

Acarbose應用於第二型糖尿病合併 腎衰竭患者之可能禁忌機轉

陳銘鴻^{1,3} 康玉嬋^{1,3} 王佩文^{2,3}

長庚紀念醫院高雄醫學中心 ¹藥劑科 ²內科部新陳代謝科
³長庚大學醫學院

摘 要

臺灣有25.7%的洗腎患者有糖尿病，而第二型糖尿病患有大於39.8%的比例具有微白蛋白尿（microalbuminuria）的情形；但同時有93.3%的第二型糖尿病患，正在使用口服降血糖藥物（oral antidiabetic drugs, OADs），所以因腎功能不全引發相關藥物代謝障礙的問題，就格外引人重視。臺灣口服降血糖藥物acarbose的處方頻率由1997年的0.02%上升至2003年的4.1%（ $P < 0.0001$ ），亦為其間開方頻率竄升最快的OADs。但有關腎功能不全患者使用acarbose的用藥安全卻常被遺忘。以尿液中原型藥物出現的角度去評估acarbose在健康人體之吸收率只有1.7%，但加上進入人體的代謝產物部分，則有將近35%的藥物量被吸收進入人體，並且清除的場所皆發生在腎臟。在腎功能受損（creatinine clearance < 25 ml/min）的狀況下使用acarbose，其產生的藥物波峰血中濃度及平均藥物穩態曲線下面積（AUC：area under the curve）將會分別高於正常值的5倍及6倍。雖然目前並沒有acarbose直接造成腎毒性的相關文獻或報導，但acarbose及其代謝產物是可能在腎功能不全的狀況下於人體內蓄積，並增加不良的醫療風險。在腎功能正常的人體試驗中亦指出服用acarbose的受試者中，有3.8~15%會發生有意義的肝臟酵素上升。但acarbose引起肝毒性的潛伏期，卻可於服藥後長達數星期或數月後才發生，並且未出現過敏反應表徵，故acarbose引發的肝毒性，可能起源於病患本身的代謝特異性（metabolic idiosyncrasy）。雖然目前並無腎功能不全病患服用acarbose引發肝毒性之臨床試驗資料或病例報告，但可合理懷疑腎功能不全引發的藥物蓄積，在特定狀況下是可增加嚴重肝功能異常的不良醫療風險。因此，合併有嚴重腎衰竭的糖尿病患（creatinine clearance < 25 ml/min），被列為acarbose之禁用族群。針對於必需使用acarbose之此類特殊族群，應考慮採取降低藥品劑量及定期肝功能監之必要措施。

關鍵詞：第二型糖尿病（Type 2 diabetes）
糖尿病腎病變（Diabetic nephropathy）
Acarbose
肝毒性（Hepatotoxicity）

前言

Acarbose被視為一種高安全性的OADs，其原因來自藥物本身幾乎不吸收而罕有全身性副作用的特性，而76%~90%的藥物不良反應為噁心、腹瀉及腹脹之一般腸胃道症狀，且可隨服用時間的延長而獲得改善^{1,2}。因此acarbose應用於臟器功能不全的患者，理應是安全的。但實際上，腎功能不全（creatinine clearance < 25 ml/min）的病患是此藥物之禁忌族群^{3,6}，故以下將彙整相關人體試驗文獻，對於acarbose應用於第二型糖尿病腎病變患者之角色做一較明確的闡述。

第二型糖尿病

第二型糖尿病為全球重要的慢性疾病之一，世界衛生組織依盛行率（prevalence）的高低，將糖尿病分為低盛行（< 3%）、中盛行（3~10%）、高盛行（11~20%）與極高盛行（> 20%）等四類來描述各地區的糖尿病流行狀態，其中發現全球各地糖尿病的盛行率有逐年增加的趨勢⁷。根據2000年統計，全世界大約有一億七千萬（2.8%）的糖尿病患者，並且預估2030年全球糖尿病患者將高達三億六千萬人口（4.4%）⁸。2006年一針對35個糖尿病盛行研究進行整合分析（Meta-analysis）的統計指出，相對於中國，香港有1.5倍（OR:1.5, 95% CI: 1.4, 1.7）而臺灣有2.0倍（OR:2.0, 95% CI: 1.8, 2.2）的糖尿病盛行率。此外亦發現有相當大的糖尿病族群仍未被診斷，其比率分別為中國68.6%（95% CI: 67.4%, 69.7%）及香港與臺灣的52.6%（95% CI: 49.8%, 55.5%）⁹。

回頭看臺灣學者的研究，1998年針對臺灣25家大型醫院進行調查，發現糖尿病患者中有97.1%是屬於第二型糖尿病¹⁰。在糖尿病盛行率方面到1999年為止，45歲以上的成人為12.8%，並且隨著年齡的增加成正比¹¹⁻¹³。此外，1996年35歲以下的糖尿病增加速度亦是1992年的2.8倍（ $P=0.006$ ）¹⁴。由上述文獻的回顧可知，臺灣的第二型糖尿病是具有較高的盛行率。

糖尿病腎病變

糖尿病腎病變常在糖尿病發後10至20年開始有臨床表徵，早期糖尿病腎病變的表現是微白蛋白尿；而且隨著病程的延長有20%~75%會發展成末期腎病變（ESRD：end-stage-renal-disease）¹⁵。亞洲第二型糖尿病患平均有39.8%（95% CI：39.2, 40.5）的比例具有微白蛋白尿的情形，而西方國家則有17%~21%，但臺灣的盛行率卻都高於亞洲與西方國家的平均值¹⁶。

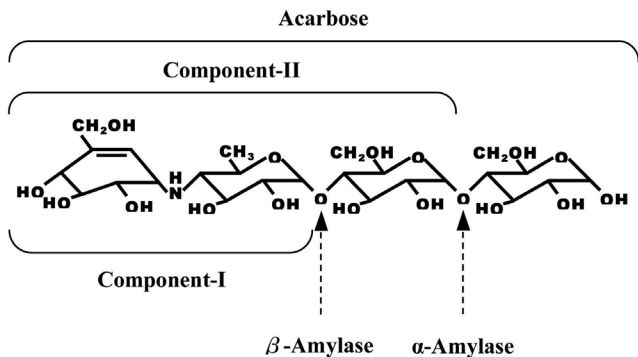
2004年血液透析盛行率在臺灣為每百萬人口有1,706人，居世界之冠；其中有25.7%的洗腎患者有糖尿病。而導致ESRD的主要成因為糖尿病，其比例由1990年的25.4%上升至2004年的39.5%，居於所有成因的第一位；相對的，糖尿病對於ESRD的影響力在短短的15年內增強了1.6倍¹⁷，理應歸咎於第二型糖尿病的高盛行率。由上述文獻的回顧可知，糖尿病腎病變在臺灣是相對普遍的。

血糖控制與acarbose

在臺灣，糖尿病為腎病變與ESRD之最常見的致病單一因子，其起因於第二型糖尿病極高盛行率及糖尿病患者生命的延長。所以不論是否有慢性腎衰竭的狀況，如何透過良好血糖控制來預防微白蛋白尿的發生與惡化，成為糖尿病併發症防治的重要課題。

但在降低糖尿病併發症上似乎不存在相關的血糖閾值^{18,19}，故糖尿病治療的目標應該在安全的前提下將血糖降低到接近正常，其指標有三個：糖化血色素，空腹血糖和餐後血糖。目前有諸多證據顯示，高餐後血糖在第二型糖尿病患內皮細胞機能失調（endothelial dysfunction）^{20,21}及心血管併發症的發生上²²，皆扮演著關鍵性的角色。故要獲得最佳的血糖控制，空腹和餐後血糖的治療皆無法偏廢。因此，2007國際糖尿病聯盟於治療準則中更指出，在任何糖化血色素水準下，都應該同時啟動空腹和餐後血糖的治療²³。

目前臺灣用來治療餐後高血糖的藥物有胰島素、超短效胰島素分泌劑及OADs的acarbose；2006年一篇臺灣口服降血糖藥物開方趨勢報告中指出acarbose的處方頻率由1997年的0.02%上



圖一：腸道消化酵素分解acarbose之途徑：人體腸道中的消化酵素 α -amylase及 β -amylase可對acarbose進行水解作用，其代謝後的產物分別為compound-I及compound-II。

升至2003年的4.1% ($P < 0.0001$)，亦為其間開方頻率竄升最快的OADs²⁴。但有關腎衰竭患者使用acarbose的用藥安全卻常被遺忘。故以下將彙整相關人體試驗文獻，對於acarbose應用於第二型糖尿病腎病變患者之角色做一較明確的闡述。

Acarbose

藥理性質

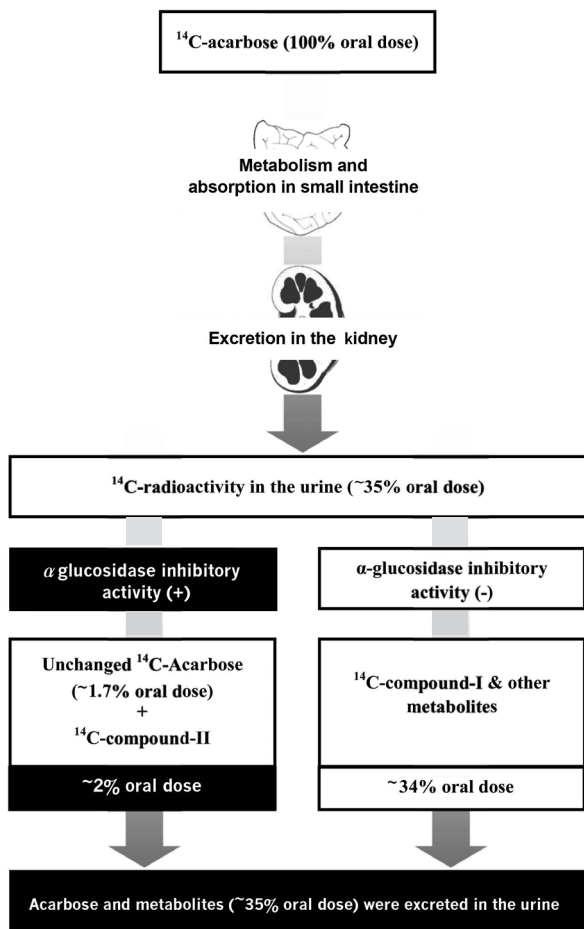
Acarbose是微生物(*Actinoplanes utahensis*)在進行大麥穀類發酵過程中所產生的一種寡糖(oligosaccharide)，其可逆性地競爭抑制人體小腸刷狀緣細胞中消化酵素(α -amylase與 α -glucosidases)的特殊作用，可減緩碳水化合物之消化，進而延緩葡萄糖之吸收，使糖尿病患者的餐後高血糖及餐後高胰島素血症得以緩解¹²。

Acarbose的人體吸收率約只有2%。腸道細菌與相關酵素(α -amylase及 β -amylase)可對acarbose進行代謝與水解作用，而產生至少13種以上不同之4-methylpyrogallol 衍生代謝產物。其中一種是由 α -amylase水解acarbose產生的compound-II代謝物(圖一)，仍然具有抑制 α -glucosidases之活性^{1,2,4,6}。

藥物動力學

在六個健康人體口服acarbose (200~300mg)的試驗中，約有1.7%的藥物劑量以原型藥物形式排泄於尿中^{1,6}；但改以靜脈注射投與acarbose時，在48小時內有89%的藥物劑量，以原型acarbose於尿液檢體中測得⁶。比較此藥口服與注射之吸收，acarbose的人體口服吸收率似乎不高。

但如以放射性¹⁴C標記的acarbose (200mg)再次進行口服試驗，竟發現有將近35%的標記劑量被吸收進入人體，但其中只有1.7%的標記劑量是以原型acarbose進入體循環中；所以這表示有相關代謝物也被人體吸收。Acarbose之藥物吸收約於1小時後達到最高血中濃度，代謝產物則吸收較慢，約於14~24小時才達到最高血中濃度。而這種延遲吸收現象可反映出腸道細菌與相關酵素(α -amylase及 β -amylase)對原型藥物的代謝與水解作用^{1,2,4,6}。



圖二：口服acarbose之人體生物可用率：以尿液中活性藥物出現的角度，評估acarbose在健康人體之吸收率只有2%，其中包含原型藥物acarbose及代謝產物compound-II；但如同時考慮進入人體的代謝產物部分，則有將近35%的藥物劑量被吸收進入人體，並且其清除的場所皆發生在腎臟^{1,2,4,6}。

Acarbose至少有13種以上不同之代謝產物可進入人體，約為口服標記藥物量的34%，並且幾乎全部經由腎臟排除體外。在尿液檢體中出現的諸多代謝產物中，其中的compound-II代謝物，仍然具有抑制 α -glucosidases之活性，其所佔之比例加上出現於尿液中的原型acarbose部分，共約為原攝入標記藥物量的2%^{1,6}。

回顧上述文獻可知，以尿液中原型藥物出現的角度，去評估acarbose在健康人體之吸收率只有1.7%，但如同時考慮進入人體的代謝產物部分，則有將近35%的藥物劑量被吸收進入人體，並且其清除的場所皆發生在腎臟（圖二）。

腎功能不全與acarbose

因有將近35%的acarbose藥物劑量以原型藥及代謝產物方式進入人體，並且隨尿液排出體外；故有兩個問題相當值得注意：1. acarbose是否有腎毒性？2. 腎功能不全是否會影響acarbose及其代謝產物在體循環中的正常排除？

acarbose是否有腎毒性？在二年長期動物毒性試驗中，每日餵食老鼠acarbose (130~300mg)，可增加腎腫瘤的發生率。在人體毒性試驗中，有24名女性糖尿病患，每日服用1500mg的acarbose長達12個月，並以電腦斷層掃描監測受試者健康狀況，卻無證據顯示有腎腫瘤產生。除上述文獻外，至今並沒有與acarbose相關的腎毒性文獻被提出²。

腎功能不全是否會影響acarbose及其代謝產物在體循環中的正常排除？在相關人體試驗中發現，年老受試者的acarbose最高血中濃度與平均藥物穩態AUCs皆為年輕受試者的1.5倍。另一方面，嚴重腎功能不全受試者（creatinine clearance < 25 ml/min）的acarbose波峰血中濃度與藥物穩態AUCs分別為腎功能正常受試者的5倍及6倍。此外，亦發現acarbose在腎功能受損患者的血中濃度，會隨腎功能不全的嚴重度呈現等比例上升⁶。但對於患有ESRD的糖尿病人而言，目前並無相關的臨床數據可供參考。

肝毒性與acarbose

1982 Putter等人以放射性¹⁴C標記的acarbose

來餵食老鼠（5mg/kg），發現其肝臟呈現高量的放射性活動，而指出口服acarbose，是可能經體循環而到達肝臟¹。

在一個有1,117名腎功能正常受試者的第三階段人體臨床試驗研究中，發現在服用acarbose的受試者中，有14%、6%及3%的人其肝臟酵素分別有意義地高於正常值上限的1倍、1.8倍及3倍以上⁶，這種有意義的肝酵素上升較易發生於女性、黑人、肥胖(BMI: body mass index > 29)及糖尿病病史超過5年的患者，但卻與其它既有的肝功能不全無相關性¹。此種肝毒性一般是無臨床表徵的，至今只有19例產生嚴重肝毒性，其中12例發生黃疸症狀⁴。而上述的肝毒性皆可因藥物的停用而得到緩解^{1,4,6}。當患者服用acarbose大於每日300mg時，約有15%的機率會發生此種肝酵素不正常上升的情形³。腎功能正常病患服用acarbose造成此肝功能的異常似乎與藥物劑量有關聯性⁶，但仍有病患即使服用一般藥物劑量，即造成肝毒性²⁵。至於acarbose引起肝毒性的速度，一般會於服藥後數星期或數月後才發生^{25,28}。此藥物肝毒性案例曾發生於西班牙、日本及臺灣，但以西班牙佔多數²⁵。

一般藥物引起的肝毒性機轉可分為：藥物毒性、人體過敏與人體代謝特異性（metabolic idiosyncrasy）。藥物本身的肝毒性一般與藥品投與的劑量有關。人體對藥物過敏造成的肝毒反應，多為快速發生，並呈現有皮疹、發燒及關節疼痛的情形。但acarbose在一般劑量下即可產生肝臟受損，而acarbose引起的肝毒性於服藥後數星期或數月後才會發生，並且亦未出現上述過敏反應表徵。所以基於上述相關的文獻與推論，多數學者提出acarbose引發的肝毒性，可能起源於病患本身的代謝特異性²⁶⁻³⁰。

此外，有相關的人體試驗中發現糖尿病患、高齡患者（> 50歲）與停經婦女具有CYP2E1活動增加的情形。而CYP2E1的過度表現，是使細胞更易產生過氧化物，最後造成肝細胞的損傷。在相關的動物試驗中指出，acarbose是一CYP2E1誘導劑²⁵。所以這似乎除了解釋acarbose引發肝毒性的可能機轉外，更支持特殊族群服用acarbose引發肝毒性的代謝特異

性。

結論

Acarbose本身被列為致急性肝毒性之藥物³¹，雖然目前並無腎功能不全病患服用acarbose引發肝毒性之臨床試驗資料或病例報告，但Charpentier等人提出合理懷疑腎功能不全引發的acarbose蓄積，在特定狀況下可能增加嚴重肝功能異常的不良醫療風險⁴。故腎功能不佳又潛藏嚴重肝功能異常危機的糖尿病族群，在應用此藥品的同時，應合理地評估藥物於人體蓄積的問題。針對必需使用acarbose之此類特殊族群，應考慮採取降低藥品劑量及定期肝功能監測之必要措施。

參考文獻

1. Stephen PC, Clive E. Acarbose: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs* 1988; 35: 214-43.
2. Hollander P. Safety profile of acarbose, an α -glucosidase inhibitor. *Drugs* 1992; 44(Suppl 2): 47-53.
3. Mark EW, Bijan R. Role of the new oral hypoglycemic drugs in diabetic patient with ESRD. *Semin Dial* 1999; 12: 25-31.
4. Charpentier G, Riveline JP, Varround-Vial M. Management of drugs affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure. *Diabetes Metab* 2000; 26: 73-85.
5. Yale JF. Oral antihyperglycemic agents and renal disease: new concepts. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: S7-S10.
6. Precose® (acarbose tablets): ©2008 Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. URL: <http://www.univgraph.com/Bayer/inserts/Precose.pdf>, 2009.
7. King H, Rewers M. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. *Diabetes Care* 1993; 16: 157-77.
8. Sarah W, Gojak R, Anders G, Richard S, Hilary K. Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53.
9. Wong KC, Wang Z. Prevalence of type 2 diabetes mellitus of Chinese populations in Mainland China, Hong Kong, and Taiwan. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 73: 126-34.
10. 蔡世澤。台灣糖尿病照護現況與省思。 *臨床醫學* 2000; 45: 316-20。
11. Health and national health insurance annual statistics information service. URL: <http://www.doh.gov.tw/statistic/index.htm>, 2008.
12. Chou PS, Li CL, Tsai ST. Epidemiology of type 2 diabetes in Taiwan. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 54(Suppl 1): 29-35.
13. Chou PS, Tung TH, Li CL, Chuang SY, Lin CH, Yang NP. Epidemiology of diabetes mellitus in Taiwan. *Clin J Public Health (Taipei)* 2002; 21: 83-96.
14. Tseng CH, Tseng CP, Chong CK, et al. Increasing incidence of diagnosed type 2 diabetes in Taiwan: analysis of data from a national cohort. *Diabetologia* 2006; 49: 1755-60.
15. American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(Suppl 1): S79-S83.
16. Wu AYT, Kong NCT, Leon FA, et al. An alarmingly high prevalence of diabetic nephropathy in asian type 2 diabetic patients: the microalbuminuria prevalence (MAP) study. *Diabetologia* 2005; 48: 17-26.
17. Huang CC, Chen YM. Taiwan renal registry-2004 annual data report. *Acta Nephrologica* 2007; 21: 285-98.
18. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996; 45: 1289-98.
19. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12.
20. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 146-54.
21. Scognamiglio R, Negut C, Kreutzenberg SV, Tiengo A, Avogaro A. Postprandial myocardial perfusion in healthy subjects and in type 2 diabetic patients. *Circulation* 2005; 112: 179-84.
22. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: The Diabetes Intervention Study, 11 years follow-up. *Diabetologia* 1996; 39: 1577-83.
23. International Diabetes Federation: Guideline for management of postmeal glucose 2008.
24. Chiang CW, Chiu HF, Chen CY, Wu HL, Yang CY. Trends in the use of oral antidiabetic drugs by outpatients in Taiwan: 1997-2003. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31: 73-82.
25. Hsiao SH, Liao LH, Cheng PN, Wu TJ. Hepatotoxicity associated with acarbose therapy. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 151-3.
26. Andrade RJ, Lucena MI, Rodriguez MM. Hepatic injury caused by acarbose. *Ann Intern Med* 1996; 124: 931-2.
27. Carrascosa M, Pascual F, Aresti S. Acarbose-induced acute severe hepatotoxicity. *Lancet* 1997; 349: 698-9.
28. Francisco DG, Jose ML, Manuel DR. Acarbose-induced acute hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 481.
29. Yoshinori F, Motoyuki O, naoyuki M, Shigeru K, Yutaka Kohgo. Acarbose-induced hepatic injury. *Lancet* 1998; 351: 340.
30. Andrade RJ, Lucena MI, Vega JL, et al. Acarbose-associated hepatotoxicity. *Diabetes Care* 1998; 21: 2029-30.
31. Chang CY, Schiano TD. Drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1135-51.

Possible Mechanism of Contraindication to Acarbose in Type 2 Diabetic Patients with Renal Failure

Ming-Hong Chen^{1,3}, Yu-Chan Kang^{1,3}, and Pei-Wen Wang^{2,3}

*¹Department of Pharmacy, ²Division of Metabolism & Endocrinology,
Department of Internal Medicine, Chang Gung Memorial Hospital-Kaohsiung Medical Center;
³Chang Gung University College of Medicine, Kaohsiung, Taiwan*

In Taiwan, 25.7% of dialysis patients have diabetes mellitus and more than 39.8% of patients with type-2 diabetes have microalbuminuria. Despite of this fact, 93.3% of type-2 diabetes patients are treated with oral anti-diabetic drugs (OADs), leading to great interest in relative drug metabolic disturbance caused by nephropathy. The prescribing rate in Taiwan for acarbose rose from 0.02% in 1997 to 4.1% in 2003 ($P < 0.0001$). However, the safety of using acarbose has frequently been ignored in diabetic patients with nephropathy. In healthy volunteers with normal renal function, only 1.7% of an oral dose of acarbose was absorbed as an original compound. However, approximately 35% of the ingested dosage marked with ^{14}C was recovered in urine, indicating that its metabolites have been absorbed. In populations with renal impairment (creatinine clearance < 25 ml/min), the values of the peak plasma concentration and the mean steady-state area under the curve (AUC) of acarbose increased by five and six times normal values, respectively. Although there currently does not exist evidence that acarbose is toxic to the kidney, acarbose and its metabolites very likely accumulate in the patients with renal impairment, causing ill-defined iatrogenic risks. In related clinical trials, significant increases in transaminases were found in 3.8~15% of patients treated with acarbose. However, the latent period of acarbose induced hepatotoxicity may last up to weeks or months after ingestion and without any allergic reactions. Therefore, the mechanism of acarbose induced hepatotoxicity, caused by the original compound or its metabolites, may be due to metabolic idiosyncrasy. Although there are no available clinical trial data or case reports of hepatotoxicity in the patients with renal impairment, it is reasonable to be aware of accumulation of the drug and its metabolites in particular, in such patients, as well as those with high incidence of liver abnormalities. The use of acarbose is therefore contraindicated in patients with severe renal failure. Lower dosage and enzyme monitoring are recommended for those who must be treated with acarbose. (J Intern Med Taiwan 2009; 20: 434-439)