

· 研究报告 ·

基于药物相互作用软件评价降糖药物的相互作用

施芳红¹, 李浩², 刘晓琰¹, 张在丽¹ (1. 上海交通大学医学院附属仁济医院药学部, 上海 200127; 2. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心药学部, 上海 200127)

[摘要] 目的 评价并分析不同降糖药物的药物相互作用(DDI)。方法 将目前临床上常用的降糖药物(包括胰岛素和 27 种非胰岛素制剂)使用 DDI 数据库 Lexi-Interaction™ 分析评价其 DDI 并进行归纳和排序。结果 28 种药物共涉及 DDI 数量 882 种, 其中 C 级最多(69.8%), C、D、X 级占总数的 91.2%, 其中 X 级为 28 种。平均每种药物 DDI 数量最多的为磺脲类药物, 其次为二甲双胍, 最少的为 α-糖苷酶抑制剂。结论 对于合并用药较多、老年患者及肝肾功能不全者应优先选用 DDI 数量较少的降糖药物, 如 α-糖苷酶抑制剂、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物、钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)等。

[关键词] 降糖药物; 药物相互作用; 软件评价

[中图分类号] R587; TP311.56

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2018)02-0166-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.02.014

Evaluation of hypoglycemic drug-drug interactions by software

SHI Fanghong¹, LI Hao², LIU Xiaoyan¹, ZHANG Zaili¹ (1 Department of Pharmacy, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China; 2 Department of Pharmacy, Shanghai Children's Medical Center, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate and analyze the drug-drug interactions (DDI) of different antidiabetic drugs. **Methods** DDI database Lexi-Interaction™ was used to evaluate DDI for 28 commonly used antidiabetic medications (including insulin and 27 non-insulin preparations). **Results** 882 DDIs were identified for 28 drugs. Category C was the top rated DDI (69.8%). Category C, D, X were accounted for 91.2% of the total DDI. 28 medication combinations belonged to category X, which should be avoided to use together. Sulfonylureas had the most DDI, followed by metformin. Alpha-glucosidase inhibitors had least DDI. **Conclusion** Hypoglycemic drugs with less DDI, such as α-glycosidase inhibitors, glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analogs and sodium-dependent glucose transporters 2 inhibitor (SGLT2i) should be considered with high priority for patients taking multiple antidiabetic medications, elderly patients and patients with liver-kidney dysfunction.

[Key words] hypoglycemic drugs; drug-drug interactions (DDI); evaluation by software

糖尿病的发病率呈上升趋势, 2007 年统计数据显示中国成人糖尿病的发病率为 9.7%, 估算中国有 9240 万糖尿病患者, 2010 年的数据显示中国成人糖尿病的发病率为 11.6%, 而糖尿病前期的患者高达 50.1%, 且糖尿病的发病率随年龄的增长而增加^[1]。研究^[2]认为, 6% 左右的老年人住院与药物相互作用有关, 老年人往往由于生理功能的变化导致药物的吸收、分布、代谢和排泄发生药动学和药效学

的改变, 在此类人群中更易出现不良反应。

糖尿病属慢性病, 患者需终生用药, 但目前尚缺乏降糖药物相互作用的相关数据。通过人力筛选药物相互作用存在筛选对象少、费时、结果不准确等缺点, 因此需要使用软件进行智能化筛选。目前国外常用的药物相互作用软件主要包括 Lexi-Interaction™ 和 Micromedex 等, 相互作用软件因信息齐全、更新及时等特点已广泛应用于临床。笔者针对目前已获批的降糖药物进行软件筛选, 基于 Lexi-Interaction™ 数据库中降糖药物的相互作用分级进行评价, 为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

收集目前已批准上市的降糖药物, 包括非胰岛素制剂与胰岛素制剂, 其中, 非胰岛素制剂共 9 大类, 涉及 27 种药物; 胰岛素制剂因影响药物相互作

[基金项目] 上海交通大学医学院医院药学科科研基金(JDYX2017QN003); 上海交通大学中央高校基本科研业务费资助(17JCYB11); 上海医院药学科科研基金(2015-YY-01-20)

[作者简介] 施芳红, 主管药师, 硕士, 研究方向: 临床药学, Tel: 15900800230, Email: shifanghong120@163.com

[通讯作者] 刘晓琰, 主任药师, Tel: (021)68385652, Email: liuxiaoyan@renji.com

用的成分一致,因此仅评价胰岛素的相互作用。利用Lexi-Interaction™软件筛选和分析降糖药物的药物相互作用。Lexicomp是由Wolter Kluwer Health开发的一款集药品信息和医疗项目于一体的信息化软件,其中Lexi-Interaction™作为药师使用的板块,用于筛选药物相互作用。该软件可以依据临床重要程度对筛选出的药物相互作用进行分级评价,可分为5个等级。X级:避免组合使用,联合使用的风险超过收益;D级:考虑治疗改进,联合使用需要权衡风险获益;C级:监控治疗,联合使用的利益往往超过风险,应进行监测或调整剂量等;B级:无需采取措施,风险较小;A级:无相互作用。

2 结果

2.1 降糖药物相互作用统计

统计目前临床上常用的降糖药物的DDI数量以及处于各个分级的数量。结果显示,28种降糖药物共有DDI882对,其中最多的为C级DDI,占69.8%(616/882),C级、D级、X级共计804对,占91.2%。其中有4种药物(米格列醇、格列喹酮、曲格列汀和瑞格列汀)的数据无法获得,可能与数据库升级以及缺乏该类药物的相关研究有关。每种药物具体DDI数量见表1。

2.2 避免与降糖药物组合使用的药物

对于避免组合使用的药物,软件提示为X级,28种药物中避免使用的DDI组合主要有28种。其中,磺脲类药物的X级DDI数量最多,而基本上所有磺脲类药物均不能与乙酰丙酸、美加明、米格列奈合用,其次是噻唑烷二酮类药物均不能与阿莫地喹合用,值得注意的是,罗格列酮与胰岛素不能合用,二甲双胍与酒精不能合用等,详见表2。

2.3 各类降糖药物DDI数量排序

数据结果显示每种降糖药物的DDI数量不同,其中以磺脲类药物的DDI数量最多,磺脲类平均每种药物的DDI数量为63对,其次为二甲双胍,主要有37对,数量最少的是α-糖苷酶抑制剂,每种药物的DDI数量为15对。每种药物DDI数量排序见图1。

3 讨论

3.1 各类降糖药物DDI总体情况分析

笔者利用Lexi-Interaction™软件分析和总结了各类降糖药物的DDI数量以及排序,通过系统分析和评价降糖药物的DDI有助于临床医生根据患

表1 降糖药物相互作用分级统计

类别	药名	英文名	A	B	C	D	X	合计
双胍类	二甲双胍	metformin	0	1	30	5	1	37
α-糖苷酶抑制剂	阿卡波糖	acarbose	0	1	15	0	0	16
	伏格列波糖	voglibose	0	1	12	0	0	13
磺脲类	米格列醇	miglitol						NF
	甲磺丁脲	tolbutamide	0	5	49	15	4	73
	格列吡嗪	glipizide	0	5	40	13	3	61
	格列喹酮	gliquidone						NF
	格列齐特	gliclazide	0	5	38	12	3	58
	格列本脲	glibenclamide	0	8	41	13	5	67
格列奈类	格列美脲	glimepiride	0	5	37	13	3	58
	瑞格列奈	repaglinide	0	0	40	4	0	44
	那格列奈	nateglinide	0	3	22	5	0	30
TZD类	米格列奈	mitiglinide	0	1	15	0	1	17
	罗格列酮	rosiglitazone	1	1	22	9	2	35
	吡格列酮	pioglitazone	1	3	20	10	1	35
DPP4i	沙格列汀	saxagliptin	0	7	27	6	3	43
	西格列汀	sitagliptin	0	1	21	2	0	24
	维格列汀	vildagliptin	0	1	13	2	0	16
	利格列汀	linagliptin	0	5	25	10	0	40
	阿格列汀	alogliptin	0	1	13	2	0	16
	曲格列汀	trelagliptin						NF
GLP-1类似物	瑞格列汀	retagliptin						NF
	利拉鲁肽	liraglutide	0	4	12	2	0	18
	艾塞那肽	exenatide	0	3	13	4	0	20
	利司那肽	lixisenatide	0	3	12	4	0	19
SGLT2i	阿必鲁肽	albiglutide	0	3	12	2	0	17
	度拉糖肽	dulaglutide	0	1	12	2	0	15
	达格列净	dapagliflozin	0	3	12	2	0	17
	坎格列净	canagliflozin	0	2	19	12	1	34
胰淀粉酶类似物	恩格列净	empagliflozin	0	1	14	2	0	17
	普兰林肽	pramlintide	0	1	12	2	0	15
胰岛素制剂	胰岛素	insulin	0	1	18	7	1	27
	合计		2	76	616	160	28	882

注: TZD:噻唑烷二酮类; DPP4i:二肽基肽酶4抑制剂; GLP-1:胰高血糖素样肽-1; SGLT2i:钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂; NF:无法获取

表2 28组避免与降糖药物合用的DDI

降糖药物	不能合用的药物
二甲双胍	酒精
甲苯磺丁脲	乙酰丙酸、阿莫地喹、美加明、米格列奈
格列吡嗪	乙酰丙酸、美加明、米格列奈
格列齐特	乙酰丙酸、美加明、米格列奈
格列本脲	乙酰丙酸、阿莫地喹、波生坦、美加明、米格列奈
格列美脲	乙酰丙酸、美加明、米格列奈
米格列奈	磺脲类
罗格列酮	阿莫地喹、胰岛素
吡格列酮	阿莫地喹
沙格列汀	考尼伐坦、夫西地酸、艾代拉利司
坎格列净	阿莫地喹
胰岛素制剂	罗格列酮

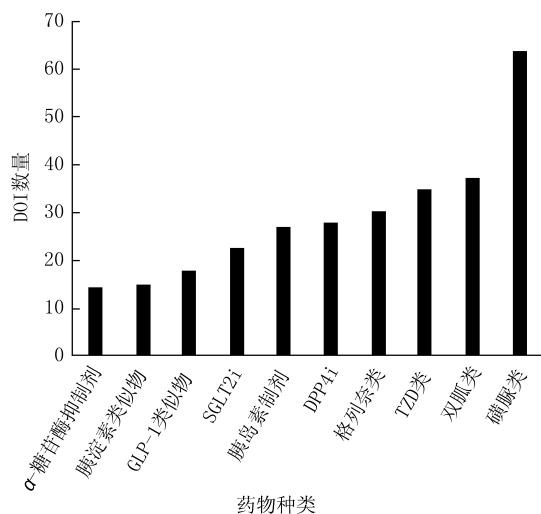


图1 各类降糖药物平均 DDI 数量

者具体情况选用合适的降糖药物。

众所周知,抗凝药物华法林受食物和药物的相互作用影响很大,而通过软件筛选华法林的 DDI 数量高达 248 种,其中 X 级 8 种,与华法林相比,降糖药物的 DDI 数量相对较少,但是由于药物与降糖药物合用时可能增强降糖药物的疗效,引起低血糖的风险,因此在临床上仍应重视由于 DDI 引起的不良反应。

3.2 重视合并多种疾病患者降糖药物的选择

研究^[3]显示,糖尿病患者常常合并多种疾病,而冠心病合并糖尿病的比例甚至高达 80.5%,并且糖尿病合并血脂异常和高血压的人群随着年龄的增长呈逐年增加的趋势。而 Zhu 等^[4]调查了上海市松江地区 11 年的死亡原因,结果显示,11 年间与糖尿病相关的死亡人数增加了 1.78 倍,糖尿病和冠心病的死亡人数则增加了 2.66 倍。多种并发症往往需要使用多种药物,而用药数量的增多也增加了发生 DDI 的可能性。文献^[5]推荐 2 型糖尿病患者应遵循以二甲双胍为基础的药物治疗原则,可以选用联合的药物则包括其他任何机制的降糖药物。有研究^[6]显示,酒精会增加乳酸酸中毒的风险,与二甲双胍合用则有可能增加二甲双胍的不良反应,因此,医务人员应告知患者在使用二甲双胍的过程中避免饮酒。结合文中相关数据分析显示,对于合并疾病多、用药品种多的患者可以考虑选择 DDI 数量相对较少的药物。例如,α-糖苷酶抑制剂、GLP-1 类似物、SGLT2i、胰岛素等,而应避免选择 DDI 数量较多的磺脲类促泌剂。

3.3 重视老年患者降糖药物的选择

文献^[7]认为对于 75 岁以上的老年人或预期寿

命<5 年的患者血糖控制目标应当相对宽松,空腹或餐前血糖控制在 7.8~10.0 mmol/L,餐后 2 h 或随机血糖控制在 7.8~13.9 mmol/L。对于老年糖尿病患者而言,发生低血糖反应非常危险,因此控制血糖的目标也相对宽松。结合这一特点,对于老年患者应选择低血糖风险相对较小的降糖药物,而有些药物与降糖药物联合使用会增加患者低血糖的风险,所以老年患者应选择 DDI 比较少的药物以降低发生低血糖的风险。本研究数据表明,磺脲类药物的 DDI 相对较多,且该类药物容易引起低血糖,老年患者应尽量避免使用磺脲类药物。文献^[8]则认为老年患者如需联用磺脲类药物,宜选择降糖作用温和、作用时间短、低血糖风险小的药物,应避免使用格列本脲。通过软件筛选发现格列本脲共有 67 组 DDI,与其他药物合用容易引起血糖的波动和低血糖反应,老年患者并不适宜。对于老年患者可以选择 DDI 数量相对较少、低血糖反应较小的药物,例如 α-糖苷酶抑制剂、GLP-1 类似物、SGLT2i 等,由于胰淀素类似物目前国内尚未上市,因此不建议使用。

3.4 重视肝肾功能不全患者降糖药物的选择

肝脏在药物的代谢和处置中起重要作用,大多数药物均是在肝脏内经过生物转化最终排出体外,因此,当肝脏处于病理状态时容易影响药物的体内代谢过程,从而影响药物的疗效和不良反应。例如,波生坦^[9]为肝药酶 CYP2C9 和 CYP3A4 的诱导剂,而格列本脲的代谢则依赖于这 2 个代谢酶,两者联用会加速格列本脲的代谢,降低格列本脲的浓度,因此不建议两药联合使用。

肾脏是药物排泄的主要场所,根据药物的酸碱性不同其排泄情况不同,药物通过肾小管分泌和重吸收可以产生相互作用,从而影响药物疗效。例如,阿司匹林与磺脲类药物合用时会增加磺脲类药物的降糖作用,因此可能导致低血糖风险的发生。

对于有肝肾功能不全的患者,由于其本身的代谢、排泄能力减弱,在合用影响降糖效果的药物时,可能会引起降糖作用增强,产生低血糖反应,或者降低了降糖药物的浓度,最终达不到治疗目标等,因此肝肾功能不全的患者应选用 DDI 较少的药物。

4 总结

本研究首次利用药物相互作用软件分析和总结了临床常用的降糖药物的 DDI 种类,并根据 DDI 数量的不同进行排序,同时对于需要避免联用的 DDI 组合进行了归纳,为临床合理选用降糖药物提供了

新思路。笔者强调应关注合并用药多的患者、老年患者、肝肾功能不全患者的用药选择,为减少可能的低血糖反应或无法到达既定疗效,应优先选择 DDI 更少的药物。

【参考文献】

- [1] Xu Y, Wang L, He J, *et al.* Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. *Jama*, 2013, 310(9):948-959.
- [2] Doucet J, Chassagne P, Trivalle C, *et al.* Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: a prospective study of 1000 patients[J]. *J Am Geriatr Soc*, 1996, 44(8):944-948.
- [3] Hu DY, Pan CY, Yu JM, *et al.* The relationship between coronary artery disease and abnormal glucose regulation in China: the China Heart Survey[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(21):2573-2579.
- [4] Zhu M, Li J, Li Z, *et al.* Mortality rates and the causes of

death related to diabetes mellitus in Shanghai Songjiang District: an 11-year retrospective analysis of death certificates [J]. *BMC Endocr Disord*, 2015, 15:45.

- [6] 应令雯,周健. 2017年 ADA 糖尿病医学诊疗标准解读[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2017, 9(1):48-55.
- [7] Lien D, Mader TJ. Survival from profound alcohol-related lactic acidosis[J]. *J Emerg Med*, 1999, 17(5):841-846.
- [8] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会,中国住院患者血糖管理专家组. 中国住院患者血糖管理专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33(1):1-10.
- [9] 母义明,杨文英,朱大龙,等. 磺脲类药物临床应用专家共识(2016年版)[J]. *药品评价*, 2017, 14(1):5-12.
- [10] van Giersbergen PL, Treiber A, Clozel M, *et al.* *In vivo* and *in vitro* studies exploring the pharmacokinetic interaction between bosentan, a dual endothelin receptor antagonist, and glyburide[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2002, 71(4):253-262.

[收稿日期] 2017-11-17 [修回日期] 2018-01-03

[本文编辑] 李睿旻

(上接第 165 页)

乙酯(1:1),结果满意。

【参考文献】

- [1] 向清宇,于波涛,范开华,等. 桃红通脉颗粒的提取工艺研究[J]. *药学服务与研究*, 2011, 11(2):147-148.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部):2015年版[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2015:86-87;158-159;277-278.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部):2015年版[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2015:57-61.
- [4] 吴金萍,刘志军. 赤芍六味退黄颗粒的薄层色谱定性鉴别[J].

内蒙古医学杂志, 2015, 47(1):72-73.

- [5] 刁保忠,冯家龙,赵文法. 芪麦苓口服液质量标准研究[J]. *食品与药品*, 2016, 18(3):174-179.
- [6] 栗建明,侯惠婵,顾利红. HPLC法测定白灵片中芍药苷的含量及不确定度评价[J]. *中国药房*, 2015, 26(36):5152-5154.
- [7] 顾蕾蕾,武露凌,李祥,等. 桃仁、红花及其药对挥发油的气相-质谱分析[J]. *中成药*, 2008, 30(5):719-722.
- [8] 杜晓琳,姜云平,于波涛. 高效液相色谱法测定桃红通脉颗粒中芍药苷的含量[J]. *解放军药学学报*, 2011, 27(4):346-347.

[收稿日期] 2017-07-20 [修回日期] 2017-12-22

[本文编辑] 陈盛新