



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：陳威明 出版：臺北榮民總醫院藥學部 中華民國 82 年 3 月創刊

副發行人：侯明志 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

112年7月
第33卷第7期

主編：張豫立 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?muid=4117&fid=3421>
編輯：何沁沁、王斯郁、周千滢、李婉詩、朱佩欣

版權所有
翻印必究

藥品評估

Drug Evaluation

SGLT2抑制劑用於慢性腎臟病

林聖凰

根據全球疾病負擔 (Global Burden of Disease, GBD) 研究統計，2017年全球約有6.98億人患有慢性腎臟病，盛行率為9.1%，慢性腎臟病的死亡率從1990年至2017年增加41.5%，全球死因排名也從第17名躍升至第12名，造成個人和整體社會經濟嚴重負面影響。過去唯一被證實有腎臟保護作用的藥物為作用在腎素-血管張力素-醛固酮系統的阻斷劑 (renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, RAASi)，包括常見的血管張力素轉化酶抑制劑 (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI) 及血管張力素受體阻斷劑 (angiotensin receptor blocker, ARB)。近年來隨著SGLT2抑制劑 (sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i) 的出現，在臨床試驗中已被證實可降低心血管事件風險，也陸續發現可以延緩病人腎功能惡化或降低白蛋白尿，為慢性腎臟病人的用藥選擇帶來新的曙光。

自2016年至2019年間有數篇大型隨機分派試驗已證實SGLT2抑制劑可以延緩或預防腎臟病惡化，此類藥品的腎臟保護作用已在三個主要的心血管預後試驗中得到證實，分別為EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin)、CANVAS與CANVAS-R (canagliflozin) 及DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozin)，然而這三項心血管預後試驗主要是探討第二型糖尿病合併心血管疾病或多重心血管風險因子的病人，服用SGLT2抑制劑是否可以降低心血管事件的風險，腎臟預後則是作為次要終點。近年來則有三項大型隨機分派試驗將腎臟預後作為主要研究終點，分別是

CREDESCENCE (canagliflozin)、DAPA-CKD (dapagliflozin) 和EMPA-KIDNEY (empagliflozin)，後兩者更同時納入有糖尿病及沒有糖尿病的慢性腎臟病患者。2020年發表的DAPA-CKD試驗探討dapagliflozin用於慢性腎臟病病人的療效與安全性，受試者的腎絲球過濾率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 介於25-75 mL/min/1.73 m²、尿液白蛋白與肌酸酐比值 (urinary albumin-to-creatinine ratio, UACR) 介於200-5000 mg/g，且所有受試者都接受了穩定劑量的ACEI或ARB治療。主要試驗終點顯示每日服用dapagliflozin 10 mg相較於安慰劑可以顯著降低複合腎臟事件 (HR 0.61, 95%CI 0.51-0.72, $p < 0.001$)，此研究之複合腎臟事件包含eGFR下降 $\geq 50\%$ (HR 0.53, 95% CI 0.42-0.67)、進展至末期腎臟病、長期透析或腎臟移植 (HR 0.64, 95% CI 0.50-0.82)、因腎臟疾病死亡或因心血管疾病死亡 (HR 0.81, 95% CI 0.58-1.12)；次要研究終點亦顯示dapagliflozin可以顯著降低全因死亡率 (HR 0.69, 95% CI 0.53-0.88, $p = 0.004$)；在沒有第二型糖尿病的次族群中，dapagliflozin同樣能顯著降低複合腎臟事件的風險 (HR 0.50, 95% CI 0.35-0.72)。2023年發表的EMPA-KIDNEY試驗所納入的受試者包括eGFR 20-45 mL/min/1.73 m²或eGFR 45-90 mL/min/1.73 m²且UACR ≥ 200 mg/g者，主要複合研究終點包括因心血管或腎臟疾病死亡、長期透析、腎臟移植、eGFR持續 < 10 mL/min/1.73 m²或下降 $\geq 40\%$ ，結果顯示每日服用empagliflozin 10 mg相較於安慰劑可以顯著降低複合腎臟事

件 (HR 0.72, 95% CI 0.64-0.82, $p < 0.001$)；在沒有第二型糖尿病的次族群中，empagliflozin同樣能顯著降低複合腎臟事件的風險 (HR 0.82, 95% CI 0.68-0.99)。

過去許多研究發現SGLT2抑制劑延緩腎功能惡化的機轉不單純是透過控制血糖、血壓和體重，其他重要的機轉推論包括透過恢復腎小管腎絲球回饋 (tubuloglomerular feedback) 機制以減輕腎絲球內壓力、降低腎小管負荷和缺氧情形、減少腎臟細胞發炎及纖維化。在安全性方面，使用SGLT2抑制劑須注意可能增加生殖泌尿道感染、低血壓、酮酸中毒、急性腎損傷等風險，其他副作用如會陰部壞死性筋膜炎 (Fournier's gangrene)、骨折、下肢截肢等也曾被報導，臨床上使用時需密切注意病人是否發生

相關症狀。總結來說，SGLT2抑制劑對延緩慢性腎臟病惡化的研究證據漸增，其中dapagliflozin (Forxiga[®]) 已取得慢性腎臟病的適應症用於治療有惡化風險之慢性腎臟病人，以降低持續性eGFR下降、末期腎臟病、心衰竭住院和心血管死亡的風險，讓慢性腎臟病人在心腎保護的用藥有更多選擇。

參考資料：

1. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med 2020;383:1436-46.
2. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med 2023;388:117-27.
3. Sen T and Heerspink HJL. A kidney perspective on the mechanism of action of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. Cell Metab 2021;33:732-39.

表、本院SGLT2抑制劑之比較

學名	Canagliflozin	Dapagliflozin	Empagliflozin
商品名	Canaglu [®]	Forxiga [®]	Jardiance [®]
用法用量	第二型糖尿病：100 mg QD 糖尿病腎病變 (巨量蛋白尿期)：100 mg QD	第二型糖尿病：5-10 mg QD 心衰竭：10 mg QD 慢性腎臟病：10 mg QD	第二型糖尿病：10-25 mg QD 心衰竭：10 mg QD
腎功能劑量調整	eGFR <30：不建議使用 透析：禁用	eGFR <25：不建議初始使用 透析：禁用	第二型糖尿病：eGFR <30不建議使用 心衰竭：eGFR <20不建議使用 透析：禁用
腎臟預後試驗 (年份)	CREDESCENCE (2019)	DAPA-CKD (2020)	EMPA-KIDNEY (2023)
納入第二型糖尿病病人比例	100%	67.5%	46%
主要複合性腎臟預後指標	HR 0.70, 95%CI 0.59-0.82, $p=0.00001$	HR 0.61, 95%CI 0.51-0.72, $p < 0.001$	HR 0.72, 95%CI 0.64-0.82, $p < 0.001$



藥品諮詢

Question & Answer

常規補充維生素D無法有效預防骨折

盧孟穗

問：近期健康檢查報告醫師說我的骨密度偏低、骨量減少，建議我養成運動習慣及多曬太陽以降低未來骨質疏鬆症及骨折風險。聽朋友說每日補充維生素D可以預防骨折增強免疫力，請問服用維生素D真的有預防骨折或保健強身的效果嗎？

答：由於全球邁向高齡化社會，骨質疏鬆症 (osteoporosis) 盛行率逐年攀升，已漸成為老年人常見的慢性病之一。根據國際骨質疏鬆協會(International Osteoporosis Foundation, IOF) 統計，全球約5億人口患有骨質疏鬆症，導致每年超過890萬例骨折，髖部骨折後一年內死亡率甚至高達20-24%，使得骨鬆防治議題漸受重視。

維生素D為脂溶性維生素D₂-D₇統稱，由人體內膽固醇前驅物經紫外線照射後，先轉換為膽鈣化醇 (cholecalciferol)，再經由肝臟及腎臟羥化酶 (hydroxylase) 合成具生理活性之1,25-羥基維生素D (1,25-dihydroxy vitamin D, 1,25(OH)₂D)。維生素D為具有多重生理活性之賀爾蒙，在體內主要可增加小腸內鈣離子吸收、維持血中鈣磷平衡，並刺激造骨細胞及蝕骨細胞成熟，使骨量及骨密度增加，因此一般認為維生素D與維持骨骼健康息息相關。依據臺灣衛生福利部國民健康署「國人膳食營養素參考攝取量」，一歲以下維生素D每日建議攝取量上限為1000國際單位 (IU)，一歲以上則為2000 IU。

2006年Jackson等人發表的一項統合分析研究，收錄8篇隨機對照試驗共30,970受試者，結果顯示，每日常規補充400-800 IU維生素D及500-1200 mg鈣質相較於安慰劑組，可顯著降低15%骨折發生率 (RR 0.85, 95% CI 0.73-0.98) 及降低30%髖骨骨折發生

率 (RR 0.70, 95% CI 0.56-0.87)。2019年Pao等人發表另一篇系統性回顧文章，研究中統合分析11項隨機對照試驗共34,243名受試者，結果顯示每日常規單獨補充維生素D雖可增加體內維生素D濃度約8.4 ng/mL，但在整體骨折發生率 (RR 1.06, 95% CI 0.98-1.14) 及髖骨骨折發生率 (RR 1.14, 95% CI 0.98-1.32) 皆無顯著降低。因此雖普遍認為維生素D與骨骼健康相關，但對於常規補充維生素D與骨折預防之相關性，研究結果尚存在諸多歧異。

在2019年起陸續有多篇維生素D研究發表，皆源自於維生素D最具代表性的VITAL試驗，其中2022年LeBoff等人發表一篇VITAL之附屬研究，主要為探討維生素D對於骨折預防之療效。此研究為前瞻性、隨機、雙盲、雙安慰劑對照試驗，研究中位期為5.3年，共納入25,871名美國中老年人 (年齡中位數67歲)，並隨機分配至以下四組：每日補充維生素D₃ 2000 IU+omega-3脂肪酸1 g；每日補充維生素D₃ 2000 IU+安慰劑；每日補充omega-3脂肪酸1 g+安慰劑；雙安慰劑。結果顯示，每日常規補充維生素D₃相較於安慰劑組在整體骨折 (HR 0.98, 95% CI 0.89-1.08, *p*=0.7)、非脊椎骨折 (HR 0.97, 95% CI 0.87-1.07, *p*=0.5) 及髖骨骨折 (HR 1.01, 95% CI 0.7-1.47, *p*=0.96) 發生率皆無顯著差異。此外，依據年齡、性別、肥胖、種族及過去是否曾有骨折病史等變項進行分層分析，補充維生素D相較於安慰劑組在各分層之骨折發生率兩組皆無統計差異；在高血鈣或腎結石等不良反應發生率方面，兩組亦無顯著差異。根據過去文獻常規補充維生素D合併鈣，可能對整體骨折發生率有顯著降低效果，因而此篇作者亦針對「是否合併服用鈣」進行次分析，在合併服用鈣次族群中，補充維生素D相較於安慰劑組，整體骨折發生率仍無統計差異 (HR 0.92, 95% CI 0.77-1.11)。

本研究納入族群並未限制需具有維生素D缺乏症、低骨密度或骨質疏鬆症，且不論受試者維生素D血中濃度是否低於中位數31 ng/mL，皆無法看到益處。因此本篇作者認為不論是否合併服用鈣，常規補充維生素D對於中老年族群而言，無法證實能有效降低骨折發生率。除了骨折預防之外，有些人認為常規補充維生素D可能增強免疫而延長壽命。2022年Neale等人發表一篇隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，共納入21,315名60歲以上澳洲老年人，隨機分派至維生素D補充組(60000 IU/月)或安慰劑組，研究期為5年，比較兩組間死亡率是否有差異。結果顯示，維生素D補充組相較於安慰劑組，在全因死亡率(HR 1.04, 95% CI 0.93-1.18, $p=0.47$)、心血管死亡率(HR 0.96, 95% CI 0.72-1.28, $p=0.77$)及癌症死亡率(HR 1.15, 95% CI 0.96-1.39, $p=0.13$)皆無顯著差異，甚至在維生素D₃血中濃度<20 ng/mL族群亦無益處。

經詢問，本例病人為65歲停經後女性，未檢測體內維生素D濃度，骨質密度(bone mass

density, BMD) 檢測結果T-score介於-1~-2.5，尚未達骨質疏鬆症診斷標準，但確實屬於高風險個案。維生素D在體內具多重生理機轉，與體內骨骼生成及骨密度相關，過去曾有研究發現常規補充維生素D可降低骨折風險。然近期幾項大型隨機試驗結果卻顯示，不論是否有維生素D缺乏症或合併補充鈣，每日常規補充維生素D在中老年族群，皆無法降低整體骨折、非脊椎骨折或髓骨骨折發生率；對於調節免疫力延長存活期等方面亦無實證文獻可支持。因此對於骨質疏鬆症高風險族群，建議可維持運動習慣、接受日曬以增加內生性維生素D合成，依國民健康署「國人膳食營養素參考攝取量」一歲以上維生素D每日攝取量上限為2000 IU，建議藉由均衡飲食攝取鈣質及維生素D即可，不需常規補充含維生素D保健食品或藥品用於預防骨折。

參考資料：

1. LeBoff MS, Chou SH, Ratliff KA, et al. Supplemental vitamin D and incident fractures in midlife and older adults. *N Engl J Med* 2022;299-309.
2. Neale R, Baxter C, Romero BD, et al. The D-Health Trial: a randomised controlled trial of the effect of vitamin D on mortality. *Lancet Diabetes Endo* 2022;120-8.

用藥新警訊

Medication Watch

2023年05月藥物安全警訊

表、美國FDA發布藥物安全警訊

許櫻寶、周千滢

日期	摘要	說明
5/11	美國FDA更新警語以提高用於治療過動症和其它疾病的處方用興奮劑之藥安全。	處方用興奮劑用於治療注意力不足/過動症(ADHD)、暴食症和發作性嗜睡症，可有助於減少衝動和過動，並提高過動症者的專注力、減少暴食症者過度飲食次數，並促進發作性嗜睡症者的清醒。美國FDA回顧2006年1月至2020年5月發表於醫學文獻的濫用或誤用處方用興奮劑和相關不良事件報告，一般非醫療使用的處方用興奮劑最常見取自於朋友或家人，估計56%到80%通常是免費提供，而過去一年曾將自己的處方用興奮劑作非醫療用途佔10%至20%。來源較少來自於毒販或陌生人，約佔過去一年中報告非醫療使用處方用興奮劑的4%至7%，經由網路取得則佔1%到2%。非醫療使用處方用興奮劑的盛行率因特定族群而異，以18至25歲年輕人(估計範圍為4.1%至7.5%)、大學生(4.3%)和被診斷為ADHD的青少年和年輕人(估計範圍為14%至32%)為最高。根據現有證據，出於非醫療原因使用處方用興奮劑者有更高風險進展至藥物濫用，最嚴重的危害更常見於經由非口服途徑(例如鼻吸或注射)進行非醫療使用。美國FDA要求更新加框警語(boxed warning)及增加相關訊息至所有處方用興奮劑的處方資訊，告誡患者不可與他人分享處方用興奮劑，同時描述該類藥物具有誤用、濫用、成癮及過量服用的風險；並建議醫療人員密切監測患者是否存在誤用、濫用或成癮的跡象和症狀。