



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：張德明 出版：臺北榮民總醫院藥學部 中華民國 82 年 3 月創刊

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

108年9月
第29卷第9期

主編：張豫立 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?moid=4117&fid=3421>
編輯：周月卿、何沁沁、王斯郁、周千滢、李婉詩、朱佩欣

版權所有
翻印必究

藥品新知

Drug Update

Lurasidone用於思覺失調症 與第一型雙極性疾患之鬱症

李珮甄

根據世界衛生組織針對全球疾病負擔的研究數據，思覺失調症及雙極性疾患同屬導致失能的前二十名疾病，對病人本身、家庭社會及國家可能產生衝擊。而抗精神病藥品同時可用於治療思覺失調症與雙極性疾患，1953年上市的chlorpromazine及1980年代上市的clozapine分別為第一代 (first generation antipsychotics, FGA，或稱典型抗精神病藥品) 與第二代抗精神病藥品 (second generation antipsychotics, SGA，或稱非典型抗精神病藥品) 之先驅，第二代抗精神病藥品改良了第一代抗精神病藥品極易產生錐體外症候群的副作用，因此近幾年逐漸被醫療界廣泛使用，但臨床上卻發現使用第二代抗精神病藥品的病人會有心血管方面的併發症，且此類藥品藥價較貴，臨床上是否具有經濟效益仍待進一步研究分析。近年來科學家陸續研發asenapine、iloperidone、lurasidone及paliperidone等新藥，希望可同時改善此類病人正向、負向與認知功能等症狀，並避免體重增加、錐體外症候群、泌乳激素增加、QTc延長及嗜睡等副作用。

Lurasidone (Latuda®) 40 mg/tab屬benzisothiazole類衍生物，為第二代抗精神病藥品，此藥最早由美國於2010年核准用於成人思覺失調症，其後加拿大、歐盟等國陸續核准，而美國於2013年將此藥的適應症延伸至第一型雙極性疾患之鬱症發作 (bipolar depression)，2017、2018年更將核准年齡層下修到可用於13-17歲

的思覺失調症及10-17歲的鬱症發作患者。與多數非典型抗精神病藥品相似的是lurasidone為D₂、5-HT_{2A}之full antagonist (*K_i* 分別為1 nM、0.5 nM)，由此藥品於人體的藥物效用學資料推論，lurasidone與認知功能及抗憂鬱作用相關的5-HT₇受體有高度親合力 (*K_i*=0.5 nM)，對5-HT_{1A}受體有部份致效力 (*K_i*=6.4 nM)，有益於重鬱症及思覺失調症的治療，特別的是，lurasidone較無過度鎮靜、增加食慾、體重增加及代謝症候群等抗組織胺副作用，也較無口乾舌燥、視力模糊及影響病人認知能力等抗膽鹼副作用。

Lurasidone短期用於思覺失調症之正向、負向症狀與鬱症發作的療效已有數個臨床試驗證實，值得注意的是Harvey等人在2008-2010年間進行的跨國多中心雙盲性研究，此研究為期6週並追蹤一年，目的在比較lurasidone與quetiapine XR對於病人認知表現 (以CogState computerized cognitive battery評估) 與功能性 (以UPSA-B評估) 的影響，試驗一開始共納入482位急性住院的思覺失調症患者，並分成四組：lurasidone 80 mg/day (125人)、lurasidone 160 mg/day (121人)、quetiapine XR 600 mg/day (116人)、安慰組 (120人)，六週後共292人進入延長觀察期，並分為四組lurasidone 80 mg/day轉40-160 mg/day (72人)、lurasidone 160 mg/day轉40-160 mg/day (79人)、quetiapine XR 600 mg/day轉200-800 mg/day (85人)、安慰組轉lurasidone 40-160 mg/day (56

人)。六週後完整追蹤的研究對象 (267人)中，lurasidone 160 mg/day組於認知表現的改善優於quetiapine XR ($p=0.038$) 及安慰組 ($p=0.018$)，而所有實驗組於功能性的改善皆優於安慰組。延長觀察試驗中，lurasidone 40-160 mg/day於認知表現及功能性的改善優於quetiapine XR 200-800 mg/day及安慰組。

2013年Leucht等人收集1955年10月起至2012年9月共212個雙盲性隨機分派試驗，納入43,049位思覺失調症及相關疾病的患者，分析15個口服抗精神病藥品的療效、停藥風險及主要的副作用比較，並進行排序。此多重治療統合分析 (multiple-treatment meta-analysis) 透過貝氏理論架構 (bayesian framework) 提供各藥品間直接與間接的比較，並可呈現lurasidone的特性，排序越前面表示藥品發生此副作用越低。結果顯示各藥品之療效及副作用互有差異，與安慰組相較，lurasidone的療效在15個藥品中排名第14位 (standardised mean difference, SMD 0.33, 95% credible intervals 0.21-0.45)，體重增加及嗜睡的副作用在15個抗精神病藥品中分別中排名第3及第6位 (SMD 0.1、2.45, 95% credible intervals -0.02-0.21、1.31-4.24)，至於錐體外症候群及泌乳激素增加的副作用排名第8及第12位 (SMD 0.34、2.46, 95% credible intervals 0.11-0.57、1.55-3.72)。

目前臺灣健保署核准lurasidone的適應症已包含思覺失調症與第一型雙極性疾患之鬱症發作，用於成人及青少年 (13-17歲) 思覺失調症

時，起始劑量為40 mg/day，可視療效及病人耐受度調整劑量，每日最大劑量為160 mg；用於鬱症發作時，可單用或與lithium或valproate等情緒穩定劑併用，劑量範圍為20-120 mg/day。此藥品禁止與強效CYP 3A4誘發劑 (如rifampin, avasimibe, St John's wort, phenytoin, carbamazepine) 或強效CYP 3A4抑制劑 (如ketoconazole, clarithromycin、ritonavir、voriconazole) 併用，若與中效CYP 3A4抑制劑 (如diltiazem、atazanavir、erythromycin、fluconazole、verapamil)，每日最大劑量不超過80 mg。若用在中重度腎功能不良 ($Ccr<50$ ml/min) 或中度肝功能不全者 (Child-Pugh B)，起始劑量為20 mg，每日不超過80 mg，重度肝功能不全者 (Child-Pugh C) 最大劑量為40 mg。此藥品須與食物併服 (至少350大卡)，以確保藥品血中濃度，並需注意是否有中樞神經、內分泌及心血管系統之副作用發生。

Lurasidone為新機轉第二代抗精神病藥品，除可治療思覺失調症之正向、負向症狀與鬱症發作，預期亦可改善病人認知及功能性，未來可期待更多大型長期的觀察性研究證實其療效。

參考資料：

1. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382:951-62.
2. Harvey PD, Siu CO, Hsu J, et al. Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: a short-term placebo- and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;2:1373-82.

藥品諮詢

Question & Answer

Timolol可用於化膿性肉芽腫及甲溝炎

胡晉嘉

問：為什麼醫師開Timolol眼藥水治療標靶藥品引起的化膿性肉芽腫及甲溝炎？

答：表皮生長因子受器 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 抑制劑和血管內皮生長因子

受器 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 抑制劑等標靶藥品常用於控制癌症病人腫瘤，但這類藥品易引發甲溝炎，嚴重時甚至會形成肉芽腫組織，其帶來的疼痛常影響病

人的生活品質。現今治療方式除了塗抹抗生素或類固醇藥膏外，還會搭配三氯醋酸 (trichloroacetic acid) 進行化學燒灼，但仍有病人療效不佳而導致須降低標靶藥品的劑量或停藥，嚴重影響癌症治療。根據近年來的研究，發現外用的 timolol 也有不錯的效果，可作為新的治療方式。

標靶藥品雖能透過抑制表皮生長因子的訊息傳遞來抑制癌細胞生長，但也會影響皮膚、腸胃道及口腔黏膜的修復功能，造成組織結構變質。以最常見的皮膚炎來說，由於標靶藥品會使角質細胞出現分化及代謝異常，造成角質堆積，同時也會抑制正常細胞的生長造成凋亡，並分泌激素吸引發炎細胞聚集，最終導致病人出現毛囊炎、肉芽腫及甲溝炎等副作用。化膿性肉芽腫 (pyogenic granuloma, PG) 是一種後天的良性血管增生疾病，好發在嘴唇、口腔、頭頸部及上肢，通常患者會在數天至數週內從皮膚表面長出柔軟、無柄 (sessile)、有蒂 (pedunculated)、呈現鮮紅或紫色類似丘疹的小腫塊，病灶容易流血形成潰瘍狀傷口，直徑從數公厘到兩三公分不等；常見於孩童及20-40歲的年輕人，其中42%的人會在5歲前發生，推測可能和創傷後傷口癒合異常、全身性發炎疾病、懷孕期間賀爾蒙變化及使用某些藥品如 systemic steroids、protease inhibitors、retinoids、EGFR inhibitors 有關。化膿性肉芽腫的治療以手術切除為主，其他則包括液態氮、雷射、silver nitrate、topical imiquimod、topical 1.5% phenol solution 等，其中 phenol solution 對指甲周圍的肉芽腫效果不錯。甲溝炎 (paronychia) 則是在指/趾甲兩側及後背處的皮膚發炎疾病，發生比例女性多於男性，各個年齡都可能發生，原因與指甲常泡水、糖尿病及藥品副作用如愛滋病的抗病毒藥有關。

Timolol 為非選擇性乙型腎上腺素接受體阻斷劑 (non-selective β -adrenergic receptor blocker)，除了口服劑型外也有眼藥水供外用，能減少眼房液的生成並促進眼房液排除，可用來治療眼壓過高 (ocular hypertension) 或隅角開放性青光眼 (open-angle glaucoma)。常見副作用為眼睛刺痛及燒灼感，因本藥品會同時阻斷第1

型及第2型乙型腎上腺素接受體，故竇性心搏過緩、失代償性心衰竭、心因性休克、氣喘及嚴重慢性阻塞性肺病的病人均禁止使用。Timolol 外用劑型在皮膚科的應用，最早在2010年的案例報告是用於治療眼皮毛細血管瘤，另於2011年的世代研究發現，timolol 可以治療新生兒的血管瘤。2016年歐洲皮膚病暨性病學會發表一篇關於 beta-adrenergic receptor blocker 治療化膿性肉芽腫的研究，收錄10名因使用 trastuzumab、capecitabine、lapatinib 和 erlotinib 等化療或標靶藥品而引起化膿性肉芽腫的病患，以1%的 propranolol 乳劑塗抹在指/趾甲周圍，療程45天，有2名因病況惡化提早在第30天終止治療。研究結果發現 propranolol 對手指甲的肉芽腫療效良好，病人均可達到100%復原，但對於腳趾甲的肉芽腫則沒有治療效果，推測可能與手指和腳趾的組織標記 (tissue marker) 和皮膚表面 pH 值不同有關，或因藥品在腳趾的穿透力不足，可能需要更適當的基劑 (vehicle) 或更高濃度。2018年美國醫學會皮膚科雜誌發表一項最新研究，同樣收錄10名因使用表皮生長因子受器抑制劑或 capecitabine 而引起的手指甲或腳趾甲化膿性肉芽腫或甲溝炎病患，平均年齡66.4歲，用藥分別為4名使用 panitumumab、4名 cetuximab、1名 erlotinib 及1名 capecitabine，使用0.5% timolol 眼用凝膠一天塗抹患部2次，持續用藥1個月發現有9名達到完全緩解 (病灶消失且不再疼痛及流血)，1名達到部分緩解 (病灶、疼痛及流血至少改善1項)，且在治療結束後持續追蹤8個月，無出現不良反應。參考上述結果，timolol 眼用凝膠對化膿性肉芽腫及甲溝炎的治療效果比 propranolol 乳劑更佳，不論是手指甲或腳趾甲都有效果，推測可能是 timolol 活性較強，或凝膠劑型對表皮組織的穿透力比乳劑強。

隨著癌症治療的發展，標靶藥品在臨床上使用也日趨頻繁，約有10-30%在療程中會發生化膿性肉芽腫或甲溝炎，且發生機率和劑量有關。雖然目前的研究初步證實0.5% timolol 眼用凝膠的療效，但仍需更大型的隨機臨床試驗證實合適的劑量與療程。

參考資料：

1. Malik M, Murphy R. A pyogenic granuloma treated with topical timolol. Br J Dermatol 2014;171:1537-8.
2. Piraccini B.M., Alessandrini A, Dika E, et al. Topical propranolol 1% cream for pyogenic granulomas of the nail: open-label study in 10 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016;30:901-2.
3. Cubiro X, Planas-Ciudad S, Puig L, et al. Topical timolol for paronychia and pseudopyogenic granuloma in patients treated with epidermal growth factor receptor inhibitors and capecitabine. JAMA Dermatol 2018;154:99-100.

用藥新警訊

Medication Watch

2019年8月藥物安全警訊

許櫻寶、周千澧、張豫立

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
8/13	美國FDA更新含entacapone之巴金森氏症用藥(Comtan [®] 、Stalevo [®])未增加罹患前列腺癌的風險。	Entacapone合併levodopa/carbidopa能有效治療帕金森氏症症狀，例如肌肉僵硬、顫抖、痙攣、動作遲緩及運動不能等，比單用entacapone或levodopa/carbidopa合併用藥，能更有效降低藥效終期運動功能波動現象，達到穩定治療效果。美國FDA繼2010年3月依據STRIDE-PD試驗結果發佈警告Stalevo [®] (entacapone/carbidopa/levodopa) 可能增加罹患前列腺癌的風險，回顧相關資料後更新entacapone未增加罹患前列腺癌的風險。美國FDA提醒醫療人員，應遵循癌症篩檢建議，並建議病人應遵醫囑服藥，如有疑問應洽詢醫師，切勿未經醫師指示擅自停藥。本院現有品項為Comtan [®] FC tab 200 mg。
8/28	美國FDA發布警訊，末期肝疾病患者服用C型肝炎治療用藥Mavyret [®] 、Zepatier [®] 及Vosevi [®] 可能會發生罕見的嚴重肝損傷。	Mavyret [®] 、Zepatier [®] 及Vosevi [®] 核准適應症為治療慢性C型肝炎，藉由抑制病毒複製以降低C型肝炎病毒量，繼而清除患者體內的病毒量或治癒疾病，廣泛地安全且有效的用於肝功能正常或輕度肝功能不全(Child-Pugh A)患者。C型肝炎為傳染性疾病，倘若未治療可能進展至肝硬化、肝癌，甚至致命。Mavyret [®] 、Zepatier [®] 及Vosevi [®] 含有C型肝炎病毒蛋白酶抑制劑，且禁用於中度或重度肝功能不全(Child-Pugh B或C)患者。美國FDA回顧不良事件通報資料庫(FAERS)及醫學文獻，發現共有63件服用Mavyret [®] 、Zepatier [®] 及Vosevi [®] 發生肝功能惡化的案例，雖然大部分案例停藥後症狀緩解或改善肝功能異常情形，但其中肝衰竭及致死的案件，多為中、重度肝功能不全或嚴重肝臟疾病的患者，不應使用此類藥物。FDA提醒醫療人員，應依仿單核准適應症處方Mavyret [®] (glecaprevir/pibrentasvir)、Zepatier [®] (elbasvir/grazoprevir) 及Vosevi [®] (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir)，服用前應評估肝臟疾病的嚴重程度並定期監測肝功能惡化造成肝指數上升、黃疸、腹水、肝性腦病變、食道靜脈曲張出血等症狀，尤其是過去有肝臟疾病或高風險者，如肝癌、酗酒者，倘若發生肝功能代償不全，應立即停藥。Mavyret [®] 及Zepatier [®] 不應處方於曾有肝功能代償不全的患者；Vosevi [®] 適用於對其它C型肝炎治療無效的患者，若需用於曾有肝功能代償不全的患者，應謹慎評估。FDA提醒病人，服藥期間若出現疲倦、虛弱、食慾不振、噁心嘔吐、眼白或皮膚泛黃、淺色大便等症狀，應立即盡速就醫。如有肝臟疾病或是高風險者，應主動告知醫師，若無醫師指示，切勿擅自停藥，以免病情惡化。本院現有品項為Zepatier [®] FC tab 50 mg/100 mg。