

1,5-Benzodiazepine 行為藥理學之研究

—Clobazam 對中樞兒茶胺系統之影響—

澁谷健

謝明村

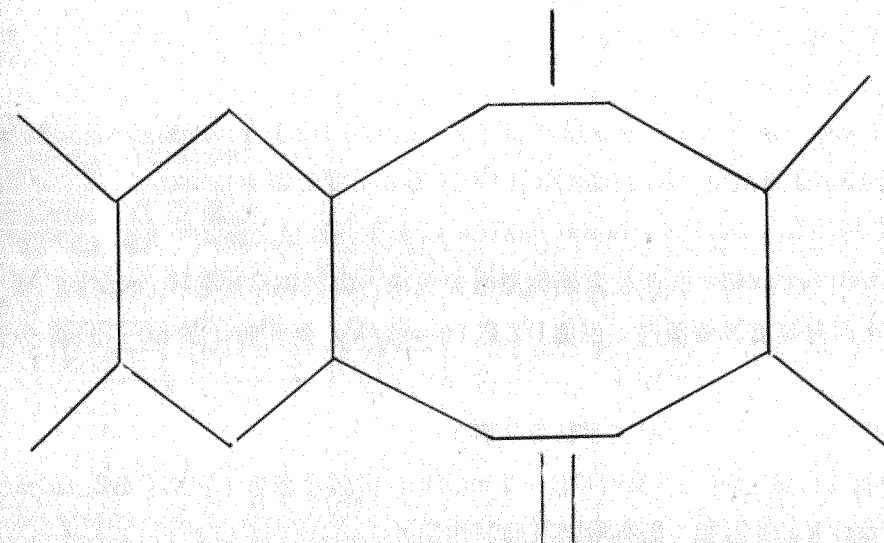
一、緒言

近十年來 benzodiazepines 雖廣泛使用於治療精神紊亂性疾，但其與中樞神經之作用機轉，迄今尚未完全明瞭。許多學者指出 benzodiazepines 對於中樞神經系統之作用為抑制腦內 catecholamines 及 5-HT 之 turnover；及促進 GABA 之傳導。對於抗不安作用，可能由於改變 monoaminergic system；再改變 GABAergic 之傳導。尤以 Benzodiazepines 使用於抗痙攣、肌肉鬆弛、鎮靜、安眠及抗不安等作用，其作用機轉迄今尚為爭論的問題。

Clobazam (1-phenyl-5-methyl-8-chloro-1,2,4,5-tetrahydro-2,4-diketo-3H-1,5-benzodiazepine) 為新型 1,5-benzodiazepine 之衍生物，其構造式和傳統 minor tranquilizer 不同者，即於 heterocyclic 環上氮原子在 1.5 位置，而非在 1.4 位置。Clobazam 之抗痙攣效果和 diazepam 相當，但對於大白鼠之 Geller conflict 及對於兔子之抑制 polysynaptic spinal reflexes 均弱於 diazepam。本研究為探討 clobazam 對中樞兒茶胺系統之影響以大白鼠行為運動量為指標，並以 diazepam 作為比較，進行其評價。簡述於下：

二、實驗方法

- 1 動物：使用雄性 Sprague-Dawley 大白鼠，體重 195~230 g。
- 2 藥物：Clobazam (CBZ, Hoechst Japan), diazepam (DZP, Hoffmann-La



Roche), methamphetamine HCl (MAPT, 大日本製藥 L-dopa (協和發酵), benserazide HCl (Hoffmann-La Roche), α -methyl-p-tyrosine (α -MT, sigma)。CBZ 或 DZP 1, 10 mg/kg 1.P. 注射量為 2 ml/kg, MAPT S.C 注射於背部，注射量為 1 ml/kg, 其他藥品注射 (1.P.) 之注射量為 2.5 ml/kg。 α -MT 100 mg/kg 2 小時前處置，L-dopa 200 mg/kg 50 分前處置，benserazide 50 mg/kg 80 分前處置。控制組為注射 0.5% CMC。CBZ, DZP 及 L-dopa 懸浮於 0.5% CMC 中，其他藥品溶於精製水中，L-dopa 使用時新鮮配製。

3 行為運動量 (Locomotor activity) 之測定：

大白鼠之運動量以「測定動物運動量裝置」(Animex activity meter type s) 測定之，其 sensitivity 及 tuning 調整在 35 μ A 所有動物之行為包括運動量、起立、整飾、鼻呼吸等動作均能記錄。大白鼠放入實驗籠後 5 分鐘開始連續 3 小時記錄觀察。

三、結果

1 CBZ 及 DZP 單獨投與之影響：

CBZ 1 mg/kg 之運動量與對照組比較之，在統計上無顯著之意義；其 10 mg/kg 呈現顯著之運動量抑制現象 ($P < 0.001$)。DZP 1 及 10 mg/kg 均呈現顯著之運動量抑制現象 ($P < 0.01$, 及 $P < 0.001$)。

2 CBZ 及 DZP 對於 MAPT 所產生運動量之影響：

① MAPT 0.1 mg/kg sc 之運動量有增加之傾向，但與對照組比較之，在統計上無顯著之意義 ($P > 0.1$)，其運動量由於與 DZP 10 mg/kg 併用而有抑制之傾向 ($P < 0.01$)；但是與 CBZ 1, 10 mg/kg 併用均無影響。

②MAPT 1 mg/kg s.c. 之運動量增加現象，由於與CBZ 或DZP 1 mg/kg之同時腹腔注射者，於60分鐘出現更明顯之增強作用 ($P < 0.05$)，但與CBZ 或DZP 10 mg/kg 併用者不受影響。

③MAPT 5 mg/kg S.C. 之運動量增加現象，由於與DZP 1, 10 mg/kg 之同時腹腔注射者，於180分鐘出現明顯之抑制作用，但CBZ不受影響。

3. CBZ及DZP對於L-DOPA + benserazide 所產生運動量之影響：

L-dopa + benserazide 所產生之運動量增加現象，由於與CBZ 10 mg/kg 或DZP 1 mg/kg 併用而有輕度減弱傾向；但與DZP 10 mg/kg 併用時，於60~180分鐘出現明顯之抑制作用。

4. CBZ及DZP對於 α -MT所產生運動量之影響：

α -MT之運動量抑制現象，不受與CBZ 1 mg/kg 併用之影響；但與CBZ 10 mg/kg 或DZP 1, 10 mg/kg 併用者，則有增強其抑制作用。

四、討論

Barzaghi 氏曾報告CBZ對於小白鼠產生用量依存性之行為運動量抑制作用。本研究之結果顯示CBZ或DZP均能產生大白鼠之行為運動量抑制作用，但是CBZ之抑制作用比DZP弱。另外，Rastogi 氏亦曾報告CBZ對於大白鼠會改變其行為。本研究之數據不同於其他研究報告，可能由於使用儀器，給藥途徑及其他實驗條件不同而有所差異。因此本研究為探討CBZ及DZP對中樞兒茶胺系統影響之差異，以大白鼠行為運動量為指標。

由本實驗之結果顯示CBZ對中樞兒茶胺系統之影響不同於DZP。MAPT為具有中樞神經興奮作用，能從神經末端釋放兒茶胺。本實驗之結果，由MAPT 0.1及5 mg/kg所產生之行為運動量增加現象被DZP所抑制；而不受CBZ影響。同時由L-dopa加Benserazide所產生之行為增加現象，亦被DZP所抑制，但不受CBZ影響。然而由tyrosine hydroxylase 抑制劑 α -MT所產生行為抑制作用均被CBZ及DZP所加強。

本實驗另外發現MAPT 1 mg/kg 所產生之運動量增加現象，由於與CBZ或DZP 1 mg/kg 之同時併用，出現更明顯之增強作用。Rushton 氏及Babbini 氏曾報告指出amphetamine 所產生之探索性或常同行為，與benzodiazepines 在某種劑量比之下，能顯示增強現象。又Rastogi 氏等指出Benzodiazepines 會增加紋狀體dopamine 之含量；Ernst 氏指出由amphetamine 所產生之常同行為係由於紋狀體dopamine 接受器受到活性增強之結果。故本實驗之結果顯示benzodiazepine - amphetamine 併用能增強其行為運動量，可能是由於benzodiazepine 能增強紋狀體dopamine 活性之結果有關，但這種假設尚待進一步求證。

總之，本實驗可以認定CBZ或DZP會干擾中樞兒茶胺系統之功能，尤以DZP對中樞兒茶胺神經之影響比CBZ更顯著，它是呈現拮抗作用。

[註：因篇幅關係，引用文獻省略。本文發表於台灣藥學雜誌 vol.33.No.1.(1981)]

藥局

醫院的生命中樞

蔡淑莉

口最好也是分開。

醫院的中樞——藥局——這一個支配醫院藥物供輸及藥物資料情報的複雜部門它的行政管理、功能、分工、與藥師的職責包括的範圍有那些呢？現在乃予以簡略的介紹。

一、藥局的組織

大抵上可區分為調劑部、製造部、藥品管理部、檢驗部、文書保管部、電腦中心、藥物資料中心等。

1. 調劑部 通常再分成三個部門

(A)門診部 專門接受門診病患的處方予以調劑。在台灣尚有區分為公保、勞保、普通或其他種類的門診，因作業情況不同，其調劑窗

(B)病房部 司全院各病房住院病人的處方並予以調劑。確實了解病人用藥情形及服藥後情況。

(C)急診部 專司急診處送來的處方。

整個流程中藥師的工作包括計價→(病人繳費後)→檢查處方→寫藥袋→配方→總檢查→發藥→告訴病人服藥方法，並服藥後可能發生的情況，注意情形。

(檢查處方包括：配伍禁忌、藥物相互作用、劑量、管制藥品、藥品份數等。)

在這樣一個複雜的工作過程中，藥師應時時提醒自己，隨時保持清醒的頭腦，並保持愉悅的心情與病人接觸。