

沙格列汀的临床研究进展

陆菊明

【摘要】 2011 年 5 月获得上市批准的二肽基肽酶(DPP-4)抑制剂沙格列汀(商品名:安立泽),是一种具有新型作用机制的 T2DM 治疗药物。目前的临床研究证实,沙格列汀作为单药治疗或与二甲双胍的联合治疗,能有效促进胰岛素的分泌,降低 HbA_{1c} 水平,改善血糖控制,且没有明显的体重改变,发生低血糖的风险低,无胃肠道不良反应,具有较好的安全性和耐受性。

【关键词】 沙格列汀;二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂;胰高血糖素糖肽-1;低血糖;肠促胰岛素;糖尿病,2 型
doi:10.3969/j.issn.1006-6187.2012.04.023

The clinical research progress of saxagliptin LU Ju-ming. Department of Endocrinology, Chinese PLA Hospital, Beijing 100853, China

【Abstract】 The dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor saxagliptin is a therapeutic drug with new action mechanisms for treating type 2 diabetes. It has been approved in China at 17th May 2011. Saxagliptin has been demonstrated to effectively control blood glucose as monotherapy or as add-on therapy to metformin, not to significantly affect body weight, but to exhibit a low risk of hypoglycaemia.

【Key words】 Saxagliptin; Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor; Glucagon like peptide-1; Hypoglycaemia; Incretin; Diabetes mellitus, type 2

2008 年中华医学会糖尿病学分会(CDS)组织的糖尿病流行病学调查结果显示,在 20 岁以上的人群中,年龄标化的糖尿病患病率为 9.7%,而糖尿病前期的比例更高达 15.5%,相当于每 4 个成年人中就有 1 个高血糖状态者,但仅有 1/4 的糖尿病患者 HbA_{1c} 达标(<6.5%)。

T2DM 发病和进展的一个重要原因是胰岛功能进行性衰退,包括 β 细胞胰岛素分泌缺陷和 α 细胞胰高血糖素分泌增加造成的胰岛素与胰高血糖素比例失调^[1]。对于许多 T2DM 患者,单药口服治疗不能维持血糖控制目标。UKPDS 指出,尽管 T2DM 患者控制饮食,服用磺脲类药物、二甲双胍等进行治疗,仍不能阻止 β 细胞功能恶化的进程,血糖逐渐失去控制,进而需要联合降糖效果更显著的药物并最终以胰岛素^[2]。因此,需要探索更新、更有效的治疗手段。

一、肠促胰岛素系统

由胃肠道细胞分泌的肠促胰岛素包括 GLP-1 和葡萄糖依赖性促胰岛素释放多肽(GIP)是两种重要

的肠促胰岛素,在食物中营养物质的刺激下分泌释放入血液,通过葡萄糖依赖性方式促胰岛素分泌来调节血糖稳态。GLP-1 具有葡萄糖依赖性促胰岛素分泌的特性,其促胰岛素分泌作用在血糖浓度升高时出现,血糖浓度恢复正常则消失;同时,GLP-1 还可促进 β 细胞增殖,抑制其凋亡,增加胰岛素合成、改善 β 细胞功能。然而,体内产生的活性 GLP-1 半衰期仅为 1.5~2 min,其氨基末端前两个氨基酸可被二肽基肽酶(DPP-4)快速裂解而失去促胰岛素分泌活性,使得内源性活性 GLP-1 无法在体内达到治疗浓度^[1];因此抑制 DPP-4 从而延长内源性 GLP-1 和 GIP 持续作用时间作为药物开发的新靶点被人们所重视。由此,一种新型机制的降糖药物——DPP-4 抑制剂应运而生。

沙格列汀(saxagliptin, Sax)是一种强效、选择性 DPP-4 抑制剂,可特异性延长对 DPP-4 的抑制,从而延长内源性 GLP-1 和 GIP 持续作用时间,降低血糖。2011 年 5 月 5 日,Sax 在中国获得上市批准(商品名:安立泽),用于治疗 T2DM。GLP-1、GIP、GLP-1 类似物比较见表 1。

表 1 GLP-1、GIP、GLP-1 类似物比较

Tab 1 Comparison of GLP-1, GIP and GLP analogue

组别 Group	来源 Source	半衰期 Half-life	在 T2DM 患者 中分泌减少 Decreased secretion in T2DM	降低餐后胰 升血糖素分泌 Decreased glycagon secretion after meal	减少食 物摄入 Low food intake	延缓胃 排空 Slow gastric emptying	促进 β 细 胞增殖 Increased β-cell	促进胰岛 素合成 Increased insulin synthesis
GLP-1	L 细胞(回肠和结肠) L cell	1.5~2min	是 Y	是 Y	是 Y	是 Y	是 Y	是 Y
GIP	K 细胞(十二指肠和空肠) K cell	5~7min	否 N	否 N	否 N	否 N	是 Y	是 Y
GLP-1 类似物 analogue		12~14h		是 Y	是 Y	是 Y	是 Y	是 Y

二、Sax 的药代动力学

Sax 的血浆浓度具有剂量依赖性,且对于健康受试者和 T2DM 患者,其药代动力学参数相似。在 T2DM 患者中,Sax 抑制 DPP-4 活性长达 24 h。在口服葡萄糖或进餐后,Sax 对 DPP-4 的抑制作用导致 GLP-1 和 GIP 的活性水平增加 2~3 倍,并且能降低胰升血糖素浓度,葡萄糖依赖性地增加胰腺 β 细胞分泌胰岛素。达到最大血浆药物浓度的时间为 <2h,且计算的平均半衰期为 2.2~3.8 h。进一步研究证明老年受试者(≥65 岁)与年轻受试者(18~40 岁)相比,在接受单剂量为 10 mg 的治疗后其暴露量的升高不到 2 倍,因此不需要根据年龄调整剂量。

约 70% 的 Sax 可在尿液中回收,表明口服给药可被广泛吸收。近期有一项研究评价了肾功能不全和血液透析对 Sax 药代动力学的影响;对于轻度肾功能不全受试者,Sax 及其主要代谢产物的整体系统暴露量(AUC)均值分别是正常肾功能受试者体内 AUC 均值的 1.2 倍和 1.7 倍;对于中度肾功能不全受试者,AUC 值分别是正常肾功能受试者的 1.4 倍和 2.9 倍;在重度肾功能不全受试者体内的相应值分别达 2.1 倍和 4.5 倍。4h 的血液透析可去除 23% 剂量的 Sax^[3]。

三、Sax 临床研究

为对 Sax 的降糖疗效进行了评价,进行了包括 4000 多名 T2DM 患者的 II/III 期全面的临床试验研究^[4-9]。

1. 单药治疗:患者随机分组使用 Sax(2.5~40 mg/d)或安慰剂(Pbo)治疗 12 周,Sax 2.5 mg、5 mg、10 mg、20 mg、40 mg 组 HbA_{1c} 较基线分别平均下降 0.72%、0.90%、0.81%、0.74%、0.80% (P<0.01),Pbo 组 HbA_{1c} 下降的均值为 0.27% (图 1)^[4]。

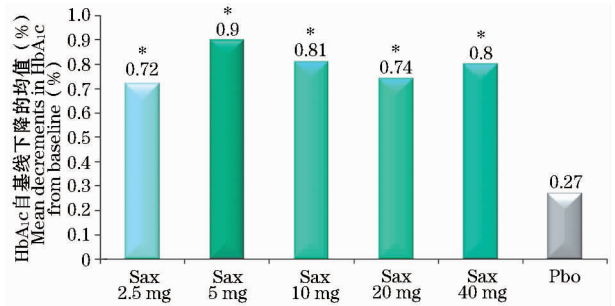


图 1 患者随机接受 Sax(2.5~40 mg)

或 Pbo 12 周后 HbA_{1c} 自基线下降的均值

Fig 1 Mean decrements in HbA_{1c} from baseline to 12 week of saxagliptin(2.5~40 mg) monotherapy or placebo 与 Pbo 比较 vs Placebo, * P<0.01

一项 24 周的 III 期研究中,未经治疗的患者接受 Sax 单药 2.5 mg、5 mg、10 mg 治疗各组的 HbA_{1c} 较基线分别平均下降 0.43%、0.46%、0.54%,Pbo 组 HbA_{1c} 下降的均值为 0.19%。与 Pbo 组相比,Sax 各剂量组 HbA_{1c} 水平均明显降低 (P<0.01); 35%~41% 患者的 HbA_{1c} 达到 <7.0%,Pbo 组为 24% (图 2)^[5]。

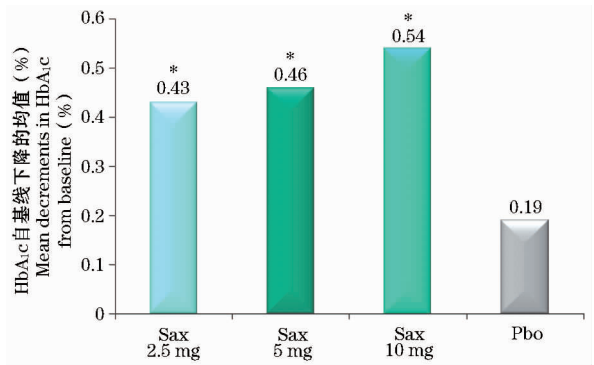


图 2 患者接受 Sax(2.5~10 mg)或 Pbo 24 周后 HbA_{1c} 自基线下降的均值

Fig 2 Mean decrements in HbA_{1c} from baseline to 24 week of saxagliptin(2.5~10 mg) monotherapy or placebo 与 Pbo 比较 vs Placebo, * P<0.01

2. 联合治疗: 一项 24 周的 III 期双盲、Pbo 对照研究中, 对单用二甲双胍 (Met) 血糖控制不佳的 T2DM 患者, 加用 Sax 2.5 mg、5 mg、10 mg 各组的 HbA_{1c} 较基线平均下降 0.59%、0.69%、0.58%, 而 Pbo 组上升 0.13%, 疗效显著优于 Pbo 组 ($P < 0.01$) (图 3)。Sax 各组分别有 37% 和 44% 的患者 HbA_{1c} $< 7.0\%$, 高于 Pbo 组 ($P < 0.01$) (图 4) [6]。

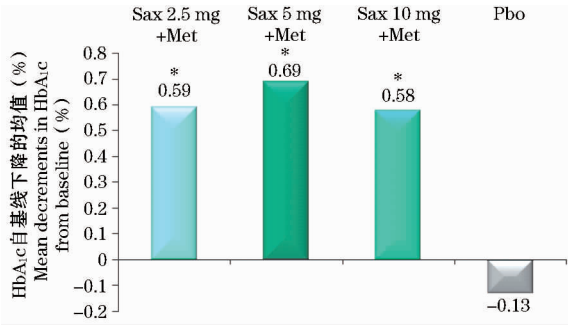


图 3 患者接受 Met 联合 Sax(2.5~10 mg) 或 Pbo 24 周后 HbA_{1c} 自基线下降的均值

Fig 3 Mean decrements in HbA_{1c} from baseline to 24 week of metformin added to saxagliptin (2.5~10 mg) or placebo vs Placebo, * $P < 0.01$

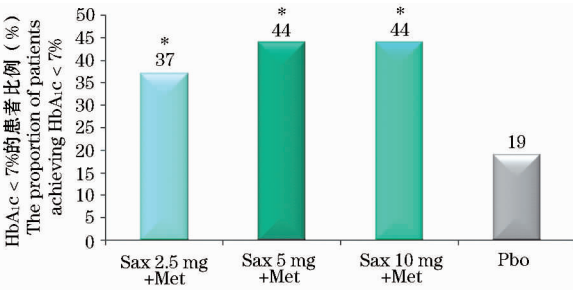


图 4 接受 Met 联合 Sax(2.5~10 mg) 或 Pbo 24 周后达到 HbA_{1c} $< 7\%$ 的患者比例

Fig 4 The proportion of patients achieving HbA_{1c} $< 7\%$ at 24 week of metformin added to saxagliptin (2.5~10 mg) or placebo vs Placebo, * $P < 0.01$

一项为期 52 周的随机对照试验, 患者接受稳定剂量的 Met 治疗 (≥ 1500 mg/d), 随机分组加用 Sax 5 mg/d 或格列吡嗪 5~20 mg/d (根据需要给药剂量逐步增加)。结果与基线水平相比, Sax 组与格列吡嗪组校正的 HbA_{1c} 变化均值分别为 -0.74% 和 -0.80%, 疗效相当 [7]。

一项涉及 768 例患者的 III 期临床试验, 患者接受 7.5 mg/d 开放标签的格列本脲, 随机加用剂量为 2.5 mg 或 5 mg/d 的 Sax 组和增加格列本脲的剂量

为 10 mg/d 组。结果显示, 联合用药组比格列本脲增量组降低 HbA_{1c} 更有效。另外, 格列本脲剂量递增组中 30% 的患者由于未能达到血糖控制目标而退出研究, 联合用药组中, 18% 和 17% 的患者由于上述原因而退出研究 [8]。

在另一项 III 期试验中, 565 例接受稳定剂量的 TZD (吡格列酮或罗格列酮) 单药治疗, HbA_{1c} 基线在 7.0%~10.0%。与 Pbo 相比, 加用剂量为 2.5 或 5 mg/d 的 Sax 组 HbA_{1c} 自基线分别下降 0.7% 和 0.9% (与 Pbo 相比 $P < 0.01$), Pbo 组下降的均值为 0.3% (图 5)。Sax 组达到 HbA_{1c} $< 7.0\%$ 的患者为 42%, Pbo 组为 26% (组间比较, $P < 0.05$) (图 6) [9]。

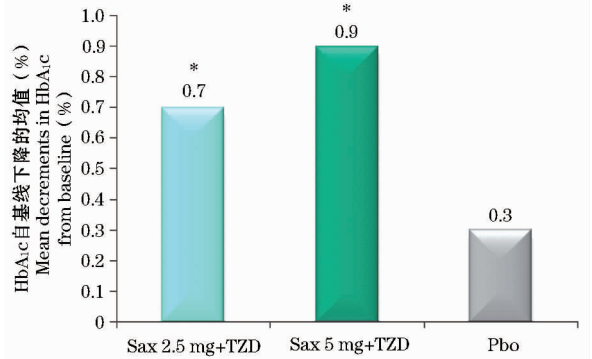


图 5 患者接受 TZD 联合 Sax(2.5 mg, 5 mg) 与 Pbo 后 HbA_{1c} 自基线下降的均值

Fig 5 Mean decrements in HbA_{1c} from baseline with TZD added to saxagliptin (2.5, 5 mg) or placebo vs Placebo, * $P < 0.01$

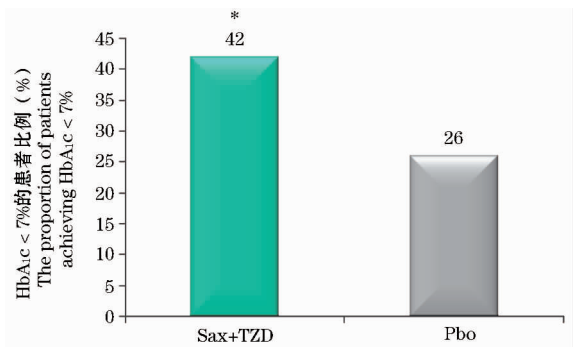


图 6 接受 TZD 联合 Sax(2.5 mg, 5 mg) 与 Pbo 后达到 HbA_{1c} $< 7\%$ 的患者比例

Fig 6 The proportion of patients achieving HbA_{1c} $< 7\%$ at 24 week of TZD added on saxagliptin (2.5~5 mg) or placebo vs Placebo, * $P < 0.05$

四、不良反应

Sax 耐受性良好, 对血脂、血压、心率均无影响, 无肝脏、胰腺、骨骼肌和肾脏的安全性问题。在一项

I 期研究中,给予 T2DM 患者 2 周 50 mg(推荐治疗剂量的 10 倍)的治疗,未发现与剂量相关的不良事件或实验室异常(包括对校正的 QT 间期的影响作用)。在 III 期试验中报告最多的不良事件为头痛。Sax 无论作为联合治疗或单药治疗时,不良事件特征均相似,尤其是在联合应用中,Sax 和 Pbo 的不良事件发生率相近^[6,8-9]。

1. 低血糖:在 III 期随机对照试验中,与二甲双胍联合治疗时,Sax(2.5~10 mg/d)组有 0.5% 的患者、Pbo 组有 0.6% 的患者出现确认的低血糖(血糖浓度 ≤ 2.8 mmol/L)^[6]。Sax 联合 Met 治疗的患者,52 周内只有 3.0% 的患者出现过一次以上低血糖,而对照组(格列吡嗪与 Met 联合)的为 36.3%,两组差异具有统计学意义($P < 0.01$)^[7]。对于应用稳定剂量的 TZD 进行治疗的患者,加用剂量为 2.5 或 5 mg/d 的 Sax 时,分别有 4.1% 和 2.7% 的患者发生低血糖事件,Pbo 组为 3.8%^[9]。单药治疗(2.5~40 mg/d)没有确认的低血糖病例,且各剂量出现低血糖事件的比例与 Pbo 相似^[4]。

2. 心血管事件:UKPDS^[2]、控制糖尿病心血管危险行动(ACCORD)^[10]、糖尿病与心血管疾病行动(ADVANCE)^[11] 以及退伍军人糖尿病试验(VADT)^[12] 等大型研究均未能证明强化降糖治疗对大血管事件有益。美国食品药品监督管理局(FDA)2008 年 12 月就制药公司如何使用临床试验来证明其研发的 T2DM 新药,在治疗过程中不会带来增加心血管方面疾病的风险公布了正式的指导原则,要求药物在申请上市前,应比较试验药物和对照组的重要心血管事件发生率,评估预计风险比的双侧 95% 可信区间(95%CI)。

Sax 的一项回顾性分析纳入 8 项 II/III 期的临床试验^[14],包括 1 项为期 12 周、给药剂量范围为 2.5~100 mg/d 的 II 期试验^[4],6 项相似设计的 III 期试验(2 项单药治疗试验^[4-5],在 Met^[6]、格列本脲^[8]和 TZD^[9]的基础上联合治疗各 1 项研究以及 1 项与 Met 起始联合用药的研究^[14])及 1 项作用机制(高血糖钳夹试验)研究。共计包括 4607 例患者,随机分为 Sax(2.5~100 mg/d)组 3356 例,对照组 1251 例(Pbo 656 例,Met 组 328 例,剂量递增的格列本脲组 267 例),结果有 61 例患者(Sax 组 38 例,对照组 23 例)出现心血管事件;41 例患者(Sax 组 23 例,对照组 18 例)出现心血管(CV)死亡/心肌梗死(MI)/

卒中事件[95% CI 为 0.44(0.24~0.82)]。Sax 组和对照组 CV 死亡、MI 和卒中的组成比例分别是:7 例(0.2%) vs 10 例(0.8%),8 例(0.2%) vs 8 例(0.6%)和 11 例(0.3%) vs 5 例(0.4%)。在广泛开展的药物研发计划中,随机分配入 Sax 组的患者 CV 死亡/MI/卒中风险未增加。尽管本项系统回顾分析具局限性,但得出的数据支持应用 Sax 治疗可潜在的减少 CV 事件(图 7)。

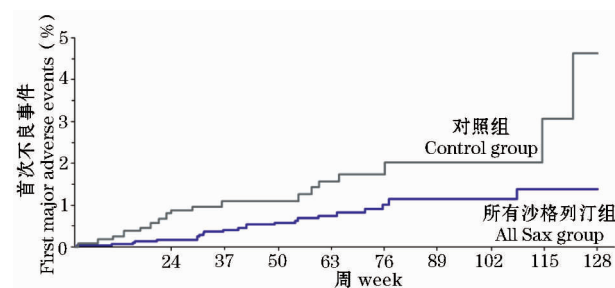


图 7 首次主要心血管不良事件(MACE)发生时间的 Kaplan-Meier 分析

Fig 7 Kaplan-Meier analysis of the first major cardiovascular adverse events

3. 对体重的影响:在与 Met 联合治疗的 III 期研究中,剂量为 2.5、5 和 10 mg/d 的 Sax 治疗至第 24 周体重分别下降均值 1.43、0.87 和 0.53 kg,平均 1.1 kg,与格列吡嗪联合 Met 治疗的患者体重平均上升 1.1 kg 比,差异具有统计学意义($P < 0.01$)^[7];Pbo 组为 0.92 kg^[6]。

五、Sax 的推荐剂量

Sax 是首个被我国 SFDA 批准具有单药和与 Met 联合治疗 T2DM 双适应证的 DPP-4 抑制剂。推荐剂量为 5 mg,每日一次给药。服用时间不受进餐影响。

目前,DPP-4 抑制剂已被国内外多个机构和组织纳入 T2DM 治疗路径,特别是英国国家卫生医疗质量标准署建议,在患者无法耐受多项治疗或存在显著的低血糖风险时,可考虑 DPP-4 抑制剂作为一线治疗药物以及 Met 治疗基础上的联合用药^[15]。

参 考 文 献

- [1] 张儒雅,陆菊明. DPP-4 抑制剂在 2 型糖尿病治疗中的应用. 中华内分泌代谢杂志,2011,27;增录 1a1-1a4.
- [2] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in pa-

- tients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998, 352; 837-853.
- [3] Boulton D, Tang A, Patel C, et al. Pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in subjects with renal impairment. *Endo Abstr*, 2009, 20; 357.
- [4] Rosenstock J, Sankoh S, List JF. Glucose-lowering activity of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10; 376-386.
- [5] Rosenstock J, Aguilar-Salinas C, Klein E, et al. Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25; 2401-2411.
- [6] DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, et al. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care*, 2009, 32; 1649-1655.
- [7] Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, et al. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone; a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*, 2010, 64; 1619-1631.
- [8] Chacra AR, Tan GH, Apanovitch A, et al. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes; a randomized controlled trial. *Int J Clin Pract*, 2009, 63; 1395-1406.
- [9] Hollander P, Li J, Allen E, et al. Saxagliptin added to a thiazolidinedione improves glycemic control in patients with type 2 diabetes and inadequate control on thiazolidinedione alone. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94; 4810-4819.
- [10] Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med*, 2008, 358; 2630-2633.
- [11] ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, 358; 2560-2572.
- [12] Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2009, 360; 129-139.
- [13] Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, et al. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. *Postgrad Med*, 2010, 122; 16-27.
- [14] Jadzinsky M, Pfützner A, Paz-Pacheco E, et al. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy; a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*, 2009, 11; 611-622.
- [15] National institute for health and clinical excellence. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. NICE clinical guideline 87. London; NICE, 2009.

(收稿日期: 2012-03-15)

(本文编辑: 张卫国)