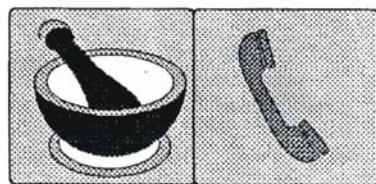


台中榮總藥訊

VGHTC Drug Bulletin



發行人：雷永耀 總編輯：陳本源
 編 輯：湯念湖、劉媖媚、黃乃紜、鄭景耀、李維馨
 地 址：台中市中港路三段 160 號 藥劑部
 網 址：<http://www3.vghtc.gov.tw:8082/pharmacy/pharmacy1.htm>
 電子信箱：phar@vghtc.gov.tw
 創刊日期：八十三年一月二十日

(04)23592539

第四期

新藥介紹

Sitagliptin

黃乃紜 藥師

前言

在現今社會中，被診斷為糖尿病病患的比例越來越高，治療藥物也日漸增多，醫師在處方降血糖藥物時，除了考慮療效之外，副作用也是影響藥物選用的重要因素之一。近年來醫藥學家一直致力於新藥的開發，在 1902 年兩位學者 Bayliss 和 Starling 發現了小腸會分泌某種荷爾蒙可刺激胰臟釋出胰島素，並在 1932 年由 La Barre 將此荷爾蒙命名為增泌素 (incretin)。1995 年科學家得知增泌素會被 dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 分解，故利用此特性研發出抑制 DPP-4 酵素的藥物 sitagliptin (商品名為 Januvia, 佳糖維)。並在 2006 年被美國食品與藥物管理局 (FDA) 核准上市，用於治療第二型糖尿病。

藥理作用

增泌素是一種葡萄糖依賴性促胰島素分泌多肽 (Glucose dependent insulinotropic polypeptide)，可分為 GLP-1 (Glucagon-like peptide 1) 及 GIP (gastric inhibitory polypeptide)，兩者都可在血糖升高時刺激胰臟 β 細胞合成及釋

出胰島素，進而降低血糖。由於增泌素具有血糖依存特性，因此很少會引起低血糖。另外 GLP-1 也會降低胰臟 α 細胞分泌升糖素 (glucagons)，減少肝醣儲存，並有減慢胃排空、抑制食慾等作用；而在動物試驗方面甚至觀察到兩者皆可以保護胰臟 β 細胞，減少細胞凋亡。

由於 GLP-1 及 GIP 會被 DPP-4 酵素快速代謝而失去促進胰島素分泌的作用，因此抑制此酵素作用的藥物 sitagliptin 可間接增加 GLP-1 及 GIP 濃度，使之接近正常生理濃度，這與直接給予 GLP-1 類似物 (例如 exenatide) 有些許不同，包括不會明顯使體重下降、較少噁心嘔吐的副作用以及口服劑型的 sitagliptin 較皮下注射 GLP-1 類似物方便。

藥物動力學

Sitagliptin 的口服吸收佳，生體可用率約 87%，與食物沒有顯著的交互作用；給藥後 1 至 4 小時可達最高血中濃度；與血漿蛋白結合度約 38%，少部分由肝臟代謝；在體內約 79% 以原型經尿液排出，16% 則以代謝物形式排出體外；排除半衰期

約 12.4 小時。此外 sitagliptin 會被血液透析移除約 13.5%。

臨床療效

由於 sitagliptin 的作用機轉完全不同於現有的口服降血糖藥物，因此可作為輔助治療 (add on therapy) 與其他種類的降血糖藥物併用。臨牀上，可單獨使用或與 metformin 、 sulfonylurea 、 peroxisome proliferators-activated receptors- γ (PPAR- γ) 作用劑 (如 thiazolidinediones) 等併用，用來改善第二型糖尿病病人的血糖控制。

在 sitagliptin 的第三期臨床試驗，發現單獨使用 sitagliptin 治療，每天服用 100 毫克，可使糖化血色素 (HbA_{1C}) 下降約 0.5% 到 0.6%，與安慰劑組比較達顯著差異。另外，比較每天服用 100 毫克 與每天服用 200 毫克，對於糖化血色素之降低二者間並沒有明顯差異；因此每天服用 200 毫克 的 sitagliptin 並不會提供更好的血糖控制。與其它降血糖藥物合併使用的第三期臨床試驗報告，發現 sitagliptin 與 metformin 併用可使糖化血色素下降約 0.7%，與 pioglitazone 併用則下降約 0.9%，二者與安慰劑組比較都呈現顯著差異。

在一個以 sitagliptin 作為輔助療法的隨機雙盲並有安慰劑對照的臨床試驗中，使用 glimepiride 或 glimepiride + metformin 治療但效果不佳的病人再併用 sitagliptin 後，發現病人的血糖獲得明顯改善，糖化血色素下降 0.74%；但須注意的是，併用 sitagliptin 的病人發生低血糖與體重增加的情形明顯較安慰劑組病人高，分別為 12.2% 對 1.8% 與增加 0.8 kg 對減少 0.4 kg 。

劑量與用法

Sitagliptin 的建議劑量為每天服用一次，每次 100 毫克，可與食物併服或不併服。由於 sitagliptin 主要經由腎臟排除，因此腎功能不全的病人必須調整劑量，肌酸酐清除率 (ClCr) 為 30-50 mL/min 者，每天服用 50 毫克，小於 30 mL/min、末期腎臟病患者及洗腎病患，每天服用 25 mg，服用時機不受透析時間的影響，因為只有約 13.5% 會被洗掉；肝功能不佳者則不須

調整劑量。

副作用

一般而言，sitagliptin 在臨床試驗的報告中，耐受性良好，可能的副作用包括鼻咽炎(5.2%~6.3%)、上呼吸道感染(4.5%~6.3%)、腹瀉(3%)、腹痛(2.3%)、噁心(1.4%)、頭痛(1.1%~5.9%)、低血糖(0.6%~12.2%)。

少見但嚴重的副作用包括過敏反應(呼吸困難、血管性水腫、休克)、全身剝落性皮膚炎、史帝文生症 (Stevens-Johnson syndrome) 及蕁麻疹。

注意事項

Sitagliptin 絶對不可以使用於第一型糖尿病病患及糖尿病酮酸血症。雖然 sitagliptin 的懷孕等級為 B，其安全性尚未確定，因此不建議懷孕及授乳婦女使用，對於小兒使用安全性亦尚未建立。與 sulfonylurea 類藥物或胰島素製劑併用時，會增加低血糖的發生率，必要時須降低 sulfonylurea 的使用劑量。

結論

Sitagliptin 是一種全新作用機轉的口服降血糖藥物，在臨床試驗中，表現出療效良好及安全性佳的特性；在合併療法中，也展現加乘的效果。另外，因作用時間長，一天只須服藥一次，大大增加病人的服藥順從性，對第二型糖尿病患提供了治療上另一項良好的選擇。相對於其他的降血糖藥物，sitagliptin 在臨牀上使用的時間較短，且仍在新藥監視期中，故對於長期使用的效果及其藥物不良反應有待更多的臨床使用才能得知。

參考資料

1. MICROMEDEX® Healthcare Series, 2009
2. Tina Zerilli PharmD and Eunice Y. Pyon, PharmD. Sitagliptin phosphate: A DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Clinical Therapeutics 2007; 29(12): p2614-2634
3. 藥物仿單。

專題報導

新一代磷結合劑 Renagel 及 Fosrenol 介紹

鄭景耀 藥師

前言

慢性腎臟病患者，因腎臟清除磷的能力降低，導致磷蓄積於體內而形成「高磷血症」(hyperphosphatemia)，在末期腎臟疾病或透析病人尤其嚴重。當血液中鈣磷乘積升高時 ($>55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$)，體內高濃度的磷會與鈣形成鈣磷複合物而沈積於血管壁或軟組織中，成為所謂的「軟組織鈣化」(soft tissue calcification)。若心肌發生鈣化則容易導致動脈粥狀硬化，心臟瓣膜鈣化則易發生傳導異常而導致早期心臟疾病。高磷血症不但是腎衰竭患者常見的併發症，同時也是導致透析患者因心血管疾病死亡比率上升的危險因子。嚴重的高磷血症會造成繼發性副甲狀腺功能亢進、腎性骨病變、低血鈣並增加死亡率。美國國家腎臟基金會 (National Kidney Foundation, NKF) 所提出的治療指引 (Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) clinical practice guidelines)，建議第三期與第四期之慢性腎衰竭病人應將血中磷濃度控制小於 4.6 mg/dL ，末期或透析患者為 $3.5\sim5.5 \text{ mg/dL}$ ，鈣磷乘積則不超過 $55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ 。

治療高磷血症的方式

臨牀上降低血磷的方式有 (1) 限制飲食中磷攝取量 ($< 800 \text{ mg/day}$) (2) 藉由透析治療移除過高的血磷及 (3) 使用磷結合劑。對於大多數末期腎臟疾病患者來說，單純以限磷食物來控制磷的攝取通常

無法達到理想的目標，而每週三次的血液透析對於磷的排除效果亦非常有限。因此除限制飲食外，仍需配合磷結合劑的使用以達到 KDOQI 治療指引建議的目標值。目前臨床上使用的磷結合劑包括含鈣或鋁的磷結合劑與不含鈣或鋁的磷結合劑例如：磷能解 (Sevelamer hydrochloride, Renagel[®]) 及碳酸鑭 (Lanthanum carbonate, Fosrenol[®])。其作用方式是藉由直接結合食物中的磷並使其在消化道產生鈣磷複合物，由糞便排出體外以達到降低食物中磷的攝取。含鈣的磷結合劑，包含碳酸鈣 (Calcium carbonate) 及醋酸鈣 (Calcium acetate)，因其效果不錯及價格便宜是最常被使用的；而市面上被用來補充鈣質的檸檬酸鈣 (Calcium citrate)，因會增加鋁離子在腸道的吸收，並不建議用做磷結合劑。另外，含鋁的磷結合劑，結合磷的效果雖較含鈣者為佳，卻因可能引起藥物不良反應如便秘、骨軟化症、中樞神經及血液方面之副作用而限制其使用。碳酸鑭與磷能解是屬於新一代的磷結合劑，優點是不會造成高血鈣及心血管鈣化的問題。

Sevelamer hydrochloride (Renagel)

Renagel，中文名稱「磷能解」，原始是為降血脂而開發的藥物。西元 1998 年美國食品藥物管理局 (FDA) 核准其為不含鈣或鋁且不被胃腸道吸收的磷結合劑，屬於一種不被人體吸收的聚分子化合物。衛生署於 2003 年核准之適應症為使用於

控制接受長期血液透析的成年尿毒症患者的高磷血症。每一膜衣錠含有無水之 Sevelamer hydrochloride 800 mg，具親水性，但不溶於水。

Sevelamer 的分子結構含有多個二級胺 (NH_2^+)，進入腸胃道後形成帶正電的離子態，與帶負電的磷酸根結合，形成無法溶解且不被吸收的複合物，隨糞便排出體外，因而降低腸胃道對磷的吸收。在胃腸道 pH 值小於 7 時，sevelamer 結合磷酸根的效果最好，每公克 sevelamer 可結合 2.6 mmol 之磷酸根。當胃腸道的 pH 值大於 7，sevelamer 則會變成非離子態而影響結合磷酸根的能力，減低降血磷的效果。此外，sevelamer 也會與膽酸結合，因而降低總膽固醇及低密度膽固醇 (LDL) 的血中濃度。

Sevelamer 使用的劑量與頻次，需根據病患的血清磷濃度及是否已使用其他磷結合劑作調整。對於未併用其他磷結合劑患者，建議起始劑量為每次 800-1600 mg 隨餐服用，並根據血磷濃度作調整。若原先已服用醋酸鈣 (667 mg/錠)，劑量的轉換原則為一錠取代一錠。透析患者的血磷控制目標為 $\leq 5.5 \text{ mg/dL}$ ，建議劑量亦依血磷值作調整，如表一。因 sevelamer 溶於水後會膨脹，因此必須整粒吞服，不可磨碎、咀嚼或剝開藥品。在孩童使用的安全性與有效性尚未建立。

主要副作用有胃腸道不適（如：噁心、嘔吐、腹瀉、脹氣及消化不良）、四肢、關節或背部疼痛、頭痛、皮膚搔癢、紅疹及咳嗽等。低血磷及大腸阻塞的患者則禁止使用。Sevelamer 會降低 ciprofloxacin 的生體可用率 (48%)，降低 levothyroxine

和 mycophenolate 的血中濃度，若需與上述藥物併服時，建議應於服用 sevelamer 一小時前或三小時後服用。

Lanthanum carbonate (Fosrenol)

Fosrenol，中文商品名為「福利諾斯咀嚼錠」，每錠水合碳酸鑭 (Lanthanum carbonate hydrate) 的標示含量即為元素鑭之含量，本院為每錠 750mg 之劑型。美國食品藥物管理局於 2004 年 10 月核准其用於末期腎臟病且需洗腎之患者的高血磷治療，衛生署也於 2006 年核准用於正在進行血液透析或腹膜透析 (CAPD) 的慢性腎衰竭病人之高血磷的第二線治療。根據文獻報告，碳酸鑭不但可結合大量的磷，並且因每餐服藥顆數減少而提升服藥順從性，增加高磷血症治療成功的機會。

碳酸鑭在上腸胃道會解離出 3 價鑭離子，在胃部及小腸前段和食物中的磷酸根結合，形成不可溶的磷酸鑭，由糞便排出體外，因而降低食物中磷酸鹽的吸收。在一個體外試驗研究報告發現於腸胃道酸鹼值 (pH 值) 3、5、7 時，碳酸鑭可分別結合 97.5%，97.1%，及 66.6% 的磷酸根，結合能力與氫氧化鋁相當。於酸鹼值等於 7.5 時，水合碳酸鑭的溶解度很低 ($< 0.01 \text{ mg/mL}$)，口服只有極微量被吸收，鑭並不會被代謝，大部分經由糞便排除，極少量（口服劑量的 0.000031%）由尿液排除。

碳酸鑭為咀嚼錠，服用時必須完全咀嚼，可不配服開水。將每日劑量平均分配到三餐，隨餐或餐後立即服用，可撥半或磨粉，但不可整顆吞服，不建議空腹使用以免造成腹脹。成人第一次使用可依據血磷濃度而個別訂定，如表二。目前尚無 18 歲以下病人使用之安全性及有效性研究，而對於肝臟嚴重受損的病人亦無可採用的資料，因此應小心使用。孕婦或準備懷孕

者以及哺乳者不建議使用。服用期間需定期檢查血磷濃度，低磷血症之病人不可以使用。腎功能不全病人可能發生低鈣血症，需定期檢查血鈣濃度並給予適當之補充。

福利諾斯主要副作用有胃腸道不適（例如：腹痛、便秘、腹瀉、脹氣及消化不良、噁心、嘔吐），與食物併服可使這些反應減到最小程度；低鈣血症則是另一常見之不良反應。低血磷及對碳酸鋸過敏者不適合服用。碳酸鋸會使腸胃道酸鹼值升高而影響 chloroquine 、 hydroxychloroquine 或 ketoconazole 、 itraconazole 及 quinolones 、 tetracyclines 之吸收和藥效，若併用時應錯開二小時再服用。

討論

理想的磷結合劑應具有以下特點，例如：對磷具有高親和力亦即低劑量即可達到治療目標（減少服藥顆數之負擔），在胃腸道任何酸鹼值環境下均可快速結合磷，溶解度低，全身之吸收率低（不吸收者更佳），無毒性或副作用，為口服劑型，錠劑口味良好(可增加服藥順從性)以及價格便宜；各種磷結合劑之比較如表三。

值得注意的是，學者研究發現，Sevelamer HCl 除了因氯離子含量高，可能引發代謝性酸中毒外；服藥顆數較多，以及對磷的親和力及選擇性相對的不理想，因此 2007 年美國食品藥物管理局（FDA）另外核准 Sevelamer carbonate (Renvela) 上市，此新劑型具有酸鹼緩衝設計，可以降低併發代謝性酸中毒之風險。

結論

高磷血症在透析病人發生率相當高，

同時也是透析病人心血管疾病罹患率及致死率的獨立風險因子。由於沒有令人完全滿意的飲食控制或治療方式，對於病人、腎臟科醫師或藥師而言如何控制高磷血症依然是個挑戰。飲食的控制或以血液透析方式來降低血磷的效果均不佳，因此大多數透析病人需使用口服的磷結合劑。截至目前，並沒有一個理想磷結合劑能夠完全符合要求。文中介紹的 **Sevelamer hydrochloride (Renagel®)** 及 **Lanthanum carbonate (Fosrenol®)** 為新一代的磷結合劑，二者均為不含鈣或鋁，但是價格昂貴，和傳統磷結合劑差異在於副作用降低。**Sevelamer** 可有效的降低血磷濃度，甚至可減緩透析病人血管鈣化的症狀，但所含鹽酸塩成分可能導致代謝性酸中毒，新劑型碳酸塩或許是較好的選擇。此外，加強病人的服藥順從性，達到血磷控制的目標值，才能提升透析病人的生活品質與健康。

參考資料：

1. Sankar D. Navaneethan, Suetonia C. Palmer, Jonathan C. Craig, et al. Benefits and Harms of Phosphate Binders in CKD: A Systematic Review. American Journal of Kidney Diseases 2009; 54(4): p 619-637.
2. Hutchison A.J. Oral phosphate binders for the management of serum phosphate levels in dialysis patients. Journal of Renal Care 2009; 35(supp1): p65–70.
3. Damment SJP, Totten W. The pharmacology of a new phosphate binder- lanthanum carbonate [abstract no. W429]. Nephrol Dial Transplant 2003; 18(Suppl. 4): p683 .

表一、Sevelamer 之建議起始劑量與劑量調整

血磷濃度 (mg / dL)	Sevelamer HCl 800 mg
>5.5 至 <7.5	每日三次，每次一錠與餐併服
≥7.5	每日三次，每次二錠與餐併服
劑量調整	
>5.5	每餐增加一錠，每兩週調整一次
3.5~5.5	維持目前劑量
<3.5	每餐減少一錠

表二、Lanthanum carbonate 之建議劑量

血磷濃度 (mg / dL)	初始每日建議劑量
>5.6 至 ≤ 7.4	750 mg，與餐併服
>7.4 至 ≤ 9.0	1500 mg，分次與餐併服
>9.0	2250 mg，分次與餐併服

表三、各種磷結合劑之比較

磷結合劑	優 點	缺 點
鋁鹽 (Aluminum salts)	效果好，不受腸胃道 pH 值影響	中樞神經及血液方面毒性
	價格便宜	便秘
		骨軟化症
		必需監測血中鋁濃度
碳酸鈣 (Calcium carbonate)	不含鋁	效果會受腸胃道 pH 值影響 (於 pH 5 時效果最好)
	中度有效	易導致高鈣血症
	價格便宜	可能造成心血管鈣化
		腸胃道副作用
		服用藥粒數稍多
醋酸鈣 (Calcium acetate)	不含鋁	易導致高鈣血症
	效果稍受腸胃道 pH 值影響 (於 pH 3 時效果不好)	可能造成心血管鈣化
	元素鈣含量比碳酸鈣少	味道苦
	中度有效	腸胃道副作用
	價格稍便宜	服用藥粒數稍多

磷能解 Sevelamer HCl (Renagel)	不含鈣、鋁	價格昂貴
	中度有效	效果會受腸胃道 pH 值影響 (於 pH 7 時效果最好)
	不會造成高血鈣	服用藥粒數多(high pill burden)
	可降低 total 及 LDL cholesterol	腸胃道副作用
	腸胃道不吸收	會影響脂溶性維生素吸收
碳酸镧 Lanthanum carbonate (Fosrenol)	不含鈣、鋁	價格昂貴
	效果好，不受腸胃道 pH 值影響	腸胃道副作用
	不會造成高血鈣	腸胃道微量吸收
	可咀嚼，不需整粒吞服	
	服用藥粒數少 (low pill burden)	

附註：效果是否受腸胃道 pH 值影響為體外試驗之研究報告

藥品異動

98 年 7-9 月新上線藥品

李維馨 藥師

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
1	98.07.01	Fosrenol tab 750 mg (Lanthanum carbonate hydrate)	吉泰	AL440	自費 (150.0)	適用於正在進行血液透析或連續性腹膜透析(CAPD)的慢性腎衰竭病人之高磷酸鹽血症的第二線治療。
2	98.07.01	Gliadel Wafer tab (Polifeprosan 20/ Carmustine 7.7mg)	百博	BC510	自費 (500000.0)	作為復發性多形性神經膠母細胞瘤病人的手術輔助。
3	98.07.11	Acetamol inj 1g	生達	BA610	自費	在無法使用口服投藥方式

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
		(Propacetamol HCl, +sodium.citrate)			(100.0)	時，用於疼痛或發燒之症狀治療。
4	98.08.01	Fabrazyme inj 35mg (Agalsidase beta)	吉帝	BA620	181173.0	用於治療 α -Galactosidase A 缺乏患者（即 Fabry disease），提供長期酵素補充治療。
5	98.09.01	BeneFix inj 500 IU (Factor IX)	美商 惠氏	AB820	10500.0	控制與預防B型血友病（先天性第九凝血因子缺乏症，或稱聖誕節症）之出血，包括接受外科手術時的出血控制與預防出血。
6	98.09.03	Androgel gel 50 mg (Testosterone)	友華	BT420	自費 (133.0)	經臨床徵象及實驗室檢驗確認因睪固酮缺乏之男性生殖腺功能不足症(Hypogonadism)的替代治療。
7	98.09.03	Dynastat Inj 40 mg (Parecoxib sodium)	輝瑞	BP330	自費 (450.0)	短期(不宜超過四天)使用於外科手術後疼痛之緩解。
8	98.09.03	Humalog Mix 25 inj (15%Insulin lispro + 75% Insulin lispro protamine)	禮來	AH510	261.0	糖尿病。
9	98.09.03	Mircera Inj 50 mcg (Methoxypolyethylene glycol epoetin beta)	羅氏	AE580	自費 (3585.0)	治療慢性腎病所引起的症狀性貧血。Mircera 尚未核准於治療因癌症化學療法引起的貧血。
10	98.09.03	Mircera Inj 100 mcg (Methoxypolyethylene glycol epoetin beta)	羅氏	AE590	自費 (7170.0)	治療慢性腎病所引起的症狀性貧血。Mircera 尚未核准於治療因癌症化學療法引起的貧血。