



衛生福利部八里療養院

發行人：張介信
主 編：劉惠雅
總編輯：吳芝瑩
羅月霞

藥訊電子報

第十六卷 第 3 期

2020 年 07 月 出刊

本期內容

■ 醫藥新聞

- 丁基原啡因用於鴉片成癮的青年比率偏低
- 心臟病可能會增加腎衰竭的風險
- 家族治療對於年輕的雙極性疾患高風險族群有所助益
- 某些降血糖藥可降低痛風發作風險
- 自閉症的診斷女孩常晚於男孩
- 抗精神病藥物治療新準則
- Tau 抑制劑用於失智症
- 新一代的抗精神病藥可降低心臟代謝風險
- 糖尿病性視網膜病變憂鬱症有關

■ 專題報導

- 戒酒藥介紹--Naltrexone HCl

■ 藥物安全

- 思覺失調症治療藥物可長期使用安全無虞
- Brivudine 及 fluoropyrimidine 類藥品安全資訊風險溝通表
- Maviret®、Zepatier® 及 Vosevi® 藥品安全資訊風險溝通表

醫藥新聞

丁基原啡因用於鴉片成癮的青年比率偏低

吳芝瑩 藥師

此為美國地區的統計資料

就 2015 年來自世界衛生組織及聯合國毒品犯罪問題辦公室的估計，全球約有 1500 萬人有在使用像是海洛因等注射型的毒品，因此，鴉片類物質濫用及成癮議題對世界各國的公共衛生領域來說一直都是很重要需要積極採取相關作為的一環；就美國地區 2016 年的統計資料顯示，每年必須花費超過 10 億美元來處理鴉片類物質濫用導致的後續相關疾病及成癮問題。替代療法便是減少毒品傷害的藥癮治療方法之一，所使用的替代藥品與其所替代的毒品（如海洛因）有類似的藥理作用，具有一些類似鴉片的性質，但有較長的作用期間，因此能延遲戒斷症狀的產生，而減低施用毒品的次數，同時較能避免因藥癮發作而影響戒毒者的日常生活作息，而替代藥物則多為錠劑或口服液劑，亦可減少因共用針具注射造成的疾病感染。

一項新的研究發現，儘管令人鼓舞的在美國使用丁基原啡因來治療鴉片類藥物成癮的處方率總體已逐漸有所提高，但在多數的成癮族群中唯獨 15 至 24 歲的青少年族群使用此替代療法藥物的比

率卻有所下降，顯示這樣的能協助成癮者挽救生命獲得新生的有效治療在年輕族群較未受青睞；這樣的現象發現著實令人擔憂，因為根據美國疾病控制和預防中心的數據顯示，平均每天有 130 名美國人死於鴉片類藥物使用過量，其中尤以年輕族群較常發生藥物使用過量而致死的情形。

丁基原啡因 (Buprenorphine) 及其加上 Naloxone，名為「Suboxone」的製劑是美國在 2002 年核准用於治療鴉片類成癮戒治者的替代療法，就美國地區的國家統計數據分析顯示，其總體使用量在 2009 年至 2018 年期間呈倍數增加，從每千人 1.97 增加到每千人 4.43，但是在最年輕的 15 至 24 歲成癮族群中，此藥的使用量卻是下降了約 20%，從每千人 1.76 降到 1.40，治療時間和處方強度也比較年長的成癮族群低。

透過上述的統計結果呈現，強調了如何改善甚至提升丁基原啡因治療服務的普及與推廣，尤其是針對面臨高死亡風險的年輕成癮族群仍迫切需要被相關主管機關重視。

(Source reference: *Journal of the American Medical Association*. Jan. 21, 2020)

心臟病可能會增加腎衰竭的風險

吳芝瑩 藥師

心臟病和腎臟病之間有關係嗎？

一項發表在美國腎臟病學雜誌上的新研究成果指出，曾罹患過心臟疾病者，其日後出現腎衰竭問題的風險可能會增加，提醒醫療團隊應將有心血管病史的人視為腎功能衰竭高危險族群加以留意。

研究團隊花了近 18 年的時間追蹤了眾多受試者，所有受試者在進入追蹤時是確認沒有任何心臟疾病確診的，於追蹤期間內共有約 9000 名受試者被確診有心臟衰竭、心房顫動、冠心病及中風等心臟相關疾病，而這些人往後同步被發現會比起未曾有心臟病史者有較高風險出現腎臟衰竭問題，其中尤其以心臟衰竭者的風險提升最為顯著，因心臟衰竭而住院的受試者其罹患腎臟衰竭的風險，是其他沒有心血管疾病受試者的 11.4 倍。

過去美國國家腎臟基金會就曾將心臟和腎臟之間比喻為共生關係，因為心臟主要是為人體提供充滿氧氣的血液，而腎臟則是負責清除血液中多餘的廢物和水份，於是合理的便能推論出當心臟生病時便可能因為難以提供腎臟後續運作時所需的血液而導致腎臟的功能受損；透過此次的這項研究結果也算是再次應證了心臟疾病和腎臟衰竭的發生恐有所關聯的，於治療心血管疾病的過程中更應審慎的評估並做藥物選擇以盡量減少對於腎臟可能的傷害。

(Source reference: *Journal of the American Society of Nephrology*. Jan. 9, 2020)

家族治療對於年輕的雙極性疾患高風險族群有所助益

吳芝瑩 藥師

雙極性疾患是被重視的精神衛生課題之一

雙極性疾患 (Bipolar disorder)，也就是過去俗稱的躁鬱症，是一種情緒起伏過當的疾病，表現出來的症狀可能有情緒過高(輕躁或躁期)或情緒過低(憂鬱期)，雙極性疾患的盛行率非常高，根據國外的統計，在一般人口中的盛行率約 5 - 10%，若在憂鬱症的族群中做調查，盛行率更是高達 30%；加上雙極性疾患是慢性且反覆發作的重大精神疾病常伴隨著高自殺率，且罹病風險與家族史有所關連，故如何盡早診斷並提供更有效的治療實為極需被重視的議題。目前針對此疾患的治療原則建議以藥物持續治療為主，藥物持續的治療能有效減少急性期的復發，此外，心理治療 (psychotherapy) 也已知對於病人有所幫助。

近來有研究發現，針對患有雙極性疾患的兒童及青少年提供家族治療 (family therapy) 將有助於讓病人能較長時間維持在未發作的健康狀態；此研究是針對 127 名年齡介於 9 至 17 歲的已知有

家族病史且已出現如憂鬱情緒及躁症等早期警示徵兆的雙極性疾患高風險的兒童與青少年為對象進行研究。研究設計主要是透過觀察對於雙極性症狀的遲發及復發等面向的影響來分析以家庭為中心的治療(family-focused therapy)和心理教育(psychoeducation)這兩種不同治療模式之間的差異，以家庭為中心的治療方法是指會向病童及其家人傳授交流技巧，而心理教育則是協助病童製定計劃來管理和應對自己的症狀。

研究結果顯示，於試驗追蹤期間，採取以家庭為中心的家族治療組中，有 77% 的受試兒童及青少年其躁鬱症症狀能完全康復並且症狀沒有復發的時間平均下來可長達 87 週，反之，在單純只接受心理教育的受試組裡，只有 65% 的受試兒童及青少年其躁鬱症症狀能完全康復並且症狀沒有復發的時間僅平均約 63 週。

雖然這項研究成果只是一個觀察報告並非明確認定哪種治療模式才是最好的，但不可否認的是，這項研究強調了無論是在家中或是在健康照護機構裡，針對家族成員提供交流技巧的相關諮詢或是訓練，確實可以針對降低孩子情緒方面的痛苦產生重大影響，也算是提供了醫療界關於如何降低兒童及青少年早期罹患雙極性疾患之嚴重程度的重要方法建議。

(Source reference: *JAMA Psychiatry*. Jan. 15, 2020)

某些降血糖藥可降低痛風發作風險

吳芝瑩 藥師

指的是鈉-葡萄糖共同轉運蛋白 2 抑制劑

目前針對第二型糖尿病的治療，有許多不同機轉的口服及注射藥品可供運用，包括：Biguanides (雙胍類)、 Sulfonyleureas (磺醯尿素類)、 Thiazolidinediones (噻唑烷二酮類；簡稱 TZD)、 Dipeptidyl peptidase-4 (二肽基勝肽酶-4；簡稱 DPP-4)抑制劑、 Glucagon-like peptide 1(昇糖素類似勝肽；簡稱 GLP-1)受體促效劑、 Sodium-Glucose Co-transporter 2(鈉-葡萄糖共同轉運蛋白 2；簡稱 SGLT2)抑制劑。

其中 SGLT2 抑制劑是一種新的治療方式，作用機轉是能夠抑制腎小球過濾的葡萄糖被再吸收回體內，增加腎臟葡萄糖排泄達到控制血糖的目的，相對較無低血糖或體重增加的副作用，算是近年來糖尿病治療的熱門藥物選擇，目前此類藥物有多項在台灣核准使用，包括：canagliflozin (Canaglu[®])、 dapagliflozin (Forxiga[®])、 empagliflozin (Jardiance[®]) 以及 ertugliflozin (Steglatro[®])。

據美國國立關節炎和肌肉骨骼疾病研究所的資料指出，痛風(gout) 是一種影響數百萬美國人的關節炎疾病，而第二型糖尿病患者的血液中經常含有過多的尿酸，尿酸結晶會積聚在關節中，繼而引起痛風發作，痛風症狀通常首先出現在大腳趾上，症狀可能包括劇烈的關節疼痛和腫脹，發作時會造成極大的不適感及對作息產生影響。

近期有研究發現，SGLT2 抑制劑不只能有效降低血糖，還具有降低痛風(gout)發作風險的附加效益，研究團隊納入了近 30 萬名患有第二型糖尿病的平均年齡約 54 歲的成年人進行追蹤，所有受試者都被處方使用 SGLT2 抑制劑或另一種新型糖尿病藥物 GLP1 受體促效劑，結果發現，在追蹤期間內，服用 SGLT2 抑制劑組的近 152,000 名受試者中，有 636 名出現痛風發作，而在服用 GLP1 的近 144,000 人中，有 836 位有痛風發作，兩組間的發作風險有著顯著的差異；然而，考量 SGLT2 抑制劑的藥價昂貴且此次的結果僅屬於一個現象的觀察，目前仍沒有其他類似的研究結果可用於對應與比較，因此，建議仍需進行更多的研究確認才能將其轉化為臨床實踐以減少痛風高風險族群的發作機率。(Source reference: *Annals of Internal Medicine*. Jan. 13, 2020)

自閉症的診斷女孩常晚於男孩

吳芝瑩 藥師

每年都有許多男孩被診斷出患有自閉症，但女孩卻相對來說較少

自閉症(autism)是一種複雜的發展障礙，常見特徵包括：重複性強迫行為、對社交互動缺乏興趣、很少或不與人眼神接觸，目前仍沒有判斷自閉症的醫療檢驗方法，只能由觀察孩子的行為和發展情況來診斷。一項新的研究指出，女孩被確診有自閉症的年齡往往比男孩的確診年齡大，因此恐會延遲了基本治療的介入時間點，而這是一個非常值得注意的議題，因為對自閉症有效的主要治療方法是早期診斷並讓孩子接受積極的包括行為治療等專業治療方式的介入。

此研究主要納入了羅德島自閉症研究和治療協會裡的 1000 位兒童進行追蹤，結果發現，平均而言，女孩被診斷出患有自閉症的時間比男孩晚了近 1.5 年，對此差異，研究人員認為是因為語言延遲通常是父母和醫生注意到疑似自閉症的第一個跡象，但是研究中的女孩比男孩往往具有更高的語言表達能力，以至於可能延遲了診斷；此外，該研究還發現，患有自閉症的男孩是女孩的四倍多，而且經常伴隨有其他心理和身體狀況。進一步分析發現，將近一半的受追蹤兒童患有另一種神經發育障礙，像是注意力缺陷及/多動障礙(attention-deficit/hyperactivity disorder)或智能障礙(intellectual disability)，此外，有 44% 的人併有精神相關疾病、43% 的人併有癲癇、偏頭痛或抽動症等神經系統疾病、93% 的人併有至少一種其他疾病，更是有將近三分之一的受追蹤兒童存在其他行為問題。

這項研究成果的價值在於提醒醫療團隊必須思索出除了對於語言發展的觀察外，還能如何提高對自閉症的辨識警覺性？畢竟即使性別差異使得語言發展延遲程度不一，但自閉症兒童在人際互動、社交活動和適應社交生活方面仍存在其他困難以及多有其他共病狀態等面向皆須被納入觀察範圍。

(Source reference: *Autism Research*. Jan. 20, 2020)

抗精神病藥物治療新準則

羅月霞 藥師

關於藥物血中濃度監測

由美國臨床心理藥理學會(ASCP)專家和神經精神藥理學與精神病學專家小組的德國治療藥物監測工作組共同撰寫一項新的共識聲明:建議監視抗精神病藥的血中濃度，又稱為治療藥物監視(therapeutic drug monitoring, TDM)，尤其是針對特定患者和疑似順從性低患者，TDM 能夠在治療決策中提供安全性和有效性。該篇文章主要作者 Schoretsanitis 醫學博士指出，TDM 可根據病患個別因素提供藥物治療的運算資料。如今，這種治療日益受到關注-個別化且量身定製藥物治療，並提供了更多的算法和決策工具供臨床使用，針對日常臨床情況以及與抗精神病藥物治療有關的問題。作者提到：抗精神病藥治療血中濃度參考範圍包括一個下限和一個上限，該下限相對不太可能產生治療反應，而上限則有可能發生藥物不良反應。所以 TDM 可以確定患者是否因低於治療血中濃度而導致抗精神病藥無效、或病人產生的藥物不良反應是否與超過治療藥濃度有關。

作者根據證據等級將有關抗精神病藥監測TDM的建議分為四類，如下表。接受多重藥物治療的患者可以從 TDM 中受益，因為某些藥物可能因肝臟代謝重疊，導致提高或降低抗精神病藥的血液濃度。需要 TDM 的其他族群尚有老年患者、孕婦/哺乳期婦女、患有合併症的患者，例如腎臟或肝臟疾病、兒童/青少年、智障患者以及法醫或法院授權的患者。另外作者也指出，在藥物更換時(例如從口服換到長效注射性抗精神病藥)，也可以藉由 TDM 監測提供臨床上指導。他更指出，即使是耐受良好的藥物，有可能因患有 COVID-19 等急性炎症性疾病影響人體代謝藥物的方式，若未監測 TDM 可能患者處於高毒性的高風險中而未知。而在臨床應用中，TDM 的最常見情況是監測病人的服藥順從性，TDM 可以提供預防疾病復發的最可靠方法之一。

Strongly recommended (Level 1)	Clozapine
	Fluphenazine
	Haloperidol
	Olanzapine
	Perazine
	Perphenazine
Recommended (Level 2)	Aripiprazole
	Chlorpromazine
	Flupentixol
	Paliperidone
	Quetiapine
	Risperidone
	Sertindole
	Ziprasidone
Useful (Level 3)	Brexpiprazole
	Cariprazine
	Chlorprothixene
	Iloperidone
	Loxapine
	Melperone
	Pimozide
Potentially useful (Level 4)	Asenapine

(Source reference: *J Clin Psychiatry*. May 19, 2020)

Tau抑制劑用於失智症

羅月霞 藥師

新藥 hydromethylthionine 用於失智症患者

Hydromethylthionine 具有 tau 抑制活性，目前研究開發用於治療 Alzheimer disease (AD)，且對於額顳葉癡呆病患 (frontotemporal dementia, bvFTD) 的行為變異有顯著的藥理活性。在 phase 3 的隨機試驗中，該藥物對 bvFTD 患者的臨床衰退和腦萎縮也有明顯的濃度依賴性作用。另外也發現該藥對輕度到中度 AD 症患者具有療效。研究顯示，hydromethylthionine 在每天 8 mg 劑量下近半數病人腦萎縮的速度降低。研究更指出，若劑量高於每天 30 mg，甚至有更好的結果。

儘管 bvFTD 是一種罕見的疾病，但卻是 65 歲以下的癡呆症中第二常見的病因。bvFTD 造成性

格改變和冷漠及社交行為、判斷力、自我控制和同理心的退化。bvFTD 的患者通常不會警覺自我行為的變化；與 AD 不同，bvFTD 患者的記憶力受到的影響較不嚴重，但它是一種嚴重衰弱，疾病進展快速給家庭帶來極大的困擾，所以 hydromethylthionine 新藥寄予希望。Hydromethylthionine 可阻斷腦中 tau 蛋白和 TDP-43 蛋白的異常聚集，這些蛋白質和超過 80% 的 bvFTD 病例有關。在 phase 3 臨床試驗中有 220 例患者（平均年齡 63 歲；63% 男性）且符合 bvFTD 國際共識標準，顯示 bvFTD 患者有腦萎縮的證據。與 AD 試驗一樣，該試驗將高劑量 hydromethylthionine（200 mg /天）與低劑量（8 mg /天）進行比較，類似於 AD 研究的結果，高劑量和低劑量在任何療效結果上均無顯著差異。為了進一步探索 bvFTD 的發現，研究人員使用了試驗中 220 位患者中 176 位患者的血漿濃度數據進行藥物動力學分析，以確定該藥物的血中濃度對大腦的影響。若血中濃度在 0.3 至 0.6 ng / mL 範圍內會呈現“steep concentration-response relationships”，但若濃度在 7 至 14 ng / mL，與預後較差有關。bvFTD 中的這些結果與 AD 試驗一致，在 8 mg / day 劑量下的血中濃度介於 0.3 到 0.8 ng / mL 範圍內，AD 試驗也顯示出“steep concentration-response relationships”。但若劑量為 150 至 250 mg / day，產生較高的血中濃度範圍並無提供任何其他益處。這項研究的結果發現 hydromethylthionine 為治療 bvFTD 提供最佳劑量和安全性的信息，大約 30mg /天的劑量是最佳的。但是也有學者警告說，這項研究規模相對較小，如果沒有適當的安慰劑，結果將難以解釋。(Source reference: J Alz Dis. May 19, 2020)

新一代的抗精神病藥可降低心臟代謝風險

羅月霞 藥師

Lumateperone 較少副作用

新的研究證實，最近核准的新一代的抗精神病藥似乎比 risperidone 有較少的心臟代謝不良副作用。在兩個短期、隨機對照試驗以及一個長期的研究中，思覺失調患者服用 lumateperone 較安慰劑或服用 risperidone 有較低的代謝症候群發生比率。其中在短期的研究中，代謝症候群發生比率在各組是相似的，但過了 4 週和第 6 週治療後，服用 lumateperone 的患者中有 25% 不再符合代謝症候群的標準。相同的結果也發現在為期一年的治療。研究人員表示：我們在藥物研發過程中發現該藥的主要優勢之一是，它在體重變化以及與心血管疾病風險相關的其他[參數]（例如血糖和脂質增高）方面具有非常良好的表現。因此，我們回到數據上觀察是否對代謝症候群患者發生影響。Lumateperone 在去年 12 月由美國食品暨藥物管理局（FDA）的批准上市。該藥物能協同作用於 serotonergic、dopaminergic 和 glutamatergic system。在短期研究中有 511 名患者，會被隨機分配接受 42 mg lumateperone（n = 256 例）或 4 mg risperidone（n = 255 例）。兩組的代謝症候群發生比率分別為 lumateperone 組 16%，risperidone 組為 19%；在治療結束後，lumateperone 組的代謝症候群比率是 13% 較 risperidone 的 25% 少。此外，在研究結束時，原有代謝症候群的患者在服用 lumateperone 組中有 46% 不再符合代謝症候群標準；相比之下，服用 risperidone 患者約有 25%。而在治療過程中，服用 risperidone 較 lumateperone 發生較高比例的代謝症候群（13% 比 5%）。這現象可能是與 lumateperone 降低膽固醇（-2.8 mg/dL 比 4.8mg/dL）和三酸甘油（0.7 mg/dL 比 20.4 mg/dL）有關連。另外研究中也發現 lumateperone 血糖增加數值較 risperidone 低（0.9 mg/dL 比 7.7mg/dL）。在為期一年的長期研究中，共納入了 602 例穩定的思覺失調症患者。所有患者均接受 42 mg lumateperone 治療，原有 197 例患者（33%）有代謝症候群在治療一年後，其中 72 位患者（36%）不再符合代謝症候群的標準。德國柏林兒童和青少年精神病學教授 Christoph Correll 醫師同時也參與 lumateperone 的臨床試驗說道：

lumateperone 似乎是迄今為止我們所見過的最安全的抗精神病藥。就心臟代謝參數而言，這似乎是非常安全的，且症狀減輕與 risperidone 相似。當患者對其他藥物副作用耐受度低或完全無法依從時，lumateperone 就成為最佳考慮用藥。眾所周知，非典型抗精神病藥與代謝不良變化有關。在早期和首發患者可能對這些藥物的副作用非常敏感，並且經常會出現體重快速增加和其他不良的代謝變化。Lumateperone 可能有助於避免某些這種心臟代謝風險。Lumateperone 藉由對 NMDA-type glutamate receptor 產生下游影響；與其他非典型抗精神病藥相比，lumateperone 對 D2 : 5HT1A 受體的結合率更高，另外該藥具有 presynaptic D2 partial agonism 和 postsynaptic D2 antagonism 作用，這些特徵可能解釋臨床試驗中報導的錐體外系症狀發生率低的原因，且有利於心臟代謝的風險。(Source reference: ASCP. May 30, 2020)

糖尿病性視網膜病變憂鬱症有關

羅月霞 藥師

糖尿病性視網膜病變患者更注意心理健康

患有糖尿病視網膜病變的病患較一般人比有較高的憂鬱症發生率，但是隨著病情嚴重其憂慮症發生率有降低趨勢。Daniel Olson 作者說，儘管這項研究沒有確定因果關係，但它提醒臨床醫生患者的情感健康可能與眼部疾病交互影響作用；不僅要治療眼球，還要治療整個患者。在糖尿病病程的對話中注意到他們的反應時，尤其是糖尿病性視網膜病變患者越來越焦慮和悲傷。雖然先前的研究已經建立了眼病與抑鬱和焦慮之間的聯繫；但是，這些研究中的患者人數還不足以研究心理健康之間的關係。為此，作者分析 Carolina Data Warehouse 罹患糖尿病性視網膜病達 18 年以上的患者共計 95,575 人，該數據庫記錄 University of North Carolina 中所有患者的病歷。該篇研究利用 ICD 代碼追蹤分析 2008 年 7 月至 2018 年 7 月間，確診為糖尿病性視網膜病、焦慮症、憂鬱症或這些疾病的組合，其中女性有 57.1%、糖尿病有 23.5%，糖尿病性視網膜病變有 4.5%。在沒有糖尿病性視網膜病變的患者中，18.7% 患有焦慮症、20.4% 患有憂鬱症，與普通人群中的患病率一致。但在診斷為糖尿病性視網膜病的患者中，21.5% 患有焦慮症、33.0% 患有憂鬱症。糖尿病性視網膜病變患者的憂鬱症發生率明顯高於普通人群，但焦慮率的差異並不顯著。本篇研究是回顧性文章，並未提供糖尿病性視網膜病變與憂鬱或焦慮之間的因果關係。當人們被診斷出患有眼疾時，他們可能會變得沮喪；或者相反，沮喪的人沒有很好地照顧自己的健康，從而使他們的糖尿病惡化，從而導致糖尿病性視網膜病。作者更進一步探討疾病嚴重程度是否與這些情緒障礙有關，文章中將病患分類：輕度、中度和重度非增生性糖尿病性視網膜病變，與增生性糖尿病性視網膜病變。在重度非增生性糖尿病性視網膜病患較比沒有糖尿病性視網膜病患有高達 98% 的罹患憂鬱症比率。但是，若進展為增生性糖尿病性視網膜病患罹患憂鬱症的風險僅 41%，數據如下表。

	Odd ratio for depression	Confidence interval
輕度非增生視網膜病變	1.840	1.585–2.136
中度非增生視網膜病變	1.452	1.128–1.870
重度非增生視網膜病變	1.984	1.281–3.074
增生視網膜病變	1.410	1.249–1.591

作者提供兩種可能的解釋:其一，患者可能難以改善運動和飲食習慣，在疾病的早期階段卻看不到結果，一旦他們進入增生視網膜病變期並開始接受治療，他們可能會意識到治療並不像他們擔心的那樣糟糕，病患冷靜下來，而不會感到焦慮或沮喪。其二，醫療保健低層的患者不會去接受糖尿病性

視網膜病的治療，直到它變得增生並開始影響他們的視力，這類病患即使感到沮喪，他們也不可能去醫生，因此他們有關憂鬱記錄也不會呈現在數據中。但是，這些解釋都只是推測性的，因為該研究並未顯示因果關係，但作者希望對糖尿病視網膜病變和憂鬱症都接受過治療的患者進行進一步研究，了解憂鬱症治療是否會影響他們的視網膜病變。另外，該研究還注意到，年輕患者比老年患者更容易出現焦慮症，男性比女性更容易有憂鬱症，原因之一可能是男人使用較多的視覺感官，失去視力的前景對他們的影響更大。作者也發現心理健康與年齡相關性黃斑變性之間存在相似的關聯，並正在探索患者接受注射的次數是否對心理健康有影響。

(Source reference: ARVO. 2020)

專題報導

戒酒藥介紹 -- Naltrexone HCl

羅月霞 藥師

Naltrexone HCl 50 mg film-coated tablets 鹽酸納曲酮 50 毫克膜衣錠¹

- 1) 定性及定量組成:每錠膜衣錠含有 50.00 毫克鹽酸納曲酮，具已知效果的賦形劑:每錠膜衣錠含有 192.85 毫克乳糖，其他成分如:藥錠核心成分有 cellulose microcrystalline、crospovidone、colloidal anhydrous silica、magnesium stearate；膜衣有: hypromellose (E464)、macrogol 400、polysorbate 80 (E433)、iron oxide yellow (E172)、titanium dioxide (E171)。
- 2) 劑型:膜衣錠，黃色橢圓形雙凸狀膜衣錠，單面印有切藥線，另一面為平滑表面，藥錠可剝半分為相等的劑量。
- 3) 臨床特性
 - a. 治療適應症:適用做為涵蓋心理輔導之全面性治療計畫的附加治療，以支持已有鴉片依賴和酒精依賴之戒毒患者進行戒斷。
 - b. 用法及用量:本藥須由醫師處方使用
 - ✓ 成年人--鴉片依賴患者之起始劑量應為每日 25 毫克(半錠)，之後每日服用一錠。忘記服藥時，可透過每日服用 1 錠以彌補劑量，直到下一次定期給藥。鴉片依賴患者服用後可能會出現生命威脅性的戒斷症狀。若無法證明患者在第 7 – 10 天未服用任何的鴉片類藥物，則應讓疑似使用鴉片或對鴉片上癮的患者接受 naltrexone 激發測試。由於該藥是屬於輔助治療，且鴉片依賴患者的完整復原過程會因人而異，因此無法說明治療的標準時間長度。初期應以三個月為考量，但是亦可能需要長期服藥。支持酒精依賴患者維持戒酒的建議劑量為每日 50 毫克(1 錠)。單日劑量建議不要超過 150 毫克，否則可能會提高副作用的發生率。由於該藥是屬於輔助治療，且酒精依賴患者的完整復原過程會因人而異，因此無法說明治療的標準時間長度。初期應以三個月為考量，但是亦可能需要長期服藥。劑量方案可進行調整，以提高患者遵守每周服藥三次的安排:周一與周三服用 2 錠，周五服用 3 錠。
 - ✓ 孩童--因缺乏相應之年齡層的臨床數據，不應讓 18 歲以下的孩童及青少年使用，因為尚未確立此藥對孩童的安全使用性。
 - ✓ 老年人--依據此適應症，讓老年患者使用之安全性及功效性的數據仍不充足。
 - c. 禁忌症:對藥品含有之活性物質或任何賦形劑過敏、重度腎功能不全、重度肝功能不全、急性肝炎、目前濫用鴉片類藥物的鴉片成癮患者，因為可能會發生急性戒斷症候群、結合使用美沙冬。
 - d. 特殊警語及注意事項:
 - ✓ 高劑量鴉片類藥物伴隨該藥治療，可能會造成呼吸及循環障礙，進而導致具生命威脅性的鴉片類中

毒。若讓鴉片依賴患者使用 **naltrexone**，可能會在短時間內發生戒斷症候群:首批症狀會在 5 分鐘內出現，最後的症狀在 48 小時後出現。戒斷症狀必須依據症狀進行治療。

- ✓ 酒精濫用患者出現肝功能受損的跡象非罕之事。肥胖及老年患者服用劑量高於建議劑量(高達每日 300 毫克)，曾出現異常的肝功能測試參數值。在治療前與治療期間應控制肝功能，且應特別注意血清中肝臟酵素含量高於正常值三倍的患者以及腎功能不全患者。無藥物濫用病史之肥胖及老年患者接受 **naltrexone** 治療，曾發生肝功能測試異常的情形。在治療前與治療期間應進行肝功能測試。
- ✓ 應警告患者不得在治療期間，伴隨鴉片類藥物(例如咳嗽藥、感冒藥或止瀉劑等藥物中含有鴉片類藥物。停用鴉片類藥物的時間必須夠長(海洛因大約 5 至 7 天，美沙冬必須至少 10 天)，才能開始進行治療。若患者需要接受鴉片類藥物治療，例如在緊急情況下使用鴉片類止痛劑或麻醉劑時，患者需要的劑量可能高於正常劑量。於此情形下，呼吸抑制和循環效應應會更深刻與持久，也可能會使與釋放組織胺有關的症狀(全身性紅斑、出汗、發癢及其他皮膚和黏膜表現)更明顯。於此情況下，必須特別注意及照護患者。在 **naltrexone** 治療期間發生疼痛時，應使用非鴉片類的止痛劑。
- e. 與其他藥品之交互作用以及其他形式之交互作用:應避免與含鴉片藥物伴隨服用。體外研究顯示，**naltrexone** 及其主要代謝物都不是經由 CYP450 酵素代謝，因此抑制 CYP450 酵素的藥物不大可能會影響 **naltrexone** 的藥物動力學。
非建議物質:鴉片類衍生物(鎮痛藥、止咳藥、替代療法)、中樞性抗高血壓藥物。
- f. 生育力、懷孕與哺乳:目前無懷孕期使用 **naltrexone** 的臨床數據。動物研究數據顯示具生殖毒性，但是，此數據無法建立臨床相關性。人體的潛在風險仍未知，但是，僅有在主治醫師判斷孕婦服用 **naltrexone** 之潛在益處大於可能的風險時，才可在懷孕期間使用 **naltrexone**。目前也無哺乳期使用 **naltrexone** 的臨床數據，且未知人體乳汁是否會分泌 **naltrexone**。治療期間不建議哺餵母乳。
- g. 對於駕駛及使用機器能力的影響: **naltrexone** 可能會損害執行具潛在危險性的任務，例如開車或操作器械之精神及/或身體的能力。
- h. 不良反應:感染-口腔疱疹、足癬；血液及淋巴系統疾病-淋巴結腫大、特發性血小板減少性紫斑症；代謝及營養疾病-食慾降低；精神疾病-神經質、焦慮、失眠、情感障礙、沮喪、易怒、情緒波動、幻覺、精神錯亂、憂鬱、妄想症、定向障礙、夢魘、激動、性慾障礙、夢境異常、自殺意念、自殺企圖、欣快感；神經系統疾病-頭痛、睡眠障礙、不安、頭暈、顫抖、眩暈、震顫、困倦、語言障礙；眼睛疾病-淚液增多、視力模糊、眼睛刺激、畏光、眼睛腫脹、眼睛疼痛、眼力疲勞；耳朵及迷路疾病-耳朵不適、耳朵疼痛、耳鳴、眩暈；心臟疾病-心搏過速、心悸、心電圖變化；血液疾病-血壓波動、臉紅；呼吸、胸腔及縱膈疾病-胸痛、鼻塞、鼻腔不適、流鼻涕、打噴嚏、口咽疼痛、痰液增多、鼻竇疾病、呼吸困難、發音困難、咳嗽、打哈欠；腸胃道疾病-腹痛、腹部痙攣、噁心或嘔吐傾向、腹瀉、痔瘡、潰瘍、乾口症；肝膽疾病-肝臟疾病、血中膽紅素增多、肝炎、治療期間肝臟轉胺酶可能會增多，停藥數周後就會降至基線；皮膚及皮下組織疾病-皮疹、皮脂溢出、搔癢、痤瘡、禿頭、紅疹；肌肉骨骼與結締組織疾病:
關節痛、肌痛、鼠蹊部疼痛、橫紋肌溶解症；腎臟及泌尿疾病:尿液滯留、頻尿症、排尿困難；生殖系統及乳房疾病:延遲射精、勃起功能障礙；一般疾病及給藥位置之症狀:衰弱、無力、缺乏食慾、口渴、活力增加、發汗、多汗症、食慾增加、體重減輕或增加、發熱、疼痛、四肢發冷、覺得熱
- i. 用藥過量:患者發生 **naltrexone** 用藥過量的臨床經驗有限；實驗受試者每日服用 800 毫克 **naltrexone**，連續七天，未出現毒性證據。在用藥過量的情況下，患者應在密切監督的環境中接受監測，並依據症狀進行治療。

- 4) 藥理學特性:
- a. 藥效學特性-藥物治療分類:其他神經系統藥物、成癮性疾病用藥, ATC 代碼: N07BB04 ;
- naltrexone** 是催動作用極低的特定鴉片類結抗劑, 其作用為與主要位於中樞及周邊神經系統上的受器進行立體特異性競爭。**Naltrexone** 是透過競爭與這些受器結合, 以阻斷外源性鴉片類藥物。**Naltrexone** 不會導致身體或精神依賴性, 目前未觀察到鴉片類拮抗作用的耐受性。**Naltrexone** 可降低復發風險及支持鴉片戒斷, 為非惡療療法, 不會在攝取鴉片類物質後引起反應, 因此不會造成類似 **disulfiram** 的反應。**Naltrexone** 對於酒精中毒的作用機制未完全明確, 但是, 其與內源性鴉片系統之間的交互作用可能扮演著重要的角色。目前的假說認為, 內源性鴉片系統會在酒精誘發刺激下, 增強人體對酒精的攝取量。**Naltrexone** 對於酒精成癮患者具有顯著療效, 似乎可能減少攝取少量酒精後出現不受控制之狂飲, 而導致完全復發的風險。此藥可為患者提供二次機會, 以脫離完全復發與徹底失控之間互相強化的機制。**Naltrexone** 不會因攝取少量酒精而出現增強作用, 似乎可影響本能的渴望。
- b. 藥物動力學特性-在口服後幾乎是完全由腸胃道快速吸收; **naltrexone** 經歷肝臟首渡效應後, 大約在 1 小時內達到血漿濃度峰值, 會變成主要活性代謝物 **6-beta-naltrexol** 與數量較少的 **2-hydroxy-3-methoxy-6-beta-naltrexol**。血漿半衰期大約為 4 小時, 平均血液含量為每毫升 8.55 毫克, 血漿蛋白質結合率為 21%。**6-beta-naltrexol** 的血漿半衰期為 13 小時。此藥主要經由腎臟排泄。大約 60% 口服劑量會在 48 小時內, 以經過葡萄糖醛酸化的 **6-beta-naltrexol** 和 **naltrexone** 形式排出體外。
- c. 臨床前安全性數據:根據安全性、藥理學、重複劑量毒性、遺傳毒性和致癌潛力等傳統研究的臨床前數據, 未顯示出此藥品使用於人體的特殊危害。但是有證據指出劑量增高會產生肝臟毒性, 因為研究者已在接受治療劑量與較高劑量之受試者身上觀察到肝臟酵素的可逆性增加。**Naltrexone** 會造成大鼠假孕事件明顯增多, 且會降低母鼠交配後的懷孕率。目前仍未知這些觀察結果與人體生育力的相關性。研究顯示, 大鼠與兔子接受大約為人體治療劑量 140 倍的 **naltrexone** 劑量時, 會導致死胎。在懷孕前與懷孕期間接受每公斤 100 毫克 **naltrexone** 劑量的大鼠, 以及在器官生成期間接受每公斤 60 毫克 **naltrexone** 劑量的兔子都會發生此現象。
- 5) 臨床實證: 在台灣, 2005 年首度執行 **naltrexone** 的隨機分派雙盲臨床試驗, 共納入 40 位符合 DSM-III-R 的酒精依賴及酒精濫用的病人, 接受至少兩星期的酒精戒斷治療後, 再服用 **naltrexone** 每天 50 mg, 共 14 週, 同時接受支持性心理治療, 以加強戒酒及服藥配合度。² 試驗結果發現, **naltrexone** 組與對照組比較, 兩組間在復發率並無顯著差異 ($p = 0.671$), 而 **naltrexone** 組對酒精的渴求度較安慰劑組低 ($p < 0.001$)。該試驗對於再復發 (relapse) 的定義為一天飲用超過五個酒精單位或一星期當中有五天以上的血中的酒精濃度超過 100 mg/dL, 或須住院接受酒精戒斷治療。該研究結論是 **naltrexone** 治療酒精依賴病人可降低對酒精的渴求。作者認為, 除了評估是否再復發及渴求度之外, 應該再增加評估病人的飲酒量、飲酒頻率和再復發時間, 而且該試驗的收納人數過少, 統計效力不足, 致使兩組試驗結果無法呈現統計上顯著差異。另一個針對 **naltrexone** 肝毒性台灣本土性研究, 共 74 個符合 DSM-IV 酒精依賴病人, 服用 **naltrexone** 每天 50 mg, 共 12 週; 試驗結果發現 **naltrexone** 在建議服用劑量下, 病人的肝指數 AST 及 ALT 不升反降, 有統計上差異。然而作者自己指出該試驗無對照組, 且在最後第十二周時, 有一位病人的 aminotransferase 升高, 故無法完全忽略 **naltrexone** 對於肝指數的影響。³

Source reference:

1. Naltrexone 仿單, 2014 Mallinckrodt Pharmaceuticals.
2. Huang MC, Chen CH, Yu JM, et al: A double-blind, placebo-controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol dependence in Taiwan. *Addict Biol.* 2005 Sep;10(3):289-92.
3. Yen MH, Ko HC, Tang FI, et al: Study of hepatotoxicity of naltrexone in the treatment of alcoholism. *Alcohol.* 2006 Feb;38(2):117-20.

藥物安全

思覺失調症治療藥物可長期使用安全無虞

吳芝瑩 藥師

據統計，思覺失調症病人的平均預期壽命比一般人群低 10 至 20 歲，使得長期以來持續存在平均壽命較短是否是與長期使用抗精神病藥物來緩解如妄想、幻覺等症狀有關的疑慮，加上抗精神病藥與體重增加有關是眾所皆知，使得有人因此認為它們可能會增加服藥者罹患心臟病的風險。然而，近期一項新的研究指出，長期接受抗精神病藥物治療並不會增加患心臟病的風險，甚至是可以降低死亡風險，這樣的論點對思覺失調症族群來說無疑是個好消息。

以往就有研究發現，服用抗精神病藥物的思覺失調症病人的死亡率比僅服用安慰劑者低 30% ~ 50%，但是礙於大多數的相關研究都是追蹤少於六個月，所以無法反映出抗精神病藥物對於長期甚至是終身使用之下的影響事實。而這次來自芬蘭的新研究，於 1972 年起至 2014 年間共納入 62,000 多位確診有思覺失調症的病人，平均持續追蹤了 14 年以上的時間，結果發現，當病人使用抗精神病藥物時，因心臟病等身體疾病而住院的機會與未使用抗精神病藥時一樣高，而且於追蹤期間，服用抗精神病藥的病人其累計死亡率為 26% 明顯低於不服用藥物時的 46%。此外，研究團隊還發現，許多思覺失調症病人未服用正規的抗精神病藥，而是長期服用苯二氮平類(Benzodiazepines, BZD)藥物，這違反了現有指南，並可能增加了死亡風險。

研究團隊強調，針對病人建立對抗精神病藥物的有效性及安全性的信任和理解非常重要，希望這項研究可以為此目的做出貢獻。(Source reference: *World Psychiatry.* Jan. 28, 2020)

Brivudine 及 fluoropyrimidine 類藥品安全資訊風險溝通表

羅月霞 藥師

Brivudine 成分藥品之主要代謝物 bromovinyl uracil 會抑制代謝 fluoropyrimidine 類藥品（例如 fluorouracil、capecitabine、tegafur、flucytosine）之酵素 - dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)，導致體內 fluoropyrimidine 類藥品的血中濃度上升。此交互作用可能增加 fluoropyrimidine 類藥品的毒性，且潛在致命風險。因此，Brivudine 成分藥品治療結束後至少須等待 4 週才能開始使用 fluoropyrimidine 類藥品進行治療。已有許多案例中，因沒有遵循至少 4 週的等待期（例如在 fluorouracil 兩次療程間隔中穿插使用 brivudine）而導致死亡被通報。有鑑於上述風險，歐盟 EMA 將加強風險管控措施，包含發送致醫療人員信函，以及修訂仿單禁忌症、產品使用說明和產品外包裝標示，且提供病人警示小卡和處方醫師檢查清單（prescriber checklist），強化醫療人員和民眾對於該風險之警覺。

經查，我國現行 fluoropyrimidines 類藥品僅 capecitabine 成分藥品於中文仿單「禁忌」處刊載「正在使用 sorivudine 或其化學類似物(如 brivudine)治療」；於「與其它藥品的交互作用及其它形式的交互作用」處刊載「Sorivudine 及其類似物：曾有報導 sorivudine 和 5-FU 間有臨床上具意義的藥物-藥物交互作用，是導因於 sorivudine 抑制 dihydropyrimidine dehydrogenase 的活性。此交互作用導致 fluoropyrimidine 的毒性增加而具潛在致命性，因此，Xeloda 不可與 sorivudine

或其化學類似物併用，例如 brivudine。在結束使用 sorivudine 或其化學類似物(例如 brivudine)和開始使用 Xeloda 治療之間，必須至少要有 4 星期的等待期」，其餘 fluoropyrimidines 類藥品皆未刊載與 brivudine 交互作用風險之相關安全資訊。

對於上述風險資訊，食藥署現正評估是否針對含該成分藥品採取進一步風險管控措施中，同時，醫療人員應注意在處方 fluoropyrimidine 類藥品（例如：fluorouracil、capecitabine、tegafur、flucytosine）前，建議確認病人是否有使用 brivudine 成分藥品，此外，DPD 酵素缺乏或 DPD 活性部分缺乏者，使用 fluoropyrimidine 類藥品亦潛在發生嚴重不良反應之風險，應密切注意使用該類藥品的病人是否出現嚴重不良反應的症狀或徵候，並提醒病人若出現不適症狀應儘速回診。病人方面應注意的事項則是就醫時應主動告知醫療人員自身病史及是否併用其他藥品，醫師將進一步評估您的用藥，以及若服藥期間出現任何不適症狀，如：嚴重腹瀉、口腔發炎等，應儘速回診。

(Source reference: 藥品安全資訊風險溝通表. Jun.11, 2020)

Maviret®、Zepatier® 及 Vosevi® 藥品安全資訊風險溝通表

羅月霞 藥師

美國 FDA 從不良事件通報系統(FAERS)資料庫與醫學文獻中接獲 63 例疑似使用 C 型肝炎藥品 Mavyret®、Zepatier® 及 Vosevi® 發生肝功能代償不全(liver decompensation)之不良反應案例，包含肝衰竭與死亡。該等案例多於開始用藥後 2 天至 16 週之間(中位數為 22 天)發生肝臟相關不良反應，最常通報為高膽紅素血症、黃疸、腹水及肝性腦病變。其中有 39 例於停藥後改善症狀或肝臟生化數值降低，而有 2 例於重新投藥後再次復發。於許多案例中，肝衰竭發生於具中、重度肝功能損害(Child-Pugh B 或 C)或具其他嚴重肝臟問題的症狀和病癥之病人，而此類病人不應該使用此類藥品。而於部分案例中，病人並無肝硬化或為代償性肝硬化伴有輕度肝功能損害(Child-Pugh A)，但是有血小板數值下降或肝門靜脈(將血液從消化器官運送到肝臟的血管)壓力增加的情形。此外，部分案例原先已具有其他危險因子如肝細胞癌、酒精濫用或其他與嚴重肝臟相關疾病，皆可能會導致在使用這些 C 型肝炎藥品期間出現肝功能惡化或肝衰竭。

美國 FDA 表示，Mavyret®、Zepatier®、Vosevi®皆含有 C 型肝炎病毒(HCV)蛋白酶抑制劑，並未核准用於中至重度肝功能損傷的病人。多數病人於停藥後症狀緩解或肝功能獲得改善。經查，我國核准含 elbasvir 及 grazoprevir 複方成分藥品許可證共 1 張(Zepatier®)，其中文仿單「用法用量」、「禁忌症」、「特殊族群－肝功能不全」已刊載「禁用於中度或重度肝功能不全(Child-Pugh B 或 C)的患者」等相關資訊，次查，我國核准含 glecaprevir 及 pibrentasvir 複方成分藥品許可證共 1 張(Maviret®)，其中文仿單僅刊載「MAVIRET 不建議用於中度肝功能不全的患者(Child-Pugh B)，且禁用於重度肝功能不全的患者(Child-Pugh C)」，惟未將中度肝功能不全的患者(Child-Pugh B)列為禁忌症。因此，針對是否採取進一步風險管控措施，食藥署現正評估中。

提醒醫師於開立處方前應評估病人肝功能情形，並建議於用藥期間密切監測病人肝功能，若病人出現肝功能代償不全之徵兆與症狀，例如：肝臟酵素數值上升、黃疸、腹水、肝性腦病變與靜脈曲張出血(variceal hemorrhage)，應慎重考慮停藥，並且務必提醒病人若出現疲倦、虛弱、食欲不振、噁心嘔吐、皮膚或眼部黃疸、淺色糞便等嚴重肝功能異常症狀務必盡速就醫。病人方面應注意的事項則是若服藥期間出現以下任何症狀，例如：疲倦、虛弱、食慾下降、噁心、嘔吐、眼睛或皮膚呈現黃色或糞便顏色變淡，請立即尋求醫療協助，為確保用藥安全，每次就醫皆應告知處方醫師自身完整病史及用藥史，例如：酒精濫用病史、是否曾經罹患 B 型肝炎、肝癌或其他肝臟疾病等，以便醫師評估您的用藥。

(Source reference: 藥品安全資訊風險溝通表. Sep.27, 2019)