

非磺醯尿素類胰島素促分泌素 可有效降低餐後血糖

林宏達醫師

台北榮民總醫院新陳代謝科暨糖尿病人保健推廣中心主任
台灣糖尿病協進會理事長

胰島素阻抗和餐後胰島素分泌不足，且不夠迅速，是第2型糖尿病最基本的生理障礙，後者更是導致糖尿病發作和餐後血糖過高的主因。近年來有些研究報告顯示餐後高血糖是第2型糖尿病患者罹患心血管疾病的重要危險因子，比空腹血糖更能預測糖尿病所有原因死亡和心血管原因死亡，餐後血糖過高也是糖化血色素偏高的原因之一。據估計，當糖化血色素 $>10.2\%$ 時，空腹血糖是糖化血色素主要影響因素(70%)，當糖化血色素 $<7.3\%$ 則餐後血糖是主要影響因素(70%)；而當糖化血色素在7.3%和8.4%之間，餐後血糖和空腹血糖影響力相當。因此如何促進早期胰島素的分泌來改善餐後高血糖，是治療第2型糖尿病的重要課題。

一般的口服治療糖尿病藥物譬如磺醯尿素類，雙胍類或胰島素增敏劑並無法促進早期胰島素的分泌。短效、中效或長效胰島素注射，也無法提供立即且足夠的血中胰島素濃度。甲型糖苷酶抑制劑，雖然可以降低餐後血糖濃度，但其主要作用機轉是延緩碳水化合物的吸收，而不是促進早期胰島素的分泌，且有些人服用此類

藥物會有經常放屁，腹部鼓脹的副作用，而無法忍受。超短效胰島素譬如優泌樂（Lispro Insulin）和諾和瑞（Insulin Aspart），注射後很快吸收，可以迅速提供足夠的血中胰島素濃度，不過這種胰島素是外來的，並不是體內胰島B細胞所分泌的。

非磺醯尿素類胰島素促分泌素是新發展出來的口服降血糖藥物，這一類藥物降血糖的作用機轉和磺醯尿素類藥物相似，都是透過和胰島B細胞表面的特殊接受器結合，而促進胰島素分泌，不過起始作用所需時間比磺醯尿素類短，能有效的促進早期胰島素分泌降低餐後血糖，又因為作用時限也較短，也可降低發生低血糖的風險。“諾和隆”（Repaglinide, NovoNorm[®]）是我國第一個上市的非磺醯尿素類胰島素促分泌素，最近衛生署又核准另一個新藥“使糖立釋”（Nateglinide, Starlix[®]）上市，本文特將使糖立釋的優點和注意事項提供糖尿病病友參考。

1. 使糖立釋和磺醯尿素類降血糖藥物最大不同處在於前者作用迅速，在餐後15分鐘內可顯著地引起胰島素分泌，因此主要療效是減少餐後血糖的升高。評估使糖立釋的療效，可使用餐後1~2小時的血漿葡萄糖濃度監測。

2. 使糖立釋刺激胰島素分泌量在3~4小時內回復至基準線，可減少餐後的胰島素過多，減少發生延遲性低血糖的機會；而且由使糖立釋誘導而分泌胰島素的胰島

B細胞對葡萄糖仍然敏感，當葡萄糖濃度下降時，使糖立釋刺激胰島素分泌的作用會減少，如此可提供額外的保護而預防低血糖症。

3. 和磺醯尿素類降血糖藥物類似，服用使糖立釋也會發生低血糖，因此使用前必須予以衛教，病患必須被告知低血糖時，對於駕駛或使用機器的能力有重大影響。

4. 使糖立釋的安全性和藥效特性在老年人和一般病患間無差異；年齡和性別並不影響使糖立釋的藥物動力學特性，因此老年病患的劑量並不需特別調整。

5. 肝臟功能障礙病患的劑量：輕度或中度肝病的病患不需調整劑量。使糖立釋對於輕度或中度肝功能不全的非糖尿病對象與健康的對象相比，其全身可利用性和半衰期並無顯著程度不同。使糖立釋並未對嚴重肝病的病患做研究，故使用上需特別注意。

6. 腎臟功能障礙：腎功能不全的病患不需調整劑量。使糖立釋對於中度至嚴重腎功能不全（肌酸酐清除率15-50毫升/分鐘/1.73平方公尺）及需要透析的糖尿病患與健康的對象相比，其全身可利用性和半衰期並無臨床上顯著程度的不同。

7. 電生理學的研究証實使糖立釋對胰島B細胞的選擇性，大於對心血管系統K⁺ATP通道的選擇性300倍。因此對於心血管可能產生的副作用極小。

8. 雖然使糖立釋主要被細胞素P450的酵素CYP2C9

(70%) 代謝，較少部份被CYP3A4 (30%) 代謝，但與 Warfarin，Diclofenac，Troglitazone，Digoxin，Metformin，和Glibenclamide 均無臨床上有意義的藥物動力學交互作用。

9. 某些藥物，包括非類固醇抗發炎藥物、水楊酸鹽、單胺氧化抑制物及非選擇性乙型交感神經的阻抑物質，可能會促進口服抗糖尿病藥物降低血糖的作用。而某些藥物包括利尿劑、腎上腺皮質素、甲狀腺激素及類交感神經藥，可能會減少口服抗糖尿病藥物降低血糖的作用。當接受使糖立釋治療的病患服用或停用這些藥物時，應嚴密觀察其血糖控制有無變化。

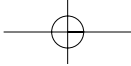
10. 體外研究顯示使糖立釋廣泛地和血清蛋白質結合 (97~99%) 主要血清白蛋白，其次是 α 1 酸性糖蛋白，因此在使用使糖立釋過量，發生昏迷時，應以靜脈注射葡萄糖治療，透析並非自血中移除過量使糖立釋的有效方法。

11. 有少數肝酵素上升的病例，但通常是輕微且短暫的，鮮少造成治療的中斷；也有少數皮膚疹或搔癢的過敏反應病例報告。

12. 使糖立釋必須使用於第二型糖尿病患者，不得治療第一型糖尿病患者或酮酸血症。

13. 對於兒童、孕婦及哺乳期間，使糖立釋安全性或藥效並未做評估，因此不建議使用於此等病患。

14. 依據傳統的藥理學安全性、重複劑量的毒性、



基因毒性、致癌可能性及對生殖的毒性的研究，臨床前的資料並未顯示對人類有特別的危險。

