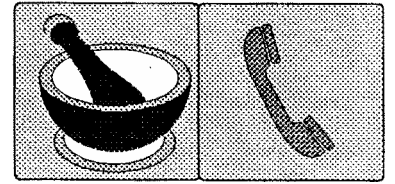


台中榮總藥訊

VGHTC Drug Bulletin



發行人：邵克勇 總編輯：陳本源

(04)23592539

編輯：邱正己、鄭鴻基、吳培基、李興深、吳明芬、黃文龍、劉嫻媚、劉婉香、鄭珮文

地址：台中市中港路三段 160 號 藥劑部 毒藥物諮詢中心

網址：<http://www3.vghtc.gov.tw:8082/pharmacy/pharmacy1.htm>

第四期

電子信箱：phar@vghtc.gov.tw

創刊日期：八十三年一月二十日

超級比一比

Rosiglitazone 和 Pioglitazone 在臨床上的應用

林家誼 藥師

一、特性與作用機轉：

Thiazolidion 類是一種 thiazolidinedione 類的口服抗糖尿病製劑，可降低周邊組織與肝臟的胰島素阻抗而增加依賴胰島素的葡萄糖利用，且降低肝臟的葡萄糖產量，必須有胰島素存在才有作用。不同於 sulfonylurea 類藥物，並不會促進胰島素的分泌，它是 peroxisome proliferator activated receptor-gamma(PPAR γ) 的強力高選擇性作用劑。PPAR 受器存於數種對胰島素作用很重要的組織內，例如脂肪組織、骨骼肌及肝臟。活化 PPAR γ 細胞核受器可以調整數種受胰島素作用影響而控制葡萄糖及脂質代謝的基因的轉錄。適用於治療第 2 型糖尿病(又稱為非胰島素依賴型糖尿病 (NIDDM) 或成人型糖尿病)。可降低循環中的胰島素含量，同時改善對血糖的控制。以動物模型所進行的藥理學研究顯示，可增進肌肉與脂肪組織對胰島素的感受性，並抑制肝臟的糖質新生作用。

二、適應症：

單一療法或與 sulfonylurea，metformin 類口服降血糖劑合併使用以控制第 2 型糖尿病人的血糖。適用於作為附加於飲食控制及

運動之上的單一治療藥物，用以改善第 2 型糖尿病患者的血糖控制效果。對第 2 型糖尿病患者，當飲食控制、運動並單獨使用 thiazolidinedione 類藥物，或飲食控制、運動並單獨使用 metformin，均未能產生足夠的血糖控制效果時，也可將 thiazolidinedione 類的藥物與 metformin 合併使用。對使用最高劑量之 metformin 仍不足以控制的患者，應合併 thiazolidinedione 類藥物治療，而非以 thiazolidinedione 類藥物取代 metformin。對第 2 型糖尿病患者，當飲食控制、運動並單獨使用 thiazolidinedione 類或 sulfonylurea 均未能產生足夠的血糖控制效果時，也可將 thiazolidinedione 類的抗糖尿病藥物與 sulfonylurea 合併使用。第 2 型糖尿病的治療方式應包含飲食控制；限制熱量攝取、減重、及運動，是治療糖尿病患者的基本方式，因為可有助於增進胰島素感受性。這不僅對第 2 型糖尿病的基礎治療相當重要，對維持藥物的療效也很重要。在開始以 thiazolidinedione 類藥物進行治療之前，應先檢查並治療導致血糖控制不良的次要因素，例如感染症。

三、用法與用量

抗糖尿病療法施行方式視個人狀況而定。

- 1) 單一療法：Avandia(Rosiglitazone)的一般起始劑量為每日 4 毫克，可一次投予，或將全日劑分兩次投予。依 FPG 的降低程度來判定，治療 12 週之後仍未產生適當治療反應患者，可將每日劑量增加至 8 毫克。在臨床試驗中，一天兩次每次投予 4 毫克的治療方式，可對 FPG 及 HbA1c 產生最大的降低效果。Actos(Pioglitazone) QD AC 或 PC 皆可，適用於飲食控制及運動仍不能適當控制的第二型糖尿病患者，可由每日 15mg 或 30mg 開始，若反應不佳可加到 45mgQD，單一療法反應不好時應考慮採用合併療法。
- 2) 與 Metformin 合併治療：Avandia (Rosiglitazone)與 metformin 併用時，一般起始劑量為每日 4 毫克，可一次投予，或分成兩次投予。治療 12 週後，如 FPG 的降低程度不足，可將 Avandia 的劑量增至每日 8 毫克。Avandia 每日量可於早晨一次投予，或分成兩劑，於早晨及傍晚投予。Actos(Pioglitazone)與 metformin 併用時，一般起始劑量為每日 15 mg 或 30mg 開始，metformin 劑量仍可維持。
- 3) 與 Sulfonylurea 合併治療：Avandia (Rosiglitazone)與 Sulfonylurea 併用時，一般起始劑量為每日 4 毫克，可一次投予全日劑量，或分成兩次投予。未曾研究過劑量高於每日 4 毫克之 Avandia 和 Sulfonylurea 併用的治療結果。由於每日 4 毫克之 Avandia 和 Sulfonylurea 併用時出現低血糖的發生率極低。因此，對使用每日 4 毫克之 Avandia 而未獲得足夠控制效果的患者，將劑量小心地調整至每日 8 毫克或可產生額外的效益。於開始治療 8-12 週後，如果 FPG 的降低程度不足，可提高 Avandia 的劑量。Avandia 的每日劑量可於早晨一次投予，或分成兩劑，於早晨及傍晚投予。sulfonylurea 的量可能必須降低，以達到最理想的治療效果。在調高劑量之前，應定期檢測空腹血糖值，以監視治療的反應。Actos(Pioglitazone) 與 Sulfonylurea 併用時，起始劑量為每日 15 mg 或 30mg，Sulfonylurea 劑量仍可維持。
- 4) 與 Insulin 合併治療：Pioglitazone 當與 Sul-

fonylurea 併用時，起始劑量為每日 15mg 或 30mg，Insulin 劑量仍可維持。如果出現低血糖或血糖低於 100 mg/dL 時，則 Insulin 劑量可降低 10%-25%。進一步調整劑量應視個別反應而定。

四、藥效學與臨床作用：

- 1) Avandia 對血糖控制的改善作用是持續性的，其作用可維持 52 週。每日最高建議劑量為 8 毫克。劑量範圍的研究顯示，將每日劑量提高至 12 毫克，並不會產生額外的效益。
- 2) 將 Avandia 與 metformin 或 sulfonylurea 合併使用可使血糖過高的現象明顯減輕，且效果優於這些藥物單獨使用時的療效。此結果和 Avandia 在合併治療的過程中所產生的協同作用相符。
- 3) 血糖過高的現象減輕會導致體重增加。在為期 26 週的臨床試驗中，以 Avandia 作為單一治療藥物的患者，其體重的平均增加幅度為 1.2 公斤(每日 4 毫克)及 3.5 公斤(每日 8 毫克)。而在合併使用 metformin 的患者中，其體重的平均增加幅度則為 0.7 公斤(每日 4 毫克)及 2.3 公斤(每日 8 毫克)。
- 4) Pioglitazone 單獨治療幾乎會引起低血糖反應。合併 sulfonylurea 或 Insulin 時，曾有報告指出 15% 病患發生低血糖現象 (Prod Info Actos(TM), 1999)。出現症狀包括出汗、發抖、心悸、饑餓、焦慮、頭昏、頭痛、混淆不清等。(Isselbacher et al, 1994)。
- 5) 將 HbA1c 治療調整至正常區間可降低 76% 心血管併發症，蛋白尿 39% 腎病變 60%。(Anon, 1998a; Anon, 1998b) (UKPDS) (Berger & Muhlhauser, 1999)
- 6) UKPDS：治療目標 -FPG<140mg/dL、HbA1c<7%(Turner et al, 1999)。
- 7) Pioglitazone 單一治療期間，當血糖和 HbA1c 控制不理想時，應考慮加入療法，常見 sulfonylurea 和 metformin，或在晚間加入 Insulin。當 2 個藥物時，在晚間加入 Insulin，因為肝醣在夜間合成且 Insuline 的

劑量可用到較低，缺點是體重些微增加或低血糖。經過 15-20 年，Type II 糖尿病病患通常須要 Insulin 的治療。(DeFronzo, 1999).

8)治療 type 2 DM 的結果：用二個口服抗血糖藥控制不適當時，選用 metformin 加 insulin 70/30 其成本效益比加入第三種口服降血糖的效果還要好(Schwartz et al, 2003)。在一個大型試驗中，預防糖尿病之主要心血管疾病和第三階段腎疾病的照顧成本效益，比當發生合併症時的照顧成本低。當開始使用糖尿病藥物治療時成本增加 50%，當心血管合併症發生時照顧成本增加 360%，末期腎疾病照顧成本增加 771%。所以積極的治療糖尿病，不僅可以預防微血管及大血管的合併症，而且可以降低對糖尿病病患健康照顧的成本。(Brown et al, 1999).

9)美國糖尿病協會：血糖的治療目標： a. Fasting blood glucose between 80 - 120 mg/dL. b. Bedtime glucose between 100 - 140 mg/dL. c. Glycosylated hemoglobin < 7%. d.當下列情況須要調整治療：FBP<80 mg/dL、>140 mg/dL 或睡前血糖：<100 mg/dL、>160 mg/dL、HbA1c>8% (Anon, 1998)。

10)各類降血糖藥效果分析如下：

- (1) sulfonylureas - FPG by 50 to 70 mg/dL and HbA1c by 0.8 to 1.7%,
- (2) metformin - FPG by 50 to 70 mg/dL and HbA1c by 1.4 to 1.8%,
- (3) alpha-glucosidase inhibitors-FPG by 35 to 40 mg/dL and HbA1c by 0.4 to 0.7%,
- (4) thiazolidinediones - HbA1c - 0.5 to 1.5% (Feinglos & Bethel, 1999).

五、特殊警告及特別注意事項：

1)肝功能之監測：在治療剛開始及治療之一年內，每二個月監測肝功能，一年後定期監測肝功能。不應使用於臨床明顯的活動性肝病或血清中 ALT 值超過 2.5 倍正常質上

限的病患。在治療之初顯示有活動性肝病之臨床跡象或血清轉胺酶含量升高(ALT>正常值之上限的 2.5 倍)的患者，不應著手以 Thiazolidion 類進行治療。

2)腎功能不全者：當 Clcr： $<30\text{ml/min}$ 時， $t_{1/2}$ 並無改變，所以對腎功能異常者，不建議調整劑量。當單獨使用 Thiazolidion 類治療腎功能缺損的病患時，並不須要調整其劑量。由於 metformin 是腎功能缺損之病患的使用禁忌，因此，對這類病患而言，將 metformin 和 Thiazolidion 類同時投予的治療方式也在禁忌之列。

3)年齡：高齡 Cpeak 並無顯著不同。對老年病患，無須調整其劑量。無小兒藥物動力學資料。目前並無任何對 18 歲以下之病患使用的資料可供參考。因此不建議用於兒童病患。

4)性別：HbA1c(正常值 3.9-6.9%)，下降的程度通常女性高於男性。

5)因其作用機制的緣故，Thiazolidion 類只有在胰島素存在的狀況下才會產生作用，因此，不應用於治療第 1 型糖尿病患者，或用於治療糖尿病酮酸血症。

6)同時使用 Thiazolidion 類及其他降血糖藥時會增加降低血糖的危險。所以可能須調降其他併用降血糖藥的劑量。

7)排卵：可能會使更年期前即已停止排卵且具胰島素抗性的婦女恢復排卵。因此當未使用適當的避孕方式時，可能會懷孕的危險。

8)臨床前的研究曾出現荷爾蒙失衡的現象。應評估繼續以 Thiazolidion 類治療的效益。

9)心臟衰竭/水腫：臨床的研究顯示，Thiazolidion 類單獨使用或與其它抗血糖藥物，包含 Insulin 合併療法時，會導致血漿容積擴大，以及因前負荷升高所造成的心臟肥大。會導致使充血性心臟衰竭更加惡化體液滯留現象。

	Actos (15,30mg) (pioglitazone)	Avandia (4,8mg) (Rosiglitazone)
FDA	1999/7/15 Approval	1999/5/25 Approval
Indications	1.type 2 DM 2.Monotherapy 3.Combination therapy with sulfonylurea/Metformin/ Insuline(可降低 Insulin dose 10-25%)	1.type 2 DM 2.Monotherapy 3.combination therapy with Metformin/Sulfonylurea
Mechanism	PPARr and PPARa	PPARr
適合的病患	肥胖或有胰島素阻抗性	肥胖或有胰島素阻抗性
Effect on lipid	降低 TG 18% 降低 FPG 40-65mg/dL 上升 HDL 8-14% 降低 LDL 5-19% 降低 total chol. 20mg/dL	Lipid level 無改善
Administration	With or without meal	With or without meal
Usage	Monotherapy : 15-30mg/d Combin therapy : 15-30mg/d max : 45mg/d	Monotherapy : 2mg bid or 4mg/d Combin therapy : 2mg bid or 4mg/d max : 4mg bid or 8mg qd
Dose cost	15mg-29.5 , 30mg-59	4mg-39 , 8mg-83
Daily cost	29.5-88.5	39-83
降低 HbA1c	Monotherapy : 0.6-1.9% combin therapy : 0.7-13%	Monotherapy : 0.8-1.5% combin therapy : 0.7-1.2%
降低 Fasting Plasma Glucose	40-65mg/dL	25-60mg/dL
Onset	Poorly correlated	Poorly correlated
Time to peak conc.	2-4hr	1 hr
Half-life	3-7 hrs	3-4 hrs
Bioavailability	lacking	99%
Protein binding	>99%	99.8%
代謝	肝臟	肝臟
排除	1.腎臟 15-30% 2.其他由糞便	1.腎臟 2/3 2.糞便 1/3
主要的副作用	1.anemia (1%) 2.edema (5%) 3.headache (7%) 4.myalgia (3%) 5.weight gain(2-8Kg) 6.hepatotoxicity (rare)	1.Anemia(1.9%) 2.Edema 3.Headache 4.URI 5.weight gain(1.2-3.5Kg) 6.hepatotoxicity (rare)
禁忌	1.對本品過敏者 2.糖尿病酮酸中毒患者 3.IDDM 患者 4.活動性肝疾病	1.對本品過敏者 2.糖尿病酮酸中毒患者 3.IDDM 患者 4.活動性肝疾病
交互作用	目前無發現	目前無發現
孕婦危險分級	C	C

參考資料：

1. CCIS
2. Pocket guide to diagnostic tests , second edition
3. Applied Therapeutics , seventh edition
4. Clinical drug data , tenth edition