

Subject 糖尿病治療新藥Januvia簡介

■ 藥劑科 / 張峻瑋藥師

糖尿病是國人常見的慢性疾病之一，根據行政院衛生署75年到97年資料統計，糖尿病在十大死因中高居排行榜第五，位居癌症與心血管疾病之後。WHO於2000年資料顯示全球估計有1.7億人口罹患糖尿病，而且罹患疾病的趨勢仍持續成長中，研究顯示，患有糖尿病患者其心血管疾病與中風機率會提高2~4倍，也會增加視網膜病變與神經病變的機率。若本身同時有一些危險因子，包括肥胖、高血壓、高血脂等，將會增加心血管疾病的發生。

正常人進食後，胰臟β細胞可以適時的分泌胰島素降低血糖。但在第二型糖尿病患，可能由於β細胞分泌不足或β細胞的喪失，無法在進食後適時的分泌胰島素，導致血糖上升。

目前用藥選擇包括刺激胰島素分泌(sulfonylureas)、增加胰島素敏感性(thiazolidinediones、metformin)或減少肝醣合成(metformin)，每一種藥都有其副作用，常見糖尿病用藥副作用大致如下：

- 1.使用sulfonylureas、insulin或glinide類藥品會引起低血糖與體重增加。
- 2.使用thiazolidinediones可能會引起水腫、體重增加與骨折機率上升。
- 3.使用metformin會使體重下降，有低血糖與腸胃不適的副作用。

除了以上選擇之外，目前有較新的口服治療用藥DPP-4(dipeptidyl peptidase-4)可以作為選擇，其作用機轉較為特殊，主要與腸泌素效應(incretin effect)有關。

此外，研究發現當正常人給予葡萄糖時，口服會比靜脈注射增加更多胰島素分泌，這種效應稱之為腸泌素效應(incretin effect)，腸泌素效應主要透過GIP(glucose-dependent insulinotropic polypeptide)與GLP-1(Glucagon-like peptide 1)兩種腸道酵素，作用在胰臟β細胞上，增加cAMP與內流Ca離子，導致胰島素分泌。

當正常人進食後，GIP(gastric inhibitory polypeptide)會經由小腸K細胞所分泌，GIP接受體主要分布在胰臟β細胞上，其他少部分在脂肪組織與神經系統。作用在β細胞時會增加胰島素分泌，但不影響胃排空速度，但有研究顯示在第二型糖尿病患中，儘管GIP的分泌足夠，卻無法增加胰島素分泌量；相反的，GLP-1可以有效的增加第二型糖尿病患胰島素的分泌，GLP-1接受體廣泛分布在胰臟α與β細胞、神經系統、心臟、腎臟、肺臟與腸胃道等組織，整體作用可以增加胰島素分泌，減少β細胞死亡，降低食慾與胃排空速度，降低體重等作用。

儘管這兩種酵素在飯後幾分鐘之內即會增加，具有降血糖作用，但在體內半衰期相當短，GIP約5~7分鐘，GLP-1只有兩分鐘不到，作用時間相當短，所以目前在臨床上使用的，主要有GLP-1類似物與DPP-4抑制劑兩種。DPP-4是一種蛋白切割酵素，廣泛存在人體組織，包括肝臟、肺臟、腎臟、腸胃道等。許多腸胃道酵素與細胞激素都受其影響(包括GLP-1與GIP)，當DPP-4受到抑制時，在體內作用會類似GLP-1，可以增加胰島素分泌，抑制升糖激素，但不影響胃排空，只能避免體重上升且無法減少體重。

而在副作用方面，thiazolidinediones、sulfonylureas與glinides較會增加體重，GLP-1類似物，α-glucosidase inhibitors與DPP-4抑制劑則較不會有體重增加困擾。低血糖副作用則以metformin合併使用glinides發生低血糖機率最高，一些研究報導指出使用DPP-4可能增加腸胃道副作用，若有嚴重腹部疼痛症狀時須儘速回診。

目前，DPP-4抑制劑產品Sitagliptin(商品名為Januvia佳糖維膜衣錠)，於2006年10月於美國上市，而該藥也於2007年7月13日取得國內衛生署之許可證，該藥外觀為棕色圓型，其中一面有277刻字的膜衣錠，劑量為100mg，目前單價為每顆34元。

適應症：

主要用於第二型糖尿病患者的血糖控制，不能用於第一型糖尿病患或酮酸症患者。

劑量：

100mg一天一次，若與其他sulfonylurea降血糖藥物併用時，可以考慮降低劑量，對於腎功能不全者須調低劑量。

藥物動力學：

吸收：口服生體可用率為87%，食物不影響吸收

分布：蛋白結合率38%

代謝：主要以原型態經過腎臟排除，少許經過肝臟代謝

排泄：87%經過腎臟排泄，透析約會移除13.5%，平均半衰期為12.4小時

比較常見的副作用包括：

低血糖(0.6% to 12.2%)，頭痛(1.1% to 5.9%)，呼吸道感染症狀(4.5% to 6%)等

注意事項：

注意有無過敏現象，若有胰臟炎的病史或現象，須評估使用，若與sulfonylurea併用需小心低血糖症狀。懷孕用藥等級為B，但因為進入乳汁，授乳孕婦不可使用。