



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

國內郵資已付
北投郵局
許可證
北台字第2395號
新聞紙類
新聞局出版業
登記證局版台誌
第10352號

發行人：林芳郁 出版：臺北榮民總醫院藥劑部 中華民國82年3月創刊

副發行人：陳天雄 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

102年3月
第23卷第3期

主編：周月卿 網址：www.vghtpe.gov.tw/~pharm

e址：d-pharm@vghtpe.gov.tw

編輯：何沁沁、張豫立、蔡涵怡、王斯郁、王苾如

版權所有
翻印必究

藥品評估

Drug Evaluation

新增 Duloxetine (Cymbalta®) 用於糖尿病週邊神經痛之適應症

許櫻寶

糖尿病引起的神經病變是糖尿病最常見的慢性併發症之一，約有3-25%的糖尿病患者因週邊體感覺系統異常而引發疼痛症狀，其特徵為灼痛、觸電或刺痛感、感覺異常及感覺敏感，通常在夜間加劇且好發於足部及下肢，偶見於手部，隨病情惡化可能出現肌肉無力、萎縮等現象而影響日常生活功能，嚴重時甚至可能導致截肢。雖然目前尚無有效的治療方法，但由於良好的血糖控制可避免神經病變惡化及減少疼痛感，故臨床處置應首重血糖控制。部份患者的疼痛會自行緩解，臨床對糖尿病週邊神經痛可能有效的藥品包含抗憂鬱劑amitriptyline (Pinsaun®)、duloxetine (Cymbalta®，千憂解)及venlafaxine (Efexor®)、抗癲癇劑pregabalin (Lyrica®)、gabapentin (Neurontin®)及valproate (Depakine®)、鴉片類止痛劑oxycodone、tramadol及morphine、局部用藥lidocaine等藥物，但目前美國FDA和台灣FDA只有核准duloxetine及pregabalin用於糖尿病週邊神經痛。

根據Lunn等人於2009年收納1102名病患的系統性文獻回顧，在最多12週的短期使用期間，duloxetine組不論使用劑量為60 mg或120

mg都較安慰劑改善疼痛50%以上，效果顯著(60 mg: RR 1.65, 95% CI 1.34-2.03; 120 mg: RR 1.66, 95% CI 1.35-2.04)，但兩種劑量之間並無差異。Tanenberg等人於2011年收納407人的研究結果證明，對於已使用大於每日900 mg的gabapentin仍無法有效控制疼痛的糖尿病週邊神經痛患者，duloxetine與pregabalin具有相當的止痛療效。Kaur等人於2011年收納65人的小型研究結果亦顯示，duloxetine與amitriptyline對糖尿病週邊神經痛有相當的止痛療效，證實duloxetine能在幾週內快速緩解糖尿病週邊神經痛，藥效持續且對於夜間疼痛也有很好的效果；其可能機轉為藉由增加抑制週邊及傳遞至脊椎神經背角疼痛訊號的下行性疼痛路徑來降低疼痛知覺。雖短期臨床試驗結果顯示其與pregabalin或amitriptyline具有相當的療效，但在臨床試驗中，部份受試者有增加空腹血糖之趨勢，故長期療效及安全性仍待長期觀察而定。

美國食品藥物管理局(FDA)於2004年核准duloxetine用於糖尿病週邊神經痛治療，而行政院衛生署亦於2011年8月新增duloxetine用於糖尿病週邊神經痛之適應症，是國內第一個核准此適應症之藥物(pregabalin則於2012年7月

核准)。其每日建議劑量為 60 mg，若考量患者之耐受性及腎功能異常之問題，則宜以較低劑量開始治療，但不建議使用於肌酸酐廓清率 (Ccr) 小於 30 mL/min 之末期腎臟疾病患者、肝功能異常以及青光眼患者。常見副作用包含噁心、嗜睡、頭昏、食慾降低和便秘等，偶而會發生熱潮紅及勃起障礙，可建議患者空腹使用以減少噁心感，同時應避免與單胺氧化酶抑制劑 (monoamine oxidase inhibitors)、其他血清素或正腎上腺素回收抑制劑 (selective serotonin reuptake inhibitors / serotonin norepinephrine reuptake inhibitor) 併用，以免造成血中 duloxetine 濃度上升，產生血清素症候群 (serotonin syndrome)。

臨床上對於糖尿病週邊神經痛目前尚無法根治，因此糖尿病者應積極控制血糖，以減少週邊神經痛的發生，依病患之共病症、藥品副作用及藥價考量，選擇三環抗憂鬱劑、dulox-

etine、gabapentin 或 pregabalin 之單一藥物療法，如替換上述藥品皆無法有效控制疼痛時可考慮合併不同類藥品，若仍效果不佳可額外加上鴉片類止痛劑，以達最佳療效。雖然台灣 FDA 新增 duloxetine 用於糖尿病週邊神經痛之適應症，提供患者疼痛控制之用藥新選擇，然截至目前為止健保仍未提供給付，且其用於此類患者仍有長期安全性之虞，故應謹慎使用於病人並嚴密監控患者是否出現不良反應。

參考資料

1. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. Cochrane Database Syst Rev 2009: CD007115.
2. Tanenberg RJ, Irving GA, Risser RC, et al. Duloxetine, pregabalin, and duloxetine plus gabapentin for diabetic peripheral neuropathic pain management in patients with inadequate pain response to gabapentin: an open-label, randomized, noninferiority comparison. Mayo Clin Proc 2011;86:615-26.
3. Kaur H, Hota D, Bhansali A, et al. A comparative evaluation of amitriptyline and duloxetine in painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, cross-over clinical trial. Diabetes Care 2011; 34:818-22.

藥物不良反應

Adverse Drug Reaction

Irinotecan (Campto®) 引發 Febrile Neutropenia 之相關風險因子

王怡凱

案例：A先生，88歲，因結腸癌合併肝臟轉移而入院，病患曾接受過3次 FOLFOX4 (leucovorin、5-FU及oxaliplatin) 與2次 FOLFIRI (leucovorin、5-FU及irinotecan) 化療，但病況仍持續惡化並有助膜積水 (pleural effusion)，經評估改為 irinotecan (Campto®) 合併 cetuximab (Erbitux®) 治療，給藥

7天後病人白血球值由 $3640 /\text{mm}^3$ 降至 $480 /\text{mm}^3$ ，並有發燒的現象，懷疑為 irinotecan 引起的 febrile neutropenia，在給與G-CSF及投予預防性抗生素後，第11天起病人白血球與體溫逐漸回復至正常。經Naranjo scale評估為7分，屬「可能」案例。

討論：Irinotecan 為 topoisomerase I 抑制劑，

是大腸直腸癌主力化療藥物之一，經由CYP 3A4 代謝為不活性代謝物及經由 carboxylesterase 代謝為活性代謝物SN-38，SN-38具有很強的抗癌作用與細胞毒性，可經由UDP-glucuronosyltransferase 1A (UGT1A) 代謝為 SN-38G然後排除出體外。Irinotecan 常見的副作用包括腹瀉 (83-88%)、急性膽鹼症候群 (acute cholinergic syndrome) (47%)、貧血 (60-97%) 及嗜中性白血球低下症 (neutropenia) (83%) 等。在 neutropenia 部份，約10%發生第三級以上的嚴重neutropenia，約3%發生 febrile neutropenia，febrile neutropenia 對癌症病患而言是一種危急的狀況，此時病患的免疫抵抗力低下，同時又有感染的情形，需立即給予醫療處置。

臨床研究顯示 irinotecan 所造成的嚴重 neutropenia 或 febrile neutropenia 常與 SN-38 的濃度有關，其危險因子包括年齡 (>65歲)、病人的日常體能狀態不佳 (performance status >2)、體重過重、肝腎功能不佳、併用CYP 3A4 抑制劑、UGT1A1*28 及 UGT1A1*6 基因多形性等。65歲以上及日常體能狀態不佳的病人，對化療的承受能力較一般人低；體重過重則容易高估化療劑量；肝腎功能不佳、併用CYP 3A4 抑制劑及 UGT1A1 基因多形性則會影響藥物的代謝與排除。其中 UGT1A1*28 基因多形性會降低 UGT1A 的表現，進一步減少 SN-38 的代謝，因此增加病人發生第三級以上 neutropenia 與 febrile neutropenia 的機率。近年來發現 UGT1A1*6 也會降低 UGT1A 約40%的活性，同樣也會增加病人發生第三級以上 neutropenia 與 febrile neutropenia 的機率。研究指出帶有 UGT1A1*28 基因多形性的病人約半數 (53%) 會發生嚴重的neutrope-

nia；相反的，未帶有 UGT1A1*28 基因多形性的病人則只有13%會發生嚴重的 neutropenia。白種人帶有 UGT1A1*28 基因多形性約佔10-20%，黃種人則低於5%，但黃種人帶有 UGT1A1*6 基因多形性（可能為造成Gilbert's syndrome的病因之一）卻高達 15-24%。

Irinotecan 合併 cetuximab 作為結腸癌第三線藥物治療，對 irinotecan 具抗藥性的病人仍有相當的治療效果，但由於 neutropenia 的發生與 irinotecan 使用劑量有關，發生嚴重的 neutropenia 時需調降下次 irinotecan 的給藥劑量，因此建議使用 irinotecan 治療前，宜先評估相關的危險因子，以降低治療風險。在美國2006年US FDA已核准使用 irinotecan 治療的病人，可在治療前接受UGT1A1*28 基因檢測，以利調整 irinotecan 的治療劑量，減少 irinotecan 造成 febrile neutropenia 的發生率。目前台灣僅少部分的醫院及檢驗公司可執行 UGT1A1*28 基因檢測，UGT1A1*28 與 UGT1A1*6 基因的檢測皆尚未普遍化。檢視本案例 irinotecan 相關的危險因子，推測造成 febrile neutropenia 的原因除了病人可能有 UGT1A1*28 與 UGT1A1*6 基因多形性外，高齡可能也是一個重要的因素。若能適時依需要調低 irinotecan 的給藥劑量，可以確保病人用藥安全及降低病人因 febrile neutropenia 住院衍生的醫療支出。

參考資料：

1. Kweekel D, Guchelaar HJ, Gelderblom H. Clinical and pharmacogenetic factors associated with irinotecan toxicity. *Cancer Treat Rev* 2008;34:656-69.
2. Perera MA, Innocenti F, Ratain MJ. Pharmacogenetic testing for uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 polymorphisms: are we there yet? *Pharmacotherapy* 2008;28:755-68.

用藥新警訊

Medication Watch

2013年1月藥物安全警訊

翁如潔、張豫立、周月卿

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
1.10	美國FDA建議zolpidem的睡前起始劑量一般劑型從10 mg降低至5 mg，長效劑型則從12.5 mg降低至6.25 mg，以避免隔日嗜睡的副作用，並建議廠商依此更改建議劑量。	Zolpidem為鎮靜安眠藥，藥動學研究顯示有些病人在使用先前的建議劑量後，隔日血中濃度偏高，可能導致嗜睡及無法專注等副作用。數據亦顯示女性排除zolpidem的速率較男性慢，使用長效錠也較易產生隔日藥物殘留現象。目前台灣衛生署核准之zolpidem藥品一般劑型皆為10 mg，長效劑型為6.25 mg。
1.18	因鐵劑中混雜meclizine 25 mg錠劑，Advance製藥公司發佈一批流通於美國境內鐵劑 (Ferrous Sulfate 325 mg, Rugby Natural Iron Supplement Ferrous Sulfate®) 的回收警訊，批號為12G468。	Meclizine具中樞抗乙醯膽鹼作用，可用於治療動暈症，最大劑量為每日100 mg且藥效長達24小時。若混雜於鐵劑中，不慎一日誤服meclizine三次，可能會造成藥品蓄積過量，導致無法專注、嗜睡、意識混亂、低血壓、昏迷及呼吸抑制，嚴重時會危及生命，尤其是飲酒或併服鎮靜劑、中樞神經或肝腎功能異常的病患，老人或喝母乳的嬰兒尤為高風險。經查該藥品未輸入台灣。
1.25	美國FDA及Otsuka藥廠發佈tolvaptan (Samsca® tablet 15 mg、30 mg) 可能造成不可逆、致命的肝臟損傷。使用此藥的病人若有疲倦、厭食、上腹痛、黃疸或深色尿，需進行肝功能檢查。若有此藥造成肝臟損傷的現象，需立即停用，在肝功能改善後不建議續用該藥品。	Tolvaptan為選擇性血管加壓素V2受體 (vasopressin V2 receptor) 拮抗劑，可用來治療心臟衰竭、肝硬化及抗利尿激素分泌不當症候群 (SIADH) 引起之低血鈉。在一1400位受試者的雙盲、以安慰劑為對照組之治療自體顯性遺傳之多囊性腎疾病 (Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, ADPKD) 臨床試驗中，有3位使用該藥的受試者發生ALT及總膽紅素 (total bilirubin) 顯著上升；且tolvaptan組ALT上升的比率 (4.4%) 也比對照組高 (1%)，但在停藥後肝功能逐漸改善。經查tolvaptan錠劑為台灣衛生署核准之新藥，但本院尚未進用。
1.28	因溶液中有孢子狀懸浮物，懷疑有黴菌污染，Hospira藥廠發佈一則流通於美國境內的乳酸林格氏液 (Lactated Ringers) 及5%葡萄糖注射液的回收警訊，貨號為NDC 0409-7929-09，批號為05-019-JT。	將污染的溶液輸注體內，可能造成血管栓塞、靜脈炎 (phlebitis)、菌血症、敗血症、敗血性休克或感染性心內膜炎 (endocarditis) 等，嚴重可能致死。經查該批注射液未輸入台灣。