

新型抗憂鬱皮膚貼片『Transdermal Selegiline (EMSAM R)』

文/ 李孟育 藥師
審閱/ 黃莉茵 組長

Selegiline是一種單胺氧化抑制劑 (monoamine oxidase inhibitor, (MAOI))，在一九八九年首度獲得核准以膠囊形式上市，此藥原先用於巴金森氏症的治療，但也用來治療對傳統藥物無效的憂鬱症患者。美國食品暨藥物管理局 (FDA) 在今年三月二日，核准此成分的新劑型上市—新型皮膚貼片「Emsam」。可用來治療重度憂鬱症的新型皮膚貼片，患者每天貼上這種名為「Emsam」的貼片，便能將Selegiline藥劑透過皮膚滲入血液中，而達到療效。

單胺氧化抑制劑 (monoamine oxidase inhibitor, (MAOI)) —

單胺氧化酶抑制劑的發展，距今已有數十年。先是科學家合成出 iproniazid，以作為一種抗肺結核的藥物，結果有些肺結核患者服用後，竟出現愉快的反應。研究者發現：iproniazid可以抑制單胺氧化酶的作用，讓血清素減少被氧化。故現今此類藥物亦經常被使用在憂鬱症、廣泛性焦慮症、恐慌症、恐懼症的治療或者是對於selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)或其他藥物未有療效或產生抗藥性時的憂鬱患者身上。由於許多非典型憂鬱症患者也會同時有恐慌症等焦慮症狀，有些學者認為單胺氧化酶抑制劑也可用於恐慌症的治療。雖然目前對於單胺氧化酶抑制劑的藥理機轉並不是十分的清楚，但推測是與大腦中serotonin, norepinephrine, dopamine等物質的代謝分解受到影響，而增加神經傳導物質因而對情緒及神經運動產生提昇的作用有關。較老一代的單胺氧化酶抑制劑，例如：phenelzine, tranylcypromine, isocarboxazid等藥物，是屬於非選擇性單胺氧化酶抑制劑，對於A型及B型的接受器皆有抑制的作用。

而在使用這類藥物時，最為人所矚目的，就是與含高量乾酪胺 (tyramine) 食物併服時造成的高血壓危險現象，嚴重時可能致命。所謂『起士反應 (cheese reaction)』即是指病患同時服用單胺氧化酶抑制劑與含高量乾酪胺 (tyramine) 飲食所引起之高血壓危機 (hypertensive crisis)。當人體單獨攝取大量乾酪胺時，乾酪胺可於進入體內之前迅速由胃腸道中的單胺氧化酶分解代謝；反之，若併服單胺氧化酶抑制劑與高量乾酪胺則會使胃腸道中的乾酪胺大量增加，促使較多的乾酪胺進入血液循環，進而置換出神經突觸前 (presynapse) 儲存顆粒中的正腎上腺素 (norepinephrine) 及其他兒茶酚胺 (catecholamines)，且其代謝作用亦被單胺氧化酶抑制劑所抑制，造成正腎上腺素濃度大量上升而增加高血壓的危險。此反應所引起的高血壓，收縮壓可能高達160-220毫米汞柱；其徵兆為嚴重的頭痛、頸部僵硬、潮紅現象、窒息感、蒼白、流汗、噁心或嘔吐等。嚴重程度與乾酪胺的量成正比。而乾酪胺存在於許多飲食中，即使最普遍的食物：乳酪、豆腐乳

等，也含有大量的tyramine。另外，乳酪、酒、酵母製品、寬豆、菸草、燻魚、牛肝、雞肝、臘腸等這些都是常見含乾酪胺各種飲食，建議服用單胺氧化酶抑制劑之病患需避免乾酪胺含量高的飲食，盡量選用乾酪胺含量較低者。

RIMA(Reversible inhibitors of monoamine oxidase-A)則是最近發展出來的可逆性A型單胺氧化酶抑制劑，其作用只選擇性地針對A型單胺氧化酶，且半衰期短(約1~3小時)，在身體內有可逆性的特點，所以其副作用相對性的低，尤其不含有抗膽鹼作用，另外它與tyramine的相互作用亦低，故無須飲食限制。在臨床上可能會較傳統的MAOIs更為廣泛的使用。

而Selegiline藥物的特性，在血中濃度低時，選擇性地抑制了MAO-B降低腦中dopamine被代謝，來治療患有巴金森氏疾病的病人。如果用在治療憂鬱症的患者身上，則需要較高的血中藥物濃度，此時藥物的作用將會同時抑制MAO-A及MAO-B。

藥理作用 —

Selegiline貼片內的藥物含量為每平方公分含有一毫克的selegiline，而身體24小時的吸收量大約為25-30%，即為每平方公分有0.3毫克的藥物吸收量。此貼片劑型一共有三種劑量規格：20，30和40平方公分大小等規格，分別可以提供每24小時各6，9和12毫克的selegiline。此貼片釋放藥物在體內的有效濃度與分佈(area under the concentration time curve; AUC)：以6mg/24hrs的貼片為例，其AUC是單一口服劑量10mg(受到首肝效應影響)的十倍之多。Selegiline主要是由CYP2B6，CYP2C9，CYP3A4/5所代謝的。經代謝過後的selegiline活性並不高；最後由尿液及糞便排泄出的藥量也是不多。

臨床研究 —

在兩個使用6mg/24hrs貼片的臨床試驗中：一個為期六個星期，針對患有重度憂鬱症之177位病患做的雙盲實驗中，結果發現至少50%的病人在漢氏憂鬱量表上有顯著的改善(33 of 88 vs. 20 of 88 with placebo)，比起安慰劑有顯著的差異；而另外針對一個301位罹患中度至重度憂鬱症的病患，為期八星期的雙盲實驗中，比其安慰組改善狀況也是十分顯著。

副作用 —

此貼片在使用上，最常見的不良反應是在使用部位上會有輕微到中度的刺激、過敏、疼痛或發炎等情況發生。約有2%的病人會因為這樣的不適感，而停止此貼片的治療。在高劑量的使用上，也曾有失眠及姿勢性低血壓的副作用發生；至於有關抗憂鬱藥物對於病人所產生體重改變的困擾，在這貼片的使用上，結果發現，體重減少則是較體重增加來得常見。另外關於性功能障礙的副作用，相較

於安慰組而言，兩者並沒有太大的差異。此藥物懷孕分級上歸於C級，使用上要注意。

交互作用 —

如上述所提，服用selegiline之病患需避免乾酪胺含量高的飲食，盡量選用乾酪胺含量較低者。selegiline與其他具有serotonergic活性的藥物（如表一）併服時，可能會提高serotonin syndrome的表現。因此，在與serotonergic agents併服時，應該在開始使用selegiline前一星期便停止這類藥物的治療。甚至有些半衰期較長的藥物，例如fluoxetine或其他藥物，則需要再提前五星期中斷治療。臨床發現selegiline與carbamazepine或oxcarbazepine合併使用時，selegiline的血中濃度有增高的現象。此外，amphetamines類藥物或其他sympathomimetic amines如phenylephrine, pseudoephedrine等，這些常見於一般OTC感冒藥物或是減肥藥物中的成分；或是buspirone類成份。這些藥物合併使用selegiline時會增加高血壓的風險。所以上述所提的藥物都應避免與selegiline合併使用。在開始使用selegiline時，與此成分有配伍禁忌等藥物，都應至少在兩個星期前停止治療。

SEROTONERGIC DRUGS

| |
|---|
| SSRIs/SNRIs: Fluoxetine (<i>Prozac</i>)*, fluvoxamine (<i>Luvox</i>)*, paroxetine (<i>Paxil</i>)*, citalopram (<i>Celexa</i>)*, sertraline (<i>Zoloft</i>), escitalopram (<i>Lexapro</i>), venlafaxine (<i>Effexor</i>), duloxetine (<i>Cymbalta</i>) |
| TCAs: amitriptyline, imipramine (<i>Tofranil</i>)*, desipramine (<i>Norpramin</i>)*, nortriptyline (<i>Pamelor</i>)* |
| MAOIs: Isocarboxazid (<i>Marplan</i>), phenelzine (<i>Nardil</i>), tranylcypromine (<i>Parnate</i>), selegiline (<i>Eldepryl</i>)* |
| OTHERS: Bupropion (<i>Wellbutin</i>)*, linezolid (<i>Zyvox</i>)*, meperidine (<i>Demerol</i>)*, tramadol (<i>Ultram</i>)*, methadone (<i>Dolophine</i>)*, propoxyphene (<i>Darvon</i>)*, dextromethorphan, St. John's wort, mirtazapine (<i>Remeron</i>)*, cyclobenzaprine (<i>Flexeril</i>)* |

*Also available generically.

表一 具有serotonergic活性的藥物

劑量、投與方式及費用 —

在使用貼片的初期，應該從6mg/24hrs低劑量開始使用。可以每日一次貼附於上肢軀幹或是大腿等部位，每日需更換不同部位貼附。劑量調整方面，應依據每兩個星期調高3mg/24hrs劑量，最多可以到12mg/24hrs。病患使用此貼片時應該注意以下等事項，盡量避免暴露在溫度過高的環境下。如：熱水浴，溫泉，桑拿，或是長時間曝露在陽光下。目前貼片的定價為每一片12.85美元，一個月所

需的費用大概是將近385.50美元。

結論

臨床上單胺氧化酶抑制劑可以用於憂鬱症、廣泛性焦慮症、恐慌症、畏懼症的治療。對於中重度憂鬱症的患者也有相當的療效。但是相對的，單胺氧化酶抑制劑的副作用與危險性也頗高。最為人矚目的，就是與含tyramine食物併服時造成的高血壓危象，嚴重時可能致命。但是除了高血壓危象以外，單胺氧化酶抑制劑還有一些其他的副作用，諸如姿勢性低血壓、失眠、體重增加、週邊水腫、性功能障礙、週邊神經病變的副作用。面對這些病人無法忍受的副作用，新型皮膚貼片「Emsam」，治療重度憂鬱症的新型皮膚貼片，能將Selegiline藥劑透過皮膚滲入血液中，而達到療效，且較無傳統口服劑型令人難以忍受的副作用，提供了無法忍受先前藥物所引起副作用的另一選擇。目前兩項為期六至八週的實驗及長期病患觀察中顯示，Emsam貼片能安全有效地治療重鬱症患者。臨床實驗顯示，使用最低劑量（6mg/24hrs）貼片的患者，無需如其他口服抗鬱藥患者般控制飲食。至於在使用更高劑量時，是否需要注意飲食方面的控制，目前臨床上並無相關的資訊，須待進一步的臨床研究結果。

參考文獻

- Drugs for Parkinson' s disease. Treat Guidel Med Lett 2004; 2:41.
- Drugs for psychiatric disorders. Treat Guidel Med Lett 2006; 4:35.
- DS Robinson. Monoamine oxidase inhibitors: a new generation. Psychopharmacol Bull 2002; 36:124.
- JS Barrett et al. Pharmacokinetics and safety of a selegiline transdermal system relative to single-dose oral administration in the elderly. Am J Ther 1996; 3:688.
- JA Bodkin and JD Amsterdam. Transdermal selegiline in major depression: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study in outpatients. Am J Psychiatry 2002; 159:1869.
- JD Amsterdam. A double-blind, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of selegiline transdermal system without dietary restrictions in patients with major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2003; 64:208.
- www.medicalletter.org
- www.fda.gov/cder/Offices/ODS/MG/selegilineMG.pdf