

特別專題

糖尿病合併使用多種藥品治療策略： 從機轉到臨床使用

廖姮晴¹

¹生物醫學編輯部, 臺北, 臺灣

壹、降血糖藥物的發展歷史與治療指引

過往僅有三種糖尿病藥品選擇，治療選擇上較為單純，目前台灣已有九大類機轉的降血糖藥物，每年治療指引的更新也變得相對重要。2015年美國糖尿病協會所發布的治療指引中，SGLT-2(sodium glucose co-transporters 2) 抑制劑僅上市約兩年，便已成為第二線治療的選擇之一¹。2019年美國糖尿病協會的最新治療指引中，在一線藥物 Metformin 後，共有五大考量因素：心血管疾病史、腎臟疾病史、低血糖風險、體重、價格。二線藥物的選擇需先考量是否有心血管疾病、心衰竭或是慢性腎臟病變，若有則需考慮使用 SGLT-2 抑制劑或 GLP-1 類似物作為二線用藥。降血糖的藥物中，效果最為顯著的為胰島素，副作用最輕微的為 DPP-4 抑制劑，而 SGLT-2 抑制劑除了價格較高以外，皆列於各項的建議藥物之中²。

2015年，第一個有研究證據指出能降低心血管疾病風險的降血糖藥品為 empagliflozin³，且在後續的研究中，發現

SGLT-2 抑制劑有心血管與腎臟疾病的好處⁴。SGLT-2 抑制劑之降血糖機轉為增加血糖的排除 (glucose excretion)，若作為降低糖化血色素 (以下簡稱 HbA1c) 的藥物，並非最適當當第一線的藥品，仍需並用增加血糖利用率的藥品，包含胰島素、增加胰島素分泌、增加胰島素敏感度等藥品。在合併用藥的選擇上，DPP-4 由於低血糖的風險較低，且沒有嚴重的副作用，其安全性適合用於多重用藥的病人。Linagliptin 為 DPP-4 抑制劑中最晚上市的藥品，其最大使用優勢為僅有 5% 經由腎臟代謝、10% 經由肝臟代謝，其餘大多為原型藥經由膽汁排除，不需要根據病人的肝、腎功能進行劑量調整。研究中也發現，亞洲族群中 linagliptin 降低了 53% 的心衰竭風險，腎臟疾病的風險雖為中性結果，但可以降低 14% 的蛋白尿風險⁵。

健保自 2016 年 5 月 1 日開始，給付 SGLT-2 抑制劑的使用，與 DPP-4 抑制劑、TZD 類藥品一樣，僅可使用於已使用 metformin 仍無法良好控制血糖之病人。雖然學理上 SGLT-2 抑制劑、DPP-4 抑制劑可以併用，但健保規定中二者只能擇一給付，若要併用則需擇一自費⁶。

通訊作者：生物醫學編輯部

電話：02-2778-7711

地址：106 台北市大安區忠孝東路三段 249-1 號 10 樓

貳、DPP-4 抑制劑與 SGLT-2 抑制劑之比較

	DPP-4 抑制劑	SGLT-2 抑制劑
HbA1c 降低	中間	中間
體重降低	無	是
血壓降低	無	是
低血糖風險	低	低
副作用	少	泌尿道感染等
心血管疾病風險	中性	有好處
心衰竭風險	中性或上升	下降
腎臟疾病風險	中性	有好處
腎功能限制	劑量調整	受限
價格	高	高

參、併用案例

1. 案例一：

59 女性，身高 156 公分，體重 65 公斤，糖尿病史十年，使用 Amaryl M 兩顆，一天兩次；Trajenta (linagliptin) 一顆，一天一次，血糖仍

然控制不佳，且不願意接受胰島素治療。在更改使用 SGLT-2 抑制劑後控制情況雖有好轉，但六個月後仍碰到血糖控制的瓶頸，最後合併使用 Empagliflozin、Linagliptin 後順利控制 HbA1c 至 7.1%，其血糖控制變化如下表。

	Empagliflozin 10 mg 1# QD			六個月後更改治療策略	Empagliflozin 10 mg 1# QD Linagliptin 5 mg 1# QD		
	一個 月後	三個月後	五個月後		兩個 月後	五個月後	
空腹血糖 (mg/dL)	202	163	159		184	145	141
飯後血糖 (mg/dL)	251	220	205		307	168	149
HbA1c(%)	10.8	9.3	9.2		9.8	8.1	7.1
體重 (kg)	64	62	60		60.5	60.5	60

2. 新光醫院院內統計

病人共有 41 位，其中包含 19 名男性、22 名女性，其 HbA1c 平均值為 10.52 %，統計內容包含加上、更換成 empagliflozin 每天 5 至 10 mg 並使用達 12 至 24 周的病人。結果發現，加上 empagliflozin 的病人，平均的 HbA1c 降幅達 2.14 %，相較於其他治療策略，為降幅最高的選擇。

	加上 empagliflozin (21 名)	從 DPP-4 抑制劑換成 empagliflozin (14 名)	從 TZD 類換成 empagliflozin (6 名)
平均 HbA1c 降低 (%)	-2.14	-0.73	-0.70
平均體重降低 (kg)	-2.16	-2.60	-4.00

肆、使用複方藥物的臨床意義

臨床上使用複方藥物，成分雖與個別使用相同，但可以減少病人服用的藥物顆數，降低吃藥的心理壓力，並增加病人用藥的方便性、順從性、持續性等。除此之外，也可透過複方藥品減少健保給付的金額，並解決醫院藥物品項管理的開方限制。以降血糖藥物來講，首選藥品是 metformin，因此將 metformin 與其他二線降血糖藥物合併的複方較為常見，但缺點是藥物較為大顆，也不方便調整 metformin 的劑量。目前新的趨勢是將兩種二線藥品製作成複方，除了顆粒較小、可降低吃藥的壓力外，也能克服健保給付規則中，無法併用特定機轉藥品的限制。

Glyxambi 為新型降血糖複方藥物，成分包含含 linagliptin 5 mg 與 empagliflozin 25 mg。針對降血糖的效果，在研究中發現在基礎 HbA1c 為 9 % 時，合併 metformin 約可以降低 HbA1c 1.5 至 1.8 %⁷，empagliflozin 有降低體重、血壓、心血管風險等好處，併用療效佳。而在副作用方面，兩種藥品引發低血糖的風險皆不高；DPP-4 抑制劑可以降低飯後升糖素的分泌，可以補足 SGLT-2 抑制劑會略為增加升糖素分泌，進而導致酮酸中毒的問題；研究中更發現 SGLT-2 抑制劑造成的泌尿道、生殖器感染副作用，在合併 DPP-4 抑制劑複方使用時，發生風險會降低，尤其女性的風險降低更為明顯，此結果尚未有明確機轉，為複方使用後降低副作用的優點之一⁸。

台灣健保已於 2019 年 1 月 1 日開始給付 Glyxambi，每日限處方一粒，限用於已經使用最大量 metformin，且合併使用 linagliptin 或 empagliflozin 其中之一，HbA1c 仍大於 8.5 % 的病人⁶。

伍、複方使用案例

59 歲女性，身高 154 公分，體重 53 公斤，糖尿病史約 12 年，使用過 DPP-4 抑制劑，目前用藥為 Amaryl M，兩顆，一天兩次；Jardiance 10 mg，一顆，一天一次，血糖控制不佳，拒絕使用胰島素治療，因符合健保給付規定，將 Jardiance 更改為 Glyxambi，約三個月後其 HbA1c 自 8.6 降至 7.7 %。

	基礎值	4 周後	再 8 周後
空腹血糖 (mg/dL)	165	125	119
飯後血糖 (mg/dL)	297	203	192
HbA1c (%)	8.6	7.9	7.7
體重 (kg)	53	52.5	52.5

陸、總結

Glyxambi 糖順平為一複方用藥，包含 linagliptin 5mg 與 empagliflozin 25 mg，合併 DPP-4 抑制劑與 SGLT-2 抑制劑等降血糖機轉，其價格為兩者分別開方金額之 70%，為新給付之口服降血糖藥物。其藥丸體積較小、每日一次使用，能夠增加病人使用上的便利性與順服性；相較於胰島素，有降低體重和心血管好處等優點，低血糖風險低，且為口服藥物，接受度較高；與 GLP-1 相比，優點相似，但沒有腸胃道副作用等，價格也較為便宜。

參考文獻

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2015 Abridged for Primary Care Providers. Clin Diabetes. 2015 Apr; 33(2): 97–111.
2. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care. 2019 Jan;42(Suppl 1):S90-S102.
3. Zinman B, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
4. Wanner Ch, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Nov 3;375(18):1801-2.
5. Rosenstock J, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk. JAMA. 2019 Jan 1;321(1):69-79.
6. 衛生福利部中央健康保險署。全民健康保險藥物給付項目及支付標準。 <https://www.nhi.gov.tw/>.
7. DeFronzo RA, et al. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. Diabetes Care. 2015 Mar;38(3):384-93.
8. Hædersdal S, et al. The Role of Glucagon in the Pathophysiology and Treatment of Type 2 Diabetes. Mayo Clin Proc. 2018 Feb;93(2):217-239.