

DPP-4 Inhibitors 於第2型糖尿病治療的運用：實證與實例

游能俊診所 游能俊

前言

在台灣有近150萬糖尿病患，控制良窳關係著急、慢性併發症的發生，因併發症所增加的照護，不僅是個人與家庭的負擔，更需要健保投入龐大的醫藥費用，以洗腎為例，約有44%的新增患者即肇因於糖尿病。根據2011參加健保糖尿病方案醫師控制成效的統計分析顯示，A1C<7%的達成率「50百分位，均標」的平均值約為38.8%，衛教學會2011年調查則僅35.9%患者A1C<7%。

控制指標的考量

UKPDS的研究顯示針對新診斷患者採用積極治療，在研究介入終止10年的後追蹤中仍呈現「餘蔭效益」，小血管疾病風險減少24%、心肌梗塞減少15%；相對地，針對平均病程達10年患者積極介入治療的ACCORD試驗，雖減少非致死性心肌梗塞的風險(HR 0.79)，但因心血管(HR 1.27)與整體死亡率(HR 1.21)的增加，而告提早終止試驗。在接連幾個大型研究結果發表後，ADA 2012年建議A1C的控制仍以<7%為原則，但也強調針對年紀輕與低血糖風險低的族群，可以控制至<6.5%為目標，AACE與IDF則維持<6.5%，但不論指標為何，新的共識皆加入個別考量的原則。針對曾發生嚴重低血糖、生命期望有限、已有嚴重慢性併發症或合併疾病、長期努力積極介入仍無法達標者，醫療團隊應考量與病患協商較為寬鬆的血糖控制指標，在ADA 2012的臨床建議中，針對這個族群的A1C目標建議值是<8.0%。NICE指引中的藥物調整路徑圖，則針對單用Metformin或SU者設定A1C $\geq$ 6.5%

時，增加不同機轉治療藥物，對已經使用兩種藥物者，則建議以 $\geq$ 7.5%可增加為三種口服藥物或是增加胰島素。雖然如此，需考量放寬控制指標者畢竟屬少數，衛教學會2011年調查有三分之一的病患其A1C $\geq$ 8.0%，整體而言，血糖控制需改善仍是事實。

全面性多元化的治療介入

影響控制成效不佳的因素有很多包括：自然病程的演變、病理機轉複雜、各別藥物有其侷限、藥物副作用(低血糖、體重增加、腸胃副作用、心血管安全等)、用藥遵從性、監測不足(SMBG, A1C)、生活飲食的衛教介入不足、心理因素、經濟因素、醫療團隊的態度等。個別化的全面性評估，運用衛教、血糖監測、個案管理、提升自我管理效能與藥物治療，皆是改善血糖控制的有效方法。腸泌素機轉藥物是這幾年來新導入的治療選擇，目前有注射的GLP-1 agonist/analogue與口服DPP-4抑制劑。腸泌素會隨著飲食從腸道分泌，其中GLP-1扮演重要的血糖調節功能，可刺激隨餐的胰島素分泌與抑制升糖素。DPP-4抑制劑可防止GLP-1被快速分解，進而協助血糖控制，這類藥物本身並不會造成低血糖，也不會使體重增加，腸胃副作用發生率也很低。GLP-1 agonists須經由注射投與，血糖控制的降幅略多於DPP-4抑制劑，也有助於體重減輕，其腸胃副作用，雖然會隨使用時間逐漸減輕，但還是有部分患者無法忍受。

DPP-4抑制劑的治療角色

隨著腸泌素機轉藥物的導入，醫療指引對糖尿病藥物的使用建議也與過去不同。2009

年ADA/EASD的共識建議中，將腸泌素機轉藥物納入當metformin控制仍未達目標者的第2線治療藥物選項之一。2009年AACE指引中，除了被納入第一線治療藥物選項中之外，在使用metformin後的第二線藥物選擇中，其順序優先於SUs、Glinides、TZDs，主要原因是無低血糖與體重增加的負面影響。2010年NICE指引中，以metformin治療仍未能達標者，在考量低血糖風險下，特別是老人與有工作安全考量者，或有使用SUs禁忌症者，可以選擇DPP-4抑制劑為第二線治療藥物；針對第一線用藥為SUs者，若有處方metformin禁忌或無法忍受其副作用者，亦可處方DPP-4抑制劑為第二線治療藥物。面對注射胰島素的患者，Sitagliptin也已取得FDA與衛生署核可，可以和胰島素治療併用，GLP-1 agonist與胰島素併用也已取得FDA的核可。

口服藥物治療選擇的實務考量

近年來新研發上市的藥物皆強調其不增加低血糖風險的特性，為何這個議題如此受到重視？以過去藥物非生理性增加血中胰島素濃度的治療方式下，低血糖的發生會隨糖尿病程與A1C下降而大幅增加，有研究以連續血糖監測儀測得近半數的患者有不自知的輕微低血糖發生，這不僅造成患者身心上的壓力，也是體重增加的原因，更是醫療團隊調整治療的困擾。新一代治療機轉藥物的導入，兼顧血糖控制與低血糖預防，將比過去容易許多。在藥物選用的考量比較上，可以參考下列歸納的重點：

1.低血糖：SUs與Glinides發生低血糖的風險，遠高於其它作用機轉藥物。在處方實務上，

這類藥物大多與Metformin併用。當DPP-4抑制劑與SUs與Glinides一起併用時，須特別注意是否須調低SUs與Glinides劑量。AACE指引的建議是，原來劑量須減半。由於DPP-4抑制劑會下降餐後血糖，連帶下一餐的餐前血糖也會隨之下降，此時若血中胰島素過量，便容易發生低血糖。

2.體重：SUs、Glinides與TZDs這三類藥物會使體重增加，Metformin與Acarbose可使體重略為減輕，而DPP-4抑制劑則無明顯影響。影響體重的因素除了藥物外，飲食也扮演關鍵角色。若原使用SUs、Glinides病患，在增加DPP-4抑制劑的同時，適度減少SUs、Glinides劑量，部分病患可改善原治療處方時的飢餓與過度攝食，達到體重控制的效果。

3.血脂影響：一般而言，口服藥物對血脂的影響幅度是小的，其中Metformin對HDL-C、LDLC、與TG的影響是較正面。

4.心血管事件：第1代的SU、第2代SU中的Glibenclamide、Rosiglitazone對心血管事件的影響是負面的。Metformin與AGIs傾向是正面的。DPP-4抑制劑至目前為止，傾向於無負面影響。

5.腎功能考量：口服藥物須依據腎功能狀況，檢視是否須減少劑量或避免使用，KDOQI指引中有詳細說明，新型藥物依據腎功能使用的注意事項，亦一併整理於以下表1中。

6.血糖的調控：在單一藥物療效比較上，Metformin、SUs、Glinides、TZD對A1C的

表1

Class	Drug	CKD 3,4 or KT	Dialysis
SU, 1 st generation	Acetohexamide Tolazamide Tolbutamide	避免使用	避免使用
	Chlorpropamide	GFR 50-70 減半, <50避免	避免使用
SU, 2 nd generation	Glipizide/Gliclazide	不需調低劑量	不需調低劑量
	Glibenclamide	避免使用	避免使用
	Glimepiride	低劑量開始	避免使用
Glinides	Repaglinide	不需調低劑量	不需調低劑量
	Nateglinide	低劑量開始	避免使用
	Mitiglinide	不需調低劑量	不需調低劑量
AGIs	Acarbose/ Miglitol	男Cr ≥ 1.5 mg/dL, 避免使用 女Cr ≥ 1.4 mg/dL, 避免使用	避免使用
TZDs	Rosiglitazone Pioglitazone	不需調低劑量	不需調低劑量
DPP-4 inhibitors	Sitagliptin	GFR 30-50, 50mg/day < 30, 25mg/day	25mg/day
	Saxagliptin	GFR <50, 2.5mg/day	2.5mg/day
	Vildagliptin	GFR <50, 50 mg QD(EU)	不建議使用
	Linagliptin	不需調低劑量	不需調低劑量

降幅接近，約為1%；DPP-4抑制劑則約為0.6-0.9%。臨床實務上，多數病患需要2-3種藥物結合治療，採用兩種不同機轉治療藥物結合治療時，A1C約可比單一藥物再下降1%。在討論結合藥物選擇時，應考量病患的血糖類型。Metformin、SUs與TZD主要下降餐前血糖；當空腹血糖控制至目標70-130mg/dL，A1C卻仍過高時，選擇DPP-4抑制劑、Glinides、或Acarbose類藥物，較能透過改善餐後高血糖，使A1C有效下降。

積極運用結合治療是達標的關鍵

高血糖毒性是血糖控制不良與藥物無法達到預期效果的重要關鍵，衡量第2型糖尿病的綜合性血糖調節生理缺陷，在使用Metformin無法控制達目標時，即應運用結合治療。針對高血糖病患一開始的起始治療，即可考慮使用兩種藥物，甚至是胰島素，來有效下降血糖。AACE指引建議A1C $\geq 7.5\%$ ，就可考慮2-3種藥物，A1C $\geq 9.0\%$ ，建議加上胰島素。在臨床實務上，若一開始治療，能給予病患飲食指導

與自我血糖監測運用的教育，有些病患不須使用胰島素或多種口服藥物，也能於三個月達到良好的A1C控制，但這必須建立在運用SMBG密集追蹤調整的基礎上。若是起始後的治療，不是以2-4週的間隔追蹤調整，及時運用結合藥物與劑量調整，高血糖毒性的將會持續更久，影響臨床治療效果。因此醫療指引建議，針對血糖控制，醫療團隊應力求病患於治療3-6月便能達標。

結語

台灣現已有四種不同的DPP-4抑制劑(sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin, linagliptin)，和使用安慰劑比較時，其療效約相近。隨著代謝路徑不同，在腎功能考量下，各有不同建議。此外因各類藥物所提供合併其它藥物機轉臨床療效的證據不同，在處方適應條件上也有不同，目前以sitagliptin的臨床應用範圍最廣，無論是和metformin或secretagogues或TZD一起併用，或是使用於add-on therapy的第三種口服藥物，甚至對已使用胰島素治療的第2型糖尿病患，皆可處方。DPP-4抑制劑透過腸泌素機轉於第2型糖尿病患治療的角色與臨床效益，已有許多研究證實，上市後的臨床運用也能充分發揮有效協助控糖的協同角色，多了這個生力軍，會有助於廣大第2型糖尿病的血糖控制。

參考文獻

1. Handelsman Y, Mechanick JI, et al: AACE Diabetes Care Plan Guidelines. Endocr Pract. 2011;17 (suppl 2).
2. Bennett WL, Wilson LM, et al: Oral Diabetes

Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. Comparative Effectiveness Review No. 27. March 2011. Available at: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.

3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2012. Diabetes Care. 2012; 35(suppl 1): 11-54
4. NICE clinical guideline 87. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. 