



台中慈濟藥訊

*Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin*

Vol. 05. No. 04

發行人：簡守信 總編輯：陳綺華 執行編輯：臨床藥學組
電話：(04) 36060666-4029 傳真：(04) 25362258
◆ 2014 年08月號 【雙月刊】 ◆

目 錄

醫藥專欄：新藥介紹 - 抗愛滋病毒治療新選擇 -Nevirapine	p.02
醫藥專欄：糖尿病神經痛藥物治療介紹	p.08
全民健保藥品給付相關規定異動	p.13

家庭藥師
Family Pharmacist



新藥介紹 - 抗愛滋病毒治療新選擇 -Nevirapine

柯雅齡 藥師 撰稿

後天免疫缺乏症候群 (Acquired Immunodeficiency Syndrome ; 簡稱 AIDS) , 又稱愛滋病, 是目前世界嚴重的公共衛生問題之一。此症是由人類免疫缺乏病毒 (Human Immunodeficiency Virus, HIV ; 俗稱愛滋病毒) 所引起的。此種病毒可侵犯並破壞人體免疫系統, 使人免疫機能減低, 導致病毒、細菌、黴菌、原蟲等可輕易侵入人體, 而引起各種伺機性感染, 或是發生與免疫有關的癌症, 最後導致死亡。自從 1987 年, 第一個抗愛滋病毒感染藥物 -Zidovudine 問世之後, 相關愛滋病毒的研究與抗愛滋病毒藥物的研發日漸蓬勃。也因為這些藥物的使用, 病毒複製受到控制, 免疫功能得以重建, 伺機性感染和癌症的發生率與死亡率隨之降低, 因此, 也為病患帶來了提昇生活品質的一線曙光^[1,2]。

藉由作用機轉的不同, 可將抗愛滋病毒藥物分為五大類, 包括: (1) 核苷反轉錄酶抑制劑 (Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors ; NRTIs) : Zidovudine、Stavudine、Didanosine、Lamivudine、Abacavir、Tenofovir、Emtricitabine (2) 非核苷反轉錄酶抑制劑 (Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors ; NNRTIs) : Efavirenz、Nevirapine、Etravirine、Rilpivirine (3) 蛋白酶抑制劑 (Protease Inhibitors ; PIs) : Saquinavir、Ritonavir、Indinavir、Nelfinavir、Lopinavir/Ritonavir、Atazanavir、Darunavir、Tipranavir、Fosamprenavir (4) 整合酶抑制劑 (Integrase inhibitor) : Raltegravir、Dolutegravir、Elvitegravir/Cobicistat (5) 受器阻斷劑 (Entry inhibitor) : Enfuvirtide、Maraviroc^[2,7]。本院目前擁有的抗愛滋病毒藥物品項可參考 (表一)^[2,3,4,6]。

而本次介紹的 Nevirapine 為 HIV-1 之非核苷反轉錄酶抑制劑 (Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors ; NRTIs) 的其中一種。其化學名為 11-cyclopropyl-5,11-dihydro-4-methyl-6H-dipyrido[3,2-b:2',3' -e][1,4]diazepin-6-one (見圖一)^[5]。Nevirapine 可直接與反轉錄酶結合, 藉由破壞酵素作用部位, 阻斷具 RNA 依賴性和 DNA 依賴性的 DNA 聚合酶活性, 從而抑制病毒的繁殖^[8] (見圖二^[13])。目前衛生署核准之適應症為: 與其他藥物併用、治療免疫缺陷逐漸惡化或嚴重 HIV - 1 感染之成年病患^[8]。

藥物動力學方面, 其在投與後 1~4 小時內可達最高血中濃度, 口服的生體可用率超過 90%, 且食物並不會影響藥物吸收。本品分佈體積為 1.21L/kg, 與人體蛋白質結合率為 60%^[3]。Nevirapine 主要經由肝臟的 Cytochrome P450 代謝酶 (CYP3A4, CYP2B6) 進行代謝, 且已被證實為 Cytochrome P450 代謝酶 (CYP3A, CYP2B) 的誘導劑, 若同時服用其他主要由 CYP3A 或 CYP2B 代謝的藥品, 可能降低這些藥品的血中濃度。因此, 若病人已使用固定劑量之經由 CYP3A 或 CYP2B 代謝的藥品而達到穩定治療, 如開始使用 Nevirapine 時, 可能需調整劑量。對於併用 Nevirapine 時是否需調整藥物劑量可參考 (表二)^[8]。而藥物排除的部份則是經由糞便 (10.1%)及腎臟 (81.3% 以代謝物型式排除, < 5%



以原型式排除)。若是病人有進行血液透析或腹膜透析也會造成 50% 的藥物遭到排除。此藥半衰期若是在 Single dose 投藥時為 45 小時，Multiple dosing (200~400 mg/day) 投藥則為 25~30 小時^[3]。

使用 Nevirapine 時，若是對於從未使用抗反轉錄病毒藥物治療的病人而言，當其 CD4⁺-cell 數目較高時 (青春後 & 成人女性：CD4⁺-cell 數目 >250 cells/mm³；成人男性：CD4⁺-cell 數目 >400 cells/mm³) 不建議立即開始治療，除非治療益處大於此藥帶來的肝毒性風險。在開始治療的 14 天，建議之起始劑量為每天 200 mg(必須使用導入期 (Lead-in period) 以減少皮疹發生頻率)，而後若無皮疹或其他不良反應發生，則改為每天使用兩次，每次 200 mg，並與兩種以上的抗反轉錄病毒藥物合併治療。若在開始治療的 14 天內發生皮疹則需痊癒後才可以進行劑量的調整。若是使用導入期劑量超過 28 天仍無法進行劑量的調整，則需考慮使用其他替代藥物。使用 Nevirapine 期間需作血液常規檢查 (CBC) 及監測病毒負荷量 (Viral load)，DHHS adult guidelines 建議在開始治療的 4 週內每 2 週監測一次 serum transaminase，而後在前 18 週內則每月監測一次，之後也需不定時檢查。若是在治療開始的 18 週內發生皮疹，則需立刻檢查血清轉氨酶 (Serum transaminases) 數值，並評估是否暫時停藥，停藥超過 7 天者則需重新以導入期劑量投藥 14 天後再考慮是否調整劑量。另外，在治療開始前 6 週不建議併用 Prednisone，因可能會加劇皮疹發生的機率及程度^[4,6]。

Nevirapine 主要經由肝臟代謝，其代謝物大部分經由腎臟排除。Nevirapine 對於腎功能受損 (CLcr $\geq$ 20 mL/min) 病人不需調整劑量；需要透析之腎功能不全成年病人，建議在每次透析後可多服用 200 mg Nevirapine。對於肝功能受損病人，若是輕度受損病人 (Child-Pugh class A) 不需調整劑量；中重度受損病人 (Child-Pugh class B or C) 或治療前 AST 或 ALT 大於正常上限值 (ULN) 五倍的病人，則不建議使用此藥。當患者之 AST 或 ALT 小於正常上限值 (ULN) 五倍時才可開始此藥。若在使用過程發生嚴重皮疹、過敏反應、臨床性肝炎、AST 或 ALT 大於正常上限值 (ULN) 五倍或是再投與 Nevirapine 後肝功能異常再發的病人則需永久停藥^[8,10]。

Nevirapine 的不良反應中除了最常被探討的皮疹 (15%，其中有 1% 為嚴重皮疹需停藥) 及肝功能異常 (ALT 上升 (13%)、肝藏疾病 (肝炎、肝衰竭)(11%)、AST 上升 (9%)) 之外，還包括膽固醇增加 (18%)、LDL 上升 (15%)、嗜中性白血球低下 (13%)、嘔吐 (9%)、衰弱 (5%)、頭痛 (4%)、關節痛 (2%)。若有類感冒症狀、腹痛、黃疸、發燒、皮疹、肝衰竭、肝腦症候群等不良反應發生時，有可能危及生命，需特別提高警覺^[10,11]。

目前本院擁有的 NNRTI 有兩個品項 -Nevirapine 及 Efavirenz，曾有研究分析兩者的治療效果、病毒負荷量 (viral load) 減少和 CD4⁺-cell 數目增加的程度並沒有明顯的差別。但因 Efavirenz 有較大量的臨床試驗數據支持其效力及耐受性而使得在臨床使用上較 Nevirapine 廣泛。不過，因 Efavirenz 具有致畸性，對於已懷孕或是準備懷孕的婦女而言並不適合使用 Efavirenz，而 Nevirapine 懷孕分級為 B，此藥在動物實驗中並未發現有致畸



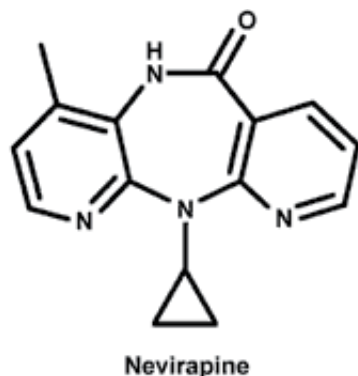
胎的影響，且從抗反轉錄病毒藥物受孕註冊 (The antiretroviral pregnancy registry) 之上市後相關資料顯示在第一孕期 (First trimester) 時使用此藥並不會增加胎兒生長缺陷的風險。DHHS Perinatal HIV Guidelines 建議若對於懷孕婦女需使用 NNRTI 的情況下可考慮此藥。此藥在懷孕期所呈現之藥物動力學資料與常人無異，懷孕婦女使用此藥時不需另外調整劑量，更多相關資訊可見 (表三)^[7,8,9,10]。除此之外，對於無法忍受 Efavirenz 副作用者或感染抗藥性病毒時，也可以考慮以 Nevirapine 作為替代藥品^[12]。

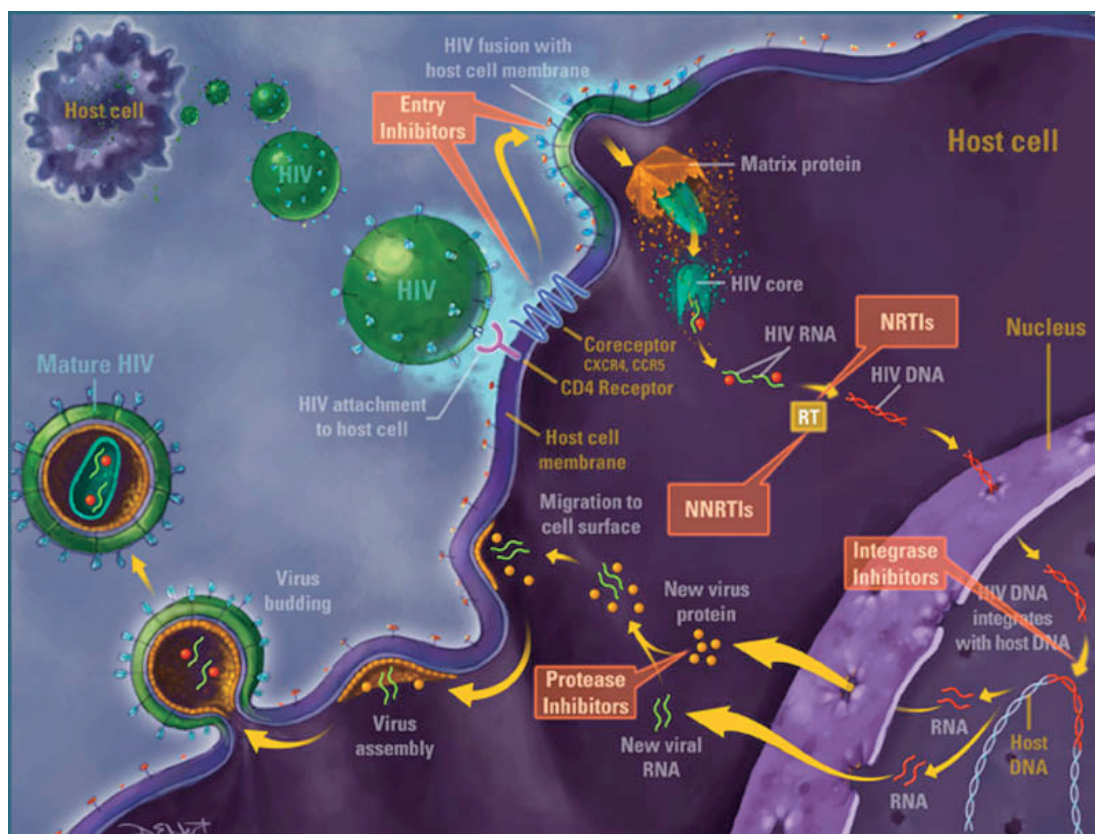
Nevirapine 的問世無疑是給愛滋病患者多了一項新的選擇，醫療人員在給藥前需謹慎評估感染者的生活型態、工作性質、藥物副作用的忍受度，與感染者共同討論並選擇適當的抗病毒藥物。如果治療過程中因為藥物的副作用特別感到不適、無法繼續服用時，須評估副作用對於感染者生活的影響，必要時須思考是否更改處方，以保障病人用藥安全。

(表一) 台中慈濟醫院抗愛滋病毒藥物品項

分類	單方 NRTI	複方 2NRTIs	複方 2NRTIs	單方 NNRTI	單方 NNRTI	單方 Pi	複方 2Pis
藥名 / 含量	Lamivudine 150 mg/tab	Lamivudine 300 mg & Abacavir 600 mg/tab	Lamivudine 150 mg & Zidovudine 300 mg/tab	Nevirapine 200 mg/tab	Efavirenz 600 mg/tab	Atazanavir 200 mg/cap	Lopinavir 200 mg & Ritonavir 50mg/tab
商品名 劑量	3TC 每日二次， 每次 1 粒	Kivexa 每日一次， 每次 1 粒	Combivir 每日兩次， 每次 1 粒	Viramune 每日一次， 每次 1 粒， 使用 14 日 後，改為每 日二次，每 次 1 粒	Stocrin 睡前 1 粒 (可減少副 作用的影響)	Reyataz 每日一次， 每次隨餐服 用 2 粒	Kaletra 每日二次， 每次 2 粒
食物對 吸收的 影響	不受食物影 響	不受食物影 響	不受食物影 響	不受食物影 響	不受食物影 響	隨餐服用可 增加藥物吸 收的 Cmax 和 AUC， 可提高身體 可用率	不受食物影 響
副作用	腹瀉、噁 心、頭痛、 咳嗽、 乳酸代謝性 酸中毒	頭痛、噁 心、嘔吐、 腹瀉、疲倦	頭痛、疲 倦、噁心、 厭食、貧血 與嗜中性白 血球減少	皮疹、肝功 能異常	皮疹、肝功 能異常、中 樞神經系統 異常 (如： 頭暈、嗜 睡、注意力 不集中、 幻想)	紅疹、頭 痛、腹瀉、 黃疸、肝功 能異常	腹瀉、嘔 吐、頭痛

(圖一) 藥物結構



(圖二) 藥物作用機轉^[13]


(表二) Nevirapine 與各類藥物併用之劑量調整建議

和 Nevirapine 併用不需調整劑量者
核苷反轉錄酶抑制劑：Didanosine、Entriectabine、Abacavir、Lamivudine、Stavudine、Tenofovir、Zalcitabine、Zidovudine
蛋白酶抑制劑：Darunavir/Ritonavir、Fosamprenavir/Ritonavir(700/100 mg BID)、Nelfinavir、Ritonavir、Saquinavir/Ritonavir、Tipranavir/Ritonavir
受器阻斷劑：Enfuvirtide、Maraviroc
嵌合酶抑制劑：Raltegravir、Elvitegravir/Cobicistat
抗 B 型和 C 型肝炎病毒藥物：Interferons(Pegylated interferons alfa 2a and alfa 2b)、Entecavir、Telbivudine、Adefovir、Ribavirin
抗生素：Clarithromycin(但需密切注意肝功能是否異常)、Rifabutin
抗黴菌藥：Fluconazole(因 Nevirapine 曝露增加的危險性故需密切注意病人狀況)
制酸劑：Cimetidine
抗血栓藥：Warfarin(在併用的第一週或停用 Nevirapine 時需密切監測抗凝血的相關數值)
避孕藥：Depo-medroxyprogesterone acetate
和 Nevirapine 併用需調整劑量者
蛋白酶抑制劑：Atazanavir/Ritonavir、Indinavir、Lopinavir/Ritonavir
抗 b 型和 C 型肝炎病毒藥物：Telaprevir
抗黴菌藥：Itraconazole
不建議和 Nevirapine 併用者
非核苷反轉錄酶抑制劑：Efavirenz、Delavirdine、Etravirine、Rilpivirine
蛋白酶抑制劑：Fosamprenavir(1400 mg BID)、Saquinavir(600 mg TID)
抗 b 型和 C 型肝炎病毒藥物：Boceprevir
抗生素：Rifampicin
抗黴菌藥：Ketoconazole
併用 Nevirapine 但尚未建立適當劑量者
避孕藥：除 Depo-medroxyprogesterone 之外的避孕藥 (如：acetate Ethinyl estradiol、Norethindrone)，故併用 Nevirapine 者不建議以口服避孕藥作為唯一的避孕方式。



(表三) DHHS Perinatal HIV Guidelines - Efavirenz & Nevirapine^[7]

Efavirenz^d (EFV) <i>Sustiva</i> (EFV/TDF/FTC) <i>Atripla</i>	EFV (Sustiva) <i>Capsules:</i> • 50 mg • 200 mg <i>Tablet:</i> • 600 mg <i>Atripla:</i> • EFV 600 mg plus TDF 300 mg plus FTC 200 mg tablet	Standard Adult Dose <i>EFV (Sustiva):</i> • 600 mg once daily at or before bedtime, on empty stomach to reduce side effects <i>Atripla:</i> • 1 tablet once daily at or before bedtime. Take on an empty stomach to reduce side effects. PK in Pregnancy: • AUC decreased during third trimester, compared with postpartum, but nearly all third-trimester participants exceeded target exposure. Dosing in Pregnancy: • No change in dose indicated.	Moderate placental transfer to fetus.^b Potential fetal safety concern: FDA Pregnancy Class D. Cynomolgus monkeys receiving EFV during the first trimester at a dose resulting in plasma levels comparable to systemic human therapeutic exposure had 3 of 20 infants with significant CNS or other malformations. In humans, there is no increase in overall birth defects with first-trimester EFV exposure. However, in humans with first-trimester exposure, there have been 6 retrospective case reports and 1 prospective case report of CNS defects and 1 prospective case report of anophthalmia with facial clefts. The relative risk with first-trimester exposure is unclear. Non-pregnant women of childbearing potential should undergo pregnancy testing before EFV initiation and counseling about potential risk to the fetus and desirability of avoiding pregnancy while on EFV-containing regimens. Alternate ARV regimens that do not include EFV should be strongly considered in women who are planning to become pregnant or who are sexually active and not using effective contraception, assuming these alternative regimens are acceptable to the provider and are not thought to compromise the health of the woman. Because the risk of neural tube defects is restricted to the first 5–6 weeks of pregnancy and pregnancy is rarely recognized before 4–6 weeks of pregnancy, and unnecessary ARV drug changes during pregnancy may be associated with loss of viral control and increased risk of perinatal transmission, EFV may be continued in pregnant women receiving an EFV-based regimen who present for antenatal care in the first trimester, provided there is virologic suppression on the regimen (see HIV-Infected Pregnant Women Who are Currently Receiving Antiretroviral Treatment).
Nevirapine (NVP) <i>Viramune</i> <i>Viramune XR</i> (Extended Release) Note: Generic available for 200 mg tablets	NVP (Viramune) <i>Tablets:</i> • 200 mg <i>Oral Suspension:</i> • 50 mg/5 mL <i>Viramune XR Tablets:</i> • 100 mg • 400 mg	Standard Adult Dose: • 200 mg once daily Viramune immediate release for 14 days (lead-in period); thereafter, 200 mg twice daily or 400 mg (Viramune XR tablet) once daily, without regard to food. • Repeat lead-in period if therapy is discontinued for >7 days. • In patients who develop mild-to-moderate rash without constitutional symptoms during lead-in, continue lead-in dosing until rash resolves, but ≤28 days total. PK in Pregnancy: • PK not significantly altered in pregnancy. Dosing in Pregnancy: • No change in dose indicated.	High placental transfer to fetus.^b No evidence of human teratogenicity (can rule out 1.5-fold increase in overall birth defects and 2-fold increase in risk of birth defects in more common classes, cardiovascular and genitourinary). Increased risk of symptomatic, often rash-associated, and potentially fatal liver toxicity among women with CD4 counts ≥250/mm ³ when first initiating therapy; pregnancy does not appear to increase risk. NVP should be initiated in pregnant women with CD4 cell counts ≥250 cells/mm ³ only if benefit clearly outweighs risk because of potential increased risk of life-threatening hepatotoxicity in women with high CD4 cell counts. Elevated transaminase levels at baseline may increase the risk of NVP toxicity. Women who become pregnant while taking NVP-containing regimens and are tolerating them well can continue therapy, regardless of CD4 cell count.



參考資料

1. 衛生福利部疾病管制署 - 傳染病防治工作手冊 後天免疫缺乏症候群 <http://www.cdc.gov.tw/professional/info.aspx?treeid=4c19a0252bbef869&nowtreeid=4dc827595f55c334&id=3B520D511EBCEC1A>
2. 臺大醫院感染科 洪健清、謝思民，免疫風濕科 陳茂源 - 抗人類免疫缺乏病毒第一型感染制治療簡介
3. Micromedex-Nevirapine
4. 衛生署疾病管制局中區傳染病防治醫療網 王任賢 - 愛滋病之藥物治療
5. Concepts in Biochemistry-AIDS Therapies http://www.wiley.com/college/boyer/0470003790/cutting_edge/aids_therapies/aids_therapies.htm
6. 台中慈濟醫院藥品查詢系統
7. AIDS info-Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal-guidelines/0>
8. Nevirapine(Viramune) 仿單
9. Efavirenz(Stocrin) 仿單
10. Uptodate-Nevirapine: Drug information
11. Uptodate-Counseling HIV-infected patients regarding potential side effects of antiretroviral therapy
12. 台大醫學院臨床藥學所、台大醫院藥劑部 林淑文 - 抗愛滋病毒藥物與抗結核病藥物之藥物動力學與副作用介紹
13. HIV WEB STUDY Antiretroviral Rx <http://depts.washington.edu/hivaids/arvr/case2/discussion.html>



糖尿病神經痛藥物治療介紹

許文馨 藥師 撰稿

糖尿病神經痛簡介

糖尿病神經病變是常見的糖尿病併發症，在台灣的某社區型研究中，發現糖尿病患者有神經病變者約占 30%¹，在國外的研究報告中，糖尿病神經病變相關疼痛患者大約占糖尿病患者中的 3-26%²，其中 15% 以上的患者中，會需要藥物治療其疼痛情況。

通常病患會感覺疼痛，對於溫度的感受能力喪失，並發展成為神經痛，通常剛開始會先發生在下肢，首先影響到腳趾，然後往上蔓延。引起糖尿病神經病變的首要原因為高血糖症。

糖尿病神經病變因為受影響的神經不同，會有不同的症狀表現，根據臨床症狀的表現與病程，可以分成兩大類：多發性神經病變及局部性神經病變；其中多發性神經病變佔所有糖尿病神經病變的 75%³，是最常見的神經病變。患者四肢末梢容易受侵犯，特別是腳趾與手指，症狀通常由腳趾開始出現，慢慢往上延伸，下肢通常比上肢嚴重，病人的症狀感覺神經功能喪失，是一種慢性、對稱性的感覺減退及異常，產生病人的平衡感變差，走路不穩現象。而局部性神經病變是指單一的神經病變，通常發生於年齡較大的病人。

國際疼痛研究協會 (International Association for the Study of Pain) 將疼痛定義為「由真正存在或潛在的身體組織損傷所引起的不舒服知覺和心理感覺」⁴

糖尿病神經病變它通常是一種慢性疾病，是糖尿病的代謝障礙及血管病變所致的周圍及中樞神經系統損害，雖然有時血糖的改善會令神經痛有所加重，但最終能減緩疼痛及其他相關症狀。然而人體神經再生長的能力很弱，因此當神經痛轉變成麻木感時，則意味著神經的死亡，麻木感很難改善。患者往往難以承受糖尿病神經病變所造成的不適，糖尿病神經病變引起疼痛是表示患者有糖尿病神經病變並且有相關的神經痛，是糖尿病患者周邊感覺異常而來的疼痛，所以盡可能地將血糖控制在正常範圍內、規律的運動及控制體重都有助於減緩神經損傷和神經病變的加重。

而臨床上的傳統止痛藥治療並不能有效的改善疼痛，除了控制血糖外，抗憂鬱藥和抗癲癇藥通常是用於減少患者疼痛。糖尿病神經病變現狀仍然沒有直接有效的治療方式，治療的方針是以減低病患症狀不適為主⁵。

糖尿病神經痛的藥物治療

糖尿病多神經病變合併疼痛時，一般止痛藥 (acetaminophen 或 NSAID) 通常治療效果不好，三環抗憂鬱藥物、抗癲癇藥物、duloxetine、局部使用 capsaicin (辣椒素) 可改善



疼痛。

第一線藥物治療通常是使用抗癲癇藥或 SNRI 抗憂鬱藥，化學結構含有三級氨的三環抗憂鬱藥 (amitriptyline、imipramine、clomipramine) 相對於其他三環抗憂鬱藥副作用更明顯，而結構含二級氨的三環抗憂鬱藥 (nortriptyline、desipramine) 有更好的耐受性 (參見表格一)。

三環類抗憂鬱藥因為其副作用明顯 (參見表格一)，三環抗憂鬱藥物價格便宜、效果還不錯，可做為治療神經病變性疼痛的優先選擇，但這類藥物有抗膽鹼的副作用 (口乾、便秘、暈眩、視力模糊、尿液滯留、心悸)，也容易嗜睡、疲倦等中樞性的副作用，許多患者無法忍受其副作用。嚴重心臟血管疾病、直立性低血壓、前列腺肥大患者不可使用三環抗憂鬱藥物。三環抗憂鬱藥物漸漸的被近年來的 SSNRI 類抗憂鬱藥 (duloxetine) 取代，且 SSNRI 抗憂鬱藥更適合於老年患者，若病患因為其高血壓或腎功能不良而無法使用 duloxetine 做為第一線治療的話，再使用 amitriptyline 做為其當做替代藥物，amitriptyline 於糖尿病神經疼痛改善證據較明確，治療起始劑量為 10-25 mg/ 天，臨床研究最高劑量曾用到 150 mg/ 天，但平均有效劑量為 111 mg/ 天。

抗癲癇藥物因其作用於周邊 GABA (γ -amniobutyric acid) 接受器以阻斷疼痛感覺，抗癲癇藥物此藥理分類代表性藥品為 pregabalin 與 gabapentin (900 - 3600 mg / 天)，pregabalin 與 gabapentin 皆為結構式與 GABA 相似藥品，Pregabalin 是較新一代的抗癲癇藥物，於糖尿病神經病變也有不少與安慰劑比較之研究發表證實其有效性，也曾與 amitriptyline 進行比較研究，兩者止痛效果類似，但嗜睡副作用則以 pregabalin 較少⁶。

鴉片類藥物如 tramadol、oxycodone、morphine 等有少數研究顯示短期使用於糖尿病神經病變可能具有效，然而因其長期使用下具潛在成癮依賴問題，故也有治療指引⁷建議在當病人對於前述抗憂鬱、抗癲癇等藥物治療反應不佳時再考慮使用。而使用 capsaicin (辣椒素) 貼片能將感覺神經之神經傳導物質 (P 物質) 排空，阻斷痛覺傳送達止痛效果。

目前在台灣有兩種藥物：利瑞卡 (學名 pregabalin、商品名 Lyrica) 與千憂解 (學名 duloxetine、商品名 Cymbalta) 是衛生署核准適應症的藥物，屬於第一治療位階 (表一)。歐洲神經學學會於 2010 年發表治療建議 (表三)⁸，美國神經學學會也於 2011 年發表治療建議 (表四)⁹。以下詳加介紹台灣衛生福利部核准適應症藥物，也就是 pregabalin 和 duloxetine。

Pregabalin 作用機轉還沒有完整被確認，可抑制含 $\alpha 2-\delta$ 單元的鈣離子通道流通性及減少鈣離子流量，可減少鈣離子依賴性致痛物質的作用。進而造成減少神經傳導物質如 glutamine、norepinephrine、和 substance P 的釋放，因此可能有減少疼痛的效果。與其他相似藥品或止痛藥比較，pregabalin 不會抑制鈉離子通道及環氧合酶 (cyclooxygenase，COX)，也不影響鴉片受體、血清素受體或多巴胺受體活性。pregabalin 不可嚼碎或磨粉，以免影響藥效。一般起始劑量 75mg 每日兩次，最大劑量 300mg/day。

依據 pregabalin (Lyrica) 仿單記載其適應症有糖尿病周邊神經病變所引起的神經性疼



痛、帶狀疱疹後神經痛、成人局部癲癇的輔助治療 (表格二)¹⁰。糖尿病周邊神經病變所引起的神經性疼痛的建議起始劑量為 75 mg BID 或 50 mg TID，最高劑量為 150 mg BID 或 100 mg TID，腎功能不全 (CCr <60 ml/min) 需調整劑量¹⁰。

千憂解 (學名 duloxetine、商品名 Cymbalta) 為口服選擇性血清素與正腎上腺素再吸收抑制劑 (SSNRI)，臨床試驗顯示 duloxetine 可有效阻斷血清素與正腎上腺素的再吸收，而僅些微抑制多巴胺 (dopamine) 的再吸收。可能藉由調整腦與脊髓的下行抑制性疼痛路徑 (descending inhibitory pain pathway) 而降低疼痛感。

依據千憂解仿單記載其適應症有重度憂鬱症，糖尿病周邊神經痛 (表格二)¹¹。糖尿病周邊神經痛建議起始劑量為 60 mg QD，最高劑量為 60 mg QD，嚴重腎功能不全 (CCr <30 ml/min) 者不建議使用¹¹。Duloxetine 最常見的副作用是噁心、嗜睡、頭暈、便秘等。因噁心是最常見的副作用，建議飯後服用此藥。Duloxetine 不應該併用其它的 SSNRI。

結語

在糖尿病多發性神經病變患者，解決疼痛為重要的處置目標，但上述藥物都只能做症狀治療，對於神經病變的病程並無改善。對於糖尿病神經病變的疼痛控制，建議初始治療使用 duloxetine 或 pregabalin。多數糖尿病神經病變患者早期可能只有極輕微的感覺功能減退，有些甚至沒有症狀，因此足部保護是很重要的，需要防止潰瘍，感染和截肢的發生。抗癲癇用藥 pregabalin 及抗憂鬱用藥 duloxetine 實證建議較多，可優先考慮使用，若考量治療成本，便宜的 amitriptyline 是不錯的初始治療選擇。

表格一、糖尿病神經痛治療藥物常見副作用

三環抗憂鬱藥 (amitriptyline)	易睡、口乾、姿態性低血壓、體重增加、尿滯留
α_2 - δ 抗癲癇藥 (gabapentin 和 pregabalin)	易睡、頭暈、認知障礙或行動障礙、水腫
SSRI (duloxetine)	噁心、頭暈、口乾

表格二、衛生福利部藥物適應症

學名	商品名	適應症
Pregabalin	Lyrica (利瑞卡)	糖尿病周邊神經病變所引起的神經性疼痛，帶狀疱疹後神經痛，成人局部癲癇的輔助治療，纖維肌痛
Duloxetine	Cymbalta (千憂解)	重鬱症，糖尿病周邊神經痛、廣泛性焦慮症

資料：藥物仿單^{10,11}



表格三、歐洲神經學學會建議

建議	藥物或處置
推薦第一線藥物	Duloxetine、gabapentin、pregabalin, tricyclic antidepressants、venlafaxine ER
推薦第二或第三線藥物	Opioids、tramadol
Level A	Duloxetine、gabapentin-morphine、tricyclic antidepressants、gabapentin、oxycodone、pregabalin、venlafaxine ER

資料：歐洲神經學學會建議⁸

表格四、美國神經學學會建議

建議	藥物或處置
Level A	Pregabalin
Level B	Gabapentin Sodium valproate Venlafaxine Duloxetine Amitriptyline Dextromethorphan Morphine sulphate Tramadol Oxycodone Capsaicin Isosorbide dinitrate spray Electrical stimulation, percutaneous nerve stimulation

資料：美國神經學學會建議⁵

表格五、臨床常用治療疼痛性糖尿病神經病變的藥物

類別	藥物		NNT [#]
三環類抗憂鬱藥	Amitriptyline	睡前 10-75 mg	2.1
抗癲癇藥物	Gabapentin Pregabalin [*]	300-1200 mg TID 100 mg TID	3.9 4.2
SSNRI	Duloxetine [*]	每日 60-120 mg	4.9-5.3
Substance P 抑制物	Capsaicin 貼片	0.025-0.075% 外用 TID-QID	6.7

NNT : Number needed to treat(NNT) 為達一例有 50% 以上改善所需治療的病例數，此數值愈低效果愈好

* 台灣衛生福利部准用於治療疼痛性糖尿病神經病變的藥物



參考資料：

1. Hsu WC, Chiu YH, Chiu HC, et al. Two-stage community-acquired screening model for estimating prevalence of diabetic polyneuropathy (KCIS No. 6). *Neuroepidemiology* 2005; 25:1-7
2. Spallone V, Lacerenza M, Rossi A, et al. Painful diabetic polyneuropathy approach to diagnosis and management. *Clin J Pain* 2012; 28:726-43
3. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33:2285-93
4. International Association for the study of pain. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Second edition (1994) (Revised 2012).
5. Bril V. Treatments for diabetic neuropathy. *J Periph Nerv Sys* 2012;17:S22-7
6. Bansal D, Bhansali A, Hota D, Chakrabarti A, Dutta P. Amitriptyline vs. pregabalin in painful diabetic neuropathy: a randomized double blind clinical trial. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2009;26:1019-26.
7. Chou R, Ballantyne JC, Fanciullo GJ, Fine PG, Miaskowski C. Research gaps on use of opioids for chronic noncancer pain: findings from a review of the evidence for an American Pain Society and American Academy of Pain Medicine clinical practice guideline. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2009;10:147-59.
8. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17:1113-23
9. Bril V, England J, Franklin GM, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2011; 76:1758-65
10. Pregabalin 仿單 <http://www.pfizer.com.tw/Upload/Product/00000339/Description1/> 利瑞卡 %20 仿單 -201108-4-s.pdf
11. Duloxetine 仿單 <https://www.lilly.com.tw/images/product/Cymbalta%20Nov2012%20Web.pdf>



全民健保藥品給付相關規定異動

修正後給付規定

103 年 6 月

第 9 節 抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

TS-1 capsule 20 20mg/cap(Tegafur,Gemiracil & Oter)

治療局部晚期無法手術切除或轉移性胰臟癌病人。

103 年 7 月

第 2 節 心臟血管及腎臟藥物 Cardiovascular-renal drugs

Sildenafil 20mg/tab(Revatio)

1. 限用於原發性肺動脈高血壓之治療。
2. 需經事前審查核准後使用
3. 每次限用 1 粒。

