

文章编号: 1672-3384(2010)-04-0059-04

糖尿病的现状与治疗

——2010年首次阳光药师沙龙活动成功举办

日前,由北京药学会主办、默沙东公司协办的2010年首次北京地区阳光药师沙龙活动在亚洲大酒店举行,活动吸引了本市29家医院的70余名年轻药师。

这次阳光药师沙龙活动,主要围绕糖尿病治疗进行学术交流。北京协和医院的李玉秀教授和北京大医第三医院的杨丽副主任药师分别介绍了国内外糖尿病治疗的发展现状和降糖药物的使用情况,解放军总医院的临床药师王波则将自己总结出来的降糖药物调剂注意事项与大家分享(详见文后附)。而常务副秘书长薛立宁的热情致辞和北京大医第三医院段京莉副主任的精彩主持,一次次将沙龙活动推向高潮。

参与此次活动的药师们在与资深临床大夫、药学家们交流讨论的过程中学习并探讨了很多糖尿病治疗相关的内容,受益匪浅。活动在愉快又充满期待的氛围中结束。

附:

一、糖尿病现状和挑战(北京协和医院内分泌科李玉秀教授)

由于人们饮食结构和生活方式的改变,糖尿病患病率呈现逐年增加的趋势。2002年全国营养调查显示我国大城市>20岁人群糖尿病患病率已达6.37%。空腹葡萄糖受损(IFG)患者与未诊断糖尿病患者构成了糖尿病发病的庞大后备军。一项2007年6月到2008年5月的研究结果显示:中国>20岁成年人糖尿病标化患病率为9.7%(男性10.6%,女性8.8%),此结果尚未被卫生部认可,因为如此高的患病率将导致糖尿病相关政策的变化。我国已成为全球糖尿病患病率增长速度最快的国家之一,预计未来几十年,中国仍是糖尿病

患者数最多的国家之一。

糖尿病并发症累及全身,危害大。主要包括微血管病变和大血管病变2大类:微血管病变包括失明(35.7%)、肾病(34.7%)、神经病变(61.8%);大血管病变(6.5%)包括冠心病、卒中;其中糖尿病足(5.2%)兼具两种病变特点。糖尿病是我国主要致死疾病之一,有几个触目惊心的数字:糖尿病及其并发症造成的致残、致死率仅次于心脑血管疾病和癌症而居第3位;中国是糖尿病引起死亡人数最多的国家之一,达57.5万,居世界第2位;2010年由糖尿病引起的死亡总数约为400万,占全球死亡总数的6.8%;2型糖尿病(T2DM)的并发症带来了巨大经济负担,中国糖尿病花费占国家总医疗费用的4.38%。

英国糖尿病前瞻性研究(UKPDS)指出:应对T2DM患者应进行良好的血糖控制,因其与并发症、费用支出和卫生资源使用下降有关。中国T2DM的控制目标为空腹血糖:4.4~6.1mmol·L⁻¹,糖化血红蛋白(HbA_{1c})为6.5%。然而T2DM患者的HbA_{1c}达标率不尽人意,亚洲糖尿病治疗现状调查(2003)中国区结果显示,仅11.5%患者血糖控制理想,约38.6%的患者HbA_{1c}>7.5%。原因:①目前常用治疗药物从长期看均不能改善β细胞功能;②多数已有药物存在安全性和耐受性问题;③联合用药增加了药物的不良反应,降低了依从性;④因为费用高和治疗复杂性引起的药物使用不足。其中低血糖是T2DM患者血糖控制的重要障碍之一。低血糖的发生与胰岛素和磺酰脲类药物的使用有关,会增加T2DM患者胸痛和心电图(ECG)异常的发生率,即使是无症状的低血糖也对患者有危害。另外肥胖在糖尿病患者中也十分普

遍,T2DM 患者体质指数(BMI)每增加 $10\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$,直接医疗费用将升高 10%~30%。值得关注的另外一个问题是降糖药物的安全性——文迪雅事件。美国 5 月的一项分析表明,文迪雅可增加 43% 心脏事件风险,这引发了对其安全性的忧虑。美国食品药品监督管理局(FDA)2 名药检员 David Graham 和 Kate Gelperin 建议“罗格列酮应该从市场撤出”。

T2DM 已成为我国重要社会健康问题,需各方联合起来共同应对糖尿病流行带来的挑战。目前 T2DM 的控制并不理想,有必要进一步提高我国的糖尿病治疗和管理水平,大力推广新的治疗策略和强化治疗,预防并发症的发生,控制患者体重。此外,需要针对 T2DM 患者,寻找更加安全有效的新药。

二、降糖药物的种类与临床应用(北京大学第三医院的副主任药师杨丽)

口服降糖药包括胰岛素分泌促进药、双胍类、 α -糖苷酶抑制药和胰岛素增敏药 4 大类,其中胰岛素分泌促进药又包括磺酰脲类和非磺酰脲类 2 种。

1. 胰岛素分泌促进药

(1) 磺酰脲类胰岛素促泌药

磺酰脲类胰岛素促泌药的作用机制为促进体内胰岛素的分泌,增加身体内其他组织对胰岛素作用的反应。第一代磺酰脲类药物有:甲苯磺丁脲、氯磺丙脲;第二代有:格列本脲、格列奇特、格列吡嗪、格列喹酮;第三代为:格列美脲。此类药物只适用于 β 细胞还存在一定功能的轻、中度 T2DM 患者,肥胖患者不宜首选。此类药物以餐前 30min 服用疗效最佳,因为服后 1.5h 药效最强,而餐后 1h 又是血糖最高,故 2 个高峰重叠就可以取得最佳疗效。其中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。胰岛功能差(如 T1DM,T2DM 后期)、妊娠应急状态下(如手术、创伤、心肌梗死、卒中等)、严重糖尿病慢性并发症和磺酰脲类药物过敏时应慎

用磺酰脲类药物。此类药物主要不良反应为低血糖和体重增加,另对心肌有不良作用。

(2) 非磺酰脲类胰岛促泌药

非磺酰脲类胰岛素促泌药作用于胰岛细胞膜上的 ATP 依赖性钾离子通道,可模仿生理性胰岛素分泌模式,因此又称餐时血糖调节药。常用的非磺酰脲类胰岛素促泌药包括瑞格列奈和那格列奈 2 种。此类药物既可单用,也可与二甲双胍、格列酮类药联合使用,应在餐前 5~20min 口服。其中瑞格列奈 92% 经大便、胆汁途径排泄,不加重肾脏负担,无因肾功能不全引起的药物蓄积。其不良反应与磺酰脲类药物类似,包括低血糖,短暂的视力障碍,胃肠道不适、皮肤过敏反应以及暂时性肝酶增加。

2. 双胍类药物

双胍类药物通过改善肝脏胰岛素抵抗、增加外周组织胰岛素的敏感性并降低血脂水平而达到降糖的目的。本类药物主要有苯乙双胍和二甲双胍 2 种,但苯乙双胍易导致乳酸中毒(LA),且常有明显的消化道症状,故已逐渐淘汰。二甲双胍不良反应少而安全,LA 罕见,可降低空腹血糖,餐后血糖降低明显,尤其适用于肥胖和伴高胰岛素血症的患者。二甲双胍有一特点是它可以增强其他种类降糖药物作用,从而减少其他药物(包括胰岛素)用量。二甲双胍的主要不良反应为消化道反应(口腔金属味、食欲不振、恶心呕吐、腹痛、腹泻等),发生率为 20%~25%,因此类药物宜在餐时或餐后服用。

3. α -糖苷酶抑制药

α -糖苷酶抑制药通过延缓食物中糖类的吸收而降糖,因此主要降低的是餐后血糖。常用的 α -糖苷酶抑制药包括阿卡波糖、伏格列波糖和米格列醇。此类药物可作为轻、中度 T2DM 治疗的药物,且不增加体重,不引起低血糖,应在饭前服用或与第一口饭同服,从小剂量开始,逐步增加。此类药物的不良反应主要为胃肠道反应(如胃痛、胃胀和

腹泻),偶发肝毒性和低血糖。

4. 胰岛素增敏药

胰岛素增敏药通过促进胰岛素介导的葡萄糖利用和促进外周组织摄取葡萄糖来达到降糖目的。常用的胰岛素增敏药有罗格列酮和吡格列酮。此类药物用于以胰岛素抵抗为主的 T2DM 患者,对肥胖者效果更佳。应于每日早餐前 1min 服药。不良反应主要有贫血、水肿和体重增加。另外,该类药主要在肝脏代谢,在临床应用中要定期监测肝功能,谷丙转氨酶(ALT)大于正常 2.5~3.0 倍时禁用。目前一些荟萃分析指出罗格列酮可能会增加心力衰竭风险。胰岛素是体内唯一能降低血糖的物质,1 型糖尿病(T1DM)患者和发生了急性并发症(如酮症酸中毒、高渗性昏迷等)、合并严重感染(外伤、手术、心肌梗死、脑血管意外等)、合并慢性严重并发症(如糖尿病肾病、足坏疽或糖尿病视网膜病变)、肝肾功能不全、明显消瘦伴营养不良、妊娠及哺乳期的 T2DM 患者必须持续应用外源性胰岛素。按照来源胰岛素可分为:动物胰岛素、人胰岛素和人胰岛素类似物 3 种。胰岛素注射系统从最初的瓶装胰岛素+注射器,发展为笔芯胰岛素+笔式胰岛素注射器,再发展到目前使用的胰岛素注射系统,注射逐渐变得方便、安全、简单且无痛。按作用时间长短胰岛素可分为超短效、短效、中效、长效以及预混胰岛素。各种类型的胰岛素起效时间和药效持续时间均不同,可满足不同患者的不同需求。

注射胰岛素的位置选择很重要,其中腹部的吸收最快,臀部的吸收最慢,长期注射应规律地轮换注射部位。注射时捏起皮肤注射,针头垂直进去,尽可能确保皮下注射,避免误入肌层。否则,胰岛素的吸收曲线将不能与血糖吸收峰值相吻合,血糖波动大。胰岛素使用期间如果出现低血糖症状(如虚汗、无力、心悸、饥饿感、烦躁),应使用血糖仪检测血糖加以证实,立即进食含糖食物,无条件的患者不要强忍,可直接进食含糖食品。

新的降糖药物:二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂——磷酸西格列汀;磷酸西格列汀和市场上任何一种降糖药物都不同,能有效改善 T2DM 患者自身的血糖,根据患者体内的血糖水平来决定是否发挥作用,克服了目前临床治疗的一些局限。它调节肠促胰岛素,通过影响胰岛 β 细胞和 α 细胞来调节血糖水平,帮助 T2DM 患者改善血糖控制水平,保护 β 细胞、延缓病程,同时减少低血糖和体重增加的风险;且每天只需服用 1 次,为患者带来很大的便利。其他新的降糖药物还有胰高血糖素样多肽-1 受体激动药、2 型钠葡萄糖转运子抑制药和葡萄糖激酶激动药等。

三、Q&A

Q:HbA_{1c}水平是不是越低越好?

A:不是,应根据患者个体情况,制定适合该患者的 HbA_{1c} 治疗目标与方案。(李玉秀教授)

Q:空腹状态如何鉴定?吃稀饭或粥是否比吃米饭时的血糖升高更多?

A:空腹血糖定义为在隔夜空腹(至少 8~10h 未进任何食物,饮水除外)后,早餐前采的血检定的血糖值。由于吃稀饭或粥比吃米饭吸收要快,稀饭或粥血糖生成指数(GI)比米饭要高,即升糖指数高,使得测得血糖值更高。然而摄入相同量的情况下稀饭或粥的药时曲线下面积(AUC)不一定要比米饭高。这是因人而异的,每个人的吸收消化基线不同,因此可由患者自行测定血糖进行比较,选择更适合本人的方法。(李玉秀教授)

Q:罗格列酮增加心血管危险,不能用于心力衰竭患者,此说法有无定论?到底可否与胰岛素联用?

A:2008 年《新英格兰医学杂志》发表文章表明,罗格列酮会使心力衰竭发病率和绝经后妇女骨折发生率明显增加,但此药在改善胰岛素抵抗和平稳降糖方面存在明显优势。虽无研究数据表明罗格列酮可以降低心血管疾病发生率,也无研究表明可增加。今年旧事重提纯属媒体炒作。此药物在

临床是可以应用的,不过应对应用患者进行筛选,即不应用于有心血管疾病或存在相关风险的患者。另外罗格列酮在临床上是可以与胰岛素联用的,但是两种药物不要同时开始使用,应前后错开,适时添加。(李玉秀教授)

四、降糖药调整剂量中的注意事项(解放军总医院的临床药师王波)

1. 口服降糖药物的窗口药学服务:

(1) 磺酰脲类胰岛素促泌药

磺酰脲类药物最常见的不良反应为低血糖,不可餐后服用,应教育患者定时定量进餐、规律运动;外出时随身携带食品或含糖饮料。

(2) 非磺酰脲类胰岛素促泌药

该类药降低餐后血糖作用较明显,代谢产物无活性,低血糖发生率仅为4%~5%。

(3) 胰岛素增敏药

应在空腹或每日固定同一时间服用。此类药物起效慢;易引起体重增加;增加水钠潴留、骨质疏松,心力衰竭风险。

(4) 双胍类药物

该类药为肥胖、胰岛素明显高患者首选,此药不会增加体重。

(5) α -糖苷酶抑制药

该类药以降低餐后血糖为主,应注意与第一口主食同服。

2. 胰岛素的窗口药学服务

胰岛素应冷藏于2~8℃环境中,不得冷冻、暴晒。正在使用的胰岛素可以常温保存1个月,已开封的普通胰岛素应短期内用完。胰岛素的使用方法有皮下注射,静脉注射,腹腔内灌注,鼻吸入和口服5种。静脉注射用于糖尿病急性合并症的救治,

糖尿病患者手术、外伤,或合并急性感染、发热,须从静脉补充营养和特殊人体功能试验的时候,静脉滴注用于糖尿病急性合并症抢救和静脉补充含糖制剂,剂量应由小至大,在监测血糖的基础上,调整剂量,避免低血糖发生。皮下注射最为常用,是T1DM的替代治疗、T2DM妊娠糖尿病和其他糖尿病的最常用给药方法。可用胰岛素泵持续注射,也可以用空针注射笔或无针注射仪间断注射。

影响胰岛素作用的因素有以下几点:胰岛素类型、来源(人、动物)、注射技术(角度、深浅)、注射部位(腹、上臂、大腿、臀部)、个体的反应差异(胰岛素敏感性)、基础血糖水平和胰岛素抗体(常见动物胰岛素)。胰岛素剂量的调整应在血糖检测的基础上,每2~3天调整1次,每天调整的剂量不宜过多(<8IU),并注意饮食、运动、情绪、睡眠等因素的影响。胰岛素治疗最常见的不良反应是低血糖,胰岛素治疗初期可出现胰岛素水肿,可有视物模糊,多发生于长期高血糖或有严重并发症的糖尿病患者,一般持续1~4周即可自行缓解,有低蛋白血症者需辅用利尿药,治疗中需注意防止肥胖者体重过度增加。使用肠外营养(parenteral nutrition, PN)的患者如果葡萄糖的供给量过高或输注速度过快可致血糖升高,引起代谢并发症。因此,需要用胰岛素补充疗法,以防止血糖过高。对于糖尿病患者,尤其是糖尿病病程较长、合并基础疾病较多、一般情况差者,需另配输液泵或增加静脉通道,防止胰岛素挂壁效应造成后半程低血糖。另外使用短效胰岛素可以避免吸附,因其分子量小不易聚集。

(北京大学第三医院王珏珏 段京莉整理)

欢迎订阅《临床药物治疗杂志》