



創刊：94年3月15日
97年10月第44期

臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：陳潤秋

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：張婉珍

地址：台北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02)2555-3000 轉 2091

本期題目：

口服降血糖藥治療新發展
藥物諮詢專欄

口服降血糖藥治療新發展—DPP-IV 抑制劑

撰稿：吳惠美總藥師；校稿：李碧玉主任

壹、前言

在目前的口服降血糖藥物裡，有 sulfonylurea 類、 α -glucosidase inhibitors、biguanides 類。隨著糖尿病病程的進展，胰島 β 細胞功能與數量會逐漸下降，降血糖藥物的臨床效果也會越來越差。為了克服這些瓶頸，近年來許多糖尿病的相關研究都將焦點放在尋找新的治療途徑，期望透過新的治療標的改善患者的血糖狀態，例如：thiazolidinediones 胰島素增敏劑，以及本次所要介紹的蛋白酶 dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) 抑制劑。

貳、作用機轉

腸泌素 (Incretin hormone)，是一群當進食時由腸道分泌的荷爾蒙，可刺激葡萄糖對胰島 β 細胞之刺激，而增加葡萄糖依賴性胰島素的分泌 (glucose dependent insulin secretion)，主要包括類升糖素胜肽-1 (glucagons-like peptide-1, GLP-1) 及葡萄糖依賴性胰島素刺激胜肽

(glucose-dependent insulintropic polypeptide, or gastric inhibitory polypeptide, GIP)¹。這些胜肽類的促胰島素分泌作用是受血中葡萄糖濃度所影響(即葡萄糖依賴性),所以藥理學上比較不會有低血糖的副作用。

刺激 GLP-1 可以增加胰島 β 細胞製造及分泌葡萄糖依賴性胰島素,還可以抑制胰臟 α 細胞分泌升糖素,以降低肝醣生成,延緩胃排空速率,減慢葡萄糖之吸收;此外,也有降低食慾以及減輕體重等效果²。GLP-1 對於血糖的作用可以分為短期以及長期的作用,短期作用即上述的葡萄糖依賴性胰島素分泌作用,有立即降低血糖的效果;長期的作用則是可促進胰島 β 細胞增殖³。GIP 有葡萄糖依賴性的促胰島素分泌效果,故較不會產生低血糖,可能也會誘發 β 細胞生長⁴,比較 GLP-1 和 GIP 的差異,如表一說明⁵。

雖然這些 incretin 荷爾蒙降血糖的作用已被發現約二十年,但一直無法應用於臨床上。主要原因是它的藥物特性不穩定,很快就會被 DPP-IV 分解。DPP-IV 酵素會將 incretin 快速水解成不具活性的產物,在糖尿病病人中,可以藉著抑制 DPP-IV 酵素而延長 incretin 的作用,使病人的血糖得以控制。Pyrrolidine 類衍生物為一種 DPP-IV 抑制物,好處是可以口服,同時也可大幅改善第 2 型糖尿病病人的高血糖。不過由於 pyrrolidine 類衍生物抑制 DPP-IV 不具特異性,故也會使血清內其他由 DPP-IV 代謝的荷爾蒙濃度上升,如神經胜肽(neuropeptide Y)、腦內啡(endomorphin)、胜肽 YY(peptide YY)、生長激素釋放激素(growth hormone-releasing hormone)、類升糖素胜肽-2(glucagons-like peptide-2, GLP-2)、趨化細胞激素(paracrine chemokines)、發炎因子(eotaxin)和 macrophage-derived chemokine 等。目前仍須進一步觀察長期給 DPP-IV 抑制劑是否會產生其他未被注意到的副作用⁶。

表一、比較 glucagon-like peptide (GLP-1) 和 glucose-dependent insulintropic polypeptide(GIP)⁵

	GLP-1	GIP
生物特徵		
分子量	3298 g/mol	4984 g/mol
在血清的半衰期	1~2 分鐘	7 分鐘
分泌	L 細胞(迴腸,大腸)	K 細胞(十二指腸,上段空腸)
刺激物	食物的葡萄糖、脂肪;神經調節 (副交感神經系統)	食物的葡萄糖、脂肪
生物效果		
刺激胰島素分泌	是	是
抑制昇糖素	是	否
使 β 細胞新生	是	是

參、DPP-IV 抑制劑

Sitagliptin 是目前美國、歐盟，以及國內衛生署核准之 DPP-IV 抑制劑⁷⁻⁹，sitagliptin 於 2006 年 10 月經美國藥物食品管理局核准，2007 年 7 月經衛生署核准上市。同屬於 DPP-IV 抑制劑的藥物，尚有在歐盟上市之 vildagliptin，以及仍在第三階段臨床試驗的 saxagliptin。Sitagliptin 不可用於第一型糖尿病，治療的適應症為第二型糖尿病，可單獨使用或合併其他降血糖藥物；單獨使用約可降低 HbA1C 0.5-0.9%，合併其他降血糖藥物使用亦具有加成降血糖效果。本藥建議劑量為每日一次，一次 100 mg，須依腎功能調整劑量，隨餐或空腹服用皆可。Sitagliptin 常見副作用有頭痛、感染（包括鼻咽炎及泌尿道感染）等，單獨使用時引起低血糖的機率很低，唯合併 sulfonylurea 類、短效胰島素促泌劑或胰島素時需小心可能發生低血糖¹⁰⁻¹²。由於 DPP-IV 酵素不具特異性，許多胜肽荷爾蒙是 DPP-IV 酵素的受體，加上 DPP-IV 酵素在 T 細胞的分化與增生方面也扮演著重要角色，所以使用 DPP-IV 抑制劑是否會增加血中由 DPP-IV 酵素代謝的胜肽荷爾蒙濃度，或造成異常的免疫反應，還需要更多臨床研究來證實。

肆、參考文獻

1. McKennon SA, Campbell RK. The physiology of incretin hormones and the basis for DPP-4 inhibitors. *Diabetes Educ.* 2007; 33:55-66.
2. Lim GE, Brubaker PL. Glucagon-like peptide 1 secretion by the L-cell. *Diabetes.* 2006; 55:S70-77.
3. Vilsboll T, Krarup T, Madsbad S et al. Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese type II diabetic patients. *Diabetologia.* 2002; 45(8):1111-1119.
4. Theodorakis MJ, Carlson O, Muller DC et al. Elevated plasma glucose-dependent insulinotropic polypeptide associates with hyperinsulinemia in impaired glucose tolerance. *Diabetes Care.* 2004; 27:1692-1698.
5. 翁瓊玫、游新、歐弘毅、吳達仁。Incretin 荷爾蒙作為治療糖尿病藥物之潛力。 *J Intern Med Taiwan.* 2004; 15:199-207.
6. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007; 298(2):194-206.
7. U.S. Food and Drug Administration, Center for drug evaluation and research, Drugs @ FDA. Available at <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> Accessed August, 2008.
8. European Medicines Agency. Available at <http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/15887708en.pdf>. Accessed August, 2008.

9. 行政院衛生署，藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢作業。Available at <http://203.65.100.151/DO8180.asp>. Accessed August, 2008.
10. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK. Effect of the Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29(12):2632-2637.
11. Product Information: JANUVIA(TM) oral tablets, sitagliptin oral tablets. Merck & Co, Inc, Whitehouse Station, NJ, 2007.
12. Raz I, Hanefeld M, Xu L, et al: Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2006; 49(11):2564-2571.

藥物諮詢專欄

撰稿：吳惠美總藥師；校稿：李碧玉主任

案例一、本院是否有戒菸藥物戒必適 (Champix®) ？

一、本院自97年4月已納入戒菸藥物「戒必適」(Champix®) 為處方品項，其成份為varenicline，分別有0.5mg及1mg兩種劑量，藥品外觀說明如圖一及圖二。

二、96年10月起，「戒必適」納入戒菸門診藥物補助範圍，一般每週藥費約一千元，每週補助二百五十元，民眾需自費約八百元藥費。



圖一、戒必適 0.5 mg



圖二、戒必適 1 mg

三、「戒必適」的使用方法

1. 第一週的「戒必適」包裝共有 11 顆 0.5 毫克藥錠在一片鋁箔上，服用的方式為第一到三天每天一錠，建議在吃完晚餐後配合一大杯的開水直接吞服，接下來第四到第七天為一天兩次，一次一錠，建議服用時間為用完早餐與晚餐後配合一大杯開水吞服。
2. 第二週以後的「戒必適」包裝為 14 顆 1 毫克錠劑在一片鋁箔上，服用方式為一天兩次，一次一錠，建議在用完早餐與晚餐後配合開水吞服。
3. 一個療程為 12 週，同時儘可能每週或每兩週就到開立處方的門診，與醫師溝通戒菸狀況，醫師會依據情況提供適當的建議與協助，與醫師保持聯繫與追蹤，已被證實可以大大的提高戒菸成功率。

服藥期間	建議用量	建議用法
第 1-3 天	0.5 毫克「 <u>戒必適</u> 」錠劑 一天一次/一次一顆	晚餐後吞服
第 4-7 天	0.5 毫克「 <u>戒必適</u> 」錠劑 一天兩次/一次一顆	早餐與晚餐後吞服
第 8 天-12 週	1.0 毫克「 <u>戒必適</u> 」錠劑 一天兩次/一次一顆	早餐與晚餐後吞服

4. 「戒必適」有兩種作用，一為與 $\alpha 4\beta 2$ 尼古丁接受體結合，此作用產生刺激部份多巴胺釋放的效果，可以緩解對尼古丁的渴望與戒斷症狀。一方面阻斷尼古丁與 $\alpha 4\beta 2$ 尼古丁接受體的結合，幫助戒菸¹。
5. 2008 年 2 月美國食品藥物管理局要求需在「戒必適」的仿單上加註上市後曾經發生過的不
良經驗²，包括自殺意念或其他精神症狀，幫助醫護人員及使用者能夠得到更完整的資訊。

三、參考資料

1. Micromedex 2008: Varenicline
2. U.S. Food and Drug Administration, Center for drug evaluation and research, Drug information. Available at <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/vareniclineHCP.htm>. Accessed August, 2008.

案例二、本院與 Fleet[®] 類似之檢查用瀉劑有哪些藥品？

- 一、本院目前檢查用瀉劑 (Laxatives, Hyperosmotic) 品項有：Fleet[®] phospho-soda 45ml/bt、Magvac[®] oral sol'n 250ml/bt、及 Niflec[®] powder 137.155gm/pack 三種。分別就成份、檢查療程費用及副作用加以比較，如下表列：

藥名與分類	成份	用法	費用 (元)	副作用
Fleet [®] phospho-soda 佛利特護舒 達口服液 45ml/bottle	每ml含 phosphoric acid 226.2mg, disodium phosphate 345.2mg	1. 檢查前一天下午5點，將1瓶Fleet [®] 口服液加入360ml無渣飲料（如沙士、可樂、冬瓜茶、蘆筍汁等），可依個人口感調整稀釋至最佳口味後喝下。開始瀉肚子時，為避免脫水請儘量多喝水。 2. 檢查前一天晚上9點，再將1瓶Fleet [®] 口服液加入360ml無渣飲料稀釋後喝下；晚上12點前為避免脫水請儘量多喝水。 3. 稀釋Fleet [®] 口服液，建議使用較甜的無渣飲料（如沙士、可樂、冬瓜茶、蘆筍汁等）以增加口感。	187*2	腹瀉或腹部不適，噁心、嘔吐、腹部絞痛、直腸刺激不適感
Magvac [®] oral sol'n 鎂福口服液 250ml/bottle	每ml含 potassium bicarbonate 7.143mg, magnesium carbonate 42.857mg, citric acid anhydrous 78.286mg	1. Magvac [®] 口服液，一次1瓶。 2. 請早上服用，因為是檸檬口味，口感較酸，服用時可加果糖或果汁以減少其酸味，但不可以加牛奶以免影響其藥性，服用後請喝600ml開水以加速藥物作用。	61	腹瀉或腹部不適，噁心、嘔吐、腹部絞痛、眩暈、心悸、出汗及頭昏等現象。
Niflec [®] powder 耐福力散 137.155 gm/pack	每g含 sod. chloride 21.36 mg, sod. bicarbonate 24.57 mg, potassium chloride 10.83mg, sod. sulfate anhydrous 82.9mg, polyethylene glycol 4000	1. 檢查前一天晚餐後1-2小時（約7點）開始服藥，晚餐請以低渣飲食。 2. 將一包Niflec [®] 以2000ml的開水泡開，15-30分鐘內喝完第一個1000ml，接下來的一個小時內喝完第二個1000ml。 3. 一般喝下藥物一小時內會開始清腸（腹瀉）。假如馬桶內糞液呈透明黃色即代表清腸完畢。 4. 如果有習慣性便秘者或糞液尚未澄清者，請多喝一些開水，但建議總量勿超過4000ml。	160.6	嘔吐、嘔氣、噁心、反胃、脹氣等

二、參考資料

1. Micromedex 2008: PEG 4000
2. Drug Facts and Comparisons. Drug Facts and Comparisons pocket version 2007, 11th ed. P.830~831