

Repaglinide 併用 clopidogrel 可能引發低血糖之風險探討

黃世宗¹、陳家蓁²、趙必暉²、陳文雯²

¹ 國立臺灣大學藥學系 ² 財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心

前言

第二型糖尿病病人的血糖控制通常可能需接受兩種以上的降血糖藥品，且可能合併其他如降血壓藥、降血脂藥、抗血小板凝集等藥品治療其共病症，以降低死亡率及心血管併發症風險。然而上述藥品在體內可能仰賴肝臟所含細胞色素 P450 (Cytochrome P450, CYP) 家族的酵素代謝才能發揮藥效，因此，此類病人的用藥具有較高風險與同樣由 CYP 媒介酵素代謝的藥品產生交互作用。

Repaglinide 與 clopidogrel 在臨床治療上即是很常見被合併使用的兩種藥品，而在 2014 年 Tornio A 等人發表一篇針對健康受試者的研究¹，結果顯示 clopidogrel 不論起始劑量為 300 毫克或維持劑量 75 毫克，若同時合併 repaglinide 服用時，會使得 repaglinide 的全身性暴露量增加而發生低血糖之情形。主要是因為 clopidogrel 的代謝物 clopidogrel acyl- β -D-glucuronide 會抑制 CYP2C8，使得同樣經由 CYP2C8 代謝 repaglinide 的半衰期延長，而增加 repaglinide 血中濃度 - 時間曲線下面積 (Area under the curve, AUC)。

加拿大衛生部 (Health Canada) 根據此篇研究結果，於 2015 年 7 月 31 日發布藥品安全警訊，決定將 repaglinide 與 clopidogrel 的交互作用提升至「禁忌」，並同時要求於 repaglinide 與 clopidogrel 仿單加註相關內容²。我國於 2015 年 12 月 22 日發布「repaglinide 成分藥品之藥品安全資訊風險溝通表」³ 及要求仿單新增相關訊息，以提醒醫療人員與病人注意兩者之間的交互作用。有鑑於 repaglinide 與 clopidogrel 併用時可能會增加低血糖之風險疑慮，本文針對 repaglinide 成分藥品之國內不良反應通報案件進行風險現況分析，並回顧現有文獻資料進一步了解糖尿病藥品與其他藥品間潛在交互作用而導致低血糖之風險。

方法

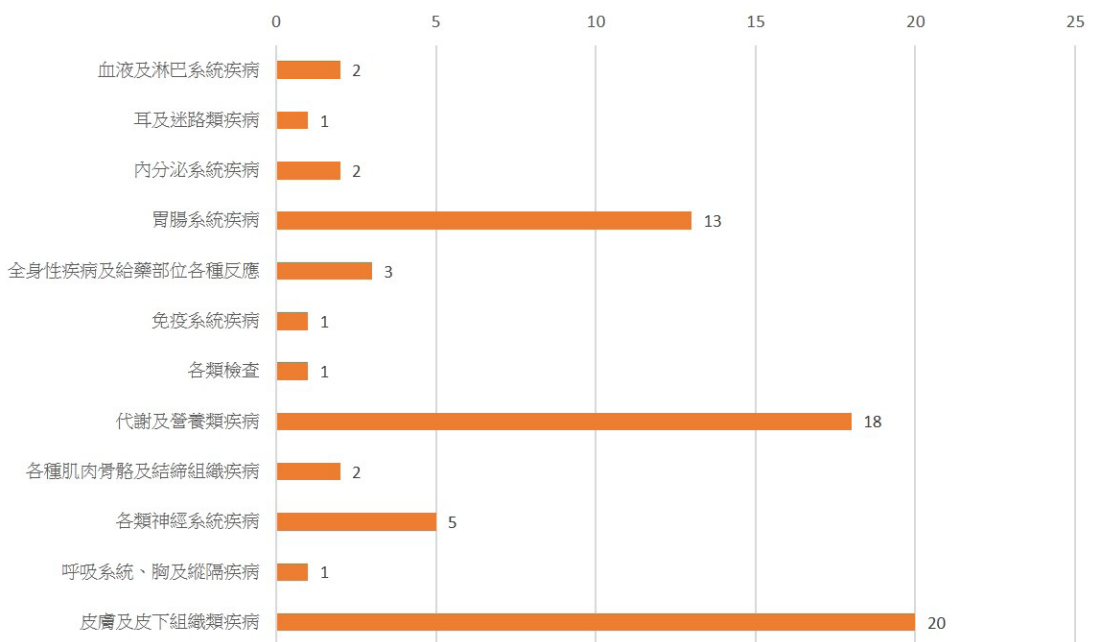
本研究運用全國藥物不良反應通報系統資料庫，收集自民國 87 年至 104 年 12 月 31 日止，疑似使用含 repaglinide (ATC code : A10BX02) 成分藥品引起之低血糖不良反應通報個案進行分析。資料庫中所有通報之不良反應統一以 Medical Dictionary for Regulatory Activities

(MedDRA) 醫藥詞彙譯碼系統，懷疑藥品係以 WHO-ATC 藥品分類系統編碼。

國內不良反應通報案件分析

於資料收集期間，全國藥物不良反應通報中心共接獲 57 件疑似因使用含 repaglinide 成分藥品引起不良反應之通報案例。通報案件平均年齡 68.5 ± 12.3 (mean $\pm$ SD)，男性計有 26 件 (45.6%)，女性計有 31 件 (54.4%)。不良反應通報症狀的器官系統分類以皮膚及皮下組織類疾病、代謝及營養類疾病與胃腸系統疾病為主 (圖一)。

進一步分析因使用 repaglinide 而引起低血糖不良反應症狀之個案，共計有 19 例，占整體案件之 33.3%。此 19 例個案案件分析如表一，女性約占 57.9%，年齡層分布以 60 歲以上老年人居多 (占 78.9%)，通報之不良反應後果無死亡案例通報，10.5% 為危及生命、半數以上為導致病人住院或延長病人住院時間，而 36.9% 的個案屬其他嚴重不良反應 (具重要臨床意義之事件)。疑似使用 repaglinide 發生低血糖不良反應之個案共 19 例，案件分析如表二所示。疑似合併使用 repaglinide 及 clopidogrel 藥品而發生低血糖不良反應之個案共 1 例，詳細資料如表三。



圖一 Repaglinide 相關不良反應通報症狀之器官系統分類

表一 通報 repaglinide 引起低血糖不良反應症狀之個案基本資料 (n = 19)

類別	人數	百分比 (%)
性別		
女性	11	57.9
男性	8	42.1
年齡 (歲)		
18-59	4	21.1
60 以上	15	78.9
不良反應後果		
死亡	0	0.0
危及生命	2	10.5
導致病人住院或延長病人住院時間	10	52.6
其他嚴重不良反應 (具重要臨床意義之事件)	7	36.9
總計	19	100.0

表二 使用 repaglinide 發生低血糖之個案通報資料

編號	年齡 性別	劑量 頻率	用藥 天數	其他共病症	併用藥物	不良事件 結果	相關性
1	84 女	1 mg BID	6	UNK	Gliclazide MR, sulfamethoxazole, trimethoprim, oxazolam, sennoside, esomeprazole, cilostazol	危及生命	極有可能
2	82 女	1 mg TID	17	HTN, hyperlipidemia	Rosiglitazone, acarbose, amlodipine, aspirin, isosorbide-5-mononitrate, furosemide, sennoside		可能
3	89 女	1 mg TID	NA	HTN, hyperlipidemia	Atorvastatin, pioglitazone, aspirin	導致病人住院或延長病人住院時間	可能
4	73 男	1 mg TID	NA	Gout、CAD	Insulin Detemir, procaterol, isosorbide-5-mononitrate, diphenidol, aminophylline, zopiclone, dimethicone, mosapride		極有可能
5	75 女	NA	NA	UNK	Doxazosin, amlodipine, minoxidil, thyroxine, fludiazepam, bisoprolol, isosorbide-5-mononitrate		可能

表二 使用 repaglinide 發生低血糖之個案通報資料 (續)

編號	年齡 性別	劑量 頻率	用藥 天數	其他共病症	併用藥物	不良事件 結果	相關 性
6	59 男	1 mg BID	NA	Hypertrophy of prostate	Metformin , regular OAA treatment for about 4 years.	導致病人住院 或延長 病人住院時間	可能
7	90 男	1 mg TID	NA	HTN, and benign prostate hypertrophy	Deferasirox		極有 可能
8	66 女	NA	NA	UNK	Metformin , pioglitazone, acarbose		可能
9	73 女	1 mg TID	6	UNK	NA		可能
10	60 女	0.5mg QD	NA	Chronic renal failure, essential HTN, diabetes with renal manifestations, mixed hyperlipidemia	Gemfibrozil , hydralazine		極有 可能
11	71 女	1 mg BID	241	HTN, old CVA, and acute bronchitis	NA		極有 可能
12	55 男	2 mg TID	253	CAD, s/p CABG, HTN, CHF	Metformin , sitagliptin		可能
13	64 女	NA	2	UNK	Metformin		可能
14	60 男	0.5 mg TID	2	UNK	NA		極有 可能
15	68 女	1 mg BID	297	diabetes with neurological manifestations	Metformin , pitavastatin, sennoside		可能
16	55 男	1 mg BID	81	UNK	Metformin , sitagliptin	其他嚴重不良 反應 (具 重要臨床 意義之事件)	極有 可能
17	60 男	1 mg PRN	1	UNK	Calcitriol, sitagliptin , calcium carbonate, fexofenadine, folic acid, cimetidine, dulcolax, clopidogrel , cilostazol, cyanocobalamine		極有 可能
18	68 男	1 mg BID	1	UNK	Famotidine, acetaminophen		極有 可能
19	52 女	NA	NA	UNK	Metformin , glyburide, vildagliptin		可能

UNK: unknown, NA: not applicant, CAD: coronary atherosclerosis disease, HTN: hypertension, CHF: chronic heart failure

表三 疑似 repaglinide 與 clopidogrel 合併給藥發生低血糖案例 (表二 編號 17)

年齡 / 性別	60 歲 / 男	通報症狀	低血糖
懷疑藥品 / 用法用量	Repaglinide 1 mg PRN	併用藥品	calcitriol, sitagliptin, calcium carbonate, fexofenadine, folic acid, cimetidine, dulcolax, clopidogrel , cilostazol, thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin
不良反應後果	其他嚴重不良反應 (具重要臨床意義之事件)	相關性	極有可能
個案描述	個案下午 5 點左右時，測得的血糖值約為 200 mg/dl，服用 repaglinide 1 mg PRN，起初無明顯症狀，但當天晚上 7 點多開始出現低血糖現象 (測量當下血糖值約為 50 mg/dl)，家屬緊急讓病人服用葡萄糖粉，其後於凌晨左右送往急診處置，病人症狀改善後，停用 repaglinide 並改服用其他自備的口服降血糖藥 sitagliptin 後，無相同症狀再發生。		

討論

Repaglinide 與其他藥品交互作用之機轉

目前已知 repaglinide 與其他藥品的交互作用主要分為三大類^{4,5}，第一種是因 repaglinide 主要肝臟代謝酵素為 CYP2C8 與 CYP3A4，其中又以 CYP2C8 為主，若同時服用其他 CYP2C8 之受質時，會競爭體內 CYP2C8 酵素，使得代謝 repaglinide 的能力下降，進而延長或加強 repaglinide 降低血糖的藥效。目前仿單上已有記載 gemfibrozil、itraconazole 等 CYP2C8 抑制劑皆會使 repaglinide 體內濃度增加，其中又以 gemfibrozil 之影響最鉅，仿單已將併用 repaglinide 與 gemfibrozil 列為禁忌⁴；第二種則與 OATP1B1 此一陰離子運輸通道有關，由於 repaglinide 從血液要進入肝臟進行代謝時，需要透過肝臟細胞其細胞膜上的 OATP1B1 才能進入肝

臟細胞，因此若同時服用其他 OATP1B1 之受質時，則會競爭此一運輸蛋白，影響 repaglinide 進入肝臟細胞代謝的速度⁸；除了前兩種與藥動學相關的交互作用外，若病人同時服用其他口服降血糖藥品或非選擇性乙型交感神經阻斷劑時，由於這兩種藥品也會有降低血糖的作用，因此可能出現藥效學上的交互作用⁴。

Repaglinide 與 clopidogrel 之藥物交互作用探討

兩者的交互作用原理主要與兩者同為 CYP2C8 受質有關，故併用時會競爭體內 CYP2C8 酵素，影響 repaglinide 在體內的代謝而延長或加強 repaglinide 降低血糖的藥效，且由於第二型糖尿病病人，其自身調控血糖平衡的能力較差，因此會增加病人發生低血糖的風險，輕則出現發抖、冒冷汗、心跳加快、無力、頭暈等症狀，嚴重者可能

發生意識不清、抽筋、昏迷等現象^{4,5}。除此之外，repaglinide 與 clopidogrel 兩者皆為 OATP1B1 此運輸通道的受質，亦有可能透過 OATP1B1 的途徑產生交互作用⁴。

Repaglinide/clopidogrel 交互作用與其他已知 repaglinide 交互作用之比較

根據 Niemi 等人於 2003 年發表一針對 gemfibrozil、itraconazole 與 repaglinide 併用於健康受試者之研究指出⁶，除了 clopidogrel 之外，其他如 gemfibrozil 或 itraconazole 藥品與 repaglinide 併用，亦容易使 repaglinide 半衰期延長與血中濃度升高進而增加低血糖的風險⁴。其中又以 gemfibrozil 影響最鉅，發現同時服用 gemfibrozil 600 mg 時，repaglinide 的血中最大濃度上升 2.4 倍，藥物半衰期延長 2.8 倍，濃度 - 時間曲線下面積 (AUC) 增加 8 倍左右，藥效方面病人平均血糖值相較對照組下降至 0.8 倍，最低血糖值下降至約 0.76 倍，無論在藥動學或藥效學上都有顯著的影響，因此當時各國也根據此篇研究結果，將併用 gemfibrozil 與 repaglinide 列為使用禁忌；同篇研究中，itraconazole 部分，僅有 repaglinide 的血中最大濃度上升 1.47 倍，濃度 - 時間曲線下面積 (AUC) 增加 1.41 倍左右，在藥效學上並無發現對血糖有顯著影響，因此僅要求在仿單上標註 itraconazole 與 repaglinide 的交互作用。其後，陸續也有其他研究 gemfibrozil、itraconazole 與 clopidogrel 的交互作用，結果大多近似於此篇結果。

比較 Tornio 等人與 Niemi 等人的兩篇研究^{1,6}，兩篇都是針對健康受試者的隨機安慰組對照交叉設計研究，受試者人數相近 (clopidogrel:9 人；gemfibrozil/itraconazole:12 人)，分別比較 clopidogrel、gemfibrozil、itraconazole 與 repaglinide 併用之影響。研究結果發現，合併 clopidogrel 300mg 或 75mg，與安慰劑相比，repaglinide 之濃度 - 時間曲線下面積 (AUC) 分別增加 5.1 倍、3.9 倍 (placebo/ 300mg/ 75mg: 6.0/ 30.5/23.7 ng*h/ml, $P<0.001$)；排除半衰期分別延長 44%、25% (placebo/ 300mg/ 75mg: 1.6/ 2.3 /2.0 hr, $P<0.005$)。顯示 clopidogrel 在使用劑量為 300 mg 時，對於 repaglinide 的藥動學方面影響相較 75 mg 顯著，但由於 clopidogrel 在臨床使用上，僅有第一次使用時的起始劑量會使用到 300 mg 或以上，其後維持劑量皆為 75 mg，因此針對長期使用的患者來說，clopidogrel 75 mg 與 repaglinide 的交互作用在臨床上較具意義。比較 clopidogrel 75 mg 與 gemfibrozil 600 mg 兩者對 repaglinide 的交互作用，與安慰劑相比，repaglinide 血中最大濃度分別增加 2 倍、2.4 倍 (clopidogrel 75mg vs. placebo/ gemfibrozil vs. placebo: 10.3 vs. 5.1/ 6.1±2.7 vs.14.6±4.5 ng/ml)，半衰期則延長 25%、185% (clopidogrel 75mg vs. placebo/ gemfibrozil vs. placebo: 2.0 vs. 1.6/ 3.7±1.5 vs.1.3±0.4 hr)，濃度 - 時間曲線下面積 (AUC) 則增加 3.9 倍、8 倍 (clopidogrel 75mg vs.

placebo/ gemfibrozil vs. placebo:23.7 vs. 6/ 63.9±31.6 vs. 7.9±4.0 ng*h/ml) , 顯示 clopidogrel 75 mg 並未像 gemfibrozil 一樣造成如此顯著的影響, 在藥效學上對血糖的影響也低於 gemfibrozil。

國內藥物不良反應通報案件結果分析

本研究分析國內通報疑似因 repaglinide 成分藥品引起低血糖之不良反應的通報資料中, 所有案例在服用時間與劑量上皆符合仿單使用規定, 而在表二當中, 可觀察到多數案例同時合併許多降血糖藥品, 編號 3 之個案為合併使用 pioglitazone 降血糖藥品而導致病人住院之案例, 透過表四整理常見降血糖藥品肝臟酵素媒介代謝具潛在交互作用之藥品, 推測編號 3 之個案之低血糖不良反應可能因 repaglinide 與 pioglitazone 同為肝臟 CYP2C8 為主要代謝酵素而產生藥品交互作用, Lexi-comp® 資料庫建議該併用風險等級為 Risk C, 即建議該合併療法需做適當地監測, 以避免低血糖發生。而編號 10 之個案則極有可能為併用列入禁忌藥品 -gemfibrozil 而造成低血糖之不良反應。

僅有 1 例 (案例編號 17) 為可能合併 repaglinide 與 clopidogrel 發生低血糖之案例, 病人當日除了 clopidogrel 之外, 未服用其他仿單所標示之可能會引起交互作用的藥品, 然而病人併服另一種口服降血糖藥 sitagliptin, 故無法排除 sitagliptin 對於低血糖副作用造成的影響; 此外, 由於當時病歷記載病人下午 5 點時測量血糖值為

200 mg/dl, 因此服用 repaglinide 1 mg PRN 使用, 與一般正常使用 repaglinide 應於飯前服用有所差異, 通報表未載明病人是否有跳過當日晚餐飯前劑量, 若未跳過, 於短時間服用 2 次 repaglinide 也有造成低血糖之風險。綜合上述兩點因素, 並無法將低血糖之不良反應完全歸因於併用 clopidogrel。

目前台灣的不良反應通報資料庫中, repaglinide 與 clopidogrel 併用引起不良反應的案件仍為少數, 但考量到 clopidogrel 為患有心血管疾病的病人長期使用之必須藥品, 若病人因低血糖問題被送往急診時, clopidogrel 常會以自備藥品的形式於住院時攜入, 故容易在通報時被遺漏; 再者, 使用 clopidogrel 的使用族群為心血管或週邊動脈血管栓塞之病人, 這些病人大多伴隨有高血糖或其他代謝疾病, 因此綜合上述兩點, 針對目前國內疑似因 repaglinide 成分藥品發生藥品交互作用的相關通報案件數可能有低估之疑慮。

各國對於 repaglinide 與 clopidogrel 交互作用之處置

加拿大衛生部 (Health Canada) 根據 2014 年 Tornio A 等人之研究結果¹, 於 2015 年 7 月 31 日發布藥品安全警訊, 決定將 repaglinide 與 clopidogrel 的交互作用提升至「禁忌」, 並同時要求於 repaglinide 與 clopidogrel 仿單加註相關內容²。歐盟⁷及日本⁸評估皆認為該篇針對健康受試者的研究, 雖指出兩者會有交互作

表四 常見糖尿病藥品基本資料比較表

糖尿病用藥分類	藥品成分	代謝	舉例：相同肝臟酵素媒介代謝 具潛在交互作用之藥品	併用風險 等級 ⁹
Biguanides	Metformin	於人體內並未發現到代謝物	NA	NA
Sulfonylureas	Glimepiride	肝臟 · CYP2C9 (主要)	Gemfibrozil -- CYP2C9 Inhibitors (Strong)	Risk D
	Gliclazide		Nicardipine -- CYP2C9 Inhibitors (Strong)	Risk D
	Glipizide			
	Glyburide			
Thiazolidinediones (TZD)	Pioglitazone	肝臟 · CYP2C8 (主要) ; CYP3A4 (次要)	Gemfibrozil -- Gemfibrozil likely inhibits the CYP2C8 metabolism of both pioglitazone and rosiglitazone.	Risk D
	Rosiglitazone	肝臟 · CYP2C8 (99% 主要) ; CYP2C9 (次要)	Clopidogrel -- CYP2C8 Inhibitors (Moderate)	Risk C
Meglitinide	Repaglinide	肝臟 · CYP3A4 及 CYP2C8 (主要)	Gemfibrozil -- CYP3A4 Inhibitors (Strong)	Risk X
			Clopidogrel -- glucuronide metabolite of clopidogrel inhibits CYP2C8	Risk D
			Itraconazole -- CYP3A4 Inhibitors (Strong)	Risk C
	Nateglinide	肝臟 · CYP2C9 (70% 主要) ; CYP3A4 (30% 次要)	Pioglitazone or rosiglitazone -- CYP2C8 Inhibitors (Moderate)	Risk C
Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) 抑制劑	Saxagliptin	肝臟 · CYP3A4/5 (主要)	Gemfibrozil -- CYP2C9 Inhibitors (Strong)	Risk X
	Alogliptin	60 - 71% 會以原型經尿液排除	Ketoconazole -- CYP3A4 Inhibitors (Strong)	Risk D
	Vildagliptin	不會被細胞色素 P450 酵素代謝成任何可定量的產物。	Diltiazem -- CYP3A4 Inhibitors (Moderate)	Risk C
	Sitagliptin	主要都是以未改變的形式經由尿液排出體外	NA	NA
	Linagliptin	大部分 (約 90%) 以原形式排出	NA	NA
Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) 抑制劑	Dapagliflozin	主要藉由 UGT1A9 ; CYP 媒介代謝是次要清除途徑	在體外研究中，dapagliflozin 和 dapagliflozin 3-O-glucuronide 都不抑制 CYP1A2、2C9、2C19、2D6、或 3A4，也不誘導 CYP 1A2、2B6、或 3A4。	NA
	Empagliflozin	主要藉由 UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 及 UGT 1A9 等葡萄糖醛酸化作用	NA	NA

NA: not applicant Risk D: Consider therapy modification
Risk X: avoid combination Risk C: Monitor therapy

用導致患者可能出現低血糖之情形，但同時期並未有其他相關安全性警訊的資料可以支持此結論，故要求廠商在仿單中加註於藥物交互作用並附上相關臨床試驗結果¹；美國至目前為止則未對此議題發佈公告或相關措施。

結論

Repaglinide 與 clopidogrel 的確有藥動學上的交互作用存在，並且會影響到 repaglinide 的藥效，但其程度無論在藥動

學或藥效學上並未達到如 repaglinide 與 gemfibrozil 一樣顯著的影響。另分析目前國內不良反應通報資料庫資料，雖只有 1 例個案疑似併用此兩種成分藥品而產生低血糖副作用，仍建議臨床醫療人員應先考量更換成其他降血糖用藥，並教育病人應隨時監測血糖變化，以避免藥品交互作用引起的低血糖風險。醫療人員與廠商一旦發現有疑似嚴重藥物不良反應發生，請依通報辦法規定，在時限內通報至全國藥物不良反應通報中心，以提供中心及主管機關評估及參考，共同維護國人用藥安全。

參考資料：

1. Tornio A, Filppula AM, Kailari O, et al. Glucuronidation converts clopidogrel to a strong time-dependent inhibitor of CYP2C8: a phase II metabolite as a perpetrator of drug-drug interactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2014, 96.4.
2. Health Canada. Gluconorm (repaglinide)-New Contraindication for Concomitant Use with Clopidogrel. Retrieved March 31, 2016, from <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/54454a-eng.php>
3. 衛生福利部食品藥物管理署 (西元 2015 年 12 月 22 日)。公告 repaglinide 成分藥品之藥品安全資訊風險溝通表【公告】。台北市：衛生福利部。西元 2016 年 3 月 31 日，取自 <http://www.fda.gov.tw/tc/includes/SiteListGetFile.ashx?mid=133&id=17550&chk=c0e57f08-3d44-4577-9003-a7d1a04c52be>
4. 藥品仿單 諾和隆® 錠 NovoNorm® tablet, 2012 年
5. Micromedex® 2.0 (electronic version). Thomson Reuters (Healthcare) Inc., Greenwood Village, Colorado, USA. Retrieved March 31, 2016, from <http://www.thomsonhc.com>
6. Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, et al. Effects of gemfibrozil, itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide: potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide. *Diabetologia*, 2003, 46.3: 347-351.
7. European Medicine Agency-Science Medicine Health. (2015, September 24). Scientific conclusions and grounds recommending the variation to the terms of the marketing authorization: repaglinide. Retrieved March 31, 2016, from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_conclusions_and_grounds_recommending_the_variation/human/000362/WC500199610.pdf
8. 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部. (2015, September 10). 医薬品安全性情報 Vol.13 No.18. Retrieved March 31, 2016, from <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly13/18150910.pdf>
9. LexiComp® Drugs & Drug Interaction <http://www.lexi.com/>