



# 臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：璩大成

主編：吳淑娟

總編輯：鮑俊蓓

執行編輯：葉馨智、吳宗修

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2780

創刊：94 年 03 月 15 日

111 年 10 月第 211 期

## 本期專題

1. 新藥介紹：apalutamide (Erleada<sup>®</sup>)
2. 淺談甘露消毒丹之應用
3. 藥物安全資訊：含 donepezil 成分藥品可能引起心臟傳導不良反應

## 新藥介紹：apalutamide (Erleada<sup>®</sup>)

撰稿：陳俊延藥師；校稿：鄭詠安總藥師、翁紹恩主任

### 壹、前言

依據衛生福利部癌症登記報告，2019 年全臺新增加了 7,115 位 (5.87%) 攝護腺癌病人。男性十大癌症發生率排名中攝護腺癌為第五位<sup>1</sup>。2021 年國人死因統計結果顯示，不論男性或女性，惡性腫瘤皆占十大死因之第一位，為總死亡人數之 28.0%，細究男性罹癌死亡率中，約 14.5% 是攝護腺癌<sup>2</sup>。攝護腺癌的罹病率統計，2009 年到 2019 年間，每十萬人口的發生率從 34.49 人上升至 60.79 人<sup>1</sup>。攝護腺癌篩檢主要是檢測血液中的攝護腺特異抗原 (prostate specific antigen, PSA) 數值和肛門指診。依據 PSA 數值及肛門指診探入肛門直腸觸摸攝護腺，檢查腫塊或硬化的現象，有異狀時評估病灶的大小與範圍來診斷癌症分級<sup>3</sup>。若經診斷為攝護腺癌初期，治療部分很可能選擇持續觀察，因攝護腺侵犯部位侷限在攝護腺中，多為無症狀且較不會造成嚴重傷害；但出現症狀時很大機率呈晚期，也就是癌細胞已轉移。因此治療時需考量病人的年齡以及疾病狀況。攝護腺癌的症狀有血尿或精液中含血、頻尿 (特別是夜間)、尿流微弱或中斷、排尿困難、排尿疼痛或灼熱、腰部、骨盆或大腿持續疼痛，攝護腺感染或是攝護腺肥大等疾病也可能引起上述症狀，因此有症狀時應儘速至泌尿科就醫釐清疾病<sup>4</sup>。

攝護腺癌治療藥品以雄性素去除療法 (androgen-deprivation therapy, ADT) 為主。可選擇單用黃體生成素釋放激素類似物 (luteinizing hormone-releasing hormone agonist, LHRH agonist)

或合併使用抗雄性激素或雄性素接受體抑制劑或化學藥物<sup>5</sup>。藥物治療目的是希望讓雄性激素濃度降至最低，使攝護腺癌細胞失去生長的刺激因子，進而生長停滯，甚至死亡，來達到抑制癌細胞。本文介紹雄性素受體抑制劑藥物 apalutamide。

## 貳、機轉與適應症

Apalutamide 為一種雄性素接受體 (androgen receptor, AR) 抑制劑，可抑制 AR 的核轉移作用、抑制 DNA 結合作用、並阻斷 AR 所媒介的轉錄作用。其主要代謝物 N-desmethyl apalutamide 是一種較弱效的 AR 抑制劑，此代謝物在體外轉錄報導基因分析 (in vitro transcriptional reporter assay) 中呈現的活性約為 apalutamide 的三分之一<sup>6</sup>。在鼯鼠異種移植前列腺癌模型試驗中，投予 apalutamide 會降低腫瘤細胞的增生作用及並增加凋亡作用，從而使得腫瘤體積縮小<sup>7</sup>。衛生福利部食品藥物管理署 (Taiwan Food and Drug Administration, TFDA) 在 2019 年 3 月 15 日核准上市。核准之適應症為轉移性的去勢敏感性前列腺癌 (metastatic castration-sensitive prostate cancer, mCSPC) 及非轉移性的去勢抗性前列腺癌 (nonmetastatic castration-resistant prostate cancer, nmCRPC)。

建議劑量為每日一次口服投予 240 毫克 (4 顆 60 毫克錠劑)，應整顆吞服。可隨食物或不隨食物服用。病人服用此藥時也應同時接受雄性素去除療法。雄性素去除療法有藥物或手術兩種選擇，可和醫師討論自身適合哪種方式。藥物去除是接受 LHRH agonist 治療，手術去除為接受雙側睪丸切除術，兩者皆能達到抑制雄性素產生<sup>8</sup>。

在肝腎功能不全族群中，對比肝腎正常進行評估，輕度至中度腎功能不全或輕度至中度肝功能不全族群的治療劑量，未發現顯著具臨床意義的差異，但目前並不確知重度腎功能不全、末期腎病或重度肝功能不全對 apalutamide 之藥物動力學影響<sup>6</sup>。

## 參、藥物動力學

服用 apalutamide 會於 4 週後達到穩定狀態。平均絕對口服生體可用率約為 100%，表示 apalutamide 在口服給藥後近似完全吸收。達到尖峰血中濃度的中位時間 (Tmax) 為 2 小時。對健康受試者於空腹狀態下和服用高脂食物後投予 apalutamide 之比較，最大血中濃度 (Cmax) 與藥物的曲線下面積 (area under curve, AUC) 並未出現顯著具臨床關聯性的變化。隨食物給藥時，達到 Tmax 的中位時間會延遲約 2 小時。因此，apalutamide 可伴隨食物或空腹服用。代謝方面，主要經由肝臟經由細胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 2C 與 3A 進行。代謝為活性代謝物 N-desmethyl apalutamide，可助於 apalutamide 的臨床活性；藥物排除方面投予單劑藥物之後，apalutamide 的擬似清除率 (apparent clearance, CL/F) 為 1.3 升/小時，而每日投藥一次並達到穩定狀態之後，則會升高至 2.0 升/小時。在穩定狀態下，apalutamide 在病人體內的平均有效半衰期約為 3 天。藥物排泄方面，投予單劑經放射標記的 apalutamide 70 天之後，有 65% 的劑量在尿液中檢出 (投予劑量的 1.2% 為未改變的原形 apalutamide，2.7% 為 N-desmethyl apalutamide)，有 24% 在糞便中檢出 (投予劑量的 1.5% 為未改變的原形 apalutamide，2% 為 N-desmethyl apalutamide)。

在藥品交互作用方面，將單劑 240 毫克的 apalutamide 與降血脂藥 gemfibrozil (強效的 CYP2C8 抑制劑) 合併投予之後，apalutamide 的 Cmax 會降低 21%，AUC 則會升高 68%。

Gemfibrozil 預期會使 apalutamide 的穩定狀態 Cmax 升高 32%，並使 AUC 升高 44%。就活性成分（未結合態 apalutamide 加上經效力校正之未結合態 N-desmethyl apalutamide 的總和）而言，預期穩定狀態 Cmax 會升高 19%，AUC 則會升高 23%；單劑 240 毫克的 apalutamide 與 Ketoconazole（強效的 CYP3A4 抑制劑）合併投予之後，apalutamide 的 AUC 升高 24%，但對 Cmax 則無顯著影響。Ketoconazole 預期會使 apalutamide 的穩定狀態 Cmax 升高 38%，並使 AUC 升高 51%。就活性成分而言，預期穩定狀態 Cmax 會升高 23%，AUC 則會升高 28%；與 rifampin（強效的 CYP3A4 誘導劑與中效的 CYP2C8 誘導劑）預期會使 apalutamide 的穩定狀態 Cmax 降低 25%，並使 AUC 降低 34%。就活性成分而言，預期穩定狀態 Cmax 會降低 15%，AUC 則會降低 19%（表一）。結果來看，當 apalutamide 並用強效的 CYP3A4 或 CYP2C8 誘導劑或抑制劑時，應注意藥物療效、副作用可能有所影響。當感染 COVID-19 使用抗病毒藥 paxlovid 治療，不可與 apalutamide 並用<sup>9</sup>。

表一、其他藥物對 apalutamide 的影響

藥物 [CYP450]	對 apalutamide 的影響
gemfibrozil [CYP2C8 inhibitor]	Cmax↑19% AUC↑23%
ketoconazole [CYP3A4inhibitor]	Cmax↑23% AUC↑28%
rifampin [CYP3A4 inducer]	Cmax↓15% AUC↓19%

#### 肆、臨床試驗與治療指引建議

兩個大型第三期臨床試驗結果（表二）得知 apalutamide 的治療效果且確立其適應症。TITAN 為隨機雙盲的第三期臨床試驗，此臨床試驗共收錄了 1052 位之前未經過 ADT 治療的轉移性去勢敏感性前列腺癌（mCSPC）男性，以一比一的比率將受試者分為兩組。實驗組為合併使用 ADT 與 apalutamide，對照組使用 ADT 和安慰劑。主要試驗指標為影像學無進展生存期（radiographic progression-free survival），次要試驗指標包含總體存活期、健康相關生活品質等。研究結果顯示，在中位數為 22.7 個月時，apalutamide 組和安慰劑組的 24 個月影像學無進展生存率分別為 68.2% 與 47.5%（hazard ratio [HR] = 0.48; 95% confidence interval [CI], 0.39-0.60; P<0.001），apalutamide 組和安慰劑組的 24 個月總體存活期為 82.4% 與 73.5%（HR = 0.67; 95% CI, 0.51-0.89; P=0.005）<sup>10</sup>。SPARTAN 為隨機雙盲的第三期臨床試驗。收錄 1207 位非轉移性去勢抵抗性前列腺癌且前列腺特異性抗原倍增時間≤10 個月男性。以二比一的比率將受試者分為兩組。實驗組為合併使用 ADT 與 apalutamide，對照組使用 ADT 和安慰劑。主要試驗指標為無轉移生存期（metastasis-free survival）。研究結果顯示，在發生 378 起癌轉移事件後進行的計劃初步分析中，apalutamide 組和安慰劑組的無轉移生存期分別為 40.5 個月與 16.2 個月（HR = 0.28; 95% CI, 0.23-0.35; P<0.001）<sup>11</sup>。

表二、apalutamide 治療攝護腺癌之臨床試驗第三期結果

Trial	Subjects	Phase/n	Combination	Primary outcome
TITAN	metastatic castration-sensitive prostate cancer	III/1052	ADT plus apalutamide/placebo	24 months PFS:68.2% vs. 47.5%
SPARTAN	nonmetastatic	III/1207	ADT plus	MFS: 40.5 months vs.

castration-resistant prostate cancer	apalutamide/placebo	16.2 months
--------------------------------------	---------------------	-------------

ADT: androgen-deprivation therapy ; PFS: progression-free survival ; MFS: metastasis-free survival

## 伍、不良反應

apalutamide 的臨床試驗不良反應整理在 (表三、表四)。在使用 apalutamide 治療之病人中較常發生的不良反應為疲倦、關節痛、皮疹、食慾降低、跌倒、體重減輕、高血壓、熱潮紅、腹瀉、以及骨折。另外需注意，在接受 apalutamide 治療的病人中，曾有發生缺血性心血管事件的案例，包括導致死亡的事件<sup>10,11</sup>。應監視是否出現缺血性心臟病的徵兆與症狀，盡可能充分控制好心血管危險因子，如高血壓、糖尿病或血脂異常。在接受 apalutamide 治療的病人中，曾有發生癲癇發作的案例<sup>10,11</sup>，治療期間發生癲癇發作的病人應永久停用 apalutamide，因為目前並不確知抗癲癇藥物是否可預防於使用 apalutamide 期間發生的癲癇發作。而 apalutamide 用於女性的安全性與療效尚未確立，根據其作用機制，對孕婦投予 apalutamide 可能會導致胎兒傷害與流產，應囑咐有具生育能力之女性伴侶的男性病人，在治療期間及投予最後一劑 apalutamide 後的 3 個月內，應採取有效的避孕措施。

表三、TITAN 臨床試驗觀察 apalutamide 出現的副作用<sup>10</sup>

事件	ADT 併用 apalutamide (n = 524)	
	TITAN 副作用	
	all grade, n (%)	grade $\geq 3$ , n (%)
任一組有 $\geq 10\%$ 的患者發生的不良事件或任一組有 $\geq 10$ 名患者發生 grade $\geq 3$ 事件		
熱潮紅	119(22.7)	0
疲倦	103(19.7)	8(1.5)
高血壓	93(17.7)	44(8.4)
背痛	91(17.4)	12(2.3)
關節痛	91(17.4)	2(0.4)
手臂痛或腿痛	64(12.2)	3(0.6)
癢癢	56(10.7)	1(0.2)
體重增加	54(10.3)	6(1.1)
貧血	48(9.2)	9(1.7)
便秘	47(9.0)	0
虛弱	37(7.1)	10(1.9)
骨頭疼痛	34(6.5)	6(1.1)
皮疹、全身性	34(6.5)	14(2.7)
血中鹼性磷酸酶升高	16(3.1)	2(0.4)
尿液滯留	13(2.5)	4(0.8)
其他關注的不良事件		
皮疹	142(27.1)	33(6.3)
跌倒	39(7.4)	4(0.8)
骨折	33(6.3)	7(1.3)
甲狀腺功能減退	34(6.5)	0
癲癇發作	3(0.6)	1(0.2)

表四、SPARTAN 臨床試驗觀察 apalutamide 出現的副作用<sup>11</sup>

事件	ADT 併用 apalutamide (n = 803)	
	SPARTAN	
	副作用	
	all grade, n (%)	Grade $\geq$ 3, n (%)
任一組有 $\geq$ 15% 的患者發生不良事件		
疲倦	244(30.4)	7(0.9)
高血壓	199(24.8)	115(14.3)
皮疹	191(23.8)	42(5.2)
腹瀉	163(20.3)	8(1.0)
噁心	145(18.1)	0
體重減少	129(16.1)	9(1.1)
關節痛	128(15.9)	0
跌倒	125(15.6)	14(1.7)
其他關注的不良事件		
骨折	94(11.7)	22(2.7)
頭暈	75(9.3)	5(0.6)
甲狀腺功能減退	65(8.1)	0
精神障礙	41(5.1)	0
癲癇發作	2(0.2)	0

## 陸、結論

使用 ADT 為 mCSPC 及 nmCRPC 的標準治療。搭配如 apalutamide 這類雄性素接受體 (AR) 抑制劑藥物可以讓雄性素濃度降低，使腫瘤生長停滯，增加腫瘤細胞凋亡。也能使腫瘤體積縮小，減緩患者的排尿不適和腫脹感，可讓生活品質增加。

藥師對於初次服用 apalutamide 的病人，需提醒病人治療期間都必須維持併用 ADT 療法，每日一次，在每天的相同時間服用藥物。可隨食物或不隨食物服用。若漏服藥物時，應於當天儘快服用正常的劑量，並於隔日恢復正常的服藥時程，不可因前日未服藥而於隔日服用雙倍錠劑劑量彌補。吞嚥困難的病人建議將 apalutamide 錠劑加蘋果醬混合攪拌至錠劑分散服用。勿壓碎錠劑。另外，應告知有具生育能力之女性伴侶的男性病人在治療期間及使用最後一劑 apalutamide 後的 3 個月內，應採取有效的避孕措施，避免 apalutamide 可能會對發育中的胎兒造成傷害。

## 柒、參考資料

1. 衛生福利部國民健康署。108 年癌症登記報告。Available at <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=269> Accessed 08/2022.
2. 衛生福利部統計處。110 年死因統計結果分析。Available at <https://dep.mohw.gov.tw/dos/lp-5069-113-xCat-y110.html> Accessed 08/2022.
3. Catalona WJ. Prostate Cancer Screening. Med Clin North Am 2018;102(2):199-214.
4. UpToDate：Localized Prostate Cancer. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563248/> Accessed 08/2022.

5. Komura K, Sweeney CJ, Inamoto T, et al. Current treatment strategies for advanced prostate cancer. *International Journal of Urology*. 2018;25(3):220-231.
6. ERLEADA™ prescribing information. Available at <https://www.janssen.com/us/our-products> Accessed 08/2022.
7. Rathkopf DE, Scher HI. Apalutamide for the treatment of prostate cancer. *Expert review of anticancer therapy*. 2018;18(9):823-836.
8. Fang D, Zhou L. Androgen deprivation therapy in nonmetastatic prostate cancer patients: Indications, treatment effects, and new predictive biomarkers. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2019;15(3):108-120.
9. University of Liverpool. Covid19-drug interactions. Available at <https://www.covid19-druginteractions.org/checker> Accessed 08/2022.
10. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019; 381:13-24.
11. Smith MR, Saad F, Chowdhury Simon, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018; 378:1408-1418.

## 淺談甘露消毒丹之應用

撰稿：楊家綺藥師；校稿：方喬玲主任

### 壹、前言

甘露消毒丹出自清朝葉桂著述，吳金壽校正的《醫效秘傳》。本方：「甘露消毒丹」是清熱去濕的代表方劑之一。除了早期常用於感冒、皮膚病症、保肝、尿道炎等等感染症狀之外，直到今日各種新興傳染病出現，也依然是熱門用藥之一。

### 貳、甘露消毒丹之概述

依臺灣中藥典第四版，其日劑量組成含有：滑石 6 克、黃芩 4 克、茵陳蒿 4.4 克、藿香 1.6 克、連翹 1.6 克、石菖蒲 2.4 克、白豆蔻 1.6 克、薄荷 1.6 克、木通 2 克、射干 1.6 克、川貝母 2 克，一日飲片量 28.8 克。<sup>1</sup>

具清熱去濕之功效，適應症為濕溫時疫，邪在氣分，濕熱並重證。發熱倦怠，胸悶腹脹，肢酸咽痛，身目發黃，咽腫口渴，小便短赤，泄瀉淋濁，舌苔白或厚膩或乾黃，脈濡數或滑數。<sup>2,3</sup>

### 參、組成甘露消毒丹之各生藥說明<sup>4,5</sup>

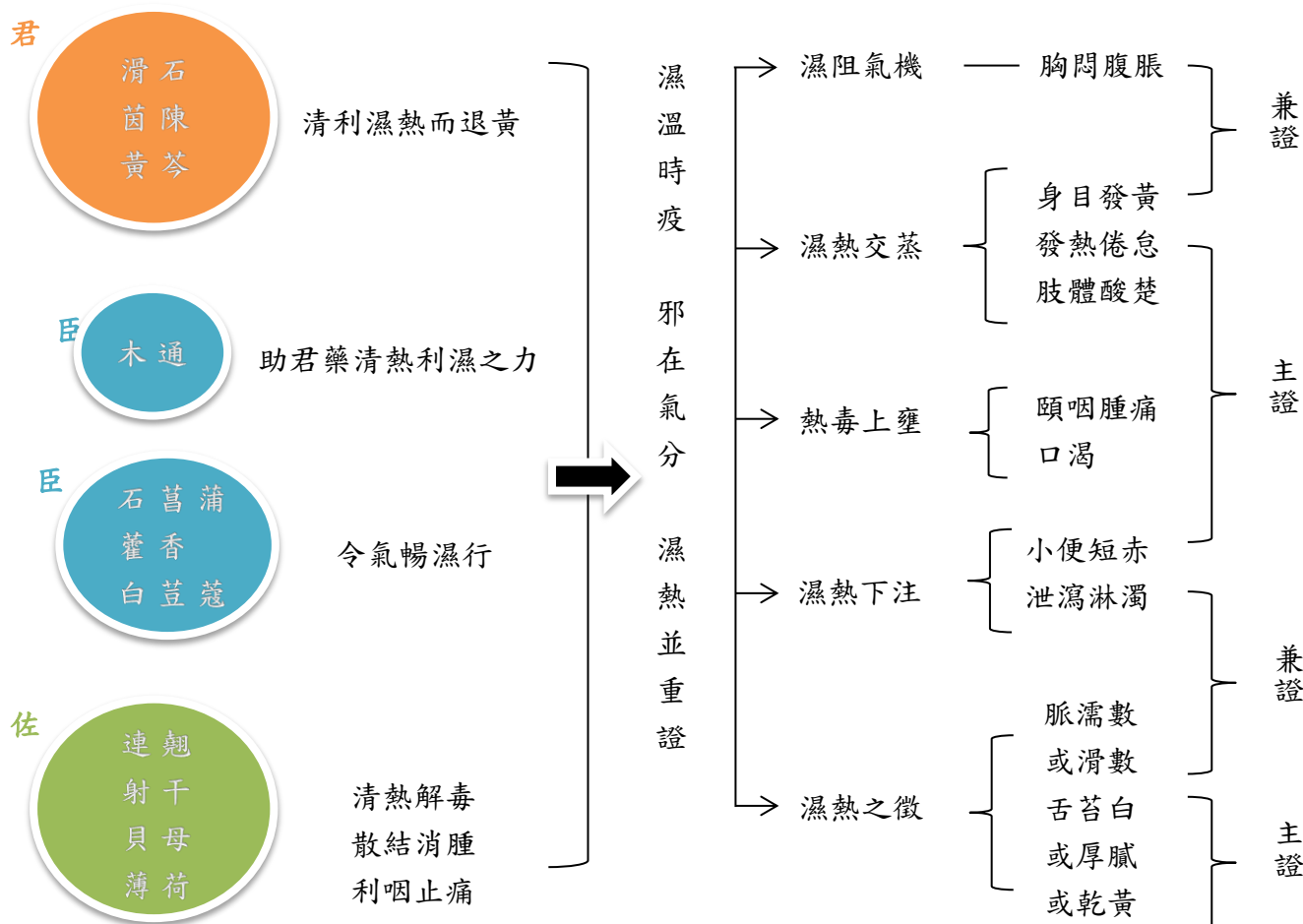
- 一、滑石：性味為甘、淡，寒。歸胃、膀胱經。屬祛濕藥（利水滲濕），具利水通淋，清解暑熱，祛濕斂瘡之功效。主治小便澀痛不利、泄瀉、暑濕、皮膚濕疹。
- 二、黃芩：性味為苦，寒。歸肺、膽、脾、心、大腸、小腸經。屬清熱燥濕，具瀉火解毒，涼血止血，除熱安胎之功效。主治風熱濕熱、頭痛、熱咳、喘嗽、黃疸、血熱、吐衄、崩漏、目赤腫痛、乳癰、發背。
- 三、茵陳蒿：性味為苦，微寒。歸脾、胃、肝、膽經。屬清利濕熱，具利膽退黃之功效。主治濕熱黃疸、小便不利、風癢瘡疥、通關節、去頭痛。
- 四、藿香：性味為辛，微溫。歸肺、脾、胃經。屬祛濕藥（芳香化濕），具祛暑解表，化濕和胃之功效。主治消化不良、霍亂吐逆、痢疾、口臭、喉痺、咳嗽、胃寒而引起之吐瀉、腹脹、胸悶。
- 五、連翹：性味為苦，微寒。歸肺、心、小腸經。屬清熱藥（清熱解毒），具清熱解毒，消癰散結之功效。主治丹毒、斑疹、癰瘍腫毒、瘰癧、五淋、小便不通、月經不調。
- 六、石菖蒲：性味為辛、苦，溫。歸心、肝、胃經。屬宣竅藥，具宣竅豁痰，和中辟濁，醒脾健胃。主治神昏痰厥，耳聾目昏，胸腹悶痛，癲癩風痰，濕滯氣塞。
- 七、白豆蔻：性味為辛、溫。歸肺、脾、胃經。屬化濕藥，具化濕，行氣，止嘔，溫中健脾之功效。主治脾虛瘧疾，感寒腹痛，吐逆反胃。白睛翳膜，太陽經目眇紅筋。

八、薄荷：性味為辛，涼。歸肺、肝經。屬解表藥（辛涼解表），具宣散風熱，清利頭目，利咽，透疹。主治頭痛頭風，中風失音，痰嗽口氣，語澇舌胎。眼耳咽喉口齒諸病。皮膚癢疹，癩歷瘡疥，驚熱，骨蒸，破血止痢。

九、木通：性味為苦，寒。歸心、小腸、膀胱經。屬祛濕藥（利水滲濕），具利水通淋，清心降火，通乳之功效。主治胸中煩熱，遍身拘痛，大渴引飲，淋瀝不通，水腫浮大。耳聾目眩，口燥舌乾，喉痺咽痛，鼻艱失音，脾熱好眠。

十、射干：性味為苦，寒。歸肺經。屬清熱藥（清熱解毒），能瀉實火，火降則血散腫消，而痰結自解。能消心脾老血，行太陰厥陰之積痰。通經閉，利大腸，鎮肝明目。主治喉痺咽痛為要藥，治結核癭疝，便毒瘡母。

十一、(川)貝母：性味為苦、甘，微寒。歸肺、心經。屬祛痰藥（清化熱痰），具清化熱痰，潤肺止咳，散結消腫之功效。主治虛勞煩熱，咳嗽上氣，吐血咯血，肺痿，肺癰，喉痺。目眩，淋瀝，癭瘤，乳閉，產難。



圖一、根據方劑組成之表解關係<sup>2,6</sup>



## 肆、現代藥理研究<sup>7,8</sup>

甘露消毒丹之藥理作用包含：利膽、血中 GPT 下降、消脹氣、解熱、鎮吐、緩解平滑肌痙攣及對多種病原微生物有抑制作用，故常應用於膽囊炎、胃炎、黃疸、感染、夏季感冒的相關症狀。

- 一、保肝、利膽：方中茵陳、黃芩、連翹等能減輕肝臟的病理損害，對四氯化碳所致中毒性肝炎的肝臟變性壞死，明顯減輕，血中 GPT 下降。茵陳、黃芩均有促進膽汁的分泌，減少血中膽紅素。
- 二、促進消化：方中白豆蔻、石菖蒲、藿香、薄荷均含揮發油，能促進消化液的分泌，抑制胃腸異常發酵，驅除腸道積氣。白豆蔻還能止嘔，石菖蒲、薄荷緩解胃腸平滑肌痙攣。藿香能解痙，連翹具鎮吐作用。
- 三、抗菌：茵陳、黃芩、滑石等對金黃色葡萄球菌、溶血性鏈球菌、肺炎球菌等革蘭氏陽性菌和痢疾桿菌、綠膿桿菌、大腸桿菌、傷寒桿菌等革蘭氏陰性菌均有抑制作用。茵陳、黃芩、藿香對流感病毒、多種真菌和鈎端螺旋體亦有抑制作用。
- 四、解熱利尿：方中滑石、木通、茵陳、薄荷均能清利濕熱，以除膀胱、尿道之濕毒；石菖蒲、白豆蔻等芳香化濁；茯苓、木通、黃芩有利尿作用。

## 伍、臨床應用<sup>8,9</sup>

本方可用於治療 B 型肝炎、肥厚性胃炎、慢性咽炎、尿道炎等等，並因病情作加減味調整，如下所述：

### 一、B 型肝炎

方中滑石、木通、茵陳清利下焦濕熱，白豆蔻、石菖蒲、藿香、薄荷芳香化濁，行氣悅脾而主治中焦，射干、貝母降肺氣而通調上焦，黃芩、連翹則清熱解毒而燥濕，減輕肝臟的損害，三焦通調，進而邪有去路，則其病自癒。

### 二、肥厚性胃炎

鏡檢以胃黏膜水腫、增厚、皺襞較光滑為主要表現，臨床除連續不斷的打嗝、脘腹脹滿、食慾減退以外，兼有口臭、小便黃、倦怠、舌苔厚膩、脈浮滑即可使用本方加減方治療：滑石、茵陳蒿、藿香、連翹、石菖蒲、白豆蔻、薄荷、木通、射干、川貝母、陳皮、蒼朮、竹茹、厚朴。

### 三、慢性咽炎

臨床表現常為不同程度的咽喉部充血、後壁淋巴濾泡增生、乾澀發癢、分泌液增多、異物感、發硬、吐之不出、吞之不下、灼熱、聲音嘶啞、發音困難可使用本方之加減方治療。例如：充血明顯者加金銀花、板藍根、蒲公英；後壁淋巴濾泡增生、有異物感者合二陳湯加旋覆花；胸脇脹滿者加鬱金、厚朴。

### 四、尿道炎

臨床表現可能為發熱、腰痛、尿頻、尿痛、排尿困難、尿道灼熱、小便黃、舌質紅、舌苔黃膩、脈弦細滑，可用本方之加減方治療。例如：加入蒲公英、金銀花取其苦寒善能清熱解毒以加強黃芩、連翹。加生地、赤芍是為清熱涼血祛瘀。

## 陸、注意事項<sup>3</sup>

本方用於濕熱邪留氣分之輕證，若症見高熱、神昏、譫語、舌絳者不宜使用；脾虛濕重症者忌用；陰虛諸症者禁用；凡外感風寒，痰飲內盛，津枯血虛者應慎用。陰虛津液虧損現象者須小心使用。

## 柒、參考文獻

1. 陳時中主編：臺灣中藥典，第四版。台北，衛生福利部，2018：(119)。
2. 中醫藥學院。中藥方劑圖像數據庫。Available at <https://sys02.lib.hkbu.edu.hk/cmfid/details.asp?lang=cht&id=F00151> Accessed 09/2022
3. 林香汶。安全使用中藥實證寶典：常用中藥方劑篇。台中：文興出版事業有限公司，2013：146-147
4. 衛福部中醫司網站。臺灣中藥典暨圖鑑查詢系統。Available at <https://www.cmthp.mohw.gov.tw/> Accessed 09/2022
5. 臺北市立聯合醫院。中藥常備藥品手冊，2014：30-137。
6. 劉喜平主編。方劑學表解記憶法。合記圖書出版社，2015：240-241。
7. 陳奇主編。中藥名方藥理與應用。台北：南天書局，1993：425-426。
8. 康廣盛 李冀主編。中醫名方臨床新用。人民衛生出版社，2001：196-202。
9. 張民慶主編。現代臨床方劑學。人民衛生出版社，2004：646-650。

## 藥物安全資訊

### 含 donepezil 成分藥品可能引起心臟傳導不良反應

忠孝院區藥劑科摘錄

#### 壹、澳洲藥品管理局發布 donepezil 安全資訊

Donepezil 臨床上用於治療輕度至中度阿滋海默症之失智症狀。目前認為阿滋海默症認知功能障礙之病因，有一部份是缺乏膽素性神經傳導物質所致，而 donepezil 藉由可逆性抑制乙醯膽素酯酶的水解作用，進而增加乙醯膽素之濃度，因而加強膽素性神經之功能，產生臨床治療效果，但同時可能會作用在心臟竇房結及房室結，進而引起心跳過慢及心臟傳導阻滯等情形。

澳洲藥品管理局 (Therapeutic Goods Administration, TGA) 於 2022 年 2 月 28 日發布含 donepezil 成分藥品可能具有 QT 區間延長風險致嚴重心臟傳導問題之安全警訊。截至 2022/1/5 止，TGA 已接獲 18 例疑似使用含 donepezil 成分藥品後發生心臟傳導不良反應之通報案例，包含房室傳導阻滯 (atrioventricular block)、完全房室傳導阻滯 (atrioventricular block complete)、第二級房室傳導阻滯 (atrioventricular block second degree)、束支傳導阻滯 (bundle branch block)、雙分支阻滯 (bifascicular block) 及多型性心室心搏過速 (Torsades de Pointes) 等。

澳洲藥品管理局已更新 donepezil 之藥品仿單，包含具有下列情形者於用藥期間應謹慎使用之警語：具有 QT 區間延長病史或家族史；正在服用其他亦會導致 QT 區間延長之藥品；具有心臟相關疾病如心衰竭、近期心臟病發作或緩脈性心律不整；電解質不平衡 (如低血鉀、低血鎂等)。

#### 貳、醫療人員及病人應注意事項

醫療人員開立含 donepezil 成分藥品予病人前，應評估其臨床效益與風險，並盡可能取得病人的心臟相關病史或家族史，及目前用藥情形。用藥期間應留意病人電解質變化及相關藥品交互作用。

醫療人員應注意處方併用情形，開立含 donepezil 成分藥品於正在服用下列或其他已知可能具有 QT 區間延長風險藥品之病人，包含抗心律不整藥品 class IA (如 disopyramide)、抗心律不整藥品 class III (如 amiodarone、sotalol)、部分抗憂鬱劑 (如 citalopram、escitalopram、amitriptyline)、部分抗精神疾患藥品 (如 chlorpromazine、prochlorperazine、pimozide、ziprasidone) 或部分抗生素 (如 clarithromycin、erythromycin、moxifloxacin)，應審慎評估其臨床效益及風險。

病患使用含 donepezil 成分藥品者，應主動告知醫師是否具有心臟相關病史或家族史及正在服用之藥品。當用藥期間出現心搏過緩及暈厥等不適症狀，應即時尋求醫療協助。前述注意事項，藥師應於交付處方時給予完整的用藥指導。

#### 參、院內品項

處置代碼	商品名	成分
OARCD1	Arcdone 5mg tab/得憶膜衣錠 5 毫克	donepezil
OAREZ1	Arezil ODT 5mg tab/好思佳口腔崩散錠 5 毫克	donepezil
OARIC1	Aricept 5mg tab/愛憶欣膜衣錠 5 公絲	donepezil
OARIC2	Aricept 10mg tab/愛憶欣膜衣錠 10 公絲	donepezil
ODEME1	Demenzil 10mg tab/喜復憶膜衣錠 10 毫克	donepezil
ODONE1	Donepezil ODT 5mg tab/多憶安口腔崩散錠 5 毫克	donepezil
OEPAL1	Epalon 10mg tab/憶可朗膜衣錠 10 毫克	donepezil
OLIZE1	Lizepen 1mg/ml (150ml)/ 利智平內服液劑 1 毫克/毫升	donepezil
ONOMI1	NOMI-NOX 5mg tab/腦密腦舒膜衣錠 5 毫克	donepezil
OREWI1	Rewise 10mg tab /喜復憶膜衣錠 10 毫克	donepezil

#### 肆、資料來源

- 1.衛生福利部食品藥物管理署。含 Donepezil 成分藥品安全資訊風險溝通表。Available at <https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f637836270641719191&type=2&cid=40186> Accessed 08/2022.
- 2.衛生福利部食品藥物管理署。Aricept 仿單, Available at <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=01042556> Accessed 08/2022.
- 3.Therapeutic Goods Administration (TGA). Donepezil (Aricept): New warnings about risk of heart problems. Available at <https://www.tga.gov.au/alert/donepezil-aricept> Accessed 08/2022.