

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。

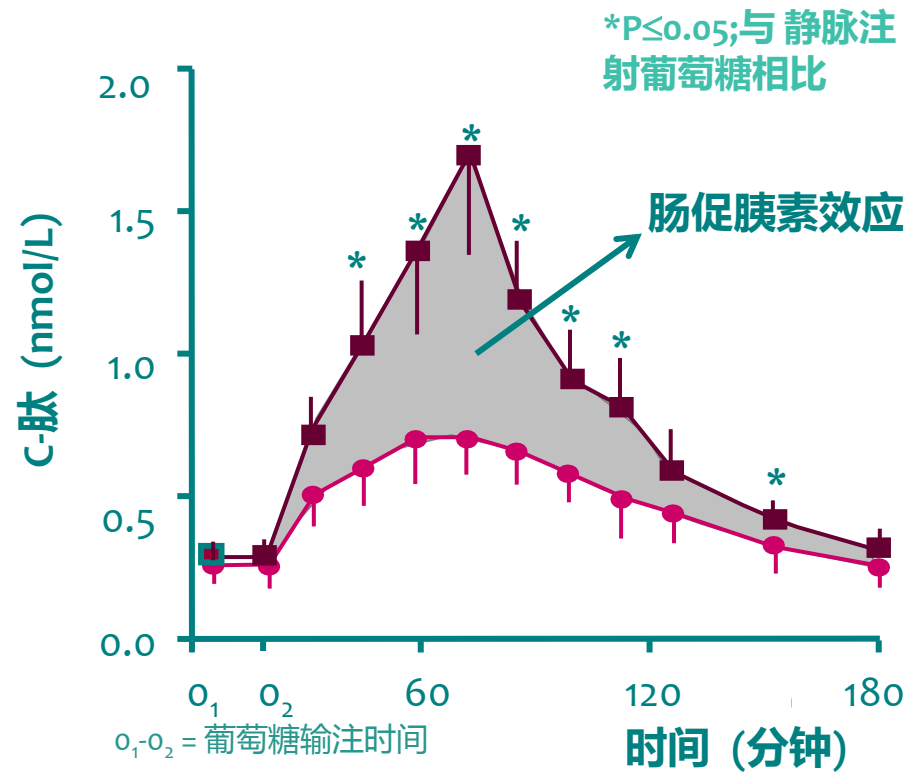
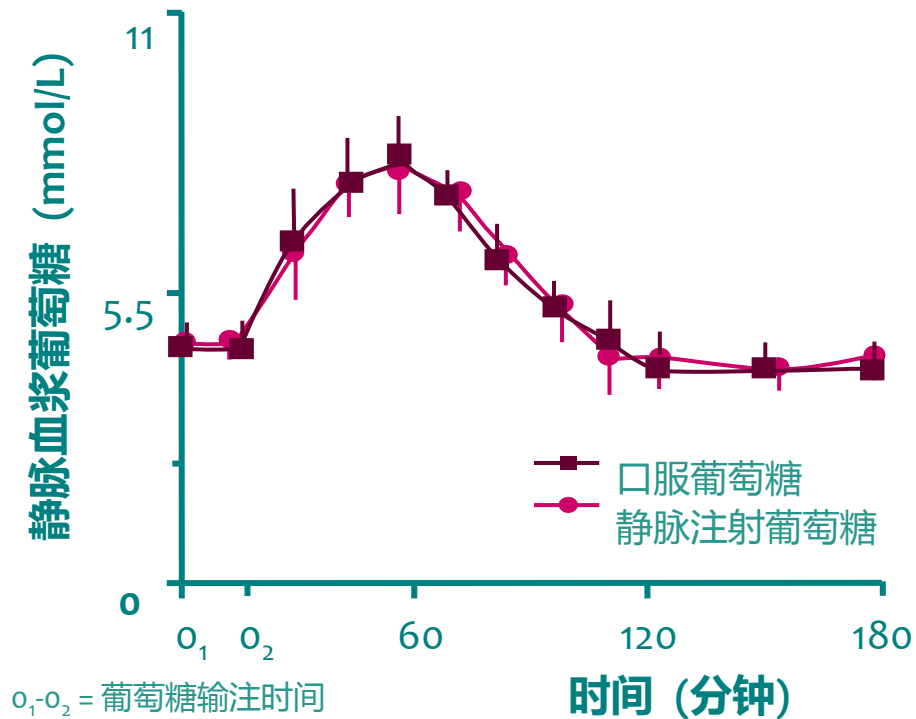
同年，Zunz和LaBarre教授发现在狗身上应用这汇总物质后可引发低血糖，进而将该物质命名为“肠促胰素”。

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。

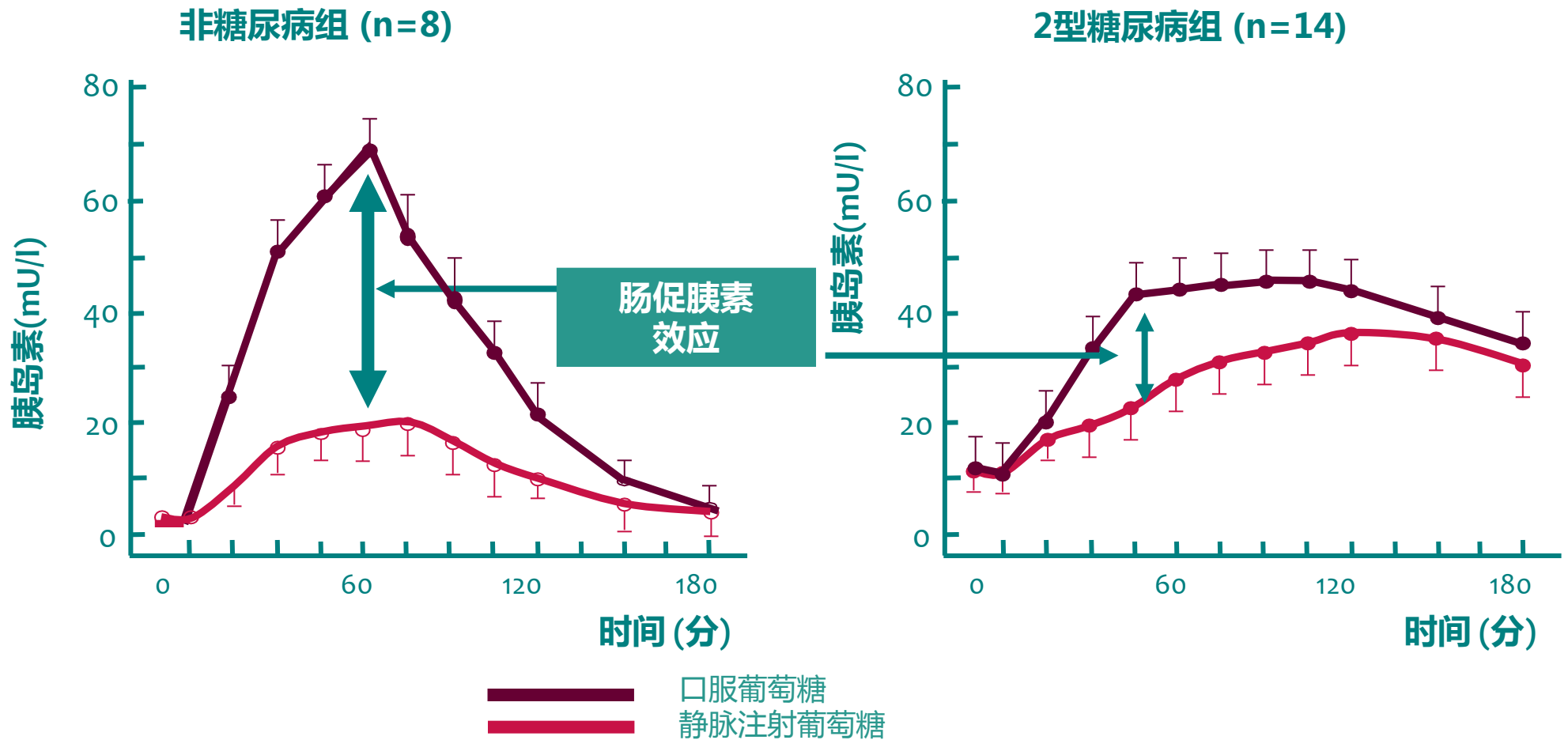
营养物质尤其是碳水化合物可刺激这类激素的释放，当血糖升高时刺激胰岛素释放。

肠促胰素效应的发现

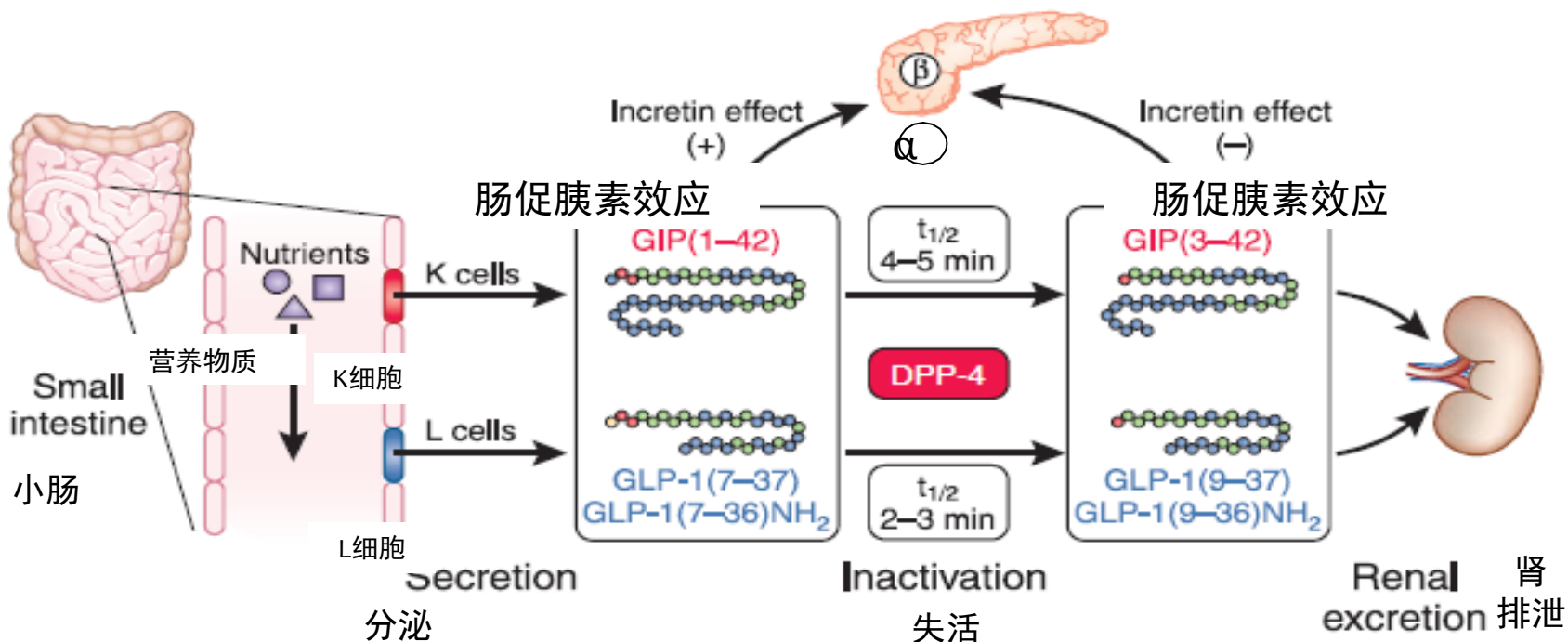
- * 肠促胰素是在摄食后由小肠内分泌细胞反应性分泌的一种激素
- * 一项试验检测8名健康受试者口服葡萄糖（50g）和静脉注射葡萄糖的反应，结果，与静脉注射葡萄糖相比，口服葡萄糖后，患者的血清C肽水平更高，由此证实了肠促胰素效应



2型糖尿病患者肠促胰岛素效应减弱



肠促胰岛素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

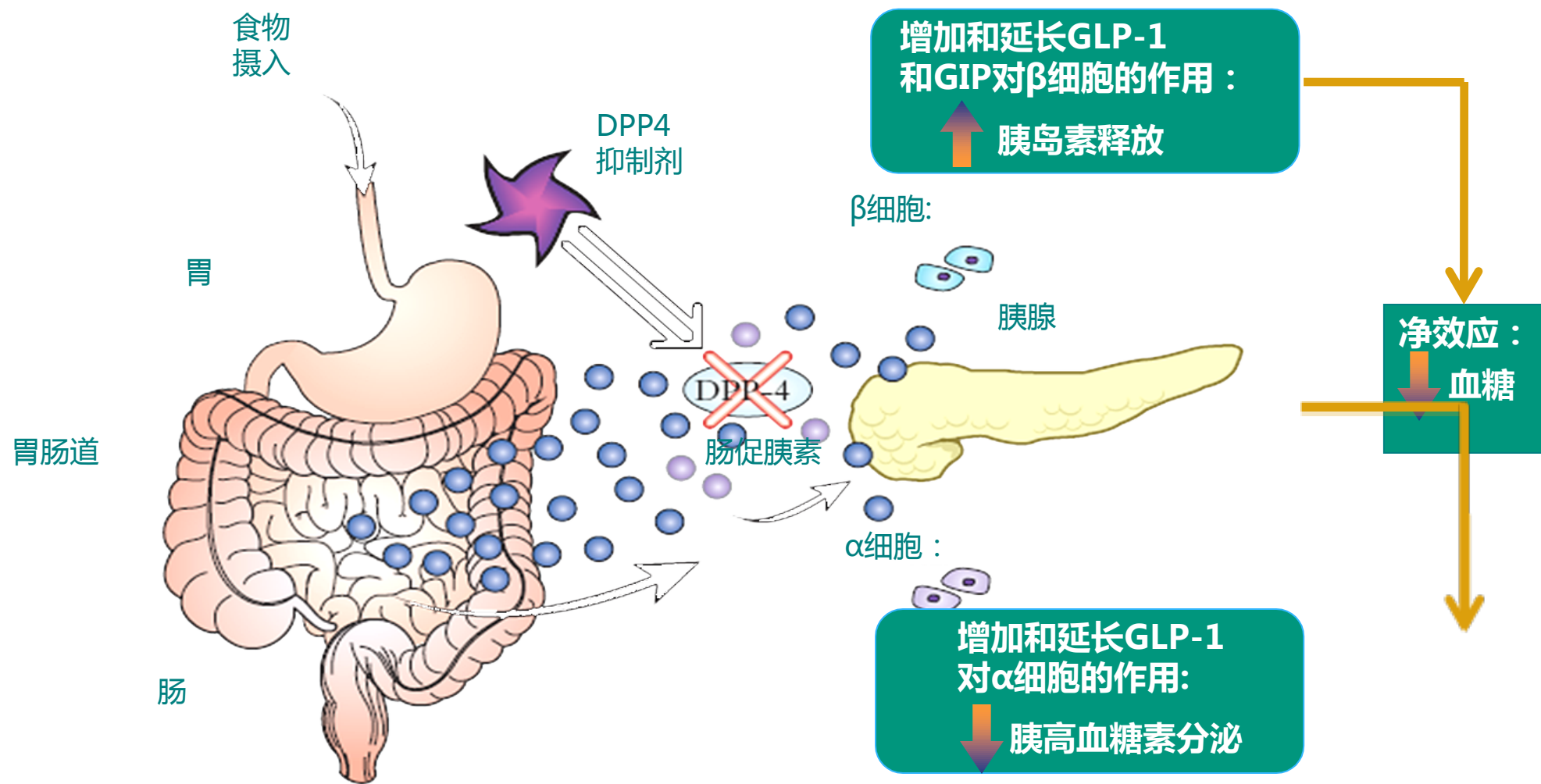
GLP-1在体内快速降解



■ 提高 GLP-1作用的治疗方法:

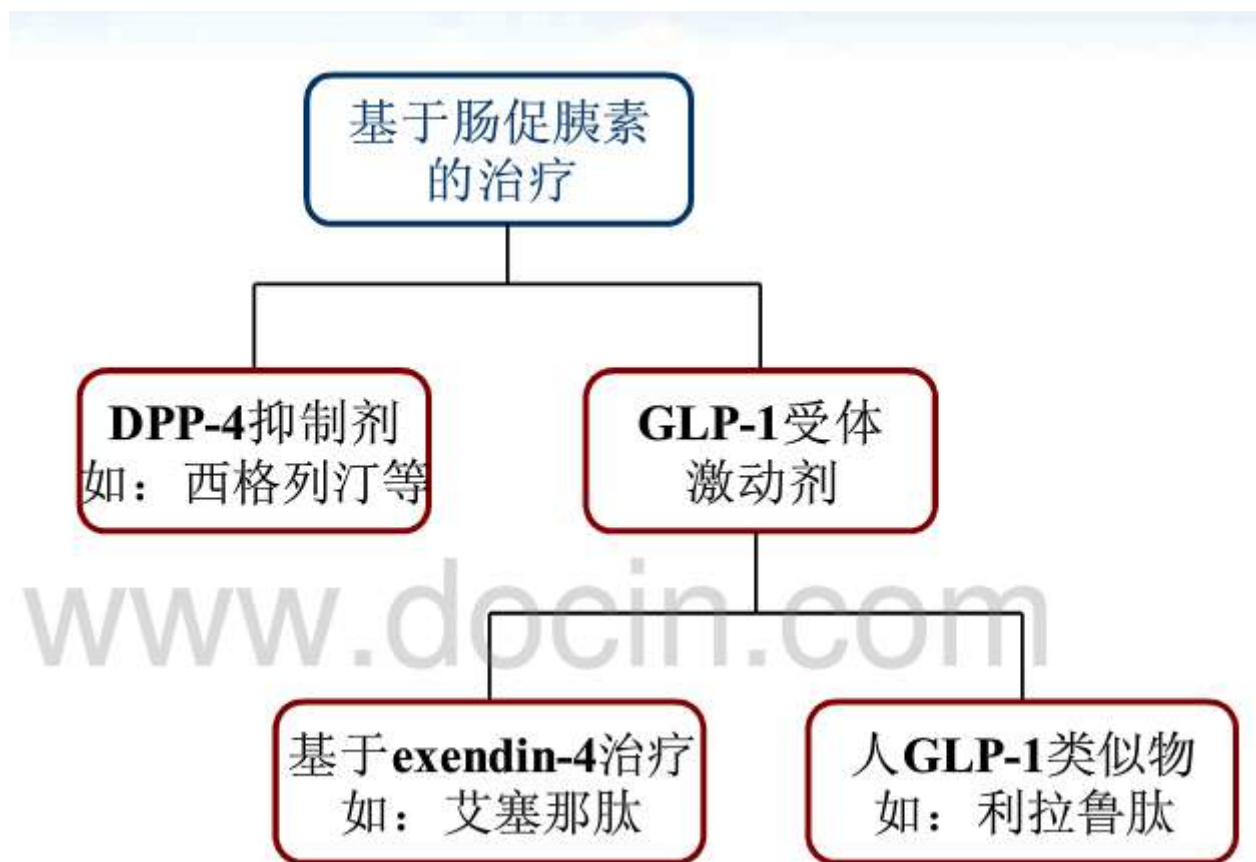
- 模拟 GLP-1作用的药物 (肠促胰素类似物)
- 延长内源性活性GLP-1的药物 (DPP-4 抑制剂)

通过调节 α 及 β 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

$T_{1/2}=10h$

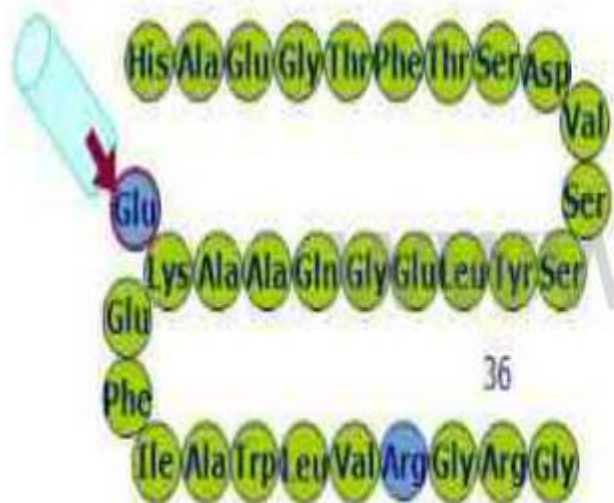
最初通过肾小球滤过作用被排出,随后在蛋白酶的作用下被水解

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
- **T1/2=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	QD	BID
同源性	高 (97%)	低 (53%)
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
HbA1c 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

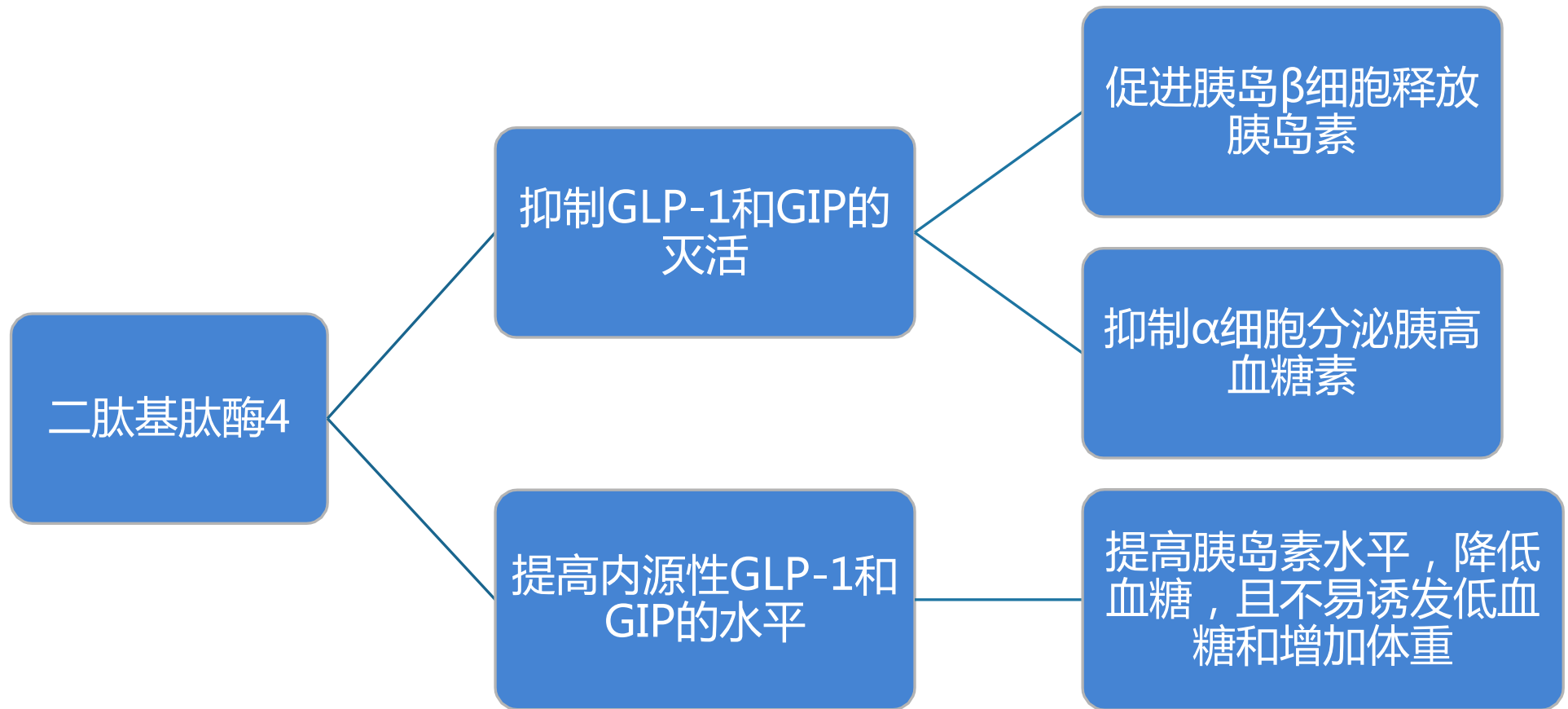
降糖的同时还有额外的心血管收益，而且可以减少食物摄取和延缓胃排空，有利于控制体重



V

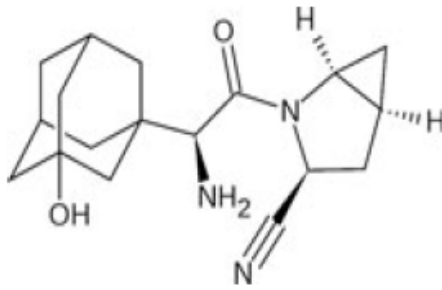
DPP-4酶抑制剂

DPP-4酶抑制剂的作用机制

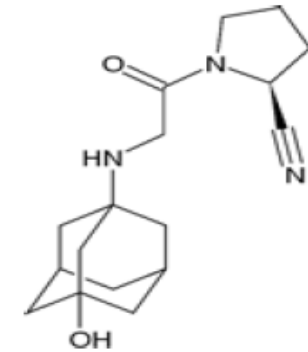


目前上市的5种DPP-4抑制剂

沙格列汀(安立泽)
氰基吡咯烷类



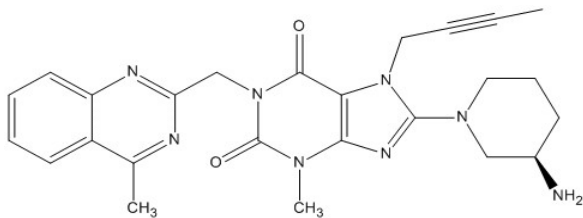
维格列汀(佳维乐)
氰基吡咯烷类



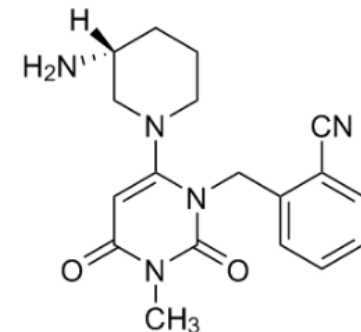
西格列汀(捷诺维)
β苯乙胺类



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 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
DPP-4 VS DPP-8/9	> 2600	100	100	> 10000	> 14000
达峰时间(h)	2	1-4	1.75	1-2	1-2
半衰期(h)	12.4	2.5 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 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>