



# 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10月  
第 29 卷 第 10 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、周千瀟、李婉詩、朱佩欣

版權所有  
翻印必究

## 藥品新知

### Drug Update

# Mepolizumab用於嚴重氣喘 附加維持治療

李蕎安

氣喘 (asthma) 是一種呼吸道慢性發炎導致容易反覆發作的疾病，在臺灣成人的盛行率大約是11.9%。致病原因不明，目前認為肥大細胞、嗜酸性白血球和各種細胞素在氣喘的慢性發炎中扮演重要角色。某些因子可能誘發或加重症狀，包含病毒感染、環境過敏原、吸菸及某些藥物 (如： $\beta$ -blockers、aspirin、NSAIDs)。患者可能出現喘鳴、呼吸困難、胸悶、咳嗽等症狀。根據全球氣喘創議組織 (Global Initiative for Asthma, GINA) 指引，若病人須使用指引中第五階治療，例如：吸入型類固醇 (inhaled corticosteroids, ICS) 合併長效吸入型  $\beta$ 2 致效劑 (long-acting  $\beta$ -agonists, LABAs) 作為症狀控制及預防急性發作，即屬嚴重型氣喘，約佔所有氣喘的5-10%。這些患者若無法以藥物有效控制，長期發炎的呼吸道將使肺功能異常，造成氣道壁腫脹與變形、慢性黏液栓塞等，不但嚴重影響病人生活品質，急性發作時更可能致命。

氣喘的治療目標是控制症狀並降低惡化與病變的風險，治療藥物分為控制型及緩解型。控制型藥物包含：吸入型類固醇 (ICS)、長效吸入型  $\beta$ 2 致效劑 (LABAs)、白三烯素受體拮抗劑

(leukotriene receptor antagonist)、色酮類 (chromones)、長效抗膽鹼藥物 (tiotropium)、抗IgE類藥物 (omalizumab)、全身性類固醇 (口服、肌肉或靜脈注射)。緩解型藥物包含：短效吸入型  $\beta$ 2 致效劑 (short-acting  $\beta$ -agonists, SABAs)、短效抗膽鹼藥物 (ipratropium)。根據2019年GINA指引，藥物使用原則採「階梯式治療」，第一階治療不論是控制型或緩解型藥物皆建議於需要時使用吸入類固醇搭配快速作用的長效支氣管擴張劑 (ICS-formoterol) 的組合開始。隨嚴重程度提高或控制不佳，逐漸調升控制型藥物的劑量或合併其他藥物 (如：LABAs、口服類固醇等)。

嗜酸性白血球在氣喘病理變化扮演重要角色，釋放多種發炎介質及生長因子，導致氣道過度敏感 (airway hyperresponsiveness, AHR)、黏液過度分泌或促使氣道重塑 (remodeling)。介白素-5 (interleukin-5, IL-5) 會調節嗜酸性白血球的生長、分化、存活與遷移，而 mepolizumab 即為專一結合IL-5的人類單株抗體，能抑制IL-5與嗜酸性白血球表面受體的結合，進而降低血液、組織中的嗜酸性白血球的量，減緩發炎症狀以



改善氣喘。

由Ortega等人於2014年發表為期32週的雙盲、雙模擬 (double-dummy)、隨機的安慰劑對照試驗，受試者為過去一年內雖定期使用高劑量吸入性皮質類固醇加上額外之控制藥物且併用或未併用口服皮質類固醇的情況下，仍有2次(含)以上氣喘惡化的氣喘患者。試驗期間受試者分別接受每4週一次的mepolizumab 75 mg IV (n=191)、mepolizumab 100 mg SC (n=194) 或安慰劑 (n=191) 治療，於第32週進行評估。主要評估指標為發生惡化的次數，試驗結果顯示：接受mepolizumab 100 mg SC與mepolizumab 75 mg IV治療的氣喘惡化發生率較安慰劑組分別減少53% (95% CI: 36-65,  $p<0.001$ ) 與47% (95% CI: 28-60,  $p<0.001$ )。於第32週比較患者第一秒用力呼氣量 (forced expiratory volume in one second, FEV1) 與基礎值的平均增加量，接受mepolizumab 100 mg SC與mepolizumab 75 mg IV的組別平均增加98 ml ( $p=0.03$ ) 與100 ml ( $p=0.02$ )。使用mepolizumab的不良反應發生種類及比例則與安慰劑相當。

如前所述，因治療嚴重氣喘的療效顯著，2015年11月美國FDA核准全新機轉氣喘藥品 mepolizumab (Nucala<sup>®</sup>，舒肺樂) 上市，用於12歲(含)以上嚴重氣喘和嗜酸性白血球表現型的附加維持治療；隨之於2017年12月核准使用於嗜酸性肉芽腫與多發性血管炎 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA) 的成年患者。臺灣衛生福利部則於2016年6月核准治療嗜酸性白血球表現型的嚴重氣喘，且已使用高劑量吸入性皮質類固醇及另一種控制型藥品 (如長效 $\beta_2$ 致效劑) 仍控制不良成人患者之附加維持治療，並於2018年11月獲健保給付。健保給付規定限用於經胸腔內科或過敏免疫專科醫師診斷之嗜伊紅性白血球的嚴重氣喘且控制不良 (severe refractory eosinophilic asthma) 之18歲以上成人病患，且需符合下列條件：

1. 病患同意遵循的標準療法符合：過去12個月有4次(含)以上因急性惡化而需使用全身性類固醇，且至少一次因為氣喘惡化需急診或住院；及過去6個月持續口服prednisolone至少每天5 mg 或等價

當量 (equivalent)。

2. 投藥前12個月內的血中嗜伊紅性白血球  $\geq 300$  cells/mcL。

經事前審查首次核准後，每4週使用不得超過1次。並於使用32週後進行評估，與未使用前比較，若「惡化」情形減少，方可繼續使用。備註：「惡化」為必須使用口服/全身性類固醇治療、或住院治療、或送急診治療的氣喘惡化現象。

Mepolizumab (Nucala<sup>®</sup>，舒肺樂) 建議劑量為每4週一次100 mg，皮下注射於上臂、大腿或腹部，使用前應以1.2 ml的無菌注射用水泡製成濃度為100 mg/ml的溶液，注射吸收後的平均半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 為16至22天。目前尚未有肝腎功能不全患者之研究，於懷孕婦女的安全性亦尚未確立。常見副作用包括頭痛、注射部位反應、背痛、疲倦、流行性感冒、尿道感染、上腹痛、搔癢、濕疹、肌肉痙攣等。根據仿單，mepolizumab不可用於其它嗜酸性白血球病、急性支氣管痙攣或重積氣喘 (status asthmaticus) 及急性氣喘惡化。由於蠕蟲感染引發的免疫反應可能與造成嗜酸性白血球增加有關，若已患有蠕蟲感染症，於開始使用mepolizumab前應先治療其感染症。若於接受mepolizumab治療期間發生感染，並對抗蠕蟲治療無法產生反應，應先停止使用直到感染消退。曾在試驗中發現使用mepolizumab治療後發生帶狀皰疹的不良反應，因此建議在使用mepolizumab之前，若醫療條件適合，應考慮接種水痘疫苗。

控制不佳的嚴重氣喘可能發生急性惡化與病變甚至危及生命，患者的生活品質亦將受影響。針對嗜酸性白血球表現型氣喘患者，現有治療若無法有效控制，以全新機轉生物製劑mepolizumab作為附加維持治療，在試驗中表現顯著療效，提供多一種用藥選擇。

#### 參考資料：

1. Ortega HG1, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198-207.
2. Bel EH1, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371:1189-97

## 藥品評估

## Drug Evaluation

# Pethidine 不建議用於急慢性疼痛之治療

盧孟穗

配西汀 (pethidine, 俗稱Demerol) 為一種合成phenylpiperidine類化合物, 屬類鴉片止痛劑 (opioid analgesics), 具高度成癮性, 在臺灣列為第二級管制藥品。其為選擇性  $\mu$  受體致效劑, 具鎮痛及鎮靜效果, 相較於其他類鴉片藥品較無呼吸抑制作用, 過去臨床上常用於術後止痛。Pethidine進入人體後會在肝臟經由水解 (hydrolysis) 及去甲基化 (N-demethylation) 代謝為meperidinic acid及活性代謝物norpethidine (normeperidine), 再經由尿液排除。針劑pethidine作用迅速, 靜脈注射後約5分鐘即可產生效果, 但藥效僅能持續2-3小時; 然而其活性代謝物norpethidine止痛效果雖只有pethidine一半, 中樞神經副作用卻為原藥品之2-3倍, 且其排除半衰期長達15-30小時, 尤其在腎功能不佳的病人有蓄積風險, 長期使用可能誘發肌肉痙攣 (myoclonus)、焦慮、發抖或癲癇。

根據臺灣衛生福利部食品藥物管理署106年最新修訂公告之「配西汀 (Pethidine) 使用指引」中指出, 國外許多研究已證實本藥在急性止痛效果未優於其他類鴉片藥品, 加上其獨特的中樞神經副作用及易成癮性 (addiction), 國內外指引皆已不建議將其作為第一線止痛用藥。目前核可之適應症僅有 (1) 麻醉手術後的顫抖 (shivering)、(2) 治療因藥品或輸血所引起的冷顫 (rigors)、(3) 肝腎功能正常之病人欲治療中重度疼痛且對於除pethidine外的其它類鴉片藥品皆有禁忌症者。此外, 因其使用後會產生欣快感 (euphoric effects) 之特性, 長期使用易造成病人心理依賴性及成癮性, 此藥品24小時內靜脈或肌肉注射總劑量勿超過600毫克, 使用期間不應超過48小時。併用pethidine和單胺氧化酶抑制劑 (monoamine oxidase inhibitors, MAOIs) 可能會造成高血壓危象 (hypertensive crisis)、體溫過高 (hyperpyrexia) 和心血管系統失能 (cardiovascular

system collapse), 嚴重者甚至導致死亡, 因此正在服用或是過去14天內曾服用任何MAOIs之病人, 皆不可使用本藥品。

過去常有醫師開立pethidine作為術後止痛, 不過根據統計在術後肌肉注射pethidine 100 mg僅有約30% 病人可達到一半程度的疼痛緩解; 近期更有許多研究證實pethidine用在術後病人自控式止痛 (patient controlled analgesia, PCA) 效果未優於morphine或fentanyl, 卻有較高成癮風險; 另在一般急性疼痛控制方面, Solhi等人於2016年發表之單中心、隨機分配試驗, 共納入122名已對鴉片類藥品具依賴性 (opioid-dependent) 因疼痛進急診就醫之病人, 隨機接受靜脈滴注morphine ( $\leq 0.15$  mg/kg) 或pethidine ( $\leq 1.5$  mg/kg) 治療其急性疼痛, 並分別於給藥後15、30、60分鐘使用疼痛視覺類比量表 (visual analogue scale, VAS) 評估疼痛緩解情況, 臨床鴉片戒斷評分量表 (clinical opiate withdrawal scale, COWS) 評估戒斷症狀。結果顯示, 使用morphine組較pethidine組有顯著較佳的疼痛緩解效果 (VAS:  $4.11 \pm 1.90$  vs.  $5.85 \pm 2.08$ ,  $p < 0.001$ ); 在戒斷症狀方面, 使用pethidine組比使用morphine組顯著較容易產生戒斷症狀 (COWS:  $4.80 \pm 2.18$  vs.  $1.98 \pm 0.82$ ,  $p < 0.001$ ), 因此針對已有藥癮之病人, morphine比pethidine有較佳的急性疼痛緩解效果, 且病患發生之戒斷症狀亦較輕微。因此在世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 公佈之疼痛控制治療指引及歐洲腫瘤內科學會 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 癌症疼痛治療指引中皆已不建議將pethidine用於第一線急慢性止痛治療, 尤其在慢性非癌症疼痛控制方面已較不具臨床角色。

Jayaraj等人在2019年發表之前瞻性、隨機雙盲、安慰劑對照試驗, 納入350名剖腹產病人, 隨機分配給予低/高劑量pethidine、低/高劑量fen-

tanyl、低/高劑量tramadol或生理食鹽水(安慰劑)共7個組別，每5分鐘評估心跳、血壓、體溫、血氧飽和度、呼吸速率、顫抖程度(0-3分)、Ramsey sedation scale鎮靜程度(1-6分)及副作用等數值。結果顯示，350名婦女中有30%發生顫抖，用藥組發生率顯著低於安慰劑組(24% vs. 68%,  $p < 0.001$ )，在每一個用藥組當中劑量高低對於顫抖發生率則沒有顯著差異；在三個低劑量用藥組當中，預防術後顫抖的效果以tramadol組(0.5 mg/kg)最佳且鎮靜程度最低，其次為pethidine組(0.5 mg/kg)，而fentanyl組(0.5 mcg/kg)在三組中相比其預防效果是最差的。本篇結論為靜脈注射給予pethidine、fentanyl或tramadol皆可有效降低術後顫抖發生率，其中又以低劑量給予tramadol預防效果最佳。

綜上所述可以發現pethidine在急慢性止痛方面已較無臨床角色，不宜在第一線選用此藥品作為疼痛控制，且其活性代謝物引起中樞神經性副作用及高成癮性亦為臨床使用上之疑慮，國外已發生許多pethidine不當處方導致病人濫用或成癮之案例，希望藉由本文提醒醫師遵循pethidine使用指引，謹慎適切開立本藥品以維護病人用藥安全。

#### 參考資料：

1. Solhi H, Sanaei-Zadeh H, Solhi S, et al. Meperidine (pethidine) versus morphine in acute pain management of opioid-dependent patients. *Open Access Emerg Med.* 2016;8:57-9.
2. Fallon M, Giusti R, Aielli F, et al. Management of Cancer Pain in Adult Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018;29:iv166-91.

### 用藥新警訊

### Medication Watch

## 2019年9月藥物安全警訊

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

許櫻寶、周千濤、張豫立

日期	摘要	說明
9/13	美國FDA發布警訊，用於晚期乳癌治療用藥Ibrance <sup>®</sup> 、Kisqali <sup>®</sup> 及Verzenio <sup>®</sup> 具有發生罕見但嚴重的肺部發炎風險，已於CDK 4/6抑制劑類藥品的仿單中新增相關	Ibrance <sup>®</sup> (palbociclib)、Kisqali <sup>®</sup> (ribociclib) 及Verzenio <sup>®</sup> (abemaciclib) 為細胞週期蛋白依賴激酶4和6 (cyclin-dependent kinase 4/6, CDK 4/6) 的抑制劑，作用於CDK 4和CDK 6，藉由抑制視網膜母細胞瘤蛋白 (retinoblastoma protein, Rb) 的磷酸化，阻斷細胞週期從G1期進入S期，進而減少腫瘤細胞的增生，臨床上與荷爾蒙治療併用以治療荷爾蒙受體 (HR) 陽性、第二型人類表皮生長因子受體 (HER2) 陰性之局部晚期或轉移性乳癌，能有效延長腫瘤生長抑制及病患存活時間 (progression-free survival)。美國FDA回顧臨床試驗和上市後安全性資料庫，發現疑似因使用CDK 4/6抑制劑類藥品後發生間質性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 和非感染性肺炎 (pneumonitis)，1-3%的病人發生間質性肺病或非感染性肺炎，其中小於1%病人最終導致死亡，分析個案發現有些病人具有至少1個風險因子，但亦有部份個案不具有肺部疾病的風險因子，因此不良反應之相關成因或危險因子仍不明確。FDA提醒，應定期監測病人是否出現間質性肺病或非感染性肺炎相關的肺部癥候或症狀，包含缺氧、咳嗽、呼吸困難，或病人的放射學檢查出現肺部間質性浸潤現象且已排除感染、腫瘤或其他因素所導致。若病人出現新發生或惡化的呼吸系統症狀，包括呼吸困難或呼吸不適、於休息狀態或低活動量時呼吸短促等，或懷疑發生非感染性肺炎，應立即盡速就醫並中斷治療；若患有嚴重間質性肺病或非感染性肺炎的病人則應永久停用。但FDA也提醒病人，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Ibrance <sup>®</sup> cap 125 mg及Kisqali <sup>®</sup> FC tab 200 mg。