

【上市新药】

钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂埃格列净

万 菡

湖北省妇幼保健院 药剂科, 湖北 武汉 430070

摘要: 2型糖尿病的发生率在全球范围内呈逐年增高趋势, 已成为威胁人们健康和生命的非传染性疾病。埃格列净(Ertugliflozin, Steglatro®)是钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂, 由美国辉瑞公司和德国默克公司合作研发, 于2018年3月被美国FDA批准用于改善2型糖尿病成年患者的血糖控制, 可单药治疗或与其他降血糖药物联合使用。对埃格列净的基本信息、药理学、用药注意事项和临床试验等进行介绍。

关键词: 2型糖尿病; 埃格列净; 钠-葡萄糖共转运蛋白2

中图分类号: R977 **文献标志码:** R **文章编号:** 1674-6376(2018)10-1930-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.10.035

Ertugliflozin as sodium glucose co-transporter 2 inhibitor

WAN Li

Department of Pharmacy, Hubei's Maternal and Child Health Hospital, Wuhan 430000, China

Abstract: The incidence rate of type 2 diabetes mellitus (T2DM) increased year by year in the worldwide has become a non communicable disease that threatens human health and life. Ertugliflozin (Steglatro™) is an orally sodium glucose co-transporter 2 inhibitor developed by Merck and Pfizer Pharmaceuticals Ltd as a treatment for T2DM. In March 2018, the novel drug has recently been approved by the US FDA as an adjunct to diet and exercises to improve glycaemic control in adults with T2DM as either monotherapy or in combination with other hypoglycemic agents. The base information, pharmacology, clinical evaluation and safety of empagliflozin were reviewed in this article.

Key words: type 2 diabetes mellitus; ertugliflozin; sodium glucose co-transporter 2

糖尿病已成为全球最严重的公共卫生问题之一。据国际糖尿病协会2014统计,全球有超过3.8亿人患有糖尿病,且发病率逐年增加,预计到2040年全世界范围糖尿病患者人数将上升到6.42亿^[1]。2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者占糖尿病患者的90%~95%^[2]。当前,T2DM的控制还面临巨大的挑战,在糖尿病患者的血糖控制上仍需更有效的新型降糖药来改善和弥补传统降糖药的缺陷。药物的降糖方式多是通过降低葡萄糖的合成或减少小肠对葡萄糖的吸收,或通过刺激β细胞分泌胰岛素等来达到降血糖的目的,但对胰岛β细胞的长期刺激易产生耐药,且不良反应也较大。因此,寻找新的作用靶点一直是治疗糖尿病新药研究的热点。血糖浓度超过肾糖阈越多,从尿中排出的

葡萄糖就越多。在肾小管内的葡萄糖主要通过钠-葡萄糖共转运蛋白(SGLT)重吸收到血液循环中。SGLT1-6在人体内广泛分布,其中SGLT-2是该家族中的重要一员,主要分布在近段肾小管的细胞膜上,负责肾小管中90%葡萄糖的重吸收,如果SGLT-2基因突变导致的SGLT-2通道重吸收葡萄糖的能力下降,从而引发在正常血糖水平情况下的尿糖排出增多。近年来,人们逐渐认识到肾脏葡萄糖重吸收在血糖调节中的作用,并研发出了SGLT-2抑制剂,通过抑制SGLT-2的作用阻碍葡萄糖重吸收,降低肾糖阈而促进尿葡萄糖排泄,从而达到降低血液循环中葡萄糖水平的作用。SGLT-2抑制剂埃格列净由辉瑞和默克公司联合开发,于2018年3月获FDA批准上市,商品名为Steglatro®。它不依赖于胰

收稿日期:2018-04-28

第一作者:万 菡(1972—),女,湖北武汉人,副主任药师,研究方向为医院药学。E-mail: 1027949621@qq.com

胰岛素而发挥药理作用,为血糖控制不佳,特别是胰岛素抵抗的II型糖尿病患者带来了希望。本文

图1 埃格列净的结构

Fig. 1 Structure of empagliflozin

对埃格列净做一介绍,旨在为医生和新药研发人员提供参考。

1 基本信息

埃格列净是艾杜糖的衍生物,化学名为(1*S*, 2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*S*)-5-[4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂二环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇,结构式见图1。它是一个含有糖结构的降糖药,易溶于乙醇和丙酮,难溶于水^[3]。埃格列净适用于改善II型糖尿病成年患者的血糖控制,尤其是对仅靠调节饮食结合运动不能有效控制血糖的成年患者。该药不能用于1型糖尿病及糖尿病酸中毒患者的治疗^[3]。上市剂型为片剂,有两种规格,分别含埃格列净5 mg和15 mg。推荐剂量每天1次5 mg,在早晨服用,餐前或餐后均可;对于需要额外控制血糖或对其耐药的患者,剂量可以增加至15 mg。肾功能不全患者应调整剂量,并且在开始治疗前后应定期评估肾功能。若肾小球滤过率(eGFR) < 30 (mL · 1.73 m²)/min,不能服用埃格列净;eGFR ≥ 60 (mL · 1.73 m²)/min 无需调整剂量;eGFR 持续在30~60 (mL · 1.73 m²)/min,不建议使用^[3]。

2 药理与药动学

埃格列净是SGLT-2抑制剂,通过抑制SGLT-2,减少肾过滤葡萄糖的再吸收和降低肾葡萄糖的阈值,从而增加尿中葡萄糖的排泄。在一项随机、安慰剂对照、阳性药对照的心脏电生理的研究中,42例健康志愿者单次口服埃格列净100 mg,不会对心脏电生理产生任何影响,而莫西沙星阳性对照组能显著延长QTc间期^[4]。

健康受试者和2型糖尿病患者的药动学特点没有显著的临床差异。每日1次分别口服10、25 mg,稳态时的最大血药浓度(C_{max})分别为81.3、268 ng/L;血药浓度-时间曲线下面积(AUC)分别为398、1 193 nmol · h⁻¹ · L⁻¹,口服4~6 d后达到稳态。

健康的男性志愿者单次口服25 mg ¹⁴C-埃格列净,放射性药物相关物质出现在大便(40.9%)或尿(50.2%)中。33.8%剂量的未变化原药在粪便中;1.5%剂量的未变化原药在尿液中。它在体内的代谢途径是糖醛酸化,2个糖醛酸代谢产物占口服剂量的12.2%和24.1%。大便回收的放射性物质是未变化的原药,而尿中的放射性物质约半数是非变化原形药^[5]。埃格列净与血浆蛋白的结合率为93.6%^[6]。摄入高脂和高热量食物对口服埃格列净的AUC和C_{max}不受影响^[7]。当埃格列净与西他列汀或二甲双胍同服时,它的AUC和C_{max}不受影响。埃格列净也不会影响西他列汀或二甲双胍的药动学^[8]。当埃格列净与利福平同服时,其AUC和C_{max}分别减少39%和15%^[9]。当埃格列净与胰岛素促泌药(如磺酰脲)或胰岛素联用时,会增加低血糖的危险。当需要与胰岛素促泌药或胰岛素联用时,应使用较低剂量的胰岛素促泌药或胰岛素,以降低埃格列净引起低血糖的风险^[3]。

3 不良反应

埃格列净会引起血管容积收缩,服用后可能出现症状性低血压;尤其是肾功能不全患者和正在服用利尿药的患者。服药之前,应评估容积收缩状态,并加以纠正;治疗后,若监测显示低血压的症状和体征,应增加临床监测次数^[3]。老年患者和有中度肾功能受损患者服药后,会增加肾功能受损的风险。对这些患者应频繁监测肾功能,治疗前后应重视肾功能评估^[3]。

埃格列净会增加生殖器真菌感染的风险,有慢性或复发性生殖器真菌感染病史的患者更容易患上真菌性生殖器感染,应加强监测和治疗^[3]。埃格列净有增加尿道感染的风险,应重视监测和治疗^[3]。

已在临床实践中发现SGLT-2抑制剂能引起酮症酸中毒,埃格列净在上市前的临床试验中也有酮症酸中毒的病例出现(0.1%),尽管酮症酸中毒不是SGLT-2抑制剂的常见不良反应,但是酮症酸中毒可能是致病的,所以应重视观察与检测,必要时停药并用胰岛素和葡萄糖水治疗^[3]。

以往的列净类的降糖药上市后发现的不良事件包括骨折(坎格列净)、足趾截肢(坎格列净)及急性肾损伤(达格列净和坎格列净),因此应引起重视^[10]。在3期临床试验中已有0.2%(1 716受试者中出现3例)及0.5%(1 693受试者中出现8例)的患者服用埃格列净后出现非创伤性下肢截肢。所以在高骨折风险的人群(包括绝经妇女或骨质疏松患

者)应谨慎使用^[3]。

埃格列净可能发生低密度脂蛋白胆固醇升高,需监测和适当治疗^[3]。其常见的不良反应(发生率超过2%)包括生殖器真菌感染、尿道感染、头痛、鼻咽炎、低血糖、低密度脂蛋白升高、昏厥和低血压^[11-15]。

4 临床试验

4.1 2期临床试验

在加拿大、印度、韩国、墨西哥和美国5个国家开展的一项代号为NCT01059825的2期临床试验,以使用二甲双胍控制血糖不佳的T2DM患者为研究对象,328例患者随机分成6组,12周里每天1次分别口服埃格列净1 mg($n=54$)、5 mg($n=55$)、10 mg($n=55$)和25 mg($n=55$)以及西格列汀100 mg($n=55$)或安慰剂($n=54$)。与安慰剂组比较,埃格列净能降低糖化血红蛋白(HbA1c)水平0.45%~0.72%($P<0.002$),降低幅度与剂量大小相关;而西格列汀实验组能降低HbA1c水平0.76%($P<0.001$)^[11]。

在印度、马来西亚、中国台湾、塞尔维亚和美国5个国家与地区开展的另1项临床2期试验(NCT01096667)比较了埃格列净同厄贝沙坦的降压效果,共194例有高血压的T2DM患者做受试对象。在4周内每天口服埃格列净1、5、25 mg,厄贝沙坦12.5 mg及安慰剂。与安慰剂组相比,埃格列净组的收缩压分别下降了2.97($P=0.034$)、4.00($P=0.010$)、3.69($P=0.012$) mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),厄贝沙坦组的收缩压下降了3.2 mmHg。本试验中血液的肾素活性和尿的醛固酮水平无明显变化^[12]。

4.2 3期临床试验

在美国、加拿大、以色列、意大利、墨西哥、南非和英国7个国家进行的为期26周的随机、双盲、多中心及安慰剂对照的临床3期试验(NCT01958671)考察了埃格列净的安全性和有效性,仅用埃格列净5 mg或15 mg就能对T2DM患者提供有效的血糖控制和体质量减轻。与安慰剂组($n=153$)比较,埃格列净2个剂量组的HbA1c分别下降了0.79%($n=155$, $P<0.001$)和0.96%($n=151$, $P<0.001$)。血糖水平下降了1.92、2.44 mmol/L($P<0.001$),体质量分别下降了1.76、2.16 kg($P<0.001$);但埃格列净组的收缩压没有明显降低^[13]。

在12个国家(包括美国、阿根廷、哥伦比亚、捷克、埃及、韩国、以色列、斯洛文尼亚、罗马尼亚、马来西亚、比利时和芬兰)开展的随机、多中心和双盲

的临床3期实验(NCT02036515),共纳入464例服用二甲双胍和西格列汀但血糖控制效果不佳的T2DM患者,目的在于进一步考察埃格列净的有效性和安全性。患者的HbA1c平均含量为64.3 mmol/mol, eGFR=87.9 (mL·1.73 m²)/min,被随机分成3组,分别服用埃格列净5 mg、15 mg及安慰剂。在第26周检测HbA1c的水平,发现埃格列净组的HbA1c分别下降了11.7%($P<0.001$)、12.9%($P<0.001$)。跟安慰剂组相比,格列净组的血压、体质量和血浆葡萄糖水平明显下降。接受埃格列净治疗的患者有更高的生殖器霉菌感染发生率(3.7%~14.1%)^[14]。

在美国进行的双盲和随机的临床3期试验(NCT02033889),共621例服用二甲双胍和西格列汀但血糖控制效果不佳的T2DM患者被随机平均分成安慰剂组、5 mg埃格列净组和15 mg埃格列净组。在第26周以安慰剂组的HbA1c为基线水平,发现埃格列净组的HbA1c分别下降了0.7%和0.9%(均 $P<0.001$);与安慰剂组相比,格列净组的血压、体质量和血浆葡萄糖水平明显下降。但是,埃格列净组生殖器霉菌感染发生率高于安慰剂组,3个组的男性生殖器霉菌感染发生率分别为0.9%、5.5%和6.3%,女性受试者分别为0%、3.1%和3.2%^[15]。

5 结语

治疗糖尿病目的不仅在于血糖下降与达标,也在于降低高血糖相关的致死致残风险。在有效降血糖的同时还能够降低临床事件的药品临床上更受欢迎。新型降糖药埃格列净的临床试验取得令人鼓舞的结果,它有减轻体质量,低血糖风险小的优势。然而,长期使用中的安全性问题也需要关注,因为已经有报道该类药引发酮症酸中毒和泌尿系统感染等的不良反应,所以临床医生使用时要充分考虑到这些潜在的不安全因素,针对每个患者的个体差异,仔细评估风险与获益,才能让患者获得良好的治疗效果。埃格列净需要继续积累临床研究证据,进一步论证其优势作用和安全性,提高患者的依从性。

此外,含有糖结构的降糖药数量有增长的趋势,阐明糖结构与药效的直接关系可能有助于发现新的降糖药品。已有多种SGLT-2抑制剂类药品上市,埃格列净可与其他降糖药联合开发出复方制剂,充分利用不同降血糖药的作用机制,可能实现更好的疗效,并且降低不良反应。如近期批准上市的Glyxambi,其由恩格列净和利格列汀组成,用于2

型糖尿病成年患者的辅助治疗^[16]。该复方药相比利格列汀单独治疗可显著减轻体重,尤其是比单独使用恩格列净或利格列汀更有效降低患者的HbA1c水平。埃格列净与其他降血糖药组成的复方制剂以提高疗效降低副作用,也值得期待。

参考文献

- [1] Ogurtsova K, da Rocha Fernandes J D, Huang Y, et al. IDF diabetes atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 128: 40-50.
- [2] 汪会琴, 胡如英, 武海滨, 等. 2型糖尿病报告发病率研究进展 [J]. *浙江预防医学*, 2016, 28(1): 37-39.
- [3] FDA. FDA approves Ertugliflozin treating type 2 diabetes mellitus [EB/OL]. (2018-01-28) [2018-04-10]. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/209805s0011bl.pdf.
- [4] Sahasrabudhe V, Saur D, Matschke K, et al. A phase 1, randomized, placebo - and active-controlled crossover study to determine the effect of single-dose ertugliflozin on QTc interval in healthy volunteers [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2018, 28(4). DOI: 10.1002/cpdd.421.
- [5] Miao Z, Nucci G, Amin N, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of the antidiabetic agent ertugliflozin (PF-04971729) in healthy male subjects [J]. *Drug Metab Dispos*, 2013, 41(2): 445-456.
- [6] Kalgutkar A S, Tugnait M, Zhu T, et al. Preclinical species and human disposition of PF-04971729, a selective inhibitor of the sodium-dependent glucose cotransporter 2 and clinical candidate for the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Drug Metab Dispos*, 2011, 39(9): 1609-1619.
- [7] Sahasrabudhe V, Fediuk D J, Matschke K, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of ertugliflozin and its fixed dose combinations: ertugliflozin / sitagliptin and ertugliflozin/metformin [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 101(Suppl1): S86-S87.
- [8] Sahasrabudhe V, Kumar V, Matschke K, et al. Lack of a clinically meaningful pharmacokinetic interaction between ertugliflozin and glimepiride or simvastatin in healthy subjects [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2016, 99(Suppl 1): S46-S47.
- [9] Kumar V, Sahasrabudhe V, Liang Y, et al. Effect of rifampin on the pharmacokinetics of ertugliflozin in healthy subjects [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2016, 99(Suppl 1): S47.
- [10] 纪立农, 郭立新, 郭晓蕙, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白2 (SGLT2) 抑制剂临床合理应用中国专家建议 [J]. *中国糖尿病学杂志*, 2016, 24(10): 865-869.
- [11] Amin N B, Wang X, Jain S M, et al. Dose-ranging efficacy and safety study of ertugliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes on a background of metformin [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(6): 591-598.
- [12] Amin N B, Wang X, Mitchell J R, et al. Blood pressure-lowering effect of the sodium glucose co-transporter-2 inhibitor ertugliflozin, assessed via ambulatory blood pressure monitoring in patients with type 2 diabetes and hypertension [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(8): 805-808.
- [13] Terra S G, Focht K, Davies M, et al. Phase III, efficacy and safety study of ertugliflozin monotherapy in people with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise alone [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(5): 721-728.
- [14] Dagogo-Jack S, Liu J, Eldor R, et al. Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: The VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(3): 530-540.
- [15] Rosenstock J, Frias J, Páll D, et al. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET) [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(3): 520-529.
- [16] Kim E S, Deeks E D. Empagliflozin / Linagliptin: A review in type 2 diabetes [J]. *Drugs*, 2015, 75(13): 1547-1557.