財 團 法 人 基 督 復 臨 安 息 日 會
TAIWAN ADVENTIST HOSPITAL
臺 安 藥 訊
VOL.3 ,NO.08 88 年 12 月 05 日 雙月刊
發行人：院長 蘇主惠 編輯：臺安醫院藥劑科臨床藥學組

本期摘要

一、醫藥新知
Raloxifene
二、專題
懷孕期間用藥對胎兒的影響(一)
三、藥品異動
四、新進藥品介紹

壹、醫藥新知

Raloxifene：
A Selective Estrogen Receptor Modulator for the prevention of Osteoprosis

方淑華 藥師

一、定義：

WHO 定義骨密度和健康成人的正常值相比至少小於 2.5SD(Standard Deviation)。在美國每年有二千五百萬人患骨鬆症，約有 150 萬人因此骨折。而最易發生骨折的地方是脊椎骨，其次是髖骨(hip bone)和腕骨。

二、Development of Osteoprosis

一般而言，骨鬆症是骨骼不正常的重建過程(remodeling process)，當骨質的再吸收(resorption)超過骨質的形成，骨質的密度(BMD)便會降低，於是便產生骨鬆症。

人體骨骼會持續進行重建，骨密度在 30-35 歲時達到頂點，之後每年減少 0.3-0.5%。一生當中女性會減少 50%的網眼狀骨(cancellous bone)和 30%皮質骨(cortical bone)；男性會減少 30%網眼狀骨和 20%皮質骨，由於停經後婦女缺乏 estrogen 所致，會比男性有較大的減少機率。Estrogen 保護骨骼可能原因有：

(1) Estrogen 作用在副甲狀腺(parathyroid hormone，PTH)、Calcitonin 和 1,25-dehydroxy-vitamin D3(Vit.D3 的 active form)以維持鈣的穩定。例如：血液中鈣量減少會導致 PTH 分泌-----→產生 1,25(OH_2)D3---→細胞內鈣釋放---→促進小腸中鈣、磷的運送→骨質的再吸收。

(2)Estrogen 直接或間接作用在小腸管腔的 Calcium receptor。

(3)Estrogen receptor located 在造骨細胞(ostoblasts，負責骨的形成)和破骨細胞(osteoclasts，負責骨的再吸收)，此作用需 estrogen 存在，若缺乏 estrogen ，細胞漿 (cytokines)釋放，增加破骨細胞的活性，而發生 bone resorption。

骨鬆症的危險因子：

1. 酗酒、抽煙。
2. Caffeine。
3. 體重輕。
4. 缺乏運動。
5. 長期飲食中缺乏鈣的攝取。
6. 飲食中含高磷。
7. 未生育過。

遺傳因子：

1.女性、白種人或亞洲人。
2.嬌小。
3.家族有骨鬆症病史。
4.COLI α1 polymorphism。
5.較早停經。

長期服用 glucocorticoids、過量的 thyroid hormone 或長期使用 heparin、anticonvulsants 都可能增加引起骨鬆的危險。

三、骨鬆症的預防與治療

只靠生活型態的修正，如：增加鈣和 Vit.D 的攝取、運動、減少 caffeine 和磷的攝取，若不足以維持骨質，還需選擇像 Alendronate(Fosamax®)、Salmon calcitonin (Miacalcic®)、賀爾蒙補充療法(HRT)來治療。

許多醫師和病患會選擇 HRT 來做為預防與治療骨鬆症，目前的治療方法有：

1.單獨使用 estrogen (ERT)：適合已經切除子宮或更年期婦女。

2.每天服用雌激素和黃體素。

3.服用 28-30 天的雌激素，在後面 14 天加上 progesterone。

加上黃體素可預防子宮內膜增生，雌激素會↑HDL 和↓LDL，但 Heart and Estrgen/progestin Replacement Study research group 發現每天補充 Conjugated equine estrogen (Premarin®)0.625mg 加上 medroxyprogesterone 2.5mg，在有 coronary disease

的停經婦女身上，並沒有減少 coronary heart disease 的發生，由於這個事實，在治療期間的前幾年有增加栓塞的危險。許多婦女因使用 HRT，會造成陰道出血、乳房腫脹，及增加靜脈栓塞、肺栓塞、子宮癌、子宮內膜癌發生的機率，而不太能夠接受 HRT，但沒有一個藥物治療是沒有危險的。在 1960~1970 年發現了 antiestrogens 或 Selective estrogen receptor modulator 給不能使用 HRT 的婦女帶來希望。

Antiestrogens 結構分類像 Steroidal 或 nonstroidal，會抑制 estradiol 競爭結合到雌激素的受體，這些化合物的活性有 pure estrogen antagonist 到 mixed estrogen agonist/antagonist，例如：tamoxifene 屬 nonsteroidal antiestrogen (triphenylethylene class)表現出 estrogen agonist/antagonist 的性質，在乳房是抑制雌激素，但在骨骼和內膜組織是像雌激素。

四、Raloxifene

Raloxifene 是一個 nonsteroidal antiestrogen 對骨骼和脂肪代謝有類似雌激素的活性，且不會作用在子宮內膜和乳房組織，已被證實可用來預防停經後的骨鬆症。

Ⅰ.化學性質：屬 Benzothiophene class

分子式：$C_{28}H_{27}NO_4S.HCl$

分子量：510.05
性狀：白色~淡黃色，微溶於水。

Ⅱ.藥理學：

Raloxifene 是一個 partial estrogen agonist，表現出 estrogenic and antiestrogenic effect，基於此，raloxifene 是具選擇性的雌性素受體調節器(SERM)，如 estrogen 般在骨骼的生化檢驗上呈現正向改變，包括血清 alkaline phosphatase、urinary pyridinoline cross-like 和尿中鈣的排泄，raloxifene 也會使骨密度上升，這些作用都是 binding estrogen receptor，raloxifene 不會刺激子宮內膜和乳房組織，因它抑制了乳房和子宮內膜的 estradiol 結合到 estrogen receptors。

Ⅲ.藥動學：

(1) 口服 raloxifene 約有 60%被吸收，生體可用率有 2%。攝取高脂肪食物可增加 raloxifene 的血中濃度 28%和全部的吸收 16%。因此 raloxifene 是否與食物併服均可。
(2) 給予 30~60mg raloxifene 分布體積為 2384 L/kg，raloxifene 和其無活性的代謝產物 monoglucuronide 有 97.5~97.7%與 albumin 和 α1-acid glycoprotein 結合，據研究顯示，並不會干擾 warfarin、phenytoin 或 tamoxifene 與 plasma protein 結合。
(3) 口服 raloxifene 後會由肝臟 Glucuronidation 成 raloxifene-4'-glucuronide、raloxifene-6-glucuronide、raloxifene-6,4'-diglucuronide，沒有經由 cytochrome P450 pathway 代謝。
(4) Clearances 40~60 L/Kg，血漿排泄半衰期為 32.5hrs，小於 0.2%以原型由尿液排出，少部分由糞便排出。
(5) 肝功能障礙的人，給予單一口服劑量 raloxifene，其血漿濃度為健康人的 2.5 倍。

Ⅳ.用量、用法

建議劑量為 60mg daily，有無與食物併服均可，鈣與 Vit.D 可適時補充之。

Ⅴ.臨床研究

A. 在一公開的臨床研究試驗，heaney&Draper 以 raloxifene，ERT 和沒有治療的 33 位婦女在骨骼重建的作用。

Subject：停經 2~8 年的婦女，在實驗期間飲食習慣沒有改變，禁止服用任何會影響 bone remodeling 的藥物。

(1) 分別以 raloxifene 60mg daily、premarin 0.625mg/day with medroxyprogesterone 5mg/day(1-2wks)和 No treatment 來作試驗，四星期後，結果證明以 raloxifene 及 estrogen treatment 的 group 尿中鈣的排泄減少約 25%，bone resorption 也比標準值減少約 15%，在三十一週時，raloxifene 和 ERT group 測得 bone resorption 並沒有進一步改變，表示在這

期間已維持在鈣平衡，因此，作者認為最有效達到鈣平衡是在使用 raloxifene 和 estrogen 的前四星期。

(2)bone remodeling 的生化測量是測 hydroxyproline 的 creatinine ratio，結果以 estrogen 及 raloxifene 治療四星期都減少此 ratio，在 31 週時，使用 estrogen 治療組，此 ratio 又降低了些，但以 raloxifene 治療組則沒有更進一步的減少。這研究顯示 raloxifene 對 bone resorption 較有益。

B.另一研究 Delmas 等人，以 601 位停經 2~8 年的婦女，在研究開始的前六個月沒有服用 androgens、estrogens、calcitonin 或 glucocorticoids，有因 estrogen 引起 tumors 的病史(排除子宮切除)都是研究對象，評估 raloxifene 在 bone turnover、BMD、血清 total chlesterol、LDL 及對子宮內膜的影響。給予安慰劑或 raloxifene30、60、150mg/day 加上 Calcium400~600mg/day，為期兩年的實驗，結果顯示以 60mg 的 raloxifene 在脊椎骨、total hip、femoral neck 和全身的 BMD 增加最多，副作用亦少。

C.Draper 等人以 251 位 45~60 歲健康的停經後婦女，有完整的子宮，以安慰劑、raloxifene200mg/day、600mg/day 或 Premarin 0.625mg/day 為期八週，所有的婦女都給予 12 天的 provera 和每天 520mg 的鈣，飲食中也包含適量的磷、鎂、hydroxyproline 和蛋白質，結果顯示以 raloxifene 和 estrogen 組與安慰劑比較，前兩者在 serum alkaline phosphatase、serum osteocalcin、urinary pyridinoline 及尿中鈣的排泄明顯減少。

以上這三個實驗難以比較，因測量的標記不同，實驗的期間不同(從八週~兩年)，劑量不同(從 30mg~600mg/day)，但結論是 raloxifene 能有效的預防骨鬆症。

Ⅵ.副作用

在 Delmas 等人的研究報告中 raloxifene 與安慰劑副作用的比較是：乳房疼痛(3.3%：2%)、熱潮紅(26.3%：22.7%)、陰道出血(3%：2.2%)。

在 Draper 等人的實驗中，副作用有乳房疼痛、背痛、陰道炎和血管擴張，Raloxifene 曾顯示在治療期的前四個月有增加靜脈栓塞的危險性，因此，在開刀前需停藥 72 小時以上，亦不要用於年紀大、長期臥床的病人。

Ⅶ.禁忌

不要用於有栓塞病史的病人，或有肝功能障礙的人，亦不可使用於孕婦或分娩的人，在腎衰竭病患方面，尚未評估過。

Ⅷ.藥物交互作用

(1)由於 raloxifene 與 protein 結合率高，與下列藥物併用時需小心，包括：clofibrate、indomethacin、naproxen、diazepam、diazoxide。

(2)與 warfarin 並用，尚未被允許。

(3)與 cholestyramine 併用會減少 60%的吸收。

(4)和 ampicillin 類藥物併用，會降低 raloxifene 的血中濃度和吸收。

(5)不建議和 estrogen 併用。

Ⅸ.對 lipid 的影響

在 serum lipids 方面雖有 estrogen-like 作用，但不會增加 HDL。Estrogen 會增加 HDL 是因為抑制肝臟內皮細胞的 lipase 活性和增加肝臟 apolipoprotein

AI(HDL 的 protein 成分)的合成。

X.臨床爭議

所有停經後婦女是否該以 raloxifene 代替 HRT 來預防骨鬆症，事實上，raloxifene 會增加 BMD、不會刺激乳房或子宮內膜、降低總膽固醇和 LDL，雖不會增加 HDL，但也不會降低 HDL，所以仍是對病人有益。因他不會對乳房組織有刺激作用，此點，似乎可用於有乳癌病史的病人。

PS：在一個小型的研究，停經後婦女有進展性乳癌(advanced breast cancer)對 tamoxifene 產生耐藥性，以 raloxifene 治療八個月也無法抑制腫瘤的生長。基於此，這研究沒有進一步對第一、二期乳癌，對 tamoxifene 產生耐藥性的病人用 raloxifene 治療。本篇摘譯自 The journal of Pharmacy Technology Vol.15 No.2 March/April 1999 .

貳、專題

懷孕期間用藥對胎兒的影響 (一)　　林香妙 藥師

在門診諮詢服務時，常有孕婦在不知自己已懷孕的情況下服用藥物，而來詢問醫師或藥師，最常見的是感冒藥及其他成藥。懷孕期間所使用的藥物，是否會造成胎兒不健全，是這些孕婦最為關心的。至於因服用藥物造成胎兒畸型的比率，根據統計有 2%~3%。懷孕時，大多數藥物會經由胎盤而至胎兒，而服藥的時間與懷孕的天數有著密切的關係，一般來說妊娠前三個月是細胞分化及器官形成的重要時期，若在此期間用藥，可能會影響到胎兒，其影響的程度以下略有介紹。

藥物造成先天不良的機轉

在受孕後的 15 或 17 天裡(稱前胚胎期)，如果暴露於致畸胎的物質，則受精卵易死亡或流失，或使受精卵過度分裂，致使細胞無法分化成器官，胚胎期是受孕後 18~55(15~60)天，此時正開始器官發育，而這時期也是胎兒對藥物及其他物質最敏感的時期，此時造成的細胞傷害，是無法復原及可能使器關永遠失去，而後進入胎兒期，此時胎兒就較不易受使用藥物的影響，所以，在懷孕初期若需使用藥物，就應謹慎小心才行。以下有表一及表二供參考。

表一、胚胎發生期間的致畸胎性(以懷孕天數分)

懷孕天數	致畸胎性因子對細胞分化及器官形成的影響
0~14	導致胚胎死亡或阻礙細胞分化，此期為全或無(all or none)。
15~25	中樞神經系統開始分化
20~30	骨骼軸及肌肉系統發生前期，及四肢芽出現
24~40	眼睛、心臟及下肢主要分化發生
42	上顎開始形成
60	器官分化進行中且有許多部分均已完成
70	上顎融合(Palate fuses)
90	分化完成且大致成熟
>90	僅少數因子最導致畸胎，對於尚未完成的器官如：中樞神經系統、眼睛、外生殖器會有影響

表二、人類胚胎發育時間表及產生不健全的程度(以懷孕週數分)

黑色部份表示器官急速分化期，也是對致畸胎物質最敏感的時刻，白色部分表示較不敏感階段。本表出自當代周產期醫學。

美國 FDA 對孕婦用藥安全的分級

為了協助孕婦使用藥物時做憑藉，美國藥物食品檢驗局(FDA)要求上市藥品，均必須標明使用於孕婦的安全性，而將所有上市藥物分為 A.B.C.D.X 五級，除了依些特殊藥品(如：抗癌藥、Thalidomide、性賀爾蒙、疫苗等)外，絕大部分藥品屬 B 或 C 級，以下為 FDA 對孕婦用藥分級：

A： 足夠及良好的研究顯示，對懷孕第一期的胎兒不會有危險性，懷孕後期也沒有證據顯示有危險性。

B： 在動物實驗的研究，無法證實對動物胎兒有危險性；在人類的研究上，則沒有好及足夠的證據來證實。

C： 對動物生殖研究中，證實對胎兒會有副作用；人類則沒有及足夠的證據來證實。

D： 從市場調查研究證實，對人類確實有副作用，但當不用此藥會危及生命，或沒有更好取代藥物時，仍可能使用道此類藥物。

X： 在動物及人體的研究實驗中，顯示會有致畸胎或導致胎兒死亡，其危險性大於益處，是懷孕期間禁止使用的。

胎盤的構造

曾經認為胎盤是胎兒對藥物及有毒物質的"屏障"，但現今知道，大部分的藥物會通過胎盤至胎兒，一般來說，母親服藥吸收後均會到胎盤，而經由各種方式到達胎兒。雖然胎盤的作用像個生物薄膜(biological membrane)，其實是由四層組成：第一層為胎兒血管的內皮層；第二層為絨毛內的連接組織；第三層為細胞滋養層；第四曾為 covering syncytium，下圖供參考：

妊娠期間胎盤表面積會隨著週數增加而增加，但胎盤的厚度從妊娠初期 25 microns 降到妊娠末期的 2-6 microns。

藥物通過胎盤的機轉

藥物、營養及其他物質通過胎盤有下列五種機轉：

1.單純滲透(simple diffusion)：大部分藥品均以這種方式通過胎盤。
2.方便滲透(facilitated diffusion)：如葡萄糖。
3.主動運輸：如一些維他命、胺基酸。
4.胞飲作用(pinocytosis)：如免疫抗體。
5.細胞間的融合：如紅血球。

後兩者較少發生於藥物的運輸。

影響化學物質運輸的因素

有好幾個因素會影響藥物通過胎盤的速度，包括分子量、脂溶性、離子化、蛋白質結合率、子宮及臍帶的血流、母親本身的疾病。

1.分子量：藥品分子量若小於 600 則很容易通過胎盤，但若大於 1000(如 heparin)則較難或根本無法通過胎盤。而大多數藥品的分子量均是小於 600，這樣較易達到母親的循環系統，同樣的也易到達胎兒。
2.脂溶性及離子化：如同其它生物膜，具脂溶性的分子能快速通過胎盤，通過的速度以脂溶性的大小及非離子化的程度而定，相反地，若在生理 pH 值時，離子化的分子(如：膽鹼性四級胺)較不易通過。若藥物是弱酸或弱鹼及 pKa 值在 4.3~8.5 時，就很容易快速的到達胎兒。
3.蛋白質結合率：高蛋白結合率之藥物通過胎盤能力較差，只有沒有和蛋白結合的游離藥物分子可通過胎盤。
4.子宮的血流：是決定藥物通過胎盤速率的主要因素。有許多因素可影響到子宮的血流，及藥物的傳輸速率，包括：母體的血壓(低血壓會降低子宮血流及速度)、臍帶受壓迫(會降低胎兒端的血流)、藥物治療(如：α-adrenergic stimulants 會使子宮血管收縮因而降低血流)、母體的疾病(如懷孕引起的高血壓、骨髓成紅血細胞增多症(erythroblastosis)及糖尿病，均會改變胎盤的滲透性，因而降低或提高藥物的運輸)。

待續

參考資料：
1.Applied Therapeutics：The Clinical Use of Drugs 6th.1997；45.2~45.3
2.The Merk Manual of Medical Information 1997；1167~1171
3.陳哲堯等 當代周產期醫學 1992；1~6
4.藥學雜誌 "懷孕不適時使用成藥的安全性" 陳燕修藥師 1991

參、藥品異動

一、變更廠牌或劑量之藥品

項次	商品名	成分名	原劑量	新劑量	新代碼
1	Claforan Inj.	Cefotaxine	500mg	1GM/Vial	ICLA1
2	Zocor Tab.	Simvastatin	10mg	20mg	OZOC2
3	Ferrous Gloco-B	Fe.Gluconate Vit. B1 Vit. C	原商品 FeSO4	300mg 10mg 30mg	OFER

二、新進藥品

項次	代碼	商品名	成分及含量	藥理分類/適應症
1	OACC	Accolate Tab.	Zafirlukast 20mg	支氣管哮喘
2	OADA3	Adalat Oros Tab.	Nifedipine 30mg	Calcium Antagonist
3	OARI	Aricept F.C .Tab.	Donepezil 5mg	阿茲海默症
4	OKET	Keto Tab.	Ketorolac 10mg	NSAIDs、疼痛之短期治療
5	EMET	*Metrogel 15GM	Metronidazole	酒槽鼻
6	OMUS	Muscalm S Tab.	Tolperisone HCl 50mg	Skeletal muscle relaxants
7	ONEOT	*Neotigason Cap.	Acitretin 10mg	牛皮癬(psoriasis) 皮膚角質化病變
8	LPRE	Prepulsid Susp. 100ml	Cisapride1ng/1ml	GIT Regulators
9	ESKI	*Skinoren Cream	Azelaic acid 20%	色素斑及痤瘡
10	ESUP	Suprane 240ml	Desflurane	吸入性全身麻醉劑
11	ETAR	Tarivid otic sol'n 5ml	Ofloxacin 3mg/ml	中耳炎、外耳炎
12	OTOP	Topaal Tab.	Alginic Acid 200mg Colloidal $AlOH_3$30mg Mg.Hydrocarbonate 40mg	逆流性食道、心口灼熱 反胃、上腹部痛 嚥下困難、胃酸過多 胃十二指腸潰瘍
13	ETOP	*Topsym Lotion	Fluocinonide 0.05%	脂漏性溼疹
14	OVEN	Venalot Tab.	Coumarin 15mg Troxerutin 90mg	急慢性栓塞性靜脈炎 靜脈血滯、下肢潰瘍、 化膿性靜脈炎、痔瘡

註：*者為臨採藥品

三、比價異動之藥品

項次	代碼	替代藥品名	替代藥廠	原藥品名	原廠牌
1	ODAR	Darob 80mg Tab.	台灣東洋	Sotacor 80mg Tab.	必治妥
2	OISO2	Isoptin SR 240mg	台灣東洋	Verelan Cap.120mg	愛爾蘭

3	OSUL	Sulindec 200mg	世達	Clinoril	MSD

四、刪除之藥品

Adalat Retard	Neuzyme	Halothane
Altsamin(Keal)	Sofradex ear drops	Indocid Cap.

肆、新進藥品介紹

Accolate

一、成分及性狀：

每錠含Zafirlukast 20mg,白色圓形藥錠,錠劑上有ACCOLATE 20、另一面ZENECA字樣。為鋁箔包裝。

二、藥理作用：

Accolate 是一種競爭性、具高度選擇性拮抗 peptide leukotriene LTC4、LTD4 及 LTE4 接受器之拮抗劑，LTC4、LTD4 及 LTE4 是過敏之慢性反應物質的成份。Cysteinyl leukotrienes 的產生及其接受器的佔據，被發現與氣喘的病理生理學有關。其作用包括平滑肌收縮、呼吸道水腫及與發炎過程有關之細胞活性的改變，包括嗜伊紅細胞流入肺中。

在體外研究曾顯示 Accolate 以相同的程度拮抗這三種 peptide leukotrienes 在人體呼吸道肌肉的收縮活性。動物研究曾顯示 Accolate 對預防 peptide leukotriene 引起之血管通透性增加所導致之呼吸道水腫，及抑制 peptide leukotriene 引起之嗜伊紅血球流入呼吸道有效。

三、藥物動力學：

口服後很快地被吸收，約 3 小時後達到血中最高濃度。

Accolate 與食物併服會使其生體可用率下降約 40%。

Accolate 之最終排除半衰期約為 10 小時。它被廣泛的代謝，約 10%由尿液排除，其餘由糞便排泄，在尿液中並沒有發現未被代謝的 Accolate。

Accolate 以 0.25~4 μg/ml 之濃度範圍約有大於 99%與人體血漿蛋白質結合，主要是 albumin。

四、適應症：

預防與治療慢性支氣管哮喘。

五、不良反應：

在 Accolate 對照安慰劑之臨床試驗，曾產生頭痛(12.9%對 11.7%)或胃腸不適(噁心 3.1%對 2.0%、嘔吐 1.5%對 1.1%、腹瀉 2.8%對 2.1%、腹痛 1.9%對 1.7%)這些症狀通常輕微且不需停藥。

蕁麻疹、血管水腫及起水泡之發疹的過敏反應曾被報導過。

血清轉胺基酶上升(ALT 上升 1.5%對 1.1%)不常見，在停用 Accolate 後恢復。

以安慰劑對照的臨床試驗中，曾觀察到給予 Accolate 的老年病人，其感染發生率增加(7.8%對 1.4%)。通常是輕微的，主要影響呼吸道。

六、注意事項：

Accolate 即使在沒有症狀期間也應規律服藥以達效果。它不是支氣管擴張劑，所以不能用於治療氣喘急性發作，且服用 Accolate 時，並不能在沒有醫師准許下擅自降低或停止其他的抗氣喘藥物。授乳之婦女不能使用。

服用 Accolate 期間有可能使血清轉胺基酶濃度上升，若服用後有臨床症狀或徵兆顯示發生肝功能不良時(如：右上腹部疼痛、噁心、疲倦、昏睡、搔癢、黃疸等症狀)應馬上告知醫師，測定血清轉胺基酶，特別是血清 ALT。停用 Accolate 與否，應視個別病人狀況，衡量 Accolate 對病人的臨床好處及產生肝功能不良的風險。

七、禁忌：

Accolate 不應給予曾對本品或任一成分過敏者。

Accolate 禁用於有中度或重度腎功能損傷病史的病人。禁用於有肝功能損傷或肝硬化的病人。在安全性資料為確立前，禁用於兒童。

八、交互作用：

併用之藥物	導致結果
Warfarin	最高凝血時間增加約 35%，因此若要併用應嚴密監測其凝血時間。
Theophylline	使 Accolate 血漿濃度降低約 30%,但對 theophylline 濃度並無影響，在上市後，曾有併用時出現 theophylline 濃度上升的罕見病例。
Terfenadine	使 Accolate 之 AUC 降低約 54%,但對 terfenadine 血漿濃度並無影響。
乙醯水楊酸(aspirin,650mg 一天四次)	使 Accolate 血中濃度增加約 45%。
Erythromycin	使 Accolate 血中濃度降低約 40%。
抽煙者	使 Accolate 血中濃度可能會增加約 20%。

九、劑量與用法：

成人及 12 歲以上之兒童：劑量為 20mg Bid，不應超過此劑量，且應飯前一小時或飯後兩小時服用。

於超過 65 歲老人身上使用時應小心，因其 Cmax 及 AUC 約為年青人的兩倍。

十、貯存：

貯存於 25~25°C，避光，防潮。

Aricept

一、成分及性狀：

為白色藥錠，每錠含 donepezil HCl 5mg。

二、作用：

Donepezil 可逆地抑制中樞的 acetylcholinesterase，進而阻斷乙醯膽素(acetylcholine)的分解，加強膽鹼性(cholinergic)神經的功能，它對阿茲海默症(Alzheimer's disease)型癡呆情況的改善，其作用機轉尚未被證實。研究報告顯示可減緩患者記憶喪失及認知功能不足。

三、藥物動力學：

Aricept 口服吸收良好,食物不會影響吸收速率及吸收量,相對生體可用率達 100%，蛋白結合率約 94-96%，主要由肝臟代謝， 55%劑量(15%原藥)經腎臟排出體外，9-15%由糞便排出，排除半衰期為 50-70 小時。

四、適應症：

改善阿茲海默症之癡呆症。

五、不良反應：

病人口服的耐受性良好，相較於 tacrine，本藥尚未發現有肝功能異常的報告。常見副作用為失眠、倦怠、暈眩、噁心、嘔吐等。

六、注意事項 ：

1.麻醉時，可能會加強 succinylcholine 類肌肉鬆弛作用。

2.Aricept 為 cholinesterase 抑制劑，可能會增加胃酸分泌，對於有可能發生胃潰瘍之病患，須小心監測是否有腸胃出血的症狀。

3. 因 cholinesterase 抑制劑會造成心跳過緩或加強迷走神經作用(vagotonic effects)，對於患有 sick sinus syndrome 或他種上心室船導異常者，使用時須小心監測。

4.小心使用於氣喘或阻塞性肺病患者。

七、禁忌：

禁用於對 donepezil 或 piperidine 衍生物有過敏反應之病患。

八、交互作用：

1.併用擬膽素神經作用藥(cholinomimetics)或 cholinesterase 抑制劑，可能產生加乘作用。

2.併用 NSAIDs，可能增加胃腸道出血的危險性。

3.Ketoconazole、quinidine 會抑制 donepezil 的代謝，可能提高 donepezil 之血中濃度。

4.Donepezil 主由肝臟酵素 CYP450 3A4 及 2D6 代謝，任何誘導該酵素增加的藥物(如 carbamazepine、dexamethasone、phenobarbital、phenytoin 或 fosphenytoin、rifampin 等)，或抑制該酵素的藥物(如 Ketoconazole、quinidine 等)，臨床上須小心監測或避免併用。

九、劑量與用法：

改善輕至中度阿茲海默症之癡呆情況，建議之起始劑量為每天一次，每次 5mg，於每晚臨睡前服用，四至六週後方可考慮調整劑量為每天 10mg。

十、貯存：

室溫下(15-30°C)儲存。

Muscalm S

一、成分及性狀：

為乳白色圓形膜衣錠，每錠含 Tolperisone HCl 50mg。

二、藥理作用：

對大腦皮質無作用，為極少催眠作用、脫力感的肌肉鬆弛劑。是 β-Aminoketone 系化合物與 Propanediol 衍生物、Benzodiazepine 衍生物完全不同構造的中樞性肌肉鬆弛劑。由許多藥理實驗得知，Muscalm S 是由腦幹部的下行性 γ 徑路抑制，及脊髓神經的非特異性抑制作用，而有強力的肌肉鬆弛作用。

三、藥物動力學：

投藥後 30 分鐘達最高濃度，在 2 小時 30 分鐘半衰期後濃度開始衰減。

四、適應症：

由下列原因引起之痙性麻痺：腦中風後遺症、腦性麻痺、SMON 痙性脊髓麻痺、筋萎縮性側索硬化症、小腦脊髓變性、多發性硬化症，及頸肩腕症候群、腰痛等肌肉緊張之改善。

五、不良反應：

副作用的發生率為 3.7%。曾有休克狀況發生。消化器方面有：食慾不振、胃部不適、腹部不適、噁心、嘔吐等；肝臟：稀有肝損害、肝功能異常之發生，如有異常終止給藥；精神神經方面：脫力感、倦怠感、頭痛、頭重、眩暈、或失眠等；呼吸器：稀有胸內苦悶、呼吸障礙，有此症狀時請終止給藥；偶有發疹、搔癢、下肢脫力感發生。

六、注意事項：

1.投與有肝損害之病人應小心。

2.投與高齡患者，藥量可依情況予以減少。

3.對於妊娠之婦女，其安全性均未確立，因此對於懷孕或可能懷孕之婦女，只再治療之益處比危險性大時投與。

4.與 Methocarbamol 併用時，曾有報告產生眼的調節障礙，故與 Methocarbamol 併用時請注意投與。

七、劑量與用法：

成人通常 300mg 分三回、經口服用，得依年齡、症狀增減。

Topaal

一、成分及性狀：

每錠含 Amorphous,precipitated,hydrated silica 130mg、Colloidal aluminum hydroxide 30mg、Magnesium hydrocarbonate 40mg、Alginic acid 200mg，為白色藥錠。

二、作用：

1.胃-食道接合處之保護。

2.緩衝、制酸及抗潰瘍作用，並可刺激黏液生成(mucinogenesis)作用。

3.放射線穿透性(radiolucency)，吸收度良好，不會改變糞便的顏色。

藻酸(alginic acid)與碳酸鎂(magnesium carbonate)之混合物，具有產生保護性泡沫功能。因此，當胃酸迴流時，可藉此保護敏感的胃壁與食道壁黏膜。

藥理顯示，緩衝之效應與輕微之制酸作用，可避免迴流作用(reflux)。而此緩衝系統之酸鹼值大約調節於 pH3。服用此藥後，pH 值立即上升，顯示輕微短暫之制酸作用。

三、適應症：

緩解胃部不適或灼熱感、潰瘍性食道炎、胃炎、胃酸過多、消化性潰瘍、胃食道逆流。

四、用法、用量：

每天 2~3 次，每次壹至兩粒。

五、注意事項：

1.腎功能不全者使用時應小心。

2.每一錠劑含鈉離子 9.2mg；對鈉離子攝取有限制之病人，需將之考慮計算。

六、交互作用：

會影響 tetracyclines、Fe、warfarin、digoxin、INH、H_2-blocker 的吸收。

本期結束