



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：張聖原

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：張婉珍

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02)2555-3000 轉 2091

創刊：94 年 3 月 15 日

100 年 7 月第 77 期

本期專題

1. 試驗中的新一代抗糖尿病藥物-Dapagliflozin
2. 藥物安全資訊

試驗中的新一代抗糖尿病藥物-Dapagliflozin

撰稿：張智傑藥師；校稿：于琳琳總藥師

壹、前言

依據行政院衛生署公佈之 98 年的死因統計，糖尿病仍穩坐十大死因的第五名。¹ 臺灣的糖尿病人，90-95% 皆屬非胰島素依賴型（或稱為第二型，T2DM）糖尿病，此類病人大多在成年後才發病。研究證實持續的高血糖血症，與小血管及大血管併發症相關，諸如視網膜病變、神經病變、腎臟病變及心血管疾病等皆有可能因此併發。

目前用於治療第二型糖尿病藥物包括 Sulfonylurea, Biguanide, Thiazolidinedione, α -glucosidase 抑制劑、DPP-4 (Dipeptidyl peptidase-4) 抑制劑等。雖然可用的藥物很多，但由於副作用的因素，這些藥物在臨床使用上都有其限制。例如 Sulfonylurea 和胰島素的使用會導致體重增加及低血糖；Thiazolidinedione 會導致體重增加，並且對紐約心臟協會 (New York Heart Association, NYHA) 分類第三級及第四級的心臟衰竭患者為禁忌； α -glucosidase inhibitor 易出現腸胃道副作用；DPP-4 抑制劑和 GLP-1 (Glucagon-like peptide-1 receptor) 致效劑雖然比較不會有體重增加及低血糖現象，但長期使用仍需要評估；Biguanide 中的 metformine 不宜用於嚴重腎功能不全的病人（女性：Scr>1.4mg/dL；男性：Scr>1.5mg/dL）。²

除了使用上受到限制外，隨著糖尿病病程的推移，部份的口服降血糖藥和胰島素的使用會使體重上升，惡化胰島素的阻抗性，治療的藥物藥效下降。然而，對第二型糖尿病患者來說，風險不會只有在口服降血糖藥或是胰島素上，例如合併有高血壓疾患者，醫師若用 Thiazide 類藥物控制高血壓問題，不但會造成血中尿酸升高，也會惡化高血糖血症。

綜合以上所述，發展新的抗高血糖藥物，若亦可使體重下降的藥物，是各界注目的焦點。

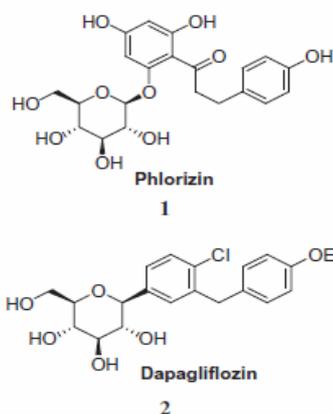
貳、藥理作用機轉與臨床治療

Dapagliflozin 為高度選擇性鈉離子-葡萄糖協同運輸載體-2 (Sodium-glucose cotransporter-2, SGLT2) 抑制劑。SGLT2 分佈於腎臟 S1 段近曲小管 (proximal convoluted part) 的部分，主要扮演近曲小管中葡萄糖再吸收的角色，一天約 180 克的葡萄糖通過腎元被過濾進入尿液中。³Dapagliflozin 可逆性抑制 SGLT2，抑制高達一半被過濾的葡萄糖被吸收，增加葡萄糖的排泄，以產生抗高血糖血症的效果。⁴

Dapagliflozin 的研發構想源自於根皮苷 (phlorizin)。根皮苷為 O-糖苷 (glycoside) 衍生物，為非選擇性腎臟葡萄糖再吸收抑制劑，臨床應用受到糖苷酶 (galactosidase) 代謝降解和非選擇性的限制⁷。Dapagliflozin 的結構屬 C-糖苷衍生物，於生物體內安定度增加，藥物半衰期長，並且對 SGLT2 的選擇性遠大於 SGLT1 (3000:1)，⁵ 因此可以口服給藥而不影響其他組織中 SGLT1 的功能 (圖一)。

抗高血糖的藥物是透過降低 HbA1c 及血液中血糖值反應藥效。Bailey 等人針對用 metformin 無法有效控制高血糖血症的第二型糖尿病人，進行一項為期 24 週的隨機雙盲試驗，dapagliflozin 在 24 週時顯著降低 HbA1c (-0.67~-0.84% vs.-0.3%，p<0.05)，並且可以使三到四成的人，在臨床試驗的第 24 周達到 HbA1c 小於 7.0% 的治療目標。空腹血糖值的變化，在 24 周和開始實驗作比較，大約降低了 18~23.4mg/dL (-0.99~-1.3 mmol/L vs.-0.33mmol/L，p<0.05)。

減少體重的機轉，可以透過降低胰島素阻抗性使高血糖血症獲得更好的控制，dapagliflozin 在為期 24 週的臨床試驗中，在每日服用 2.5mg 低劑量的組別可以降低 2.2 公斤，減少腰圍達 1.7cm，高劑量的組別在體重及腰圍的變化更是明顯。²



圖一、Dapagliflozin 結構式³

參、副作用

Dapagliflozin 的臨床試驗中，安全性高，出現低血糖症（hypoglycemia）機率少，且與對照組的比例相似。此藥作用於腎臟 S1 段近曲小管的部分，阻斷尿液中的葡萄糖再吸收而造成尿液中葡萄糖濃度偏高，增加泌尿道跟生殖道感染的機會。² 另一個的臨床試驗發現，少數晚上服用此藥的人會出現夜尿症的症狀。⁵

肆、藥物交互作用

研究藥動參數的試驗發現，T2DM 病人同時服用 dapagliflozin 和市面上常用的抗高血糖藥物 pioglitazone（Actos[®]）、metformin（Glucophage[®]）、glimepiride（Amaryl[®]）或 sitagliptin（Januvia[®]）時，對藥動參數沒有顯著的影響。但 dapagliflozin 和 glimepiride 併用時，會增加 glimepiride 13% 藥物血中濃度曲線下面積，但是沒有顯著的臨床意義，也不需要因此調整藥物的劑量。由於 glimepiride 和 pioglitazone 經由肝臟 Cytochrome P450 之 CYP2C9 和 CYP2C8 氧化代謝，與 dapagliflozin 同樣也經由腎臟排除；而 dapagliflozin 對 CYP450 的作用既不誘導也不抑制，對 P-glycoprotein 的作用亦很小，不容易導致藥物與藥物間的相互作用。^{6,8}

伍、結論

Dapagliflozin 主要作用於腎臟 S1 段近曲小管 SGLT2 的受體上，經由抑制再吸收使血中葡萄糖的濃度下降，這和以往教科書上抗高血糖藥物截然不同。它可以明顯降低 HbA1c 和 FPG，並且有抗高血糖藥物中少有的降低體重的效果，對胰島素阻抗性下降會有幫助。就不良反應和安全性來說，以現有的資料來看，沒有因為服用此藥物導致嚴重藥物不良反應至死的案例。但藥物不良反應中，泌尿道感染比例較高；此外晚上服藥可能會出現夜尿症的現象。此藥服藥後可很快吸收，半衰期適中，適合一天服用一次，並且時間濃度曲線下面積跟藥效，和服用的劑量有相關，可以使醫師就個別病人狀況來調整藥物。Dapagliflozin 是經由 UGT 1A9 代謝，⁹ 因此和大多數藥物都沒有交互作用，也因為藥物原型排除比例少，因此用於腎功能受損的第二型糖尿病人時，不須要特別調整劑量。該藥目前已完成 Phase III 試驗，正在進行新藥上市申請，諸多用藥安全問題也在嚴密的評估中。

陸、參考資料

1. 98 年死因統計結果，行政院衛生署統計室。Available at <http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DisplayStatisticFile.aspx?d=75925&s=1+98%E5%B9%B4%E6>

[%AD%BB%E5%9B%A0%E7%B5%B1%E8%A8%88%E7%B5%90%E6%9E%9C+%E8%A1%9B%E7%94%9F%E7%BD%B2%E7%B5%B1%E8%A8%88%E5%AE%A4&ct=clnk](#) Accessed May, 2011

2. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, et al. Effect of dapagliflozin in patient with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trail. *Lancet* 2010;375:2223-33
3. Li AR, Zhang J, Greenberg J, et al. Discovery of non-glucoside SGLT2 inhibitor. *Bioorg Med Chem Lett.* 2011:2472-2475
4. Wilding JP, Norwood P, T'Joen C, et al. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers. *Diabetes care* 2009;32:1656-62
5. Ferrannin E, Ramos SJ, Salsali A, et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise. *Diabetes care* 2010;33:2217-24
6. Kasichayanula S, Liu X, Shyu WC, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between dapagliflozin, a novel sodium-glucose transporter 2 inhibitor, and metformin, pioglitazone, glimepiride or sitagliptin in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:47-54
7. List JF, Woo V, Morales E, et al. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes care* 2009;32:650-57
8. Obermeier M, Yao M, Khanna A, et al. In vitro characterization and pharmacokinetics of dapagliflozin (BMS-512148), a potent sodium-glucose cotransporter type II inhibitor, in animals and humans. *Drug Metab Dispos* 2010;38(3):405-14
9. Kasichayanula S, Chang M, Hasegawa M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a novel selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2, in Japanese subjects without and with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(4):357-65.

藥物安全資訊

撰稿：張婉珍藥師；校稿：楊淑瑜組主任

壹、Chantix[®] (varenicline) 仿單新增需注意輕微特定心血管副作用

美國 FDA 回顧一項隨機雙盲 (randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial) 的臨床研究報告顯示，700 位具心血管疾病的個案，使用 Chantix[®] 或安慰劑戒菸，其中使用 Chantix[®] 組相較於安慰劑組，有較多的心血管副作用 (如心絞痛、非致命性心肌梗塞) 發生，需要進一步治療或處置周邊血管疾病、重建冠狀動脈。

總體而言，心血管副作用發生率不高，FDA 當局仍要求製造商進行相關的資料統合分析 (meta-analysis)。此外，Chantix[®] 引起心血管副作用之用藥安全相關資訊，已於仿單注意事項、病患用藥指引說明。

醫療專業人員應當留意吸菸是心血管疾病的重要風險因子，戒菸對於此族群病人尤其重要。對患有心血管疾病欲戒菸者，決定使用 Chantix[®] 時應衡量已知的益處與潛在風險。

貳、參考資料

1. Food and Drug Administration. MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. Safety Information. Chantix (varenicline): Label Change - Risk of Certain Cardiovascular Adverse Events. Available at <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm259469.htm> Accessed June, 2011.