

SGLT2抑制劑Empagliflozin之介紹及心血管風險的影響

江文心 吳奕璋

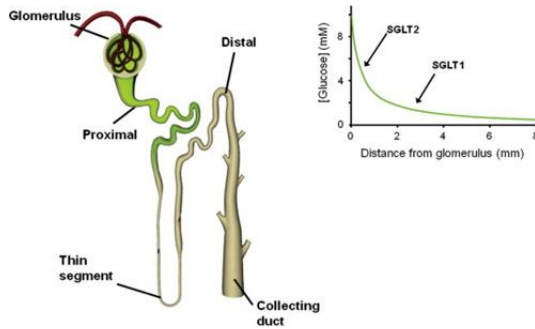
一、前言

國際糖尿病聯盟(International Diabetes Federation, IDF)統計資料指出，在20-79歲這個年齡層中，2015年全世界有4.15億人罹患糖尿病(盛行率8.8%)，並造成5百萬人死亡，醫療保健支出至少6,730億美元，占成人總醫療保健支出的12%；且根據IDF的預估，到2040年罹患糖尿病人口將增加至6.16億人(盛行率10.4%)，醫療保健支出將攀升到至少8,020億美元。之所以會造成這麼多的死亡與醫療費支出，與糖尿病的併發症或共病有關，其中，心血管疾病為大多數糖尿病病人存在的共病，並可能造成糖尿病病人的平均壽命縮短5到10年。雖然，我們知道血糖控制可以改善小血管相關併發症(如：視網膜病變或腎病變)，但目前卻仍缺乏證據指出嚴格的血糖控制對於降低心肌梗塞或中風等大血管疾病有相同效益，除了UKPDS(UK Prospective Diabetes Study)⁽¹⁾顯示嚴格血糖控制可降低15%心肌梗塞的發生率外，ACCORD(Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)⁽²⁾、ADVANCE(Action in Diabetes and Vascular disease)⁽³⁾等研究，都指出嚴格的血糖控制相較於標準血糖控制，並無法改善心血管疾病相關結果，ADVANCE中甚至顯示出嚴格控制血糖會造成無法解釋的死亡率增加。

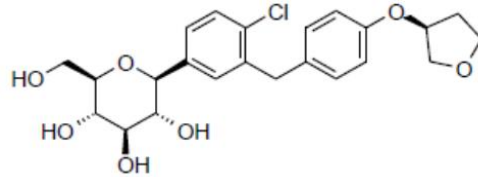
然而，sodium-glucoseco-transporter type 2 (SGLT-2) 抑制劑中，empagliflozin所進行的心血管事件風險相關研究卻顯示出正面效益。因此，本文將就empagliflozin做進一步的介紹。

二、作用機轉及特性

在正常的狀況下，成人的腎臟每天可過濾180g葡萄糖到腎小管，而SGLT2主要位於近端腎小管前2mm處，為一種低親和性高效能的葡萄糖運輸蛋白，可媒介近90%被過濾掉的葡萄糖再吸收(另有高親和性低效能的SGLT1位於近端腎小管較後端處，負責其餘葡萄糖的再吸收)⁽⁴⁾(圖一)；SGLT2 抑制劑則可抑制葡萄糖的再吸收並降低腎糖閾值[renal threshold for glucose (RTG)，指尿中開始出現葡萄糖時最低血糖濃度]，促使葡萄糖自尿液排除，進而達到降血糖的目的，此外，SGLT1也分布在小腸上皮細胞的刷狀緣，在葡萄糖吸收上扮演重要角色。目前市面上的SGLT2抑制劑對SGLT2及SGLT1的選擇性有程度上的差別，其中empagliflozin對SGLT2的選擇性最高(>2500:1)，其次是dapagliflozin (>1200:1)及canagliflozin (>250:1)⁽⁵⁾，但對SGLT2的選擇性高低在臨床上的重要性並未被確立，因為，相對而言對SGLT-1選擇性高，反而可抑制小腸葡萄糖的吸收，也能達到降低餐後血糖的作用⁽⁶⁾。



圖一、葡萄糖在近端腎小管的再吸收



圖二、Empagliflozin的化學結構

三、藥物動力學及藥效學^[7]

Empagliflozin在口服給藥後1.5小時會達到最高血漿濃度，因不受高脂食物影響可隨餐或空腹服用，另依據群體藥物動力學分析估計，該藥物的穩定狀態擬分布體積 (apparent steady-state volume of distribution, Vd) 為73.8 L，血漿蛋白結合率高達 86.2%。Empagliflozin 主要經由 UGT2B7、UGT1A3、UGT1A8及UGT1A9 等 uridine 5'-diphospho-glucuronosyl-transferase的葡萄糖醛酸化作用代謝，其主要代謝物於血漿中無法測得，含量最多的代謝物為三種葡萄糖醛酸(glucuronide)共軛物，排泄途徑主要為糞便(41.2%，主要為未發生變化的原形藥)與尿液(54.4%，約半數為未發生變化的原形藥)，終端排除半

衰期為12.4hrs，口服清除率則為10.6L/hr，每日用藥一次後，穩定狀態平均血漿曲線下面積AUC的蓄積率達22%。

Empagliflozin抑制葡萄糖的再吸收並降低腎糖閾值 (renal threshold for glucose (RTG)) 的能力與劑量有關，服用一劑後尿糖排泄量會立刻增加，效果可維持至4週，但每日口服25 mg平均排糖量約為78g/日；每日口服10mg，則平均排糖量約為64g/日。在尿量變化部分，在一項為期5日的試驗中，以empagliflozin 25 mg 每日一次進行治療時，平均24小時尿量相較於基準點所增加的容積於第1天時為341 mL，而第5天時則為135 mL。

四、藥物交互作用^[7]

Empagliflozin 主要經由 UGT2B7、UGT1A3、UGT1A8及UGT1A9 等 uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase的葡萄糖醛酸化作用代謝，不會抑制、去活化或誘發CYP450同功酶，也不會抑制UGT1A1，且本藥雖為P-glycoprotein (P-gp)及乳癌

抗性蛋白(BCRP)的受質，體外藥物交互研究卻顯示不太可能與P-gp受質類藥物產生交互作用；此外，Empagliflozin為人體吸收轉運蛋白 (uptake transporter) OAT3、OATP1B1以及OATP1B3之受質 (不含OAT1與OCT2)，但臨床相關血

漿濃度之empagliflozin不會抑制任何上述人體吸收轉運蛋白，因此，併用的藥物如果是上述吸收轉運蛋白之受質，則不預期empagliflozin會對這類藥物造成任何影響。唯一值得注意的是，在腎功能正常的受試者中，以empagliflozin併用probenecid會使尿中的empagliflozin排泄量下降30%，但不會對24小時的尿糖排泄量造成任何影響。對於腎功能不全患者而言，此觀察結果的相關性仍不明。

五、特殊族群的劑量調整⁽⁷⁾

腎功能不全:

Empagliflozin建議於每天早上併餐或空腹服用，成人初始建議劑量為每天10 mg，並可增加至每天25 mg以達到目標血糖，使用empagliflozin前建議評估腎功能，並於之後定期評估，當eGFR \geq 45 mL/minute/1.73 m²無須調整劑量；當病人為嚴重腎功能受損(eGFR<45 mL/min)或在使用期間持續低於此範圍，則不建議使用empagliflozin。

肝功能不全:無須調整劑量。

低血壓:因為empagliflozin可能引發血管內容量減少，尤其在腎功能不全、老年人、收縮壓較低或在使用利尿劑的病人，建議使用本藥前先評估是否有低容量血壓的狀況，並做適當矯正及持續監測。

小兒(<18歲):缺乏此族群安全性及有效性相關研究，不建議使用。

老年人:不建議以年齡作劑量調整之依據。

孕婦:懷孕分級C；但建議以胰島素為懷孕

期間降血糖藥物首選。

哺乳婦女: empagliflozin會分泌到大鼠乳汁內，且濃度可達母體血漿濃度的5倍，由於人類腎臟是在母體內及出生後頭兩年內逐漸成熟，為避免影響嬰兒腎臟發育，建議避免哺乳或停藥。

禁忌:對empagliflozin或任何賦形劑過敏、嚴重腎功能損傷(eGFR<30 mL/minute/1.73 m²)、末期腎臟疾病(end-stage renal disease, ESRD)或透析病人禁止使用。

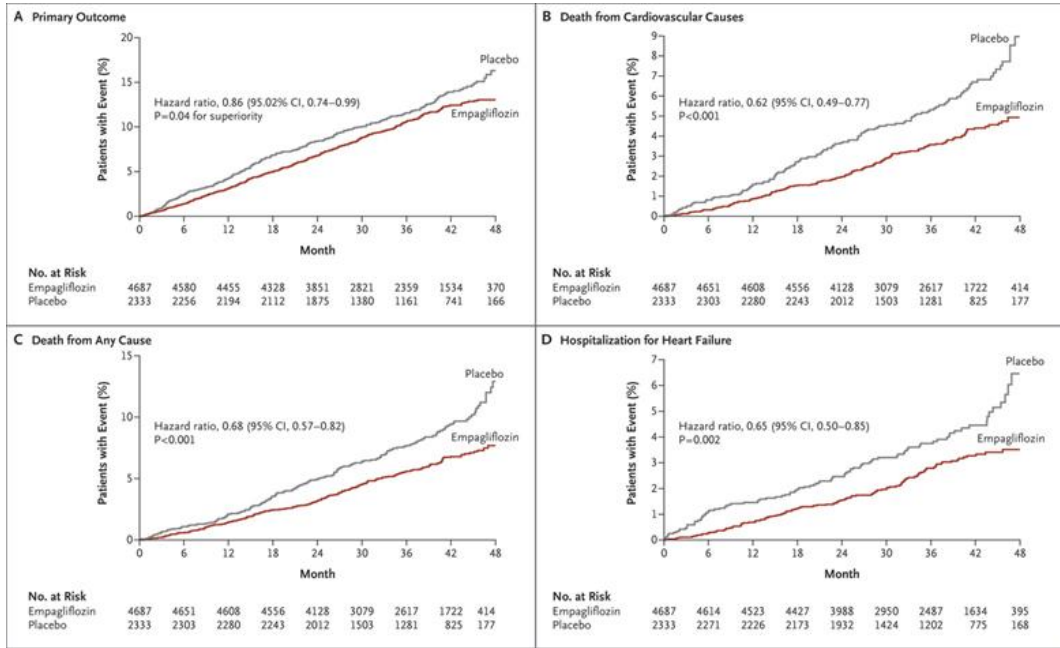
六、副作用⁽⁷⁾

Empagliflozin可能的副作用包括:低血糖(併用胰島素為28%，嚴重低血糖 \leq 1%；併用metformin及sulfonyleurea為12%~16%；單獨併用metformin則僅1%~2%)、泌尿道感染(9%；女性18%；男性4%)、尿量增加(包括:多尿、頻尿、夜尿3%)、增加低密度脂蛋白膽固醇(5%~7%)、血脂異常(4%)、口渴(包括劇渴2%)、噁心(2%)、增加血比容(3%~4%)、生殖泌尿道黴菌感染(4%；女性5%~6% [包括細菌性陰道炎、子宮頸炎、外陰炎、外陰道念珠菌感染、外陰陰道炎；男性2%~3% [包括龜頭炎、龜頭包皮、生殖泌尿道黴菌感染、陰莖感染、陰囊膿腫])，另外發生率<1%的則有eGFR減少、低血壓、低血容、血中肌酸酐升高、酮酸血症(FDA於2015/12/4發布安全警訊)、腎盂腎炎(FDA於2015/12/4發布安全警訊)、尿膿毒症(FDA於2015/12/4發布安全警訊)

七、臨床研究

由Udell J.A.等人作的統合分析^[8]，匯集了14個大型隨機分派研究，顯示血糖控制可以降低14%心衰竭風險、降低5%主要心血管不良事件及下降8%心肌梗塞，但對於心血管或所有原因造成的死亡率或中風的發生率則沒有影響。至於在個別降血糖藥物部分，有小型研究指出降血糖藥對心血管疾病有益處主要與metformin的使用有關；sulfonylurea對心血管非但無益還可能有傷害；此外，雖普遍認為胰島素可能對心血管造成傷害，但研究ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention)卻指出其影響是中立的。至於thiazolidinediones (TZDs)中，pioglitazone顯示對心血管有益，但統合分析^[9]卻顯示rosiglitazone卻可能增加心肌梗塞風險，也因此FDA(US Food and Drug Administration)要求之後所有糖尿病新藥都需要進行以心血管事件為主要試驗終點的研究，直到目前已完成研究的藥物中，dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) 抑制劑與glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 致效劑雖符合安全性要求，但對心血管事件風險無顯著影響；然而，sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT-2) 抑制劑中，empagliflozin所進行的心血管事件風險相關研究卻顯示出正面效益，一隨機分派的研究EMPA-REG OUTCOME^[10]共收納

7,028位確診有心血管疾病的第二型糖尿病(平均A1C約8%)，隨機分派至每天服用empagliflozin 10mg、25 mg或安慰劑三組，三組病人中多數都有服用metformin、降血壓藥物與降血脂藥物以控制血糖、血壓與血脂。追蹤3.1年後，在主要試驗終點(心血管疾病引起的死亡、非致死性心肌梗塞、非致死性中風)部分，顯示empagliflozin相較於安慰劑有較低主要試驗終點發生率(10.5% vs. 12.1%，HR 0.86；95% CI, 0.74-0.99, P=0.04)，雖然，在非致死性心肌梗塞(4.5% vs. 5.2%)與非致死性中風發生率(3.2% vs. 2.6%)在empagliflozin與安慰劑兩組間並無顯著的差異，但empagliflozin相較於安慰劑可以顯著降低心血管疾病相關死亡風險(3.7% vs. 5.9%，相對風險降低 38%。HR, 0.62; 95% CI, 0.49-0.77; P<0.001)及降低所有原因造成的死亡率(5.7% vs. 8.3%，相對風險降低32%，HR, 0.68; 95% CI, 0.57-0.82, P<0.001)，並可以降低已使用metformin治療病人因心衰竭住院的風險(2.7% vs. 4.1%，相對風險降低 35%，HR, 0.65; 95% CI, 0.50-0.85; P=0.002)(圖三)，此外，相較於安慰劑，使用empagliflozin也能降低A1C(平均值7.8% vs. 8.2%)及下降體重達統計上顯著差異(下降2-3kg)。



圖三、EMPA-REG OUTCOME⁽¹⁰⁾ 研究結果

八、療效比較

在臨床研究的綜合分析指出，SGLT2 抑制劑相較於安慰劑只能降低A1C約0.5-0.7%，與其他降血糖藥(包括metformin、sulfonylurea、DPP-4抑制劑、胰島素)相比的平均差為-0.06，屬於降血糖效果較弱的藥物(與DPP-4抑制劑相近)⁽¹¹⁾。

九、結論

Metformin因效益、耐受性佳、單獨使用不會造成低血糖且費用便宜，是降血糖藥物的第一線選擇，另外，因metformin能降低心血管事件發生率，更使它成為有心血管疾病的糖尿病病人用藥首選，但第二線降血糖藥物該如何選擇一般都會考量的有:高血糖的嚴重程度、低血糖的風險、

是否肥胖、腎功能及花費(或健保給付與否)。直到目前已完成心血管事件為主要終點的研究中，dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) 抑制劑與glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 致效劑雖符合安全性要求，但對心血管事件風險無顯著影響；然而，sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT-2) 抑制劑中，empagliflozin所進行的心血管事件風險相關研究卻顯示出正面效益，或許在選擇降血糖藥物時，除了考量上述各點外，該降血糖藥物是否對心血管造成不良影響也應該納入考量，才能避免陷入降糖是否對病人反而有害的迷思(因為降糖有益並不代表所有可以降糖的藥物都對病人有正面效益)。

十、參考文獻

1. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: pp. 703-713.
2. Gerstein H.C., Miller M.E., et al: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: pp. 2545-2559.
3. Group A.C., Patel A., MacMahon S., et al: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: pp. 2560-2572.
4. Neumiller J.J., White J.R., and Campbell R.K.: Sodium-glucose co-transport inhibitors: progress and therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2010; 70: pp. 377-385.
5. Grempler R., Thomas L., Eckhardt M., et al: Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. *Diabetes ObesMetab* 2012; 14: pp. 83-90.
6. Polidori D., Sha S., Mudaliar S., et al: Canagliflozin lowers postprandial glucose and insulin by delaying intestinal glucose absorption in addition to increasing urinary glucose excretion: results of a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2013; 36: pp. 2154-2161.
7. Jardiance (empagliflozin) [product monograph]. Burlington, Ontario, Canada: BoehringerIngelheim (Canada) Ltd; July 2015.
8. Udell J.A., Cavender M.A., Bhatt D.L., et al: Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: pp. 356-366.
9. Steven E. Nissen, M.D., and Kathy Wolski, et al: Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med* 2007; 356:2457-2471.8.Polidori D., Sha S., Mudaliar S., et al: Canagliflozin lowers postprandial glucose and insulin by delaying intestinal glucose absorption in addition to increasing urinary glucose excretion: results of a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2013; 36: pp. 2154-2161.
10. Bernard Zinman, M.D., ChristophWanner, M.D., John M. Lachin, et al: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-2128.
11. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis.*Ann Intern Med.* 2013;159(4):262.
12. Empagliflozin (Lexi-Drugs Multinational)