

治疗2型糖尿病的新药——阿必鲁泰

石卫峰*,徐红冰,郭彦琨,李晓宇,刘皋林[#](上海市第一人民医院临床药学科,上海 200080)

中图分类号 R9771.45

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2016)02-0286-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.02.48

摘要 目的:了解治疗2型糖尿病的新药阿必鲁泰的药物信息。方法:查阅近年来国内外相关文献,对阿必鲁泰的作用机制、药效学、药动学、临床疗效、安全性、药物相互作用、特殊人群用药方面的信息进行归纳和总结。结果:阿必鲁泰是长效的胰高血糖素样肽-1受体激动药,单用或与二甲双胍、吡格列酮、胰岛素等药物联合使用,均可显著降低2型糖尿病患者的糖化血红蛋白和空腹血糖水平;在肾功能不全患者中降糖疗效优于西格列汀;阿必鲁泰的不良反应发生率与安慰剂相似,低血糖风险更低。结论:阿必鲁泰可作为治疗2型糖尿病的药物选择,具有延缓糖尿病进展的潜力。

关键词 阿必鲁泰;胰高血糖素样肽-1受体激动药;2型糖尿病;药效学;药动学;疗效;耐受性

目前,我国已取代印度成为全球糖尿病第一大国,有超过9 200万的糖尿病患者,其中约95%为2型糖尿病患者。阿必鲁泰(Albiglutide)是葛兰素史克公司生产的一种新型胰高血糖素样肽-1(Glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动药,分别于2014年3月和2014年4月获欧洲药品管理局(EMA)和美国食品与药物管理局(FDA)批准上市,商品名分别为Epenzan和Tanzeum,可用于辅助饮食与运动来改善成人2型糖尿病患者的血糖控制。我国市售GLP-1受体激动药有艾塞那肽和利拉鲁肽,艾塞那肽每日2次、利拉鲁肽每日1次皮下注射均可显著降低2型糖尿病患者的血糖和体质量,并可改善胰岛B细胞功能^[1]。笔者拟就阿必鲁泰的作用机制、药效学、药动学、临床疗效、安全性、药物相互作用、特殊人群用药方面信息进行综述。

1 作用机制

内源性GLP-1在回肠远端由L细胞合成和分泌,以葡萄糖依赖的方式刺激胰岛素的分泌。在消化系统中,GLP-1通过刺激胰岛B细胞的再生、增殖以及下调凋亡信号来改善胰岛B细胞的功能。GLP-1可抑制胰岛A细胞分泌胰高血糖素,延缓胃排空时间,增加饱腹感而减少摄食。内源性GLP-1在体内被二肽基肽酶-IV(Dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)水解,使其半衰期 <2 min。阿必鲁泰是一种具有DPP-4抗性的GLP-1二聚体与人白蛋白的融合肽,使其半衰期延长,具有GLP-1的完全生物学活性,包括促进胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌,延缓胃排空时间和减少摄食,可在腹部、大腿或上臂处皮下注射,每周1次,起始剂量为30 mg,可根据需要调整为50 mg。

2 药效学

Matthews JE等^[2]的单盲研究纳入54例糖尿病受试者,平均年龄57.3岁,平均体质量指数(BMI)为31.4 kg/m²,随机分为4组,在d₁和d₂分别皮下注射阿必鲁泰9、16、32 mg和安慰剂,阿必鲁泰各组d₂的24 h平均血糖较安慰剂组分别下降25.2、28.0、34.8 mg/dl,在d₂的24 h平均血糖较安慰剂组分别下降31.0、34.8、56.4 mg/dl,32 mg组可使d₂和d₂的空腹血糖(FBG)分别下降26.7 mg/dl和50.7 mg/dl。

* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:021-63240090-4203。E-mail:stonebreeze@sina.com

[#] 通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:临床药理学。电话:021-63240090-4200。E-mail:gaolinliu@aliyun.com

3 药动学

Bush MA等^[3]的单盲、安慰剂对照研究纳入39例健康受试者,研究表明阿必鲁泰降低血糖的作用呈现剂量依赖性,其消除半衰期为6~8 d,血药浓度达峰时间(t_{max})为3~4 d。Seino Y等^[4]的研究旨在归纳阿必鲁泰的药动学特征,该研究将40例受试者随机分为4组(A~D组),分别给予阿必鲁泰每周15 mg、每周30 mg、每2周50 mg和每4周100 mg,结果显示A组和B组给药后7 d的药-时曲线下面积(AUC_{0-7 d})分别为218 μg·h/ml和436 μg·h/ml, C组AUC_{0-14 d}为728 μg·h/ml, D组AUC_{0-28 d}为1 456 μg·h/ml。各组的峰浓度(c_{max})分别为1 407、2 813、2 839、4 441 ng/ml。阿必鲁泰的表观分布容积为12.6 L,血浆清除率为68.7 ml/L,血浆终末半衰期的中位数为5.3 d。在腹部、大腿或上臂皮下注射阿必鲁泰,其人体暴露量相似。阿必鲁泰为白蛋白的融合肽,其代谢通路主要为血管内皮,与天然白蛋白相似。

机体的肾功能状态对阿必鲁泰的药动学有一定影响,Young MA等^[5]的研究表明,合并中/重度肾功能不全的糖尿病受试者单次注射阿必鲁泰30 mg,其平均系统暴露较肾功能正常的糖尿病受试者分别增加32%和39%,故肾功能不全者使用阿必鲁泰无需调整剂量。

目前,没有肝功能不全对阿必鲁泰药动学影响的相关研究,鉴于阿必鲁泰这一治疗性蛋白被蛋白水解酶降解至小肽和氨基酸,而蛋白水解酶广泛分布,不局限于肝脏组织,因此肝功能不全者不大可能对阿必鲁泰的消除产生影响^[6]。

4 临床疗效

4.1 单药治疗

一项双盲、安慰剂对照的多中心试验^[6]评价了阿必鲁泰单药治疗的疗效,纳入296例单用饮食和运动控制且血糖控制不佳的2型糖尿病患者,平均年龄53岁,平均病程4年,随机分为3组,分别给予阿必鲁泰30 mg(每周1次)、50 mg(每周1次,1~11周为30 mg/周)、安慰剂。治疗52周后,经安慰剂校正后阿必鲁泰两组的糖化血红蛋白(HbA_{1c})分别降低0.8%和1.0%,FBG分别降低34、43 mg/dl,与安慰剂组比较差异均有统计学意义($P<0.01$)。

Rosenstock J等^[7]的研究评估了不同给药方案下阿必鲁泰的疗效,其疗效呈现剂量依赖性。研究纳入356例2型糖尿病

受试者,平均年龄为54岁,平均糖尿病病程4.9年,平均BMI 32.1 kg/m²,平均HbA_{1c}为8.0%。将受试者随机分为10组,分别接受安慰剂,每周1次阿必鲁泰4、15、30 mg,每2周1次阿必鲁泰15、30、50 mg,每月1次阿必鲁泰50、100 mg,以及开放标签的艾塞那肽每日2次(前4周单次剂量5 μg,后12周单次剂量10 μg)。16周后,阿必鲁泰高剂量组均呈现良好的降糖疗效,30 mg每周1次组、50 mg每2周1次组和100 mg每月1次组的疗效相似,HbA_{1c}分别下降0.87%、0.79%和0.87%,安慰剂组下降0.17%,艾塞那肽组下降0.54%;3个高剂量组达到HbA_{1c}目标(<7.0%)的比例分别为52%、53%和48%,安慰剂组和艾塞那肽组的达标比例分别为20%、35%;3个高剂量组的FBG较安慰剂组分别降低1.38、1.16、1.17 mmol/L。

4.2 联合治疗

4.2.1 与安慰剂的比较 Reusch J等^[9]为期52周的研究评估了阿必鲁泰在稳定口服吡格列酮(联用/不联用二甲双胍)的2型糖尿病受试者中的疗效和安全性。研究选择既往口服吡格列酮(联用/不联用二甲双胍)血糖控制不佳(HbA_{1c} 7.0%~10.0%)的2型糖尿病受试者310例,随机分为两组,分别加用阿必鲁泰每周30 mg和安慰剂。52周后,阿必鲁泰组较安慰剂的HbA_{1c}多下降0.8%,两组的FBG较基线分别降低1.3 mmol/L和增加0.4 mmol/L,HbA_{1c}达标比例分别为44.3%和14.8%,HbA_{1c}<7.5%的比例分别为64.4%和29.5%,两组间各项指标比较差异均有统计学意义($P<0.01$)。52周后,两组的体质量增加分别为0.28、0.45 kg,不良反应发生率分别为31.3%、29.8%,差异无统计学意义($P>0.05$)。

4.2.2 与甘精胰岛素的比较 Weissman PN等^[9]多中心的开放标签试验比较了在二甲双胍单用或联合磺脲类药物的基础上,加用阿必鲁泰/甘精胰岛素治疗2型糖尿病的疗效。研究纳入779例既往接受二甲双胍($\geq 1\ 500$ mg/d)或联合磺脲类药物治疗的成人2型糖尿病受试者,其基线HbA_{1c}为7.0%~10.0%,按2:1的比例分为两组,在原治疗基础上分别加用阿必鲁泰30 mg每周1次、甘精胰岛素每日1次,药物的剂量随受试者血糖反应调整,在48周时阿必鲁泰组67.1%的受试者的剂量从30 mg增加至50 mg,52周后,甘精胰岛素平均剂量从10.1 U增加至35.1 U。结果,52周后,阿必鲁泰组和甘精胰岛素组的HbA_{1c}分别平均降低0.67%和0.79%,两组相差0.12%,达到预先设定的0.3%的非劣效性界值;阿必鲁泰组体质量减轻1.06 kg,甘精胰岛素组的体质量增加1.57 kg。

4.2.3 与利拉鲁肽的比较 Pratley RE等^[10]为期32周的多中心、开放标签、3期非劣效研究比较了阿必鲁泰和利拉鲁肽在仅口服降糖药的血糖控制不佳的2型糖尿病受试者中的疗效。研究纳入年龄 ≥ 18 岁的841例2型糖尿病受试者,既往接受二甲双胍、磺脲类药物、噻唑烷二酮类药物单用或联合治疗,基线HbA_{1c} 7.0%~10.0%,BMI 20~45 kg/m²,随机分两组:阿必鲁泰每周1次,起始剂量为30 mg,6周后剂量调整为50 mg;利拉鲁肽每日1次,起始剂量为0.6 mg/d,第2周剂量为1.2 mg/d,第3周开始增加至1.8 mg/d。治疗32周时,阿必鲁泰组和利拉鲁肽组模型校正的HbA_{1c}降低幅度分别为0.78%和0.99%,两组相差0.21%,达到预先设定的0.3%的非劣效性界值。阿必鲁泰组与利拉鲁肽组出现注射部位不良反应的比例分别为12.9%和5.4%,胃肠道事件发生率分别为49.0%、

35.9%,32周时平均体质量分别减轻0.64、2.19 kg,两组间各项指标差异均有统计学意义($P<0.01$)。

4.2.4 与赖脯胰岛素的比较 Rosenstock J等^[11]的研究比较了使用甘精胰岛素和口服降糖药血糖控制不佳的2型糖尿病受试者中,加用每周1次的阿必鲁泰与每天3次赖脯胰岛素的疗效和安全性。纳入受试者的基线HbA_{1c}为7.0%~10.5%,分组前使用甘精胰岛素剂量滴定,使受试者的FBG<5.6 mmol/L后,将282例纳入阿必鲁泰组(30 mg,每周1次),281例纳入赖脯胰岛素组(剂量依据血糖监测结果调整,每日3次餐前注射),甘精胰岛素维持使用至FBG<5.6 mmol/L,二甲双胍、吡格列酮继续服用。治疗26周后,阿必鲁泰组和赖脯胰岛素组的HbA_{1c}分别较基线水平下降0.82%、0.66%,达到预先设定的0.4%的非劣效性界值;体质量分别减轻0.73 kg和增加0.81 kg;甘精胰岛素平均日剂量分别从47 U增加至53 U以及从44 U增加至51 U。

4.2.5 与吡格列酮的比较 Home PD等^[12]的双盲、多中心的研究评估了2型糖尿病受试者在二甲双胍+格列美脲联合治疗基础上加用阿必鲁泰与吡格列酮的疗效。纳入685例既往口服二甲双胍+格列美脲,HbA_{1c} 7.0%~10.0%的2型糖尿病受试者,随机分为3组,分别加用阿必鲁泰每周30 mg、吡格列酮30 mg/d和安慰剂,如有必要阿必鲁泰周剂量可增至50 mg,吡格列酮日剂量可增至45 mg。52周后,各组HbA_{1c}较基线水平分别下降0.55%、0.80%和增加0.33%。阿必鲁泰组较安慰剂组HbA_{1c}下降0.87%,阿必鲁泰组较吡格列酮组下降幅度相差0.25%,未达到非劣效性界值。阿必鲁泰组与吡格列酮组使FBG分别下降0.69、1.74 mmol/L,但阿必鲁泰组在用药2周后即使FBG有快速下降。阿必鲁泰组与吡格列酮组的体质量分别减轻0.4 kg和增加4.4 kg。两组间各项指标的差异均有统计学意义($P<0.01$)。

4.3 在肾功能不全患者中的疗效

Leiter LA等^[13]的研究评估了阿必鲁泰和西格列汀在伴肾功能不全的2型糖尿病受试者中的疗效和安全性。研究纳入486例既往以饮食、运动、口服降糖药为治疗措施,血糖控制不佳(平均HbA_{1c} 8.2%)的2型糖尿病伴肾功能不全受试者,轻、中和重度肾功能不全的例数分别为250、200、36例,随机分为两组,分别加用阿必鲁泰每周30 mg和西格列汀,阿必鲁泰的周剂量可根据需要增加至50 mg,西格列汀的剂量根据肾功能指标确定(轻、中和重度肾功能不全分别给予每日100、50、25 mg)。26周后,阿必鲁泰组与西格列汀组的HbA_{1c}较基线分别下降0.83%和0.52%,两组间比较差异有统计学意义($P<0.01$)。

5 安全性

阿必鲁泰具有良好的耐受性和安全性,常见的药品不良反应有恶心、呕吐、头痛、头晕、鼻/咽炎、背痛、流感、上呼吸道感染、局部皮肤反应^[7],不会增加QTc间期^[14]。阿必鲁泰单药治疗时低血糖发生率 $\leq 3.1\%$,安慰剂组低血糖发生率为3.9%^[7],与吡格列酮、二甲双胍联用时,低血糖发生率为3.3%^[8],阿必鲁泰+二甲双胍+格列美脲时,低血糖发生率可达14%^[12]。可见,阿必鲁泰与胰岛素促泌剂或胰岛素联合治疗时,后者的剂量可能需要调整。

6 药物相互作用

联合使用阿必鲁泰并不改变地高辛、华法林以及低剂量

口服避孕药(含0.5 mg 炔诺酮和0.035 mg 炔雌醇)的药动学特征,不影响华法林的疗效指标国际标准化比值(INR),服用低剂量避孕药的促黄体生成素、促卵泡激素、孕激素的变化不具有临床意义^[15]。阿必鲁泰与辛伐他汀同时使用,可使辛伐他汀和其活性代谢物辛伐他汀酸的 $c_{\max}$ 分别升高18%和98%,使AUC分别下降40%和增加36%,但这些变化的临床相关性还未确定^[6]。

7 特殊人群用药^[6]

阿必鲁泰的妊娠分类为C级,在妊娠期妇女中缺乏良好控制的研究,在小鼠中表现出生殖毒性,虽未发现致畸性,但也不推荐在妊娠期使用,除非预期获益大于潜在风险。阿必鲁泰是否随人体乳汁分泌尚不明确,但考虑其是以白蛋白为基础的肽类药物,可能会随乳汁分泌,哺乳期妇女应权衡利弊,选择暂停阿必鲁泰的使用或用药期间暂停哺乳。阿必鲁泰在患儿中的疗效和安全性尚不明确。暂未发现阿必鲁泰在老年患者和青年患者之间有效性和安全性的差异,但不能排除老年患者对其更敏感。

8 结语

阿必鲁泰是长效的GLP-1受体激动药,单用或与二甲双胍、吡格列酮、胰岛素等药物联合使用,均可显著降低2型糖尿病患者的HbA_{1c}和FBG水平,降糖疗效与利拉鲁肽、甘精胰岛素和赖脯胰岛素相似,在肾功能不全患者中降糖疗效优于西格列汀,显示出延缓糖尿病进展的潜力。阿必鲁泰的不良反应发生率与安慰剂相似,低血糖风险更低,可作为治疗2型糖尿病的药物选择。但其上市时间尚短,需开展更多更大范围的临床研究对其长期的疗效和安全性进行进一步评价。

参考文献

- [1] 杜玲玲,安富荣.糖尿病治疗新药:利拉鲁肽[J].中国药房,2011,22(1):61.
- [2] Matthews JE, Stewart MW, De Boever EH, *et al.* Pharmacodynamics, pharmacokinetics, safety, and tolerability of albiglutide, a long-acting glucagon-like peptide-1 mimetic, in patients with type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(12): 4 810.
- [3] Bush MA, Matthews JE, De Boever EH, *et al.* Safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of albiglutide, a long-acting glucagon-like peptide-1 mimetic, in healthy subjects[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2009, 11(5): 498.
- [4] Seino Y, Nakajima H, Miyahara H, *et al.* Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of albiglutide, a long-acting GLP-1-receptor agonist, in Japanese subjects with type 2 diabetes mellitus[J]. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25(12): 3 049.
- [5] Young MA, Wald JA, Matthews JE, *et al.* Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, efficacy, and safety of albiglutide[J]. *Postgrad Med*, 2014, 126(3): 35.
- [6] US food and drug administration. *Prescribing information of TANZEUM: albiglutide*[EB/OL].[2014-12-12].http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125431

s0001bl.pdf.

- [7] Rosenstock J, Reusch J, Bush M, *et al.* Potential of albiglutide, a long-acting GLP-1 receptor agonist, in type 2 diabetes: a randomized controlled trial exploring weekly, bi-weekly, and monthly dosing[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(10): 1 880.
- [8] Reusch J, Stewart MW, Perkins CM, *et al.* Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonist albiglutide (HARMONY 1 trial): 52-week primary endpoint results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus not controlled on pioglitazone, with or without metformin[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(12): 1 257.
- [9] Weissman PN, Carr MC, Ye J, *et al.* HARMONY 4: randomised clinical trial comparing once-weekly albiglutide and insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin with or without sulfonylurea[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(12): 2 475.
- [10] Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, *et al.* Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(4): 289.
- [11] Rosenstock J, Fonseca VA, Gross JL, *et al.* Advancing basal insulin replacement in type 2 diabetes inadequately controlled with insulin glargine plus oral agents: a comparison of adding albiglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, versus thrice-daily prandial insulin lispro[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(8): 2 317.
- [12] Home PD, Shamanna P, Stewart M, *et al.* Efficacy and tolerability of albiglutide versus placebo or pioglitazone over 1-year in people with type 2 diabetes currently taking metformin and glimepiride: HARMONY 5[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(2): 179.
- [13] Leiter LA, Carr MC, Stewart M, *et al.* Efficacy and safety of the once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes and renal impairment: a randomized phase III study[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(10): 2 723.
- [14] Darpo B, Zhou M, Matthews J, *et al.* Albiglutide does not prolong QTc interval in healthy subjects: a thorough ECG study[J]. *Diabetes Ther*, 2014, 5(1): 141.
- [15] Bush M, Scott R, Watanalumlerd P, *et al.* Effects of multiple doses of albiglutide on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of digoxin, warfarin, or a low-dose oral contraceptive[J]. *Postgrad Med*, 2012, 124(6): 55.

(收稿日期:2015-01-23 修回日期:2015-06-17)

(编辑:陶婷婷)