized as safe and effective or unacceptable indications。這是當做解熱止痛劑時。若用於 NLC 則屬於 Category III—insufficient data available to permit final classification。(需要更進一步的證據去建立其安全性及有效性)。市場上仍准許繼續使用，FDA 並審定 Quinine 用於 NLC 為 labeled use。

假如 Quinine 的毒性很少，藥師可以在缺乏其他可取代的治療藥物之下，正當地建議 Quinine 用於 NLC。然而，Quinine 不是一個單純無害的藥物，它有很窄的治療指數，必須要求醫師嚴格使用，低劑量之下的 Quinine，副作用很少，但偶而仍有噁心、嘔吐及腹瀉。FDA 建議其使用不要超過 5 天。假如 Quinine 達到 Category I 的分類—被認為安全及有效的，但對懷孕婦女、對 Quinine 過敏的人、12 歲以下的兒童及 G6PD 症狀者仍禁止使用。

若使用超過五天並繼續濫用，則容易造成 Cinchonism (金雞納中毒) 的症狀，如耳鳴、耳聾、精神恍惚、視覺模糊、眩暈、頭痛、呼吸性鹼中毒、噁心、嘔吐等。這些症狀發生在老年人情況更嚴重，例如眩暈容易造成摔倒而骨折，甚至有致命的危險。

Quinine 過量時，造成 cinchonism 的症狀有如下列的統計數字：在 165 個過量的病患中有 42% 視覺障礙，其中的 44% 視力模糊，56% 繼續惡化為全盲。

另有38%耳鳴、23%聽覺障礙、23%心跳加快、8%心電圖不正常，其他尚有致命的呼吸困難，低血壓甚至死亡，治療方法有活性碳及血液透析，但成功率不大，因此有些學者正尋找毒性較小的NLC治療劑。

Quinine在正常劑量下仍有一些較少發生的反應，如：它可能造成肝傷害及肉芽腫肝炎或非特異性活動肝炎，這些現象可能見於每晚低於300mg的建議劑量。另外有報告指出每天130mg卻產生Thrombocytopenia，美國FDA已收到至少20個由Quinine引起的血小板減少症，其中二人死亡。另有每晚300mg服用一年後產生精神異常的有二個病歷。

在美國非處方藥中含Quinine的產品有CIBA藥廠的Q-Vel含Quinine sulfate 64.8mg及vitamine E 400 Iu；標示中的適應症為預防及短暫性地

解除夜間足部痙攣，劑量為：晚餐後服二顆，睡前再服用二顆，若急性發作則先服用二顆，半小時後再加二顆；一天不超過四顆，對病人的警告為：若有耳鳴、腹瀉、視覺不清、皮膚紅疹等現象應即刻停藥，或與醫師商量。

有報告指出Quinine與aminophylline合用效果比單獨使用Quinine更好。也有報告指出Quinine可降低痙攣發作頻率，但並不改變痙攣的嚴重度。台北榮總有腸胃科臨床醫師使用Quinine的同分異構物Quinidine治療肝硬化引起的抽筋。本院亦有醫師處方Quinidine 100mg BID或TID來治療NLC，據病患的反應，亦認為Quinidine對痙攣有效，但必需在低劑量之下且隨時監測副作用的產生。

• 本文參考自U.S pharmacist 6月1992年 pp17~20

新藥介紹

desmopressin acetate (DDAVP) nasal solution. 0.1mg/ml 2.5ml/bot

【藥理作用】

desmopressin是一個合成的多胜肽 (polypeptide)，化學結構與腦下垂體後葉分泌的抗利尿賀爾蒙 (arginine vasopressin) 相近。分子量為1183。

其藥理機轉為：作用在腎臟集尿管，增加上皮細胞的通透性及水的再吸收，導致尿的滲透壓上升及尿量減少。另外它有抗出血作用，機轉不甚清楚，可能是增加凝血因子V III，從血漿中的儲存位置釋放出來，多以針劑使用，不在本文討論內容中。本文只介紹其噴鼻劑型。

【臨床用途及劑量】

• 非腎性的尿崩症，短暫性的多尿症及腦下垂

體傷害引起的劇渴症 (持續長時期之過度口渴)。成人的劑量為初劑量每天0.01mg (0.1ml)，由鼻腔吸入 (只噴壹個鼻孔)。多在睡前使用，可每晚逐漸增加0.0025mg，直到滿意的睡眠狀況達到為止。如果尿量仍很多，可在早晨再加0.01mg。有些病人甚至需要每天3次。

三個月以上到12歲的幼童：初劑量為睡前0.005mg，可每晚逐漸增加0.0025mg，直到睡眠狀況良好，若尿量仍很多，可在早晨再加0.005mg。

• 夜間遺尿 (晚上睡眠期間發生的不隨意排尿)

5歲以上的兒童：初劑量為睡前0.02mg (每一鼻孔噴0.01mg) 最大到每天0.04mg。

【藥物動力學】

噴鼻劑型有10~20%由鼻黏膜吸入。抗利尿起始作用時間在1小時之內，達到血中最高濃度時間為1~5小時。作用時間長短變化很大約在6~24小時，在腎臟進行生物轉換。半衰期為Fast phase-7.8分鐘，Slow phase-75.5分鐘。

【副作用】

與劑量有關，劑量過高時可能產生高血壓、低血鈉或水毒症（Water intoxication）包括眩暈、頭痛、抽筋、體重增加等，噴鼻劑型易造成鼻水過多、鼻塞、鼻充血等。

【注意事項】

- ①對於冠狀動脈功能不全或有高血壓的病人應小心使用。
- ②需小心限制流體的進食，以避免水毒症及低血鈉的發生，尤其是小孩及老年病人。
- ③若有鼻充血、感冒、過敏性鼻炎、上呼吸道感染病人，可能影響藥品的吸收，須告知醫師調整劑量。
此藥因價格昂貴，限專案申請使用。

Ipratropium Br. (Atrovent) 0.025%

【藥理作用】

Ipratropium Br的化學結構與Atropine類似，是一合成的四級銨，屬於anticholinergic，也是第一個做成噴霧劑型用於支氣管擴張的antimuscarinic agent。它抑制acetylcholine在支氣管平滑肌的副交感神經所主導的反射作用，乃由於抑制細胞內的cyclic guanosine monophosphate (c-GMP) 的增加。比Atropine效果更好且更安全。不會明顯影響黏液的分泌、黏稠度及清除。

【臨床用途】

- ①用於治療慢性支氣管炎及肺氣腫的效果比 β -adrenergic agonist好，常用於年紀小的幼童及老年人，而少用於成年人的氣喘疾病。
- ②用於治療asthma，當 β -agonist效果不好時，才用Ipratropium Br，屬於第二線用藥，但臨床上支氣管炎及氣喘由於缺乏特殊的診斷支持，很難區分二者的不同，因此大部分的氣喘病例常將Ipratropium與 β -adrenergic agonist合用，效果比單獨分開使用為佳。且如果先用Ipratropium，效果將更好且更持久。但若是急性氣喘發作，仍以先用 β -adrenergic agonist為佳。
- ③對急性病毒性支氣管炎無效。

【藥物動力學】

吸入後5~10分鐘開始有支氣管擴張作用，1~2小時達到最大的作用。Duration：約3~5小時。

吸入後約有90%吞入肚子，但吸收非常不好，

多以不變的型態排除於糞便中，只有3%由urine排除，部分藥品由肝臟代謝。不穿過blood-brain-barrier；有報告指出治療5年以上仍沒有tolerance的產生。

【劑量】

成人建議劑量為每天4次，每次吸入2個dose（36mcg）1個dose為18mcg，每天不超過12次。6~14歲的兒童，則減為每天3次。

【副作用】

CNS方面：有神經質、頭昏、頭痛。

CV方面：palpitations（心悸）

GI方面：噁心、口乾。

其他：若噴予眼睛會有短暫性視力模糊。

【注意事項】

- ①患有窄角性青光眼，前列腺腫大者，膀胱頸阻塞的病人需小心使用。
- ②警告病人此藥對急性氣喘發作，因作用時間太慢（比 β 2-adrenergic agonist還慢），故應避免先使用。
- ③若病人需並用steroid吸入劑，應先使用Ipratropium Br，停5分鐘之後再用steroid，如此可使支氣管擴張而發揮steroid的最大效果。
- ④教導病人正確使用口服吸入器，步驟如下：
 - 1.先清除鼻腔及喉嚨，使痰液排乾淨。
 - 2.用力呼氣，儘可能將肺部的CO₂排出。
 - 3.將吸入器放置口中，調整劑量，深深吸入。
 - 4.握住呼吸數秒鐘，移開吸入器，再慢慢呼氣。

新 書 介 紹

中央藥局藥物資訊室中最近又陸續有新書購入；並將所有的書籍編號整理，列有借出登記記錄，歡迎各位藥師前往參閱，若有需要外借，亦請記得登記。

- Harrison's principles of Internal Medicine 12th Ed Volume I & II.
- Conn's Current Therapy 1992.
- Applied pharmacokinetics : principle of Therapeutic Drug Monitoring (Evans Schentag Jusko) 3rd Ed.
- Applied Therapeutics : The Clinical use of Drugs (Koda - Kimble Young) 5th Ed.
- Handbook of Drug Therapy in Liver and Kidney diseases (A Little, Brown.)
- Drug Information handbook 1993
- A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk Drug in Pregnancy and Lactation 3rd Ed.
- Clinical management of poisoning and Drug overdose 2nd Ed.
- Handbook of clinical Drug Data 7th Ed
- Handbook of pediatric Drug Therapy 1990
- American Medical Association Drug Evaluation 1993
- The Merck Manual 16th Ed.
- British National Formulary 1992