

臺北醫學大學附設醫院藥劑部



北醫藥訊

發行人：邱仲峯

總編輯：陳必立

執行編輯：石丹萍

電話：27372181-8136

地址：台北市吳興街 252 號

中華民國一百一十年一月一日 出刊

第 91 期

本期內容： 預防偏頭痛新藥-EMGALITY INJ.(Galcanzumab)恩疼停注射劑 /

簡修瑜 藥師

 巴金森氏病(PD)的介紹與治療/ 劉哲維 藥師

 淺談 SGLT-2 inhibitors 用於 CKD 患者之療效/ 巫靚嫻 藥師



預防偏頭痛新藥-EMGALITY INJ.(Galcanzumab)恩疼停注射劑

簡修瑜 藥師

前言

偏頭痛 (migraine) 為一種原發性疾病，首次發作常發生於青春期中，影響最多的年齡族群為 35 至 45 歲。女性因為賀爾蒙的影響，發生偏頭痛的機率是男性的兩倍。依據世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 在 2016 年的資料顯示，18 至 65 歲成人有二分之一至四分之三在前一年有過頭痛的經驗，其中 30% 以上被診斷為偏頭痛。偏頭痛雖然不至於威脅生命，但卻是 2016 年世界排名第二高可能導致失能的疾病。偏頭痛的病理生理學尚未明確，目前主要的偏頭痛致病機轉學說之一為三叉神經元受到刺激進而釋放血管活性神經肽，包括發炎物質 P (substance P)、抑鈣素基因相關肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP)、神經激肽 A (neurokinin A)。本藥品是單株抗體，會與 CGRP 結合阻斷其與受體結合，進而改善偏頭痛。

簡介

1. 藥品基本資料：Emgality injection 120mg/ml 恩疼停注射劑 (Galcanezumab)
2. TFDA 適應症：適用於預防成人偏頭痛。
3. FDA 適應症：成人叢發性頭痛(episodic cluster headache in adults)。
4. 作用機轉：Galcanezumab 為人源化單株抗體，會與降鈣素基因相關胜肽(CGRP)配體結合，並阻斷其與受體之結合。
5. 藥品動力學: Time to peak：5 Days(注射部位對 galcanezumab 的吸收無顯著影響)；平均排除半衰期：27 Days；分布體積：7.3 L。
6. 臨床療效: EVOLVE-1 與 EVOLVE-2 臨床試驗收納有陣發性偏頭痛的成人，其試驗結果看到在 6 個月的試驗期間無論是使用 120mg 或 240mg 的組別，有近 4 成的病人在使用藥品後至少有 1 個月未發生偏頭痛（使用的第 1-3 個月約有 23%，第 4-6 個月約有 33%；圖 1）；連續使用 3 個月後近 4 成的病人獲得 75% 以上的改善（圖 2），進一步分析原本偏頭痛發生頻率高(8-14 天/月)與低(4-7 天/月)的組別，其偏頭痛改善的比例結果相似；試驗期間至少有 1-3 個月未再發生偏頭痛的病人中，其未發生偏頭痛的天數與一開始相比增加了 6-11 倍（圖 3），由此可見與安慰劑組相比 galcanezumab 確實可有效改善偏頭痛的發生。

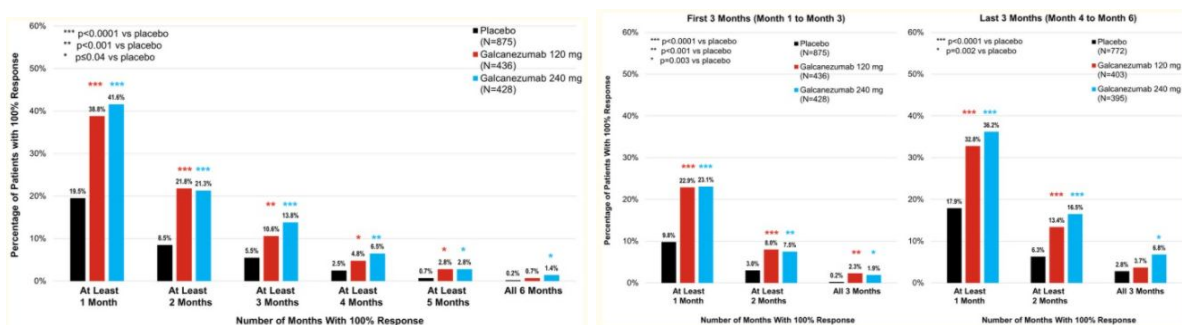


圖 1. (左)Patients with 100% response by number of months with 100% response. (右)Patients with 100% response in first and last 3 months by number of months with 100% response. N = sample size of the treatment group.

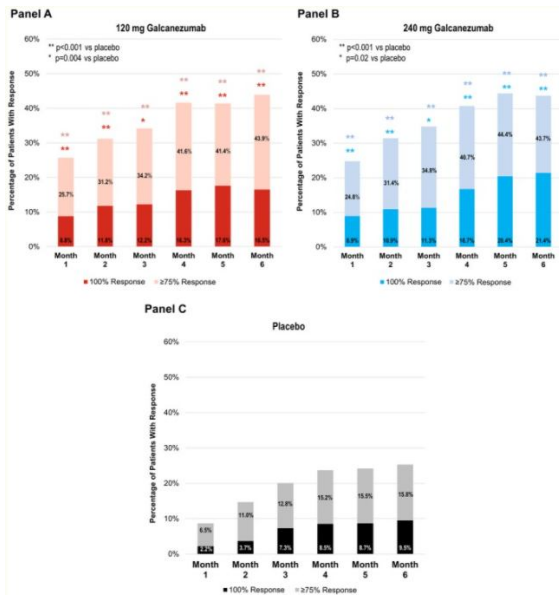


圖 2. Galcanezumab-treated patients with 100 and ≥75% response by month.

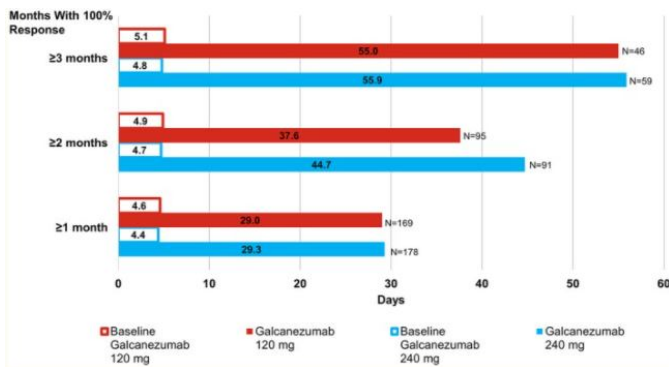
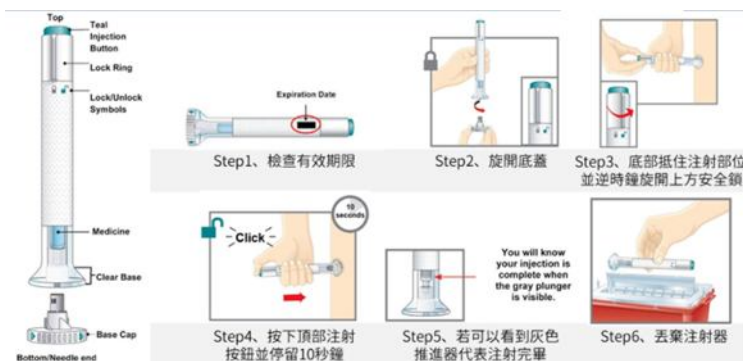


圖 3. Average length (in days) of migraine headache-free periods in patients with 100% response (across Months 1- 6).

7. 注意事項：

(1) 注射部位 - 腹部、大腿、上臂後側或臀部皮下，給藥前先讓 EMGALITY 在室溫下靜置 30 分鐘並目視藥液是否有顆粒物質或變色。



(2) 儲存方式 - 置於原外盒中冷藏存放於 2-8°C，不可冷凍與搖晃並避免光線照射。在原外盒中若儲存於冰箱外、溫度小於 30°C 以下最多可存放 7 天。若已儲存在冰箱外，請勿再放回冰箱中。

8. 副作用或不良反應(adverse effects)：注射部位反應(18%)，包含多個相關的不良事件名詞，例如注射部位疼痛、注射部位反應、注射部位紅斑和注射部位搔癢。在 Emgality 臨床試驗中曾通報過敏反應(例如皮疹、蕁麻疹和呼吸困難)。若發生重大或嚴重過敏反應，應立即停用 Emgality 並採取適當治療。過敏反應可能於投藥後數天才發生並且可能維持一段時間。

9. 劑量：皮下注射首次注射 240 mg；維持劑量 120 mg/月，肝腎功能不全無需做劑量調整。

10. 與作用類似藥品比較：

藥品名稱	Emgality 恩疼停	Botox 保妥適
主成分/含量	Galcanzumab 120 mg/mL	botulinum toxin type A ; 100 U/vial
劑型/包裝	注射液劑；玻璃預充填式針筒，置於自動注射筆中	乾粉注射劑；小瓶裝
主管機關許可適應症 (僅列載與慢性偏頭痛之預防性治療相關內容)	適用於預防成人偏頭痛	適用於慢性偏頭痛 (至少有 3 個月時間，每個月 ≥ 15 天，每次持續 4 小時以上，且其中至少有一半的頭痛是偏頭痛) 成人病患的頭痛預防性治療。[重要限制：BOTOX 對陣發性頭痛(每月頭痛天數 ≤ 14 天)之安全性及有效性尚無證據證明。]
健保給付條件	無	(1)需經事前審查核准後使用。(2)限神經內科或神經外科專科醫師診斷及注射。(3)需符合慢性偏頭痛診斷：至少有 3 個月時間，每個

		<p>月\geq15 天，每次持續 4 小時以上，且 其中符合偏頭痛診斷的發作 每個月\geq8 天。(重要限制：Botox 對每個月頭痛天數\leq14 天的陣發性偏頭痛之安全性及有效性，尚無證據證實其療效)。(4)患者需經 3 種（含）以上偏頭痛預防用藥物（依據台灣頭痛 學會發表之慢性偏頭痛預防性藥物治療準則之建議用藥，至少包括 topiramate）治療無顯著療效，或無法忍受其副作用(5)每次注射最高劑量 Botox 155 單位，且每年最多 4 個療程。(6)首次申請給付 2 個療程，2 個療程治療之後，評估每月頭痛天數，需比治療前降低 50%以上，方可持續給付。(7)接續得申請一年療程，分為 4 次注射治療。療程完畢後半年內不得再次申請。(8)若病況再度符合慢性偏頭痛診斷，得再次申請一年使用量時，需於病歷記錄治療後相關臨床資料，包括頭痛天數。(9)神經內科、神經外科專科醫師需經台灣神經學學會訓練課程認證慢性偏頭痛診斷與 Botox PREEMPT 155U 標準注射法。</p>
健保給付價	<p>無健保給付； 本院自費價 12545 元/支</p>	63 元/U
仿單建議劑量與用法	<p>建議劑量為一次注射 240 mg (連續兩次皮下注射，每次 120 mg)做為負</p>	<p>建議的稀釋比例為 200 單位/4mL 或 100 單位/2mL，最終濃度為每 0.1mL 5 單位。治療慢性偏頭痛的建議劑量為肌肉注射 155 單位，使用無菌 30 號 0.5 英吋針頭於每部位注射 0.1 mL (5 單位)。注射部位分為 7 處特定頭部</p>

	荷劑量(loading dose)，之後每月皮下注射 120 mg 的劑量。	頸部肌區。頸部肌肉特別厚的病人，則可能必須使用 1 英吋的針頭注射其頸部位置。除了眉間肌只需要注射於 1 個部位(中間線)外，所有注射於臉部和頸部肌肉部位的劑量都必須一致、兩側劑量各一半。建議每 12 週再接受一次治療。
療程	每月皮下注射一次	每 12 週接受一次治療

結論與建議

此藥品可有效減少偏頭痛發生的次數且副作用輕微，與院內其他用於治療偏頭痛的口服藥品機轉不相同，且只需一個月施打一次，對於有偏頭痛困擾的病人提供了有效、安全又方便的選擇，只是此藥品目前尚未納入健保給付，對病人而言經濟負擔會較大。

參考資料

1. 恩疼停注射劑 (Emgality Injection) 醫療科技評估報告。
2. 100% Response Rate to Galcanezumab in Patients With Episodic Migraine: A Post Hoc Analysis of the Results From Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled EVOLVE-1 and EVOLVE-2 Studies. *Headache*. 2018 Oct; 58(9): 1347 – 1357.
3. Phase 3 Studies (EVOLVE-1 & EVOLVE-2) of Galcanezumab in Episodic Migraine: Subgroup Analyses of Efficacy by Low-Versus High-Frequency of Migraine Headaches (S17.003). *Neurology*. 2019 April; 92 (15 Supplement).
4. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準。
5. 藥品仿單。



前言

巴金森氏病(Parkinson's Disease)，是一個國際上常見的神經退化性疾病，台灣也不例外，約占 65 歲以上老年人口的 1-2%，也因為疾病常在年紀較大時開始發展，所以隨著老年人口越來越多，發生率有逐年增加的趨勢。

簡介

多巴胺是人體重要的賀爾蒙與神經傳導物質，在頭腦與身體裡扮演許多重要角色。巴金森氏症會以中腦基底核裡的黑質多巴胺神經細胞元的破壞與死亡來做識別，這些造成多巴胺釋放的神經細胞元的退化會影響基底核裡神經傳導元的平衡，進而衍生一些運動控制的問題。巴金森氏症主要的症狀為運動症狀，不自主地顫動、四肢與軀幹僵硬、動作遲緩、不平衡與不協調，其他非運動症狀包含鬱症、咀嚼吞嚥和講話困難、排尿排便問題與睡眠擾亂、失去味覺等。路易氏體也是巴金森氏症的一個病理標誌，在巴金森氏症，這種異常的沉積會在黑質裡出現。詳細造成巴金森氏症的原因與機轉還是不確定的。

診斷

巴金森氏症的早期發展症狀可能比較不明顯，有時會被誤會成一般老化症狀而被忽略，通常會配合一些病史與家庭病史來做初步的判斷，然後看藥物治療的有效性來做診斷的確認。

危險因子

巴金森氏症在小於五十歲的人是非常少見的，隨著年紀增長發生率越高，介於 85 到 89 歲罹患率最高，它在男性比較常見(1.4:1.0 的男女比)。絕大多數巴金森氏症都是

特發性的，但還是有一些已知的基因與環境因素，例如殺蟲劑、農藥、重金屬的暴露與巴金森氏症的風險增加是在一些流行病學研究裡可能有相關的。

藥物治療

巴金森氏症的運動症狀主要是以多巴胺為基礎的藥物來做治療緩解，初始治療可以選用 levodopa 製劑、dopamine agonist、MAO-B inhibitor。在症狀主要是顫抖的年輕的族群，anticholinergic 有好的效果，但是要注意可能會帶來的副作用，較嚴重是認知上的混亂。

Levodopa雖然是最有效的藥品，但是長期使用會有較高機率出現運動併發症(motor fluctuation) wearing off 和 dyskinesia症狀，為了延緩這個症狀，以前在巴金森氏症病人都會建議放在比較後期。但是最近有研究探討以 levodopa 開始治療相較於 dopamine agonist 和 MAO-B inhibitor 相比有他長期的好處，motor fluctuation 比起來沒有顯著的差異，但是dyskinesia比較有顯著的機率發展，所以這是需要探討的。所以較年輕的病人可能會選擇dopamine agonist，副作用可能比較多，其中可能的副作用衝動控制疾患 (Impulse Control Disorder)，可能會引響生活作息。而動作症狀不嚴重可以考慮使用 MAO-B inhibitor作為治療藥物。

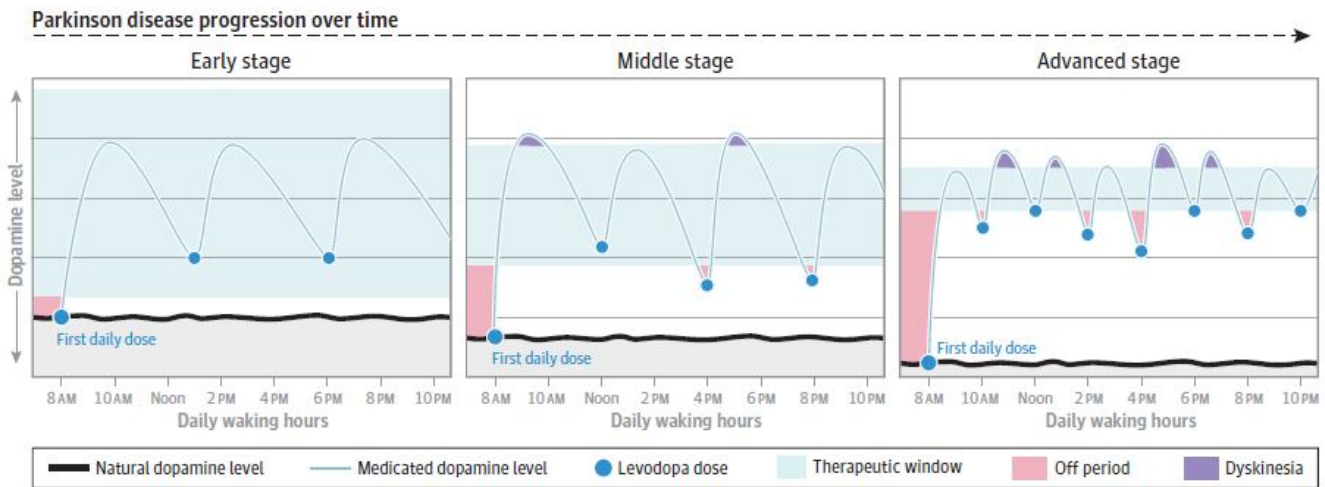
表一 臺北醫學大學附設醫院 院內治療巴金森氏症的藥品

	分類	商品名/學名	常用起始劑量	單位劑量	可能副作用
Levodopa 製劑	Levodopa/ Benserazide	Madopar	100/25 mg TID	200/50 mg	噁心
	Levodopa/ Benserazide	Madopar HBS	100/25 mg TID	100/25 mg	噁心
	Levodopa/ Carbidopa	Sinemet	100/25 mg TID	100/25 mg	噁心

MAO-B inhibitor	Rasagiline	Rakinson	1 mg QD	1 mg	姿勢性低下低血壓、噁心
Dopamine Agonist	Pramipexole	Mirapex	0.125 mg TID	1 mg	姿勢性低下低血壓、頭暈、噁心、嗜睡
		Mirapex PR	PR 0.375 mg QD	0.375 mg/ 1.5 mg	
	Ropinirole	Requip	0.25 mg TID	0.25 mg/ 1 mg	姿勢性低下低血壓、頭暈、噁心、嗜睡
		Requip PD	PR 2 mg QD	2 mg	
	Rotigotine	Neupro	2 mg/ 24h	6 mg/ 24 h	注射部位不良反應、頭暈、姿勢性低下低血壓
Apomorphine	Apo-go pen	照需求	10 mg/ ml	注射部位不良反應、頭暈、姿勢性低下低血壓	
COM inhibitor	Entacapone	Comtan	200 mg with levodopa 製劑	200 mg	噁心
Anticholinergic	Benzhexol	BHL	1 mg QD titrated to 2 mg TID	2 mg	頭暈、焦慮
	Biperiden	Biperin	2 mg TID	2 mg	
Other	Amantadine	Amantadine	100 mg QD	100 mg	姿勢性低血壓、幻覺、水腫、腸胃症狀

隨著病情的進展，巴金森氏症會需要更頻繁與更高劑量的 levodopa 給藥，而也會遇到一些運動併發症(motor fluctuation) wearing off 和 dyskinesia 症狀，這時可以用輔助 Levodopa 的藥物減少單一藥物高劑量帶來的副作用，dopamine agonist 或 MAO-B inhibitor 都是常見有效的輔助藥物。COMT inhibitor 還有 MAO-B inhibitor 會阻止降解多巴胺的酵素，使 levodopa 能更好的被利用。對有 off 時間比較嚴重的病人，有自己皮下注射的 apomorphine，可以達到比較快速的療效，而 Amantadine 可以被加進治療用來減少療異動症的發生。

圖一 巴金森氏症隨時間的進展與運動併發症



(Armstrong et al., fig. 3, p. 553)

治療巴金森氏症的非運動症狀，通常是作用在除了多巴胺以外的神經元，在巴金森氏症的鬱症，Selective serotonin reuptake inhibitors、selective serotonin norepinephrine reuptake inhibitor 和 tricyclic antidepressant 都有可能有效，有些人的鬱症會對 pramipexole，一個 dopamine agonist，有效。

巴金森氏症的思覺失調治療可以從慢慢降低一些有機會造成的藥物開始，例如 anticholinergics、amantadine、dopamine agonists、MAO-B inhibitors，有時候反而影響本來控制好的巴金森氏症症狀。如果藥治療可以考慮三種藥品，clozapine、quetiapine 和 primavanserine，台灣還沒有上市的藥品。如果使用 clozapine 需要監測白血球。對巴金森氏症的姿勢性低下低血壓，midodrine、fludrocortisone 是可以使用的選擇。而巴金森氏症的睡眠擾亂可以考慮使用 benzodiazepines，但是要考量藥物對認知的惡化。

非藥物治療

在不同的症狀下，透過運動和物理、職能以及語言治療，也對巴金森氏症的病人的運動症狀與非運動症狀是有幫助的，能幫助保持甚至改善巴金森氏症的退化。

深腦刺激術 (Deep Brain Stimulation)是個調整了藥物後，運動併發症 wearing off 和 dyskinesia 症狀還是很嚴重或是使用藥物後顫抖沒有改善時使用，能改善運動併發症與運動症狀。

結論

巴金森氏症是一個有許多症狀的退化性疾病，治療包括了藥物治療(通常是 Levodopa 製劑單獨或與其他藥物使用)與非藥物治療(運動和物理、職能以及語言治療)，而隨著病情的進展，常需要調整藥物來達到較好的效果與減少的 wearing off 與 dyskinesia 的時間，而到了嚴重時可能會用到 Deep Brain Stimulation、apomorphine、levodopa enteral suspension 或 inhaled levodopa。

參考文獻

1. Armstrong, Melissa J, et al. “Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease.” *Jama*, vol. 323, no. 6, 2020
2. GBD 2016 Parkinson’ s Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson’ s disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018
3. Kouli A, Torsney KM, Kuan WL. Parkinson’ s Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In: Stoker TB, Greenland JC, eds. *Parkinson’ s Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects [Internet]*. Brisbane, Australia: Codon Publications; 2018.
4. Espay AJ, Lang AE. Common myths in the use of levodopa in Parkinson disease: when

clinical trials misinform clinical practice. *JAMA Neurol.* 2017

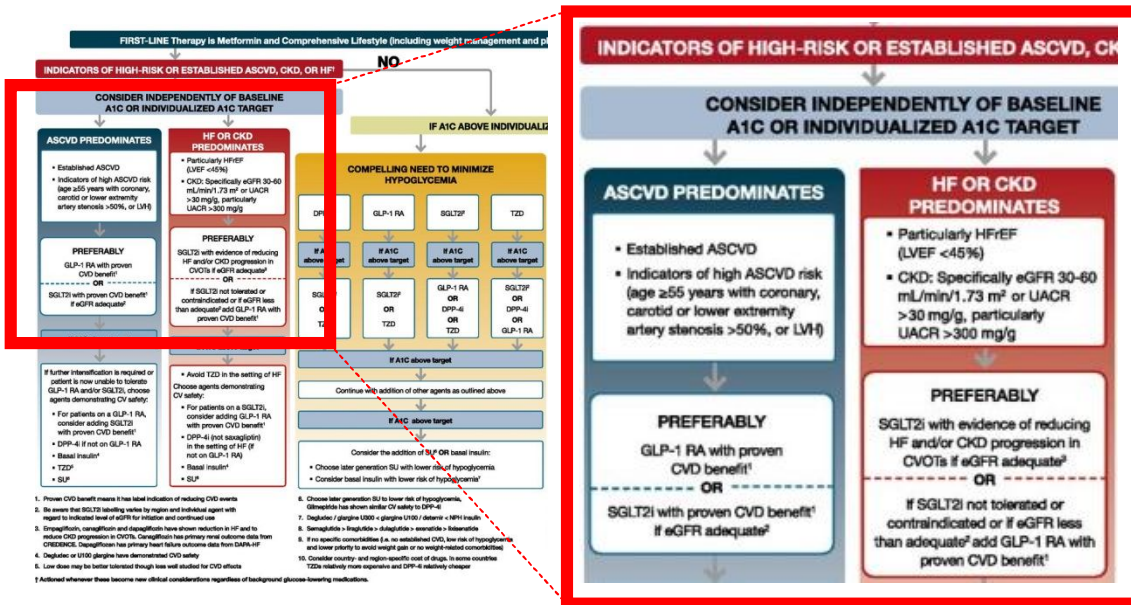
5. Gray R, Ives N, Rick C, et al; PD Med Collaborative Group. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson' s disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet.* 2014
6. Pessoa RR, Moro A, Munhoz RP, Teive HAG, Lees AJ. Apomorphine in the treatment of Parkinson' s disease: a review. *Arq Neuropsiquiatr.* 2018
7. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al; Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: update on treatments for the motor symptoms of Parkinson' s disease. *Mov Disord.* 2018
8. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA.* Published February 11, 2020.



前言

糖尿病是國人位居十大死因之一，每年近萬人因糖尿病死亡，根據國民健康署統計，全國約有 200 多萬名糖尿病的病友，且每年以 25,000 名的速度持續增加中。而糖尿病造成的腎病變是糖尿病重要併發症之一，在第一型及第二型糖尿病人身上皆會發生，也常導致病人的死亡。

美國糖尿病協會（American Diabetes Association；ADA）在 2020 年的治療指引上（圖一），將 SGLT-2 抑制劑放在糖尿病患合併腎病變或心衰竭患者的二線治療藥物，近期的研究更是指出，SGLT-2 抑制劑能有效減緩蛋白尿的產生、延緩腎衰竭的進程以降低糖尿病腎病患者的死亡率。

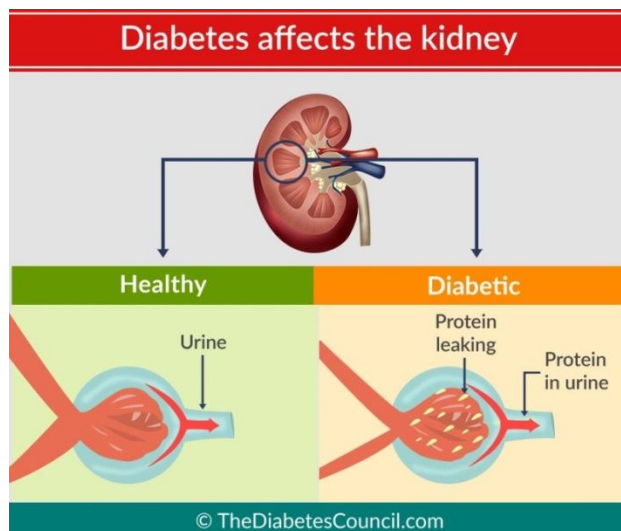


圖一、ADA 2020 年糖尿病藥物治療指引

糖尿病與腎病變

糖尿病腎病變主要發生在腎絲球。一般正常健康人的尿液裡不會有葡萄糖、蛋白質等存在，在疾病初期，高血糖會造成腎小管大量回收葡萄糖及鈉離子，間接促使入球小動脈擴張，增加過濾速率；同時，由於鈉離子在近端腎小管的大量吸收，使遠端腎小管的負回饋機制因為感受不到鈉離子而遭到抑制。

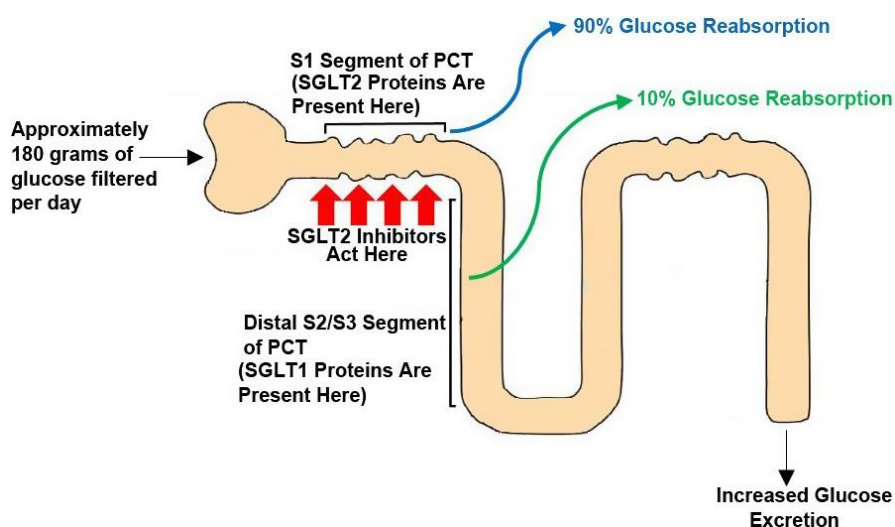
腎絲球長期處在過度過濾的情況下，致使腎絲球增生肥大，腎絲球基底膜產生病變使血中一些有用的蛋白質漏出至尿液中排出（圖二）。因此，早期的糖尿病腎病變患者會先出現蛋白尿的症狀。到了後期，因腎臟的過濾功能受損，無法清理尿素、肌酐酸等有害廢棄物，便會造成血中尿素氮、肌酐酸的上升，最後導致腎臟衰竭。



圖二、糖尿病腎病變及健康腎的功能示意圖

SGLT-2 抑制劑與糖尿病腎病變

SGLT-2 (Sodium-glucose co-transporters) 為一種密集分布在腎臟近端腎小管的轉運蛋白，也是腎小管再吸收葡萄糖的主要途徑。在腎小管再吸收葡萄糖的過程中，有90%的葡萄糖從 SGLT-2 回到血液裡。（圖三）



圖三、SGLT-2 運作機轉。Re-used from Madaan et al., 2016]with permission from Elsevier

SGLT-2 抑制劑透過限制已過濾的葡萄糖及鈉離子的再吸收，遠端腎小管也可以感

受鈉離子並回復負回饋機制的調控。因此，除了可以有效的降低血糖濃度並降低蛋白尿之外，也可以減緩或改善糖尿病腎臟病變的狀況。

相關文獻及大型研究

在 NEJM 2020 年 10 月刊登的期刊中，有一針對 Dapagliflozin 進行的大型臨床試驗。試驗參與者主要為除去第一型糖尿病、多囊腎、紅斑性狼瘡、及六個月內接受過免疫療法且 eGFR 介於 25-75 ml/min/1.73m² 的患者，在接受四週的 ACE inhibitor 或 ARB inhibitor 穩定給藥後，隨機分成兩組分別使用 Dapagliflozin 及 Placebo 治療。（詳見表 1 及表 2）

Table 2. Primary and Secondary Outcomes and Adverse Events of Special Interest.*

Outcome	Dapagliflozin		Placebo		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no./total no. (%)	events/100 patient-yr	no./total no. (%)	events/100 patient-yr		
Primary outcome						
Primary composite outcome	197/2152 (9.2)	4.6	312/2152 (14.5)	7.5	0.61 (0.51–0.72)	<0.001
Decline in estimated GFR of ≥50%	112/2152 (5.2)	2.6	201/2152 (9.3)	4.8	0.53 (0.42–0.67)	NA
End-stage kidney disease	109/2152 (5.1)	2.5	161/2152 (7.5)	3.8	0.64 (0.50–0.82)	NA
Estimated GFR of <15 ml/min/1.73 m ²	84/2152 (3.9)	1.9	120/2152 (5.6)	2.8	0.67 (0.51–0.88)	NA
Long-term dialysis†	68/2152 (3.2)	1.5	99/2152 (4.6)	2.2	0.66 (0.48–0.90)	NA
Kidney transplantation†	3/2152 (0.1)	0.1	8/2152 (0.4)	0.2	—	NA
Death from renal causes	2/2152 (<0.1)	0.0	6/2152 (0.3)	0.1	—	NA
Death from cardiovascular causes	65/2152 (3.0)	1.4	80/2152 (3.7)	1.7	0.81 (0.58–1.12)	NA
Secondary outcomes						
Composite of decline in estimated GFR of ≥50%, end-stage kidney disease, or death from renal causes	142/2152 (6.6)	3.3	243/2152 (11.3)	5.8	0.56 (0.45–0.68)	<0.001
Composite of death from cardiovascular causes or hospitalization for heart failure	100/2152 (4.6)	2.2	138/2152 (6.4)	3.0	0.71 (0.55–0.92)	0.009
Death from any cause	101/2152 (4.7)	2.2	146/2152 (6.8)	3.1	0.69 (0.53–0.88)	0.004
Safety outcomes‡						
Discontinuation of regimen due to adverse event	118/2149 (5.5)	—	123/2149 (5.7)	—	—	0.79
Any serious adverse event	633/2149 (29.5)	—	729/2149 (33.9)	—	—	0.002
Adverse events of interest						
Amputation§	35/2149 (1.6)	—	39/2149 (1.8)	—	—	0.73
Any definite or probable diabetic ketoacidosis	0/2149	—	2/2149 (<0.1)	—	—	0.50
Fracture¶	85/2149 (4.0)	—	69/2149 (3.2)	—	—	0.22
Renal-related adverse event¶¶	155/2149 (7.2)	—	188/2149 (8.7)	—	—	0.07
Major hypoglycemia	14/2149 (0.7)	—	28/2149 (1.3)	—	—	0.04
Volume depletion¶¶¶	127/2149 (5.9)	—	90/2149 (4.2)	—	—	0.01

* NA denotes not applicable because P values for efficacy outcomes are reported only for outcomes that were included in the hierarchical testing strategy.

† For the composite of long-term dialysis or kidney transplantation, there were 69 outcome events in the dapagliflozin group and 100 outcome events in the placebo group (hazard ratio, 0.66; 95% CI, 0.49 to 0.90).

‡ Safety analyses included all the participants who had undergone randomization and received at least one dose of dapagliflozin or placebo.

§ Shown are cases of surgical amputation or spontaneous or nonsurgical amputation, excluding amputation due to trauma.

¶ These outcomes are based on a predefined list of preferred terms.

|| The following criteria were confirmed by the investigator: symptoms of severe impairment in consciousness or behavior, need of external assistance, intervention to treat hypoglycemia, and prompt recovery from acute symptoms after the intervention.

表 1、研究結果顯示，使用 Dapagliflozin 的病人比起使用 Placebo 的病人，不論是在降低腎功能下降率或是病患的住院率及死亡率上，都有較好的成果。

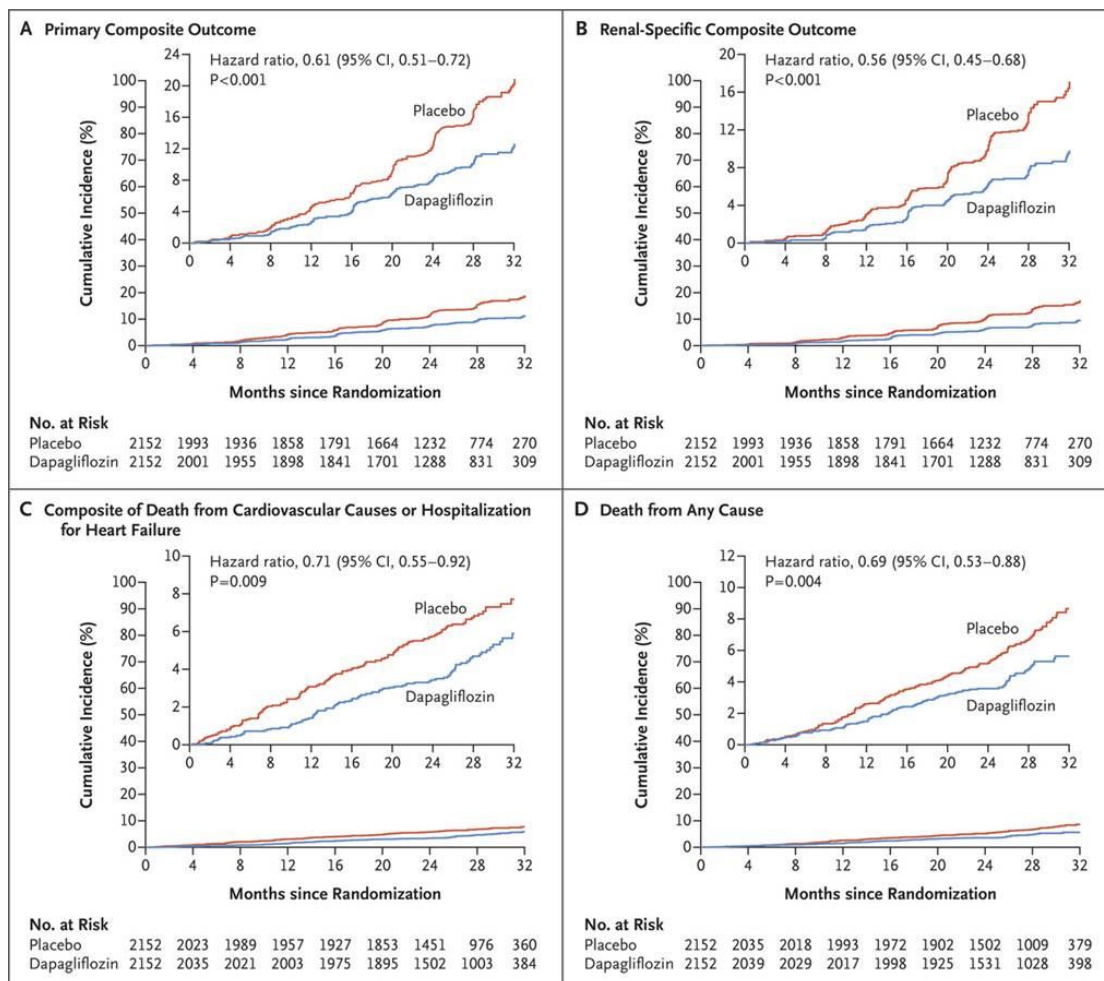


表 2、

(A) SCr 下降 50%以上、進入末期腎病階段（包含進行洗腎、腎臟移植、eGFR<15 ml/min/ 1.73m²）或因腎病或心血管疾病導致的死亡 (B) 持續性 eGFR 下降超過 50%、末期腎病、因腎病導致的死亡 (C) 因心衰竭導致的住院或因心血管疾病造成的死亡 (D) 任何原因的死亡

而在另外一個針對糖尿病腎病變的病人使用 Sotagliflozin 治療的大型臨床試驗中，相較於使用 Placebo 的病人，每日使用 Sotagliflozin 200mg 進行治療的病人，在試驗期間 eGFR 下降超過 50%、進入末期腎病或死亡的人數皆少於前者。除此之外，因心血管疾病而造成的住院、死亡人數也明顯較低。（表 3）

Table 2. Primary End Point and Secondary End Points.*

End Point	Sotagliflozin (N = 5292)	Placebo (N = 5292)	Hazard Ratio (95% CI)†	P Value
	<i>no. of events/100 patient-yr (no. of events)</i>			
Primary end point: total no. of deaths from cardiovascular causes, hospitalizations for HF, and urgent visits for HF	5.6 (400)	7.5 (530)	0.74 (0.63–0.88)	<0.001
Major secondary end points, in order of hierarchical testing				
Total no. or hospitalizations for HF and urgent visits for HF	3.5 (245)	5.1 (360)	0.67 (0.55–0.82)	<0.001
Deaths from cardiovascular causes	2.2 (155)	2.4 (170)	0.90 (0.73–1.12)	0.35‡
Total no. of deaths from cardiovascular causes, hospitalizations for HF, nonfatal myocardial infarctions, and nonfatal strokes	7.6 (541)	10.4 (738)	0.72 (0.63–0.83)	—
Total no. of deaths from cardiovascular causes, hospitalizations for HF, urgent visits for HF, and events of HF during hospitalization	6.4 (453)	8.3 (589)	0.76 (0.65–0.89)	—
First occurrence of a sustained decrease of ≥50% in the eGFR from baseline for ≥30 days, long-term dialysis, renal transplantation, or sustained eGFR of <15 ml/min/1.73 m ² for ≥30 days	0.5 (37)	0.7 (52)	0.71 (0.46–1.08)	—
Deaths from any cause	3.5 (246)	3.5 (246)	0.99 (0.83–1.18)	—
Total no. of deaths from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarctions, and nonfatal strokes	4.8 (343)	6.3 (442)	0.77 (0.65–0.91)	—

* The term eGFR denotes estimated glomerular filtration rate, and HF heart failure.

† Results are presented as point estimates and 95% confidence intervals unadjusted for multiple comparisons, from which no definite conclusions regarding significant differences can be made.

‡ The hierarchical analysis stops after the first P value indicating nonsignificance.

表 3、比較 Sotagliflozin 及 Placebo 使用患者的結果比較

院內 SGLT-2 inhibitor 品項整理

名稱	成份	注意事項
Forxiga 福適佳	Dapagliflozin	1. 起始劑量為 5mg QD，依情況可提升至 10mg 2. eGFR < 45ml/ min/ 1.73m ² 時不建議使用 3. 不建議在懷孕的第二和第三孕期中使用
Glyxambi 25/5 mg 糖順平膜衣錠	Empagliflozin/ Linagliptin	1. eGFR < 45ml/ min/ 1.73m ² 時不建議使用 2. Empagliflozin 與利尿劑併用時容易造成尿量及排尿次數增加，提升體液容量減少之可能
Qterm 10/5 mg 控糖穩膜衣錠	Dapagliflozin/ Saxagliptin	1. eGFR < 45ml/ min/ 1.73m ² 時不建議使用
健保給付規範		
5.1.5. SGLT-2 抑制劑及其複方：		
1. Dapagliflozin（如 Forxiga）、empagliflozin（如 Jardiance）、canagliflozin（如 Canaglu）、ertugliflozin（如 Steglatro）每日最多處方 1 粒。		
2. Empagliflozin/ metformin 複方（如 Jardiance Duo）每日最多處方 2 粒。		

3. Dapagliflozin/ metformin 複方（如 Xigduo XR）每日最多處方 1 粒。

5.1.6. 含 empagliflozin 及 linagliptin 之複方製劑（如 Glyxambi）

1. 每日限處方 1 粒。

2. 限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin，且併用 empagliflozin 或 linagliptin 治療至少 6 個月，糖化血色素值(HbA1c)仍高 7.5%者。

5.1.7. 含 dapagliflozin 及 saxagliptin 之複方製劑（如 Qtern）

1. 每日限處方 1 粒。

2. 限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin，且併用 dapagliflozin 或 saxagliptin 治療至少 6 個月，糖化血色素值(HbA1c)仍高於 7.5%者。

5.2. SGLT-2 抑制劑與 DPP-4 抑制劑及其複方製劑宜二種擇一種使用。

結論

SGLT-2 inhibitors 用在糖尿病腎病患者身上可有效延緩腎臟衰竭的進程，同時，針對同時有糖尿病及心衰竭的患者也明顯可以預防因心血管疾病而入院的狀況。但同時，SGLT-2 inhibitors 也可能造成泌尿道或生殖器感染、急性腎臟衰竭等嚴重副作用，加之價格相對其他降血糖藥品稍高，使用時應再參考相關注意事項及健保規範。

參考資料

1. Hiddo J.L. Heerspink, Bergur V. Stefánsson, Ricardo Correa-Rotter ,et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2020; 383:1436-1446.
2. Deepak L. Bhat, Michael Szarek, Bertram Pitt, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2021; 384:129-139.
3. 衛福部國民健康署——三高防治專區。
4. 中華民國糖尿病學會。
5. American Diabetes Association. Diabetes Care. 2020 ; 43(Supplement 1): S98-S110.
6. Forxiga、Glyxambi、Qterm 仿單。
7. 衛服部健保署藥品給付規定