

文章编号: 1672-3384 (2007) -04-0020-04

口服降糖药物的临床应用与评价

【作者】 李春霖 杨光

中国人民解放军总医院 (北京 100853)

【中图分类号】 R977.15

【文献标识码】 B

随着社会经济的发展和人们生活水平的提高, 2型糖尿病的发病率明显增高, 目前我国糖尿病的患病率约为4%, 糖尿病患者已达到4千万。临床工作中, 无论在哪一个专科, 都会面对大量的2型糖尿病患者, 因此关于2型糖尿病的一些基本用药知识是每一位临床医生都应谙熟于心的。

口服降糖药物可以分为如下5大类: 双胍类、磺酰脲类、噻唑烷二酮类、餐时血糖调节剂、 α -糖苷酶抑制剂, 它们的作用机制不同, 降低血糖的特点和强度也不同。2型糖尿病的主要发生机制为胰岛 β 细胞功能缺陷和胰岛素抵抗, 而血糖异常特点也有所不同, 有的以空腹血糖升高为主, 有的以餐后血糖高为主, 有的空腹和餐后血糖都高。因此在选择用药上, 应该考虑到每一个患者的主要发病机制和血糖特点, 结合全身状况综合判定。本文从临床实践的角度对口服降糖药物的应用作一复习。

1 以降低空腹血糖为主的口服降糖药物

1.1 双胍类

双胍类 (biguanides) 主要包括苯乙双胍和二甲双胍 (格华止等), 苯乙双胍因其易于引起乳酸性酸中毒, 目前已被淘汰。二甲双胍在临床中应用广泛, 为2型糖尿病患者的一线用药和基础用药。

1.1.1 作用机制 ①改善肝脏胰岛素抵抗。二甲双胍主要作用于肝脏, 通过抑制肝脏对乳酸的摄取抑制肝糖异生, 减少肝糖输出。核磁共振谱学显示, 糖尿病患者空腹血糖升高的关键是糖异生水平和肝糖产生增加, 二甲双胍可抑制糖异生, 减少肝糖输出, 从而降低空腹血糖。②增加周围组织胰岛素的敏感性, 增加胰岛素介导的葡萄糖利用, 促进骨骼

肌和脂肪细胞对糖的摄取和利用。③降低血脂水平, 尤其是降低甘油三酯。二甲双胍对 β 细胞的功能并没有直接影响, 它是通过改善胰岛素抵抗、降低高血糖 (糖毒性) 和脂毒性而间接起到保护胰岛 β 细胞的作用。

1.1.2 降糖效果及其降糖外的作用 二甲双胍的半衰期为1.5~4.5h, 2h达血药浓度峰值, 作用时间4~6h, 主要从肾脏排泄。二甲双胍是一个作用较强的降糖药物, 可以降低HbA_{1c} 1%~1.5%, 降低空腹血糖25%~30%, 同时能有效降低餐后血糖。二甲双胍因不刺激胰岛素分泌, 对正常人无降糖作用, 单药治疗一般不引起低血糖。二甲双胍除可降低血糖外, 还具有改善胰岛素抵抗, 轻度减轻体重, 轻度降低血压, 改善血脂代谢, 减轻2型糖尿病高凝状态及心血管保护作用。

1.1.3 不良反应 二甲双胍最常见的副作用是胃肠道反应, 如腹部不适、腹泻, 发生率约20%~30%, 另有恶心、呕吐等, 这些副作用通常轻且短暂, 坚持用药一周后多可自动缓解, 只有不到5%的病人不能耐受。二甲双胍可减少肠道维生素B₁₂的吸收, 因此应用二甲双胍时应注意监测和适当补充维生素B₁₂。二甲双胍相关的乳酸性酸中毒罕见, FDA报告从1995年5月到1996年6月, 每10万例治疗者出现5例, ¹⁴C标记乳酸显示, 治疗剂量的二甲双胍不干扰乳酸代谢, 不增加基础乳酸水平。实际上, 所有报道的二甲双胍相关的乳酸酸中毒都发生在急重症疾病时, 如肾功能不全、严重组织低灌注、心源性或感染性休克、呼吸衰竭伴低氧血症及严重肝病等, 但严重疾病本身也可导致乳酸酸中

毒,因此,这种情况下很难区分乳酸酸中毒是由疾病本身还是二甲双胍所致。

1.1.4 临床应用与禁忌证 诊断为2型糖尿病后在生活方式治疗的基础上就应该联用二甲双胍,除非有二甲双胍使用的禁忌证。二甲双胍尤其适用于肥胖和伴高胰岛素血症的患者。二甲双胍与磺酰脲类、糖苷酶抑制剂或噻唑烷二酮类降糖药联合应用疗效更好,还适用于胰岛素治疗者,以减少胰岛素用量,减轻体重增长的幅度。为减少二甲双胍的胃肠道反应,二甲双胍的使用应从小剂量开始,具体用法是:初始剂量:250mg,每天2~3次;以后根据需要缓慢加量。最大剂量2000mg/d。二甲双胍在饭前服用效果最佳,但如果胃肠道反应大,可以在饭中或饭后使用。有急性糖尿病合并症、严重肝肾功能损害、心力衰竭、严重感染及其他严重缺氧性疾病者最好禁用二甲双胍。

1.2 中、长效磺酰脲类药物

磺酰脲类药物临床应用广泛,目前第一代的甲苯磺丁脲(甲磺丁脲,D860)已经基本淘汰,临床上常用的为第二代的格列本脲(优降糖)、格列齐特(达美康)、格列吡嗪(美吡达)、格列喹酮(糖适平)等,以及第三代格列美脲(亚莫利)。磺酰脲类药物根据其剂型及药代动力学特点可分为中、长效及短效制剂,对于空腹血糖偏高为主的2型糖尿病患者宜选用中、长效磺酰脲类药物。

1.2.1 作用机制 磺酰脲类药物的主要作用机制是刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素。其作用机制如下:①依赖ATP敏感的钾离子通道(KATP)的途径:磺酰脲类药物通过特异性结合于 β 细胞膜上的磺酰脲类化合物受体(SUR),使钾通道关闭,细胞内的钾离子外流受阻,因而胞内钾离子升高,细胞膜去极化,电压依赖的钙离子通道开放,细胞外钙离子内流增加,使胞浆内钙离子浓度升高,刺激胰岛素分泌颗粒向胞外分泌。这一过程可能由钙离子/钙调蛋白依赖的蛋白激酶(CaMK)介导。②不依赖KATP通道的途径:即不通过关闭KATP而直接加

强钙离子依赖的胰岛素分泌作用。此外还有报道一些磺酰脲类药物具有一定的直接拟胰岛素和胰岛素增敏作用,可促进外周组织对胰岛素的利用。

1.2.2 常用的几种中长效磺酰脲类药物 格列本脲:口服1h内被迅速吸收,约15~20min开始发挥降糖作用,2~6h达血浆高峰浓度,以后逐渐下降,半衰期10~16h,有效时间达20~24h,是目前为止降糖作用最为强大的长效降糖制剂。本药吸收后主要在肝脏代谢,其代谢产物无活性或活性很弱,分别从肾脏和胆汁中排泄50%。格列齐特为中效降糖制剂,吸收达峰时间稍长,半衰期为6~15h,一次服药有效时间可达10~15h,因而对大多数患者,每日2次即可。格列美脲为新一代磺酰脲类药物,作用时间与格列本脲相当,1~8mg/d,服用方便(每天1次),较少引起低血糖。此外,格列吡嗪控释片(瑞易宁)、格列齐特缓释片经过工艺上的改进,每天只需服用1次就能够有效控制血糖。

1.2.3 临床应用及注意事项 磺酰脲类药物只适用于 β 细胞有一定功能的2型糖尿病患者,因其刺激胰岛素分泌,增加体重,故肥胖患者不宜首选。使用时从小剂量开始,逐渐加量,两种磺酰脲类药物或与格列奈类不宜同时使用。磺酰脲类药物的日剂量范围较大,在一定剂量范围内,其降糖作用呈剂量依赖性,但也取决于患者尚存的胰岛功能,一旦超过最大有效浓度后,降糖作用并不随之增强,而副反应明显增加。此类药物最佳服用时间为餐前30min。格列本脲降糖作用较强,其代谢产物也具降糖活性,两者均由肾脏排泄,因此,老年患者尤其是合并有肾功能减退患者,常可引起严重而持久的低血糖反应。格列美脲和格列吡嗪控释剂也为长效制剂,但由于其较低的有效血药浓度和葡萄糖依赖的降糖作用,低血糖发生率较格列本脲显著降低。

1.2.4 不良反应 主要的严重不良反应为低血糖,以格列本脲最常见。其他不良反应主要包括胃部不适、食欲下降、恶心、呕吐、腹泻或肝功能异

常, 发生频率较低, 对症处理及调整剂量即可缓解。

1.3 噻唑烷二酮类

噻唑烷二酮类 (thiazolidinedione) 为胰岛素增敏剂, 目前临床常用罗格列酮和吡格列酮。

1.3.1 作用机制 为过氧化物酶体增生激活受体 γ (PPAR γ) 激动剂。人类 PPAR γ 主要表达于胰岛素作用的关键靶组织 (肌肉、脂肪、肝脏)。PPAR γ 被激活后调控与胰岛素效应有关的多种基因的转录, 这些基因的功能涉及葡萄糖的产生、转运、利用以及脂肪代谢的调节, 促进外周组织摄取葡萄糖, 从而改善了靶器官的胰岛素抵抗。

1.3.2 临床应用 可明显改善 2 型糖尿病患者空腹及餐后血糖及糖化血红蛋白。研究显示该类药物可以降低 HbA_{1c} 1%~1.5%, 其降血糖作用稳定且持久。单用本类药物通常不会引起低血糖。噻唑烷二酮类药物可单独应用, 亦可与其他口服降糖药或胰岛素合用。

1.3.3 不良反应及注意事项 使用噻唑烷二酮类药物需监测肝功能, 如 ALT 大于正常高限 2.5~3 倍即停药。此外, 噻唑烷二酮类药物可因血浆容量轻度增加而出现水肿、贫血及心脏负荷增加。对于有心功能不全者, 按程度禁用或慎用。该类药还可引起体重增加, 肥胖患者使用时最好与双胍类合用。

2 以降餐后血糖为主的口服降糖药物

2.1 α -糖苷酶抑制剂

主要有阿卡波糖、伏格列波糖、米格列醇 (miglitol)。其中以阿卡波糖临床最为常用。

2.1.1 作用机制及药代动力学 竞争性抑制小肠黏膜细胞刷状缘处的 α -糖苷酶, 因此延缓了双糖、低聚糖及多糖分解为葡萄糖, 从而降低餐后血糖。本类药物对 α -糖苷酶的抑制作用是可逆的。3 种不同的 α -糖苷酶抑制剂主要区别在于所抑制的酶谱不同, 伏格列波糖对双糖水解酶抑制作用更强, 而对 α -淀粉酶几乎无抑制作用。米格列醇抑制作用更为广泛。阿卡波糖口服后主要停留在肠道中, 半

衰期 2h, 峰值 1h, 基本不被人体吸收, 不产生药物蓄积。

2.1.2 降糖作用及临床应用 阿卡波糖单药治疗, 可以降低 HbA_{1c} 0.5%~0.8%, 降低餐后血糖 20%~30%, 单用不会发生低血糖。阿卡波糖可与磺酰脲类及双胍类药物联用达到更好的降糖效果。与胰岛素联用可节省胰岛素用量, 减少血糖波动, 减少低血糖发生的次数。研究显示使用阿卡波糖可减少糖尿病及糖耐量低减患者的心血管事件。阿卡波糖还可以用于糖耐量低减患者的干预治疗。为减少该类药物的胃肠道反应, 建议阿卡波糖的起始剂量从 25mg, 每天 2~3 次开始, 最大剂量 100mg, 每天 3 次。伏格列波糖从 0.1mg, 每天 1~3 次开始, 最大剂量 0.3mg, 每天 3 次, 餐前嚼碎服用。

2.1.3 不良反应及注意事项 主要为胃肠道的不良反应, 治疗初期 2 周内常常由于碳水化合物在结肠中经细菌发酵, 而出现胃肠胀气、腹胀、腹泻等胃肠不良反应。随着治疗过程中结肠的乳酸杆菌增多以及小肠下段葡萄糖苷酶活性的上调, 胃肠道不良反应可减少。

2.2 短效磺酰脲类制剂

临床中应用最为广泛的是格列吡嗪 (美吡达) 和格列喹酮 (糖适平)。短效磺酰脲类制剂由于起效快, 作用时间短, 常用于降低餐后血糖。

2.2.1 格列喹酮 血浆半衰期 1~2h, 达峰时间为 2~3 h, 作用时间为 4~6h, 95% 自胆汁排出, 轻度肾功能损害的患者可考虑选用此药。

2.2.2 格列吡嗪 半衰期 1~5h, 约 1~2h 达高峰血浓度, 但在血中持续作用时间可达 12~14h。该药 90% 以上在肝脏内代谢为无活性产物, 80% 以上由肾脏排泄。

2.3 餐时血糖调节剂

此类药物主要包括瑞格列奈和那格列奈。

2.3.1 作用机制 刺激胰岛素分泌的机理与磺酰脲类药物相似, 均作用于胰岛细胞膜上的 ATP 依赖性钾离子通道。但此类药物和 β 细胞结合的位点与磺

酰脲类药物并不一样,也没有磺酰脲类药物可直接引发胰岛素胞吐的作用。对功能受损的细胞(如1型糖尿病患者的胰岛细胞)不能发挥作用,对心肌和骨骼肌的离子通道影响甚微。此外,瑞格列奈可模仿生理性胰岛素分泌模式,它作用时间短、起效迅速,餐前给药,餐时刺激胰岛素分泌,餐后形成胰岛素分泌高峰,恢复胰岛素早期分泌,两餐之间并不增加胰岛素分泌,达到模仿生理性胰岛素分泌的目的。

2.3.2 药代动力学 瑞格列奈口服吸收良好,约30~60min达最大血药浓度,半衰期为45~90min。通过肝脏代谢,90%经胆汁排泄。那格列奈15~60min达血浆峰浓度,半衰期1.3h,主要代谢产物由肾排除。

2.3.3 临床应用 可明显提高血浆一相胰岛素水平,降低血糖,可降低HbA_{1c} 0.5%~1.5%。它的作用强弱取决于体内血糖浓度高低和用药剂量,低血糖和太高的血糖均会降低其促胰岛素分泌的能力。可单独使用,也可与二甲双胍联合应用,其用药原则为“进餐服药,不进餐不服药”。瑞格列奈推荐初始剂量为0.5mg,最大单剂量为每次主餐前4mg,每日总的最大剂量不超过16mg。那格列奈常规剂量120mg。瑞格列奈从肾脏的排泄少,轻度肾功能损害的患者可使用此药。

2.3.4 不良反应 瑞格列奈的耐受性良好,对血脂代谢无不良影响,低血糖的发生率明显低于磺酰脲类药物。仅少数患者有轻度的副作用,如低血糖、头昏、头痛、乏力等。有肝功能损害者慎用。

3 几种特殊情况下的用药选择

3.1 肝肾功能不全的患者

有中重度肝损害者应使用胰岛素治疗。严重肾功能不全者也不宜使用口服降糖药物治疗,而应该使用胰岛素治疗。轻、中度肾功能不全的患者可使用从肾脏排泄较少的药物如格列喹酮、瑞格列奈、阿卡波糖等。

3.2 心血管疾病患者用药

对于有心血管病高危因素的患者或心肌梗死恢复期患者,在使用磺酰脲类药物时宜选择格列美脲、格列齐特或格列吡嗪,而不宜用格列本脲。因格列本脲对磺酰脲类受体选择性不强,作用于胰岛细胞的同时也作用于心血管膜上的KATP通道,可干扰缺血预适应,引起心律失常和猝死发生。对发生急性心肌梗死的患者,在急性期尽可能用静脉滴注胰岛素控制高血糖,继之以皮下注射胰岛素。急性期过后,如按糖尿病病情拟用磺酰脲类药物者,选择同上。心衰时肾灌注降低,肾小球滤过率下降,组织处于缺氧状态,不宜使用二甲双胍;心脏造影应用造影剂时(尤其对于伴有蛋白尿和肾小球滤过率下降者)需停用二甲双胍,因二甲双胍可以加重造影剂肾病,24~48h后复查肌酐,如肾功能正常,再予应用。噻唑烷二酮类可增加血浆容量,从而增加心脏负担,心功能不全时慎用。

3.3 老年人的用药选择

70岁以上老年人用药应谨慎,因为年龄相关的肾小球滤过率下降非常常见,容易引起药物在体内的蓄积,用药选择应注意:①选择磺酰脲类药物时宜选用中短效类。②年龄并不是使用二甲双胍的禁忌证。我们在临床上观察到,如掌握好适应证,70岁以上的老年人使用二甲双胍仍较为安全,但需注意用量要小,且最好有监测条件(监测血乳酸及肾功)。③餐时血糖调节剂及糖苷酶抑制剂在老年人群的应用相对较为安全。

在口服降糖药物的使用中,还需要强调以下几点:①一定要把好基础治疗关,积极进行有关糖尿病基础知识的宣教,使患者有良好的饮食治疗和运动治疗基础,不能仅仅依赖降糖药。②合理联合用药,同类降糖药一般不合用,促泌剂(磺酰脲类和氨基酸诱导剂)不合用;联合用药不宜多于3种。③要注重血糖的控制和达标,必要时使用胰岛素治疗。④监测血糖,了解控制情况和影响因素,及时调整治疗。