

# 使用 Thiazolidinediones 藥物之爭議

## Controversy in the Use of Thiazolidinediones

陳馨慧 王治元<sup>1</sup> 謝博生<sup>2</sup>

行政院衛生署全民健康保險爭議審議委員會 科員 亞東紀念醫院 代謝內分泌科主任<sup>1</sup>

行政院衛生署全民健康保險爭議審議委員會 主委<sup>2</sup>

### 摘要

根據美國糖尿病學會 1997 年所制定的糖尿病定義及診斷標準，行政院衛生署國民健康局在 2000 年至 2002 年完成之「台灣地區高血壓、高血糖、高血脂症之盛行率調查」，顯示國人 15 歲以上人口的高血糖盛行率為 7.47%，男性為 8.20%，而女性為 6.80%。因此預防糖尿病及其相關的視網膜病變、腎臟病變、神經病變及心臟血管疾病等併發症，成為重要的議題。Thiazolidinediones 類的藥物作用在於藉由活化細胞核轉錄因子來調控脂肪及醣類代謝的相關基因，最近的研究更發現此類藥物在調控脂肪細胞激素及血管內皮細胞炎性反應方面可能也有著重要的角色。就預防糖尿病的發生，進而降低未來國家社會必須支付的醫療成本，胰島素增敏劑的角色就顯的很有意義。但此類藥物仍然有些副作用需要留意，常見的副作用包括：1) 肝毒性反應、2) 水腫及體重增加、及 3) 心臟衰竭。本文使用近年來的文獻研究報告，對此類藥物作系統性的回顧，冀能增加醫療人員對此種新型藥物的了解。

關鍵字：第二型糖尿病、Thiazolidinediones、細胞核轉錄因子

### 前言

由於經濟的快速發展，生活型態及飲食習慣有了重大改變，糖尿病的盛行率也以驚人的速度攀升，儼然成為二十一世紀公共衛生的重大挑戰。依據世界衛生組織（WHO）的估計，2000 年全球約有 1 億 7 千 7 百萬人口罹患糖尿病，到西元 2025 年時，全球將有超過 3 億的人口罹患糖尿病，尤其大多數為第二型糖尿病。台灣地區，以民國 86 年衛生署委託辦理完成之「國民營養健康狀況變遷調查」來看，四十五歲以上民眾糖尿病盛行率約為 11%，依此推估，國內當時四十五歲以上糖尿病約有 66 萬人，今日恐怕已達百萬人。依據衛生署的歷年生命統計，糖尿病的死亡率已由 1978 年每十萬人口中 6.5 人，躍升至 1995 年的每十萬人口中 33.97 人，2003 年則達

每十萬人口中為 44.38 人，而且近年來已為國人十大死亡原因的第四位。事實上，糖尿病與十大死亡原因中之腦血管疾病(中風)、心臟病、高血壓無不息息相關，對國人健康威脅日益嚴重。

糖尿病的盛行不但對個人的身體健康、家庭生活造成影響，對國家、社會亦產生龐大的醫療費用支出、勞動生產力減少等影響，造成重大的經濟負擔。美國糖尿病學會統計在 1997 年美國每位糖尿病患的醫療保健支出為 10,071 美元，到了 2002 年增加 30% 的成長為 13,243 美元，然而在 2002 年沒有罹患糖尿病的病人其醫療保健費用僅 2,560 美元，該年其整體經濟因糖尿病造成的損失估計高達 1320 億美元〔1〕。在國內，以民國 90 年為例，國內糖尿病就醫人數將近七十萬人，健保花費之醫療費用合計約 270 億元(其中門診 120 億元、住院 150 億元)，約佔當年全

部醫療費用(3,115 億元)之 8.67%〔2〕，因此在預防及治療糖尿病方面以及如何減輕疾病負擔方面已成為舉世各國所關注之議題，當然新的藥物、新的醫療技術也就不斷地被研發出來並且引進國內。值得重視的是吾人當以何種態度面對或使用新的藥物、新醫療技術？是否已有足夠的知識使用新的東西？新的、貴的藥物用於病人身上一定合宜嗎？其所增加的醫療花費與治療效果間是否達到效益？在有限的健保資源裡成本效益與醫療品質又當如何兼顧？全民健康保險快速地將新藥納入保險給付是否妥切？

改善胰島素阻抗現象的新型藥物，胰島素增敏劑如：Rosiglitazone (Avandia) 及 Pioglitazone (Actos) 的使用即是一個例子，此類藥物的作用機轉乃是藉由活化細胞核轉錄因子(peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs) 來調控脂肪及醣類代謝的相關基因，此類藥物的特性包括：降低血清中的游離脂肪酸〔3-5〕、活化主要在脂肪組織、其次骨骼肌的 PPAR- $\gamma$  生物機轉〔6, 7〕、改變脂肪組織分佈的方式及胰島素敏感度，且增加脂肪細胞分泌脂素(Adiponectin) 進一步降低胰島素阻抗現象〔8-11〕。其作用及影響是全身性的，而且藥物單價甚高。國內於 2000 年引進，隔年 3 月即被納入全民健康保險藥品給付項目，沒有明訂相關的使用規範或條件，僅依藥政處所核准的適應症：「單一療法或與 Sulfonylureas、Metformin 類口服降血糖劑、胰島素合併使用以控制第二型糖尿病人的血糖」為使用及審查之依據，因此有關胰島素增敏劑如：Avandia 及 Actos 使用之健保爭議案件突然激增。本會在處理此類的大量爭議案件時，認為此類爭議引發了上述值得探討的議題，遂邀集相關人員及專家就使用此藥物之爭議案件召開初審討論會議，就實証醫學、醫療品質、醫療經濟等面向進行討論。本文僅利用 2 個相關案例協助說明臨床使用此藥之狀況以及本會基於「病人安全」為考量的審議結果，以期有助於第二型糖尿病患使用藥物之醫療品質提昇。

### 案例一

#### 案情摘要

病患為 74 歲男性，患有第二型糖尿病、慢性缺血性心臟病、高血壓、慢性腎衰竭等疾患，持續於某綜合醫院就診治療，其所附病歷資料顯示：93 年 1 月 15 日生化檢驗結果 fasting plasma glucose (FPG) 122 mg/dL、糖化血色素(HbA1c) 8.3%、GPT 21 U/L、creatinine 3.2 mg/dL、uric acid 11.9 mg/dL；93 年 3 月 11 日之檢驗值為 FPG 227 mg/dL、HbA1c 8.7%、uric acid 8.5 mg/dL，94 年 4 月間例行於該院複診，醫師開立 Avandia 1<sup>#</sup>qd 及 Diamicon 1<sup>#</sup>qd 之處方。健保局初、複核皆以「323A，未經認定使用同藥理或同成分之常用藥品無效，及逕採用高價藥品。」為由，核刪 Avandia 該項藥物費用。院所不服，遂以「Avandia 適應症是單一療法與 Sulfonylureas、Metformin 類口服降血糖劑合併使用以控制第二型糖尿病人的血糖，且此病患 HbA1c 曾高達 8.7% (93.3.11) 與美國糖尿病學會要求 HbA1c < 7 % 有一段距離，根據英國前瞻性研究報告顯示，HbA1c 每降低 1 個百分點，可減少小血管病變(例如視網膜病變、腎病變) 37 % 發生率，而 Avandia 可降低 HbA1c，故使用 Avandia 可減少 DM 併發症的發生率。」為由，向本會申請審議。

#### 審定結果

申請審議駁回

#### 審定理由

查所附病歷資料，主要診斷為第二型糖尿病，惟依所附 93 年 1 月 15 日生化檢驗報告 creatinine 3.2 mg/dL，顯示有腎功能異常現象，基於以病人安全為考量，宜使用胰島素治療控制血糖，無法顯示需給付所請費用之適當理由，申請審議駁回。

### 案例二

#### 案情摘要

病患為 50 歲女性，患有第二型糖尿病、高脂血症、消化性潰瘍等疾患，93 年 7 月間至某衛生所就診，其所附病歷資料顯示：93 年 4 月 6 日生化檢驗結果為 FPG 199 mg/dL、GOT 18

U/L、GPT 22 U/L 及 93 年 5 月 6 日檢驗值為 FPG 213 mg/dL、2h postprandial glucose 242 mg/dL、HbA1c 10.3%，看診醫師即開立 Euglucon (Glibenclamide) 2<sup>#</sup> bid、Glucomine (Metformin) 2<sup>#</sup> tid、Deglu (Acarbose) 1<sup>#</sup> bid 以及 Avandia 0.5<sup>#</sup> tid 之處方。於初核時，健保局以「202A (依據病歷記載及病況，不足以支持實施本項)、323A (未經認定使用同藥理或同成分之常用藥品無效，及逕採用高價藥品) 以及 Euglucon 可用到 2<sup>#</sup> tid, Deglu 也尚未用到最大量。」為理由，核減 Avandia 該項藥物之費用；複核時，健保局仍以「323A，未經認定使用同藥理或同成分之常用藥品無效，及逕採用高價藥品。」為由，維持原議不予給付。該衛生所不服，乃以「在 Euglucon、Glucomine、Deglu 皆血糖控制不佳後才使用，無浮濫使用之虞。該病人 93 年 5 月 6 日之 HbA1c：10.3%，根據 Deglu 長期追蹤報告 HbA1c 大約只能降 1%，故對病人之成效並不佳，而使用 Avandia 之後，93 年 11 月 30 日 HbA1c：7.9%，對該病人之成效較佳，故對於病人之血糖控制及 HbA1c 之控制，Avandia 對該病人皆能獲取最大效益。」為理由，向本會申請審議。

審定結果

申請審議駁回

審定理由

查所附病歷記載，Avandia 藥物使用方法錯誤，且多重藥物使用（同時使用四種降血糖藥物），依病人之情況宜使用胰島素治療控制血糖，無法顯示需給付所請費用之適當理由，申請審議駁回。

## 討論

臨床觀點

一、以「病人安全」為主的用藥考量：目前有關此類藥物的大型前瞻性研究多半正在進行中，但依據目前已經發表的研究報告，該藥對於治療第二型糖尿病降血糖的效果確實相當明顯[12]；然而合併胰島素一起使用則是一個尚待觀察的議題，雖然美國食品藥物管理局在 2003 年核准可與胰島素

一起使用，但過去的研究發現，併用的患者可能因為血管滲漏症候群 (vascular leak syndrome) 而發生心臟衰竭，甚至肺水腫的情形[13,14]，尤其第二型糖尿病患者多半為老年人，有時會合併腎功能不足，所以文獻中提醒醫師在使用胰島素合併此類藥物時，必須非常謹慎。另一方面，Avandia 雖在肝臟進行代謝，但其排出途徑為尿液[15]，過去在末期腎病的藥物動力學研究發現，在腎臟透析治療前後，血中藥物的濃度並沒有明顯的改變[16]，因此腎臟功能不全的病患應該避免使用此類藥物[13]。在肝毒性方面，雖然與 Troglitazone 比較起來，Avandia 的肝毒性反應發生的機率及程度明顯較輕，但是如果具有活動性肝病的第二型糖尿病患者，應該避免使用此藥物[17]。

二、正確而有效的使用：由部分爭審案件及健保局所提供的申報資料顯示，臨床醫師對於正確使用該藥物的專業知識尚有加強的空間，如有 2.95% 的病患使用 Avandia 之每日劑量超過 8mg；病患診斷心衰竭，接受毛地黃類藥物又併用 Avandia 治療的病人多達 786 人 (9107-9306 歸戶資料)；初始劑量未由每日 4 mg 的低劑量開始等。為符合用藥安全，建議開立處方前應評估病患的血糖值、HbA1c、肝功能、腎功能及測量體重 (體液滯留或脂肪堆積)，使用後宜定期追蹤，以避免不良之副作用產生危害病人安全。糖尿病患者如需併用多種口服抗糖尿病藥物時，應及早考慮使用胰島素治療的必要性。

三、研擬糖尿病患者時藥物使用指引：目前糖尿病之治療，學理上在療效及安全性方面已有共識，惟以各種藥品在臨床上之副作用、健保財務上之考量，及國民健康局網站公告之口服降血糖藥物使用簡則 (糖尿病防治手冊)，則未能產生使用藥物優先順序的共識，建議國民健康局、健保局、學會就藥理作用、用藥適當性及現行政策與資源，共同研擬糖尿病患者藥物使用指

引，以利醫界遵循。

四、加強衛教與宣導：在糖尿病的治療上，應慎重考慮何時將胰島素之使用介入治療計畫，故宜透過適當的衛教，讓民眾及醫師充分瞭解及接受。對於糖尿病治療指標之監測，除了空腹及飯後 2 小時血糖值外，HbA1c 之檢測也相對重要，宜於繼續教育中，推廣 HbA1c 監測之重要性。

五、預防性用藥：目前雖然研究論文顯示，Avandia 藥物可能對葡萄糖失耐症病人進展為糖尿病過程有預防效果，惟依目前現行健保給付制度，葡萄糖失耐症仍不適合給予 Avandia 作為預防性的給藥。

六、Avandia 與 Actos 藥品給付爭議案件之審查原則：

(一) 依據中央健康保險局公告之全民健康保險 Avandia、Actos 用藥品項所列適應症為審查依據。

(二) 基於以病人用藥安全之考量，本會審查專家進行審查時，應檢視申請人檢附之病歷資料，判斷是否依循實證醫學之結論及臨床遵循的使用原則。

1. 實證醫學結論：

(1) 依現階段之實證醫學研究報告，以健保給付使用 Avandia、Actos 時，應以確定為第二型糖尿病患者，葡萄糖失耐症 (IGT) 之病患不宜直接使用 Avandia 或 Actos 作為預防性的治療。

(2) 由實證醫學觀點，基於病人用藥安全，糖尿病患者若合併有心臟衰竭病症者、肝機能值異常達  $\geq 2.5$  倍正常值上限者、腎機能異常者 (例如有水腫惡化情形者)，應不宜使用此類藥物。

(3) 根據目前的實證研究報告，建議心臟輸出功能偏低或有心臟衰竭的病患，儘量避免此類藥品與胰島素併用，以免發生心臟功能惡化的狀況。

2. 臨床所遵循的使用原則：

(1) 使用 Avandia 或 Actos 之前應已有病患用藥安全評估，如：心臟、肝臟、腎功能狀態之描述，或其相關功能評估之檢驗 (查) 報

告。

(2) Avandia 或 Actos 之使用，宜遵守以低劑量為起始劑量之原則，再逐步考慮增加劑量。

(3) 使用 Avandia 或 Actos 後，應追蹤評價用藥效果及副作用，如：定期追蹤空腹及飯後血糖、HbA1c 以及體重變化；若使用 Avandia 或 Actos 半年後，HbA1c 無明顯之進步，應停止用藥。

其他

一、新藥納入全民健康保險支付藥品項目，雖於專利保護期間價格受到智慧財產權的保障，但健保局仍可與藥商訂定協議，由藥商評估使用量，第一年實際使用量若超過評估量，則可要求調降藥品支付價格。另一方面，每年審核該藥品與法規所定十國之藥價作比較，取支付價格最低之價格作參考，訂定國內保險支付該藥品之價格，並維持逐年觀察及調降之機制。

二、同類藥品競爭之機制，係依原開發藥廠之藥品專利權限而定，專利期間以藥品之市場調查結果調整藥品支付價格；專利期過後，則比照同類藥品之學名藥藥價要求原開發藥廠降低藥價。

## 綜合意見及建議

一、近年來人口老化，使糖尿病、心血管疾病、腎臟疾病罹病患者增加，併發症相對增加，並增加醫療費用支出。對於糖尿病患者，為使其生活品質提高，也就不斷地開發新的藥物治療，相對於其他國家對於新藥的引進皆評估其成本效益，本國新藥引進是否需要立即納入保險給付制度，應視藥物使用之迫切性為優先考量，且應評估其成本效益，且於納入保險後之 2-3 年應給予評價其治療效果。

二、Avandia 藥物申請國內許可上市一年內即被納入健保給付項目，是否有完善且適當之評核過程足以保障全民利益？值得謹慎思考，建議健保局增加調查項目，以了解該藥是否在納入藥價調查的十個先進國家

中，已被納入該國之健康保險給付項目？且給付之情形如何？並且建立完善機制用以評估未來新藥或新醫療技術納入健保給付之適當性。同時，建議健保局檢視目前現存將新醫療技術、新藥物納入保險給付的機制是否妥善。

三、第二型糖尿病患者使用 Avandia 藥物，除應考慮合併使用之時機及副作用，謹慎使用達到醫療品質之外，宜於藥物經濟上卓加考量現行健保財務，以符合醫療效益。

### 致謝

本文之完成承蒙亞東紀念醫院代謝內分泌科王治元醫師提供資料，本會陳馨慧小姐彙整文章內容，亞東紀念醫院代謝內分泌科王治元醫師惠予審稿及協助撰寫中英文摘要及中英文關鍵字，謹致謝忱。

### 參考資料

1. Direct and Indirect Costs of Diabetes in the United States – American Diabetes Association [http : //www.diabetes.org/diabetes-statistics/cost-of-diabetes-in-us.jsp](http://www.diabetes.org/diabetes-statistics/cost-of-diabetes-in-us.jsp) 2005 年 8 月 23 日。
2. 全民健康保險糖尿病專業醫療服務品質報告中央健康保險局 醫審小組 2005 年 3 月 31 日。
3. Ghazzi MN, Perez JE, Antonucci TK, et al: Cardiac and glycemic benefits of troglitazone treatment in NIDDM: the Troglitazone Study Group. *Diabetes* 1997; 46:433-439.
4. Maggs DG, Buchanan TA, Burant CF, et al: Metabolic effects of troglitazone monotherapy in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128:176-185.
5. Mayerson AB, Hundal RS, Dufour S, et al: The effects of rosiglitazone on insulin sensitivity, lipolysis, and hepatic and skeletal muscle triglyceride content in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:797-802.
6. Tontonoz P, Hu E, Graves RA, et al: mPPAR gamma 2: tissue-specific regulator of an adipocyte enhancer. *Genes Dev* 1994;8:1224-1234.
7. Kruszynska YT, Mukherjee R, Jow L, et al: Skeletal muscle peroxisome proliferator-activated receptor- gamma expression in obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1998;101:543-548.
8. Adams M, Montague CT, Prins JB, et al: Activators of peroxisome proliferator-activated receptor gamma have depot-specific effects on human preadipocyte differentiation. *J Clin Invest* 1997;100:3149-3153.
9. de Souza, Eckhardt M, Gagen K, et al: Effects of pioglitazone on adipose tissue remodeling within the setting of obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2001;50:1863-1871.
10. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, et al: PPAR-γ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, and adipose-derived protein. *Diabetes* 2001;50:2094-2099.
11. Boden G, Cheung P, Mozzoli M, et al: Effects of thiazolidinediones on glucose and fatty acid metabolism in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2003;52:753-759.
12. Wagstaff AJ, Goa KL: Rosiglitazone: A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2002;62:1805-1837.

## Controversy in the use of Thiazolidinediones

Shin-Huei Chen, Chih-Yuan Wang, Bor-Shen Hsieh

### Abstract

According to the definition of diabetes mellitus in 1997 (American Diabetes Association), and Bureau of Health promotion, Department of Health, Taiwan R.O.C., the prevalence of hyperglycemia in Taiwan has reached to 7.47% (8.20% in men and 6.80% in women). Therefore, prevention of diabetes-related retinopathy, nephropathy, neuropathy and cardiovascular complications will be expected to be important issues in public health. Thiazolidinediones is an important and newer choice for type 2 diabetic patients via its activation of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs). Meanwhile, this medication was noted of surprising effects in regulating adipocytokines and inflammation of vascular endothelial cells. It could be meaningful in decreasing medical cost for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the future. On the other subject, we still need to pay more attention for adverse effects of thiazolidinediones, including hepatotoxicity, edema, and heart failure. In this article, we reviewed thiazolidinediones-related manuscripts published in recent years, and we hope to promote medical staff figuring out this newer therapeutic medication.

Key words : Type 2 diabetes mellitus 、 Thiazolidinediones 、 Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs)