

【临床评价】

多格列艾汀、二甲双胍与利格列汀的药品综合评价

高媛¹, 阎伟¹, 赵廷², 邱博³, 李雪靖^{1*}, 李从欣^{1*}

1. 河北医科大学第三医院 药剂科, 河北 石家庄 050051

2. 河北医科大学第三医院 药物临床试验机构, 河北 石家庄 050051

3. 河北省人民医院 药学部, 河北 石家庄 050051

摘要: 目的 对多格列艾汀、二甲双胍和利格列汀进行临床综合评价, 为医疗机构遴选药品提供依据。方法 依据《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第二版)》, 从药学特性、有效性、安全性、经济性和其他属性方面进行评分, 根据评分结果, 提出推荐意见。结果 多格列艾汀、二甲双胍和利格列汀最终得分分别为77.0、72.3、76.2分, 均强推荐进入医疗机构采购目录或保留使用。3种药物均是口服降糖药物, 在治疗2型糖尿病方面各有优势, 二甲双胍是经典药物, 在许多指南中受到一级推荐; 多格列艾汀作为新药, 在降糖效果及安全性方面有优势, 在降糖的同时可改善患者 β 细胞功能; 利格列汀作为保护胰岛 β 细胞功能的推荐药物, 无需依据患者肝肾功能调整用药剂量。结论 多格列艾汀、二甲双胍和利格列汀在不同属性中各有优势, 本次药品遴选可为医疗机构提供循证依据。

关键词: 多格列艾汀; 二甲双胍; 利格列汀; 药品遴选; 2型糖尿病; 胰岛 β 细胞

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2024)05-1071-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.05.017

Comparison of comprehensive evaluation for dorzagliatin, metformin and linagliptin

GAO Yuan¹, YAN Wei¹, ZHAO Ting², Qiu Bo³, LI Xuejing¹, LI Congxin¹

1. Department of Pharmacy, Hebei Medical University Third Hospital, Shijiazhuang 050051, China

2. Department of Drug Clinical Trial Institution, Hebei Medical University Third Hospital, Shijiazhuang 050051, China

3. Department of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China

Abstract: Objective To conduct a comprehensive clinical evaluation of dorzagliatin, metformin and linagliptin to provide a basis for the selection of drugs in medical institutions. **Methods** Based on the Rapid Guide for Drug Evaluation and Selection in Chinese Medical Institutions (Second Edition), the drugs were scored in terms of pharmacological properties, effectiveness, safety, economy and other attributes, and recommendations were made based on the scoring results. **Results** The final scores of dorzagliatin, metformin and linagliptin were 77.0, 72.3 and 76.2 respectively, and all of them were strongly recommended to be entered into the purchasing catalog of medical institutions or retained for use. The three drugs are oral hypoglycemic agents and each has its own advantages in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Metformin is a classical drug and is recommended by the first class in many guidelines. As a new drug, dorzagliatin has advantages in glucose-lowering effect and safety, and it can improve patients' β -cell function while lowering glucose. Linagliptin is recommended as a drug to protect pancreatic β -cell function, and there is no need to adjust the dosage of the drug according to the patients' liver and kidney function. **Conclusion** Dorzagliatin, metformin and

收稿日期: 2024-01-22

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82003878); 河北省卫健委医学研究指令性课题(20240157); 河北省药学会医院药学科科研项目(2020-Hbsyxhms0017)

第一作者: 高媛(1989—), 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学、药品综合评价。E-mail: hellogaoyuan@sina.com

*通信作者: 李从欣, 男, 博士, 副主任药师, 硕士生导师, 研究方向为心血管药理学、肿瘤心脏病学、药品综合评价。E-mail: licongxin21@126.com

李雪靖, 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为药品综合评价。E-mail: xuejing160@126.com

linagliptin have their own advantages in different attributes, and this drug selection can provide an evidence-based basis for medical institutions.

Key words: dorzagliatin; metformin; linagliptin; drug selection; type 2 diabetes; pancreatic beta cells

持久平稳控制血糖,保护胰岛 β 细胞功能,对缓解2型糖尿病(T2DM)患者的病情进展具有重要的实践意义。多格列艾汀作为全球首创、中国首发的葡萄糖激酶激动剂,于2022年上市后,备受临床及药学专家的关注,《2型糖尿病胰岛 β 细胞功能评估与保护临床专家共识》(2022)、《多格列艾汀临床应用专家指导意见》(2023)、《葡萄糖激酶激活剂多格列艾汀药学专家共识》(2023)相继出台。二甲双胍作为2型糖尿病治疗的经典药物,受到诸多指南的一级推荐^[1-3],利格列汀可保护并改善患者胰岛 β 细胞功能。本研究为医疗机构遴选药品提供更直观的依据,以《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第二版)》^[4]为指导,对多格列艾汀、二甲双胍和利格列汀进行评估。

1 资料与方法

1.1 纳入评价药品

本研究纳入多格列艾汀、二甲双胍和利格列汀进行药品评价。二甲双胍是T2DM患者治疗的基础药物,通过抑制肝糖的生成和提高外周组织对葡萄糖的摄取来提高胰岛素的敏感性,临床应用广泛,为众多指南推荐的一线用药;多格列艾汀是中国1类新药、全球首个葡萄糖激酶全激动剂,在降低血糖的同时,可改善 β 细胞功能,减少胰岛素抵抗,重塑T2DM患者血糖稳态;利格列汀是二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂,亦可显著改善患者 β 细胞功能。

为保证评价结果的权威性,本次综合评价纳入药品原研品种进行评价,选用盐酸二甲双胍片[商品名格华止,每片0.5 g,默克制药(江苏)有限公司]、多格列艾汀片(商品名华堂宁,每片75 mg,华领医药技术有

限公司)和利格列汀片(商品名欧唐宁,每片5 mg,上海勃林格殷格翰药业有限公司)作为评价对象。

1.2 评价体系

本研究依据《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第二版)》^[4],从药学特性、有效性、安全性、经济性和其他属性5个方面进行评分。药学特性从药理学、药动学、药剂学各方面考察药品基本属性,有效性考察药品临床治疗学地位及临床疗效,安全性考察单用、联用药物的不良反应及特殊人群适宜情况,经济性依据日均治疗费用考察药品价格信息,其他属性考察国家支持及全球使用情况。评价体系指标及数据来源见表1。

1.3 分析评价

为保障本次卫生技术评估结果客观准确,本研究由2名药师进行独立评估赋分,当得分不一致时,邀请副高级药师职称以上的相关专业领域专家进行评估,确定最终得分。

1.4 推荐等级划分标准

依据药品最终量化评分结果进行等级划分。用于新品种引入时,>70分为强推荐,60~70分为弱推荐,<60分不推荐。用于药品调出时,>70分建议保留,60~70分依据临床是否有可替代药品,建议暂时保留,<60分建议调出。

2 评估结果

2.1 药学特性

2.1.1 药理作用 二甲双胍通过减少肝糖的生成,抑制葡萄糖的肠道吸收,同时增加外周糖的摄取和利用,从而提高胰岛素的敏感性^[5]。多格列艾汀是异位变构葡萄糖激酶全激动剂,改善T2DM患者受损的葡萄糖

表1 评价体系指标及数据来源

Table 1 Evaluation system indicators and data sources

一级指标	二级指标	数据来源
药学特性	药理作用、体内过程、药剂学和使用方法、贮藏条件、有效期	药品说明书及相关文献
有效性	适应症、指南推荐、临床疗效	诊疗规范、专家共识,临床路径、Meta分析
安全性	不良反应、特殊人群、药物相互作用所致不良反应	药品说明书及检索中国知网、维普、Cochrane Library、Embase、PubMed等数据库
经济性	同通用名药品、主要适应症可替代药品经济性	河北省药品集中采购平台
其他属性	国家医保、国家基本药物、集采药品、原研药品、生产企业、全球使用情况	《国家医保目录》《国家基本药物目录》、药品集中采购目录、国家食品药品监督管理局药品审评中心

刺激的胰岛素及GLP-1的分泌,从而改善胰岛 β 细胞的功能,减少胰岛素抵抗^[6]。利格列汀是DPP-4抑制剂,葡萄糖依赖性的升高活化肠促胰岛素浓度^[7]。二甲双胍和利格列汀临床疗效确切,作用机制明确,此项

评分为4分,多格列艾汀作用靶点有创新性,为葡萄糖激酶激动剂首个上市药品,此项评分为5分。

2.1.2 体内过程 3种药物体内过程明确,药动学参数均完整,见表2,评分均为5分。

表2 二甲双胍、多格列艾汀和利格列汀主要药动学参数

Table 2 Major pharmacokinetic parameters of metformin, dorzagliatin and linagliptin

药物	给药途径	F	t_{max}/h	V_d/L	PPBR/%	$t_{1/2}/h$	CL	代谢酶	肾脏清除率/%
二甲双胍	口服	50%~60%	2.5	63~276	几乎不结合	6.5	>400 mL·min ⁻¹	无	依据肾功能情况
多格列艾汀	口服	剂量相关性	2.0	115	93.3	6.6~8.6	14.1 L·h ⁻¹	CYP3A4	<11
利格列汀	口服	30%	1.5	1110	70~80	12	70 mL·min ⁻¹	CYP3A4	5

F-生物利用度; t_{max} -达峰时间; V_d -表观分布容积;PPBR-血浆蛋白结合率; $t_{1/2}$ -半衰期;CL-清除率。

F-bioavailability; t_{max} -time to peak concentration; V_d -apparent volume of distribution; PPBR-plasma protein binding rate; $t_{1/2}$ -half-life; CL-clearance rate.

2.1.3 药剂学和使用方法 主要成分与辅料:二甲双胍和利格列汀主要成分及化学结构式明确,未列出辅料,得分为1分,多格列艾汀主要成分明确,辅料为甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、微晶纤维素、羟丙纤维素、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁,辅料明确,得分为2分。规格与包装:二甲双胍适宜临床应用,剂量调整,得1分。多格列艾汀和利格列汀适应临床应用,无需调整用药剂量,得2分。剂型:3药均为口服制剂,得分2分。给药剂量:二甲双胍需依据治疗过程及患者血糖水平调整剂量,评分为1.5分,多格列艾汀和利格列汀剂量固定,评分为2分。给药频次:二甲双胍每日2次或每日3次,得分1分,多格列艾汀每日2次,得分1.5分,利格列汀每日1次,得分2分。使用方便:3药均无需辅助,可自行给药,得分均为2分。综上所述,在药剂学和使用方法方面,3药得分分别为二甲双胍8.5分、多格列艾汀11.5分、利格列汀11分。

2.1.4 贮藏条件 二甲双胍30℃以下密封保存,得分4分。多格列艾汀25℃以下遮光密封保存,得分3分。利格列汀25℃以下密闭保存,得分4分。

2.1.5 药品有效期 二甲双胍有效期60个月,得2分,多格列艾汀有效期24个月,得1分,利格列汀有效期36个月,得1.5分。

2.2 有效性

2.2.1 适应证 二甲双胍首选用于单纯饮食控制及锻炼控制对血糖无效的T2DM患者。多格列艾汀为新型葡萄糖激酶激动剂,用于改善成人T2DM患者的血糖控制;对于单独使用二甲双胍血糖控制不达标者,可联合使用多格列艾汀改善血糖水平。

利格列汀可单独或联合二甲双胍用于T2DM患者的血糖控制。3药的适应证明确,临床必需,此项评分均为5分。

2.2.2 指南推荐 二甲双胍作为T2DM患者的一线用药受到国内外众多指南的IA级推荐,评分12分。多格列艾汀作为我国1类创新药,自2022年上市后,国家先后发布了多项专家共识,降糖效果确切,并起到改善胰岛 β 细胞功能的作用,评分6分。利格列汀单用或与二甲双胍、胰岛素联用,可达到良好的降糖效果,美国临床内分泌学会制定的一项临床实践指南做出了IA级推荐,评分12分。具体推荐情况见表3。

2.2.3 临床疗效 主要疗效指标是治疗期的糖化血红蛋白(HbA1c)较基线水平的变化,次要疗效指标是HbA1c的达标率(HbA1c<7.0%)、空腹血糖(FPG)、治疗结束时餐后2h血糖(2h-PPG)较基线的变化。其他疗效终点为胰岛 β 细胞功能指数(HOMA2- β)、胰岛素抵抗指数(HOMA2-IR)。二甲双胍与多格列艾汀治疗期的HbA1c较基线变化降低幅度相当,优于利格列汀,主要疗效指标二甲双胍6分,多格列艾汀6分,利格列汀3分。多格列艾汀和利格列汀可有效降低FPG、2h-PPG,能够改善胰岛 β 细胞功能和降低胰岛素抵抗,多格列艾汀4分、利格列汀4分、二甲双胍3分。此项临床疗效二甲双胍9分,多格列艾汀10分,利格列汀7分。临床疗效具体指征见表4。

2.3 安全性

2.3.1 不良反应 二甲双胍最常见的不良反应为低血糖、恶心、腹泻、呕吐、食欲不振,大多数可自行

表3 治疗指南推荐情况

Table 3 Recommendations in the treatment guidelines

指南名称	颁布机构	推荐药品	推荐内容
中国2型糖尿病防治指南(2020年版) ^[3]	中华医学会糖尿病学分会	二甲双胍	推荐二甲双胍作为T2DM患者控制高血糖的一线用药及药物联用的基本用药(I级推荐,A类证据)
意大利2型糖尿病治疗指南(2022) ^[11]	意大利糖尿病学会、糖尿病医生协会	二甲双胍	推荐将二甲双胍作为既往无心血管事件或有心血管事件但无心衰的T2DM患者的一线长期治疗
ADA糖尿病医学诊疗标准2022 ^[2]	美国糖尿病协会	二甲双胍	推荐二甲双胍和全面的生活方式改变作为T2DM患者的一线治疗(I级推荐,A类证据)
葡萄糖激酶激活剂多格列艾汀药理学专家共识(2023) ^[8]	国家老年医学中心	多格列艾汀	多格列艾汀可单药或联合二甲双胍治疗T2DM患者
2型糖尿病胰岛β细胞功能评估与保护临床专家共识(2022) ^[9]	中华医学会糖尿病学分会	多格列艾汀	对于初始T2DM患者或二甲双胍足量稳定治疗仍血糖控制不佳者,多格列艾汀可显著改善胰岛β细胞功能
多格列艾汀临床应用专家指导意见(2023) ^[10]	《多格列艾汀临床应用专家指导意见》专家组	多格列艾汀	多格列艾汀单用或与二甲双胍联用降糖效果确切,安全性好
2型糖尿病胰岛β细胞功能评估与保护临床专家共识(2022) ^[9]	中华医学会糖尿病学分会	利格列汀	与二甲双胍单药相比,利格列汀联合二甲双胍可显著改善患者β细胞功能
中国2型糖尿病防治指南(2020年版) ^[3]	中华医学会糖尿病学分会	利格列汀	DPP-4和胰岛素是T2DM患者的主要联合用药(I级推荐,B类证据)
AACE/ACE共识声明(2020版) ^[11]	美国临床内分泌协会	利格列汀	DPP-4抑制剂与二甲双胍联用可适度降低糖化血红蛋白水平(I级推荐,A类证据)
糖尿病综合护理计划指南-2022更新 ^[12]	美国临床内分泌学会	利格列汀	对于高血糖水平(血糖 $<180\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)的T2DM住院患者,建议采用个性化的方法,单独使用非胰岛素药物(DPP-4抑制剂)或与基础胰岛素联合使用,以获得低血糖风险最低的最有效方案(I级推荐,A类证据)

缓解^[20]。中度不良反应有心悸,十分罕见^[21-22],无重度不良反应,不良反应评分为7分。多格列艾汀偶见的不良反应有丙氨酸氨基转移酶升高、肝酶升高、血脂异常^[14-15],无严重低血糖事件,中度不良反应有心电图T波异常,发生率 $<0.5\%$ ^[23],无重度不良反应,评分为8分。利格列汀常见不良反应为低血糖,重度不良反应有胰腺炎(0.3%)^[24]、大疱性类天疱疮(0.2%)^[24],不良反应评分为6分。

2.3.2 特殊人群 二甲双胍10岁及以上儿童可用,老年人依据肾功能情况,调整用药剂量,妊娠期和哺乳期不推荐使用,肝功能不全禁用,重度肾功能损伤禁用,分值分别为0.7分、0.5分、0分、0分、0分和2分。多格列艾汀尚未建立18岁以下儿童的研究,暂不推荐儿童使用,老人可用,孕妇及哺乳期妇女不推荐使用,轻度肝功能损害可用,无需调整剂量,肾功能不全无需调整用药剂量,分值分别为0

分、1分、0分、0分、1分、3分。利格列汀尚未建立18岁以下儿童的研究,暂不推荐儿童使用,老人可用,尚无确切证据表明利格列汀对妊娠期和哺乳期的风险影响,暂不推荐使用,肝功能和肾功能不全患者均不需要调整用药剂量,得分分别为0分、1分、0分、0分、3分和3分。综上所述,特殊人群患者二甲双胍3.2分,多格列艾汀5分,利格列汀7分。

2.3.3 药物相互作用所致不良反应 二甲双胍和泛影葡胺同时使用可能导致急性肾衰竭,应避免并用^[25]。地高辛、雷尼替丁等经肾小管分泌的阳离子药物可能与二甲双胍竞争肾小管转运体系,应密切监测,调整药物剂量。二甲双胍此项得分1分。多格列艾汀在体内的代谢主要由CYP3A4介导。与利福平联用时,多格列艾汀暴露量显著下降。与伊曲康唑联用时,暴露量显著提高。多格列艾汀与CYP3A4诱导剂或抑制剂联用时应谨慎^[10],此项得

表4 二甲双胍、多格列艾汀和利格列汀临床疗效

Table 4 Clinical efficacy of metformin, dorzagliatin and linagliptin

作者及发表时间	研究类型	研究药物	临床疗效主要内容
Diana Sherifali, 2010 ^[13]	Meta 分析	二甲双胍	HbA1c 水平较基线下降 1.0%~1.5%
Zhu D L, 2022 ^[14]	随机、双盲、安慰剂对照 III 期临床	多格列艾汀	服药第 24 周时多格列艾汀组 HbA1c 水平较基线下降 1.07%, (安慰剂组 0.50%, $P < 0.01$)。HbA1c 达标率 42.5% (安慰剂组 17.3%, $P < 0.01$)。2h-PPG 降低 2.83 mmol·L ⁻¹ (安慰剂组降低 0.5 mmol·L ⁻¹ ; $P < 0.01$)，HOMA2-β 较基线升高 2.56 (安慰剂组 0.72)，HOMA2-IR 较基线降低 0.21 (安慰剂组 0.15)
Yang W Y, 2022 ^[15]	随机、双盲、安慰剂对照 III 期临床	多格列艾汀+二甲双胍	第 24 周时，多格列艾汀+二甲双胍组 HbA1c 水平较基线下降 1.02%，(安慰剂+二甲双胍组 0.36%， $P < 0.01$)。HbA1c 达标率 44.4% (安慰剂+二甲双胍组 10.7%， $P < 0.01$)。多格列艾汀+二甲双胍组 FPG 降低 0.672 mmol·L ⁻¹ (安慰剂+二甲双胍组 0.289 mmol·L ⁻¹ , $P < 0.05$)、2h-PPG 降低 5.45 mmol·L ⁻¹ (安慰剂+二甲双胍组 2.972 mmol·L ⁻¹ , $P < 0.01$)。HOMA2-β 较基线升高 3.82 (安慰剂+二甲双胍组 1.40)，HOMA2-IR 较基线降低 0.17 (安慰剂+二甲双胍组 0.09)
Yu Y F, 2022 ^[16]	Meta 分析	多格列艾汀	与安慰剂相比多格列艾汀能够显著降低 HbA1c、FPG、2 h-PPG
刘瑛, 2015 ^[17]	Meta 分析	利格列汀	利格列汀组 HbA1c 水平和 FPG 水平降低程度均明显优于安慰剂组
Wang M J, 2022 ^[18]	Meta 分析	利格列汀	利格列汀组治疗 24 周 HbA1c 水平较基线下降 0.63%，FPG 降低 15.58 mg·dL ⁻¹ ，均显著优于安慰剂组
胡丽, 2023 ^[19]	RCT	利格列汀+二甲双胍	利格列汀+二甲双胍组 HbA1c、FPG、2h-PPG 水平降低程度均优于二甲双胍组，HOMA2-β 升高，HOMA2-IR 降低 ($P < 0.01$)

分为 2 分。利格列汀与 CYP3A4 或 P-gP 诱导剂合用时，血药浓度降低，应避免同时使用^[26]，利格列汀得 1 分。

2.3.4 安全性其他方面 二甲双胍禁用于急性和不稳定性心衰患者，禁用于肝功能不全、急性酒精中毒、酗酒者，警惕任何急性代谢性酸中毒。二甲双胍不良反应均为可逆性、无致畸致癌性，得分为 2 分。多格列艾汀不得用于治疗 1 型糖尿病、糖尿病酮症酸中毒或高血糖高渗状态，不良反应均可逆、无致畸致癌性，得分为 2 分。利

格列汀禁用于对本品主成分及任何辅料过敏者，无致畸性、致癌性，服用后收到致死性胰腺炎的报告，此项测评为 1 分。

2.4 经济性

国内外二甲双胍药物经济学系统评价显示，和强化生活方式改变相比，二甲双胍在治疗 T2MD 方面更具有成本-效果优势^[27]，可能在中短期治疗内节约成本^[28]。多格列艾汀作为新药，尚无药物经济学系统评价，高宁等^[29]1 项研究结果表明，多格列艾汀联合二甲双胍治疗方案具有长期成本-效用优势，经

济性的概率为68.8%。以医疗卫生系统角度分析,利格列汀可节约整体成本^[30],但在DPP-4抑制剂中经济性优势并不明显^[31]。

考虑到药品用法用量、厂家等因素的影响,为得到不同药物在经济性方面更为直观的比较结果,本研究经济性以推荐最大日剂量计算日均治疗费用。双胍类药物选取河北省采购平台中最低采购价二甲双胍(石药集团欧意药业有限公司)进行计算,多格列艾汀是葡萄糖激酶激活剂唯一上市药品,同通用名仅此1种,DPP-4抑制剂选取采购平台中最低采购品种维格列汀(康普药业股份有限公司)进行计算。具体得分见表5。

2.5 其他属性

2.5.1 国家医保 二甲双胍为国家医保甲类药品,且没有支付条件限制,得分3分。多格列艾汀为国家医保乙类药品,限T2MD患者使用,得分1.5分。利格列汀为国家医保乙类药品,限二线用药,得分1.5分。

2.5.2 国家基本药物 二甲双胍和利格列汀均为国家基本药物,均无特殊要求(药品应在具备相应处方资质的医师或在专科医师指导下使用,并加强使用监测和评价),得分3分。多格列艾汀不是国家基本药物,得分1分。

2.5.3 集采药品 3药均不是国家集中带量采购药品,得分为0分。

2.5.4 原研/参比/一致性评价 二甲双胍由美国默克制药公司研发,多格列艾汀由我国华领医药技术(上海)有限公司研发,是全球首个葡萄糖激酶激活剂,利格列汀由德国勃林格殷格翰药业有限公司研发,3药此项得分均为1分。

2.5.5 生产企业状况 默克制药公司位于世界销量前50制药企业的第5名,得分1分。德国勃林格殷格翰药业有限公司位于第16名,得分0.8分。华领医药技术(上海)有限公司未在销量榜单中,得分0分。

2.5.6 全球使用情况 二甲双胍和利格列汀在中国、美国、欧洲、日本均已上市,得分均为1分。多格列艾汀仅在我国上市,得0分。

3 量化总分及推荐情况

经量化评分,二甲双胍、多格列艾汀和利格列汀最终得分分别为72.3分、77.0分和76.2分。见表6。3药总分均大于70分,均强推荐纳入使用目录或保留使用。二甲双胍作为经典降糖药,在指南推荐及国家支持方面有明显优势。多格列艾汀为我国近2年新上市的全球首创药品,总体得分最高,暂无较高级别的临床指南推荐,但其具体独特的降糖机制,临床疗效确切,安全性好,经济性高,强推荐纳入医院采购目录。利格列汀各个属性处于中等较优水平,强推荐医疗机构保留使用。

表5 经济性评分

Table 5 Economy Evaluation results

药品名称	厂家	日均治疗费用/元	同通用名得分	主要适应证可替代药品得分	经济性得分
二甲双胍	默克制药(江苏)有限公司	3.83	0.18	0.42	0.60
二甲双胍	石药集团欧意药业有限公司	0.23	3	7	10
多格列艾汀	华领医药技术(上海)有限公司	10.78	3	7	10
利格列汀	勃林格殷格翰药业有限公司	8	3	1.37	4.37
维格列汀	康普药业股份有限公司	1.56	3	7	10

表6 二甲双胍、多格列艾汀和利格列汀药品遴选量化评分

Table 6 Quantitative scores for the selection of metformin, dorzagliatin and linagliptin

药品名称	药性/分	有效/分	安全/分	经济/分	其他属/分	合计/分
二甲双胍	23.5	26	13.2	0.6	9	72.3
多格列艾汀	25.5	21	17	10	3.5	77.0
利格列汀	25.5	24	15	4.37	7.3	76.2

4 讨论

目前上市的2型糖尿病治疗药物品种繁多,本

研究遴选的3种药品评分均在70以上,多格列艾汀总体得分最高,但3种药品在不同属性方面具有各自的优势。药学特性上,多格列艾汀和利格列汀得分较高,二者每日给药频次较低且无需调整用药剂量,增加了患者用药依从性。有效性上,二甲双胍作为T2MD患者的基础药物,受到国内外众多指南的一级推荐,指南支持方面优势明显,多格列艾汀作为我国近两年上市创新药,多部专家共识相继出台,但暂无指南推荐。多格列艾汀可有效降低HbA1c水平、降低FPG、2h-PPG,并能够改善胰岛β

细胞功能,临床疗效突出。安全性上,二甲双胍易引发低血糖事件。多格列艾汀依赖其独特的酶动力学特点^[32],可感知葡萄糖的浓度变化,开启胰腺、肝脏和肠道3大核心血糖调控器官的自主调节,降低了低血糖的风险,在安全性方面具有独特的优势。利格列汀对于合并肝肾损伤、肾功能不全的T2MD患者,无需调整剂量。经济性上,多格列艾汀作为全球葡萄糖激酶激活剂唯一上市药品,此项得分最高。其他属性上,二甲双胍、利格列汀依托全球50强制药企业,而多格列艾汀的生产企业和全球销量方面略弱。本研究从各个属性进行了量化评分,为医疗机构遴选药品提供了更直观的循证依据,可根据患者具体需求进行临床用药。

本研究亦具有一定的局限性:(1)部分评分项下还需更为详细的评价标准,如有效性中临床疗效方面,主要疗效和次要疗效的评分结果未给出清晰的评价标准;(2)临床指南、专家共识的更新,医保目录等国家支持政策的调整,会导致最终评分的变化,应实时更新药品信息,获得最为准确,最具临床指导价值的结果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Mannucci E, Candido R, Monache L D, et al. Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes [J]. *Acta Diabetol*, 2022, 59(5): 579-622.
- [2] American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes-2022* abridged for primary care providers [J]. *Clin Diabetes*, 2022, 40(1): 10-38.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版) [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2021, 41(5): 482-548.
Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition) [J]. *Int J Endocrinol Metab*, 2021, 41(5): 482-548.
- [4] 赵志刚, 董占军, 刘建平. 中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第二版) [J]. *医药导报*, 2023, 42(4): 447-456.
Zhao Z G, Dong Z J, Liu J P. A quick guideline for drug evaluation and selection in Chinese medical institutions (the second edition) [J]. *Her Med*, 2023, 42(4): 447-456.
- [5] LaMoia T E, Shulman G I. Cellular and molecular mechanisms of metformin action [J]. *Endocr Rev*, 2021, 42(1): 77-96.
- [6] 杜小雨, 李宇蒙, 吴惠珍, 等. 多格列艾汀治疗2型糖尿病的药理作用和临床评价 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2023, 28(10): 1177-1183.
Du X Y, Li Y M, Wu H Z, et al. Pharmacological and clinical evaluation of dorzagliatin in the treatment of type 2 diabetes [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2023, 28(10): 1177-1183.
- [7] von Websky K, Reichetzedler C, Hocher B. Linagliptin as add-on therapy to insulin for patients with type 2 diabetes [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2013, 9: 681-694.
- [8] 赵紫楠, 史琛, 胡欣, 等. 葡萄糖激酶激活剂多格列艾汀药学专家共识 [J]. *中国医院药学杂志*, 2024, 44(3): 245-250.
Zhao Z N, Shi C, Hu X, et al. Expert consensus on the pharmacy of glucokinase agonist dorzagliatin [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2024, 44(3): 245-250.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会胰岛β细胞学组, 江苏省医学会内分泌学分会. 2型糖尿病胰岛β细胞功能评估与保护临床专家共识 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2022, 14(6): 533-543.
Expert consensus on the assessment and protection of pancreatic islet β-cell function in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Chin J Diabetes Mellit*, 2022, 14(6): 533-543.
- [10] «多格列艾汀临床应用专家指导意见»专家组. 多格列艾汀临床应用专家指导意见 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2023, 15(8): 703-706.
Expert consensus on clinical application of Dorzagliatin [J]. *Chin J Diabetes Mellit*, 2023, 15(8): 703-706.
- [11] Garber A J, Abrahamson M J, Barzilay J I, et al. Consensus statement by the American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm: 2015 executive summary [J]. *Endocr Pract*, 2015, 21(12): 1403-1414.
- [12] Blonde L, Umpierrez G E, Reddy S S, et al. American association of clinical endocrinology clinical practice guideline: Developing a diabetes mellitus comprehensive care plan-2022 update [J]. *Endocr Pract*, 2022, 28(10): 923-1049.
- [13] Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, et al. The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: A systematic review and meta-analysis [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(8): 1859-1864.
- [14] Zhu D, Li X, Ma J, et al. Dorzagliatin in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Nat Med*, 2022, 28(5): 965-973.
- [15] Yang W, Zhu D, Gan S, et al. Dorzagliatin add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Nat Med*, 2022, 28(5): 974-981.

- [16] Yu Y F, Yang X Y, Tong K K, et al. Efficacy and safety of dorzagliatin for type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis and trial sequential analysis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 1041044.
- [17] 刘瑛, 赵豫梅, 张旭祥, 等. 利格列汀治疗2型糖尿病有效性和安全性的Meta分析 [J]. *中国循证医学杂志*, 2015, 15(9): 1068-1077.
- Liu Y, Zhao Y M, Zhang X X, et al. Efficacy and safety of linagliptin for type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis [J]. *Chin J Evid Based Med*, 2015, 15(9): 1068-1077.
- [18] Wang M J, Liu J L, Wang N, et al. The effectiveness and safety of linagliptin within elderly type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis and systematic review [J]. *Minerva Endocrinol*, 2022.
- [19] 胡丽, 皮银珍, 胡韵婷, 等. 利格列汀联合二甲双胍治疗初发2型糖尿病患者的临床效果 [J]. *临床合理用药*, 2023, 16(31): 67-70.
- Hu L, Pi Y Z, Hu Y T, et al. Clinical effect of gliclazide combined with metformin in the treatment of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus [J]. *Chin J Clin Ration Drug Use*, 2023, 16(31): 67-70.
- [20] 钱旭, 吴薇, 徐斌. 二甲双胍的不良反应及其机制研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(5): 1278-1288.
- Qian X, Wu W, Xu B. Research progress of adverse reactions and its mechanisms of metformin [J]. *Drugs Clin*, 2023, 38(5): 1278-1288.
- [21] Albai O, Timar B, Paun D L, et al. Metformin treatment: A potential cause of megaloblastic *Anemia* in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 3873-3878.
- [22] 康文玉, 王璐, 邱敏, 等. 肾上腺海绵状血管瘤1例及文献回顾 [J]. *北京大学学报: 医学版*, 2021, 53(4): 808-810.
- Kang W Y, Wang L, Qiu M, et al. Adrenal cavernous hemangioma: A case report and literature review [J]. *J Peking Univ Health Sci*, 2021, 53(4): 808-810.
- [23] Lin F, He R, Ling B D, et al. Dorzagliatin for type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized phase II/III trials [J]. *Clin Ther*, 2023, 45(12): 1277-1283.
- [24] Rosenstock J, Perkovic V, Johansen O E, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: The CARMELINA randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2019, 321(1): 69-79.
- [25] Parra D, Legreid A M, Beckey N P, et al. Metformin monitoring and change in serum creatinine levels in patients undergoing radiologic procedures involving administration of intravenous contrast media [J]. *Pharmacotherapy*, 2004, 24(8): 987-993.
- [26] Neumiller J J, Setter S M. Review of linagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Clin Ther*, 2012, 34(5): 993-1005.
- [27] 赵苏, 杨婉花. 二甲双胍治疗2型糖尿病的"价值医学" [J]. *药品评价*, 2015, 12(1): 44-48.
- Zhao S, Yang W H. Pharmacoeconomic evaluation about metformin in type 2 diabetes mellitus [J]. *Drug Eval*, 2015, 12(1): 44-48.
- [28] Gebregergish S B, Hashim M, Heeg B, et al. The cost-effectiveness of metformin in pre-diabetics: A systematic literature review of health economic evaluations [J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2020, 20(2): 207-219.
- [29] 高宁, 冯冰, 高胜男, 等. 多格列汀联合治疗二甲双胍失效2型糖尿病患者的成本-效用分析 [J]. *中国药房*, 2024, 35(6): 724-728.
- Gao N, Feng B, Gao S N, et al. Cost-utility analysis of dorzagliatin combined with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus patients with poor glycemic control with metformin [J]. *China Pharm*, 2024, 35(6): 724-728.
- [30] Kheloussi S, Johns A, Parente V, et al. Cost and clinical impact of a nonmedical DPP-4 inhibitor switch in patients with diabetes [J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2021, 27(7): 846-854.
- [31] 林娟, 洪叶, 旷南岳, 等. 5种二肽基肽酶-4抑制剂的临床快速综合评价 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2023, 21(12): 37-43.
- Lin J, Hong Y, Kuang N Y, et al. A rapid comprehensive clinical evaluation evaluation of five dipeptidyl peptidase-4 inhibitors [J]. *Clin Med J*, 2023, 21(12): 37-43.
- [32] 刘璟瑜, 缪云辰. 葡萄糖激酶激活剂治疗2型糖尿病研究进展 [J]. *现代临床医学*, 2023, 49(4): 299-302.
- Liu J Y, Miao Y C. Research progress of glucokinase activator in the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *J Mod Clin Med*, 2023, 49(4): 299-302.

[责任编辑 刘东博]