



傳道 醫療 照護
成立於 1967 年

信義醫療財團法人 高雄基督教醫院 藥訊

Lutheran Medical Foundation
Kaohsiung Christian Hospital
院址：高雄市苓雅區華新街 86 號
總機：(07) 332-1111

本期專題

一、用藥安全資訊：

📖 藥品安全資訊風險溝通表：

- 📖 含 mifepristone 成分藥品安全資訊風險溝通表
- 📖 含 cilostazol 成分藥品安全資訊風險溝通表
- 📖 含 ezetimibe 成分藥品安全資訊風險溝通表

二、醫藥溫故知新：

1. 淺談老年性黃斑部病變之治療與用藥
2. 鈉-葡萄糖協同轉運蛋白 2 抑制劑
3. DPP-4 抑制劑是否為 COVID-19 糖尿病患者的救星

三、藥品異動訊息：

1. 112 年 07~12 月 藥品新增、停用/刪除

發行人	盧介祥
編輯	于永宓
投稿	郭曉如
	黃如君
	于永宓
校稿	巫慶仁
藥品異動	趙婉婷

創刊 110 年 06 月 30 日

中華民國 113 年 09 月 第六期

一、用藥安全資訊:

含 mifepristone 成分藥品安全資訊風險溝通表

製表日期：113/1

藥品成分	Mifepristone
藥品名稱 及許可證字號	衛生福利部核准含 mifepristone 成分藥品許可證共 3 張。(詳見附件) 查詢網址： https://www.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx
適應症	懷孕前期 (小於七週) 子宮內孕之人工流產。
藥理作用機轉	Mifepristone 為一種合成的抗黃體素功能的類固醇，與黃體素競爭性的佔據黃體素接受器，當口服從 3 到 10mg/kg 的劑量時，它抑制了不同動物(老鼠、白鼠、兔子與猴子)之內因性或外因性的黃體素活性。對啮齒類動物，此作用表現出終止妊娠的現象。
訊息緣由	2023/12/22 瑞士醫藥管理局 Swissmedic 轉知 MIFEGYNE®(mifepristone)許可證持有商針對含 mifepristone 成分藥品可能引發急性廣泛性發疹性膿胞症(acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP)之風險發布醫療人員溝通函。 網址： https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/humanarzneimittel/market-surveillance/health-professional-communication--hpc-/dhpcmifegyne-mifepristonum.html
藥品安全有關 資訊分析及描述	<ol style="list-style-type: none"> 1. 已發表的國際醫學文獻發現 2 例與使用含 mifepristone 成分藥品相關之 AGEP 不良反應案例，皆與使用 mifepristone 之間具密切的時序關係。 2. AGEP 為罕見的急性皮膚嚴重不良反應，主要由藥品引起，亦有可能由感染、疫苗接種、攝入物質、蜘蛛咬傷等因素引起，病徵為水腫性紅斑，好發於皮膚大皺摺處，隨後出現多個點狀、非瀰泡性的無菌膿胞，並出現典型的脫皮現象。由藥品引起的 AGEP 主要治療方式為停用該致病藥品，而不良反應通常於 15 天內緩解，多數病例預後良好。 3. 瑞士醫藥管理局 Swissmedic 決議將更新 mifepristone 藥品仿單，於「警語及預防措施」、「不良反應」段落處加刊 AGEP 風險及相關安全資訊，並更新病人用藥須知相關段落。

<p>食品藥物管理署風險溝通說明</p>	<p>※ 食品藥物管理署說明：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 我國核准之含 mifepristone 成分藥品許可證共 3 張，其中文仿單於「不良反應」處刊載「過敏反應與皮膚-少見案例有皮膚疹(0.2%)，單一案例的蕁麻疹、紅皮症、節狀紅斑症、表皮壞死也曾被報告過」等安全性資訊，惟未刊載本警訊提及之急性廣泛性發疹性膿胞症(AGEP)風險。 2. 本署現正評估是否針對該成分藥品採取進一步風險管控措施。 <p>※ 醫療人員應注意事項：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 國際間接獲 2 例與使用含 mifepristone 成分藥品相關之 AGEP 文獻案例報告，皆與使用 mifepristone 之間具密切的時序關係。 2. AGEP 為罕見的急性皮膚嚴重不良反應，主要由藥品引起。病徵為水腫性紅斑，好發於皮膚大皺摺處，隨後出現多個點狀、非瀰泡性的無菌膿胞，並出現典型的脫皮現象。 3. 應告知病人發生 AGEP 可能的症狀或徵候，若發生皮膚不良反應，應立即告知醫療人員或尋求醫療協助；對於發生嚴重皮膚不良反應的病人，應立即停用 mifepristone。 <p>※ 病人應注意事項：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 服用含 mifepristone 成分藥品可能發生罕見的 AGEP 不良反應，症狀包括：皮膚出現鱗狀脫屑、大面積的紅疹、皮下有結節及水泡，伴隨發燒，前述症狀多發生於用藥初期。 2. 若在使用含 mifepristone 成分藥品期間發生皮膚不良反應，請立即尋求醫療協助。醫療人員或病人懷疑因為使用（服用）藥品導致不良反應發生時，請立即通報給衛生福利部所建置之全國藥物不良反應通報中心，並副知所屬廠商，藥物不良反應通報專線 02-2396-0100，網站：https://adr.fda.gov.tw；衛生福利部食品藥物管理署獲知藥品安全訊息時，均會蒐集彙整相關資料進行評估，並對於新增之藥品風險採取對應之風險管控措施。
<p>藥品外觀</p>	<div data-bbox="454 1601 861 1915" data-label="Image"> </div> <p>https://saokimpharma.com/en/products/mifepristone-2.html</p>

含 cilostazol 成分藥品安全資訊風險溝通表

製表日期：113/3

藥品成分	Cilostazol
藥品名稱及許可證字號	衛生福利部核准含 cilostazol 成分藥品許可證共 12 張。(詳見附件) 查詢網址： https://mcp.fda.gov.tw/
適應症	使用於無休息時疼痛及周邊組織壞死之間歇性跛行病人(周邊動脈疾病 Fontaine stage II)，用於增加最大及無痛行走距離及經生活模式改變(包含戒菸及運動計畫)及其他治療後，仍無法充分改善間歇性跛行症狀病人之二線治療；以及用於無法耐受 aspirin 且屬非心因性栓塞之腦梗塞患者，以預防腦梗塞之再復發。
藥理作用機轉	Cilostazol 及其數種代謝物為 cyclic AMP (cAMP) phosphodiesterase III (PDE III) 抑制劑，可藉由抑制 phosphodiesterase 活性和阻礙 cAMP 代謝，增加血管及血小板中的 cAMP 濃度，進而使血管擴張及抑制血小板凝集。
訊息緣由	全國藥物不良反應通報中心接獲數例疑似因使用 cilostazol 併用 2 種以上抗血小板或抗凝血劑後發生出血之案件，其中包含死亡案例。Cilostazol 與 2 種以上抗血小板或抗凝血劑併用可能導致嚴重出血之不良反應，此為該成分藥品之使用禁忌。
藥品安全有關資訊分析及描述	<ol style="list-style-type: none"> 1. 歐盟 EMA 於 102 年曾針對 cilostazol 之風險效益進行評估，觀察到 cilostazol 具有心血管安全性疑慮，且併用 cilostazol 與 aspirin 及 clopidogrel 將增加出血風險，僅特定病人族群使用 cilostazol 之臨床效益大於其風險，故修訂其適應症及使用禁忌。 2. 針對相關風險，我國於 103 年決議限縮 cilostazol 之適應症，並將「併用 2 種以上抗血小板或抗凝血劑」增列為 cilostazol 之使用禁忌。 3. 全國藥物不良反應通報中心自前述禁忌症修訂後仍陸續接獲疑似因合併使用 cilostazol 和 2 種以上抗血小板或抗凝血劑後發生出血之嚴重不良反應案件，其中包含死亡案例；部分通報個案具有多重慢性疾病，如糖尿病、高血壓、冠狀動脈疾病、下肢栓塞等，且可觀察到多重用藥之處方情形。

食品藥物管理
署 風險溝通說
明

※ 食品藥物管理署說明：

1. 我國核准含 cilostazol 成分藥品許可證共 12 張，其中文仿單之「禁忌症」處已刊載「不可投與於接受 2 種或 2 種以上抗血小板或抗凝血劑(如：acetylsalicylic acid, clopidogrel, heparin, warfarin, acenocoumarol, dabigatran, rivaroxaban 或 apixaban 等)治療者」。
2. 考量我國已將 cilostazol 與兩種以上之抗血小板或抗凝血劑併用列為使用禁忌，然仍接獲數件嚴重不良反應通報，為確保民眾用藥安全，本署再次發布風險溝通表提醒醫療人員及民眾注意相關風險，並持續追蹤相關安全性訊號。

※ 醫療人員應注意事項：

1. 我國核准 cilostazol 之適應症為「用於無休息時疼痛及周邊組織壞死，經生活模式改變及其他治療後，仍無法充分改善之間歇性跛行病人；以及用於無法耐受 aspirin 且屬非心因性栓塞之腦梗塞患者，以預防腦梗塞之再復發」。
2. Cilostazol 藥品之禁忌症包含「接受 2 種或 2 種以上抗血小板或抗凝血劑(如：acetylsalicylic acid, clopidogrel, heparin, warfarin, acenocoumarol, dabigatran, rivaroxaban 或 apixaban)等治療者」，臨床上應注意病人多重用藥情形。
3. Cilostazol 具潛在出血風險，應審慎使用於：
 - (1)同時併服抗凝血藥品、抗血小板凝集藥品或血栓溶解藥品的病人。
 - (2)血小板過低症的病人。
 - (3)因手術或疾病狀態而有出血傾向的病人。對於具以上高風險因子者，宜考慮進行凝血功能相關監測或增加監測頻率，並告知病人若出現出血相關徵兆和症狀時，需立即尋求醫療協助。

※ 病人應注意事項：

1. 若您正在服用抗血小板或抗凝血藥品，如 aspirin, clopidogrel, heparin, warfarin, acenocoumarol, dabigatran, rivaroxaban 或 apixaban 等，請主動告知您的處方醫師。
2. 就醫時，請告知醫師您是否現有出血相關問題或病史，如腦出血、出血性潰瘍等。
3. 若您於用藥期間出現疑似出血之徵兆或症狀，如咳血、吐血、咖啡渣狀嘔吐物、血尿、血便、黑便、牙齦異常流血、

	<p>經血異常量多、不明原因產生瘀血或者血流不止等，應立即尋求醫療協助。</p> <p>4. 若您於用藥期間有任何疑問，請諮詢醫療人員。</p> <p>※ 醫療人員或病人懷疑因為使用（服用）藥品導致不良反應發生時，請立即通報給衛生福利部所建置之全國藥物不良反應通報中心，並副知所屬廠商，藥物不良反應通報專線 02-2396-0100，網站： https://adr.fda.gov.tw；衛生福利部食品藥物管理署獲知藥品安全訊息時，均會蒐集彙整相關資料進行評估，並對於新增之藥品風險採取對應之風險管控措施。</p>
<p>藥品外觀</p>	 <p>https://www.cth.org.tw/?aid=606&pid=0&page_name=detail&iid=1254</p>

含 ezetimibe 成分藥品安全資訊風險溝通表

製表日期：113/4

藥品成分	Ezetimibe
藥品名稱及許可證字號	衛生福利部核准含 ezetimibe 成分藥品許可證單/複方共 19 張。 查詢網址： https://mcp.fda.gov.tw/
適應症	
藥理作用機轉	Ezetimibe 主要作用在小腸的刷狀邊緣，可抑制固醇載體(sterol transporter) Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1)，減少膽固醇及植物固醇在小腸的吸收，進而降低腸內膽固醇輸送至肝臟，減少肝臟中膽固醇的儲存，並增加血液中膽固醇的清除。
訊息緣由	2024/3/27 加拿大 Health Canada (HC)發布致醫療人員風險溝通函，ezetimibe 可能導致藥物性肝損傷(drug-induced liver injury, DILI)和嚴重皮膚不良反應(severe cutaneous adverse reaction, SCARs)，包含史蒂文生氏強生症候群(Stevens-Johnson syndrome, SJS)、毒性表皮壞死溶解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)和藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀(drug reaction with eosinophilic and systemic symptoms, DRESS)。 網址： https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/ezetrol-ezetimibeand-risks-drug-induced-liver-injury-and-severe-cutaneous-advers
藥品安全有關資訊分析及描述	<ol style="list-style-type: none"> 1. 許可證持有商評估全球安全性數據與科學文獻，發現 42 件使用 ezetimibe 後發生 DILI 之上市後案例，包含 1 件與單獨使用 ezetimibe 治療有關的加拿大案例，故有充分證據顯示使用 ezetimibe 單一療法與發生 DILI 之間具有因果關聯，因此建議即使單用 ezetimibe 仍應考量於開始與治療期間監測肝功能。 2. 此次安全性評估亦發現使用 ezetimibe 後發生罕見之 SCARs 案例，且有充分證據顯示部分案例的 SJS、TEN 和 DRESS 不良反應與使用 ezetimibe 之間具有合理可能的因果關聯。 3. 加拿大 HC 已更新含 ezetimibe 成分藥品仿單，包含 DILI 和 SCARs 相關風險警語及特殊警語等安全性資訊。
食品藥物管理署風險溝通說明	<p>※ 食品藥物管理署說明：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 我國目前核准含 ezetimibe 成分藥品許可證單/複方共 19 張，其中文仿單於「警語/注意事項」段刊載併用 statin 類藥品

可能發生氨基轉移酵素持續升高的情形，在治療初期應做肝功能檢查；於「副作用/不良反應」段刊載 ALT 及/或 AST 值上升、gamma-麩胺醯轉移酶增加、肝功能檢驗異常；於「上市後經驗」處刊載肝炎、DILI、SCARs，包括 SJS、TEN、DRESS 等安全性資訊，惟未於「特殊警語」處刊載 DILI、SCARs 等相關安全資訊。

2. 本署現正評估是否針對該類藥品採取進一步風險管控措施。

※ **醫療人員應注意事項：**

1. 不論 ezetimibe 為單獨使用抑或與 statin 或 fenofibrate 併用，於病人開始 ezetimibe 治療時，都應考慮執行肝功能檢測，並於後續視臨床需求進行監測。
2. 應指導病人肝損傷相關初期症狀，並於症狀出現時需立即告知醫療人員；若懷疑有肝損傷情形，應檢測並評估病人的肝功能情形。
3. 應指導病人 SCARs 相關初期症狀，並於症狀出現時應停用 ezetimibe 並立即尋求醫療協助。

※ **病人應注意事項：**

1. 若您具有肝臟相關病史，就醫時應主動告知醫療人員，醫師將審慎評估您使用藥品的風險效益。
2. 若您於用藥期間發生疑似肝損傷的症狀，如嚴重腹痛(特別是在右上側肋骨下方的位置)、深色尿液、全身發癢、嚴重噁心/嘔吐、白色糞便、皮膚或眼白泛黃，應立即尋求醫療協助。
3. 若您出現疑似嚴重皮膚不良反應的徵兆或症狀，如皮膚嚴重脫屑及腫脹，皮膚、口腔、眼睛、生殖器起水泡；或有粉紅色斑點之皮疹，尤其在手掌或腳底板，亦可能起水泡；或出現類流感症狀如發燒、寒顫、肌肉痠痛等，應立即停用 ezetimibe 並尋求醫療協助。
4. 若對於用藥有任何的疑慮或疑問，請諮詢醫療人員。

※ 醫療人員或病人懷疑因為使用（服用）藥品導致不良反應發生時，請立即通報給衛生福利部所建置之全國藥物不良反應通報中心，並副知所屬廠商，藥物不良反應通報專線 02-2396-0100，網站：<https://adr.fda.gov.tw>；衛生福利部食品藥物管理署獲知藥品安全訊息時，均會蒐集彙整相關資料

	<p>進行評估，並對於新增之藥品風險採取對應之風險管控措施。</p>
<p>藥品外觀</p>	<div data-bbox="496 235 933 555" data-label="Image"> </div> <p data-bbox="949 533 1109 571">chrome-</p> <p data-bbox="496 577 1497 781">extension://ieepebpjnkhaiioojkepfniodymjjihl/data/pdf.js/web/viewer.html?file=https://webapp.cgmh.org.tw/data/medic_data/D2309001.pdf#page=1&zoom=auto,-228,595</p>

- 一、 資料來源: ADR 網站 : <https://adr.fda.gov.tw/Manager/WebLogin.aspx>
- 二、 財團法人藥害救濟基金會全國藥物不良反應通報中心
 1. 113 年 1 月含 mifepristone 成分藥品安全資訊風險溝通表
 2. 113 年 3 月含 cilostazol 成分藥品安全資訊風險溝通表
 3. 113 年 4 月含 ezetimibe 成分藥品安全資訊風險溝通表

二、醫藥溫故知新:

淺談老年性黃斑部病變之治療與用藥

藥師 郭曉如

根據世界衛生組織統計資料，在已開發國家造成失明原因的第一名，不是最常聽到的白內障或青光眼，而是老年性黃斑部病變。

一般來說，黃斑部病變好發於 50 歲以上族群，是年長者常患的眼睛疾病，因為血液循環變差，加上眼睛長期受到光線刺激，如果沒有好好保護黃斑部，就容易造成「老年性黃斑部病變」。

如今，年輕人在 3C 產品的藍光和紫外線雙重的催化之下，黃斑部病變不再是年長者的專利。眼睛由於光線照射的長期慢性刺激，視網膜上會長出薄膜，就像半透明紙般擋住視力，如果讓光線持續刺激，就會對眼睛造成更深部的傷害，導致中心視力缺損，後果將十分嚴重。

視網膜位於眼球最內層，黃斑部是位於視網膜的中央區域，而中心凹則是黃斑部的正中央，負責中心最重要的視力。每個人都必須依賴黃斑部的功能來幫助閱讀、開車及辨識人的臉型；老年性黃斑部病變的初期，患者可能只覺得視線濛濛的，視野中央灰灰的看不清楚；當病變形成新生血管導致視網膜積水時，患者會覺得影像變形扭曲；等到新生血管造成出血或滲出物，中央視野變黑，只保留周遭視野，最後輕者喪失閱讀能力，重者失明。

老年性黃斑部病變依據有無新生血管分為兩種：

1. 乾性 (Atrophic age-related macular degeneration)

是指在黃斑部下的結節 (Drusen) 及其後產生的萎縮性病變，形成原因主要是因年齡的增長，造成視網膜代謝異常及營養不良。與濕性相比下，病情惡化速度較為緩和，這類乾性的病患約佔所有老年性黃斑部病變 90%，但是隨著時間變化，可能產生增生的新生血管使病情轉為濕性，須定期接受眼科醫師的檢查。

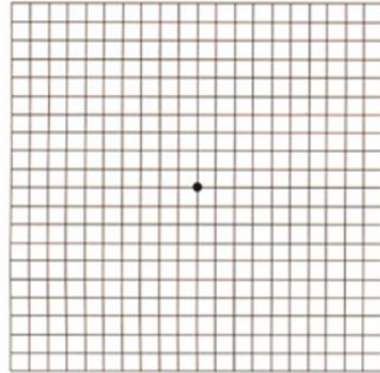
2. 濕性 (exudative age-related macular degeneration)

此型病變係因位於黃斑部下方之脈絡膜血管異常增生所起之新生血管。由於新生血管很容易因破裂而導致出血或造成血液中的成分滲出，造成黃斑部的腫脹，出血或滲出液致使辨識物體細胞 (感光細胞) 功能也因此受到影響，這類濕性的病患約佔所有老年性黃斑部病變的 10%，此型病情的惡化速度很快，視力將會迅速衰退，約 90% 的視力喪失由此類型造成。

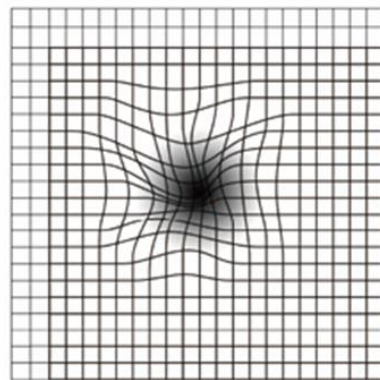
黃斑部病變患者可以透過自我檢查 (如阿姆斯勒方格表 AMSLER GRID，一般視網膜科門診都可以索取) 來評估自我黃斑部之功能，加上定期追蹤，可減少老年性黃斑部病變帶來之後遺症。

阿姆斯特勒方格表使用方法

1. 把方格表放在眼前30公分距離，光線要清晰及平均
2. 如有老花或近視，須配戴原有的眼鏡進行測試
3. 單眼分別測試。先遮住左眼，右眼凝視方格表中心黑點
4. 重複步驟1至3再次檢查左眼



※正常觀看方格為棋盤狀直線；若出現畫面模糊、扭曲或黑點擴散等非直線狀態，應儘速前往眼科檢查。



這就是模糊、波浪線或暗淡區域看起來的樣子

目前治療新生血管型黃斑部病變的目標主要是降低視力嚴重受損（失明）的機會，盡可能延長可用視力的時間；其方法是抑制脈絡膜新生血管，降低對持續性視網膜破壞及進一步結疤。隨著醫學的進步，新的治療對有些老年性黃斑部病變患者可以達到視力進步的效果。

老年性黃斑部病的治療：

一. 雷射治療

1. 雷射光凝固療法（**Laser Photocoagulation**）這是一種利用雷射光燒灼新生血管使其凝固的一種治療方法。新生血管的位置不在中央窩時會使用此療法，但這種方法可能會對周圍正常組織造成損傷。當新生血管位置在中央窩時一般不施行此療法，因為可能造成立即嚴重的中心視力喪失。

2. 光動力療法 (**PDT: photodynamic therapy**) 先將光敏感藥物，如 Verteporfin 注射至體內後，使其到達病灶處，再以特殊波長雷射注射病灶，讓藥劑活化，造成新生血管栓塞及萎縮。此較低能量的雷射光對正常的視網膜影響極小，可避免對正常視網膜的傷害。通常在治療後 3 個月進行檢查，醫師會依據病況決定是否再次施行光動力療法。

二. 眼球內注射血管內皮生長因子抑制劑

目前藥物治療選擇有 Anti-VEGF (anti-vascular endothelial growth factor) 的單株抗體 Avastin® (bevacizumab)、Lucentis® (ranibizumab)、Beovu® (brolucizumab)；治療用蛋白質 Eylea® (aflibercept)；光活化劑 Visudyne® (verteporfin) 與用於黃斑部水腫的長效型類固醇 Ozurdex® (dexamethasone)。

1. Avastin® (bevacizumab)

bevacizumab 是重組單株抗體，可選擇性地結合至人類血管內皮生長因子(VEGF)並中和其生物活性。會抑制 VEGF 與位於內皮細胞表面上的受體 Flt-1 及 KDR 結合，中和 VEGF 的生物活性而降低腫瘤的血管形成，原用於轉移性大腸癌、轉移性乳癌和非小細胞肺癌等適應症的靜脈注射藥品。約在 2005 年開始以 off-label use 用於年老型黃斑部病變。有近半數的患者治療後，視力獲得改善；九成以上的患者視力維持穩定；可說是黃斑部病變治療的一大突破。由於文獻報告 bevacizuma 臨床使用至今沒有發現明顯的副作用，因此已逐漸取代光動力療法，目前尚無健保給付。

2. Lucentis® (ranibizumab)

Ranibizumab 是重組單株抗體，對 VEGF 具有專一性的結抗作用，其分子較 bevacizumab 小，組織穿透力較好，藥效較快；但也因分子較小，自眼組織消除較快，所以需要每個月注射一次來維持效果，價格也遠比 bevacizumab 昂貴。目前已通過健保給付。

3. Beovu® (brolucizumab)

Brolucizumab 是 Anti-VEGF 類藥物，藉由與 VEGF-A 異構體(如：VEGF110, VEGF121, VEGF165) 結合，阻止 VEGF-A 與其受體 VEGFR-1, VEGFR-2 結合，減少病理性血管新生。適應症為濕性年齡相關性黃斑部退化病變，目前 brolucizumab 尚無健保給付，只能自費給予。

4. Eylea® (Aflibercept)

Aflibercept 是模擬 VEGF 受體的重組融合蛋白 (fusion protein)，其作用機轉是目前唯一抗血管新生因子藥物中，除了抑制血管新生因子 (VEGF) 還可額外抑制跟新生血管相關的胎盤生長因子 (PLGF)。

依三期大型臨床研究結果顯示，該新型的抗血管新生抑制劑，一開始連續三個月每月注射一次，之後每 8 週施打一次，第一年治療針數相較其他藥物需每月注射來的少，而且而效果與安全性皆相當，對患者而言可以減少每月注射及往返醫院的壓力。目前已通過健保給付。

5. Visudyne® (verteporfin)

Verteporfin 是光活化藥物(感光劑)，只有在有氧的情況下被光活化，才會產生細胞毒性藥物。被紫質吸收的能量轉為氧氣後，會產生一種高度反應、週期短的單氧。單氧會破壞擴散範圍內的生物結構，導致局部血管阻塞、細胞損傷，而且在特定情況下還會造成細胞死亡。用於治療因年齡相關性黃斑部退化病變引起之主要典型或潛隱性視網膜下中央凹脈絡膜血管新生。目前已通過健保給付。

6. Ozurdex® (dexamethasone)

Dexamethasone 是一種強效皮質類固醇，已被證實可透過抑制水腫、纖維蛋白沈澱、微血管滲漏以及與發炎反應相關的吞噬細胞移動來控制發炎現象。血管內皮生長因子 (VEGF) 是一種細胞激素，當出現黃斑水腫時其表現濃度就越高。皮質類固醇也被證實可抑制 VEGF 的表現。此外，皮質類固醇可預防前列腺素的釋放；某些前列腺素已被判定是造成囊狀黃斑部水腫的媒介物質。

此藥可將類固醇持續緩慢釋放至玻璃體，對黃斑部產生治療作用，療效可達六個月，只有應用於總靜脈阻塞與虹膜炎時，可申請健保給付。

眼球內注射抗血管新生藥物，主要由醫生以極細針頭，在眼球平坦處注射，會避開視網膜、水晶體等，藥物分子小，易穿透視網膜組織，抑制內皮細胞增生因子，並無致盲疑慮。多數患者並不覺疼痛。注射前，會在局部點麻醉劑，僅短暫光感變暗與眼球膨脹感，數分鐘後即消退，當天可能有些微異物感，隔天即恢復正常。至於安全性，一般來說是甚為安全，約有百分之一可能發生視網膜剝離，因此注意術後突發性飛蚊症與視野缺損等視網膜剝離症狀，迅速就醫處理，手術成功率高達九成以上。另外千分之一發生率眼內炎多於術後兩週內發生，其症狀為突發性的疼痛與視力模糊，需緊急就醫，若延誤就醫則有失明可能。在國內外研究均發現，抗新生血管藥物注射後 60%~70% 的病人視力能夠穩定，大概 30% 的病人視力能夠提高兩到三成以上，效果還是非常好的。但這種治療不是注射一次就行了，大部分病人需要重複注射。

老年性黃斑部病變的盛行率逐年增加，所造成全人類在視力健康方面負擔不容忽視。病患必須自我警覺，若出現視力下降，應該盡早去眼科門診檢查；年齡五十歲以上之中老年人也應該定期檢查，早期診斷，早期治療。目前有許多新藥正在進行試驗中，也唯有更加認識這個疾病的原因，也才有機會提供病人更好的治療。

參考資料:

1. Overview of angiogenesis inhibitors. UpToDate. Waltham, MA. UpToDate Inc.
2. <http://www.uptodate.com> (Accessed on Sep 18, 2023).
3. Approach to the adult with acute persistent visual loss. UpToDate. Waltham, MA.
4. UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on Sep 18, 2023).
5. 藥學雜誌第 133 期
6. 阿姆斯勒方格表(AMSLER GRID) -衛生福利部國民健康署健康久久網站

台灣健保給付 SGLT2 抑制劑:

- (一) Dapagliflozin (如 Forxiga)
- (二) Empagliflozin (如 Jardiance)
- (三) Canagliflozin (如 Canaglu)
- (四) Ertugliflozin (如 Steglatro)

不良反應:

- (一) 脫水和低血壓：SGLT2 抑制劑排糖利尿，可能導致脫水和低血壓。
- (二) 生殖泌尿道感染風險增加：使用 SGLT2 抑制劑的患者可能增加患上生殖泌尿道感染的風險。
- (三) 糖尿病酮酸中毒風險增加：SGLT2 抑制劑可能增加糖尿病酮酸中毒的風險，即使血糖值並不是很高。

參考資料:

1. 探討 SGLT2 抑制劑對於第 2 型糖尿病合併慢性腎疾病的影響與安全性內科學誌 2019：30：190-196
2. Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease, N Engl J Med, 2022; 386:2024-34
3. 衛生福利部中央健康保險署藥品給付規定
4. 藥品仿單

DPP-4 抑制劑是否為 COVID-19 糖尿病患者的救星

撰寫 于永宓 藥師

在我們體內，小腸會分泌一些激素協助我們控制血糖，我們通常稱之為腸泌素 (incretins)，其中和血糖最有相關的兩個為 GLP-1 (glucagon-like-peptide-1，類生糖素胜肽-1)及 GIP (glucose-dependent-insulinotropic polypeptide，葡萄糖依賴性胰島素刺激多肽)。正常情況下，進餐後腸泌素會促進胰島素(insulin)大量分泌，同時又可降低胃排空的速度、抑制升糖素(glucagon)分泌。然而 DPP-4 (dipeptidyl peptidase 4，二肽基肽酶 4)會水解這兩種腸泌素，使 GLP-1 及 GIP 迅速被水解成無活性產物。因此我們有幾種藥物就是針對 GLP-1 或 DPP-4 來達成控制血糖的目的。包含：1. GLP-1 致效劑 (agonist)：促進 GLP-1 的作用。2. DPP-4 抑制劑(inhibitor)：抑制 DPP-4 的活性。

糖尿病患者面臨嚴重的 COVID-19 時，尤其具有高風險。人類二肽基肽酶 4 (DPP-4)是一種膜結合氨肽酶，透過使腸促胰島素失去活性來調節胰島素釋放。因此，DPP-4 抑制劑被用作口服抗糖尿病藥物，以恢復正常的胰島素功能。這些分子還具有抗發炎和抗高血壓作用。最近關於 SARS CoV-2 刺突糖蛋白和 DPP-4 相互作用的研究預測了 SARS-CoV-2 可能的進入途徑。因此，DPP-4 抑制劑可以有效減少病毒引起的“細胞激素風暴”，從而阻止重要器官的發炎損傷。此外，DPP-4 抑制劑可能會干擾病毒進入宿主細胞。因此有一些文章回顧了 DPP-4 作為潛在的再利用藥物，來降低糖尿病患者受 SARS-CoV-2 感染嚴重程度的功效。

DPP-4 及其對 COVID-19 的影響

DPP-4 是一種普遍存在的蛋白水解酶，可裂解腸促胰素途徑的多種生物活性底物（例如 GLP-1）並使其失活，導致胰腺 β 細胞分泌胰島素減少，從而導致糖尿病。DPP-4 或分化簇 26 (CD26)是一種膜結合的絲氨酸外肽酶，透過在倒數第二個位置裂解具有脯氨酸氨基酸的二肽 N 端而顯示出催化活性。DPP-4 透過其細胞內尾部，透過裂解脯胺酸、丙胺酸和甘胺酸來傳遞訊號。

膜結合 DPP-4 的 N 端唾液酸化增加了其頂端分泌，因此可能促進病毒相互作用，正如 MERS-CoV 所證明的那樣，其中 DPP-4 與含有 N-聚糖的受體相互作用-病毒的結合域 (RBD)。DPP-4 的膜結合形式無所不在，存在於 T 淋巴細胞、單核細胞、肝細胞、腎臟、肺臟、小腸、胰臟、脾臟和心臟中。肺部富含 DPP-4，是受新型冠狀病毒影響最嚴重的部位。DPP-4 作用在冠狀病毒感染嚴重程度中的作用已在 MERS-CoV 中得到證實，肺部 DPP-4 濃度升高透過充當促炎信號分子而導致發炎。除了膜結合形式外，DPP-4 也以可溶性形式存在於血漿和其他體液中。具有酶活性的 sDPP-4 從膜結合

形式中裂解並釋放。一些臨床研究觀察到病毒感染患者血漿中 sDPP-4 的濃度升高。然而，在 MERS-CoV 患者中，sDPP-4 濃度降低與疾病嚴重程度有關。在 COVID-19 感染病例中，也發現了類似的情形。一項早期研究也發現，年輕人的 sDPP-4 濃度顯著高於老年人。這表示除了膜結合 sDPP-4 之外，sDPP-4 可能在 COVID-19 的嚴重與否的程度中發揮其作用。

病毒-DPP-4 交互作用

儘管 ACE2 似乎是 SARS-CoV-2 進入的主要受體，但研究表示 DPP-4 也與新型冠狀病毒相互作用。最近的評論和電腦分析表示，DPP-4、DPP-6、DPP-10、TLR4、C-凝集素型受體(CLR)、neuropilin-1 (NRP1)等多種受體可能與 SARS-CoV-2 相互作用受體結合。早期對 MERS-CoV 的研究表示，膜結合的 DPP-4 作為功能性受體並介導病毒內化到宿主細胞中。最近發表的一篇文章使用同源建模方法表現，人類膜結合的 DPP-4 與 SARS-CoV 刺突糖蛋白 (S1 亞基) 的受體結合域相互作用。S1 亞基上存在的許多獨特殘基顯示出與 ACE2 受體相似的相互作用位點，表明膜結合的 DPP-4 可以作用於人類 SARS-CoV-2 而進入受體。在進入宿主細胞期間，SARS-CoV 刺突糖蛋白在 S1-S2 連接處被膜結合蛋白酶福林蛋白酶切割，釋放出 S1 亞基，然後結合 DPP-4。如: (圖 1)。

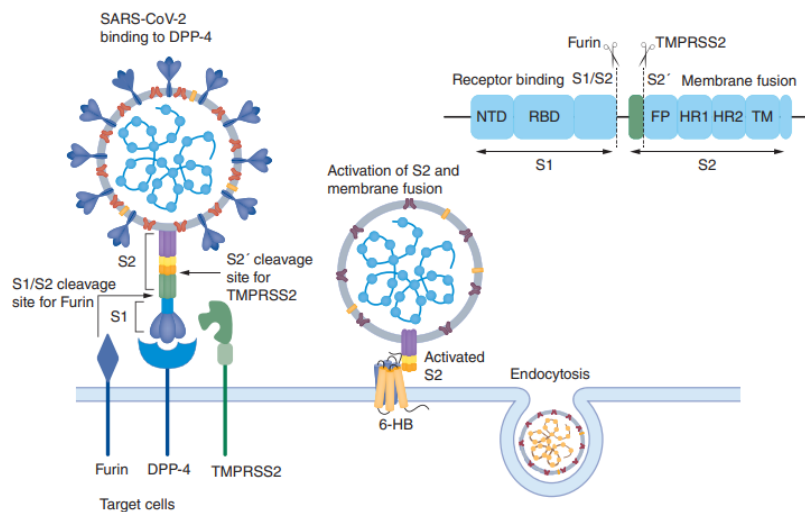


圖 1. 使用 DPP-4 使 SARS-CoV-2 進入宿主細胞。福林蛋白酶 Furin 和 TMPRSS2 是宿主細胞蛋白酶，可切割病毒刺突糖蛋白中的特定目標區域並促進宿主細胞的內噬作用。也顯示了帶有福林蛋白酶 Furin 和 TMPRSS2 切割位點的 SARS-CoV-2 刺突糖蛋白的結構區域。

結合和切割暴露出 S2 亞基，即膜融合亞基，然後在位於融合肽(FP)上游的 S2'位點被另一種蛋白酶、跨膜絲氨酸蛋白酶 2 (TMPRSS2)切割。結果，病毒刺突蛋白的 S2' 位點被激活，並形成來自 S2 亞基的七肽重複序列 (HR1)和 2 (HR2)的 6 螺旋束融合核心(6-HB)。這促進了宿主細胞和病毒膜的融合，以及隨後的病毒內吞噬作用 (圖

1)。競爭性抑制研究表示，sDPP-4 作為誘餌受體並阻止病毒的內化。劑量為 250 ng/ml 和 1000 ng/ml 的可溶性 DPP-4 分別抑制病毒的進入 14% 和 24%。為了達到 50% 的進入抑制，需要至少 8000 ng/ml 可溶性 DPP-4 的濃度。一種假設是，病毒刺突蛋白可能與 DPP-4 的非催化糖基化區域相互作用，從而促進 SARS-CoV-2 進入，從而在宿主細胞中產生毒性。

ACE2 和 DPP-4 之間的明顯相關性表明這兩種膜結合蛋白在 SARS-CoV-2 發病機制中的相關性。初步報告表示，與 MERS-CoV 感染一樣，膜結合 DPP-4 的定位與 SARS-CoV-2 中肺部發炎部位之間存在相關性，支持 DPP-4 與病毒之間之相互作用。儘管一些研究表示 ACE2 是 SARS-CoV-2 的主要結合物，而不是像 MERS-CoV 那樣的 DPP-4，但這並不排除 DPP-4 在 SARS-CoV 的內化中發揮作用。例如，第 2 型糖尿病患者感染 COVID-19 的風險增加；施利希特等人。進行了一項臨床研究，他們測量了 7 名患有 COVID-19 疾病的患者的 sDPP-4 血中濃度，發現與健康對照組相比，這些患者的 sDPP-4 濃度顯著偏低。這可能表示膜結合 DPP-4 脫落的減少導致 SARS-CoV-2 內化的可能性增加，因為它充當病毒刺突蛋白的受體。

(圖 2) 總結了由可溶性膜結合 DPP-4 介導的宿主與病毒相互作用的機制。與 SARS-CoV 和 MERS-CoV 等其他 RNA 病毒一樣，SARS-CoV-2 顯然表現出高突變率，以適應環境變化和病原選擇壓力。這種快速突變的病毒與 DPP-4 和 ACE2 的相互作用提出了未來使用 DPP-4 作為主要進入受體的可能性。

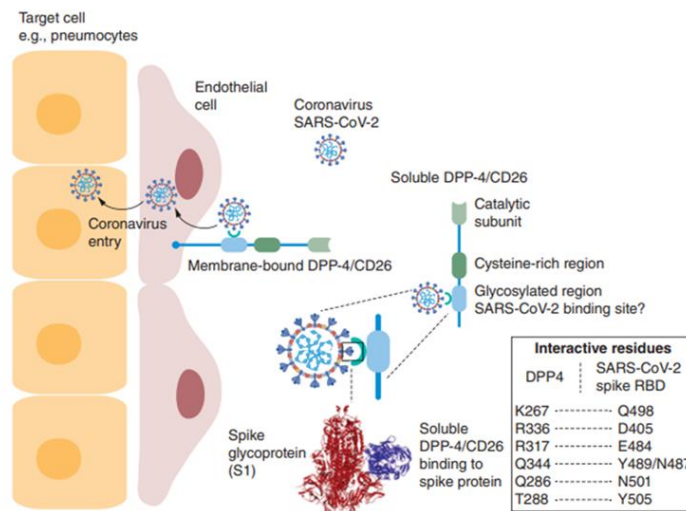


圖 2. SARS-CoV-2 如何與膜結合的 DPP-4/CD26 相互作用以促進病毒進入宿主細胞 (例如: 肺泡上皮細胞) 的假設說明:

- (1) 病毒刺突糖蛋白. Viral spike glycoprotein 可與可溶性受體和膜結合受體結合。
- (2) 刺突蛋白 Spike protein 與膜結合的 DPP-4 的結合促進病毒進入目標細胞。
- (3) 刺突蛋白 Spike protein 佔據的 DPP-4 的確切結構域是一個懸而未決的問題。
- (4) DPP-4 和 SARS-CoV-2 刺突 RBD 之間潛在的相互作用殘基已被證實

DPP-4 抑制劑和 COVID-19

DPP-4 抑制劑，稱為格列汀(gliptin)類藥物，是一類口服抗糖尿病藥物。市售的 DPP-4 抑制劑包括 Galvus（維格列汀 Vildagliptin）、Januvia（西他列汀 Sitagliptin）、Onglyza（沙格列汀 Saxagliptin）和 Tradjenta（利格列汀 Linagliptin）。

DPP-4 抑制劑以蛋白水解酶 DPP-4 為靶點，防止腸促胰島素途徑失去活性，進而導致胰島素分泌。初步臨床數據表示，膜結合 DPP-4 在 SARS-CoV-2 病毒進入人類呼吸系統中發揮著重要作用，這表明抗糖尿病 DPP-4 抑制劑在降低糖尿病嚴重程度方面可能發揮作用 SARS-CoV-2 感染。

目前，針對服用 DPP-4 抑制劑治療 COVID-19 的患者進行的研究很少。一項研究觀察到，血糖水平控制良好的患者死亡率明顯低於血糖水平控制不佳的患者；研究發現，大多數血糖值控制良好的患者正在接受 DPP-4 抑制劑作為抗糖尿病藥物。儘管該報告並未證明 DPP-4 抑制劑可以直接降低 COVID-19 的嚴重程度，但它提出了一種值得進一步研究的可能治療策略。對糖尿病患者進行的一些研究表示，DPP-4 抑制劑使用者沒有觀察到顯著變化。這至少顯示抗糖尿病 DPP-4 抑制劑藥物對 COVID-19 患者無害。然而，至少一項研究表明，服用 DPP-4 抑制劑的患者(43%)比未服用 DPP-4 抑制劑的患者(81%)需要更少的插管，這表明 DPP-4 抑制劑在 COVID-19 中發揮有益作用。另一項基於人群的研究表明，在 832 名患有新型冠狀病毒疾病的糖尿病患者中，服用 DPP-4 抑制劑的 263 名患者的 COVID-19 症狀比未服用者減輕了 64%。DPP-4 抑制劑在住院患者中使用時，似乎也可能將與 COVID-19 相關的死亡風險降低約 50%。目前，一些使用 DPP-4 抑制劑（例如：Januvia 西他列汀和 Tradjenta 利格列汀）的研究正在進行中，以調查對 COVID-19 疾病的有益作用。到目前為止，關於 DPP-4 抑制劑對 COVID-19 有益作用的初步報告是有希望的。

在 COVID-19 治療中再利用 DPP-4 抑制劑

研究顯示 SARS-CoV-2 感染下呼吸道並可引起急性呼吸窘迫症候群(ARDS)。SARS-CoV-2 感染也會產生細胞激素風暴。SARS CoV-2 的細胞進入至少部分受到膜結合 DPP-4 的調控。這些研究綜合起來顯示 DPP-4 抑制劑在拮抗病毒作用的潛在作用。

研究發現，住院患者繼續使用 DPP4 抑制劑可以降低 COVID-19 患者的死亡率。DPP-4 抑制劑可預防氣道發炎，因此它們的使用可能會降低 SARS-CoV-2 的毒性以及由此產生的多重器官損傷。可能的作用機轉包括：病毒與 CD26 的相互作用]；減少細胞激素的產生；巨噬細胞活性降低；GLP-1 活性增加；並刺激肺部和其他組織的抗發炎作用。因此，DPP-4 抑制劑在 SARS-CoV-2 感染的早期階段施用可能最有效，因此可以與其他治療方法聯合使用，以減輕由此導致的 COVID-19 疾病的嚴重程度。

因此，DPP-4 抑制劑是否可以成爲 COVID-19 糖尿病患者的救星，還是值得探討的一個有趣的議題。

資料來源:

1. 佛教慈濟醫療財團法人台北慈濟醫院
2. Nag, Mandal, Mukherjee, Mukherjee & Kundu, DPP-4 Inhibitors as a savior for COVID-19 patients with diabetes. *Future Virol.* (Epub ahead of print) future science group.10.2217/fvl-2022-0112.
3. Li Y, Zhang Z, Yang L et al. The MERS-CoV receptor DPP4 as a candidate binding target of the SARS-CoV-2 Spike. *iScience* 23(6), 101160 (2020).
4. Schlicht K, Rohmann N, Geisler C et al. Circulating levels of soluble Dipeptidylpeptidase-4 are reduced in human subjects hospitalized for severe COVID-19 infections. *Int. J. Obes.* 44(11), 2335–2338 (2020).
5. Gao Q, Zhang W, Li T et al. Interrelationship between 2019-nCov receptor DPP4 and diabetes mellitus targets based on protein interaction network. *Sci. Reports* 12(1), 1–8 (2022).

112年07~12月藥品新增、停用/刪除品項

新增品項					
No	代 碼	藥品名稱	成分	適應症	備註
1	OACEO	ACEO Retard 90mg/Cap 痛立安長效膠囊 90 毫克	Acemetacin 90mg	風濕性關節炎、退化性關節炎(骨關節炎)、僵直性脊椎炎、痛風、肌肉炎、腱炎、腱鞘炎、滑囊炎	新藥申請
2	OCAPA	Capain Tablets 30mg 痛定膜衣錠 30 毫克	Nefopam HCl 30mg	鎮痛	新藥申請
3	OELIQ	Eliquis 5mg/Tab 艾必克凝膜衣錠 5 毫克	Apixaban 5mg	用於成人非瓣膜性心房纖維顫動病患且有以下至少一項危險因子者預防發生中風與全身性栓塞。危險因子包括： (1)曾發生腦中風或短暫性腦缺血發作(transient ischemic attack)· (2)年齡大於或等於 75 歲·(3)高血壓· (4)糖尿病·及(5)有症狀之心衰竭(NYHA Class ≥II)。在成人中治療深靜脈血栓(DVT)與肺栓塞(PE)·以及預防深靜脈血栓與肺栓塞復發。	新藥申請
4	OTRAD	Trajenta Duo 2.5/850mg 糖倍平膜衣錠 2.5/850 毫克	Linagliptin 2.5mg Metformin 850mg	與飲食控制及運動配合治療·藉以改善下列第 2 型糖尿病成人患者的血糖控制效果： (1)已在合併使用 linagliptin 與 metformin 治療且受到良好控制效果的患者、 (2)單獨使用 metformin 未能達到適當控制效果的患者、 以及(3)與 sulphonylurea 併用(亦即三重合併療法)·用於治療使用最高耐受劑量之 metformin 與 sulphonylurea 仍未能達到適當控制效果的患者。	新藥申請
5	ICARN	自費 Carnitene Inj 1g/5mL/Amp 加力體能注射劑 1 公克	L-carnitine Inner Salt 1g/5ml/Amp	預防及治療末期腎病因血液透析引起的 Carnitine 缺乏症	新藥申請

6	IOZEM	Ozempic 4mg/3mL/Pen 胰妥讚 注射劑	Semaglutide 1.34mg/ml	<p>1.單一療法或與其他糖尿病治療藥物併用，治療控制不佳的第二型糖尿病成人病人，作為飲食及運動之外的輔助治療。</p> <p>2.用於已有心血管疾病的第二型糖尿病病人時，可降低發生主要心血管事件 (MACE：包括心血管疾病死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風) 之風險。</p>	新藥申請
7	ISOLI	Soliqua SoloStar Inj 100U/50mcg/mL, 3mL/pen 胰妥讚 注射劑	(Insulin glargine 100U + Lixisenatide 50mcg) /mL, 3mL/pen	<p>1.適用於當 metformin 合併使用另一種口服降血糖藥或 metformin 合併使用基礎胰島素(每日劑量少於 60 單位)治療時血糖控制不佳的第二型糖尿病成人病人，在飲食與運動外，做為改善血糖之輔助治療。</p> <p>2.適用於當 metformin 合併使用類升糖素胜肽-1 (GLP1)受體促效劑或 metformin 和另一種口服降血糖合併使用類升糖素胜肽-1 (GLP1)受體促效劑治療時血糖控制不佳的第二型糖尿病成人病人，在飲食與運動外，做為改善血糖之輔助治療。</p> <p>3.適用於基礎胰島素(每日劑量少於 60 單位)或 lixisenatide 治療時血糖控制不佳的第二型糖尿病成人病人，在飲食與運動外，做為改善血糖之輔助治療。</p>	新藥申請
8	EATR001	Antol Eye Drops 0.01% 安妥眼藥水 0.01%, 3.5ml/瓶	Atropine sulfate 0.1mg/ml	散瞳及睫狀肌麻痺	新藥申請
9	OBROA	Broain S.C. 100mg/Tab 勿炎糖衣錠	Bromelain 100mg	手術後及外傷後腫脹之緩解、副鼻腔炎、乳房鬱積、呼吸器疾患隨伴喀痰喀出困難、痔核	臨採品項
10	OCYMB	Cymbalta 30mg/Cap 千憂解 30 毫克	Duloxetine HCl 30mg	重鬱症、廣泛性焦慮症、糖尿病周邊神經痛、纖維肌痛	臨採品項
11	OSALA	Salazine E.C. 500mg/Tab 撒樂腸溶錠 500 公絲	Sulfasalazine 500mg	潰瘍性結腸炎(Ulcerative colitis)、Crohn' s disease、類風濕性關節炎(Rheumatoid arthritis)。	臨採品項

刪除品項(庫存用罄即鎖檔停用)

No	代 碼	藥品名稱	成分	適應症	備註
1	EHYDR	Hydrocortisone Cream 10g/tube 【杏輝】	Hydrocortisone Acetate 10mg/g	暫時緩解濕疹、尿布疹、蚊蟲咬傷、 皮膚搔癢、皮膚炎等皮膚疾患的症狀	缺藥
2	OINCI	Incidal 50mg/Tab 【優生】	Mebhydrolin 50mg	蕁麻疹、皮膚炎、濕疹、皮膚搔癢症、 多形滲出性紅斑以及過敏性鼻炎	缺藥
3	OREQ1	Requip 1mg/Tab 【葛蘭素史克】	Ropinirole HCl 1mg	治療自發性帕金森氏症(Idiopathic Parkinson' s Disease)。 治療原發性腳部躁動症(Primary Restless Legs Syndrome)。	缺藥
4	EATR01	自費 Latropine 0.01%, eye drops, 5mL/Bot 【五福】	Atropine 0.1mg/ml	散瞳及睫狀肌麻痺	少用 藥
5	OGLUS	自費 Glucosamine 250mg/Cap 【中化】	Glucosamine Sulfate Crystalline 250mg	緩解退化性關節炎之疼痛	少用 藥