



奇美藥訊

Chi Mei Medical Center Drug Bulletin

發行人：邱仲慶 總編輯：蘇慧真
主編：王雅萱
發行所：奇美醫療財團法人奇美醫院藥劑部
網址：<http://chimeipharm.org/index.php/drugbulletin>
E-MAIL：druginfo@mail.chimei.org.tw
電話：06-2812811 轉 53102

本期目錄

- 轉移型前列腺癌治療新選擇---Abiraterone 永康院區 吳麗玲藥師
- 預防心房纖維顫動之新藥 Rivaroxaban 永康院區 江佩玲藥師
- Linagliptin (Trajenta®) 藥物介紹 柳營院區 莊雅惠藥師
- 淺談骨質疏鬆症藥物治療~面面觀 佳里院區 黃慧娟藥師

轉移型前列腺癌治療新選擇---Abiraterone

永康院區 吳麗玲藥師

壹、前言

前列腺位於膀胱下方和直腸前方，如核桃般大小，主要功能為分泌和儲存前列腺液。男性在過 50 歲以後，罹患前列腺癌的機率會急遽增加，約有三分之二的前列腺癌是在 65 歲以後發現。民國 101 年，前列腺惡性腫瘤發生個案數占全部惡性腫瘤的 4.90%，死亡人數占全部惡性腫瘤的 2.72%，發生率的排名於男性為第 5 位，死亡率的排名於男性為第 7 位^[1]。

前列腺癌生長速度相較其它腫瘤緩慢，早期患者常無明顯症狀，而一旦症狀出現，通常會出現類似前列腺增生症狀，像是排尿不順、流量變小、急迫尿意感、灼熱感、甚至血尿等，癌細胞也可經由血液或淋巴轉移至身體其它器官，尤易轉至骨骼。

常見的診斷方式是 Digital rectal examination (DRE)和 Prostate specific antigen (PSA)，確診後醫生會評估病人的分期、年齡和病人對治療的副作用意願來選擇治療方式。早期攝護腺癌的治療採局部治療，包括手術切除以及放射線治療，晚期或者無法以局部治療方式治癒的前列腺癌則以荷爾蒙治療或化學治療為主。

貳、荷爾蒙療法簡介

雄性素 (androgen) 主要為 testosterone 和 dihydrotestosterone，約 90% 來自睪丸製造，腎上腺也會製造一小部分。雄性素會刺激前列腺癌細胞生長，所以荷爾蒙療法就是要降低雄性素濃度，例如去勢手術、LHRH analogs、Abiraterone；

或者停止生成來使癌細胞縮小，像是 Antiandrogens。荷爾蒙療法可以用在當使用或手術放射療法後而癌細胞轉移時使用、或搭配放射治療做為一開始治療、或者用於放射療法前以縮小癌細胞體積^[2]。

大多數病人在荷爾蒙治療 12-18 個月後，即使男性荷爾蒙維持相當低的濃度，癌細胞仍然持續進展，發展為轉移型去勢療法無效前列腺癌 (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) ^[3]。

Abiraterone 是近幾年的新藥，作用的路徑與其他抗癌藥不同，是作用在腎上腺以阻斷 testosterone 生合成來達到降低雄性素濃度。

參、藥物介紹

一、適應症

(一)與 prednisone 或 prednisolone 併用，以治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌且已接受過 docetaxel 治療者。

(二)藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀而不須使用化學治療者。

二、作用機轉

Abiraterone acetate 在體內會轉換成 Abiraterone，會選擇性的抑制 CYP17，包括 17 α -hydroxylase 和 C17,20-lyase。CYP17 是作用在腎上腺生合成的路徑上，會催化 pregnenolone 和 progesterone 生成 testosterone precursors。CYP17 的抑制能使睪丸、腎上腺及攝護腺腫瘤三處的睪固酮 (Testosterone)無法分泌，從而抑制腫瘤生長，也會導致礦物性皮質固醇 (mineralocorticoid)的增加。

三、用法用量及劑量調整

用於轉移性去勢抗性的前列腺癌一般劑量為一天 1000 mg，併用 prednisone 5 mg 一天兩次。腎功能低下者不需要調整劑

量，而肝功能低下者需調整劑量，如表一。若服用期間病人有使用 LHRH analogue 則繼續使用。

表一、Abiraterone 用於肝功能低下者的劑量調整

	程度	劑量
療前 肝 功 能 不 佳 者	Mild (Child-Pugh class A)	不需調整
	Moderate (Child-Pugh class B)	一天 250 mg 若在治療期間，ALT 及/或 AST >5 倍正常 值或者 total bilirubin >3 倍正常值，則停止 使用
	Severe (Child-Pugh class C)	不建議使用
療 中 有 肝 毒 性 者	ALT 及/或 AST >5 倍正常值或 total bilirubin >3 倍正常值	維持治療直到肝功能回到標準值或 ALT 和 AST ≤2.5 倍正常值及 total bilirubin ≤1.5 倍正常值，然後重新劑量在一天 750 mg
	每日 750 mg，復發性肝毒性 (Recurrent hepatotoxicity) 者	維持治療直到肝功能回到標準值或 ALT 和 AST ≤2.5 倍正常值及 total bilirubin ≤1.5 倍正常值，然後重新劑量在一天 500 mg
	每日 500 mg，復發性肝毒性 (Recurrent hepatotoxicity) 者	停止治療

四、不良反應^[4]

以下不良反應有併用 prednisone

使用，見表二。

表二、Abiraterone 不良反應發生率

發生率 大於 10%	心血管方面：水腫，高血壓 中樞神經方面：疲倦，發燒 內分泌方面：高三酸甘油酯血症，高血糖，低血鉀，熱潮紅 胃腸道方面：便秘，腹瀉，消化不良 泌尿生殖方面：泌尿道感染 血液方面：淋巴細胞減少 肝方面：增加血清中 ALT，增加血清中 AST 神經肌肉方面：關節腫脹，肌肉痛 呼吸道方面：咳嗽，呼吸困難
---------------	--

發生率 1%至 10%	心血管方面：心律不整，胸痛，心衰竭 皮膚方面：皮膚紅疹 泌尿生殖方面：血尿，頻尿 肝方面：增加血清 bilirubin 神經肌肉方面：骨折
發生率 小於 1%	腎上腺機能低下症，肌肉病變 (包括橫紋肌溶解症)，非感染性肺炎

五、藥物交互作用

Abiraterone 是 CYP2D6 的抑制劑，應避免與治療指數狹窄的 CYP2D6 受質 (如 thioridazine) 合併投予，如果無法使用替代藥物，則應謹慎考慮降低所併用之 CYP2D6 受質藥物的劑量。根據體外試驗的資料，也是一種 CYP3A4 的受質，目前尚未在體內研究中評估過強效之 CYP3A4 抑制劑或誘導劑對 Abiraterone 之藥物動力學的影響，在治療期間還是應避免使用或小心使用強效的 CYP3A4 抑制劑或誘導劑。

六、注意事項

整顆吞服，且應空腹使用，吃藥前兩小時和後一小時都不宜吃東西。Abiraterone 會使 testosterone 和 cortisol 濃度下降，使得 ACTH 促使體內礦物皮質固醇濃度升高，可能導致高血壓、低血鉀和體液滯留。併用類固醇可降低這些不良反應的發生率與嚴重度。

建議在服用之前與治療期間，先將高血壓和低血鉀控制好。在開始治療前應先檢測 ALT 與 AST 及膽紅素，並於最初三個月治療期間每兩週檢測一次，之後每月檢測一次。每個月檢測血壓、血中鉀離子濃度，若患有心衰竭患者，應在治療前三個月每兩週監測，之後每個月監測。

肆、治療指引

根據 2014 NCCN Guidelines for prostate cancer，一旦癌細胞對荷爾蒙治療有抗性，診斷為 mCRPC 時，則可依症狀(symptomatic)的有或無做藥物的選擇。已使用過 docetaxel 者，Abiraterone 併用 prednisone 有增加存活率的發生；如果未用 docetaxel 且症狀輕微者，可給予第二次荷爾蒙治療，antiandrogens 或是 androgen synthesis inhibitor 或可考慮給雌性素 [3]。美國泌尿學會也是依據病人是否使用過 docetaxel 以及症狀程度來選擇藥物，見表三[5]。

表三、美國泌尿學會在轉移性去勢抗性前列腺癌的治療指引節錄

No prior Docetaxel	
Symptomatic mCRPC with good performance status	offer docetaxel
	may offer abiraterone+prednisone
Asymptomatic or minimally symptomatic mCRPC	offer abiraterone+prednisone, docetaxel or sipuleucel-T
	offer enzalutamide
Prior Docetaxel	
Offer treatment with abiraterone+prednisolone , enzalutamide or cabazitaxel	

伍、文獻討論

近年來前列腺癌有許多新藥可選擇，但因為 Abiraterone 是作用在腎上腺合成雄性素路徑上，與現有的其他藥品不相同，目前比較資料甚少。臨床上 TROPIC、COU-AA-301 和 AFFIRM 這三個大型試驗分別是 Cabazitaxel、Abiraterone 和 Enzalutamide 各自與對照組的比較，三個試驗的主要試驗指標(primary endpoint)都是整體存活率，相較於對照組都有顯著的增加^[6]。但這些新藥因為實驗設計、統計的族群和目標設定的不同，藥物療效目前尚無直接比較的臨床試驗 (cross-trial comparisons)，但臨床上還是可以依據特定族群來做不同藥物的選擇，像是有癲癇的病人不建議使用 Enzalutamide、Abiraterone 較易有高血壓和背痛等。其他研究還指出已接受過 docetaxel 治療者使用 Abiraterone 可增加平均存活率 3.9 個月^[7]；在化療前使用 Abiraterone 的無疾病存活期也優於對照組^[8]。

陸、結論

前列腺癌早期多數患者常無明顯症狀，而一旦症狀出現時，通常類僅

似良性前列腺增生的症狀，而癌細胞也可經由血液或淋巴轉移至身體其它器官，尤其易轉至骨骼，治療需視發現的部位以及已經接受過的治療治療選擇將而定，考量的層面包括平均餘命、預期結果、和病人考量，目前多以荷爾蒙療法或化療治療為轉移型前列腺癌的主要選擇。Abiraterone 用於治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌且已接受過 docetaxel 治療者或者屬無症狀或輕度症狀而不須使用化學治療者，會阻斷 17 α -hydroxylase 和 C17,20-lyase 合成雄性素，進而抑制雄性素分泌。常見副作用包括體液滯留、低血鉀症、心律不整，以及肝功能等，藥物需每日合併低劑量的類固醇使用。目前健保有給付，但需要事先申請且符合資格方可使用。

柒、參考資料

1. 衛生福利部國民健康署.民國 101 年癌症登記報告.
2. American cancer society-prostate cancer.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines: Prostate cancer. 2014.

4. Abiraterone. Up to date
5. American Urological Association: castration-resistant prostate cancer.
6. Amit B Susan M, Alison B, et al. Second-line treatment options in metastatic castration-resistant prostate cancer: A comparison of key trials with recently approved agents. *Cancer Treatment Reviews* 2014; 40: 170–177.
7. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2011;364: 1995-2005.
8. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368:138-148.

預防心房纖維顫動之新藥 Rivaroxaban

永康院區 江佩玲藥師

壹、前言

心房纖維顫動 (atrial fibrillation, AF) 是一種心臟不正常的放電情形，即心臟上半部的兩個腔室出現跳動無秩序和無規律，它們和心臟的兩個下半部腔室無法相互協調，最後造成心臟跳動加快和不規則。一旦失去有效的心房收縮，使血液滯留在心房，促成血栓形成，血栓若脫離心房進入心室再經由大動脈到其他器官便引起栓塞，若到腦部則會導致中風，導致心房纖維顫動患者死亡或致病殘障最大的因素就是中風或全身性血管栓塞，且隨著年齡增長，發生率亦直線增加，是臨床上最常見的心律不整疾患。根據台灣地區 1997 至 2002 年中央健康保險局資料庫針對住院患者出院診斷為心房纖維顫動的結果發現，65 歲老人中約有 5% 患有心房纖維顫動，但在大於 80 歲以上的族群中，其盛行率高達 10%^[1]。

貳、心房纖維顫動之藥物治療

治療心房纖維顫動的主要目標為：心跳速率或心跳節律的控制，以及血栓的預防。過去預防血栓形成與發生中風的藥物以口服 warfarin 之維生素 K 拮抗劑最為有效，但因為出血副作用、治療濃度範圍狹窄、多重藥物交互作用等因素，且必須常規監測

國際標準凝血時間(International Normalized Ratio, INR)等，使得 warfarin 在使用上有諸多限制。新型口服抗凝血劑 (new oral anticoagulants, NOACs) 之作用位置為抑制 thrombin (如: dabigatran) 或抑制 factor Xa (如: rivaroxaban) 等藥品，不需定期監測國際標準凝血時間，台灣衛福部已核准上市用於非瓣膜性心房顫動患者中風之預防。

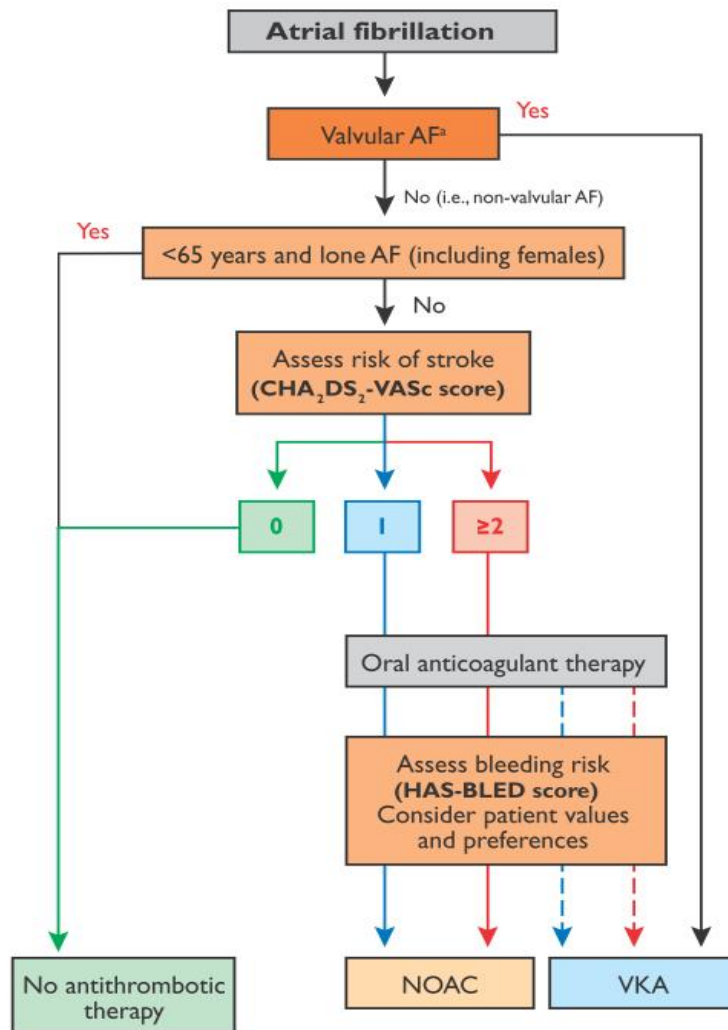
參、心房顫動患者中風風險評估

臨床上有許多評估方式可用來評估心房顫動患者中風風險，並依據評估結果給予適當的預防性治療，接著介紹臨床上常被用來評估非瓣膜性心房顫動患者中風風險的評分準則-CHADS2 和 HAS-BLED score，以及後來彌補 CHADS2 不足的評分準則-CHA2DS2VASc，說明如表一。在 2012 年的歐洲心臟學會對於心房顫動治療指引建議(圖一)：對於非瓣膜性心房顫動的患者，當 CHA2DS2VASc 評分為 0 時，是不須使用抗血栓藥物的治療；但 ≥ 1 時則須使用抗凝血藥物治療，而且新型抗凝血藥物若能提供更好的療效、安全性與便利性，就應考慮是否使用新型口服抗凝血藥物^[4]。

表一 非瓣膜性心房顫動患者中風風險評分準則之評估說明

CHADS₂ Score
<p>由 AFI (Hypertension, diabetes mellitus, stroke or TIA) 與 SPAF (blood pressure > 160 mmHg, recent heart failure, 75 years or older and being female, TIA or stroke) 兩大臨床試驗，針對住院中 AF 患者設計發展組合而來。CHADS₂ 分別代表鬱血性心衰竭、高血壓、年紀 ≥ 75 歲、糖尿病、中風或暫時性腦缺血。將病人分為低度風險 (0 分)，中度風險 (1 分) 和高度風險 (≥ 2 分)，依據 2010 年歐洲心房顫動準則建議高度風險應給予 warfarin，中度風險給予 aspirin 或 warfarin，低度風險可給予 aspirin 或皆不需用藥。</p>
CHA₂DS₂VASc Score
<p>CHADS₂ 分類方法存在許多限制包括一大部分病人被歸類在中度風險，可能會忽略一些具有臨床意義的危險因子。例如：年齡老化與心房顫動及中風關係最密切，於是將 > 75 歲的族群區分出來，另外也增加了其他心血管疾病病史等，因而發展出 CHA₂DS₂VASc 評分系統，將血管疾病 (心肌梗塞、週邊血管疾病或主動脈斑塊)、年齡 65-74 歲及女性納入風險的計分，且年紀超過 75 歲者改給 2 分。若分數 ≥ 2 分則屬於高危險族群，但文獻也建議分數 ≥ 1 分就應使用口服抗凝血劑來預防中風。</p>
HAS-BLED Score
<p>在給予病人抗凝血藥物治療之前有許多評估出血風險的方法，在 2010 年歐洲心房顫動準則也建議利用 HAS-BLED 計分方法協助臨床使用抗凝血劑的出血風險判斷。此計分方式包括有：未控制的高血壓、異常的肝功能或腎功能、過去有中風或出血的病史、不穩定的 INR、年齡 > 65 歲、同時合併使用可能容易導致出血的藥物或過量飲酒，若分數 ≥ 3 分則屬於高危險族群，不管使用抗血小板或是抗凝血劑都要特別小心。</p>

圖一 2012 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation



NOAC = novel oral anticoagulant; OAC = oral anticoagulant; VKA = vitamin K antagonist.

肆、新型口服抗凝血劑

-Rivaroxaban 介紹[5][6][7]

一、作用機轉

Rivaroxaban 為直接抑制凝血因子 Xa，而凝血因子 Xa 為凝血瀑布 (coagulation cascade) 中重要的關鍵點，因為它可以同時被外在 (extrinsic) 和內在路徑 (intrinsic pathway) 活化，導致 thrombin 的形成。此藥可以不需 antithrombin 當輔助因子，可直接結合活化的凝血因子 Xa，並可逆的

抑制凝血因子 Xa 與 prothrombinase 的複合物結合。

二、藥物動力學

(一) 吸收：服藥後 2 至 4 小時可達到最高血中藥物濃度，其生體可用率 (bioavailability) 約 66-100%，口服不受食物影響，20 mg 的劑型與食物併服反而可增加生體可用率。

(二) 分佈：蛋白結合率 (protein binding) 約 92-95%；分佈體積 (volume of distribution; Vd) 約 50L。

(三) 代謝：Rivaroxaban 部份經酵素 CYP3A4/5、CYP2J2 代謝，且為 P-醣蛋白 (P-glycoprotein) 的受質。

(四) 排泄：經腎臟及糞便排出，半衰期約 5-9 小時。年長者約 11-13 小時。

三、衛生署許可適應症

(一) 用於非瓣膜性心房顫動 (non-valvular atrial fibrillation) 且有下列至少一項風險因子者成人病患，預防中風及全身性栓塞 (systemic embolism)。風險因子例如：心衰竭，高血壓，年齡大於等於 75 歲，糖尿

病，曾發生腦中風或短暫性腦缺血發作 (transient ischemic attack)。

(二) 治療急性有症狀近端深部靜脈血栓及預防急深部靜脈血栓發生後再發性深部靜脈血栓與肺栓塞。

(三) 靜脈血栓高危險病人，接受人工髖或膝關節置換術或再置換術時，預防其術後之靜脈血栓栓塞症。

四、劑量與用法

輕至中度腎功能不全者不需調整劑量，而重度腎功能不全及中至重度肝功能不全者禁用此藥，劑量調整與用法如表二。

表二 Rivaroxaban 劑量與用法

適應症	建議劑量	
	CrCl > 50 mL/min	CrCl 30 - 50 mL/min
心房顫動中風預防	20 mg 每日一次	15 mg 每日一次 (CrCl 15 - 50 mL/min)
治療 PE 與急性 DVT 及預防再發生 PE 與 DVT	15 mg 每日二次治療 21 天，之後 20 mg 每日一次。	15 mg 每日二次治療 21 天，之後 15-20 mg 每日一次。
骨科手術後靜脈血栓栓塞預防	10 mg 每日一次	10 mg 每日一次

DVT: Deep vein thrombosis ; PE: Pulmonary embolism

五、藥物交互作用

Rivaroxaban 部份是經由酵素 CYP3A4 代謝，且為 P-醣蛋白 (P-glycoprotein) 的受質，當併用 CYP3A4 及 P-醣蛋白之強效抑制劑 (如：azole 類抗黴菌藥物 ketoconazole 或蛋白酶抑制劑 ritonavir 等藥品)，可能會增加 rivaroxaban 血中濃度與增加出血的風險。此外 rivaroxaban 併用抗血小板藥物 aspirin、抗血小板凝集劑 clopidogrel 或非類固醇消炎止痛藥等，也可能增

加出血風險，使用時應留意。

六、懷孕與哺乳用藥

Rivaroxaban 懷孕用藥等級為 C 級。動物實驗顯示對胎兒有害但缺乏控制良好的孕婦實驗；或缺乏動物實驗或孕婦實驗數據。只能以經驗判斷對胎兒的潛在利益大於潛在危險性的前提下使用。乳汁分泌相關資料尚無，因此不建議於哺乳期間使用。

七、副作用

常見副作用為出血、腸胃道出血、過敏反應等症狀。

伍、新舊型口服抗凝血劑之比較

依據新型口服抗凝血劑藥物的大型臨床試驗都呈現出相似的結論，即與 warfarin 比較 rivaroxaban、dabigatran 均能明顯且有意義的減少顱內出血，而這也是這些試驗包括缺血性與出血性中風的主要試驗終點都有統計學意義的主因。新型口服抗凝血劑因為很少會與食物發生交互作用，

血中濃度穩定，所以無需監測藥物血中濃度與 INR 值，但半衰期短，病人服藥順從性要更好，一旦誤失一兩個劑量易發生回彈現象。臨床試驗中對於排除腎功能衰竭病人的標準不一，但綜歸最後的結論 CrCl<15 mL/min 或洗腎的病人 warfarin 仍是唯一選擇。下表列出院內新舊型口服抗凝血劑的藥理特性比較如表三。

表三 院內新型口服抗凝血劑與 warfarin 的藥理特性比較

成分名	Warfarin	Rivaroxaban	Dabigatran
商品名	Coumadin®	Xarelto®	Pradaxa®
作用標的	Vit K dependent coagulation factors Factor II, VII, IX, X	Factor Xa	Thrombin (Factor IIa)
劑型	錠劑	錠劑	膠囊
生體可用率	90-100%	80-100%	6.50%
給藥途徑	口服	口服	口服
給藥間隔	每日一次	每日一次	每日二次
起始作用時間	36-72 小時	小於 30 分鐘	小於 30 分鐘
尖峰濃度時間	>72 小時	2-4 小時	0.5- 2 小時
半衰期	20-60 小時	5-9 小時 (老年人 11-13 小時)	7-9 小時 (老年人 11-13 小時)
作用時間	48-96 小時	24 小時	24-36 小時
懷孕分級	X	C	C
藥物監測	INR	不需要	不需要
拮抗劑	Vitamin K	無	無
腎功能不全者	可用	不可用	不可用
使用對象	不限	≥75 歲 (或 65-74 歲，合併有糖尿病、高血壓或冠狀動脈疾病)	≥75 歲 (或 65-74 歲，合併有糖尿病、高血壓或冠狀動脈疾病)
健保價	4.11 元	82 元	51 元

國內藥品仿單適應症	<ol style="list-style-type: none"> 1. 預防及/或治療靜脈栓塞症及其相關疾病，以及肺栓塞。 2. 預防或治療因心房纖維顫動及/或更換心臟瓣膜引起之血栓性栓塞症。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 骨科大手術靜脈血栓栓塞症預防。 2. 用於非瓣膜性心房顫動，預防中風及全身性栓塞。 3. 治療急性有症狀近端深部靜脈血栓及預防急性深部靜脈血栓發生後再發性深部靜脈血栓與肺栓塞。 	用於非瓣膜性心房顫動，預防中風及全身性栓塞。
-----------	--	---	------------------------

陸、Warfarin 與 Rivaroxaban 的藥物劑量轉換^[8]

若要從 warfarin 轉換至 rivaroxaban，仿單建議只要 INR < 3.0 則可直接轉換成 rivaroxaban。至於從 rivaroxaban 轉換回 warfarin，建議停用 rivaroxaban 之後，在下次原訂給藥時間同時併用 warfarin 與抗凝血針劑 (heparin 或 LMWH) 做過渡性治療。如果要從針劑的 LMWH 換成 rivaroxaban，則建議在原訂下一次施打針劑時間的前兩個小時內服用 rivaroxaban，之後可直接停用 LMWH。若為連續靜脈滴注的 heparin 針劑，則在停用 heparin 的同時就可開始服用 rivaroxaban。若要從 rivaroxaban 換成抗凝血針劑，則在原訂下一次口服 rivaroxaban 時直接換用針劑抗凝血劑即可。

柒、結論

心房纖維顫動相關中風是可以預防的，在使用 warfarin 來治療的最大挑戰是懼怕出血，想達到理想治療範圍但需要克服副作用的窘境下，新型抗凝血劑是很好替代的另一項選擇。

新型抗凝血劑起始作用快，臨床使用上不需與其他抗凝血劑如 heparin 併用，另與藥物或食物較少有交互作用而影響藥效。Rivaroxaban 相較於院內其他新型口服抗凝血劑 dabigatran，在服用頻次與可磨粉於鼻胃管給藥是較為方便。如此不同的藥物特性也提供了臨床醫師在治療不同病人時多了一項用藥選擇。但臨床使用上是否效果如同試驗一樣或長期使用安全性的考量等，這些都是未來需要考量及解決的課題。

捌、參考資料

1. Lee CH, Liu PY, Tsai LM, et al. Characteristics of hospitalized patients with atrial fibrillation in Taiwan: a nationwide observation. *Am J Med* 2007;120:819.e1-7.
2. Gregory Y. H, Robby N, Ron P, Deirdre A. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach. *Chest* 2010;137:263-72.

3. A. John C, Paulus K, Gregory Y.H, Ulrich S, Irene S, Sabine E, et al., Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2010; 31, 2369–2429.
4. A. John C, Gregory Y.H, Raffaele DC, Irene S, Dan A, Stefan H, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2012; 33, 2719–2747.
5. Ian S, Kaivan K, Jack B & A. John C. Oral anticoagulants for Asian patients with atrial fibrillation. *Nature Reviews Cardiology* 2014;11, 290–303.
6. Micromedex® 2.0
7. UpToDate®
8. Hein H, Peter V , Marco A, Matthias A , Werner H , Jonas O, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15, 625–651.

Linagliptin (Trajenta®) 藥物介紹

柳營院區 莊雅惠藥師

壹、前言

2014 年衛福部公布的十大死因糖尿病高居第五位，造成 9845 人死亡，其中男性佔 4882 人，女性佔 4963 人，死亡率佔總死亡人數 6%；2013 年 9438 人死亡，死亡率佔 6.1%，與 2014 年比較，糖尿病順位略升^[1]。糖尿病聯盟 (International Diabetes Federation, IDF) 統計資料指出，2014 年全世界有 3.87 億人口罹患糖尿病，相當於每 12 個人就有一個罹病，其中有二分之一的病患不知道自己患有糖尿病，九分之一的醫療費用花在糖尿病上，每七秒就有一個人死於糖尿病，77% 的糖尿病病患住在中低收入國家，預估到 2035 年會增加 2.05 億的糖尿病病患(將上升到 5.92 億人)，而與糖尿病相關的死亡人數約 490 萬。糖尿病負擔非常龐大，2014 年糖尿病

造成至少 6120 億美元的醫療支出，2035 年預估將達到約 6270 億美元^[2]。

貳、糖尿病分類與診斷

糖尿病的分類分為：第一型糖尿病、第二型糖尿病、妊娠型糖尿病、其他型糖尿病。第一型糖尿病與第二型糖尿病比較如表一^{[3][4]}。糖尿病診斷如下：(1) 機血糖：200 mg/dL (11.1 mmol/L)或以上伴隨糖尿病症狀 (2) FPG 空腹血糖(至少空腹 8 小時以上)：126 mg/dL(7.0 mmol/L)或以上 (3) OGTT 口服葡萄糖耐量試驗 2 小時血糖(口服含 75 g 葡萄糖溶液後 2 小時血糖值)：200 mg/dL (11.1 mmol/L)或以上 (4) 糖化血紅素 (HbA1c)：6.5%或以上，只要符合其中一項即可，但是後三項標準必須重複檢驗至少兩次以上^[5]。

表一 第一型糖尿病與第二型糖尿病比較^{[3][4]}

	第一型糖尿病 (Type1)	第二型糖尿病 (Type2)
別名	juvenile-onset diabetes insulin-dependent diabetes	non-insulin-dependent diabetes adult-onset diabetes
機轉	β 細胞的破壞，通常導致 胰島素絕對性缺乏	胰島素抵抗併有胰島素 相對性缺乏的病人
年齡	<30 歲好發於年輕人	>40 歲好發於成年人
糖尿病病人比例	5%-10%	90%
症狀	急性	慢性
酮酸血症	經常發生	罕見
成為家族病史	不容易	很容易
自體免疫疾病的 關聯性	多數有	無

肥胖	不普遍(多數是營養不夠的)	多數有
自體抗體	ICA 陽性 Anti-GAD65 陽性 ICA512 陽性	ICA 陰性 Anti-GAD65 陰性 ICA512 陰性
治療	運動、飲食和藥物 (注射胰島素)	運動、飲食和藥物 (口服降血糖藥物或注射胰島素)

參、DPP-4 抑制劑藥物機轉

進食後小腸會分泌腸泌素 (incretin) 如類升糖素胜肽-1 (glucagon-like peptide-1, 簡稱「GLP-1」), 以及葡萄糖依賴型胰島素刺激多肽 (glucose-dependent insulintropic polypeptide, 簡稱「GIP」) 進入血液。這些荷爾蒙會使胰臟β細胞, 依葡萄糖濃度高低釋出胰島素。GLP-1也會使胰臟α細胞的升糖素分泌減少, 進而減少肝醣製造, 但在DPP-4的作用之下, 幾分鐘內即失去活性。DPP-4 (Dipeptidyl peptidase-4) 為分解腸泌素GLP-1與GIP的酵素, DPP-4抑制劑透過抑制DPP-4酵素的作用可使活性腸泌素荷爾蒙作用時間延長, 刺激胰島素的釋出, 並降低升糖素分泌^[6]。目前國內DPP-4抑制劑有: sitagliptin (Januvia®)、saxagliptin (Onglyza®)、vildagliptin (Galvus®)、linagliptin (Trajenta®); alogliptin (Nesina®)則於民國103年核准輸入^[7]。

肆、Linagliptin (Trajenta®) 介紹

一、建議劑量

Trajenta® 建議劑量為5mg。可單獨使用亦可與metformin、sulfonylurea、insulin、PPAR γ 作用劑(如thiazolidinediones)合併使用。

二、副作用

Trajenta® 副作用包括: 低血糖症 (與 metformin 和 sulfonylurea 併用 23%, 單獨使用 4%至~7%), 嚴重的低血糖(與胰島素併用 2%), 頭痛(6%), 增加尿酸(3%), 高三酸甘油酯血症(2%), 體重增加(2%), 便秘(2%), 尿路感染(3%), 背痛(9%), 關節痛(8%), 肢體疼痛(5%), 鼻咽炎(7%), 咳嗽(2%), 急性胰腺炎(<1%)^[8]。

三、藥物排除

Trajenta® 主要經由膽汁排除, 大部分(約90%)的Trajenta® 皆以原形式排出^[9]。

四、藥物交互作用

Rifampin可降低Trajenta® 的血中濃度, 顯示Trajenta® 與強效P-gp或CYP3A4誘發劑併用時, 其功效可能降低。因此, 當Trajenta® 須與P-gp或CYP3A4誘發劑併用時, 強烈建議改用其他替代療法。

五、懷孕

懷孕等級為B級, 在動物實驗方面會通過胎盤, 但在孕婦方面並沒有良好的研究可以確定其安全性, 所以不建議使用於孕婦。

六、哺乳

現有的動物實驗數據顯示, Trajenta® 會以母乳對血漿4:1的比值分泌至母乳中。目前仍不清楚本藥物是

否會分泌至人乳中。由於許多藥物皆會分泌至人乳中，因此在哺乳女性使用時應謹慎^[6]。懷孕或哺乳的婦女應改由胰島素來控制血糖。

七、劑量調整

肝功能與腎功能不全的病患不需要調整藥物劑量。

八、藥效

共有730名第二型糖尿病患者參與兩項雙盲、以安慰劑對照的試驗（分

別為期18與24週），以評估Trajenta®的療效與安全性。相較於安慰劑，接受Trajenta®治療的第二型糖尿病患者HbA1c出現具臨床意義的顯著改善^[6]。在這兩個為期18與24週的試驗中，Trajenta®組的HbA1c與基準值的差異分別為-0.4%與-0.4%，安慰劑組則分別為0.1%與0.3%。在體重與基準值的變化上，兩治療組間並無顯著差異，如圖一。

圖一 Glycemic parameters in placebo-controlled monotherapy studies of Trajenta®

[6]

	18-Week Study		24-Week Study	
	TRAJENTA 5 mg	Placebo	TRAJENTA 5 mg	Placebo
A1C (%)				
Number of patients	n = 147	n = 73	n = 333	n = 163
Baseline (mean)	8.1	8.1	8.0	8.0
Change from baseline (adjusted mean***)	-0.4	0.1	-0.4	0.3
Difference from placebo (adjusted mean) (95% CI)	-0.6 (-0.9, -0.3)	--	-0.7 (-0.9, -0.5)	--
Patients [n (%)] achieving A1C <7%**	32 (23.5)	8 (11.8)	77 (25)	17 (12)

伍、DPP-4抑制劑藥物比較

Sitagliptin、saxagliptin、alogliptin、linagliptin、vildagliptin 這5種DPP-4抑制劑降HbA1c的效果類

似、副作用與作用機轉類似，使用上有些差異(表二)。DPP-4抑制劑的選擇上，可以依據病患個別狀況，也可依據藥物動力學特性。

表二、DPP-4抑制劑之比較

	Sitagliptin	Linagliptin	Saxagliptin	Vildagliptin	Alogliptin
半衰期	12.4hr	12 hr	2.5hr	3hr	21hr
最大劑量	100mg	5mg	5mg	100mg	25 mg
腎功能不全	CrCl>50: 不需調劑量	不需調劑量	CrCl>50: 不需調劑量	CrCl>50: 不需調劑量	CrCl>50: 不需調劑量

	30≤CrCl≤50: 50mgQD CrCl<30,HD: 25mgQD		CrCl≤50,HD: 2.5mgQD (postdialysis)	CrCl≤50: 50mg QD	30≤CrCl≤50: 12.5mgQD CrCl<30,HD: 6.25mgQD
肝功能不全	不需調劑量	不需調劑量	不需調劑量	AST/ALT>3 停止使用	不需調劑量
懷孕分級	B	B	B	B	B
哺乳	不建議使用	不建議使用	不建議使用	不建議使用	不建議使用

HD= hemodialysis

陸、結論

DPP-4 抑制劑的優點是不易發生低血糖與體重不易上升，但價格比其他降血糖藥物昂貴，這類藥物使用上要注意，上市之後有通報急性胰臟炎的案例，病人如果有胰臟炎症狀時要停止使用。而患者除了藥物之外，適當的運動與飲食控制也是很重要的，並且定期測量血糖與 HbA1c、血脂、神經病變檢查、眼底檢查、腎功能等檢查。

柒、參考資料

- 衛生福利部統計處.民國 103 年主要死因分析.民國 104 年 8 月 19 日，取自：
http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=5488
- Leonor G, Tim N, Jessica B, Ute L, Olivier J. International Diabetes Federation : IDF Diabetes Atlas I Sixth edition,2014. Retrieved from: www.idf.org/diabetesatlas
- 社團法人中華民國糖尿病協會. 糖尿病臨床照護指引. 2015;p.5。
- Stephen MS, John RW, JR KP, R KP . Diabetes. Richard A, David J, Eric T, Dick R. Textbook of Therapeutics: Drug and Disease Management. 8 edition. United States: LWW;2006. p.1045.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetesd-2015. Diabetes Care 2015;38(Suppl.1):p.S9-S10.
- Trajenta® 藥物仿單。
- 健保用藥品項查詢.衛生福利部中央健康保險署。民國 104 年 8 月 19 日，取自：
http://www.nhi.gov.tw/query/quer y1.aspx?menu=21&menu_id=713 &webdata_id=3510&WD_ID=851
- Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Tradjenta (linagliptin) [prescribing information] 2014.
- Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. Diabetes, Obesity and Metabolism 2011;13(1):7-18.

淺談骨質疏鬆症藥物治療~面面觀

佳里院區 黃慧娟藥師

壹、前言

骨質疏鬆症一直是影響經濟與社會的嚴重問題，全球因骨質疏鬆導致骨折事件每年超過 890 萬件，平均每 3 秒就有一件因骨質疏鬆而導致骨折的事件發生^[1]。亞洲地區因中國、印度人口眾多，老化速度很快，預估將是全球骨質疏鬆症及骨折發生率最高的地區^[2]。骨質疏鬆好發於停經後婦女及年長者，引起的骨折事件可能引起失能、生活品質降低，甚至死亡。已有文獻指出脊椎骨折與髖部骨折均

會顯著增加死亡率^{[3][4]}。因此骨質疏鬆之預防及治療，實為現今高齡化社會之重要議題。

貳、骨質疏鬆症定義

1994 年世界衛生組織 (WHO) 公佈成年人骨質疏鬆症的定義為「一種因骨量減少或骨密度降低而使骨骼微細結構發生破壞的疾病，惡化的結果將導致骨骼脆弱，並使骨折的危險性明顯增高」，診斷標準如表一。

表一 WHO 骨質密度診斷標準

T 值 (標準差)	診斷	臨床意義
≥ -1	正常骨質密度	通常不需治療，建議補充鈣質或適當運動來防止骨質密度變得低下
$-1 \sim -2.5$	骨質不足	未達骨質疏鬆階段，但若未注意則有骨質疏鬆的風險。
≤ -2.5	骨質疏鬆	有很大的骨折風險

註：T 值是和年輕人的骨密度比較所得到的數值，為將受測者之骨質密度與年輕成人之骨質密度平均值相減，除以年輕成人骨質密度之標準差，得出檢測數值結果。

參、藥物治療

歷年來美國藥物食品管理局 (FDA) 與歐洲藥物管理局 (EMA) 使用於骨質疏鬆症的核可藥品，除了鐿 (Strontium ranelate) 尚未被 FDA 認可，其餘藥品皆有兩者核可^[5]。其中，抑鈣激素 (Calcitonin) 因長期使用可能增加發生癌症的風險，已於

2013 年停止骨質疏鬆症的適應症。目前臨床上常見骨質疏鬆症的治療藥物介紹如下：

一、抗骨流失藥物 (Anti-resorptive drugs)

(一) 雙磷酸鹽類

雙磷酸鹽類抑制破骨細胞活性，降低骨代謝率，減少骨重塑作用。市面上種類繁多，至今衛生福利部食品

藥物管理署通過使用的藥物，整理如 表二。

表二 雙磷酸鹽藥物比較表

劑型	口服劑型		針劑劑型	
藥物名稱	Alendronate (Fosamax®)	Risedronate (Reosteol®)	Ibandronate (Bonviva®)	Zoledronic acid (Aclasta®)
頻次	一週一次	一週一次	三個月施打一次	一年施打一次
使用禁忌	CrCl<35 ml/min	CrCl<30 ml/min	CrCl<30 ml/min	CrCl<35 ml/min
常見副作用	<ol style="list-style-type: none"> 腸胃道副作用，如消化不良、食道炎、胃食道逆流、胃炎等，是病患停止服用藥物的最常見原因。 可能引起少見的顎骨壞死 (Osteonecrosis of the jaw) 副作用，若需長期使用應謹慎使用。 		<ol style="list-style-type: none"> 首次使用針劑劑型的患者，在 2~3 天內，約有 30~40% 會有類似感冒出現，即發熱、畏寒、肌肉和關節疼痛，也可能有腸胃道不適和眼睛發炎等症狀，嚴重程度不等，約 2~3 天後會自行緩解。 大部分患者可以給予非類固醇抗發炎藥物 (NSAIDs) 或 acetaminophen 即可緩解。 	
注意事項	<ol style="list-style-type: none"> 此類藥物口服生體可用率極低，約劑量的 1~3%。 每週服用一次，應空腹使用，服用後須搭配 200ml 左右的水，並保持上半身直立約 30 分；另外此藥物易受食物、鈣片、鐵劑等影響，服用時需與此藥物隔開 30 分以上。 		<ol style="list-style-type: none"> 快速注射高劑量的雙磷酸鹽類可能產生急性腎衰竭。 使用靜脈注射劑型的患者建議可以適當的補充水份並且不要使用其他可能有腎毒性的藥物 [6]。 	

(二) RANKL Inhibitor—Denosumab

骨再塑的細胞分化過程，RANK (Receptor Activator of NF-κB) 和 RANKL (RANK Ligand) 結合，會活化與分化破骨細胞。RANKL Inhibitor 可阻止 RANKL 來抑制破骨細胞活化，降低骨質流失和增加骨密度，使骨折風險降低。

Denosumab (Prolia®) 是一種合成的人類單株抗體，使用方式為每 6 個月皮下注射一次 60mg，施打部位

為上臂、大腿或腹部等，身體可用率為 61%，於 10 天後達最高血中濃度，半衰期 26 天，可降低停經後婦女脊椎骨折、非脊椎骨折及髖關節骨折的危險性 [7]。

可能的副作用包括：低血鈣、嚴重顎骨壞死、因免疫調節而造成的嚴重感染，如皮膚、膀胱、耳感染或心內膜炎。使用在免疫功能抑制者或服用影響免疫系統藥物者，可能增加嚴重感染的風險。

(三)選擇性雌激素受體調節劑 (selective estrogen receptor modulator, SERM)

此為新一代類雌激素藥物，主要作用在造骨細胞的雌激素受體，可減少骨流失，增加骨密度，有效降低骨折發生率。其用於治療停經後骨鬆症，有骨骼保護作用，但不會刺激子宮或使內膜增生及出血，也不會刺激乳房而增加乳癌風險，可預防停經後骨流失，並降低脊椎骨折發生率^[8]。

目前國內核准 Raloxifene (Evista®) 每日 60mg 及 Bazedoxifene (Viviant®) 每日 20mg 用於骨質疏鬆症，可與飲食、維他命 D 和鈣片同時服用，對骨頭和脂肪代謝有如同雌激素的效果，對乳房和子宮有抗雌激素的效果。臨床上常見的不良反應包括臉部潮紅及腿部抽筋，副作用為增加靜脈栓塞機率。

二、促骨生成藥物 (Anabolic agents)

(一) 副甲狀腺素 (Teriparatide)

副甲狀腺素在人體作用是調節鈣質平衡，促進骨代謝，增加腎臟對鈣的再吸收，並促進小腸對鈣的吸收。臨床上持續副甲狀腺素增加的情形，常見於副甲狀腺功能亢進患者，會導致破骨細胞活力增加，加速骨質疏鬆。但間歇性每天給藥一次時，卻是造骨作用高於破骨作用，改善骨量及骨骼強度，因而降低骨折風險，具備獨特的作用機轉，可刺激造骨細胞，促使新骨生成。

Teriparatide (Forteo®) 為人類基因重組副甲狀腺素內含 34 個胺基酸，是第一個可直接刺激造骨細胞，促進骨生成之藥品。美國與歐洲各國核准用於治療更年期婦女及男性骨質

疏鬆症，我國也已核准上市。用法為每日皮下注射大腿或腹壁等部位，每次 20mcg；生體可用率為 95%，血漿半衰期約為 1 小時，皮下注射後約 30 分鐘後可達血中最高濃度，3 小時內會減少至無法定量的濃度。

不良反應包括高血鈣、高尿鈣、噁心、頭痛、腿部痙攣與姿態性低血壓，通常為短暫輕微的。在動物實驗中，高劑量長期使用會增加骨肉瘤 (osteosarcoma) 產生的機會，因此不可用於轉移性骨腫瘤或有惡性骨腫瘤病史的病患。此外 Paget's disease 或患有代謝性骨骼疾病患者亦不建議使用^[9]。

三、混合型作用型藥物—鋇

(Strontium ranelate, Protos®)

鋇 (Strontium ranelate, Protos®) 是目前市面上唯一具刺激骨生成與抑制骨流失雙重作用的藥物，可恢復骨代謝平衡。藥物結構由兩個二價陽離子鋇 (strontium) 及有機酸 ranelic acid 組成；鋇的物理性質與鈣類似，對骨骼具高度親合性，而 ranelic acid 則不具藥理作用。可刺激造骨前驅細胞及膠質生成而增加骨密度，且直接作用於破骨細胞以降低骨吸收。

其用法為每日口服 2 g 之顆粒劑一次，與食物併服會大幅降低吸收，故建議在睡前空腹服用，且須與制酸劑、鈣、tetracycline、quinolone 等抗生素或食物間隔 2 小時以上，以避免影響吸收。常見副作用為噁心、腹瀉等，通常是輕微短暫的，一般在治療 3 個月後消失。另外嚴重的皮膚過敏性反應像 Stevens-Johnson syndrome 是有可能會出現。在接受治療前幾個月須留意皮膚方面的免疫反應；而曾

有或現有靜脈血栓栓塞、暫時或永久無法行動、有心血管危險因子(高血壓、高血脂、糖尿病和抽煙等)、缺血性心臟病或周邊動脈疾病等的病患都不建議使用^[6]。

肆、結論

以骨質疏鬆症的治療用藥安全性來說，經文獻證實是屬於相對安全的；大部份常見副作用其實可改善或處理，嚴重的不良反應是極其罕見的。整體來說，骨質疏鬆用藥可有效降低骨折發生率，減少死亡與失能，以治療利益來看，明顯高於副作用的風險，故了解常見或嚴重的藥物不良反應也能協助我們去避免或處理相關問題，來提升病患用藥安全性。

四、參考資料

1. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *OsteoporosInt* 2006; 17:1726-33.
2. Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *OsteoporosInt* 1992;2:285-9.
3. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1993;137:1001-5.
4. Lips P, Cooper C, Agnusdei D, Caullin F, Egger P, Johnell O, et al. Quality of life in patients with vertebral fractures: validation of the Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO). Working Party for Quality of Life of the European Foundation for Osteoporosis. *OsteoporosInt* 1999;10:150-60.
5. Subhagit D, Julie CC. Osteoporosis - a current view of pharmacological prevention and treatment. *Drug Design, Development and Therapy* 2013;7:435-48.
6. 郭瓊文,洪周源,方姿蓉,謝正芳.骨質疏鬆治療藥物的安全性評估. *臺灣老年醫學暨老年學雜誌* 2014;9:1-14.
7. 衛生福利部國民健康署.骨質疏鬆症臨床治療指引 2013;p.116-121.
8. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3609-17.
9. 陳美森,陳綺華,陳學源.骨質疏鬆症治療藥物—Teriparatide. *藥學雜誌* 2008;24:102-107.