

## 骨質疏鬆症的藥物治療

隨著人口年齡結構老化，老化相關的疾病也逐漸被重視，骨質疏鬆症即是其中之一。骨質疏鬆症是一種骨密度減少，導致骨骼脆弱，進而增加骨折風險的疾病。骨質疏鬆症並無明顯症狀，但由於骨頭較為脆弱，可能在日常生活中或輕微的碰撞也可能造成骨折的發生；而骨折可能會導致病人生活自理功能失常，影響病人生活品質甚至危及生命。骨質疏鬆症的診斷方法是以雙能量 X 光吸收儀（Dual-energy X-ray absorptiometry，簡稱 DEXA）測量腰椎與髌骨兩部位骨密度，與該地區 20 至 30 歲年輕人的平均值相比，若低於 2.5 個標準差以上（T-score  $\leq$  -2.5 SD）即可診斷為骨質疏鬆症。

骨質疏鬆症可依據造成的原因分為原發性及續發性兩類。原發性主要是因老化引起，可再細分為因女性停經後缺乏女性荷爾蒙導致骨質流失的「停經後骨質疏鬆症」；及因年齡老化、腎臟無法合成足夠的活化性維生素 D，使鈣質吸收下降的「年齡老化性骨質疏鬆症」。續發性主要成因為其他的疾病或生活習慣導致，例如：甲狀腺或副甲狀腺功能異常、長期服用某些藥品（如：類固醇、抗癲癇藥物或抗凝血藥物）、營養不良或不良習慣（如：抽菸、過量咖啡、茶或酒）等因素，可見於任何年齡層男性及女性。

在正常情況下骨頭本來就會進行新陳代謝，由蝕骨細胞（osteoclast）先溶蝕老化或損壞的骨頭，進行骨質吸收作用（resorption），再由造骨細胞（osteoblast）於相同處分泌骨基質蛋白合成新骨頭，這個過程稱為骨重塑（bone remodeling）。治療骨質疏鬆症的藥物依其在骨重塑中作用不同，可分為下面幾類：

### 一、抗骨質吸收劑（antiresorptive agent）：

抑制蝕骨細胞活性，減少骨質的溶蝕。包含雙磷酸鹽類（bisphosphonate）、RANKL 單株抗體（denosumab）、選擇性雌激素受體調節劑（selective estrogen receptor modulator, SERM）。

#### 1. 雙磷酸鹽類藥物（Bisphosphonate）

雙磷酸鹽類藥品會附著在骨基質上，抑制蝕骨細胞的活性，降低骨代謝率，減少骨重塑。目前臺灣衛福部食藥署核准的雙磷酸鹽類包括口服的 alendronate sodium（福善美；Fosamax Plus D<sup>®</sup>）和 risedronate sodium（瑞骨卓；Reosto<sup>®</sup>），還有注射劑的 zoledronic acid（骨力強；Aclasta<sup>®</sup>）和 ibandronate sodium（骨維壯；Bonviva<sup>®</sup>）。口服雙磷酸鹽藥物，依據劑型不同，服用方式有每天 1 次、每週 1 次至每月 1 次。口服吸收效果易受食物影響，應在早上空腹時服用，服用時須伴服 200~300 毫升冷開水，勿以咖啡、茶類、柳橙汁、牛奶或其他乳製品伴服，服藥後半小時內不可吃東西。口服雙磷酸鹽藥物最常見的副作用是噁心、嘔吐、食道刺激，應整粒吞服，不可磨碎、剝半或咀嚼。服藥後半小時不要躺下，可以走動或坐著，保持上半身直立的姿勢以減少食道傷害的副作用。

注射型的雙磷酸鹽類藥物施打間隔時間更長，如：骨力強每年施打一次，骨維壯每 3 個月施打一次。注射劑型常見副作用有類似感冒，像發燒或肌肉痠痛的症狀。發燒通常見於第 1 次施打的 3 天內，之後再施打反而較不易發生，可以準備如普拿疼等鎮痛退燒藥品，需要時服用。如果發生嚴重的肌肉痠痛，須經醫師評估後再決定是否需暫時或永久停用注射劑型的雙磷酸鹽類藥物。

在長期使用（超過 5 年）雙磷酸鹽類藥物治療骨質疏鬆症後，有極少數病人（<1%）可能會發生下顎骨壞死或骨折。下顎骨壞死最典型的症狀為口腔疼痛與骨頭暴露，常發生在進行侵入性牙科手術（拔牙、植牙）之後或是發生在口腔衛生不佳的病人。藥物相關的下顎骨壞死難以處置，因此預防為上策，建議使用雙磷酸鹽類之前完成所需的牙科手術，且用藥期間也避免實行牙科手術。若必須手術，美國口腔顎顏外科協會建議術前停用雙磷酸鹽類至少 2 個月，並等傷口骨癒合再恢復使用藥物，但上述建議仍不能完全避免下顎骨壞死。在使用雙磷酸鹽類治療期間應保持良好的口腔衛生，至少每 6 個月定期口腔檢查及清除牙結石等口腔照護，以減少蛀牙與牙周病。

臺灣骨科醫學會建議病人使用雙磷酸鹽類藥物 3~5 年後若骨密度穩定、未曾發生骨折、或評估未來發生骨折機率較低的病人可考慮停用或改用其他機轉藥物。

## 2. 細胞核 $\kappa$ B 受體活化因子配體抑制劑（RANKL inhibitor）

目前國內僅有 denosumab（保絡麗, Prolia<sup>®</sup>）是屬於此類。它是一種單株抗體，會與細胞核  $\kappa$ B 受體活化因子配體結合，干擾蝕骨細胞成熟而達到減少骨質流失的效果。保絡麗為每 6 個月以皮下注射一次。副作用有低血鈣、嚴重皮膚感染及其他感染，也可能增加顎骨壞死及延遲骨折癒合。

## 3. 選擇性雌激素受體調節劑（SERM）

停經後少了雌激素的作用會使骨質吸收作用增加，造成骨質流失。選擇性雌激素受體調節劑可選擇性地作用於骨骼上的雌激素受體以抑制蝕骨細胞作用，但不會作用於子宮及乳房的雌激素受體而造成乳房細胞或子宮內膜細胞增生。每天口服一顆 raloxifene（鈣穩錠；Evista<sup>®</sup>）可用於預防及治療停經後骨鬆症。其副作用有熱潮紅、深部靜脈血栓、冠狀動脈栓塞或腦中風。因此曾有血栓相關疾病（如：心絞痛、心肌梗塞、周邊血管疾病或腦中風病史、現有心房顫動等）的病人不建議使用。另外預期病人需要臥床（如手術前）亦需停用。若需要搭乘長時間的交通工具，建議每 1~2 小時起身走動一下，以減少血栓的發生機率。

第三代選擇性雌激素受體調節劑，例如 bazedoxifene（芬安；Viviant<sup>®</sup>），對骨骼上的雌激素受體選擇性更高，預防骨質疏鬆及增加骨密度效果與 raloxifene 相似，對乳房和子宮內膜的安全性以及熱潮紅發生率與 raloxifene 相當。此藥於 2009 年取得歐盟認可使用於治療骨質疏鬆症，但尚未通過美國食品藥物管理局的

審核。

## 二、促骨質合成藥物（Anabolic agent）：

這類藥品有人工基因合成的副甲狀腺素（teriparatide）可刺激造骨細胞作用，達到骨質增生。Teriparatide（骨穩注射液；Forteo<sup>®</sup>），每天皮下注射 20 毫微克。開始治療後可明顯增加骨密度，然使用 18 個月之後效果會減弱，使用 2 年以上的療效及安全性尚未評估，故建議使用不要超過 2 年。常見副作用包括噁心、頭痛、暈眩、關節痛、腿部抽筋。骨肉瘤的高危險群（如 Paget's disease、曾接受過骨骼放射性治療等病人、開放性骨骺生長板未密合之青少年）、高血鈣者、嚴重腎功能不佳、有癌症相關的骨轉移、孕婦、哺乳婦女、原發性及續發性副甲狀腺素亢進者不建議使用。這個藥品要保存在冷藏的環境，拿出來使用後要立即放回冰箱，但不可放在冷凍庫。骨穩注射液從第一次開始注射後可使用 28 天，若超過 28 天應該丟棄，不要再使用。

## 三、混合型機轉藥物：銣化合物（strontium ranelate）

Strontium ranelate（補骨挺疏；Protos<sup>®</sup>）由陽離子銣（strontium）及有機酸 ranelic acid 組成，只有 strontium 具藥理作用，是目前市面上唯一同時具刺激骨生成與抑制骨流失的藥物。銣的物理性質與鈣類似，對骨骼具高度親合性，Strontium ranelate 刺激鈣敏感接受器，誘使造骨前驅細胞分化成造骨細胞，增加骨質生成，也刺激造骨細胞分泌蝕骨細胞抑制分子，以減少蝕骨細胞成熟，以降低骨質再吸收。Strontium ranelate 為粉劑，加水成懸浮劑後口服服用，與鈣離子、食物併服吸收率會下降，建議在餐後 2 小時或睡前空腹服用，且必須與制酸劑、四環黴素、奎寧類等藥物間隔至少 2 小時。常見副作用有腹瀉、頭痛、皮膚炎、胃炎、食道炎，通常輕微且發生在使用的前 3 個月。若發生不明原因皮膚起水泡或潰爛情況，有可能是罕見的嚴重皮膚炎，應立即停藥並儘速回診。銣化合物也可能導致靜脈血栓、冠狀動脈栓塞，因此曾有血栓疾病相關疾病（如：心絞痛、心肌梗塞、周邊血管疾病或腦中風病史、現有心房顫動等）的病人不宜使用。

## 結論

上述藥品須使用 1 年以上才可減少骨折風險，除了雙磷酸鹽藥物停用後骨密度不會迅速流失，其他藥品一旦停止治療骨密度即開始流失。目前所有骨質疏鬆治療的藥品尚無證據證實合併使用可以增加有效性。骨質疏鬆症是一個無聲無息的疾病，通常發生骨折時才發現它的存在。預防勝於治療，想要維持良好的骨健康，年輕時期就應養成良好的生活型態（避免菸、酒和過量咖啡）、均衡的營養和規律的運動，建議每日鈣攝取量（飲食加鈣片）1,000~1,500 毫克，每日維生素 D 攝取量 800 IU，已經開始使用骨鬆藥物者也需要維持足夠的鈣及維生素 D 攝取。

資料來源：

1. Harold N Rosen, MD, Marc K Drezner, MD, Overview of the management of osteoporosis in postmenopausal women, UpToDate. Available at: <http://www.uptodate.com> (Updated: Nov 24, 2014.)
2. 臺灣成人骨質疏鬆症防治之共識與指引,中華民國骨質疏鬆症學會,100年修訂
3. Murray J. Favus, M.D. Bisphosphonates for Osteoporosis. NEJM 363;21 Nov 18, 2010
4. 骨質疏鬆的治療。余傑明, 吳岱穎, 楊榮森, 廖振焜, 陳建志 臺灣老年醫學暨老年學雜誌 2012 ; 7(2) : 77-90
5. Marine P; Strontium ranelate: A novel mode of optimizing bone formation and resorption. Osteoporos Int 2005; 16 (Suppl 1): S7-10.
6. Strontium (Protos®)藥品安全資訊風險溝通表

藥劑部藥師 邱千慈