

# 新型降糖药的临床应用及用药交待

上海市浦东医院药剂科

2019.11.07



## \* 肠促胰素类药物

GLP-1受体激动剂

DPP-4酶抑制剂

## \* SGLT-2受体激动剂

# I

## 肠促胰素类药物

——GLP-1受体激动剂

——DPP-4酶抑制剂

# 肠促胰素类药物的发现和发展

二十世纪初期，人们发现营养物质摄入后，从肠道分泌的某种激素可以刺激胰岛素分泌，从而产生降低血糖的作用。

1929年，中国学者冯德培、侯祥川、林可胜教授在国际上率先发现并命名了肠抑胃素。

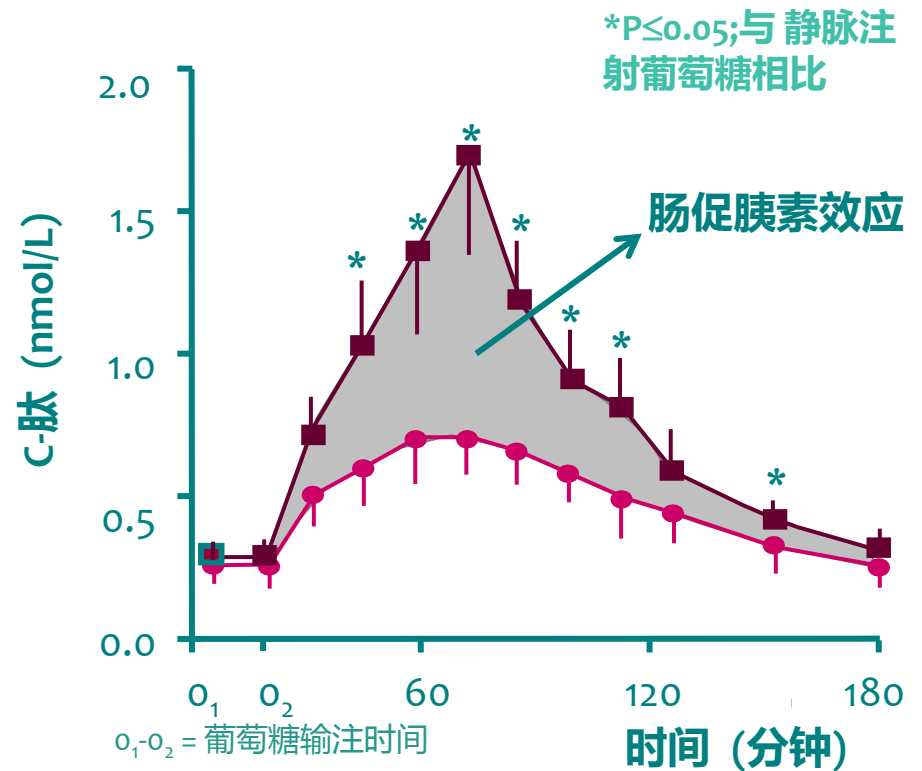
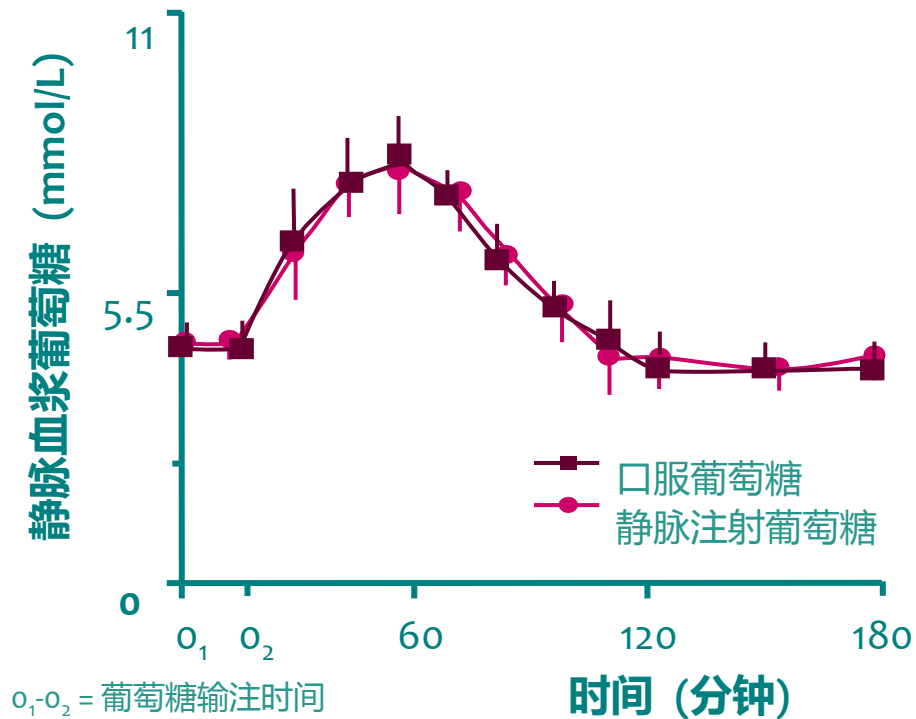
同年，Zunz和LaBarre教授发现在狗身上应用这汇总物质后可引发低血糖，进而将该物质命名为“肠促胰素”。

1969年，Unger和Eisentraut等首先以“肠-胰岛轴”来描述肠道和胰岛之间的关联，提示这样一个系统能够整合从肠道到胰岛细胞之间的营养、神经和激素信号，从而调控胰岛素、胰高血糖素、生长抑素或胰多肽的分泌。

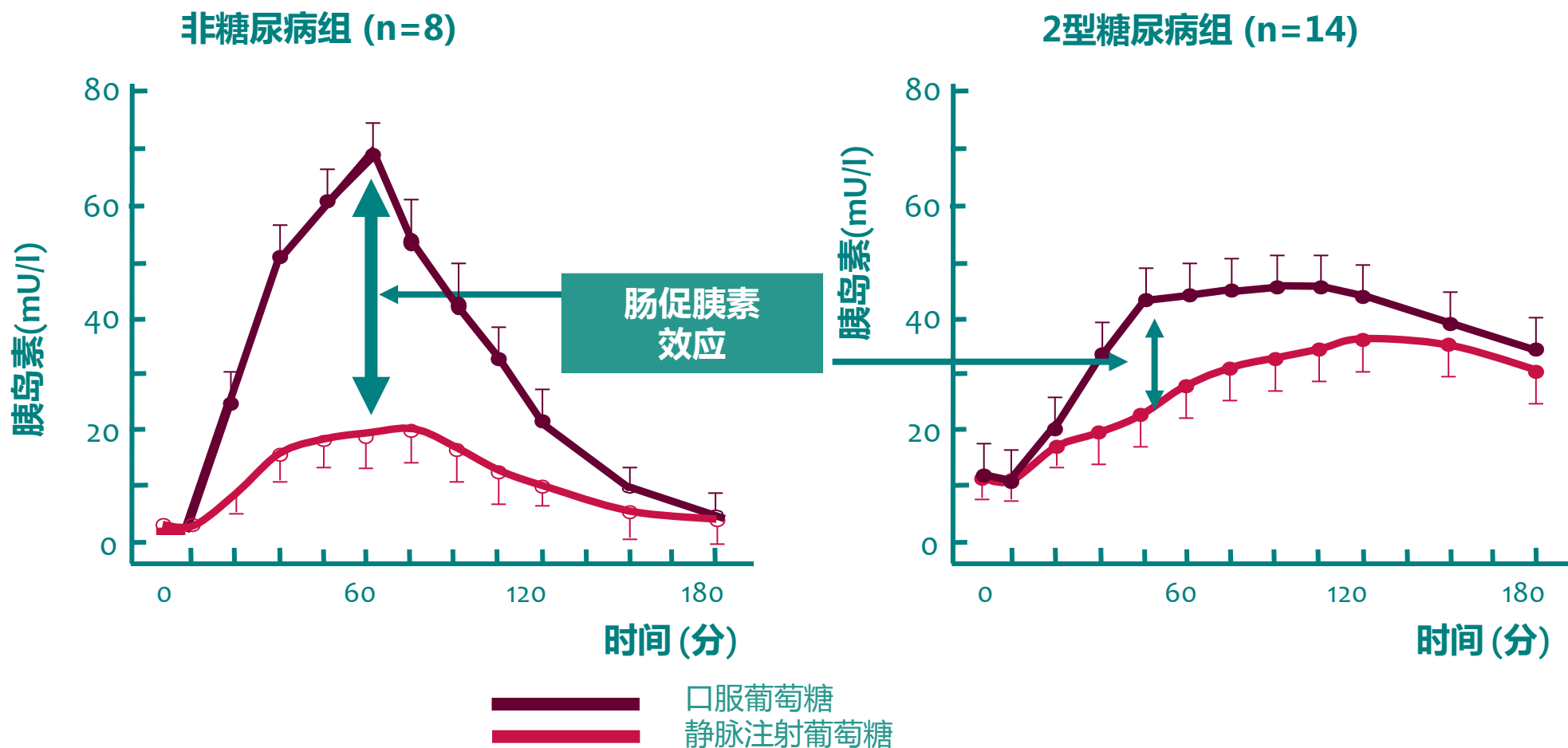
营养物质尤其是碳水化合物可刺激这类激素的释放，当血糖升高时刺激胰岛素释放。

# 肠促胰素效应的发现

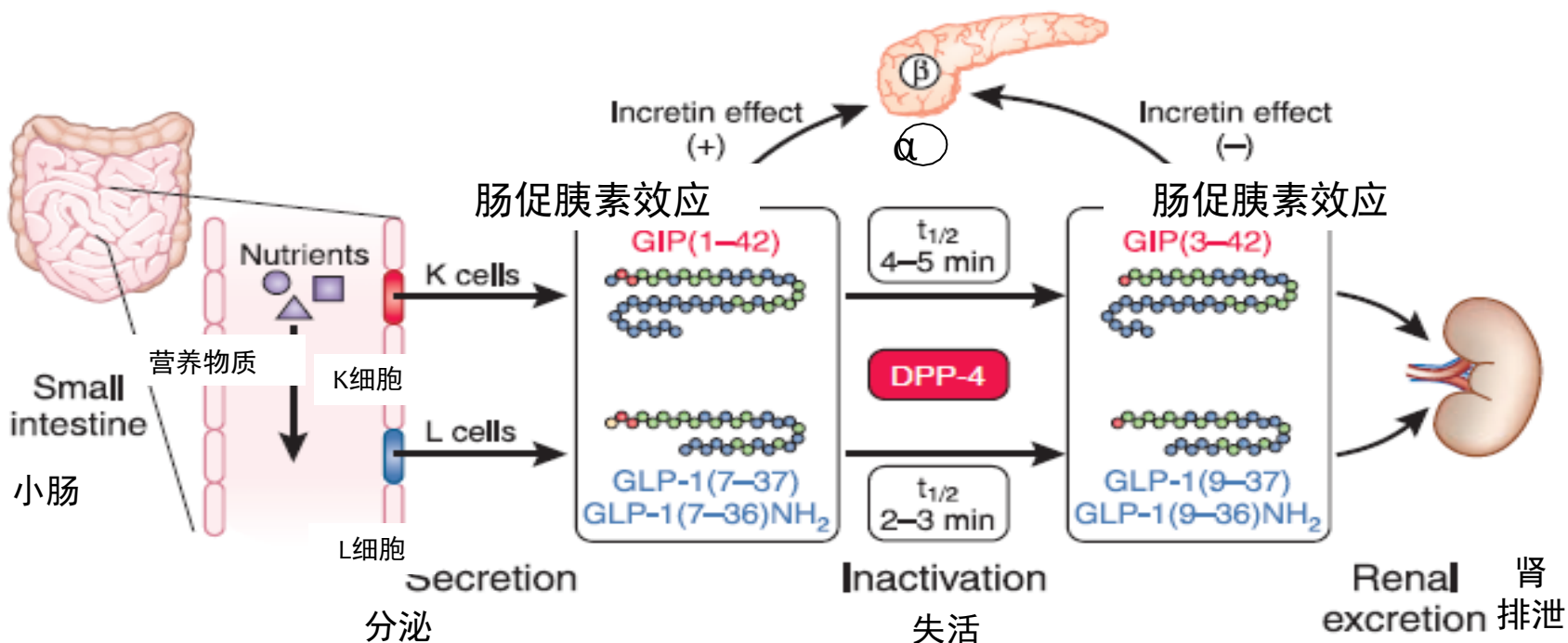
- \* 肠促胰素是在摄食后由小肠内分泌细胞反应性分泌的一种激素
- \* 一项试验检测8名健康受试者口服葡萄糖（50g）和静脉注射葡萄糖的反应，结果，与静脉注射葡萄糖相比，口服葡萄糖后，患者的血清C肽水平更高，由此证实了肠促胰素效应



# 2型糖尿病患者肠促胰岛素效应减弱



# 肠促胰素GIP和GLP-1的分泌及代谢



| 名称   | 葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽 (GIP)  | 胰高血糖素样多肽-1(GLP-1)                    |
|------|---|--------------------------------------|
| 分泌部位 | 上消化道的K细胞  | 回肠和结肠的L细胞                            |
| 排泄   | 迅速被二肽基肽酶 (DPP-4)酶解失活,进而由肾排泄   |                                      |
|      | 与胰腺β细胞上的特异性受体结合, 促进胰岛素分泌, 但T2DM的循环GIP水平正常或升高, 同时GIP对β细胞的促胰岛素分泌作用显著降低, 对α细胞也没有作用, 因而限制了其临床应用 | 葡萄糖依赖性的促进胰岛素合成和分泌、抑制β细胞凋亡, 一直胰高糖素分泌等 |

# GLP-1在体内快速降解

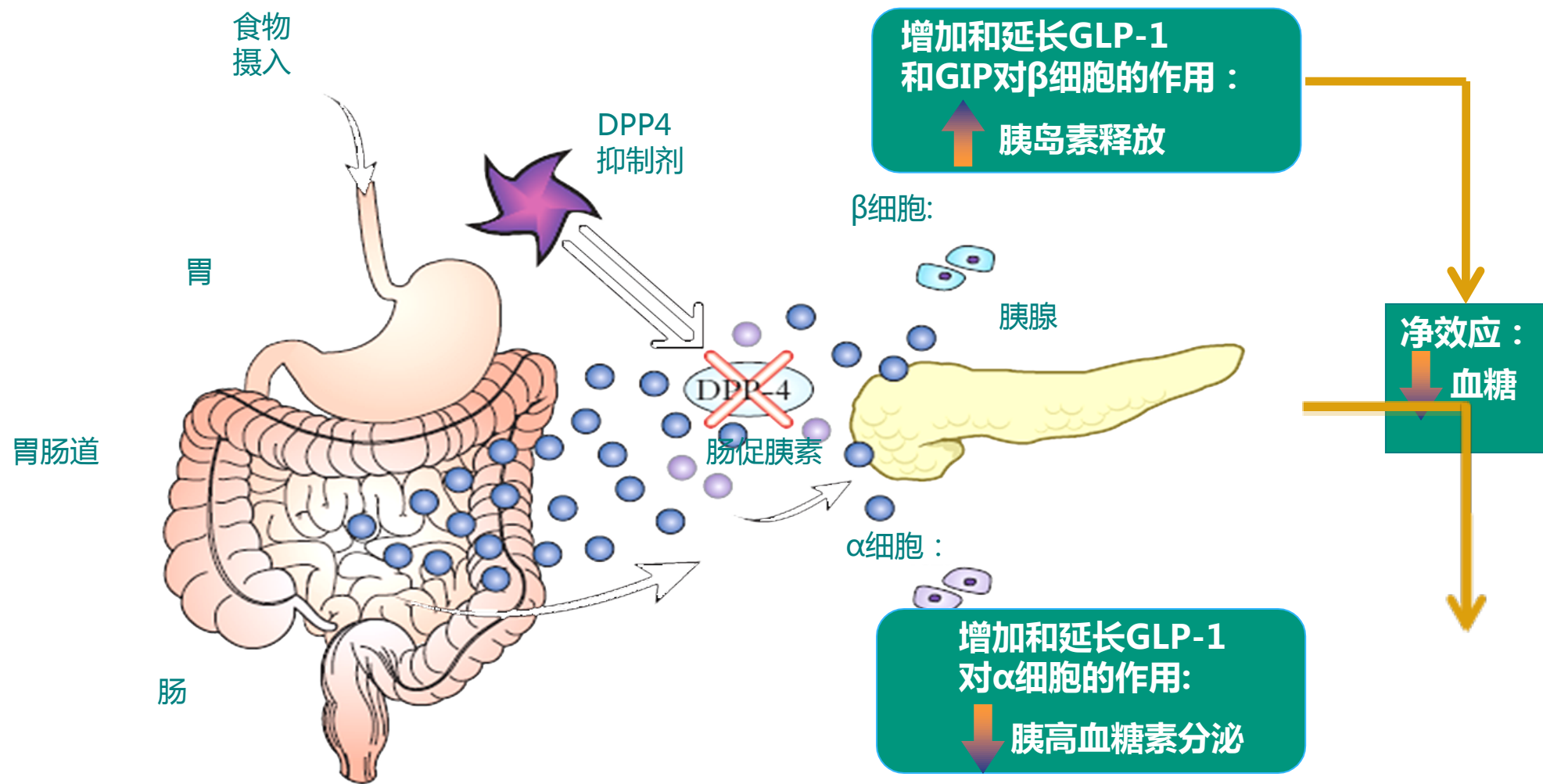


## ■ 提高 GLP-1作用的治疗方法:

- 模拟 GLP-1作用的药物 (肠促胰素类似物)
- 延长内源性活性GLP-1的药物 ( DPP-4 抑制剂 )

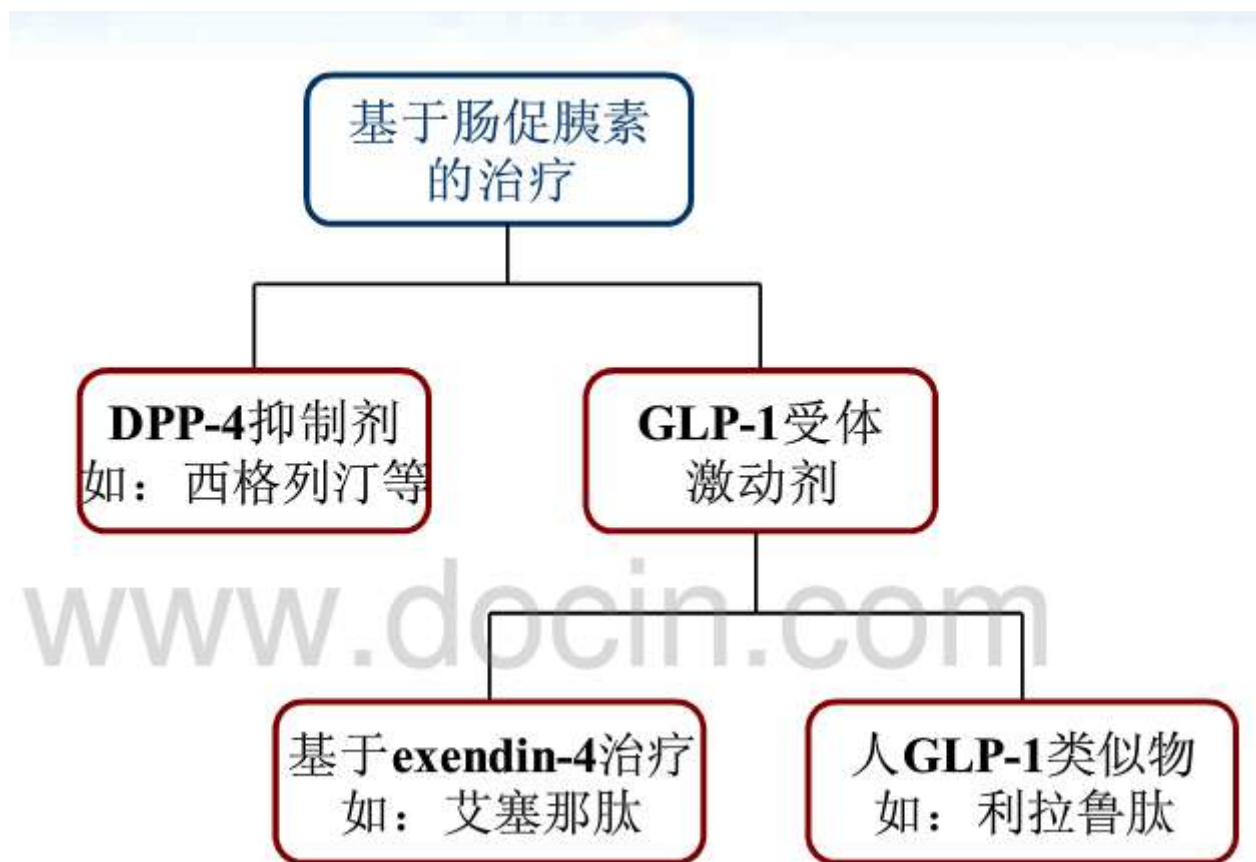


# 通过调节 $\alpha$ 及 $\beta$ 细胞功能降低血糖



\* 选自Drucker和Nauck, 2006; Idris和Donnelly, 2007; Barnett, 2006

# 基于GLP-1的药物



# GLP-1受体激动剂

## 艾塞那肽 (Exenatide, 商品名百泌达)



短效**GLP-1**受体激动剂

**2005**年首个获准的**GLP-1**类似物

是两栖动物美洲毒蜥唾液中多肽**exendin-4**的人工合成多肽  
有**53%**的序列与哺乳动物**GLP-1**重叠,可耐受**DPP-4**的降解

**$T_{1/2}=10h$**

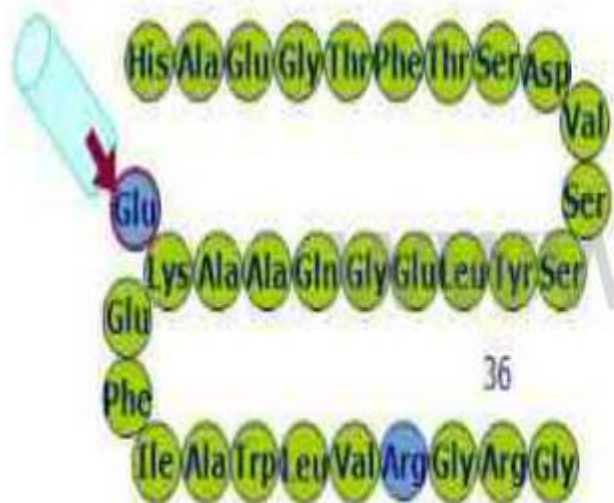
最初通过肾小球滤过作用被排出,随后在蛋白酶的作用下被水解

不推荐终末期肾病及肾功能严重损害的患者使用(肌酐清除率 **$<30ml/min$** )

# GLP-1受体激动剂

## 利拉鲁肽(Liraglutide,商品名诺和力)

C-16棕榈酰脂肪酸



- 长效人**GLP-1**类似物
- 与天然**GLP-1** 高度同源(97%)
- 其分子结构是在天然**GLP-1** 分子结构上更换了一个氨基酸,并增加了一个**16**碳棕榈酰侧链,由于这个脂肪酸侧链的存在,使其不易被降解,且能与白蛋白结合从而增加代谢稳定性
- **T<sub>1/2</sub>=13h**
- 有效作用时间达**24**小时

# 基于GLP-1的药物

## 利拉鲁肽在多方面优于艾塞那肽

| 项目              | 利拉鲁肽             | 艾塞那肽             |
|-----------------|------------------|------------------|
| 用法              | <b>QD</b>        | <b>BID</b>       |
| 同源性             | 高 ( <b>97%</b> ) | 低 ( <b>53%</b> ) |
| 抗体是否影响降糖疗效      | 无影响              | 高滴度影响降糖          |
| 恶心持续时间          | 短                | 长                |
| <b>HbA1c</b> 降低 | 大                | 较小               |

# 作用特点

遇强则强

遇弱则停

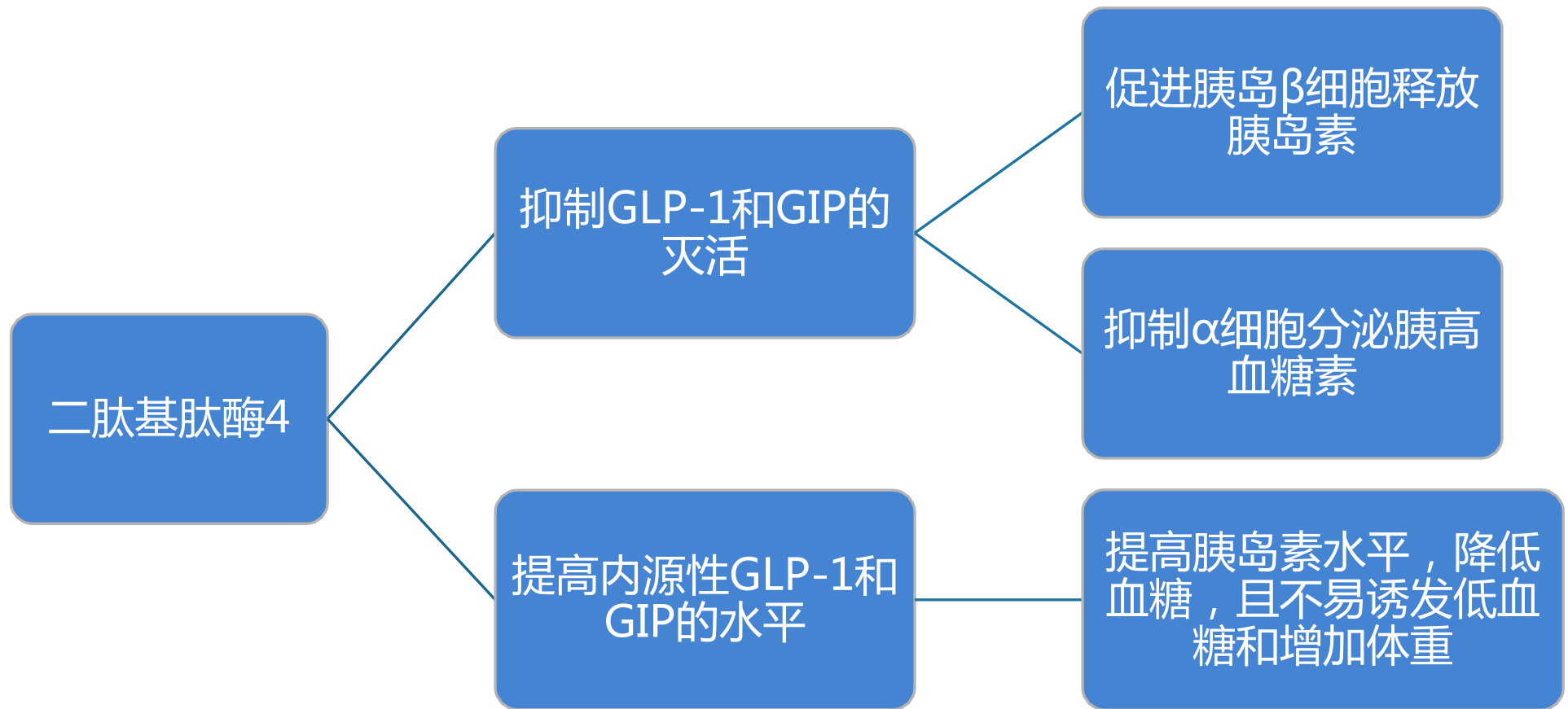
不容易出现低血糖

降糖的同时还有额外的心血管收益，而且可以减少食物摄取和延缓胃排空，有利于控制体重



# V DPP-4酶抑制剂

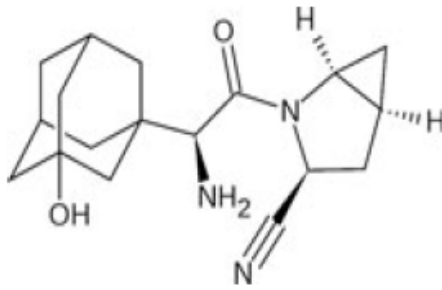
# DPP-4酶抑制剂的作用机制



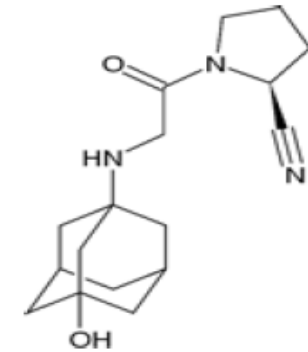


# 目前上市的5种DPP-4抑制剂

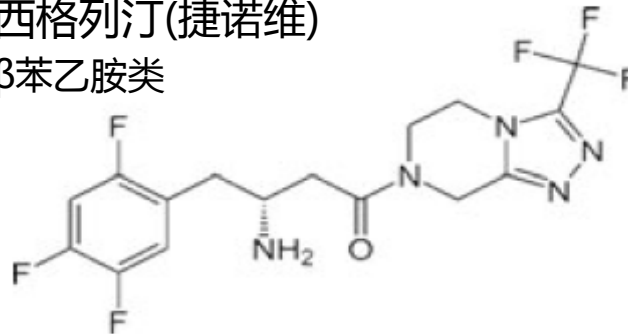
沙格列汀(安立泽)  
氰基吡咯烷类



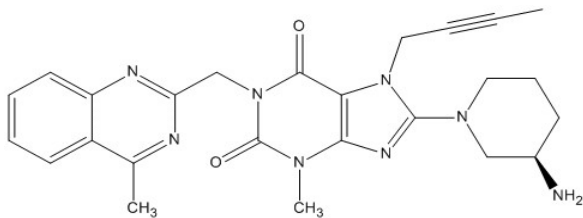
维格列汀(佳维乐)  
氰基吡咯烷类



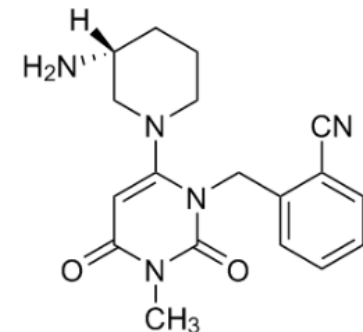
西格列汀(捷诺维)  
β苯乙胺类



利格列汀(欧唐宁)  
甲基黄嘌呤类



阿格列汀(尼欣娜)  
嘧啶二酮类衍生物



# 各种DPP-4抑制剂的用法用量

|        | 西格列汀       | 沙格列汀               | 维格列汀     | 利格列汀   | 阿格列汀    |
|--------|------------|--------------------|----------|--------|---------|
| 剂量(mg) | 100mg QD   | 5mg QD             | 50mg BID | 5mg QD | 25mg QD |
| 半衰期(h) | 12.4       | 2.5<br>3.1(活性代谢产物) | 2-3      | 120    | 21.4    |
| 用药时间   | 服药时间不受进餐影响 |                    |          |        |         |

|                         | 西格列汀             | 沙格列汀               | 维格列汀     | 利格列汀              | 阿格列汀              |
|-------------------------|------------------|--------------------|----------|-------------------|-------------------|
| 推荐用法用量                  | 100mg QD         | 5mg QD             | 50mg BID | 5mg QD            | 25mg QD           |
| 化学类别                    | β苯乙胺类            | 氰基吡咯烷类             | 氰基吡咯烷类   | 甲基黄嘌呤类            | 嘧啶二酮类衍生物          |
| 抑制DPP4酶的特点              | 竞争性抑制            | 底物样酶抑制             | 底物样酶抑制   | 竞争性抑制             | 竞争性抑制             |
| 与DPP4酶结合方式              | 非共价              | 共价                 | 共价       | 非共价               | 非共价               |
| 与DPP4酶结合方式              | 快                | 慢                  | 慢        | 快                 | 快                 |
| 活性GLP-1水平的增加            | 2倍               | 2-3倍               | 3倍       | 4倍                | 2-3倍              |
| <b>DPP-4 VS DPP-8/9</b> | <b>&gt; 2600</b> | 100                | 100      | <b>&gt; 10000</b> | <b>&gt; 14000</b> |
| 达峰时间(h)                 | 2                | 1-4                | 1.75     | 1-2               | 1-2               |
| 半衰期(h)                  | 12.4             | 2.5<br>3.1(活性代谢产物) | 2-3      | 120               | 21.4              |
| 蛋白结合率(%)                | 38               | < 10               | 9        | 75-99             | 20                |
| 24小时对血浆DPP-4活性的抑制       | 80%              | 70%                | 80%      | 80%               | 80%               |
| 主要CYP异构体                | CYP3A4<br>CYP2C8 | CYP3A4/5           | 未发现      | 很少代谢              | 很少代谢              |
| 主要排泄途径                  | 肾                | 肝/肾                | 肝/肾      | 胆汁/肠道             | 肾                 |
| 原型排泄率                   | 79               | 24                 | 23       | -90               | 60-71             |
| 经肾排泄率                   | 87               | 75                 | 85       | 5                 | 76                |
| 经粪排泄率                   | 13               | 22                 | 15       | 80                | 13                |

# 各种DPP-4与CYP酶相关的相互作用

| DPP-4抑制剂 | 药物相互作用中与XYP酶相关的描述  |
|----------|--|
| 西格列汀     | 西格列汀不会对CYP同工酶CYP3A4、2C8或2C9产生抑制作用，根据体外研究数据，西格列汀也不会抑制CYP2D6、2C19或2B6，不会诱导CYP3A4。  |
| 沙格列汀     | CYP3A4/5强抑制剂，酮康唑显著提高沙格列汀的暴露量，应用其他CYP3A4/5强抑制剂（如阿扎那韦、克拉霉素、茚地那韦、伊曲康唑、奈法唑酮、奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦和泰利霉素），也如预期所料提高了沙格列汀的血浆药物浓度。与CYP3A4/5强抑制剂合用时，应将沙格列汀剂量限制在2.5mg。 |
| 维格列汀     | 非细胞色素P450酶系的底物，其对CYP450酶无诱导或抑制作用，所以维格列汀不太可能与活性成分为这些酶的底物、抑制剂或诱导剂的药物发生相互作用。  |
| 利格列汀     | CYP3A4或Pgp的诱导剂（如利福平）会使利格列汀的暴露水平降低到亚治疗水平，很可能会降至无效的浓度，对于需要使用这类药的患者，强烈建议替换利格列汀。体内研究表明发生药物相互作用的倾向较低。   |
| 阿格列汀     | 无相关描述  |

# DPP-4抑制剂在肝功能不全患者中的使用方法

| DPP-4抑制剂 | 肝功能                                |                 |   |
|----------|------------------------------------|-----------------|---|
|          | 正常                                 | 轻度/中度受损         | 重度受损  |
| 西格列汀     | √                                  | √               | 尚无临床应用的经验，由于西格列汀主要经过肾清除，预计严重肝功能不全不会对西格列汀的药代动力学产生影响。 |
| 沙格列汀     | √                                  | √               | √   |
| 维格列汀     | 不能用于开始给药前ALT和AST大于正常值上限（ULN）3倍的患者。 | 不能用于肝功能不全患者     |   |
|          | 在使用维格列汀的过程中，需要定期检测肝功能              |                 |   |
| 利格列汀     | √                                  | √               | √   |
| 阿格列汀     | √                                  | 肝功能检查异常的患者应慎重使用 |   |

# DPP-4抑制剂临床使用建议

( 1 ) 对有二甲双胍禁忌证的 2 型糖尿病患者及老年 2 型糖尿病患者，DPP-4 抑制剂可单药起始。

( 2 ) 对二甲双胍不耐受的 2 型糖尿病患者，可换用 DPP-4 抑制剂。

( 3 ) 对于基线 HbA1c 较高的 2 型糖尿病患者 DPP-4 抑制剂可作为起始联合治疗的选择。

( 4 ) 对二甲双胍或其他降糖药治疗血糖不达标的 2 型糖尿病患者，尤其是餐后血糖控制不佳者，可联合 DPP-4 抑制剂。

# DPP-4抑制剂临床使用建议

( 5 ) 在其他口服降糖药出现不良反应 ( 尤其是低血糖 ) 时 , 可考虑 DPP-4 抑制剂。

( 6 ) DPP-4 抑制剂与胰岛素及胰岛素促泌剂联合应用时应注意低血糖风险。可适当减少胰岛素及胰岛素促泌剂的剂量。

( 7 ) 不推荐在有胰腺炎病史的患者中使用 DPP-4 抑制剂 , 如果在使用过程中患者出现疑似胰腺炎的症状 , 建议停用 DPP-4 抑制剂 , 并作相应处理。

( 8 ) 对有心衰危险因素的患者 , 在沙格列汀和阿格列汀治疗期间应观察患者有否心衰的症状和体征 ; 如出现心衰 , 应规范处理并停用这两种药物。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：  
<https://d.book118.com/097141033004006116>