

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：沈孟儒
總編輯：鄭靜蘭
主編：藥品諮詢組
地址：台南市勝利路138號
電話：(06) 2353535 轉 2515
<http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

新藥介紹：Vortioxetine

王瑞賢藥師、李惠娟藥師

前言

根據2015年全球疾病負擔研究 (Global Burden of disease study) 統計數據,全球約有2.16億人罹患重度憂鬱症 (Major Depressive Disorder, MDD), 占3%世界人口數,是導致個人生活殘疾排名第二,僅次於下背痛。除了心理諮商、認知行為療法外,藥物治療以抗憂鬱劑 (包括SSRI、MAOI) 為主。然而現階段藥物療效有限,即使完成整個抗憂鬱劑療程,也大約只有30~40%病人可達到完全康復;而用藥順從性亦是主要問題之一,病人因噁心、嘔吐等副作用,能完成整個療程者不到50%,因此研發新的藥物機轉、能改善副作用的抗憂鬱劑,一直是MDD治療所努力的方向。

Vortioxetine (Brintellix[®], 中文商品名: 敏特思) 屬於血清素調節 (serotonin modulator), 具有 5-HT₃/5-HT₇/5-HT_{1D} receptor antagonist、5-HT_{1B} partial agonist、5-HT_{1A} agonist 與 serotonin transporter inhibitor 等作用機轉來平衡腦部神經傳導物質,2013年FDA核准用於重度憂鬱症治療,英國NICE科技評議委員會建議 vortioxetine 可作為先前曾接受抗憂鬱劑治療失敗後成人重鬱症之後線治療,衛福部核准適應症為

「成人鬱症」。

用法

Vortioxetine 建議之起始劑量為每次10毫克,每日一次,並依反應可調整至每日最高劑量20毫克或最低每日5毫克;症狀解除後,建議仍至少再持續治療6個月以鞏固抗憂鬱之效果。65歲以上病人建議由每日5毫克開始服用,超過10毫克則需小心監測使用;腎功能障礙、輕或中度肝功能不全者無需調整劑量,重度肝功能不全者,無研究資料,建議小心使用。

臨床療效

- 2015年 Wang G. et al.針對亞洲MDD族群進行為期8週比較 vortioxetine 及 venlafaxine 療效和安全性的隨機雙盲試驗,以 Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) 的總評分平均變化分析作為成效評估。結果發現治療8週後兩組差異為 -1.2 ± 0.9 點 (95% CI: $-0.3 \sim 0.6$; $p=0.20$), 顯示其療效不劣於 venlafaxine 組。
- 2014年 Montgomery S. et al.則針對SSRI或SNRI單一治療反應不佳的MDD病人,以 vortioxetine vs agomelatine 進行12週療效和安全性的隨機雙盲試驗,以MADRS總分平均變化評估療效,治療8週後發現兩組差異

-2.2 點 ($p < 0.01$)，vortioxetine 組顯著優於 agomelatine 組。AE 發生比率為 2.9% vs 9.5%，主要為噁心、頭痛、暈眩及失眠。

特性

- 一. 食物不影響其吸收，製劑可剝半、磨粉或分包。
- 二. 主要經由 CYP2D6 代謝，少量由 CYP3A4/5 與 CYP2C9 催化氧化作用及葡萄糖醛酸結合 (glucuronidation) 代謝，故併用強效 CYP2D6 抑制劑 (如：bupropion、fluoxetine、paroxetine、quinidine) 劑量應減半，CYP2D6 慢速代謝者建議最高劑量上限為 10 mg/day；併用 CYP 誘導劑 (如：carbamazepine、phenytoin、rifampin) 則建議調高劑量，但以不超過 3 倍原始劑量為原則。
- 三. Vortioxetine 較不影響體重、心跳速率或血壓，也較少產生停藥戒斷反應。Wang G. 等人比較 vortioxetine 及 venlafaxine 在不良反應事件及因藥品副作用而中斷治療發生率，結果顯示 vortioxetine 組有較低發生率 (6.6% vs 13.7% 及 18.0% vs 27.42%)。

注意事項

- 一. 兒童：無 18 歲以下青少年及兒童之安全性與療效研究，故不建議使用。仿單提醒，臨床試驗中顯示孩童及青少年使用抗鬱劑相較於安慰組有較頻繁的自殺相關行為及敵對狀態，若使用應嚴密監測，以防發生意外。
- 二. 懷孕與哺乳：動物研究顯示其具生殖毒性，vortioxetine 及其代謝產物亦會分泌至乳汁，因無法排除對胎兒或嬰兒的傷害風險，建議僅應在利大於弊時方可使

用。

- 三. 禁忌併用非選擇性單胺氧化酶抑制劑 (MAOI)，可能產生 serotonin syndrome，導致心智狀態改變 (如：躁動、幻覺、昏迷)、自律神經不穩定 (如：心跳過速、血壓不穩定、高燒)、神經肌肉失常 (如：反射亢進、不協調)、及胃腸道症狀 (如：噁心、嘔吐、下痢)。若需使用，建議停用 MAOI 至少二週再使用 vortioxetine 或停用 vortioxetine 至少 21 天後再使用 MAOI；與血清素作用劑併用則應密切監測，如發生 serotonin syndrome，須立刻停用 vortioxetine 並且給予症狀治療。本院藥物如下：

1. 非選擇性可逆性 MAOI：linezolid。
2. 選擇性不可逆 MAO-B inhibitor：rasagiline。
3. 血清素作用劑：rizatriptan、fentanyl、lithium、tramadol、buspirone。

- 四. 常見副作用如下：

1. 腸胃道：以噁心 (21 ~ 32%) 最常見，通常為輕至中度反應，較常發生於治療最初的前兩週，其他包括：腹瀉 (7 ~ 10%)、口乾症 (7 ~ 8%)、便秘 (5 ~ 6%)、嘔吐 (3 ~ 6%) 等。
2. 中樞神經：暈眩 (8 ~ 9%)，故駕駛或操作機械時應小心。
3. 性功能障礙：女性 (1 ~ 2%)、男性 (3 ~ 5%)。

- 五. 癲癇：有癲癇發作或病史者應謹慎使用，一旦癲癇發作或頻率增高，則應立即停用。而具有血清素作用之抗鬱劑均可能會降低癲癇閾值，併用須小心 (如：TCA、SSRI、SNRI)。
- 六. 低血鈉、抗利尿激素分泌失調症候群 (SIADH)：曾有報導使用 vortioxetine 後發生低血鈉、SIADH 症狀，高危險族群

(如：老年人、肝硬化、正在使用利尿劑、併用可能導致低血鈉藥物)應特別小心，若發生低血鈉症狀，則須考慮停用 vortioxetine。

- 七. 出血風險：極少數案例顯示其可能影響血小板凝集功能，增加出血風險，尤其是有出血傾向、併用 aspirin、NSAID、warfarin 或其他抗凝血劑者均應小心注意。

結論

Vortioxetine 具有調節血清素接受器活性及抑制其運送蛋白的作用，進而達到抗憂鬱與抗焦慮的效果，動物試驗則觀察到可改善認知功能、學習、與記憶力。Vortioxetine 不建議使用於兒童，腎功能不全者不需劑量調整；目前院內設置交互作用警訊包括：MAOI、linezolid、tramadol、sumatriptan。

Vortioxetine 戒斷症狀較低、性功能或睡眠障礙影響較少，因此老年重鬱症者使用較安全。雖然目前仍未證實其抗憂鬱效果比其他抗鬱劑好，但研究顯示其有較好的耐受性，因此可提供憂鬱症病人另一個治療新選擇。

參考文獻

1. Katona, C. L. & Katona, C. P. New generation multi-modal antidepressants: focus on vortioxetine for major depressive disorder. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2014;10:349-54.
2. Kelliny, M., Croarkin, P. E., Moore, K. M. & Bobo, W. V. Profile of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder: an overview of the primary and secondary literature. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11:1193-212.
3. Sanchez, C., Asin, K. E. & Artigas, F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther* 2015;145:43-57.
4. Wang G., Gislum M., Filippov G. et al.: Comparison of vortioxetine versus venlafaxine XR in adults in Asia with major depressive disorder: a randomized, double-blind study *Curr Med Res Opin* 2015; 31:785-91.
5. Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, Häggström L. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. *Hum Psychopharmacol.* 2014;29(5):470-482.

表一 本院口服抗憂鬱藥物比較表

學名	Vortioxetine	Trazodone	Venlafaxine XR	Duloxetine	Agomelatine
商品名	Brintellix [®]	Mesyrel [®]	Efexor XR [®]	Cymbalta [®]	Valdoxan [®]
劑量規格	10 mg/tab	50 mg/tab	75 mg/cap	30 mg/cap	25 mg/tab
藥理性質 / 作用機轉	Serotonin modulator		SNRI	SNRI	Melatonin agonist
衛福部核准適應症	成人鬱症	各類型抑鬱症	泛焦慮症、社交焦慮症、恐慌症、鬱症	重鬱症/廣泛性焦慮症/糖尿病周邊神經痛/纖維肌痛	成人重鬱症
成人劑量	10 ~ 20 mg/day	50 mg/day	75 ~ 225 mg/day	30 ~ 120 mg/day	25 ~ 50 mg/day
最大劑量	20 mg/day	400 mg/day	225 mg/day	120 mg/day	50 mg/day
剝半/磨粉或分包	√	√	可分包但不可磨粉或嚼碎	整粒吞服、不可咀嚼/壓碎/打開膠囊	√
兒童劑量	NA	1.5 ~ 2 mg/kg/day	NA	NA	NA
老年人劑量	5 ~ 10 mg/day	50 mg QD	不需調整	30 ~ 120 mg/day	不需調整
腎功能調量	不需調整但仍建議小心使用	無需調整	CrCl ≥ 30 : 無需調整 CrCl < 30 : 37.5 mg qd HD : 37.5 mg qd, 勿超過最大建議劑量的 50%	CrCl < 30 : 避免使用	需小心使用
肝功能調量	無需調整, 小心使用	無需調整	中度 : 劑量減半	慢性肝病或肝硬化 : 不建議使用	禁忌(ALT > 3X ULN 不應使用)
懷孕分級	C	C	C	C	B1
交互作用	MAOI			CYP1A2 & CYP2D6 抑制劑	CYP1A2 抑制劑 CYP1A2/CYP2C9/CYP2C19 誘導劑, 其他抗鬱劑
	Serotonergic, 強 CYP2D6 抑制劑 & CYP 誘導劑		Serotonergic Drugs		
健保價(元)	37	1.67	14.1	22.3	36.2
半衰期(hr)	66	5-9	4-7	8-17	1-2
代謝	CYP2D6	CYP3A4	CYP2D6	CYP1A2/2D6	CYP1A2
排泄(%)	Urine (59%), feces (26%)	Urine (74%), feces (21%)	Urine (87%)	Urine (70%), feces (20%)	Urine (80%)

(續)本院抗憂鬱藥物比較表(SSRI)

學名	Escitalopram	Fluoxetine	Paroxetine	Sertraline
商品名	Lexapro [®]	Prozac [®]	Seroxat [®]	Zoloft [®]
劑量規格	10 mg/tab	20 mg/tab	20 mg/tab	50 mg/tab
藥理性質 / 作用機轉	SSRI			
衛福部核准適應症	鬱症之治療及預防復發，恐慌症、社交焦慮症、泛焦慮症及強迫症之治療	抑鬱症、暴食症、強迫症	各種類型鬱症*	鬱症、強迫症、恐慌症、創傷後壓力症候群(PTSD)及社交恐懼症及經前不悅症
成人每日建議劑量	5~10 mg	20~60 mg QD/BID	20~60 mg	25~50 mg
Max. dose	20 mg	80 mg	60 mg	200 mg
剝半/磨粉或分包	√	√	√	√
兒童劑量	10~20 mg QD	10~20 mg/day	不建議使用	25 mg QD
老年人劑量	減半	10 mg/day	X	X
腎功能調量	CrCl< 30：小心使用	降低劑量或調整給藥頻次	X	X
肝功能調量	5 mg/day, 可增至 10 mg/day.	降低劑量或調整頻次	重度以 10 mg/day 開始給藥	Reduce the dose or adjust the interval.
懷孕分級	C	X	C	C
交互作用	1. Non-selective monoamine oxides inhibitor. 2. Pimozide			
健保價(元)	15.2	2.08	7.5	8.5
半衰期(hr)	27~32	96~144	21	26
代謝	CYP3A4/2C19	CYP2C19/2D6	CYP2D6	CYP2C9/19
排泄(%)	Urine	Urine	Urine (64%), feces (36%)	Urine and feces