



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：梁雅惠

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：葉馨智

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日

108 年 01 月第 166 期

本期專題

1. 新一代思覺失調症長效針劑的選擇
2. 藥物安全資訊：含 codeine 或 hydrocodone 處方不建議用於兒童

新一代思覺失調症長效針劑的選擇

撰稿：黃怡瑄藥師；校稿：許馨丰藥師

壹、前言

抗精神病藥物 (antipsychotics) 的給藥方式有口服及注射，適用於思覺失調症治療。臨床上，使用口服劑型的患者，常因服藥配合度不佳，造成反覆發作，進而需入院治療，增加醫療支出。為能幫助患者有效控制病情，研究人員依據藥物的特性，陸續發展出不同的長效針劑 (long-acting injections, LAI)。對於不使用或不規則使用抗精神病藥物的病患，藉由 2~4 週，甚至 1~3 個月施打一次的長效針劑，可減少或替代患者每日口服藥物次數，達成長期穩定病情的目標。

貳、抗精神病藥物長效針劑的比較

口服抗精神病藥物可分為第一代及第二代，後者的出現，主要為改善前者因多巴胺阻斷 (dopamine blockers)，易產生的錐體外症候群 (Extrapyramidal symptoms, EPS)。與口服抗精神病藥物相同，長效針劑亦分為第一代及第二代 (表一)，第一代為多巴胺阻斷劑，主要用來治療病人的正向症狀，例如妄想、幻覺、語無倫次、反常的行為、激動不安等行為，由於多巴胺阻斷的效果，和口服劑型同樣容易產生 EPS 的副作用；第二代長效針劑作用機轉為阻斷

多巴胺受體或血清素受體，因此 EPS 的副作用產生機率較低，主要用來治療負向症狀，例如無法說話、缺少幹勁、對於有趣的活動沒有愉悅感等行為。

綜觀，不同抗精神病藥物產生的副作用也會不盡相同，及不同的病人，對所反應的副作用強度亦不相同。以 paliperidone 及 risperidone 為例，雖歸屬第二代，但 EPS 副作用的發生機率與第一代的 haloperidol 一樣高，而 aripiprazole 的 EPS 副作用較不明顯。至於在體重增加的副作用上，paliperidone 及 risperidone 較明顯，haloperidol 及 aripiprazole 較不明顯。在泌乳素升高的部份，paliperidone、risperidone 及 haloperidol 較高，aripiprazole 造成的機率較低（表二）。

思覺失調症患者在選擇針劑，除了考量副作用外，也可從針劑施打的時間長短來作選擇。一般長效針劑可二到四個禮拜施打一次，Invega Trinza® 已發展出三個月施打一針的劑型，已使用 Invega Sustenna® 充分治療至少 4 個月後，可經評估轉換為 Invega Trinza®，提供病人與醫師更多的選擇（表三）。有研究將口服抗精神病藥與施打長效針劑相比，長效針劑確實可有效減少病人住院次數，並且減少病人對疾病的醫療支出。⁸此外，Pilon 在 2018 年的研究指出，比較一個月施打一次與兩個月施打一次的長效針劑，結果是一個月施打一次的長效針劑所需要的住院醫療資源及費用相對較低，病人有較好的醫療配合度及持續性。⁹

表一、抗精神病長效針劑的種類¹

商品名	主成分 (含鹽基)	規格 (含鹽基)	脂溶性/ 水溶性	成人劑量 (含鹽基)	最大劑量	間隔時間
第一代長效針劑						
Fluanxol Depot	Flupentixol decanoate	20 mg/ml	脂溶性	10~50 mg	100 mg q2w	2~4周
Binison	Haloperidol decanoate	50 mg/ml	脂溶性	20~450 mg	450 mg q4w	4周
第二代長效針劑						
Invega Sustenna	Paliperidone (palmitate)	75 mg(117 mg)、 100 mg(156 mg)、 150mg(234 mg)	脂溶性	25~150 mg (39~234mg)	150 mg (234mg) q4w	4周
Invega Trinza	Paliperidone (palmitate)	175 mg(273 mg)、 263 mg(410 mg)、 350 mg(546mg)、 525 mg(819 mg)	脂溶性	175~525mg (273~819 mg)	525mg (819mg) q12w	12周 (3個月)
Risperdal Consta	Risperidone	25 mg 37.5 mg 50 mg	水溶性	12.5~50 mg	50 mg q2w	2周
Abilify Maintena	Aripiprazole monohydrate	300 mg 400 mg	脂溶性	200~400 mg	400 mg q4w	4周

表二、抗精神病藥物副作用比較^{2,3}

	Weight gain/ diabetes mellitus	Hyper- cholester- olemia	EPS /TD	Prolactin elevation	Sedation	Anticholinergic side effects	Orthostatic hypotension	QTc prolongation
第一代抗精神病藥物								
Haloperidol	+	+	+++	+++	++	-/+	-	+
第二代抗精神病藥物								
Aripiprazole	+	-	+	-	+	-	-	-/+
Paliperidone	+++	+	+++	+++	+	-	++	+
Risperidone	+++	+	+++	+++	+	+	+	+

表三、第二代抗精神病長效針劑^{4,5,6,7}

商品名	安立復美達持續性藥效肌肉注射用懸浮/預充填注射筒 (ABILIFY MAINTENA®)	善思達持續性藥效肌肉注射懸浮劑 (INVEGA SUSTENNA®)	善妥達持續性藥效肌肉注射懸浮劑 (INVEGA TRINZA®)
主成分	Aripiprazole	Paliperidone	Paliperidone
適應症	治療成人的思覺失調症、成人的第一型雙極性疾患維持治療之單一療法	治療思覺失調症、分裂情感障礙症之急性治療的單一治療藥物，或作為情緒穩定劑及（或）抗憂鬱劑的輔助用藥。	用於已使用 INVEGA SUSTENNA® (1 個月型 paliperidone palmitate 持續性藥效注射用懸浮液) 充分治療至少 4 個月後之思覺失調症病人。
健保給付條件	(一) 注射藥品使用時機，應以經醫師診斷後，判斷病情需要且病人不能口服，或口服仍不能期待其有治療效果，記明於病歷表者，方得為之。 (二) 因病情需要，經醫師指導使用方法，由病人持回注射之藥品包括抗精神病長效針劑（至多攜回一個月）。		
仿單建議劑量與用法	<ol style="list-style-type: none"> 建議和起始劑量為每個月 400 毫克(至少在前一次注射的 26 天後投與下一個劑量)。 對從未使用過 aripiprazole 的患者,建議在開始使用 ABILIFY MAINTENA®治療之前須先確立其對口服 aripiprazole 之耐受性。在 ABILIFY MAINTENA®第一個劑量注射後,須接受連續 14 天的口服 aripiprazole (10-20 毫克),以確保在 ABILIFY MAINTENA® 初始治療期間 aripiprazole 可達到治療濃度。若患者已以其他的口服抗精神病藥物穩定治療 (且已知可耐受 aripiprazole),在 ABILIFY MAINTENA® 第一個劑量注射後,繼續接受連續 14 	<ol style="list-style-type: none"> 對從未使用過口服用 paliperidone 或口服用或注射用之 risperidone 的患者,建議在開始使用 INVEGA SUSTENNA® 之前先確認其對口服用 paliperidone 或口服用 risperidone 的耐受性。 開始使用 INVEGA SUSTENNA® 時的建議起始療程為於治療的第一天投予 234 毫克 (paliperidone 150 毫克當量)、再於第八天 (即一週後) 投予 156 毫克 (paliperidone 100 毫克當量),且兩劑都應注射於手臂三角肌。在投予第二劑起始劑量之後,每月一次的維持劑量 (39-234 毫克,建議為 117 毫克) 可注射於手臂三角肌或臀部肌肉。每月一次的最 	<ol style="list-style-type: none"> 只有在已確定使用 INVEGA SUSTENNA®(1 個月型 paliperidone palmitate 持續性藥效注射用懸浮液) 充分治療至少 4 個月之後才可使用 INVEGA TRINZA®。為確定維持劑量具有一致性,建議開始使用 INVEGA TRINZA® 之前的最後兩劑 INVEGA SUSTENNA® 使用相同的劑量規格 (dosage strength)。 應於預定投予下一劑 1 個月型 paliperidone palmitate 的時間開始使 INVEGA TRINZA®, 並依據先前的 1 個月型 paliperidone palmitate 注射劑量來決定 INVEGA TRINZA® 的劑量,應使用相當於高出 3.5 倍的劑量。可於預定投予下一劑

商品名	安立復美達持續性藥效肌肉注射用懸浮/預充填注射筒 (ABILIFY MAINTENA®)	善思達持續性藥效肌肉注射懸浮劑 (INVEGA SUSTENNA®)	善妥達持續性藥效肌肉注射懸浮劑 (INVEGA TRINZA®)
主成分	Aripiprazole	Paliperidone	Paliperidone
	天的口服抗精神病藥。物，以確保在 ABILIFY MAINTENA® 初始治療期間 aripiprazole 可達到治療濃度。如投予 400 毫克的劑量發生不良反應，考慮減低劑量至每個月 300 毫克。	高劑量為 234 毫克。	1 個月型 paliperidone palmitate 之時間點的前後 7 天內投予 INVEGA TRINZA®。 3. 開始投予 INVEGA TRINZA®後即應每 3 個月注射一次 INVEGA TRINZA®。如果有需要，可依據個別病人的耐受性及/或療效，每 3 個月進行劑量調整，在 273 毫克至 819 毫克的範圍內調增劑量。

參、施打長效針劑的優缺點^{9,10}

在注射長效針劑前，須注意使用長效針劑的禁忌症 (contraindications) 與注意事項，並評估施打針劑對患者的利弊 (表四)，例如使用長效針劑時，醫師可利用固定回診的方式，監測患者使用長效針劑的狀況；若油溶性的長效針劑長期施打在同個部位時，注射部位容易產生脂肪變性，且施打部位容易紅腫疼痛；雖施打長效針劑的患者對療程有較好的順從性，若一次施打劑量過高，產生的副作用，無法像口服藥一樣馬上停藥就消失。

表四、施打長效針劑的優缺點比較

優點	缺點
醫師可利用固定回診施打針劑的方式，監測患者使用長效針劑的狀況	油溶性的長效針劑 長期施打在同個部位時，容易使注射部位脂肪變性，且施打部位容易紅腫疼痛。
施打長效針劑的患者對療程有較好的順從性	若一次施打劑量過高，產生的副作用，無法像口服藥一樣馬上停藥就消失。
施打針劑可增加患者藥物治療便利性	若是對長效針的賦型劑、或是對其成分過敏的患者不可使用。
降低患者再復發次數與再住院機率，降低醫藥成本	注射長效針劑前，需先將液體搖晃均勻方可注射，若無搖晃均勻，無法達到長效劑型的效果。

肆、結論

臨床上有多種口服抗精神病藥物，然而長效針劑的製程技術較複雜，因此長效針劑可選擇的品項較少。依思覺失調症的疾病特性，如何讓患者在疾病關鍵期建立疾病概念，並開始使用藥物，可有效預防復發，及減少個人及社會功能惡化。思覺失調症的患者，經醫師評估後選擇適合的藥物，對於不願意服藥的患者，也可討論轉換施打長效針劑的可能性，如此亦能持續監測患者的疾病狀況。選擇長效針劑時，應慎選病人能忍受的副作用的藥品，且施打前衛教病人相關的優缺點，促進病人對治療的信任感。

對醫師而言，可利用固定回診施打針劑的方式，監測患者使用長效針劑的狀況；對健保而言，可有效減少患者反覆住院次數的花費。因此抗精神病藥物長效針劑可提供患者或醫師更多樣的選擇。

伍、參考資料

1. Uptodate：Pharmacotherapy for schizophrenia: Long-acting injectable antipsychotic drugs. Available at https://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-schizophrenia-long-acting-injectable-antipsychotic-drugs?search=Selected%20adverse%20effects%20of%20antipsychotic%20medications%20for%20schizophrenia&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2 Accessed 12/2018
2. Uptodate：First-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and comparative side effects. Available at https://www.uptodate.com/contents/first-generation-antipsychotic-medications-pharmacology-administration-and-comparative-side-effects?topicRef=15250&source=see_link Accessed 12/2018
3. Uptodate：Second-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and side effects. Available at https://www.uptodate.com/contents/second-generation-antipsychotic-medications-pharmacology-administration-and-side-effects?topicRef=15250&source=see_link Accessed 12/2018
4. 藥品仿單：安立復美達持續性藥效肌肉注射用懸浮/預充填注射筒（ABILIFY MAINTENA®）。2017年。
5. 藥品仿單：善思達持續性藥效肌肉注射懸浮劑（INVEGASUSTENNA®）。Available at <https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=02025394> Accessed 12/2018
6. 藥品仿單：善妥達持續性藥效肌肉注射懸浮劑（INVEGA TRINZA®）。2017年。
7. 衛生福利部中央健康保險署。藥品給付規定。Available at https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979&upn=D65D00B5451EE54E Accessed 12/2018
8. Pilon D, Tandon N, Lafeuille MH, et al. Treatment Patterns, Health Care Resource Utilization, and Spending in Medicaid Beneficiaries Initiating Second-generation Long-acting Injectable Agents Versus Oral Atypical Antipsychotics. *Clinical therapeutics*. 2017; 39(10): 1972-1985.
9. Pilon D, Alcusky M, Xiao Y, et al. Adherence, persistence, and inpatient utilization among adult schizophrenia patients using once-monthly versus twice-monthly long-acting atypical antipsychotics. *Journal of medical economics*. 2018; 21(2): 135-143.
10. 余政穎、劉金茹、吳佳憶、游松益、鐘堂嘉。精神科長效針劑概述。藥學雜誌 2017; 33(2): 46-49。

藥物安全資訊

撰稿: 賴筵雅藥師 校稿: 陳佩君藥師

含 codeine 或 hydrocodone 處方不建議用於兒童

壹、背景

Codeine 是一種麻醉性鎮痛鎮咳劑，屬於鴉片受體的作用劑，可與 μ 受體結合。在體內會代謝為 morphine 而有止痛效果，並透過抑制延髓之咳嗽中樞，具鎮咳作用。Hydrocodone 是一種半合成的鴉片受體作用劑，藉由結合在中腦導水管周圍灰質 (peri-aqueductal gray)、腦室周圍灰質 (peri-ventricular gray)、腹內側髓質 (ventromedial medulla) 和脊髓等部位，活化鴉片受體而產生鎮痛作用。Hydrocodone 對 μ -受體具有選擇性，但在高劑量下與其他鴉片受體相互作用，除鎮痛外，同時也產生欣快感、呼吸抑制及生理依賴。

Codeine 和 hydrocodone 可與其他藥物（如抗組織胺藥和解鼻充血劑）合併使用，用於治療咳嗽和過敏，或感冒相關症狀的處方藥，但這些症狀也可選擇其他非鴉片類處方藥或非處方藥治療。

貳、含 codeine 或 hydrocodone 成分藥品修改仿單警語

美國 FDA 要求對含有 codeine 或 hydrocodone 的咳嗽及感冒藥仿單做修改，以限制這些藥品只能用於 18 歲以上的成年人，因為這些藥品在 18 歲以下兒童的風險遠高於益處。同時仿單需增加關於誤用、濫用、成癮、過量、死亡，及呼吸減緩或呼吸困難風險的安全性資訊。

參、建議

一、醫療專業人員應注意事項：

處方含鴉片類咳嗽和感冒藥不建議用於兒童。應告知父母，感冒或上呼吸道感染引起的咳嗽是可自行痊癒的，通常不需要藥物治療。對於需要治療咳嗽的兒童，可以使用替代藥物，如 dextromethorphan 及 benzonatate。

二、病人應注意事項

Codeine 和 hydrocodone 是一種屬於鴉片類的鎮咳藥，兒童使用時可能帶來嚴重的風險。普通感冒引起的咳嗽通常不需要藥物治療，若需使用止咳藥，務必閱讀瓶上的藥品標籤，及詢問醫療專業人員或藥師是否含有 codeine 或 hydrocodone 等鴉片類藥物。若藥物含有鴉片類藥物，請告知醫療專業人員，是否需使用其他不同的非鴉片類藥物。

肆、院內品項

處置代碼	商品名	成分
OCODE2	Codeine tab 15mg/磷酸可待因錠 15 公絲	Codeine
OCODE3	Codeine tab 30mg/磷酸可待因錠 30 公絲	Codeine

伍、資料來源

1. U.S Food and Drug Administration. Prescription Opioid Cough and Cold Medicines: Drug Safety Communication - FDA Requires Labeling Changes. Available at <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm592053.htm> Accessed 12/2018.
2. FDA Drug Safety Communication: FDA requires labeling changes for prescription opioid cough and cold medicines to limit their use to adults 18 years and older. Available at <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm590435.htm> Accessed 12/2018