

建佑 藥訊

主編：建佑醫院藥劑科
地址：高雄市林園區東
林西路 360 號
<http://www.chien-yu.com.tw>

CHIEN-YU HOSPITAL 追求卓越·永續經營

關懷·希望·創新·賦權·專業 Care·Hope·Innovation·Empower·Profession

本·期·內·容

1. 使用 DOACs 類藥品期間應對出血相關併發症之徵兆及症狀保持警覺..... 1
2. 糖尿病腎病變的用藥注意..... 2
3. 新藥介紹-Glyxambi® 25/5mg Film-Coated 4

用藥安全簡訊

~全國藥物不良反應中心公告~

使用 DOACs 類藥品期間應對出血相關併發症之徵兆及症狀保持警覺

1. 使用 DOACs 類藥品(包括 apixaban、dabigatran、edoxaban、rivaroxaban)會增加出血風險，且可能會導致嚴重或致命的出血。英國 MHRA 持續收到與使用 DOACs 類藥品相關的出血報告(通常為危及生命或致命性的)，在許多病例中病人具有增加出血風險的潛在因子。
2. 針對可能會增加出血風險的病人(例如：老年人及體重低或腎功能不全之病人)應謹慎使用 DOACs 類藥品。儘管 DOACs 類藥品不像維生素 K 拮抗劑需常規監測抗凝血因子，但應讓病人(尤其是會增加出血風險之病人)注意到此類藥品的出血風險，並例行性在臨床上檢查病人是否有出血或貧血徵兆。使用 DOACs 類藥品治療期間任何部位均可能出血，若發生嚴重出血應停止用藥。
3. DOACs 類藥品會與某些藥品產生交互作用，有些會增加出血風險。有關 DOACs 類藥品併用其他藥品的安全資訊，應參閱其仿單。值得注意的是，DOACs 類藥品不應與其他抗凝血劑併用。P-glycoprotein 或 CYP3A4(或其兩者)的強效抑制劑會增加 DOACs 類藥品之血中濃度，因此不建議併用或可能需降低 DOACs 類藥品之劑量。
4. 腎功能不全病人使用 DOACs 類藥品會增加其暴露量，因此應依據病人腎功能投予適當的劑量。評估病人腎功能時宜使用肌酸酐清除率(CrCl)計算，以處方適當劑量；若使用估算腎絲球過濾

率(eGFR)則可能會高估病人腎功能而增加出血事件的風險。若病人於治療期間腎功能出現顯著變化，則可能需調整 DOACs 類藥品之劑量。

糖尿病腎病變的用藥注意

黃玉鳳 藥師

糖尿病是造成慢性腎臟疾病的最常見原因之一，大約20-40%的糖尿病患會發生糖尿病腎病變，根據近年來的統計，國內目前的洗腎病人中約有四分之一是糖尿病引起的，而在美國則已高達40%。由國家衛生研究院發表的文獻指出，國內成年人慢性腎臟疾病的盛行率為12%，而知道自己罹患腎臟疾病的比率卻只有3%，因此糖尿病患者該如何正確服用藥物，延緩腎臟功能惡化的速度，不僅是醫護人員必須了解的，更是要替病患層層把關。

糖尿病腎病變應該注意哪些藥物？以下個別說明

1. 利尿劑：利尿劑最常見之副作用為電解質不平衡，常導致低血鉀的發生，其主要原因有：(1) 抑制腎臟重吸收鈉離子。(2)利尿劑使體液容積減少，造成皮質醛酮分泌，使鉀離子排除。臨床上使用，肌酸酐大於2 mg/dL不建議使用thiazide利尿劑，而應改用loop利尿劑。故腎病變病患會因腎臟排泄效率變差而造成電解質不平衡，因此長期使用要特別注意。
2. 非類固醇性消炎止痛劑(NSAIDs)：NSAIDs作用，經由抑制cyclooxygenase (COX)的活性，進而抑制前列腺素的生成，多用於類風濕性關節炎或肌肉骨骼的止痛消炎；然而這些藥物會造成腎臟血流量下降，進而影響腎功能。研究上顯示，雖然選擇性COX-2抑制劑比較不會有胃腸道刺激的副作用，但仍然會影響腎功能，所以不管使用選擇性或非選擇性NSAIDs皆需要謹慎的監測腎功能變化，尤其當病患出現體液不足的情形，例如嘔吐、腹瀉或脫水時，應告知病患停用NSAIDs。
3. 血管張力素轉化酶抑制劑(ACEIs)或血管張力素受體阻斷劑(ARBs)：這類藥物可以有效降低蛋白尿進而延緩腎病變，是糖尿病合併有蛋白尿且不論是否合併有高血壓的首選用藥。但須特別注意的是，這類藥物可能會導致急性腎功能惡化及高血鉀，原因是這些藥物會使血壓下降及傳出(efferent)腎小動脈壓減少，造成腎絲球過濾率的下降。由於aldosterone在人體內會保留鈉離子而增加鉀離子的排除，當其被抑制後就可能降低鉀離子由尿液的排除而產生高血鉀。臨床上如果有下列情況時，容易發生急性腎衰竭，應該避免使用，包括(1)病患的平均動脈壓不足以維持腎臟灌注壓(2)體液容積不足(3)使用NSAIDs、cyclosporin或保鉀型利尿劑(4)血鉀 > 5.5 meq/L，且治療無效(5)腎血管疾病，例如雙側腎動脈狹窄；或四個月內發生不明的腎絲球過濾速率降低超過30%者。
4. 抗生素：Aminoglycosides、vancomycin和amphotericin B為加護病房病患常使用，但可能導致腎毒性的藥品。其中特別要注意aminoglycosides類抗生素，例如gentamycin，這類藥物經由腎絲球濾出後，再吸收進入近端腎小管時會造成其傷害而造成急性腎損傷。這類藥物常見副作用為腎毒性和耳毒性，綜合各學者研究報告，在使用此類抗生素病患中，約有10-16%會併發急性腎臟病變。由於大部分抗生素是由腎臟排除，因此在臨床上，建議高危險群病人

避免使用之外，規律監測腎功能及藥物谷低濃度(trough level)來調整劑量，選用有效的治療藥物，並且要注意劑量及使用時間的長短。

5. Metformin：Metformin是治療第2型糖尿病的首選藥物。根據衛生署建議公告的資料中顯示，腎功能不全患者，男性血中肌酸酐濃度大於1.5mg/dL，女性大於1.4 mg/dL或Ccr< 30 ml/min之患者不可服用metformin。因metformin是完全經由腎臟排除，當腎功能不全時，可能會減低metformin的排除，造成藥物於體內累積，增加乳酸中毒的危險性。此外，有些會引起組織血液灌流不佳或缺氧的疾病（例如：肺部疾病、肝功能不全及心臟功能不全等）也會導致乳酸在人體內堆積；鬱血性心衰竭之急性發作、使用含碘之顯影劑、大手術病患須暫停使用metformin；大於80歲的老年患者，不建議metformin為首選治療。
6. 顯影劑(contrast media)：目前機轉不明，可能是腎小管的直接毒性以及改變腎臟血流所造成的缺氧性傷害。盡量使用非離子性等張顯影劑，配合上術前輸液補充(periprocedural hydration)、N-acetylcysteine或是sodium bicarbonate可以有助於減少在腎功能不全病人上的腎毒性，因此如何篩檢出高危險群為預防顯影劑引起腎病變(Contrast-induced nephropathy，CIN)之要項。靜脈注射顯影劑有導致急性腎功能下降之危險，因此醫師為病患注射顯影劑可能會加重腎臟血流動力學損傷之藥物，如NSAIDs、ACEIs、Metformin、高劑量loop利尿劑、aminoglycosides應該被停止，且須確認病患檢查後48小時腎功能是否恢復正常，才能開始使用該藥品。
7. 馬兜鈴酸(Aristolochic acid)：常見引起腎病的中藥以含馬兜鈴酸的中藥材為主，例如：廣防己、關木通、青木香、馬兜鈴、天仙藤。已證實會引發腎臟內快速進行性非發炎性的間質性纖維化，造成快速腎功能惡化與腎臟萎縮，多數病人於服藥後數月至1-2年進展至末期腎病變而需要透析或腎移植，預防之道只有避免使用引起腎毒性的中藥。

新藥介紹

Glyxambi® 25/5mg Film-Coated Tablets
糖順平®膜衣錠 25/5 毫克

劉照傑藥師

【作用機轉】

GLYXAMBI 結合 2 種作用機轉互補的降血糖藥物，可改善第二型糖尿病人的血糖控制：empagliflozin (鈉葡萄糖共同運送蛋白 [SGLT2] 抑制劑) 及 linagliptin (雙肽胜肽酶-4 [DPP-4] 抑制劑)。Empagliflozin 鈉-葡萄糖共同運送蛋白 2 (SGLT2) 是負責再吸收由腎絲球過濾回體循環之葡萄糖的主要轉運通道。Empagliflozin 是一種 SGLT2 抑制劑。藉由抑制 SGLT2，empagliflozin 可減少腎臟對已過濾之葡萄糖的再吸收作用，降低腎臟的葡萄糖閾值，進而增加尿糖排泄量。Linagliptin Linagliptin 是一種 DPP-4 抑制劑，而 DPP-4 是分解腸泌素荷爾蒙類升糖素胜肽 1 (GLP-1) 和葡萄糖依賴型促胰島素多肽 (GIP) 的酵素。因此，linagliptin 可使活性腸泌素荷爾蒙的濃度增高，在葡萄糖依賴性的狀態刺激胰島素的釋出，並降低循環中的升糖素濃度。這兩種腸泌素荷爾蒙均參與了葡萄糖體內平衡的生理調節 10 作用。平時即有基本濃度的低量腸泌素荷爾蒙分泌，但其濃度可於用餐後立即上升。在血糖濃度正常與升高時，GLP-1 與 GIP 皆可增加胰島素的生合成以及從胰臟 β 細胞的分泌。此外，GLP-1 亦可降低胰臟 α 細胞的升糖素分泌，而使肝臟的葡萄糖輸出量降低。

【成分劑量】

25 mg empagliflozin/5 mg linagliptin

【適應症】

GLYXAMBI 錠劑適用於配合飲食控制及運動，以改善下列第二型糖尿病人者的血糖控制：

使用 metformin 合併 empagliflozin 或 linagliptin 未能達到適當血糖控制者；或已在使用 empagliflozin 及 linagliptin 合併治療者

【用法與用量】

GLYXAMBI 的建議劑量為每日早上一次、每次 10 mg empagliflozin/5 mg linagliptin，可與食物一起服用，亦可空腹服用。GLYXAMBI 耐受良好的病人，劑量可增加至每日一次 25 mg empagliflozin/5 mg linagliptin。針對體液容量減少的病人，建議在開始服用 GLYXAMBI 前先矯治此一狀況。尚未特別針對先前曾接受其他口服型降血糖藥物的病人，進行其轉用 GLYXAMBI 之安全性及療效的研究，因此目前仍不瞭解 GLYXAMBI 在此族群的安全性及療效。任何第二型糖尿病療法的變更皆應謹慎為之，並適當監測血糖控制是否出現變化。

【不良反應】

急性胰臟炎，包括致命的胰臟炎、酮酸中毒。尿路敗血症與腎盂腎炎過敏反應，包括急性過敏、血管性水腫、鱗片狀脫皮嚴重、行動不便之關節疼痛、大皰性類天皰瘡、皮疹、口腔潰瘍、口腔炎

【懷孕等級】

由於 empagliflozin 的動物研究資料顯示有不良腎臟影響，因此不建議在懷孕第二孕期和第三孕期時使用 GLYXAMBI。

【注意事項】

開始使用 GLYXAMBI 前建議先評估腎功能，並於之後定期評估。

【禁忌症】

GLYXAMBI 不可用於有下列狀況的病人：躑患有重度腎功能不全、末期腎病或正接受透析。曾對 linagliptin 出現過敏反應，例如急性過敏、血管性水腫、鱗片狀脫皮、蕁麻疹、支氣管過敏。曾對 empagliflozin 產生嚴重過敏反應

參考資料：仿單