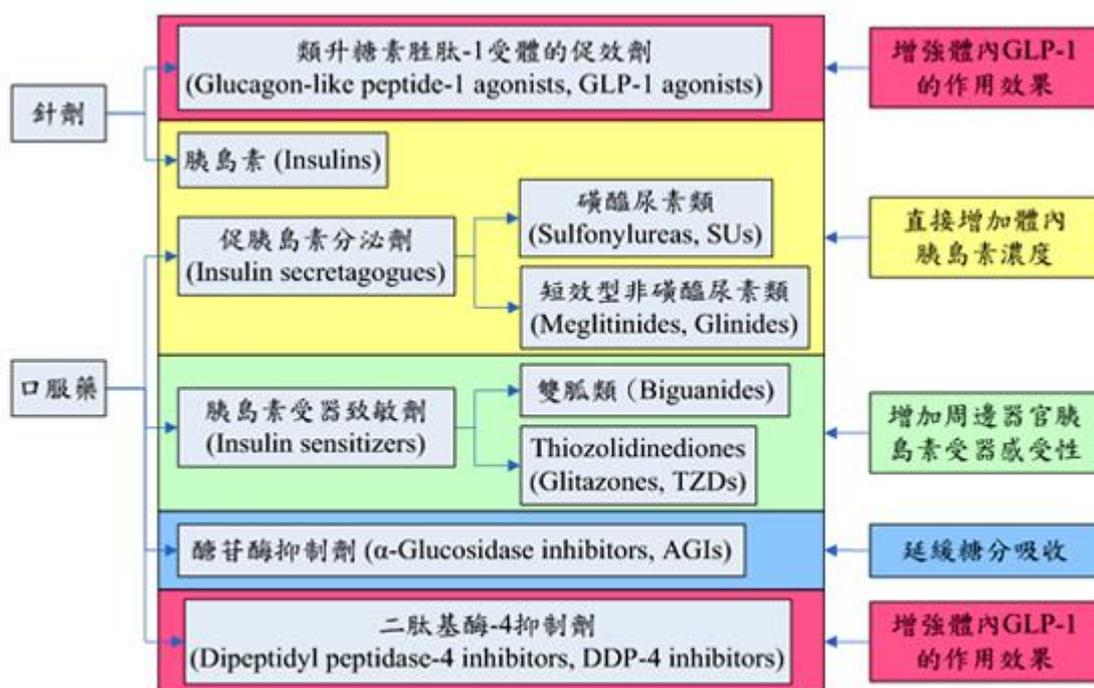


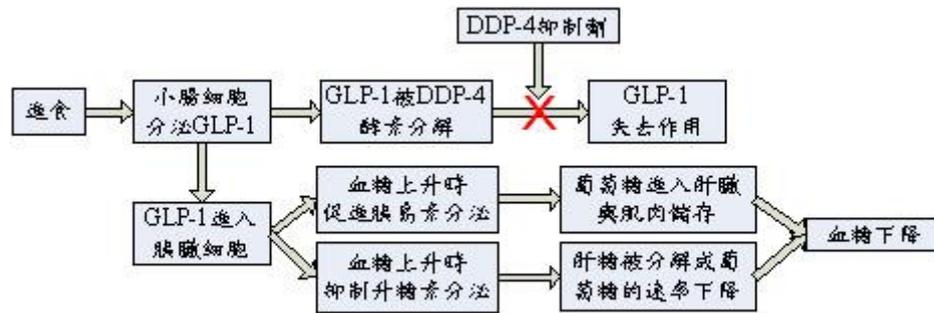
第二型糖尿病新藥介紹

第二型糖尿病的藥物治療可分為針劑與口服藥兩大類（圖一）。早期的藥物治療機轉可分為延緩糖分吸收（如醣苷酶抑制劑）、提高體內胰島素的濃度（如促胰島素分泌劑或注射型胰島素）與使周邊器官的胰島素受器對胰島素的感受性增強（如胰島素受器致敏劑）三大類；近年發展出許多新機轉的藥品，其中又以類升糖素胜肽-1 受體的促效劑（glucagon-like peptide-1 agonists, GLP-1 agonists）與二肽基酶-4 抑制劑（dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, DDP-4 inhibitors）兩種藥品最為人注意。



(圖一) 第二型糖尿病治療藥品與作用機轉

人體進食後，腸道細胞會分泌腸泌素（incretin），GLP-1 即為其中一種腸泌素。當血糖上升時，GLP-1 會促進胰島素分泌，使血中的葡萄糖進入肌肉與肝臟儲存；同時，GLP-1 會抑制升糖素分泌，以減少肝臟繼續製造葡萄糖（圖二）。GLP-1 可降低胃排空的速度，抑制食慾並使血糖上升速度減緩。在分泌後不久，GLP-1 會被 DDP-4 這種酵素分解成沒有活性的代謝物。



(圖二) GLP-1調節血糖的機轉

目前臺灣有 exenatide (Byetta[®],降爾糖; Bydureon[®],穩爾糖) 與 liraglutide (Victoza[®],胰妥善) 三種 GLP-1 促效劑。Exendin-4 是從希拉毒蜥 (Gila monster) 唾液中所分離出來的一種多肽，結構與人的 GLP-1 非常類似，但不易被 DDP-4 分解。Exenatide 即為合成的 exendin-4，目前衛生署核可用於接受過 metformin、磺醯尿素類或 glitazone 類藥品後仍無法有效控制血糖之病人作為輔助治療。Exenatide 有兩種製劑：短效型的 Byetta[®] 的起始劑量為 5 微克 (μg) 皮下注射一天兩次 (早晚餐前或午晚餐前，兩次施打需間隔 6 小時以上且施打後需間隔 60 分鐘以上才可用餐)，根據臨床反應可增加至 10 微克一天兩次；長效型的 Bydureon[®] 則每週一次皮下注射 2 毫克 (mg) 即可。Exenatide 降低糖化血色素 (HbA1C) 的效果與其他口服降血糖藥接近，主要降低餐後血糖，對於空腹血糖的影響較小；因為 exenatide 具抑制食慾的效果，病人使用後多有體重下降的情況。常見的副作用包括噁心嘔吐、腹瀉與頭暈；急性胰臟炎與腎功能惡化為罕見但嚴重的副作用。由於 exenatide 主要經腎臟排除，不建議重度腎功能不全的病人使用。Liraglutide 與人體 GLP-1 的結構更為類似，在體內可與白蛋白結合，延長其作用時間。起始劑量為 0.6 毫克皮下注射每日一次，根據臨床反應可增加至 1.2-1.8 毫克每日一次；注射時間不受進食時間影響。Liraglutide 對 HbA1C 的影響優於 exenatide，且可降低空腹與餐後血糖，但降低餐後血糖的效果不如 exenatide。常見的副作用如噁心、嘔吐與腹瀉，皆與 exenatide 類似。

DDP-4 抑制劑則藉由減少人體分泌 GLP-1 被分解而達到控制血糖的效果，是新機轉的第二型糖尿病口服藥。目前臺灣許可的 DDP-4 抑制劑包括：sitagliptin (Januvia[®], 佳糖維)、saxagliptin (Onglyza[®], 昂格莎)、linagliptin (Trajenta[®], 糖漸平)、vildagliptin (Galvus[®], 高糖優適) 等 4 種。除了 vildagliptin 需一天服用兩次，大部分 DDP-4 抑制劑每日口服一次即可，其降低 HbA1C 的效果與其他口服降血糖藥相當，降低餐後血糖的效果大於降空腹血糖。常見的副作用包括增加感染機會 (如鼻咽炎、上呼吸道感染等)、咳嗽與頭痛等。因為 DDP-4 抑制劑服用

方便、副作用少、低血糖發生機率低且對體重影響不大，目前臨床上的使用量漸漸增加。

良好的血糖控制不僅可以減少小血管疾病（microvascular disease，如視網膜病變、腎病變與神經病變），還可以增加病人的生活品質。配合運動、飲食控制、戒菸、積極控制血壓血脂並使用低劑量的阿斯匹靈（每日 75~162 毫克），更可減少發生大血管疾病（macrovascular disease，如心肌梗塞與中風）的風險。

參考資料

1. 江瑞坤等，新糖尿病用藥-incretin 類似物、DDP-4 抑制劑及其他。基層醫學第二十三卷第五期：頁 137-140.
2. Lisa AK. Mitra Assemi Betsy AC. Diabetes Mellitus. In: Koda-Kimble Mary Anne et al. Applied Therapeutics: The Clinical Use Of Drugs, 9th ed. 2009, Chap. 50.
3. Diabetes Mellitus. In: Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 8th ed. 2009, Chap. 83.
4. Andre J Schen. A Review of gliptins in 2011. Pharmacother. 2012, 13(1):81-99.

藥劑部藥師 陳建豪