



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：彭瑞鵬

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：羅雅貞

地址：台北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02)2555-3000 轉 2144

創刊：94 年 3 月 15 日

97 年 6 月第 40 期

本期題目：

間質性膀胱炎治療藥 Pentosan polysulfate sodium (Elmiron® 100mg)
Digoxin 與 Macrolides 類抗生素之交互作用

間質性膀胱炎治療藥 Pentosan polysulfate sodium (Elmiron® 100mg)

撰稿：彭育美藥師；校稿：吳淑娟主任

壹、前言

間質性膀胱炎 (Interstitial cystitis, IC)，是一種會造成尿急 (urgency)、頻尿 (urinary frequency) 和骨盆腔疼痛 (pelvic pain) 的臨床症狀症候群，¹ 最常見於女性。造成間質性膀胱炎的原因尚未確認，一般認為是因為膀胱壁內膜的組成成分-氨基葡萄糖聚醣

(glucosaminoglycans, GAGs) 受損或缺乏，造成尿液中的細菌、有毒物質以及鉀離子穿透內膜層，刺激膀胱壁，因而導致疼痛，影響排尿功能。最常用的口服治療藥物包括 pentosan polysulfate sodium (Elmiron® 100mg, PPS)、抗抑鬱劑、抗免疫藥物、膀胱止痛劑等。^{1,2} 此外，治療的方式也包括膀胱滴灌 (即在膀胱鏡下以水擴張，用 80cm 的水壓充滿，然後讓膀胱持續膨脹)、膀胱內肝素治療、膀胱內二甲基硫酸 (DMSO) 灌注、膀胱內紅辣椒素或 resiniferatoxin (RTX) 灌注等。³

貳、作用機轉與藥物動力學

PPS 是一個低分子量，類似 heparin 的化合物，也是現今唯一以口服方式治療間質性膀胱炎的藥物。PPS 具有抗凝血及纖維蛋白溶解的效果，但只有 heparin 抗凝集作用的十五分之一。^{4,5} 其化學性質類似 GAGs，⁶ 可以強化受損的內膜 GAGs 層，抑制膀胱上皮細胞的滲透性，以阻擋尿液中刺激性物質穿透上皮組織而造成傷害。^{1,2} 另外 PPS 也會附著於膀胱上皮細胞而產生保護作用，以防止不明致病因子的入侵。^{5,6}

PPS 口服由腸胃道吸收，但吸收率只有約 3%；有 68% 主要由肝、脾代謝。藥物大部分由腎臟排出，半衰期為 4.8 小時。⁴

參、適應症與用法

FDA 在 1996 年核准本藥的適應症只有間質性膀胱炎，用法為每天三次，每次一顆（100 mg），飯前 1 小時或飯後 2 小時服用。一般以三個月為一個療程，若服用完三個月後症狀沒有改善，可再服用三個月。^{5,7} PPS 通常服用 2 至 4 週後治療效果開始出現，服用四個月後有超過 50% 的病患改善尿急、頻尿和疼痛。⁸ Nickel 等人的研究指出，病患的治療反應和劑量無關，但與所使用的治療時間有關。¹ 臨床研究顯示服用 PPS 後對於疼痛緩解、排尿急迫感、頻尿的次數與夜尿（nocturia）分別可降低 37%，28%，54% 與 48%。⁹

肆、藥物不良反應與注意事項

發生率 1~10% 的不良反應有頭痛、頭暈（dizziness）、禿頭（alopecia）、皮膚疹、腹瀉、噁心、消化不良（dyspepsia）、腹痛與肝功能指數異常。小於 1% 的病人會發生較嚴重不良反應如貧血、延長凝血西每原時間（prothrombin time）、白血球低下（leukopenia）與血小板低下（thrombocytopenia）。PPS 與其他藥物沒有明顯的交互作用，但是若與抗凝血藥物（例如 warfarin）、水楊酸類藥品同時使用時，可能有增加出血的機率，^{4,5} 因此服藥後若有出血現象，例如血尿或黑便、突然出現瘀傷、牙齦出血等，應立刻與醫師、藥師聯絡。

PPS 懷孕分級為 B 級，^{3,7} 是一種微弱抗凝血劑，可能會增加出血的時間，如與抗凝血劑同時服用會增加出血的危險。肝功能不全或脾臟異常之病患應小心使用。曾有因 heparin 而引起血小板減少症病史的病患投予應小心謹慎。

陸、結論

PPS 屬於低分子量肝素的一種，一樣具有抗血小板凝集的作用。對於間質性膀胱炎的療效則是藉由強化膀胱內壁的 GAG 層，減少有毒物質對膀胱的影響，進而緩解疼痛。

柒、參考文獻

1. Kuo HC, Therapeutic Strategies for Interstitial Cystitis. *Incont Pelvic Floor Dysfunct.* 2007;2:33-36
2. Heck BN. Interstitial Cystitis: Enhancing Early Identification in Primary Care Settings. *JNP.* 2007;3:509-519
3. Moldwin RM, Evans RJ, Stanford EJ et al. Rational Approaches to the Treatment of Patients with Interstitial Cystitis. *Urology.* 2007;69:73-81.
4. Micromedex. Available at <http://ermg.tpech.gov.tw/cgi-bin/er/browse.cgi>. Accessed Apr, 2007.
5. 藥品仿單
6. Hanno PM. Analysis of long-term Elmiron therapy for interstitial cystitis. *Urology.* 1997;49:93-99
7. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP et al eds. *Drug Information Handbook 15th ed.* Hudson, Ohio. Lexi-Comp. 2007-2008;1342.
8. Mulholland SG, Hanno PM, Parsons CL. Pentosan polysulfate sodium for therapy of interstitial cystitis. A double-blind placebo-controlled clinical study. *Urology.* 1990;35:552-558.
9. Hwang P, Auclair B, Beechinor D et al. Efficacy of pentosan polysulfate in the treatment of interstitial cystitis: a meta-analysis. *Urology.* 1997;50:39-43.

Digoxin 與 Macrolides 類抗生素之交互作用

撰稿：吳振榮藥師；校稿：吳淑娟主任

壹、摘要

毛地黃在心衰竭及心房纖維顫動治療一直扮演著極重要的角色，而由於本藥的治療安全係數偏低，所以在臨床使用上相對小心。相關的臨床應用，文獻在早期已有許多記載。

毛地黃常見的心臟毒性，包括心律不整，嚴重時還會引起心臟傳導阻斷現象；其中，又以心跳過慢或房室傳導阻斷最為常見。相關的副作用還有腸胃不適、厭食、視覺辨色異常、畏光、視力障礙，疲倦、嗜睡、幻覺等中樞神經方面的症狀。臨床使用digoxin治療時，若再併用大環內酯（Macrolides）類抗生素，會升高digoxin血中濃度及毒性，造成噁心、嘔吐、心律不整等不良反應。

貳、機轉

Digoxin的藥理作用主要是藉由抑制Na-K ATPase來減少鈉離子運送至細胞外，而增加細胞內鈉離子的濃度，經由鈉與鈣離子交換而使鈣離子流入細胞內，進而使心肌收縮力增強。因為迷走神經作用增強而使心跳減慢，減少房室間的傳導而延長不反應期，增加心臟充血時間及減少能量需求。因為如此，對於心衰竭而引起的心房纖維顫動有其助益。

Digoxin的口服吸收良好，50-75%經由腎臟排除，其中約30-35%為原型排除。Digoxin（約30-40%）會經由胃腸道細菌叢（*Eubacterium lentum*）代謝成較不具心臟活性的代謝產物（digoxin reduced products簡稱DRPs），其心臟活性只有digoxin的2-6%。據統計，大部份的患者其digoxin代謝只會產生少於5%的DRPs；不過近一成的病患則會產生高達40%的DRPs，使digoxin的生體可用率較低，所以digoxin的使用劑量相對的也較高。

大環內酯抗生素常見的藥物有被廣泛用在治療葡萄球菌、鏈球菌及肺炎雙球菌引起之感染症的erythromycin，還有用來治療幽門螺旋桿菌及呼吸道感染的clarithromycin。不過因為這一類抗生素具有抑制肝臟代謝酵素（CYP 3A4）的作用，所以容易與許多藥物發生交互作用。目前認為大環內酯抗生素與digoxin產生交互作用的機轉可能有：

1. 大環內酯抗生素會抑制胃腸道細菌叢（*Eubacterium lentum*）的活性，所以二者併用會減少digoxin代謝成DRPs，進而使digoxin的血中濃度（serum digoxin concentration, SDC）上升，使較多的digoxin被吸收，尤其有高比例DRPs的患者血中濃度變化更大。

2. Digoxin的腎臟排除機轉包括腎小管主動分泌、再吸收及腎絲球體過濾。其中腎小管主動分泌是藉由P-glycoprotein來調節，而erythromycin, clarithromycin會抑制P-glycoprotein的作用。二者併用可能會使digoxin的腎臟清除率降低，而使血中濃度升高而增加中毒的風險。

臨床上已有許多使用clarithromycin造成digoxin中毒的案例報告，副作用的發生約在併用clarithromycin治療5天後，digoxin的血中濃度會升高達2倍。而在使用clarithromycin後造成digoxin中毒的個案報告中，兩者都是以口服途徑給藥，目前以注射方式投與時，尚無藥物交互作用的報告發表。

參、建議

考慮替代之抗生素，如amoxicillin、flucloxacillin。一旦必須併用大環內酯抗生素時，建議應嚴密監測其心跳速率、電解質（尤其是鉀離子，因為低血鉀時中毒的機率最高）、腎功能和digoxin的血中濃度，特別是那些治療期間有DRPs產生，需要使用較高劑量才能到達治療血中濃度的患者。醫療人員往往因無立即的副作用發生，容易忽略此交互作用，需更加小心。

肆、參考文獻

1. Hansten PD, Horn JR, eds. *The Top 100 Drug Interactions: A Guide to Patient Management*, 2008th ed. Freeland, WA, USA. H&H Publications. 2008;28.
2. Laberge P, Martineau P. Clarithromycin-induced digoxin intoxication. *Ann Pharmacother*. 1997;31:999-1002.
3. Wakasugi H, Yano I, Hashida T, et al. Effect of clarithromycin on renal excretion of digoxin: interaction with P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;64:123-8.
4. Bonilla Porras M, Lucena Campillo MA, Delgado Silveira E, et al. Digitalis intoxication secondary to treatment with clarithromycin. *Farm Hosp*. 2005; 29(3):209-13.
5. Rengelshausen J, Göggelmann C, Burhenne J, et al. Contribution of increased oral bioavailability and reduced nonglomerular renal clearance of digoxin to the digoxin-clarithromycin interaction. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56(1):32-8.
6. 謝業洪。最新藥物交互作用。台北；九州圖書文物有限公司，2006；69-70。