



# 臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：楊淑瑜

總編輯：鮑俊蓓

執行編輯：葉馨智

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日

110 年 03 月第 192 期

## 本期專題

1. 非賀爾蒙治療用於緩解更年期症狀簡介
2. 2020 年 KDIGO 對 CKD 合併糖尿病患者臨床治療指引介紹

## 非賀爾蒙治療用於緩解更年期症狀簡介

撰稿：郭琬蓉總藥師；校稿：方喬玲主任

### 壹、前言

更年期是女性一生中必經的過程，平均發生年齡約在 51 歲左右，根據國民健康署的統計，國內女性約有 1,158 萬人口，40 歲以上女性約占 48%，若以更年期前後期 40~54 歲年齡層計算，台灣的更年期女性約有 278 萬人。

更年期成因主要是因雌激素及黃體素的生成逐漸下降，而最終達到完全停經的一個過程。而停經定義為在最後一次月經後連續 12 個月不再有月經的狀況；在停經的前 10 年左右，身體即因女性荷爾蒙減少而出現不同的變化，甚至有些人的症狀可能會延伸到停經之後。而更年期症狀即是因為雌激素降低所引起，因為下視丘的血管舒縮中心（vasomotor center）不穩定而引起熱潮紅、盜汗、心悸、失眠等更年期常見的症狀<sup>1</sup>。在一份調查台灣婦女更年期症狀與睡眠品質的研究中指出，臺灣婦女更年期症狀中睡眠品質不佳者佔 41.1%、出現熱潮紅的比率總計佔 38.5%、曾出現中度以上頻尿及漏尿狀況的婦女佔 10.1%。研究結果顯示，受訪婦女的更年期症狀與睡眠品質呈顯著正相關，因更年期症狀感到困擾的婦女其睡眠品質也較差<sup>2</sup>。

目前更年期症狀治療藥物主要以荷爾蒙療法(hormonal therapy, HT)為第一線治療選擇，是目前治療更年期症候群和改善更年期生活品質最有效的方法<sup>3</sup>。然而 2002 年 7 月美國國家衛生院（National Institutes of Health, NIH）發布一項婦女健康促進計劃（Women's Health

Initiative, WHI) 的初步結果後，造成許多更年期婦女及醫療人員開始對使用賀爾蒙療法產生疑慮，因此處方荷爾蒙藥物前仍需要審慎考量益處與風險，當益處大於風險時才會考慮使用。許多不敢使用賀爾蒙療法或使用有禁忌症的更年期女性，進而紛紛轉向使用非賀爾蒙藥物、中草藥保健食品等作為替代療法，但究竟其效益和安全性為何？應如何使用？至今仍未有明確的定論，以下針對相關藥品進行簡介。

## 貳、非荷爾蒙藥物比較

### 一、非荷爾蒙藥物治療<sup>4</sup>

研究發現更年期雌性激素的下降，會促使造成大腦中樞對溫度調控的中性區(neutral zone)變窄，促使熱潮紅的產生。非荷爾蒙藥物治療主要有選擇性血清素再回收抑制劑(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)、血清素、正腎上腺素再回收抑制劑

(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI)、中樞神經 alpha-2 作用劑等藥物(表一)，這些藥品在臺灣目前尚未取得緩解更年期症狀之相關適應症，且對嚴重更年期症狀的療效不如賀爾蒙療法，但對於賀爾蒙有使用禁忌的女性或許有幫助。可能的副作用包括噁心、睡眠障礙、體重增加、口乾或性功能障礙等。其中 SSRI 及 SNRI 已被證實不只可以改善睡眠、緊張、焦慮等情緒相關問題，對於更年期常見之熱潮紅症狀也可緩解。目前唯一通過美國食品藥品管理局核准使用的藥品成份為 paroxetine (Brisdelle<sup>®</sup>)，於 2013 年 6 月 28 日核准作為針對熱潮紅之非荷爾蒙治療用藥，但目前在臺灣尚未核准此適應症。針對 tamoxifen 治療的乳癌患者，同時併用本藥會產生干擾作用，降低 tamoxifen 的治療效果，所以不建議併用。

表一、本院治療熱潮紅的非賀爾蒙藥物

學名(商品名)含量	文獻建議劑量	副作用
Paroxetine(Seroxat CR <sup>®</sup> )12.5mg	每天一次，一次 7.5 mg	口乾、噁心、腸胃不適
Clonidine (Catapres <sup>®</sup> ) 75ug	每天睡前 0.1mg	口乾、嗜睡、便秘、低血壓
Gabapentin (Neurontin <sup>®</sup> ) 300mg	每天 2~3 次，每次 300 mg	嗜睡、周邊水腫、頭暈

### 二、中草藥

研究發現市面上有多種中草藥產品可改善更年期症狀，這些中草藥包括口服植物雌激素、大豆異黃酮/大豆萃取物、紅花苜蓿、黑升麻及中藥等(表二)。雖然已有隨機對照試驗評估中草藥與改善更年期症狀的關聯性，但由於大多數研究都屬於短期且小規模的研究，在療效上，更年期相關症狀之評估往往都較為主觀，因而研究品質及檢定力不足，需要更多大型研究才能證實其有效性<sup>1,3,4</sup>。

在歐美最常被使用於緩解更年期症狀的中草藥產品為北美升麻(cimicifuga racemose, CR)，又稱黑升麻(black cohosh)。根據文獻回顧指出，最早可追溯至 1950~1960 年代，開始有使用黑升麻萃取物改善更年期相關症狀之研究。隨後在 2000~2015 年間，歐美等國約有 28 個臨床試驗，共計有 11,073 名受試者曾接受黑升麻萃取物的治療。2013 年一項涵括 9 篇臨床試驗結果的統合分析，證實 CR 對更年期症狀的有效性<sup>5-6</sup>。雖然相關文獻支持 CR 有效性，但 2015 年發表的北美更年期學會治療指引，認為黑升麻萃取物因為缺乏證據力更強的臨床研究報告，所以不建議常規用來改善更年期熱潮紅症狀<sup>7</sup>。目前本院含有黑升麻成份之品

項為喜婦寧錠 (Cimidona®)，衛福部核准適應症為適用於更年期的常見病症，如熱潮紅、出汗、睡眠障礙、焦躁以及憂鬱。仿單建議劑量為一天服用一顆，並配水吞服，不可咬碎或咀嚼。由於缺乏特殊族群使用安全性資料，故不建議肝功能受損者使用<sup>8</sup>。

表二、緩解更年期症狀的天然食品與中草藥<sup>1,9</sup>

品項	作用
大豆異黃酮 (Isoflavones)	降低熱潮紅 (hot flush) 次數
黑升麻 (Black cohosh)	改善更年期早期症狀
紅花苜蓿 (Red Clover)	降低熱潮紅頻率、改善陰道萎縮
聖約翰草 (St. John's wort extract)	改善更年期心理憂鬱
白高艷 (Pueraria mirifica)	改善更年期不適 (陰道、泌尿道症狀)
性荷爾蒙前驅物 (DHEA)	改善停經後的陰道乾澀
魚油、Omega-3	改善更年期心理憂鬱
維生素 D	荷爾蒙的前驅物 (prohormone)
丹梔逍遙散	調控雌激素
知柏地黃丸、杞菊地黃丸	改善熱潮紅症狀
甘麥大棗湯	抗善憂鬱症狀
酸棗仁湯	改善睡眠品質

## 參、臨床研究

### 一、Paroxetine 的有效性

2016 年美國發表了一篇系統性回顧與統合分析<sup>10</sup>，主要比較 paroxetine 在改善更年期婦女中至重度血管舒縮症狀 (vasomotor symptoms, VMS) 的有效性與安全性。本篇報告是收集 6 項 2014 年 6 月 7 日以前的隨機臨床試驗研究，共計 1,571 名更年期女性參加 (平均年齡 53.9 歲，範圍 27~79 歲)，主要療效指標為第 4~12 週 VMS 發生頻率的平均降低次數。在使用劑量部分，分別有兩項研究使用 paroxetine 7.5 mg/day、一項研究使用 paroxetine hydrochloride 10 mg/day、一項研究使用 paroxetine 20 mg/day、兩項研究使用 paroxetine controlled-release formulation 12.5~25 mg/day。研究結果顯示，與安慰劑組相比，在第四週時，paroxetine 組發生 VMS 頻率顯著降低 (每週平均數差異為 -8.86; 95% confidence interval [CI]: -12.04 ~ -5.69;  $P < 0.00001$ ;  $I^2 = 83\%$ )。同樣在第十二週時，與安慰劑組相比，paroxetine 組發生 VMS 頻率也是顯著降低 (每週平均數差異為 -7.36; 95% CI: -10.46 ~ -4.25;  $P < 0.00001$ ;  $I^2 = 62\%$ )。總結來說，如不考慮劑型與劑量差異的話，與安慰劑組相比，在第四週與第十二週 paroxetine 組可降低 VMS 頻率，且在統計學上達到顯著差異。由於僅有兩項隨機對照試驗使用 paroxetine 7.5 mg/day (FDA 許可劑量)，作者認為從目前現有的證據來看，尚無法得知最佳有效劑量及使用大於十二周以上的有效性。在安全性部分，共有 17 個案例曾發生不良反應，包括噁心、頭暈、頭痛、疲勞和便秘、失眠、體重增加、口乾、視力模糊、睡眠障礙和焦慮等。與安慰劑相比，paroxetine 實驗組在頭痛、疲勞、便秘部分並沒有顯著差異，但在噁心和頭暈的風險則高於安慰劑，分別為 2.45 倍 (95% CI: 1.29~4.66;  $P = 0.006$ ;  $I^2 = 0\%$ ) 和 2.44 倍 (95% CI: 1.02~5.85;  $P = 0.05$ ;  $I^2 = 0\%$ )。有三項研究曾報導睡眠障礙案例，其中兩項研究結果顯示

paroxetine 組的睡眠品質有達到改善，但由於沒有使用統一的評估工具，故沒有作進一步分析。總結來說，與安慰劑組相比，paroxetine 組引起噁心和頭暈的風險較高。

## 二、中草藥的有效性

2016 年美國發表了一篇系統性回顧與統合分析<sup>11</sup>，目的在比較使用中草藥與安慰劑對於改善更年期症狀之有效性。作者收集 2016 年 3 月 27 日之前的隨機臨床試驗研究，主要的療效指標為 24 小時內的臉潮紅次數、24 小時內的夜間盜汗次數、陰道乾澀程度等。研究納入 62 項研究，其中 36 個研究使用植物性雌激素 (phytoestrogen)，16 個使用黑升麻萃取物 (black cohosh) 與其他中草藥製劑、10 個研究使用中藥，計有 6,653 名更年期前期、更年期或停經後的女性參加 (年齡中位數範圍是 52.0 至 53.5 歲)，治療為期 4 週到 2 年，對照組則為安慰劑、酪蛋白、乳糖、小麥或大豆飲品等。結果顯示，與對照組相比，phytoestrogen 組顯著地減少熱潮紅次數 (合併的平均數差異：-1.31；95% CI：-2.02 ~ -0.61]，陰道乾澀程度 (合併的平均數差異：-0.31；95% CI：-0.52 ~ -0.10])，但對於夜間盜汗次數沒有差異 (合併的平均數差異：-2.14；95% CI：-5.57 ~ 1.29])。在黑升麻萃取物 (black cohosh) 部分，兩組對於降低 24 小時內的熱潮紅次數沒有顯著差異 (合併的平均數差異：-0.71；95% CI：-2.51 ~ 1.08])，其中一項研究結果同樣也顯示，兩組間 24 小時內的盜汗次數沒有顯著差異 (平均數差異：0.08；95% CI：-0.30 ~ 0.47])<sup>12</sup>。所以植物性雌激素組能顯著地減少熱潮紅次數及陰道乾澀程度，但對於夜間盜汗次數沒有差異，而黑升麻組在降低熱潮紅及 24 小時內盜汗次數是沒有顯著差異。

## 肆、總結

一般而言，若更年期症狀輕微時，可以利用非藥物治療，如規律運動、調整飲食及保持正常作息等方式改善；若更年期症狀嚴重，且影響日常生活，可考慮開始使用荷爾蒙治療，但應經醫師評估、告知荷爾蒙療法的益處與風險，雙方充分討論，再決定如何治療。迄今為止，所謂的天然食品商品，仍缺乏明顯改善更年期生活品質之有效性，與長期服用的安全性證據，且這些替代療法也並非完全沒有副作用，使用上仍需多加留意。未來相關研究方向，可能需要朝向作用機轉探討或長期安全性進行更深入探討。

## 伍、參考資料

- 1.何彥秉、何積泓、林時羽等。2019 台灣更年期婦女健康管理及藥物治療建議。台灣更年期醫學會 2019。
- 2.顏苑姘、隋安莉。婦女更年期症狀與睡眠品質。嘉南學報 (人文類) 2013;39:346-353。
- 3.Hill DA, Crider M, Hill SR. Hormone Therapy and Other Treatments for Symptoms of Menopause. Am Fam Physician 2016;94(11) : 884-889.
- 4.賴芳宇、陳加祥、呂佳蓁。停經症候群治療新知。家庭醫學與基層醫療 2014;29(11): 290-295。
- 5.Black Cohosh, Available at:  
[https://autorpa.tpech.gov.tw:2110/#!/content/drug\\_monograph/6-s2.0-2423?scrollTo=%23Interact](https://autorpa.tpech.gov.tw:2110/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-2423?scrollTo=%23Interact)

- ions. Accessed 02/2021.
6. Henneicke-von Zepelin HH. 60 years of Cimicifuga racemosa medicinal products : Clinical research milestones, current study findings and current development. *Wien Med Wochenschr* 2017;167(7-8):147-159.
  7. North American Menopause Society. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2015;22(11): 1155-74.
  8. 喜婦寧錠。衛生福利部食品藥物管理署西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢; Available from: <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=52026341>. Accessed 02/2021.
  9. Pizzorno JE, Murray MT. *Textbook of Natural Medicine*, 5th Edition. USA:Churchill Livingstone, 2020:1549-1569.
  10. Wei D, Chen Y, Wu C, et al. Effect and safety of paroxetine for vasomotor symptoms: systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2016;123(11):1735-1743.
  11. Franco OH, Chowdhury R, Troup J, et al. Use of Plant-Based Therapies and Menopausal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2016; 315(23):2554-2563.
  12. Newton KM, Reed SD, LaCroix AZ, et al. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy, or placebo: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145(12):869-879.

# 2020 年 KDIGO 對糖尿病合併 CKD 患者臨床治療指引介紹

撰稿：李篤生藥師；校稿：許舒涵總藥師

## 壹、前言

洗腎一直是國人心中揮之不去的陰影，臺灣甚至被稱作為「洗腎王國」。根據統計<sup>1</sup>，糖尿病是 2017 年臺灣透析患者死亡伴隨共病症的前三高之一，比例超過 6 成，僅次於高血壓、心血管疾病，而同年新透析患者主診斷為糖尿病的比率更是高達 45.4%。在醫療利用方面，罹患糖尿病的透析患者，平均的醫療點數為每人每月 7.68 萬點，無糖尿病患者為 6.46 萬點，不難看出透析與糖尿病兩者之間密不可分的關係，以及對我國健保造成沉重負擔。有鑑於此，如何提升醫療照護水平、改善病患預後、和降低健保負擔已是刻不容緩的議題。

2002 年美國國家腎臟基金會（The National Kidney Foundation, NKF）首先提出腎臟疾病治療成果品質建議指南（The Kidney Disease Out-comes Quality Initiative, KDOQI）。2012 年 NKF 透過由全球腎臟科醫學專家所組成的腎臟病改善全球成果組織（The Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO），發表了新的治療指引—KDIGO 指引。2020 年首次加入慢性腎臟疾病（chronic kidney disease, CKD）合併糖尿病患者的臨床治療指引，資料涵蓋第 1 型糖尿病（type 1 diabetes, T1D）及第 2 型糖尿病（type 2 diabetes, T2D），並以實證醫學的手法，參考近年來一些新型治療藥物的隨機對照試驗，制定針對不同類型糖尿病及不同嚴重程度 CKD 患者的治療；除此之外也提供醫療人員相關的指引內容，包含了護理照護、血糖目標與監測、生活習慣、飲食營養等。

本篇主要為探討 2020 年 KDIGO 治療指引中，糖尿病合併 CKD 之藥物治療相關內容，並分享最新的臨床治療資訊。

## 貳、慢性腎臟疾病的定義<sup>2,3</sup>

腎臟是人體重要的器官之一，它的功能有產生尿液、排出身體代謝後的產物、維持體內電解質與水分的平衡、分泌賀爾蒙以及調節血壓，當腎臟功能受損時所造成的危害往往是不容輕視。CKD 被定義為腎臟結構異常或是功能異常，包含腎絲球過濾速率估算值（estimated glomerular filtration rate, eGFR）下降至小於 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>，或是合併蛋白尿（尿中白蛋白與肌酐酸的比值  $\geq 30$  mg/g [3 mg/mmol]）持續超過 3 個月；有關 CKD 與蛋白尿的分期表，如圖一說明。

然而早期 CKD 往往沒有明顯症狀，因此一些容易導致 CKD 的高風險族群，像是糖尿病患者，就需要特別注意因高血糖導致的腎絲球病變和蛋白尿，根據疾病進程可分為以下五期：

- 第一期：高過濾期（hyperfiltration），出現在糖尿病患者的早期，由於腎臟腫大，導致腎絲球過濾速率（glomerular filtration rate, GFR）以及腎絲球微血管血壓的上升。
- 第二期：靜止期（silent stage），在第一期數年後，雖然 GFR 還在正常值，也無蛋白尿的情形，但腎絲球開始有些微結構性損傷，像是基底膜增厚和腎小球膜擴張。
- 第三期：微量白蛋白尿期（microalbuminemia），由於腎絲球結構持續損傷，開始有微量的蛋白尿情形，但若是有良好的控制血壓、血糖和血脂，通常是短暫且可逆的。

第四期：巨量白蛋白尿期（macroalbuminemia），蛋白尿開始明顯增加，24 小時尿液蛋白大於 300mg，多數患者有伴隨著高血壓以及糖尿病視網膜或神經病變，如果不進行治療，則極有可能進展成末期腎臟病。

第五期：末期腎臟病期（renal failure），腎絲球嚴重硬化，腎功能已明顯異常，通常需要做透析。

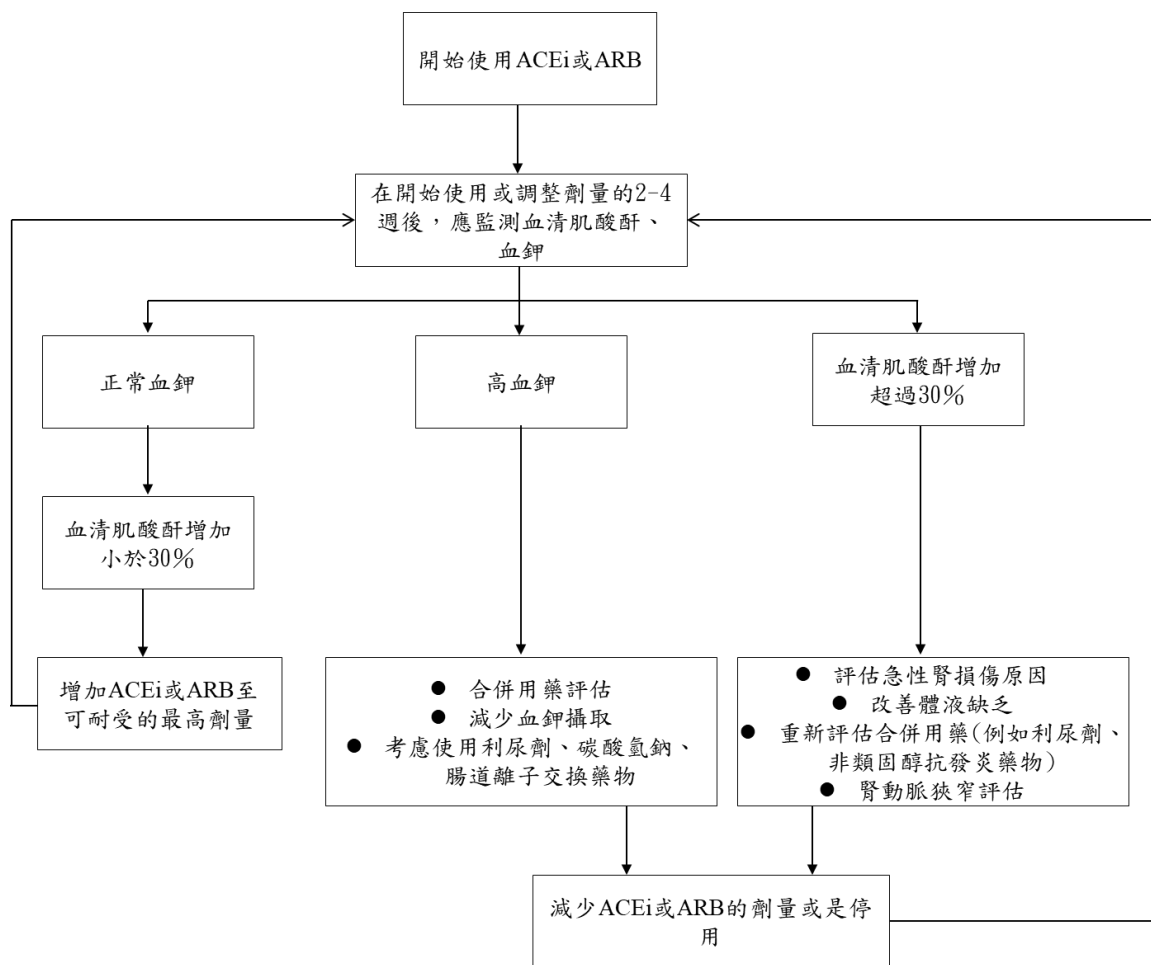
CKD病患GFR與蛋白尿的分期表				持續蛋白尿分期		
				A1	A2	A3
				正常至輕度升高	中度升高	重度升高
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR分期	G1	正常或升高	≥90			
	G2	輕度降低	60-89			
	G3a	輕至中度降低	45-59			
	G3b	中至重度降低	30-44			
	G4	重度降低	15-29			
	G5	腎衰竭	<15			

圖一、2012 年 KDIGO 修正後 CKD 病患 GFR 與蛋白尿的分期表<sup>4</sup>

### 參、糖尿病合併 CKD 患者的綜合醫療照護<sup>2,3</sup>

糖尿病與 CKD 共病症的患者應接受整體性治療，包含藥物治療、風險管理和生活型態的改變，以降低腎臟疾病的進展和心血管疾病風險。治療指引建議針對 T1D 患者應以胰島素作為控制血糖的基礎；而針對 T2D 患者，若 eGFR ≥ 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 建議以 metformin 合併鈉-葡萄糖共同輸送器-2 抑制劑（sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, SGLT2i）治療，若是合併 CKD 的患者亦建議使用 SGLT2i。

指引建議同時罹患糖尿病、高血壓和蛋白尿的患者，以腎素-血管收縮素系統抑制劑（renin-angiotensin system inhibitor, RASi）來治療高血壓，例如血管收縮素轉化抑制劑（angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEi）或是血管收縮素受體阻斷劑（angiotensin receptor blockers, ARB），並將這些藥物增加至可耐受的最高劑量。對於患有糖尿病、蛋白尿和血壓正常的患者，可以考慮使用 ACEi 或 ARB 進行治療，除非開始治療或劑量增加後 4 週內血清肌酸酐增加超過 30%，否則應繼續 ACEi 或 ARB 治療。另外，使用 ACEi 或 ARB 的過程中，女性應避孕，若是已懷孕或是考慮懷孕的女性則需停用這類藥物。在使用 ACEi 或 ARB 的過程中所造成的高血鉀，應採取降低血鉀的手段，而非直接減少 ACEi 或 ARB 的劑量或是停用，但若是發生有症狀的低血壓、無法控制的高血鉀或是在治療腎衰竭（eGFR < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>）時為了減輕尿毒症的情況，則應減少 ACEi 或 ARB 的劑量或是停用（圖二）。



圖二、2020年KDIGO對ACEi或ARB治療期間需監測血清肌酸酐、鉀、副作用及劑量調整規範<sup>2</sup>

若已診斷出心血管相關疾病，應終身服用阿斯匹靈作為次級預防；對於高危險族群，可考慮終身服用阿斯匹靈作為初級預防；而急性冠心症或是經皮冠狀動脈介入治療的患者可以使用兩種抗血小板藥物治療。另外，由於吸菸對於健康的危害是明確的，縱使沒有直接證據證明吸菸與糖尿病合併CKD患者的關聯性，但這不代表吸菸對糖尿病合併CKD的患者是無害的，因此，所有糖尿病合併CKD的患者都應戒菸，並注意二手菸的危害（圖三）。





圖三、2020 年 KDIGO 對糖尿病合併 CKD 的患者危險因子之管理<sup>3</sup>

#### 肆、糖尿病合併 CKD 患者的血糖監測與目標<sup>2</sup>

針對糖尿病合併 CKD 患者的血糖監測，指引建議使用糖化血色素 (glycated hemoglobin, HbA1c) 做為控制血糖的依據。臨床實驗證實，較低的 HbA1c 能增加臨床上的預後，且需一年監測 HbA1c 兩次，若未達目標血糖值或改變降糖療法後，須提高測量頻率至每年四次。然而，HbA1c 的精準性與紅血球的壽命之關係密不可分，對於 CKD G4、G5 期和透析患者<sup>5</sup>，會因為產生尿毒症、使用紅血球生成素、紅血球於透析時被破壞等原因，造成紅血球壽命縮短，HbA1c 顯示出比實際數值還要低<sup>6,7</sup>，因此建議需更加謹慎評估 eGFR 較低患者的 HbA1c。

當 HbA1c 與直接測量的血糖數值有落差，或是臨床上有不一致時，可以用連續血糖監測 (continuous glucose monitoring, CGM) 的數據來確認患者的血糖指數，CGM 是一項直接測量血糖的新技術，並不會受 CKD 的影響。此外，若是有使用會導致低血糖副作用的降血糖藥時，通過 CGM 或是採集指尖少量血液，並利用血糖機測量出血糖值的自我血糖監測 (self-monitor blood glucose, SMBG)，皆可預防低血糖並改善血糖控制；但當 T2D 患者無法使用 CGM 或 SMBG 來進行每日血糖監測，則建議優先選擇不會引起低血糖副作用的血糖藥，同時應按照病患 eGFR 調整藥品劑量。

整體來說，指引建議針對未透析之糖尿病合併 CKD 患者，應依據個人差異將 HbA1c 目標控制在 6.5%~8% 之間，若是想要更安全的降低 HbA1c，可搭配 CGM 或 SMBG，以及選擇無低血糖副作用的血糖藥；而在部分患者中，可以用 CGM 指標來代替 HbA1c 作為適當的治療目標。

#### 伍、糖尿病合併 CKD 患者的藥物治療<sup>2</sup>

除了一些傳統的降血糖藥，像是胰島素、磺醯基尿素類 (sulfonylureas, SU)、噻唑烷二酮 (thiazolidinedione, TZD)、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑 ( $\alpha$ -glucosidase inhibitor, AGi)、metformin 以外，越來越多的新型降血糖藥已經投入於臨床治療，包括 SGLT2i、二肽基肽酶-4 抑制劑

(dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, DPP4i)、類升糖素胜肽-1 受體的促效劑 (glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1RA)，這些新型的降血糖藥經過許多大型臨床實驗後皆被證實能顯著地改善 T2D 合併 CKD 在腎臟與心血管方面的預後 (表一)。由於目前仍缺乏新型降血糖藥對 T1D 合併 CKD 病人的療效對照研究，因此指引建議使用胰島素為主治療 T1D 合併 CKD 與 T2D 合併 CKD 的病人，且  $eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$  的患者，第一線用藥則是以 metformin 併用 SGLT2i 為主，若依然未達到目標血糖值或是產生不良反應，而無法繼續使用的情況，可依據病患是否伴隨其他併發症、經濟條件、其他藥品副作用考量，以及病患腎功能等因素來改用其他降血糖藥 (表二)，在這種情況下，通常會優先選擇以 GLP-1RA 為主。

表一、評估 SGLT2i、GLP-1 RA、DPP4i 在大型安慰劑對照臨床試驗結果<sup>2</sup>

藥物	臨床實驗名稱	腎功能入選標準	主要療效指標	主要療效指標結果	蛋白尿	GFR下降程度	副作用
<b>SGLT2抑制劑</b>							
Empagliflozin	EMPA-REG OUTCOME	$eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$	MACE	↓	↓↓	↓↓	生殖器真菌感染 糖尿病酮症酸中毒 生殖器真菌感染 糖尿病酮症酸中毒 截肢
Canagliflozin	CANVAS trials	$eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$	MACE	↓	↓↓	↓↓	生殖器真菌感染 糖尿病酮症酸中毒 截肢
	CREDESCENCE	ACR >300 mg/g [30 mg/mmol] 和 $eGFR 30-90 \text{ ml/min/1.73m}^2$	CKD 進展	↓↓	↓↓	↓↓	生殖器真菌感染 糖尿病酮症酸中毒
Dapagliflozin	DECLARE-TIMI 58	CrCl $\geq 60 \text{ ml/min}$	兩個療效指標 MACE與因心 衰竭住院或心 血管死亡	↔/↓	↓	↓↓	生殖器真菌感染 糖尿病酮症酸中毒
<b>GLP-1RA</b>							
Lixisenatide	ELIXA	$eGFR \geq 30 \text{ ml/min per } 1.73 \text{ m}^2$	MACE	↔	↓	↔	無註記
Liraglutide	LEADER	$eGFR \geq 15 \text{ ml/min per } 1.73 \text{ m}^2$	MACE	↓	↓↓	↔	腸道副作用(例如噁心嘔吐)
Semaglutid	SUSTAIN-6	排除接受透析治療的患者	MACE	↓	↓↓	NA	腸道副作用(例如噁心嘔吐)
	PIONEER 6	$eGFR \geq 30 \text{ ml/min per } 1.73 \text{ m}^2$	MACE	↔	NA	NA	腸道副作用(例如噁心嘔吐)
Exenatide	EXSCEL	$eGFR \geq 30 \text{ ml/min per } 1.73 \text{ m}^2$	MACE	↔	↔	↔	無標註
Albiglutide	HARMONY	$eGFR \geq 30 \text{ ml/min per } 1.73 \text{ m}^2$	MACE	↓	↔	NA	注射部位不適
Dulaglutide	REWIND	$eGFR \geq 15 \text{ ml/min per } 1.73 \text{ m}^2$	MACE	↓	↓	↓	腸道副作用(例如噁心嘔吐)
<b>DPP-4抑制劑</b>							
Saxagliptin	SAVOR-TIMI 53	$eGFR \geq 15 \text{ ml/min per } 1.73 \text{ m}^2$	MACE	↔	↓	↔	因心衰竭導致而住院 低血糖
Alogliptin	EXAMINE	排除接受透析治療的患者	MACE	↔	NA	NA	無註記
Sitagliptin	TECOS	$eGFR \geq 30 \text{ ml/min per } 1.73 \text{ m}^2$	MACE	↔	NA	NA	無註記
Linagliptin	CARMELINA	$eGFR \geq 15 \text{ ml/min per } 1.73 \text{ m}^2$	CKD 進展	↔	↓	↔	無註記

註：MACE, major adverse cardiovascular events 包括心肌梗塞，中風和心血管死亡 (3分 MACE)，伴或不伴隨不穩定型心絞痛的住院治療 (4分 MACE)；↔無顯著差異；↓顯著降低風險，風險比 (HR) 估計值 > 0.7，並且 95% 置信區間不超過 1；↓↓顯著降低風險，風險比 (HR) 估計值 ≤ 0.7，並且 95% 置信區間不超過 1 降低風險，風險比 (HR) 估計值 ≤ 0.7，並且 95% 置信區間不超過 1

表二、除 SGLT2i 與 metformin 外，影響 T2D 合併 CKD 患者降血糖藥物選擇之因素<sup>2</sup>

合併症 或其他 偏好	高風險動 脈硬化心 血管疾病	強力 降糖效果	避免 低血糖	避免 注射劑型	降低體重	成本低	$eGFR < 15$ $\text{ml/min/1.73m}^2$ 或有透析治療	心衰竭
較適合 藥物	GLP1RA	GLP1RA, insulin	GLP1RA, DPP4i, TZD,AGi	DPP4i,TZD, SU,AGi,Oral GLP1RA	GLP1RA	SU,TZD, AGi	DPP4i,TZD, insulin	GLP1RA
較不適 合藥物		DPP4i,TZD, AGi	SU, insulin	GLPRA, insulin	SU,TZD, insulin	GLP1RA, insulin,TZD	SU,AGi	TZD

## 一、Metformin

基於 metformin 在降低 HbA1c、可用性廣泛、成本低、安全性高，及預防體重增加和心血管疾病風險等益處，且在 CKD 患者之低血糖風險與一般相當等原因，指引推薦 metformin 用於 CKD 患者。

Metformin 本身不會被代謝，而是以原型直接由腎臟排除，導致 CKD 患者有可能會因藥物蓄積而增加乳酸中毒的風險，但絕對風險較低，因此，服用 metformin 的 CKD 患者，應每年測量一次 eGFR，若 eGFR 下降至 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 以下時，應每 3 到 6 個月測量 eGFR，並隨測量結果調整 metformin 的劑量，若 eGFR 介於 45-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>，且患者有腎臟灌注不足和低氧血症的情況下考慮降低劑量，若 eGFR 介於 30-44 ml/min/1.73m<sup>2</sup>，則最大劑量應減半，目前尚未有 eGFR<30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 時的安全性數據，因此當 eGFR<30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 或開始進行透析時，須停止使用 metformin。而不同劑型的 metformin 在單獨治療時能降低 HbA1c 約 1.5%，且有良好的耐受性；然而服用速釋劑型的患者相較於緩釋劑型，會有較高的腸胃道不良事件，因此可以考慮將服用速釋劑型有出現腸胃道不良事件的患者改用緩釋劑型。不同劑型各自的推薦劑量可參考（表三）。

另外，Metformin 會干擾腸胃道維生素 B12 的吸收，導致維生素 B12 的濃度會隨著 metformin 治療時間的增加而下降，因此，服用 metformin 治療超過 4 年，或是有低維生素 B12 風險的患者，應考慮監測維生素 B12 濃度。

表三、不同劑型的 metformin 建議劑量<sup>2</sup>

劑型	劑量	起始劑量	最大劑量
Metformin速釋劑型	口服錠劑: 500 mg, 850 mg, 1000 mg	每日1或2次，每次500 mg 或是每日1次，每次850 mg	通常最大劑量: 每日2次，每次 1 g 或是每日2次，每次 850mg 極量: 2.55 g/日
Metformin緩釋劑型	口服錠劑: 500 mg, 750 mg, 1000 mg	每日1次，每次500 mg 或是每日1次，每次1 g	2 g/日

## 二、SGLT2i

對於有 T2D 和 CKD 共病症的患者來說，有較高的心血管疾病與腎衰竭的風險，因此，如何降低腎臟不良反應和心血管疾病預後的預防性治療就顯得十分重要，而 SGLT2i 對於這些患者中皆具有顯著地保護腎臟及心臟的效果，同時在低 eGFR 和蛋白尿的族群中，也能獲得良好的療效。

SGLT2i 的劑量可參考表四，並可依據 eGFR 換成更適合的 SGLT2i，值得一提的是，一旦開始使用 SGLT2i，除非對藥物有無法耐受或是開始腎臟替代療法，即便 eGFR 降至 <30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 也應繼續使用 SGLT2i。本類藥物的機轉是通過抑制腎小管對葡萄糖的再吸收來降低血糖，並且有利尿作用，能透過尿液將糖排出體外而降低血糖，但也較容易有生殖系統真菌感染的風險，因此，在有進一步的研究之前，暫不推薦 SGLT2i 用於腎臟移植病患。另外，如果有低血容症患者，在開始使用 SGLT2i 之前，考慮降低 thiazide 或 loop 類利尿劑的劑量。對於 T2D 的患者來說，SGLT2i 導致的正常血糖值糖尿病酮酸中毒症（euglycemic diabetic ketoacidosis, euDKA）的風險僅些微上升，但針對長期禁食、手術或是有其他較高酮症風險的重症疾病患者，不應使用 SGLT2i。其他不良事件還包括有足部併發症以及 DKA。

表四、SGLT2i 推薦劑量<sup>2</sup>

SGLT2i	劑量	美國 FDA 核准劑量
Canagliflozin	每日 100–300 mg	eGFR >60 ml/min/1.73m <sup>2</sup> 不須調整劑量 eGFR 30–59 ml/min/1.73m <sup>2</sup> 每日 100 mg eGFR <30 ml/min/1.73m <sup>2</sup> 應避免使用 若有透析時應停用
Dapagliflozin	每日 5–10 mg	eGFR ≥45 ml/min/1.73m <sup>2</sup> 不須調整劑量 eGFR <45 ml/min/1.73m <sup>2</sup> 不建議使用 eGFR <30 ml/min/1.73m <sup>2</sup> 應禁用
Empagliflozin	每日 10–25 mg	eGFR ≥45 ml/min/1.73m <sup>2</sup> 不須調整劑量 eGFR <45 ml/min/1.73m <sup>2</sup> 不建議使用

若是已經有在服用降血糖藥物的患者，必需考慮在現有的治療中加入 SGLT2i，單一使用 SGLT2i 造成低血糖的風險較低，而且隨著血糖正常化，藥物誘導的糖尿病也會減少，但是與其他易引起低血糖的藥物（例如 SU 或胰島素）同時併用時，低血糖的風險會上升。因此，對於未達到血糖目標的患者，在現有的降血糖治療中添加 SGLT2i，需進行不良反應的衛教、血糖測量，及追蹤相關症狀的變化。對於已達到血糖目標的患者，尤其是沒有發生低血糖的患者或僅使用低血糖風險較低的藥物（例如 metformin、GLP-1RA、DPP4i、TZD 及 acarbose），則可以加上 SGLT2i；但若加上 SGLT2i 會增加低血糖的風險時，建議停用或減量除 metformin 以外的血糖藥，但減少胰島素劑量時須小心引起高血糖，增加 DKA 的風險。

### 三、GLP-1 RA

昇糖素類似胜肽（glucagon-like peptide-1, GLP-1）是經由食物的攝入後，由腸胃道 L 細胞所分泌的一種腸泌素類荷爾蒙，能夠刺激胰島素細胞釋放胰島素，同時還可以減緩胃排空並降低大腦的食慾刺激，促進體重減輕並降低血壓。由於在 T2D 患者中腸泌素的作用會降低或是消失，可以藉由使用長效 GLP-1 RA 藥物來增加 GLP1 作用時間，改善對血糖和 HbA1c 的控制，更重要的是可以保護 β 細胞，抑制 β 細胞的死亡。除此之外，還可以降低 T2D 和高危心血管風險患者的（major adverse cardiovascular events, MACE）。本類藥也已經被證實對腎臟有益，包括蛋白尿明顯減少及維持 eGFR，適合用於服用 metformin 和 SGLT2i 後仍未達到血糖目標及不能使用上述藥物的 T2D 合併 CKD 患者，但不應與類似機轉的 DPP4i 合併使用。

在劑量方面（表五），為了盡可能減少胃腸道副作用，應從低劑量開始緩慢增加，並優先考慮對腎臟和心血管有益處的 GLP-1RA，像是 liraglutide、注射型 semaglutide、dulaglutide；另外，雖然單獨使用 GLP-1RA 時，發生低血糖的風險較低，但與其他藥物（例如 SU 或胰島素）同時使用時，會增加風險，因此併用時，SU 或胰島素的劑量可能需要減少。

表五、GLP-1 RA 推薦劑量<sup>2</sup>

GLP-1RA	劑量	CKD 調整劑量
Dulaglutide	每周 0.75 mg / 1.5 mg	不須調整劑量，限用於 eGFR >15 ml/min /1.73 m <sup>2</sup>
Exenatide	每日 2 次，每次 10μg	限用於 CrCl >30 ml/min
Exenatide extended-release	2 mg once weekly	限用於 CrCl >30 ml/min
Liraglutide	每日 1 次，每次 0.6 mg / 1.2 mg / 1.8 mg	不須調整劑量，但缺乏對嚴重 CKD 病患相關資料
Lixisenatide	每日 1 次，每次 10μg / 20μg	不須調整劑量，但缺乏對嚴重 CKD 病患相關資料
Semaglutide (注射劑)	每周 0.5 mg / 1 mg	不須調整劑量，但缺乏對嚴重 CKD 病患相關資料
Semaglutide (口服)	每日 1 次，每次 3 mg / 7 mg / 14 mg	不須調整劑量，但缺乏對嚴重 CKD 病患相關資料

## 陸、結論

隨著各種新藥的研發以及 KDIGO 指引的問世，對於被戲稱為洗腎王國的臺灣，面對照顧糖尿病合併 CKD 患者來說，有著莫大的幫助。指引裡面彙整了許多新藥、臨床研究等重要資訊，詳盡的將各病程與治療方法逐一系列，其目的就是希望能改善糖尿病合併 CKD 患者的預後，並給予其相關實證醫學證據。

糖尿病合併 CKD 患者的治療，須考慮血糖的控制、腎臟與心血管的保護，同時須監測 eGFR，並觀察是否發生低血糖或藥物不良反應，視情況進行藥物的替換或中斷。更重要的是，也希望能讓患者提高糖尿病相關知識與自我管理的主動性、鼓勵健康的生活和改善心血管疾病風險因素，來達到保護腎臟，降低併發症的風險，進而增進腎臟病患的生活品質。

## 柒、參考資料：

1. 許志成、吳麥斯、黃尚志等。2019 台灣腎病年報。台北市：國家衛生研究院，2020。
2. The Kidney Disease Improving Global Outcomes(KDIGO). Clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. 2020. Available from: <https://kdigo.org/guidelines/diabetes-ckd/> Accessed 01/2021.
3. American Journal Kidney Diseases. National Kidney Foundation: KDOQI clinical Practice Guideline for Diabetes and Chronic Kidney Disease. 2012. Available from: <https://www.ajkd.org/action/showPdf?pii=S0272-6386%2812%2900957-2> Accessed 01/2021.
4. The Kidney Disease Improving Global Outcomes(KDIGO). Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Available from: <https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/> Accessed 01/2021.
5. Shima K, Chujo K, Yamada M, et al. Lower value of glycosylated haemoglobin relative to glycaemic control in diabetic patients with end-stage renal disease not on haemodialysis. *Ann Clin Biochem* 2012; 49: 68-74.
6. Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, et al. Glycosylated albumin is a better glycaemic indicator than glycosylated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes: effect of anemia and erythropoietin injection. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 896-903.
7. Peacock TP, Shihabi ZK, Bleyer AJ, et al. Comparison of glycosylated albumin and hemoglobin A(1c) levels in diabetic subjects on hemodialysis. *Kidney Int* 2008; 73:10.