



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

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

112年6月
第33卷第6期

主編：張豫立 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?moid=4117&fid=3421>
編輯：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

Tecovirimat (TPOXX[®]) 用於猴痘

林子瑄

猴痘 (monkeypox) 是一種病毒性人畜共通傳染病，1970年剛果民主共和國發生第一例人類病例，此後中非和西非熱帶雨林地區偶有個案報告或散發性流行，但很少在非洲以外的地區發生。2017-2019年奈及利亞猴痘疫情爆發之後，英國、新加坡陸續有個案報告，2022年5月中起英國及世界各地陸續發生廣泛社區傳播，包括歐洲、非洲、北美洲、南美洲、亞洲、澳洲等，促使世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 於2022年7月23日正式宣布猴痘為國際關注公共衛生緊急事件 (public health emergency of international concern, PHEIC)。至2023年3月7日止，全球累計已有至少109個國家逾 8.6 萬例確定病例，其中96.4%為男性；臺灣累計確診3例本土及5例境外移入病例 (感染國家為德國1例、美國3例、1例奧地利)。目前猴痘屬於臺灣第二類法定傳染病，如發現疑似個案符合通報定義，務必於24小時內通報衛生主管機關，衛生單位將針對疑似病例進行隔離治療、疫情調查及接觸者健康監測等防治措施。

此疾病與天花病毒同屬正痘病毒屬 (Orthopoxvirus) 的猴痘病毒引起，傳染方式包括人畜共通傳染及人傳人 (接觸感染者呼吸道分泌物、損傷的皮膚黏膜或被汙染物品)，症狀與天花相似但病情較輕微。感染後潛伏期約為5-21天，一般常見症狀包括發燒、畏寒、頭痛、肌肉痛、淋巴腺腫大、極度倦怠等，約持續14-21天。皮膚病灶通常在發燒1-3天後出現，自臉部蔓延至身體其他部位，較常見於四肢；發疹期間傳染力最強。皮膚病灶通常會經歷五個階段：斑疹 (macules)、丘疹 (papules)、水泡 (vesicles)、膿疱 (pustules)、結痂 (crust) 脫落。大多數病例可於數週內康復，整體致死率低於10%，兒童及免疫

力功能低下者發展至重症的風險較高，併發症包括繼發性感染、肺炎、敗血症等。今年猴痘疫情的病毒株為第二分支 (II) 病毒，病人症狀表現較不典型，皮疹最早通常出現於生殖器或會陰部、不一定會擴散至身體其他部位、發燒等前驅症狀較不明顯，就醫時可能容易與其他性傳染病混淆。

大多數猴痘病例為自限性 (self-limiting)，治療方式以輸液補充、維持營養等支持性療法為主，需收治於具獨立衛浴之單人病室，隔離治療至全身皮膚病灶結痂完全脫落為止。臨床若遇重症及免疫功能低下確診個案，臨床表現包括出血性疾病、融合型皮膚病灶、敗血症、腦炎等，經醫師評估充分告知病人並獲得同意後，可檢附病人 (或代理人) 用藥同意書及疾管署申請表，申請猴痘治療藥品 TPOXX[®] (tecovirimat 200 mg/cap)。Tecovirimat 經美國 FDA 核准用於治療天花 (smallpox)、美國 CDC 專案核可用於猴痘重症或有重症危險因子之高風險病人；歐洲 EMA 核准使用於治療正痘病毒屬如天花、猴痘及牛痘。作用機轉是透過抑制正痘病毒屬 (orthopoxvirus) VP37 蛋白活性及阻斷其與細胞 Rab9 GTPase、TIP47 的作用，抑制病毒繁殖並減緩感染傳播。動物試驗顯示，tecovirimat 可提高致死性猴痘病例的存活率，但尚無正式人體臨床試驗結果。使用前需注意此藥尚未經臺灣衛生福利部核准上市，不適用藥害救濟法，需確認病人知情同意並加強監測及通報藥品相關不良反應。

依仿單適應症，TPOXX[®] 可用於成人及體重 13 公斤以上孩童之猴痘確診病例，劑量依體重不同 (表)，療程皆為 14 天。由於本藥於飯後服用可增加藥物濃度曲線下面積達 39%，因此仿單

建議於吃完中至高脂肪正餐後30分鐘內服藥。肝腎功能不佳者不需調整劑量。對於兒童或無法吞嚥膠囊者，可以打開膠囊將所有內容物與30 mL 液體或軟質食物混合，於混合後30分鐘內服用完畢。懷孕或哺乳婦女相關人體試驗資訊較少，亦缺乏對人類生殖力影響的相關研究，因此不確定懷孕哺乳婦女是否可以使用此藥。動物試驗結果顯示此藥沒有顯著的胚胎或胎兒毒性，乳汁-血漿藥物濃度比例約為0.8。此藥常見副作用包括頭痛 (12%)、噁心 (5%)、腹痛

表、TPOXX[®] (tecovirimat 200 mg/cap) 體重與劑量對照表

體重範圍	劑量
13- 24 kg	200 mg 每日二次
24- 40 kg	400 mg每日二次
40- 119 kg	600 mg每日二次
≥ 120 kg	600 mg每日三次

藥品評估

Drug Evaluation

GLP-1受體致效劑可能增加膽道疾病風險

王怡晴

GLP-1是腸泌素 (incretin) 的一種，由迴腸及升結腸的L細胞所分泌，食物會刺激GLP-1分泌，接著依血中葡萄糖濃度的上升程度，刺激胰島素分泌、增加胰島素合成、抑制昇糖素的分泌，以調節降低血中葡萄糖濃度。另外，GLP-1也會抑制胃腸道上端的分泌作用及運動性尤其是胃的排空，促使下視丘產生飽足感進而抑制食慾。因此昇糖素類似肽受體致效劑 (glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1 RAs) 臨床上用於控制血糖、降低心血管風險，以及肥胖病人之體重控制。在多項臨床試驗中發現GLP-1 RAs和安慰劑相比，與膽囊疾病的風險增加有關。鑑於這類藥品的廣泛使用，尤其是臨床上GLP-1 RAs可能會使用較高劑量於減肥，其潛在的安全問題需特別注意。

2016年發表之LEADER試驗研究liraglutide對心血管的影響，發現liraglutide組較安慰劑組顯著有較高的急性膽結石疾病 (acute gallstone diseases) 罹病比例 (3.1% vs. 1.9%, $p<0.001$)，包括膽結石和急性膽囊炎 (acute cholecystitis)。2019年發表LEADER試驗事後分析 (post hoc analysis) 的結果，liraglutide組與安慰劑相比會增加急性膽囊或膽道疾病的風險 [風險比 (hazard

(2%) 和嘔吐 (2%) 等，大部分不會影響服藥及療程。藥物交互作用方面，tecovirimat可能影響肝臟酵素CYP2C8活性而提高repaglinide濃度、增加低血糖風險，併用期間必須密切監測血糖與低血糖相關症狀；與midazolam併用時則可能略微降低midazolam濃度，建議監測midazolam用藥效果。依疾管署規定，使用醫師需協助填寫使用記錄表，記錄病人基本資料、病史、猴痘感染病況、治療期間每日體溫及臨床症狀控制情形、TPOXX[®]用法用量、合併用藥，完成後傳送至疾管署各區管制中心，以監視藥物使用之安全性。

參考資料：

1. 衛生福利部疾病管制署。傳染病與防疫專題：猴痘。2022。(Accessed 24 Oct., 2022, at <https://www.cdc.gov.tw/Disease/SubIndex/G3A6nyt8JmqIUcUF5Pek6w>.)
2. Rizk JG, Lippi G, Henry BM, et al. Prevention and treatment of monkeypox. *Drugs* 2022;82:957-63.

ratio, HR) 1.60, 95% CI 1.23-2.09, $p<0.001$]。膽囊或膽道相關事件分成四個類別：單純性膽結石、複雜性膽結石、膽囊炎和膽道阻塞皆觀察到類似的趨勢，但僅單純性膽結石具統計上顯著差異 (HR 3.19, 95% CI 1.17-8.7, $p=0.024$)。雖說LEADER試驗並非專門設計用於評估膽囊或膽道疾病的風險，但結果分析顯示liraglutide與膽囊或膽道相關的風險增加有關，此事後分析的研究仍有許多限制存在。

為了瞭解GLP-1 RAs使用與膽囊疾病風險之相關性，及風險是否受劑量治療持續時間影響，2022年一項統合分析 (meta-analysis) 評估GLP-1 RAs的使用與膽囊或膽道疾病的相關性，共收錄76項隨機對照試驗 (RCT)，涉及103371名病人 (平均年齡57.8歲，40.5%為女性)。結果顯示GLP-1 RAs治療組與對照組相比，顯著增加膽囊或膽道疾病風險 (RR 1.37, 95% CI 1.23-1.52)，絕對風險差異是每年每10000人額外發生27個事件；其中膽結石 (RR 1.27, 95% CI 1.10-1.47)、膽囊炎 (RR 1.36, 95% CI 1.14-1.62) 和膽道疾病 (RR 1.55, 95% CI 1.08-2.22)。另GLP-1 RAs治療組也有較高膽囊切除風險 (RR 1.70, 95% CI 1.25-2.32)。此外，研究也證明此風險關聯性尤其存

在於GLP-1 RAs高劑量 (RR 1.56, 95% CI 1.36-1.78)、長期使用 (>26週) (RR 1.40, 95% CI 1.26-1.56) 及用於減重適應症 ($p<0.001$) 時。

膽囊是一個附屬於肝外膽管的器官，呈現梨形、可伸縮的囊狀物，儲存肝臟所分泌的膽汁，進食後活化膽囊收縮素 (cholecystokinin) 釋放，膽囊會收縮，將膽酸釋放到十二指腸，用以乳化脂肪，進而消化吸收。若膽酸結成固體物質、堆於膽囊中，就會形成膽結石；急性膽囊炎90%由膽結石阻塞所造成，當膽石多阻塞於膽管處，膽汁不能正常流入腸道，而聚積於膽囊內，刺激膽囊壁，則易發生炎症變化。GLP-1 RAs造成膽囊或膽道疾病風險的機轉推測與GLP-1會抑制飯後膽囊收縮素分泌，降低膽囊收縮有關；GLP-1 RAs中的exenatide、lixisenatide及albiglutide已被證實在健康個體中，與安慰劑相比，會降低膽囊收縮素誘導的膽囊排空率 (gallbladder ejection fraction)；另外研究發現liraglutide對空腹膽囊容積或膽囊排空沒有影響，但延長了膽囊完全收縮之時間並延遲膽囊的再充盈期 (refilling)。詳細機轉仍需進一步研究，以

幫助減輕GLP-1 RAs治療所造成的副作用。

國內GLP-1 RAs有lixisenatide、liraglutide、semaglutide及dulaglutide 4種，可用於血糖控制、預防第二型糖尿病人心血管事件及肥胖病人的體重控制。本院現有品項有liraglutide (Victoza[®]) 及dulaglutide (Trulicity[®])。GLP-1 RAs的使用，尤其是在高劑量、長時間和用於減重的情况下，與膽囊或膽道疾病風險增加有關，仿單上也特別提醒應告知病人膽結石或膽囊炎的潛在風險。指導病人若懷疑發生膽結石或膽囊炎，應聯絡醫師以進行適當臨床追蹤。

參考資料：

1. Nauck MA, Muus Ghorbani ML, Kreiner E, et al. Effects of liraglutide compared with placebo on events of acute gallbladder or biliary disease in patients with type 2 diabetes at high risk for cardiovascular events in the LEADER randomized trial. *Diabetes Care* 2019;42:1912-20.
2. He L, Wang J, Ping F, et al. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonist use with risk of gallbladder and biliary Diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* 2022;182:513-9.

藥品諮詢

Question & Answer

MELAS症候群病人應避免使用哪些藥品？

吳建興

問：病人經診斷為粒線體異常引發之肌肉病變、腦病變、乳酸中毒及類中風發作症候群 (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes syndrome, MELAS syndrome)，請問臨床上需注意小心使用哪些藥品？

答：MELAS syndrome最早在1984年由Pavlakis等人所提出，為粒線體製造三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 能力降低的母系遺傳神經退化性疾病，具MELAS syndrome家族史者有20-86%會得此病，好發年齡主要集中在5-15歲，發生機率並無性別差異。因死亡率高，平均存活時間僅約6.5年，MELAS syndrome與基因異常有關，其中在粒線體基因的第3243位置adenine變成guanine (A→G) 的點突變佔80%，而在第3271位置thymine變成cytosine (T→C) 的點突變佔7-15%。此突變會影響電子傳遞鏈，造

成complex I至少降低42%活性，和complex III (29%) 及complex IV (23%) 功能不全，而造成粒線體ATP製造減少，最終造成全身性系統傷害。由於電子傳遞鏈功能不全會改變代謝途徑，因此會使得pyruvate轉換成lactate蓄積，造成乳酸中毒。另外，研究也指出MELAS syndrome致病機轉也與活性氧化物質製造過多、一氧化氮製造降低、carnitine與creatine缺乏等有關。

MELAS syndrome臨床表現為全身性多系統疾病，病人可能在心血管系統會產生心肌病、慢性心臟衰竭等，內分泌系統會發生糖尿病、乳酸中毒等，腸胃道系統會出現腹部不適、便秘、嘔吐等，肌肉骨骼會出現肌肉病變、運動不耐受性、肌肉虛弱等，神經系統會發生癲癇、類中風發作、失智、偏頭痛、記憶傷害等，眼睛系統會出現外部眼睛麻痺、視神經萎縮、色素性視網膜病等，另外還會肺動脈高壓、血管病變、感覺神經性聽力損失等。在

診斷標準上，病人必須要出現六項特徵，包括發生症狀的時間小於60歲、腦病變(常以癲癇、失智表現)、運動不耐受性、乳酸中毒、肌肉切片有粗糙不齊的紅色纖維、小於40歲出現類中風發作，另外正常早期神經動作發展、重覆頭痛、嘔吐三項額外特徵要符合至少兩項，則可確診為MELAS syndrome病人。

MELAS syndrome病人臨床上應留心使用部分藥品，以確保用藥安全，分為應避免使用、小心使用與需額外監控三類。應避免使用藥品包括valproic acid、serotonin receptor agonists (triptans)、metformin、lactate ringer's solution。Valproic acid可藉由降低carnitine，抑制脂肪酸氧化、檸檬酸循環和氧化磷酸化傷害粒線體功能及改變粒線體結構，使得病人產生虛弱、肌肉病變、腦病變、降低癲癇控制和增加肝毒性；Serotonin receptor agonists (triptans) 會造成腦動脈血管收縮，會惡化缺血性損傷；Metformin藉由抑制氧化磷酸化，增加糖解，減少乳酸的肝臟清除率及增加乳酸製造導致病人乳酸性中毒；另外lactate ringer's solution含有乳酸，要避免使用。要小心使用藥品包括aminoglycosides、statins、neuromuscular blocking agents、nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)及phenobarbital。因為aminoglycosides藉由傷害粒線體DNA轉譯造成病人聽力喪失及心、腎毒性；Statins會抑制coenzyme Q₁₀製造，造成病人虛弱和肌肉病變；neuromuscular blocking agents

會使運動神經元喪失，造成病人虛弱和肌肉病變；NRTIs會造成粒線體功能不全和抑制粒線體DNA複製所需的酵素，造成病人虛弱、肌肉病變及致命的乳酸性中毒；Phenobarbital則會干擾粒線體功能造成病人虛弱、肌肉及腦病變。須額外監控小心使用之藥品包括benzodiazepines、 β -blockers、propofol及theophylline，因為benzodiazepines會干擾粒線體功能，造成病人腦病變； β -blockers會造成氧化壓力降低運動耐受性；Propofol長期使用會造成氧化磷酸化短暫性異常造成乳酸性中毒；Theophylline會降低血液灌流到周邊組織及降低乳酸的肝臟清除率造成乳酸性中毒(如表)。上述藥品均為避免或小心使用之品項，而非治療藥品。

MELAS syndrome是個全身性遺傳多系統疾病，死亡率高，現今尚無明確的第一線治療藥品，目前治療方針或策略為以上多種不同藥品合併治療(治療藥品包括coenzyme Q₁₀、carnitine等)，以收治療之效，但療效還是有限，使得MELAS syndrome病人在照護上更加困難，期許未來能有更多藥品能有效且低毒性，以提供MELAS syndrome病人使用。

參考資料：

1. El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, et al. MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol Genet Metab* 2015;116:4-12.
2. Santa KM. Treatment Options for Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-Like Episodes (MELAS) Syndrome. *Pharmacotherapy*. 2010;30:1179-96.

表、MELAS syndrome病人應避免、小心或使用須額外監控之藥品

分類	藥品
避免使用	Valproic acid Serotonin receptor agonists (triptans) Metformin Lactate ringer's solution
小心使用	Aminoglycosides Statins Neuromuscular blocking agents NRTIs Phenobarbital
使用須額外監控	Benzodiazepines β -blockers Propofol Theophylline