

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. Prolia®(denosumab60mg)藥品安全.....1
2. 幽門螺旋桿菌除菌治療之新發展.....2
3. 新藥公告- Xigudo XR 多糖持續錠.....4

用藥安全簡訊

~全國藥物不良反應中心公告~

Prolia®(denosumab60mg)藥品安全

英國醫藥品管理局(MHRA)發布使用 Prolia®(denosumab 60mg)於兒童及青少年族群時，可能發生嚴重且危急生命之高血鈣風險，故不建議 Prolia®用於 18 歲以下病人之安全資訊。

曾於使用 Prolia®(denosumab 60mg)治療 18 歲以下成骨不全症(osteogenesis imperfecta)病人的臨床試驗中，發生嚴重且危及生命之高血鈣合併急性腎損傷，並需住院治療之案例。

截至 2021 年 8 月 26 日，全球共接獲 20 例疑似 18 歲以下兒童及青少年病人適應症外使用(off-label use)Prolia®(denosumab 60mg)後發生高血鈣之通報案例；其中有部分案例為停藥後發生反彈性高血鈣(rebound hypercalcemia)。

近期一項歐洲文獻經回顧 Prolia®(denosumab 60mg)之嚴重高血鈣案例後建議加強警示，不建議該藥品用於 18 歲以下兒童及青少年族群；英國 MHRA 考量上述建議及相關安全性數據後，決議更新英國 Prolia®仿單，不建議 denosumab 60 mg 用於 18 歲以下之兒童及青少年，以警示嚴重高血鈣之安全疑慮。

骨質疏鬆症治療的新發展

張簡介仁 藥師

隨著國人平均餘命增加，邁入高齡化社會，骨質疏鬆症所引發的骨折，後續照顧，對個人與家庭生活品質衝擊，醫療花費及社會所造成的影響非常巨大。然而骨質疏鬆症醫學日新月異，臨床治療的新發展可有效的抑制骨質流失或促進骨質增加，避免再發生骨折、改善生活品質。

骨質疏鬆症是根據骨密度分為正常、骨質減少、骨質疏鬆、嚴重骨質疏鬆，然而生活中輕微跌倒、較用力施壓即引起的手腕、髖骨或脊柱壓迫性骨折，也可以判定為骨質疏鬆。根據流行病學統計65歲以上之台灣婦女，約1/3 在一生中會發生一次脊椎、髖部或手腕部之骨折，相對的，男性有1/5 的機會，顯見骨質疏鬆症是影響老年人健康的常見疾病。

骨質疏鬆症治療目的是減少骨折，防止併發症所造成的連鎖問題，之前的治療僅以骨密度作為依據，目前則估算骨鬆骨折風險高低，以評估治療需要性，故應考量家族病史，包括：父母親是否曾骨折或骨質疏鬆；個人因素和病史，如：年齡、性別、體重、身高、骨折病史、是否抽菸、喝酒、相關疾病、是否使用類固醇藥物等，另外視力狀況、肌肉協調性、生活或工作環境之安全等跌倒風險，綜合評斷。

目前國際骨質疏鬆症治療與預防的共識為：(1)已發生脊椎或髖部骨折者，屬高風險應治療。(2)骨密度檢測低於「-2.5」應治療。(3)骨質不足即骨密度於「-1 至-2.5」，且經「未來十年骨質風險評估表-FRAX」評量骨折總風險超過20%，包含脊椎骨折、前臂骨折、髖骨骨折或肩部骨折；或髖骨骨折風險超過3%，即使未骨折，符合上述評量，仍應治療。(4)若屬低骨折風險的族群，則應即早預防。

骨質疏鬆的預防應加強飲食中鈣質與維生素D 攝取，適度日曬可由皮膚合成足夠之維生素D，規律運動促進肌肉力量、提升身體的柔軟度及協調性，而生活上避免過量的菸、酒、咖啡，並維持適當體重等，皆可強化骨質，減緩骨質疏鬆的速度。現階段在骨質疏鬆的治療新發展，雙磷酸鹽（Bisphosphonate）從一天一次、一週一次口服劑、一季一針，到一年一針的注射劑，選擇性雌激素受體調節物（Selective Estrogen Receptor Modulator, SERM）口服劑，抑鈣素（Calcitonin）注射及鼻噴劑，副甲狀腺素（Parathyroid hormone）注射劑，鋇（Strontium ranelate）口服劑，以及最新上市的細胞受體抑制劑（Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand Inhibitor RANKL Inhibitor）注射劑等，皆可減少骨質流失，增加骨密度，並可減低骨折發生率。

以各類不同類型之藥物治療時，需配合正確服用或注射方式，以促進藥物效果與減少副作用：
一、抗破骨或抑制骨質流失類藥物：

此類藥的作用主要是有效抑制破骨細胞，減少骨質流失，增加骨質密度，降低骨折的機會。
(1)雙磷酸鹽：口服劑（福善美）使用時須搭配200ml 以上開水空腹服用，以避免消化不良，並減少因食物所導致的吸收不良；而針劑（骨維壯、骨力強）使用時要慢速注射、並需充足飲水，以減少類似感冒的徵狀、肌肉骨骼不適等，也可服用消炎止痛藥緩解，並且回診與醫師討論。
(2)選擇性雌激素調節物（鈣穩）：只建議用於停經婦女，少部分的人會有熱潮紅之情形。
(3)抑鈣素（密鈣息）：副作用通常很輕微，鼻噴劑可能會有暫時性的鼻部不適、打噴嚏等徵狀。
(4)細胞受體抑制劑注射劑（保骼麗）：屬於國內引進的較新藥物，可降低骨骼流失

和增加骨密度；較特殊的是此藥經研究評估，可用於腎功能不全患者，副作用有紅疹、皮膚炎、上呼吸道感染的輕微不良反應。在臨床實驗中與對照組相當。

二、促進骨或促進骨質增加類藥物：

副甲狀腺素（骨穩）——主要是刺激小樑骨與皮質骨形成新骨，改善骨骼及強度，極少數的人使用時會短暫性高血鈣、腿部痙攣的輕微不良反應。

三、是同時具有抑制骨質流失及增加骨質生成的藥物：

鋇（補骨挺疏），能夠促進骨質生成，抑制破骨細胞的活性。少部分的人在服用初期，有輕微且短暫腹瀉、皮膚炎的反應。統計上，約有一半的骨鬆患者於用藥3個月後即中斷治療，相較於持續用藥的病患，中斷藥物者有較高比例的骨折情形，顯見服藥的規律性對骨骼健康的重要。現階段在台灣的健保給付上：(1)骨質疏鬆的藥物治療須符合骨密度小於「-2.5」，並已發生過脊椎或髖部骨折；(2)骨質不足者要同時有兩處以上骨折，可用第一線抑骨質流失類藥物；(3)若無法耐受副作用，或持續使用一年仍發生至新的骨折且骨密度小於「-3」，則使用促進骨質增加劑。部分骨質疏鬆症的高風險者，因不符健保給付規定，則須自費治療。

新藥介紹

Xigudo XR 多糖持續錠

黃美雲藥師

藥理作用

XIGDUO XR 結合了兩種作用機制互補的降血糖藥，改善第二型糖尿病患者的血糖控制：一為 dapagliflozin，是一種鈉-葡萄糖協同轉運蛋白 2 (SGLT2) 抑制劑，另一為 metformin hydrochloride，是一種 biguanide 類藥物。

Dapagliflozin

在近端腎小管表現的鈉-葡萄糖協同轉運蛋白 2(SGLT2)，負責再吸收大部分在人類腎小管腔內被過濾的葡萄糖。Dapagliflozin 是 SGLT2 的抑制劑。通過抑制 SGLT2，dapagliflozin 減少已過濾葡萄糖的再吸收和減低葡萄糖腎閾值，因此增加尿糖排泄。

Metformin hydrochloride

改善第二型糖尿病患者的葡萄糖耐受性，降低基礎血糖值和飯後血糖值。Metformin 能減少肝臟葡萄糖生成、減少腸道的葡萄糖吸收，並藉由增加周邊葡萄糖的攝取和利用，從而改善胰島素的敏感性。

適應症

適用於配合飲食和運動，以改善以下第二型糖尿病成人患者的血糖控制：已在接受 dapagliflozin 和 metformin 合併治療者，或使用 metformin 但控制不佳者。

用法用量

- 醫師應根據患者目前的治療個別訂定 XIGDUO XR 的起始劑量。
2. XIGDUO XR 應該每天服用一次，於早晨與食物併服，採漸進方式調高劑量，以減少 metformin 引起的胃腸副作用。
 3. XIGDUO XR 錠必須整粒吞服，切勿磨碎、切割或嚼碎。
 4. XIGDUO XR 錠中無活性的成分有時會以柔軟的含水塊狀物從糞便中排出，形狀類似原錠。
 5. 劑量可根據有效性和耐受性調整，但不可超過 dapagliflozin 10 mg 和 metformin HCl 2000 mg 的每日最大建議劑量。
 6. 原先在晚上服用 metformin XR 的患者，應先跳過最後一次劑量，再開始服用 XIGDUO XR。
 7. 用於血容量不足 (Volume depletion) 的患者，建議開始 XIGDUO XR 前先矯正這種情況。

藥物動力學

吸收

Dapagliflozin 在空腹狀態下口服 dapagliflozin 後，通常在 2 小時內達到最高血漿濃度(Cmax)。Cmax 和 AUC 值在治療劑量範圍內隨劑量增加而成比例增加。

Metformin hydrochloride 口服單劑量緩釋型 metformin 後，達到 Cmax 的時間中位數是 7 小時，範圍從 4 至 8 小時。

分佈

Dapagliflozin 約有 91%與蛋白質結合。腎功能或肝功能不全患者的蛋白質結合率不變。

代謝

Dapagliflozin 的代謝主要是通過 UGT1A9 負責；在人類由 CYP 負責的代謝是次要清除途徑。Metformin hydrochloride 正常受試者靜脈注射單劑量 metformin 之研究顯示，metformin 不經改變而由尿液排泄，並未進行肝臟代謝(在人體鑑別出代謝產物)，也不經由膽排泄。

排除

Dapagliflozin 和相關代謝物主要通過腎途徑排除。給予單劑 50 mg [14C]-dapagliflozin 後，在尿和糞中分別排泄總放射性的 75%和 21%。尿液中有低於 2%的劑量以原型排泄。糞便中約 15% 的劑量以原型排泄。

Metformin hydrochloride 腎臟清除率約比肌酸酐清除率高 3.5 倍，這表示腎小管分泌是 metformin 主要的排除途徑。口服後，所吸收的藥物約有 90%在頭 24 小時內經由腎臟排除，血漿排除半衰期約 6.2 小時。在血液中的排除半衰期約 17.6 小時，這表示 metformin 可能分佈於紅血球。

副作用

低血壓、腎功能異常、泌尿道生殖系統黴菌感染、低血糖。

禁忌

XIGDUO XR 禁用於以下患者：

1. 中度至重度腎功能不全 (eGFR 小於 60 mL/min/1.73 m²)，末期腎病或洗腎的患者。
2. 對 dapagliflozin 曾發生嚴重過敏反應或對 metformin hydrochloride 過敏。
3. 急性或慢性代謝性酸中毒，包括糖尿病酮酸中毒，有或無伴隨昏迷。糖尿病酮酸中毒應該用胰島素治療。

注意事項

1. 建議在開始本品治療之前並在使用期間定期評估腎功能。
2. 有肝功能不全、酒精中毒或心衰竭病史的患者，或計畫接受動脈注射含碘顯影劑的患者，在進行血管內注射含碘顯影劑的放射性檢查時或檢查前都要先暫停 XIGDUO XR 治療，等到檢查後 48 小時重新評估 eGFR，確定腎功能穩定後，方可重新開始服藥。
3. XIGDUO XR 不建議用於肝功能不全患者。