

Cimetidine

造成的副作用

醫四石明煌
答文濟

〔前言〕：Cimetidine因其廣泛的使用及系人性的作用，引起人們的注意，而被發現有許多的副作用。他們是：中樞神經系統障礙，男性女乳症；少數並可發現造成肝毒性，間質性腎炎、心跳變慢、低血壓；快速靜脈注射更可能引起心跳停止；如果病人本身已有其他疾患或同時服用多種藥物，則可能引起造血不能。

理論上，cimetidine 引起副作用的原因有二：

第一、cimetidine 是一種很強的H₂受體阻斷劑，而除了胃壁細胞外，身體其他部分也含有H₂受體。

第二、cimetidine 除了具有H₂受體阻斷利用外，還有其他作用。

本文在評估 cimetidine 在美國的使用型式，效果和副作用。

壹、〔副作用〕：

一、發生的頻律

1980年 Gifford 在一項使用 cimetidine 治療的 9907 人的統計中報告，有 442 人（4.5%）產生副作用。最多的是胃腸道（2.1%）及中樞神經系統（1.2%）的作用。

二、中樞神經系統毒性：

動物實驗中發現 cimetidine 很少通過血腦障壁，早期臨床試驗也很少發現有中樞神經系統障礙發生。

cimetidine 引起的中樞神經系統障礙的表現有：想睡、意識混淆急躁不安、昏睡、激動、視幻覺、癲癇發作、言語發作等。這些症狀在老年人，年紀很小，大量服藥及有肝、腎疾病或二者都有的人較易出現。可能是 cimetidine 較易通過這些人的血腦障壁。因為正常人即使血漿中 cimetidine 濃度很高也不致引起中樞毒性。

三、血液毒性：

因為 metiamide 會引起嗜中性白血球減少症所以 cimetidine 對於血液的影響就被注意到，和 metiamide 不同，以 3H 標識的 cimetidine 並不被骨髓的先驅細胞吸收，而且以 cimetidine 代替 metiamide 治療 Zoltinger-Ellisen 症候群，會使原先引發的顆粒性白血球減少的現象消失。雖然五年來有許多報告指出 cimetidine 會引起顆粒性白血球減少症、血小板減少症，全部血球減少，但在美國食物及藥品管理當局（FDA）承認以前的臨床試驗上並未發現有骨髓毒性。

四、對腎臟的影響：

cimetidine 引起血漿 creatin-

ine 值的增高，但不超過 2mg/dl 並且未發現有腎功能不良的情形，且一旦 cimetidine 停掉了，很快的就降到正常的值了。cimetidine 和 creatinine 競爭排泄所致，所以當 creatinine 升高時，並不意味著副作用的產生，也不需停藥五對內分泌的影響：

男性女乳症是 cimetidine 所引起副作用中最經小心證實的。發生的比率在美國調查是 18/9907，但也有人報告到 5/25，病人的乳房漲大可能只有一邊有，併隨局部壓痛，也可能在用藥期間自動消退。

六對心臟血管的影響：

藥理學研究發現在心肌及周邊血管都含有 H₂ 受體，刺激心肌 H₂ 受體引起心肌加速，加強收縮，刺激周邊血管的 H₂ 受體引起血管擴張，但生理上這些地方的 H₂ 受體擔任的角色尚未建立。

貳、胃癌的爭論

有幾個文獻報告認為 cimetidine 可能和胃癌有關，這個論點牽涉兩個個別問題，一是 cimetidine 是否能導致惡性潰瘍的完全或部分癒合，因而影響正確的診斷以致延遲治療，二是 cimetidine 是否致癌。關於第一個問題，可以確定的說，有幾個胃癌及淋巴癌例 cimetidine 能造成其惡性潰瘍的短暫性癒合。因此在施以 cimetidine 治療以前應確切診斷它是良性潰瘍。關於第二個問題，目前尚無法解答。近來關於這項論點有兩個假說：第一個假說認為 cimetidine 在胃內可以被轉換成致癌物 Hitrosamine，第二個假說認為 cimetidine 導致胃內鹽酸過少細菌過度繁殖，於是增加 Nitrosamine 產生的機會，產硝酸鹽細菌將唾液及食物中的亞硝酸鹽變成硝酸鹽，也將胃液中的胺基酸轉化成可硝化的胺類。關於第一個假說，有一些胺可以在酸性

環境下變成 N-nitroso 化合物，而有些 N-nitroso 化合物可以導致基因突變的。

叁、藥物的交互影響

這裏只提到臨床上較重要的：

cimetidine 抑制藥物在肝原漿微粒 (Microsome) 的代謝，因而減低了藥物在血中擴清率。這些藥有 Warfaine, diazepam, chlonodiarepoxide, phenytoin 和 theophyine，不在肝細胞代謝的藥，如 benzodiazepines, lorarepam, 和 oxarepam 則不受 cimetidine 的影響，因為 ranitidine 不能影響代謝，所以這種抑制作用可能不是 H₂ 受體阻斷作用引起的。

臨床上，cimetidine 可以增強 warfarin 的抗凝血作用，所以應避免同時使用，非不得已時應監視凝血酶原時間 (Prothrombintime)，並減低 warfarin 的劑量。

肆、結論和展望

自從 cimetidine 五年前被 FDA 認可後，顯然的，它對一些特殊情況是具效力的，而且 cimetidine 的安全性甚高，副作用發生頻律低（可能小於 5%），而且大部分副作用很輕微。產生副作用原因很多，除了因為它是 H₂ 拮抗劑以外，也因為它的特殊結構，（具有微抗男性素功能及抑制肝原漿微粒酶活性的作用）；這項發現有助於發展其他 H₂ 拮抗劑，反過來說，發展一種較不具特殊結構的 H₂ 拮抗劑是必要的。

cimetidine 在治療其他情況方面：在未證實其對酸吸入症候群是安全且具療效以前不要用，對於急性胰臟炎及非潰瘍性消化不良也不要，因為沒效用，而且可能產生副作用。有些本來已經生病的人可能發生嚴重的反應，（尤其使用快速靜脈注射）如果又用在不明情況那很可能要遺憾終生的。

把 cimetidine 用在已證實有效的病症上，會發現其安全性是很高的。