

# 醫藥新 知

## 藥四 蔡維鈞 譯

### △ 藥物之組合對臨床效果之影響

一般若處方中藥物之組合損及醫師之治療目的時，是曰配合禁忌。配合禁忌之內容有(a)化學的配合禁忌，(b)物理的配合禁忌，(c)藥理的配合禁忌等類。因最近處方複雜之液劑殆無，而以投與錠劑之場合較多，故(a)與(b)類之重要性乃急速消失了。反之，(c)之配合禁忌，則知有種種型式在治療上成問題的配合禁忌。原屬於(c)者而對特定之病況不好的藥的投與，特別是包含過量之藥的投與，此最近已經明瞭以一藥同時投與，其改變他藥之治療效果的作用，較之吾人預想者還要大得多。

此等藥物「同志」之相互作用，非僅具相異療效者之間有之，即使常用之處方，其有可能係同效藥同志者亦會發生，故此實為醫師、藥師不可忽視之問題。使用二藥時可見到與單獨投與時不同的治療效果，一般有如下所示種種情形：

(1)藥物之組合而失去治療效果——用於同一治療目的之藥同志的拮抗作用，其中例有 *Aspirin* 與 *Probenecid*，任一單獨投與均顯示血中之尿酸鹽減少作用，而併用則對尿酸血症完全失去效果。其他類此之組合有 *Aspirin* 與 *Sulf inpyrazone* 或 *Salicylic acid* 衍生物與 *Phenylbutazone* 之例。不必處方藥之 *Aspirin* 有似此種作用是重要的，因醫師並不能知曉患者欲服用何物。

(2)具有同樣藥理作用之藥物的組合會提高毒性——速效性局部麻醉劑與特效性局部麻醉劑 (*Tetracaine* 與 *Lidocaine*, *Mepivacaine* 或 *Propitocaine* 之組合)，根據用鼠所做之實驗，顯示毒性提高。

(3)促進肝臟之藥物代謝機能的作用——*Phenobarbital*, *Aminopyrine*, *Meproamate* 或 *Carisoprodol* 等能刺激肝臟之有藥物代謝酵素存在之微粒體 (*Microsome* 或稱 *Ribosome*)，同時投與則有促進其他藥物之代謝、排泄的作用。又某些藥 (*Tolbutamide*, *Meproamate*) 若繼續服用會增加此藥之耐量，此乃這些藥作用於肝臟，而提高其代謝能力所致，因此，若長期投藥會降低治療效果。

(4)抑制肝臟之藥物代謝機能的作用——*Isoproniazid*, *SKF 525 A* 或 *Lilly 18947* 有抑制肝臟之藥物代謝酵素之活性的作用，同時妨害所投與之其他藥物的代謝，結果能持續此藥之治療效果。

如上述藥物之組合，其治療效果改變之情報，最近多數均已明瞭了。對這些若不特別注意，不但減低治療效果，且會引起極危險之不測事態。以下係 *Haussar* 氏所輯之最近報告的例子。

*Phenobarbital* ——併用之，則使 *Zoxazolamine* 之效力減低，使 *Griseofulvin* 之血中濃度不易提高。若常併用於癲癇之治療，則促進 *Diphenylhydantoin* 之代謝，影響血中濃度，而有抑制治療效果的作用。它亦能促進 *Hydrocortisone* 或抗凝血劑 *Dicumarol* 之代謝。

*Monoamine Oxidase Inhibitors* ——*Isocarboxazid*, *Nialamide*, *Phenelzine*, *Tranlycypromine*, *Pargyline* 等 *Monoamine Oxidase inhibitors* 與交感神經興奮劑併用有危險性。交感神經興奮劑能使 *Monoamine oxidase* 不活性化，若與其抑制劑併用之，則會過度在體內蓄積。*Ephedrine*, *Phenylephrine* 與 *Phenelzine*, *Tranlycypromine* 之組合，實有注意之必要。若用 *inhibitors* 治療後，繼續服用含 *Phenylpropanolamine* 之風邪藥是有問題的。

抗凝血劑——*Phenobarbital*, *Glutethimide*, *Chloral hydrate* 能促進 *Dicumarol*, *Warfarin* 等抗凝血劑之代謝，而均有使肝臟之藥物代謝機能增強的結果，致使抗凝血劑之效力減退，有時會引起嚴重的出血，因而有增加藥用量之必要。反之，能提高治療效果者，有 *Phenylbutazone*, *Oxyphenylbutazone*, *Indomethacin*，此乃抗凝血劑與血漿白蛋白 (*Plasma albumin*) 之結合變弱故也；於此場合有減少藥用量的必要。

又Phenylbutazone能增強抗凝血劑之作用，而Haloperidol, Griseofulvin則與Warfarin之作用相拮抗。Dicumarol或Warfarin能阻害Diphenylhydantoin之代謝，使血中濃度半減期由9小時增至36小時，於此場合，抗凝血劑以用Phenindione較適當。反之，能阻害Diphenylhydantoin之代謝者，有Phenylbutazone或Sulfaphenazole。Heparin與Penicillin之同時投與亦有問題，而Heparin之抗凝固效果會被抑制。

抗糖尿病藥——用Tolbutamide治療中之患者，若同時投與Sulfaphenazole或Phenylbutazone則Tolbutamide之血中濃度半減期由4小時增加至17小時，而生低血糖。這些作用可由其與血漿白蛋白之結合率低下以說明之。然Sulfaphenazole與同類之Sulfadimethoxine或Sulfisoxazole則無此作用，故不能認定係僅此原因所致。用Sulfonylurea衍生物治療之患者，同樣若投與Salicylic acid衍生物，則見效力增強，此可由蛋白結合之關係說明之。Tolbutamide由於Dicumarol而效力增強，此場合做抗凝血劑以用Phenindione較好。Tolbutamide與Alcohol均循氧化反應之途徑而代謝；若二者併用之，則Tolbutamide之代謝便更慢了。又Insulin與其他之口服糖尿病藥若與Propranolol組合，則引起血糖低下，須加以注意。

[Am. J. Pharm. Nov-Dec. (1967)]

#### △ 吸煙與腎上腺皮質荷爾蒙

觀察人與各種動物，其吸煙與投與Nicotinic acid對腎上腺皮質之分泌作用的影響，計8個人深重吸煙後，較普通人其血漿中之11-Hydroxycorticosteroid (11-OHCS)上升27~77%，麻醉下的狗靜注Nicotinic acid則上升64%，而rat則上升58%。

此腎上腺皮質之刺激作用，乃由Nicotinic acid所引起，致交感神經活性與Catecholamines活性增大，乃遊離放出，使Corticotropin (ACTH)增加。

腎上腺皮質荷爾蒙在生理學、病理學上相當重要，且廣泛用做治療劑，與Lipoprotein之合成亦有關聯，而吸煙對腎上腺皮質分泌之影響實在重大，吾人豈可等閒視之。[Kershbaum, A. et al.: JAMA., 203, 113 (Jan, 22) 1968]

#### △ Hydroxyurea 抗癌劑

Hydroxyurea (商品名Hydrea)已經食品藥物管理局(FDA)之許可，其製造元為E. R. Squibb & Sons社，除注意它治療效果之宣傳外，並努力於究明Hydroxyurea之有限用途。

Hydrea易溶於水，由於小分子易迅速擴散於體液中，對癌細胞較正常細胞具有更大的毒性。又採取間歇的投與法以減輕毒性。現知它對慢性骨髓性白血病或色素細胞腫有效果，而對其癌之治療，可與他種制癌劑併用之，有症狀緩和劑之效力。

[D. & C. Ind Mar. (1968)]

#### △ Premarin 之止血作用的機序

靜注用之動情激素Premarin，除有Sex hormones之作用外，尚有止血作用，而廣用於臨床，然其止血作用之機序則甚多不明之處。

日本品川式等把Premarin投與cat，觀察由Kallikrein所生之血管透過性的增加顯著地被抑制，而認為此可能係血管壁與其周圍之ground substance，尤其是Hyaluronic acid量之增加，由於Hyalurone聚合度之增加而引起質的變化，有血管強化的作用，致高分子化合物由血管內至血管外之通過變成不易，從而可知Premarin之作用對比較小之血管的出血是較有效果的。

[品川等：治療，50,907, No.3, 1968]

#### △ 抗癌症的新武器

癌症所發生之主要現象，乃是許多惡性細胞與正常細胞同時在人體內的某一器官或血行中共同競爭

生存。惡性細胞與正常細胞間，其最主要的不同點，乃是兩種細胞之化學組成完全相異。因此目前研究癌症方面最有希望的重要關鍵，即是探尋有利於這些化學組成的差別奧秘，以期發現一種能破壞這種惡性細胞，同時又無害於正常細胞的神奇藥物。

1968年3月，美國癌症研究學會在大西洋城舉行的癌症年會上，幾位專家們曾就最近所發現的兩種神奇藥物提出報告，其中一種能破壞癌細胞，而另一種則似乎有促進惡化的癌細胞轉變成正常細胞的趨勢。

這數位來自New York's Memorial Sloan Kettering Cancer Center的癌症研究專家們，曾提出一項驚人的報告，謂彼曾使用L-A sparginase以治療數名患有血癌(Leukemia)的少年，他們係根據上述惡性細胞與正常細胞間所發現之生物化學上的差異，利用此一藥物，而獲得良好的治療效果。他們又發現有些癌細胞似乎不能產生L-A spargin，因L-A spargin能產生供應細胞生長必須的蛋黃白質、氨基酸，但這些本身不能產生L-A spargin的癌細胞，却能巧妙地掠取正常細胞產生過剩而釋放於體液中的L-A spargin，這些癌細胞就是如此依賴着正常細胞之剩餘物質，而獲得繼續惡性生長的機會。因L-A sparginase正是一種足以破壞供應癌細胞賴以生長的必須物質——L-A spargin，所以正可利用這種酵素以切斷癌細胞所需氨基酸的主要來源。

Dr. Herbert Oettgen與Dr. Lisa Talla認為L-A sparginase這種藥物，並非是一種完全毀滅所有癌細胞的萬靈丹，這兩位博士發現L-A sparginase似乎對淋巴球所形成的白血病，能發揮特殊的最佳療效，這種病症的發生，以兒童為最多(單此一病，在美國每年就剝奪了約一萬四千人的生命)，在27個接受治療的兒童病例中，每天靜脈注射這種藥物，結果症狀顯著的減輕，效果持續了34週之久，在例行的骨髓檢查中，發現所有異常的淋巴球均告完全消失；僅經過2週的治療，經檢查病童的淋巴結節，其腫大的結節業已消失，而脾臟和肝臟亦已完全恢復至正常大小。但遺憾的乃是所有的癌細胞並非完全依賴此種外來的L-A spargin所供給的營養，甚至某些癌細胞對L-A sparginase還似乎具有抗性。例如另有一個患有急性白血病的病童，這是一種能損害各種血球的血癌，雖經治療而獲得減輕，但對於另一個患有骨髓單細胞性的血癌病例，同樣的施予這類酵素藥物治療，竟然完全無效，這實在是令人惋惜遺憾的。

Oettgen博士說，這種酵素藥物的唯一副作用是會引起各種過敏反應，如發癢、皮膚發生紅疹、噁心及發燒等。同時這種酵素藥物，目前能否大量供應，也是一個值得考慮的問題；因為這種酵素是由通常生於腸管的細菌衍生而獲得的，100 gallons的細菌培養液，只能供應三週治療的需要量。這群研究專家們為了節制此種酵素的用量，已設計出一種新的實驗室及檢驗法，藉以測定某些病人所患的某種癌症對L-A sparginase是否確具敏感性。還有一個更重要的問題，就是這種酵素是否能阻止癌細胞的生長達數年之久，而不僅數月而已。除非具有大量的這種酵素，足供試驗與臨床實際病例的應用，否則仍是無濟於事的。

根據對鼠類的試驗結果，使用暫時足以減輕性的劑量，然後再增高至100倍L-A sparginase的劑量，可使鼠類之癌瘤獲得永久性的減輕，但這種相對的高劑量，迄今尚未對人類做過試驗。雖然如此，L-A sparginase這種酵素已證實是唯一能破壞癌細胞的有效藥物，此乃無可否認的事實。

Oettgen博士認為由於L-A sparginase這種抗癌症的研究工作，獲得如許令人欣慰的成就，對今後癌症的防治，乃提供了最確切的保證。

另一群來自Goldsboro市Roswell Park Memorial Institute的癌症研究專家們，曾提出第二種可以「攻擊」癌細胞的藥物。他們說這種藥物可以矯正癌細胞在化學結構上所造成的缺陷。這種藥物名曰Isopentenyl Adenosine或簡稱IPA，這是一種通常能夠幫助，細胞產生絲氨酸(Serine)及酪氨酸(Tyrosine)兩種主要氨基酸的重要物質。Dr. Rolph Jones解釋IPA，是一種「合成氨基酸方法上的一個重要輔助點，這些氨基酸係得自細胞核，而與RNA的一個分子結合而成的。」如果沒有這種IPA的存在，則這種報導就失去其意義，甚至被人所誤解。

依這些Roswell Park紀念研究院的癌症專家們推論，至少有某些癌細胞內的RNA，是缺乏IPA的存在的。如將這種Isopentenyl Adenosine藥物，注射於患癌之動物的靜脈內，似乎可以幫助惡性

細胞的成熟，並使其轉變為正常的細胞。這種藥物已初步試用於人類，試驗的對象是一個患有急性白血病的12歲女孩，及另外兩個患有慢性白血病的成人，經靜脈注射IPA後，已獲得顯著的改善。Jones博士說：「這種新的有效療法，尚須繼續做更廣泛的試驗，以期獲得更理想而可靠的效果，這是非常必要的。」

若IPA確實被證明對癌症有著成功的療效，則為抗癌症的正確化學療法，開拓了革命性的新紀元。  
(Am. News Weekly, Mar.22,1968)

### △ 海源新藥

目前排置在藥局櫥架上的藥物，大部分係得自陸上之植物或動物等天然物，或與此等相關的合成品。然而過去數年來，已知在海中之生物，甚或海水那種物質，亦能供給具有非常強力作用之抗生物質、類固醇(Steroids)、毒素或能治療其他各種疾病的物質。科學家特別感到興趣者，乃是由這個來源提出對已獲得抵抗性之細菌、病毒類有效果之抗生物質。

New York之Osborn海洋科學研究所的Nigrelli博士由海中生物單離出來的藥，計有下列五種類，此等研究剛開始，其發展是可以期待的。

- (a)抗生物質
- (b)抗病毒藥
- (c)抗腫瘤藥
- (d)向神經性藥
- (e)凝固劑與抗凝固劑

由屬棘皮動物(Echinoderms)之海中生物，可提出種種具生物活性，而毒性非常強之物質，此等物質有可能性用做抗腫瘤劑。海星、海膽等棘皮動物能產生對鼠之Sarcoma 180或Krebs-2腹水腫瘤等癌之成長具有抑制作用之Holothurin物質。有種食用蛤的抽出物亦對上述腫瘤有效果。

關於神經毒之例子，在Columbia可捉到之Kokoi蛙，能分泌最強力之毒液。此蛙之體長約1 inch, 1隻kokoi蛙能分泌相當於50支Indian箭毒之毒素，而據說被此箭射中者，在數分鐘內即死亡。由章魚之唾液腺抽出之物質Eledoisin, 係它用以麻醉其食餌之物，現在正研究做為短時間有效之降壓劑。

Nigrelli博士謂由普通之寒天等紅藻類植物、海草、海綿動物或軟體動物，能抽出具有抗virus作用之物質。由寒天抽出之物質為Polysaccharide sulfate, 對Picornaviruses, Arboviruses, Myxoviruses或Herpes等viruses之成長有抑制作用。又由海草抽出之有效成分，對某種Influenza virus之增殖有效果。由西印度洋之海綿動物可得到D-Arabinosyl nucleosides, 對人或動物之病毒感染症或白血病之治療有效。

不僅海中生物，就是海水亦含有抗生物質，由濾過之海水本身對Coliform bacteria相當有效可推定之。由某種海藻類可得對廣範圍之病原細菌顯示抗菌作用之物質。由乾燥海綿可抽出特別對葡萄球菌或假單胞菌(Pseudomonas帚形菌)、耐酸性菌、念珠菌(Monilia)等病原酵母菌類有效果之物質。

(Am. Drug., Mar. (1968))

(1968年8月於台南威力藥廠)

「出去！出去！你們沒繳學費。」

(Liau)

