



# 仁愛藥訊

105 年六月出刊

季刊 Vol.21 Num.02

發行人：徐弘正

發行所：仁愛醫療財團法人

編輯：藥劑部 (04)24819900-11139

藥物介紹- 老藥新組合，血脂控制更便利- 談 Linicor. 簡惠潔藥師

專 題- 第二型糖尿病的新選擇 SGLT2 抑制劑..... 陳蕙如藥師

QUALITY  
CARE COMFORT



## 老藥新組合，血脂控制更便利- 談 Linicor F.C.T 500/20mg 理脂膜衣錠

藥師 簡惠潔

隨著國人飲食習慣改變，外食族日益增加，攝取高油脂、高膽固醇類的食物機率增加，再加上缺乏運動以及良好的飲食控制，高血脂症這種文明病，已經普遍的存在在各個年齡層之中。

那麼血脂的數值應該在什麼範圍才是合理的數值呢？依照美國國家膽固醇教育計劃成人的治療標準第三版 (Adult Treatment Panel of National Cholesterol Education Program, NCEP ATP) 中所定出來的成人血中膽固醇及三酸甘油酯濃度標準如下：

	理想濃度	邊際高危險濃度	高危險濃度
膽固醇 (沒有進食下測)	<200 mg/dl	200-239 mg/dl	≥240 mg/dl
低密度 膽固醇 (禁食 12 小時測)	<130 mg/dl	130-159 mg/dl	≥160 mg/dl

高密度膽固醇  
(禁食 12 小時測) 男性>40 md/dl  
女性>50 mg/dl

依照上面的對照表對照後，當血脂值超過正常標準的時後，是不是就該馬上開始服用降血脂藥呢？

其實不一定馬上就要用藥物治療，應該依照血脂數值的高低，做不同的處置。

依照健保局的降血脂藥物給付標準，如果病人本身沒有心血管疾病，當血脂值 TC>200mg/dl，或 LDL-C 130mg/dl，或是 TG>200mg/dl(但是需要同時合併有 TC/HDL-C>5 或 HDL-C<40mg/dl)時，才可以給予 3 到 6 個月的降血脂藥，同時還要配合飲食控制一同治療。而患有糖尿病或是心血管疾病的人，當血脂值 TC>200 mg/dl，或 LDL-C 130mg/dl，或是 TG 200mg/dl(但是需要同時合併有 TC/HDL-C>5 或 HDL-C<40mg/dl)時，可以給予 3 到 6 個月的降血脂藥合併飲食控制。而 Linicor F.C.T 500/20mg 也必須符合上述的規定，才能以健保方式給藥。

Linicor F.C.T 500/20mg 理脂膜衣錠的成分包括 Niacin 500mg 和 Lovastatin 20mg。它適用在使用過單一種降血脂藥而血脂控制不好的病人，或是其他因素導致血脂控制不良的病人。因為合併有兩種降血脂的成分在同一粒藥中，可以減少服藥的顆粒數，提升了服藥的便利性，以及增加病人服藥的順從性。接著讓我們來逐一討論 Linicor F.C.T 500/20mg 的成份跟作用。

Niacin 的藥理作用機轉還不是很明確，可能牽涉數種作用，局部抑制脂肪組織釋放脂肪酸，增加乳糜粒三酸甘油酯從血漿移除的速率。大劑量下，會降低 VLDL 血漿中的三酸甘油酯和游離脂肪酸的濃度，也會稍微減少膽固醇和 LDL 的合成並且會促進膽固醇氧化成膽酸。

Niacin 的適應症：用在高血脂症飲食控制的輔助治療，或者是用來增加高密度脂蛋白 HDL 的量。

Niacin 主要會引起的不良反應有：皮膚潮紅、搔癢、油脂分泌旺盛、

腸胃道不適、脹氣、噁心、肝功能指數異常等。

Linicor F.C.T 500mg/20mg 的另一個成份為：Lovastatin。Lovastatin 是 3-hydroxy-3methylglutarylcoenzym A(HMG-CoA)還原酶的競爭性抑制劑，而 HMG-CoA 的作用主要是在催化膽固醇生合成中最初的速率決定步驟，臨床研究顯示 Lovastatin 可以降低血中總膽固醇的量及低密度脂蛋白(LDL)等膽固醇的濃度。同時 Lovastatin 也可以適度的增加高密度脂蛋白(HDL)的濃度以及降低血中三硝酸甘油脂的量。Lovastatin 可以用在異卵型家族性和非家族性高膽固醇血症，或是單純以飲食控制血脂而效果不彰的病人，或者是混合型高脂血症的病人。

而 Lovastatin 的主要不良反應是：腸胃脹氣、腹痛、便秘、噁心、消化不良、肌肉痙攣、肌痛、皮膚炎等。

Linicor F.C.T 500/20mg 為複合型製劑，起始劑量為：睡前一粒和低脂點心併用，服用時應整粒吞服，不可以弄破、壓碎或是咀嚼。對於沒有使用過本藥的病人，必須由最低劑量開始使用，即每天睡前服用一粒 500mg/20mg Linicor F.C.T。它的最大劑量為：1000mg/40mg。長時間停藥後又要開始使用本藥進行治療，應該要從最低的治療劑量 500mg/20mg 開始使用。如果在使用本藥一段時間後，血脂控制狀況不如預期而想調整劑量時，可增加 Niacin 的劑量，在開始的 1~4 週，睡前使用 Niacin 500mg，最高劑量為 1000mg，每天最高不可超過 1000mg。在性別差異方面，女性對本藥中的 Niacin 成份的反應劑量可能比男性低。

Linicor F.C.T 500/20mg 雖然提供了服藥上的便利性，可是並不是適用於每一個有高膽固醇血症的病人。

### 那麼有哪些人是不適合使用 Linicor F.C.T 500/20mg 的人呢？

#### 1. 懷孕或哺乳婦女不能使用

Linicor F.C.T 500/20mg 在孕婦用藥分級屬於 X 級，只能用在極度不可能懷孕而且已被告知有使用上的風險的婦女。目前無法確知 Linicor F.C.T 對胎兒造成的傷害，所以一但確定懷孕時就應該立刻停藥。

Linicor F.C.T 會影響膽固醇的生合成，而膽固醇的生合成路徑的產物是胎兒發育時所必需的，一但阻斷或減少膽固醇的合成，就會影響到胎兒細胞膜的生成，產生無法預測的危害，所以孕婦禁止使用。

#### 2. 肝臟肝轉胺酶過高的病人不適合使用。

因為本藥會影響肝臟功能，所以建議所有的病人在開始服用本藥之前都應該先進行肝臟功能檢測及評估後再開始使用。並且應告知病人開始服用 Linicor F.C.T 500/20mg 後要注意是否發生肝臟損傷的情形，包含有：食慾減退、右上腹不適、尿液顏色變深、甚至會發生黃膽的狀況。在服用 Linicor F.C.T 500/20mg 的期間應該要定期觀察，如果測得肝臟肝轉胺酶上升到正常值的三倍(此為肝轉胺酶的上限值)並且持續有噁心、發燒等情形就該告知您的醫生並且先行停藥。另外，如果 Lovastatin 併用降血脂劑量的 Niacin (>1 克/天)時，曾經有報告指出會發生肌肉病變和橫紋肌溶



解，所以在使用本藥時，應該要小心監控任何有關肌肉疼痛、觸痛或是肌肉無力的徵兆和症狀。尤其是在開始治療的第一個月和調高一藥物劑量後，有上面提及的症狀時，就應該定期檢測肌胺酸酶 (CK)，以減低肌肉病變發生的可能性。還有其他必須停藥的狀況有：肝臟損傷、高膽紅素血症、黃膽等，以避免引起致死性或非致死性肝衰竭。

### 3. 小於 18 歲以下的兒童

目前並沒有小於 18 歲以下的兒童使用 Linicor F.C.T 500/20mg 的研究報告，所以目前本藥不建議給予 18 歲以下的兒童使用。

### 其他使用 Linicor F.C.T 500/20mg 時應注意的事項：

1. 糖尿病的病人在服用 Linicor F.C.T 500/20mg 時可能會導致空腹血糖值上升，以及糖化血色素(HbA1C)上升的現象，在 3 個臨床實驗中 46~65% 的第二型糖尿病患者服用 Linicor F.C.T 500/20mg 以後任一時間點測得病人的空腹血糖值上升超過正常值。所以糖尿病病人在使用本藥時要注意血糖數值變化的情形。

### 2. 肌肉症狀：

服用 Linicor F.C.T 500/20mg 有時可能會引起肌肉病變，症狀表現為：肌肉疼痛、無力伴隨酸酐激酶大幅升高 (>10 被正常上限值) 時，就應再次確認是否發生橫紋肌溶解的症狀。另外，Linicor 如果和 CYP3A4 的強力抑制劑一起使用時，也會增加肌肉病變的風險。那麼有哪些藥物和 Linicor 一起使用會

增加肌肉病變的風險呢？

這些藥物包括 itraconazole, ketoconazole (常用的殺黴菌藥、香港腳藥膏的主要成分)、posaconazole、巨環類抗生素如:erythromycin、clarithromycin 及 ketolide 類抗生素 telithromycin, HIV 蛋白酶抑制劑 boceprevir、telaprevir、抗憂鬱劑 nefazdone 等。

### 3. 和心血管疾病用藥併用

當 Linicor F.C.T 500/20mg 和心血管疾病用藥 Danazol、Diltizem、Verapamil 併用時，Lovastatin 的每日劑量不可超過 20mg/ 天，否則會增加肌肉病變的風險。

### 4. 尿酸上升

服用 Linicor F.C.T 500/20mg 會導致尿酸上升，如果這時併用 Colchicine 來控制痛風，應該要特別注意是否有肌肉方面的病變。因為曾有 Colchicine 併用 Lovastatin 發生肌肉病變的報告。

### 5. 皮膚潮紅、搔癢

服用 Linicor 可能會導致皮膚潮紅，可以在服用 Linicor 前 30 分鐘左右先服用 325mg 的 aspirin 可以降低皮膚潮紅的發生率及嚴重度。大部分的人在服用 Linicor F.C.T 500/20mg 數週以後，會迅速對臉潮紅產生耐受性。另外，慢慢提高 niacin 劑量並避免空腹服藥，也可大幅改善臉潮紅、搔癢及腸胃不適的情形。如果在服藥期間併用酒精性飲料，熱飲或辛辣的食物會增加潮紅及搔癢的副作用。

### 6. 葡萄柚汁

葡萄柚汁會使 Lovastatin 的吸

收率至少增加 30%，吸收率增加的程度取決於葡萄柚汁的攝取量及喝葡萄柚汁又服用 Lovastatin 的時間間隔長短，一般來說如果每天併服一次定量的葡萄柚汁加 Lovastatin，大約在服用 3 天後藥物會達到穩定的血漿濃度，這時候 Lovastatin 的血漿濃度大約是單獨服用 Lovastatin (沒併用葡萄柚汁) 時的 1.5 倍。

#### 7. Linicor F.C.T 500/20mg 和含脂肪的食物

Linicor F.C.T 500/20mg 中的 Niacin 會因為跟食物併用而增加吸收度。分別在高脂或低脂的飲食狀況下，服用兩粒緩釋劑型的 Linicor F.C.T 1000/20mg 時，Niacin 的生體可用率分別比空腹時增加 22~30%。Lovastatin 的生體可用率會受到食物的影響。在攝取高脂或低脂的飲食狀況下，和空腹服用時的結果相比較，Lovastatin 的最高血中濃度分別上升 48% 和 21%。所以在服用 Linicor F.C.T 500/20mg 時建議和低脂點心一起吃。

血脂的控制除了使用藥物外，飲食控制和運動也是必要的治療方法。一般在給予藥物治療高血脂之前，應該先用飲食和運動來控制體重。

**依照國民健康局的建議，飲食控制可以依照下面這個原則：**

1. 碳水化合物佔每日總熱量的 55%。
2. 蛋白質佔每日總熱量的 15%。
3. 總脂肪佔每日總熱量的 30% 以下。
4. 飽和脂肪佔每日總熱量的 7% 以下。

運動的部分，成人的每日運動量為中等強度運動每次 30 分鐘以上，心跳數率維持在 60~80；65 歲以上老人如有運動習慣，每日運動量為中等強度運動每次 60 分鐘，心跳數率維持在 70~90。

良好的飲食控制及規律有效的運動，並依照醫師診斷適時使用降血脂藥，是控制良好血脂的不二法門。

## 第二型糖尿病的新選擇 SGLT2 抑制劑

藥師 陳蕙如

### • 前言

糖尿病是目前世界上相當重要且極為廣泛的慢性疾病之一。根據統計，糖尿病蟬聯國人十大死因數年。約九成以上的糖尿病為第二型糖尿病，除了改變生活型態之外，還有口服藥物及胰島素注射藥物，在血糖的控制上都有不錯的效果。但對部分病人而言，長期使用藥物，使胰島β細胞功能及質量逐漸變少，而導致血糖控制不彰。新的藥物機轉鈉-葡萄糖的共同運送受體(sodium glucose co-transporters 2, SGLT2) 抑制劑是與胰島素分泌細胞(β cell)無關的作用機轉，為新一代糖尿病藥物治療的新利器。

### • 藥理作用機轉

人體內主要藉由腎臟的再吸收作用來維持葡萄糖的平衡，健康成年人每天經由腎臟腎絲球過濾大約 180 克葡萄糖，經過腎臟過濾後的葡萄糖近 99% 會被回收。其中 90% 以上葡萄糖由近端腎小管的 SGLT-2 被再吸收到血液中，10% 葡萄糖是由亨利氏彎管下行枝 SGLT-1 吸收，故正常健康人的尿液中是不會有葡萄糖。<sup>1</sup>

SGLT-2 inhibitor，主要作用於近端腎小管，藉由抑制腎絲球過濾的葡萄糖被再吸收到體內，而使葡萄糖直接由尿液中排出來，達到降血糖效果。

自 2013 年起，市面上已有 Invokana (canagliflozin)、Farxiga

(Dapagliflozin)、Jardiance (Empagliflozin) 等。而台灣分別在 2014 年 10 月及 2015 年 01 月取得藥證，提供國內的糖尿病患另一種治療選擇。

### • SGLT2 抑制劑用法：

臨床適應症為輔助成人第二型糖尿病之血糖控制。可以單藥治療，或併用 metformin 做為初始治療，或者附加到其他口服降糖藥，包括 Metformin、Pioglitazone、Glimepiride、Sitagliptin 和胰島素等。

Farxiga (Dapagliflozin)、Jardiance (Empagliflozin) 在體內作用時間長，口服建議劑量為每日一次，以低劑量開始服用。可與食物一起服用，亦可空腹服用。

在孕婦分級上屬：C 級。目前尚未針對孕婦進行適當且控制良好的試驗。於大白鼠中進行的試驗顯示，藥物會穿過胎盤而抵達胎兒組織。懷孕期間，尤其是在第二孕期和第三孕期，應考慮使用其他合適的替代療法。唯有潛在效益大於對胎兒造成的潛在風險時，方可於懷孕期間使用。哺乳婦及兒童用藥，安全性及有效性尚未建立。目前不建議用在 18 歲以下兒童及哺乳婦身上。

### • SGLT2 抑制劑效果：

在隨機雙盲臨床研究中發現，單一使用 SGLT-2 inhibitor 治療可降低 HbA1c 約 0.7%。對於體重部分，也可降低 1-2 公斤。而收縮壓部分也能降低 4.5mmHg。<sup>2</sup> 與 Metformin 的合併療法，療效與安全性的隨機雙盲試驗，總計有 637 名第二型糖尿病病患參與。單獨使用 Metformin 有 207 名，使用 Jardiance 10 mg 有 217 名，Jardiance

25 mg 有 213 名。在 24 週觀察，HbA1c ( $p < 0.0001$ )、空腹血糖值 (FPG) 與體重變化。單用 Metformin 組，HbA1c 下降 0.1%，Jardiance 並用 Metformin 組，HbA1c 下降 0.7-0.8%。收縮壓部分 Jardiance 並用 Metformin 組降低 4-5mmHg ( $p$  值  $< 0.0001$ )。空腹血糖值 (FPG)，Jardiance 並用 Metformin 組，降低 20mg/dL。體重方面，單用 Metformin 組，下降 0.5 公斤，Jardiance 並用 Metformin 組，下降 2-3 公斤。

心臟血管作用，2015 年發表在新英格蘭醫學雜誌一個隨機臨床試驗中<sup>5</sup>，收納了 7020 位第二型糖尿病患，HbA1c 介在 7-9%，腎絲球過濾率 (eGFR)  $> 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>。隨機分派三組，一組使用 Empagliflozin 10 mg、一組使用 Empagliflozin 25 mg、一組使用安慰劑，比較其心血管疾病致死率、非致死性心肌梗塞、非致死性中風的差異性，觀察時間為 3 年。研究追蹤後，結果出爐，兩組使用 Empagliflozin ( $n=4687$ ) 的主要試驗終點發生率為 10.5%，比使用安慰組 ( $n=2333$ ) 的 12.1% 低。也就是說 Empagliflozin 組心血管相關疾病致死的風險下降 14%。在心血管疾病死亡風險方面，使用 Empagliflozin 的組別顯著比使用安慰劑組低 (3.7% vs. 5.9%)，相對風險減少 38%。但在心肌梗塞和中風風險方面，則是沒有顯著的差異。全死亡風險，使用 Empagliflozin 的顯著較低 (5.7% vs. 8.3%)，相對風險減少 32%。因心衰竭而住院的風險，使用 Empagliflozin 的顯著較低 (2.7% vs. 4.1%)，相對風險減少 35%。由此研究得知，第二型糖尿病病人服用 Empagliflozin 藥物的可降低心血管事件的危險。

#### • 藥物不良反應

#### (一) 低血壓

因為 SGLT2 抑制劑在腎臟藉由滲透性利尿的作用，會導致低容血症。就可能會造成脫水、姿態性及症狀性低血壓等不良反應，所以有併用利尿劑、ACEI 或 ARB 等類降血壓藥物，造成低血壓機會更高，要小心使用。

#### (二) 腎功能

SGLT2 抑制劑藉由腎臟調節機轉來作用，會提高血清肌酸酐並降低腎絲球過濾率。老年患者和腎功能不全患者可能對這些變化更敏感，針對這類病人要監測腎功能在給予投藥。對於腎功能中、重度不全病人，將會影響該藥物之效果，故不建議用在中、重度腎功能不全病人身上。Dapagliflozin (Farxiga) 不建議用在肌酸酐清除率 (Creatinine clearance, CrCl) 小於 60ml/min 病人身上，Empagliflozin (Jardiance) 不建議用在肌酸酐清除率 (Creatinine clearance, CrCl) 小於 45ml/min 病人身上。

#### (三) 低血醣

對於同時併用 sulfonylureas 或 insulin 藥物的糖尿病病人，發生低血醣機率較高。而單獨使用 SGLT2 抑制劑藥物，發生低血醣機率較傳統降血糖藥物低。因為 SGLT2 降血糖之主要機轉是經由腎臟對葡萄糖再回收的抑制，與胰島素分泌無關。

#### (四) 泌尿道感染

因 SGLT-2 抑制劑作用機轉是，抑制腎臟回收葡萄糖，會使尿液中的葡萄糖濃度增加，研究發現可能增加生殖泌尿道感染風險。其中發生泌尿道感染機率女性比男性較高一些，但大多屬輕微感染。



### (五)癌症風險

值得注意的是癌症風險，特別是膀胱癌及乳癌，於 Farxiga (Dapagliflozin) 的臨床研究，雖然無法確定癌症與使用 Farxiga (Dapagliflozin) 有直接關係，但美國 FDA 已於仿單特別註明不建議使用於活動性膀胱癌病人，致癌的風險尚待後續的研究釐清<sup>4</sup>。

#### • 結語：

依據美國糖尿病學會 (ADA) 及歐洲糖尿病學會 (EASD) 均一致建議初期糖尿病仍是以運動及飲食來控制。改變生活型態或使用 metformin 為第一線治療，當單一藥物治療 3-6 月後檢測 HbA1C，如果 HbA1C >7%，則建議加上第二線藥物或換新的治療方式。鈉-葡萄糖的共同運送受體 (sodium glucose co-transporters 2, SGCT2) 抑制劑，不須經由胰島素之分泌與作用，可以單獨或併用其他藥物。對於血壓、體重改善也能有所助益，比起傳統降血糖藥物不易引起低血醣等副作用，是糖尿病人的新選擇。

#### • Reference：

1. G. Pérez López, O. González Albarrán, M. Cano Megias: Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors: from renal glycosuria to the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nefrologia* 2010;30(6):618-25
2. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther.* 2014; 8: 1335 – 1380.
3. Empagliflozin(Jardiance)：A Novel SGLT2 Inhibitor for the treatment of Type2 Diabetes
4. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther.* 2014; 8: 1335 – 1380.
5. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015.
6. Empagliflozin (Jardiance®), ein SGLT2-Hemmer, verringert signifikant kardiovaskuläre Ereignisse bei Hochrisiko-Typ-2 Diabetes-Patienten