



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 2 月第 72 期

本期專題

1. 藥品介紹：Thiazolidinedione (TZD)類口服降血糖藥
2. 藥物安全資訊

藥品介紹：Thiazolidinedione (TZD)類口服降血糖藥

撰稿：趙瑩藥師；校稿：樓亞洲科主任

壹、前言

自從1997年美國FDA核准了第一個thiazolidinedione (TZD)藥物：troglitazone，糖尿病治療又邁向一個新里程，雖然不久即於2000年因嚴重肝毒性下市，但1999年核准的第2代TZD pioglitazone (Actos®)及rosiglitazone (Avandia®)隨即上市，多年來廣泛應用於糖尿病治療。¹然而隨著近年開始有相關研究指出TZD類藥物可能存在對心血管事件風險，該藥的安全性至今備受爭議。2010年9月歐盟決議將含rosiglitazone成分藥品暫時下市，同時美國FDA也決議限縮rosiglitazone成分藥品使用條件。²

究竟TZD類藥物的作用機轉及其對糖尿病治療的角色為何？而又為何引發如此大的藥物安全性疑慮？以下是相關的文獻回顧及討論。

貳、藥理作用機轉與臨床治療角色

TZD類藥物主要作用於細胞核的peroxisome proliferator- activated receptor gamma (PPAR γ)受器。PPARs是細胞核中的訊息接受者，目前已知有 γ 、 α 、 δ (或 β)三種亞型，許多脂肪酸都是PPARs內生性的接合基 (endogenous ligand)，可以和PPARs結合，調控醣類及脂肪代謝。

¹TZDs主要作用的PPAR γ 受器大多分布在脂肪組織 (adipose tissue)，其他如胰臟 β 細胞、肌肉細胞、血管內皮細胞等都有PPAR γ 接受器存在，產生的作用包含增加脂肪細胞攝取游離脂肪酸、增加骨骼肌及脂肪組織攝取及促進葡萄糖利用，而達到降血糖的目的。^{3,4}同時在免疫學的研究結果也發現，本藥可抑制如TNF- α 、Interleukin-1等可能增加胰島素阻抗性的發炎物質。¹TZD主要影響空腹血糖勝過餐後血糖，能下降糖化血色素約0.5- 2.0%。而由於在脂肪組織的作用，也被發現可減少血中游離脂肪酸 (FFA)、三酸甘油酯 (TG)，並上升高密度脂蛋白膽固醇 (HDL) 及如adiponectin這類好的脂肪激素、降低氧化壓力、改善血管內皮細胞作用等，因而被認為具改善動脈血管粥狀硬化、微白蛋白尿與血壓控制等附加功效。⁵

TZD在臨床上控制血糖效果，2006年發表在*New England Journal of Medicine (NEJM)* 針對rosiglitazone的臨床試驗「A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT)」證實，以單一降血糖藥rosiglitazone控制糖尿病，經過5年後rosiglitazone治療失敗率顯著低於metformin及glyburide ($p < 0.001$)。另外也發現以rosiglitazone治療殘餘 β -cell功能，顯著高於以metformin治療 ($P = 0.003$, HR 5.8; 95% CI 1.9-9.8)；而對胰島素敏感性則顯著高於metformin與glyburide ($p < 0.001$)。⁶ 2005年發表於Lancet，針對pioglitazone與大血管病變的關連性研究「Prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive)」指出，與安慰劑相比，3年後在主要觀察終點(primary endpoint)如死亡率、心肌梗塞、中風等並無明顯差異；次要終點(secondary endpoint)如血脂濃度，包含三酸甘油脂濃度、低密度脂蛋白與高密度脂蛋白比值 (LDL/HDL) 有顯著降低，另外罹患周邊動脈血管疾病患者，也顯著少於安慰組。⁷

由以上藥理及臨床研究結果可以確信TZD類藥品在新陳代謝方面做為控制血糖，更重要還有增加胰島素敏感性，維持胰臟 β -cell功能，延緩糖尿病惡化，並兼具血脂控制效益；但心血管方面則沒有直接的臨床證據證明其效益，反而是在造成心血管疾病風險引起諸多關注，此議題在以下副作用部份進一步討論。

參、副作用

TZD類藥品副作用，包含體液滯留，心衰竭等心血管問題，其他還有體重增加，骨折、肌肉痛、低血糖、腹瀉、呼吸道感染等。其中低血糖通常發生在與胰島素或磺醯尿素類 (sulfonylureas) 藥物併用時，單獨使用幾乎不會發生。副作用中骨折與心血管疾病為TZD類藥品上市後最堪慮的安全性問題，都曾被發布於美國FDA藥物安全警訊，而以心血管疾病風險尤為嚴重，因此以下特別針對近年來此兩項副作用的研究作討論。

一、骨折

TZD類藥物引發骨折以女性為主，機轉至今不明，部分研究認為與骨髓幹細胞在分化時減少造骨細胞的產生有關。2006年ADOPT研究中即指出，女性病患以rosiglitazone, metformin及glyburide治療追蹤5年後，骨折發生率各為9.3%、5.08%、3.47%，具顯著差異 ($p < 0.01$)。⁶ 同樣的，武田藥廠在2007年針對pioglitazone發表的安全性報告也指出，使用pioglitazone治療3.5年後追蹤女性患者，報告顯示與其他藥物比較，病患每100人，每年骨折發生率分別為1.9及1.1，具顯著差異。⁸ 值得注意的是，骨折部位多發生於遠側上肢 (前臂、手和手腕) 或遠

側下肢（腳、踝、腓及脛），不同於停經婦女常見的脊椎或髖部骨折，而且男性並沒有此現象。對此，女性患者使用TZD類藥物時，應該特別注意骨折的風險，^{6,8}而醫療照護者授予TZD類藥物治療第2型糖尿病女性患者時，也同時應顧及該藥品可能引起骨折的危險性，同時也期待更多大型相關研究針對此安全性問題做探討，以釐清其相關性。

二、心血管副作用

TZD類藥品引起心血管疾病主要來自體液滯留，機轉至今尚不明，有研究認為是PPAR γ 活化後會作用在腎臟集尿管（collecting duct）上對amiloride有敏感性的鈉離子通道，增加鈉離子再吸收，導致體液滯留。¹臨床試驗上，較早於2005年的PROactive研究提到，使用pioglitazone後產生心衰竭住院病患比例顯著高於安慰劑組（7% vs. 4%, p=0.007），2006年rosiglitazone的ADOPT臨床試驗在比較不同降血糖藥引起心衰竭機率，rosiglitazone顯著高於glyburide治療組（p<0.05），但與metformin無顯著差異。^{6,7}

最受矚目的是2007年Nissen等人於NEJM發表，將42篇使用rosiglitazone超過24週的臨床試驗作綜合分析（meta-analysis），結果提到rosiglitazone與其他降血糖藥物相較之下，對第二型糖尿病患產生心肌梗塞，有顯著增加的趨勢（OR 1.43, 95% CI 1.03-1.98, p=0.03），而對於因心血管疾病所造成的死亡率則雖有些微增加，但無顯著差異（OR 1.64；95% CI 0.98-2.74；p=0.06）。⁹該研究受限於資料大部分來自藥廠及FDA公開的臨床試驗過程中所產生的副作用事件，完整性不足，因此FDA在當時發佈警訊內容中仍持保留的態度，但同時要求GSK藥廠在rosiglitazone仿單加註警示。對此負面評價，Home等人在同年便將當時正在臨床試驗3.75年的RECORD（Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes）試驗發表中期結果，表示使用rosiglitazone造成心肌梗塞而住院發生率並無顯著高於其他降血糖藥。¹⁰至2009年，該試驗進行5.5年後，再次發表結果指出，造成死亡或住院的心血管事件仍只有心衰竭，與其它降血糖藥相比有顯著差異（HR 2.6；95% CI 1.1-4.1；p=0.001），其餘包含心肌梗塞、中風等事件皆無顯著差異。¹¹但由於該研究未能直接呈現其安全性結果，只針對造成死亡及住院等方面觀察，加上失訪率高，因此部分學者仍對該研究可信度提出質疑。^{12,13}至於另一TZD藥—pioglitazone，在心梗塞、中風等心血管事件研究，則在追蹤3年的PROactive臨床試驗指出，使用pioglitazone與安慰劑病患相比，發生心肌梗塞、中風、急性冠心症等心血管事件並無顯著差異。⁷

Rosiglitazone及pioglitazone兩者對心血管事件風險究竟孰優孰劣，在JAMA 2010年7月發表的世代研究，直接比較pioglitazone與rosiglitazone對於心血管疾病風險的影響，這篇報告以美國全國保險資料庫，分析2006年7月到2009年6月間開始使用pioglitazone或rosiglitazone的227,571位65歲以上患者，3年的後續追蹤期間，發生心血管事件的風險差異。結果發現兩藥發生急性心肌梗塞機率無顯著差異（HR 1.06；95% CI 0.96-1.18），但在中風（HR 1.27；95% CI 1.12-1.45），心衰竭（HR 1.25；95% CI 1.16-1.34），死亡（HR 1.14；95% CI 1.05-1.24）等風險，rosiglitazone都顯著高於pioglitazone。¹⁴至於這兩個同藥理分類，結構類似的藥品，為何有不同結果？該研究未進一步討論。雖然研究本身的限制（非隨機、回溯觀察等）造成誤差，固然為可能原因之一，但這項結果使得rosiglitazone的安全性疑慮再添一筆。

為顧及病患安全，目前大多數國家的衛生相關部門，對於TZD類藥品皆不建議用於心衰竭病患，並絕對禁止用在依紐約心臟科醫學會（NYHA）診斷準則為第三、四級心衰竭病患。

而rosiglitazone (Avandia®)因臨床研究的安全性問題受到更多限制。在2008美國FDA發佈警訊不建議用於缺血性心臟病之病患；2010年9月23日歐盟European Medicines Agency (EMA)發出公告，在GSK藥廠未能提出rosiglitazone效益大於風險報告之前，暫時將含該成分之藥品撤出歐盟市場；¹⁴ 美國FDA亦於同日宣佈限縮rosiglitazone成分藥品之使用，要求醫師只有在現行其他糖尿病用藥皆無效之情況下，方得使用含rosiglitazone成分藥治療第二型糖尿病，同時要求藥商GSK提交該藥品風險評估暨管控計畫（Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS）。國內衛生署食品藥物管理局與美國FDA決議相似，限制Avandia®僅能使用於「其他口服降血糖藥品適當合併治療之後，均無法良好控制血糖或無法耐受時之第二型糖尿病」之治療。也進一步要求藥商提出REMS計畫，並將持續評估Avandia®藥品之臨床效益與風險。

2.15

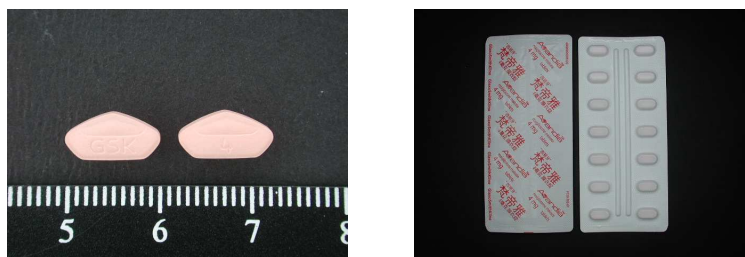
肆、藥物動力學與交互作用^{16,17}

Rosiglitazone與pioglitazone兩者在體內分佈（distribution）上有超過90%的白蛋白結合率；有99%由肝臟CYP2C8代謝，rosiglitazone的代謝產物主要由尿中排出，pioglitazone則由膽汁經糞便中排出體外。

TZDs併用Insulin可能會增加心衰竭或心血管副作用的發生，故不建議與胰島素併用；TZDs併用gemfibrozil，會導致rosiglitazone血中濃度升高。

伍、用法用量^{16,17}

Rosiglitazone (Avandia®)：起始劑量4 mg/day，qd-bid投予；需要時每日最大劑量為8 mg/day。Pioglitazone (Actos®)：15-30 mg qd；需要時每日最大劑量為45 mg/day。Avandia®與Actos®兩者之外觀包裝如圖一、二所示。



圖一、Rosiglitazone (Avandia®) 梵蒂雅 4 mg/tab)藥品外觀



圖二、Pioglitazone (Actos®愛妥糖 30 mg/tab) 藥品外觀

陸、注意事項^{16,17}

- 一、Rosiglitazone與pioglitazone雖不像troglitazone會造成嚴重肝毒性，但當肝功能異常或ALT值大於正常值2.5倍以上者仍不宜使用。治療的第一年需二個月監測一次肝功能，之後仍需定期監測。
- 二、不建議用於心臟衰竭病患，依紐約心臟協會（NYHA）診斷準則分級第三、四級狀態心臟衰竭患者絕對禁忌使用，其中rosiglitazone須另注意不建議用於缺血性心臟病患者。
- 三、孕婦安全分級為C級，用於兒童之安全性及有效性尚未確立。
- 四、用於胰島素阻抗性之更年期婦女，會因使用本類藥品而使原停止排卵的現象恢復排卵，故宜採取避孕措施。
- 五、不建議用於第一型糖尿病或糖尿病酮酸血症患者。
- 六、因可能會增加心臟衰竭或心血管副作用的發生，故不建議與胰島素併用。

柒、建議

以目前TZD類藥品研究結果來看，rosiglitazone (Avandia®)似乎只能列入第二型糖尿病治療的最後選擇；而若要選擇TZD類藥物，pioglitazone (Actos®)或許是相對安全的考量。當然，Avandia®尚未到全面藥品下市地步，RECORD試驗終點或其他相關效益與風險研究報告是否有更新的發現，可能將決定該藥最後在市場的去留。而對於所有醫療人員，最重要的仍是密切監測使用Avandia®病患的安全性。

捌、參考資料

1. 洪薇雯，辛錫璋，張哲銘。從新陳代謝與免疫機制的觀點探討 PPAR γ 扮演的角色與對糖尿病腎病變的影響。內科學誌，2008; 19(2):121-7.
2. 99年9月24日食品藥物管理局說明第二型糖尿病治療藥物梵帝雅 (Avandia®) 之評估情形之新聞稿。Available at <http://adr.doh.gov.tw/default.asp>. Accessed Feb, 2011.

3. Juurinen L, Kotronen A, Gran M, et al. Rosiglitazone Reduces Liver Fat and Insulin Requirements and Improves Hepatic Insulin Sensitivity and Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Requiring High Insulin Doses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(1):118–124.
4. Finegood DT, McArthur MD, et al. β -Cell Mass Dynamics in Zucker Diabetic Fatty Rats Rosiglitazone Prevents the Rise in Net Cell Death. *Diabetes.* 2001; 50:1021-1029.
5. 顏銘傭，周稚傑，羅慶徽。不同口服降血糖藥物對血糖控制及心血管風險之影響。《基層醫學》，2008; 23(1):2-9.
6. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* 2006; 355(23):2427-43.
7. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366:1279-89.
8. 2007 Safety Alerts for Drugs, Biologics, Medical Devices, and Dietary Supplements. Available at <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm> Accessed Feb, 2011.
9. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007; 356:2457-71.
10. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiac outcomes -an interim analysis. *N Engl J Med.* 2007; 357:28-38.
11. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet.* 2009 Jun 20; 373(9681): 2125-35.
12. Nissen SE. Setting the RECORD Straight. *JAMA.* 2010 Mar 24;303(12):1194-5.
13. Drazen JM, Morrissey S, Curfman GD. Rosiglitazone - Continued Uncertainty about Safety. (Editorial) *N Engl J Med.* 2007; 357:63.
14. 2010 European Medicines Agency: European Medicines Agency recommends suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim. Anti-diabetes medication to be taken off the market. Available at <http://www.ema.europa.eu/ema/> Accessed Feb, 2011.
15. U.S. Food & Drug Administration: Safety Alerts for Drugs, Biologics, Medical Devices, and Dietary Supplements. Available at <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/> Accessed Feb, 2011.
16. Rosiglitazone (Avandia®)藥品中文仿單
17. Pioglitazone(Actos®)藥品中文仿單

藥物安全資訊

撰稿：張婉珍藥師；校稿：楊淑瑜組主任

壹、FDA 聲明限制 acetaminophen 複方產品單位含量需在 325 mg 以下

為了減少嚴重的肝損傷副作用、過敏反應，美國 FDA 限制 acetaminophen 的複方產品單位含量限 325 mg 以下，並說明此限制主要針對鴉片類止痛劑（opioids）與 acetaminophen 的複方產品。此外，FDA 也要求廠商在仿單上加註警語，警告使用者可能會有嚴重肝損傷副作用、過敏反應（臉、口、喉嚨腫，無法呼吸，發癢、起疹）。此舉最主要目的乃是要減少廣泛使用的 OTC 藥品不良反應盛行率，至於處方藥品、單方藥品則不受影響。

藥師應告知使用 acetaminophen 者，每日劑量不應超過 4 gm，且不應與酒精併用。若需與其它會影響肝臟代謝藥物之成分併用，請先諮詢專業的醫師與藥師審慎評估。

貳、參考資料

1. Food and Drug Administration. MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. Safety Information. Acetaminophen Prescription Products Limited to 325 mg Per Dosage Unit: Drug Safety Communication. Available at <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHum> Accessed Jan, 2011.