

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)08-0115-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.08.028



糖尿病综合管理中的药物相互作用调查与分析*

马雪辰^{1,2}, 沈 珑², 俞彬滨³, 曹莉华¹, 施芳红^{2Δ}

(1. 青海省西宁市第三人民医院, 青海 西宁 810005; 2. 上海交通大学医学院附属仁济医院, 上海 200127;
3. 浙江省台州市第一人民医院, 浙江 台州 318020)

摘要:目的 分析糖尿病综合管理中药物相互作用(DDI)的特点及影响因素。方法 使用 Lexi - Interact™ 数据库, 筛选糖尿病综合管理中降血糖药、降血压药、调血脂药、减重药的 DDI, 根据严重程度分为 X 级(避免联用)、D 级(考虑调整治疗)、C 级(需监控治疗)、B 级(无须调整)、A 级(无 DDI); 收集上海某三级甲等医院 2 型糖尿病并心肌梗死患者的病例资料, 并根据患者的 DDI 数量分为低 DDI 组(<5 组 DDI)和高 DDI 组(≥5 组 DDI), 分析 DDI 的特点及影响因素。结果 共纳入 109 种药物, 其中降血压药、降血糖药、调血脂药、减重药分别有 57 种、32 种、19 种、1 种, DDI 分别有 5 091 组、1 086 组、723 组、15 组。除减重药外, 其余 3 种药物 DDI 总数最多的分别为钙通道阻滞剂(CCB)、磺脲类药物、他汀类药物; X 级药物 DDI 数量排名前 3 的药物分别为他汀类药物、CCB 类药物及 β 受体拮抗药。共纳入患者 69 例, 其中低 DDI 组和高 DDI 组分别有 26 例、43 例, 影响患者 DDI 总数的危险因素包括患者合并用药数量、慢性肾脏病(CKD)1 - 3 期, 以及糖化血红蛋白、糖化白蛋白和空腹血糖水平($P < 0.05$)。结论 控制合并用药数量并保持良好的血糖水平, 有利于减少糖尿病综合管理中的 DDI。

关键词: 糖尿病; 综合管理; 降血糖; 调血脂; 降血压; 体质量; 药物相互作用; 危险因素

Investigation and Analysis of Drug - Drug Interactions in Comprehensive Management of Diabetes Mellitus

MA Xuechen^{1,2}, SHEN Long², YU Binbin³, CAO Lihua¹, SHI Fanghong²

(1. The Third People's Hospital of Xining, Xining, Qinghai, China 810005; 2. Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China 200127; 3. Taizhou First People's Hospital, Taizhou, Zhejiang, China 318020)

Abstract: Objective To analyze the characteristics and influencing factors of drug - drug interactions (DDIs) in comprehensive management of diabetes mellitus (DM). **Methods** The Lexi - Interact™ database was used to screen DDIs of hypoglycemic, antihypertensive, blood lipid - regulation and weight - loss drugs in the comprehensive management of DM. Based on the severity, the DDIs were divided into the grade X (avoiding combined use), grade D (considering adjusting treatment), grade C (requiring

* 基金项目: 上海市卫生健康委员会卫生行业临床研究专项(青年项目)[20204Y0011]。

第一作者: 马雪辰, 女, 大学本科, 药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)869214643@qq.com。

Δ通信作者: 施芳红, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)shifanghong120@163.com。

2020:52-60.

[15] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: non - small cell lung cancer (2019. V7)[EB/OL]. (2019-08-30)[2023-09-20]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>.

[16] Food and Drug Administration. ABRAXANE® for injectable suspension (paclitaxel protein - bound particles for injectable suspension) (albumin - bound), for intravenous use [EB/OL]. (2020-08-25)[2023-09-20]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=021660>.

[17] 朱 斌, 刘 腾, 余克富, 等. 吉西他滨联合白蛋白结合型紫杉醇化疗方案在胰腺癌治疗中的应用研究[J]. 中国药理学杂志, 2015, 50(15):1309-1312.

[18] AWASTHI N, ZHANG C, SCHWARZ AM, et al. Comparative benefits of Nab - paclitaxel over gemcitabine or polysorbate - based docetaxel in experimental pancreatic cancer [J].

Carcinogenesis, 2013, 34(10):2361-2369.

[19] 宁周雨, 花永强, 徐立涛, 等. 白蛋白结合型紫杉醇联合吉西他滨动脉灌注治疗进展期胰腺癌的安全性和有效性回顾性研究[J]. 中国癌症杂志, 2020, 30(2):128-134.

[20] 陆滢滢, 吉冬丽, 殷荣华, 等. 白蛋白结合型紫杉醇联合吉西他滨一线治疗晚期胰腺癌的疗效观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(24):2649-2652.

[21] 颜 芳, 应明真, 陈龙佩, 等. 白蛋白结合型紫杉醇联合奈达铂一线治疗晚期食管癌患者的临床观察[J]. 中国癌症杂志, 2020, 30(8):632-635.

[22] 朱 林, 袁高峰, 胡 筱, 等. 白蛋白紫杉醇联合顺铂方案同步放化疗治疗局部晚期食管癌的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(10):916-920.

[23] HUANG Y, LIANG W, YANG Y, et al. Phase I / II dose - finding study of nanoparticle albumin - bound paclitaxel (nab® - Paclitaxel) plus Cisplatin as Treatment for Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma[J]. BMC Cancer, 2016, 16(1):1-11.

(收稿日期: 2023-04-25; 修回日期: 2023-11-07)

monitoring treatment), grade B (not requiring adjustment), grade A (without DDI). The data of patients with diabetes mellitus type 2 (T2DM) and myocardial infarction in a tertiary - A hospital in Shanghai were collected, the patients were divided into the low - DDIs group (< five cases of DDIs) and high - DDIs group ($\geq$ five cases of DDIs), the characteristics and influencing factors of DDIs were analyzed. **Results** A total of 109 drugs were included, including 57, 32, 19, one antihypertensive, hypoglycemic, blood lipid - regulation and weight - loss drugs, with 5 091, 1 086, 723, 15 cases of DDIs respectively. Except for weight - loss drugs, the other three drugs with the most cases of DDIs were calcium channel blockers (CCBs), sulfonylureas, statins, respectively. The top three drugs of grade X with many cases of DDIs were statins, CCBs and β receptor antagonists. A total of 69 patients were included, with 26 in the low - DDIs group and 43 in the high - DDIs group, respectively. The risk factors affecting the cases of DDIs in patients included the number of combined medications, chronic kidney disease (CKD) of stages one to three, glycated hemoglobin, glycated albumin and fasting blood glucose ($P < 0.05$). **Conclusion** Rational number of combined medications and normal blood glucose level are beneficial to reduce the DDIs in the comprehensive management of DM.

Key words: diabetes mellitus; comprehensive management; hypoglycemic; regulation of blood lipid; antihypertensive; body mass; drug - drug interaction; risk factor

全球糖尿病地图显示,2021年全球糖尿病成年患者达5.37亿人,中国糖尿病发生率约为12.8%,有1.41亿成年糖尿病患者,居全球首位^[1]。糖尿病为进展性疾病,其综合管理涵盖对血糖、血压、体质量和血脂的控制,更易存在多重用药情况^[2]。据调查,糖尿病患者同时使用5~9种药物的比例显著高于非糖尿病患者,且即使排除降糖药物影响,结果也一致^[3]。多重用药会增加药物间的影响,潜在的药物相互作用(DDI)可能会加重病情。因此,了解糖尿病综合管理中常见DDI及影响因素有利于临床安全用药,规避治疗风险。Lexicomp为集药物和医疗信息于一体的专业数据库,其中通过Lexi - Interact™数据库可筛选DDI信息^[4]。基于此,本研究中通过检索Lexi - Interact™数据库,汇总糖尿病综合管理中的DDI,并收集上海某三级甲等医院2型糖尿病(T2DM)并心肌梗死患者的病例资料,分析该类患者DDI的特点及影响因素,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 糖尿病综合管理DDI定义

选择的药物包括降血糖、降血压、调血脂及减重药物[分类标准参考《中国国家处方集(化学药品与生物制品卷)》^[5]、《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》^[6]、《肥胖症基层合理用药指南》^[7]、《高血压患者药物治疗管理路径专家共识》^[8]]。通过Lexi - Interact™数据库,查询糖尿病综合管理相关药物的DDI。按安全性等级分类整理(共分为5个等级:X级,避免联用,联用风险>收益,常为配伍禁忌;D级,考虑调整治疗,需评估风险获益,采取强化监测、经验性剂量调整或选择替代药物等措施;C级,需监控治疗,联用获益>风险,应合理监测或适当调整剂量;B级,无须调整,联用风险较小;A级,无相互作用^[9]。分别统计每类药物各级DDI数量及平均数,并分析X级DDI数量较多的前3类药物。

1.2 患者资料收集

纳入标准:符合T2DM诊断标准^[6]及第4版心肌梗

死全球定义诊断标准^[10],后者主要包括ST段抬高型、非ST段抬高型心肌梗死,急性冠状动脉综合征,不稳定型心绞痛等;住院期间至少使用降血糖药、降血压药、调血脂药、减重药中的2类及以上;至少使用1种降血糖药物;合并用药超过5种。

排除标准:疾病诊断不明确;用药记录不完整;其他不符合纳入标准的情况。

资料收集:收集上海交通大学医学院附属仁济医院2021年8月至2022年8月收治的T2DM并心肌梗死患者的资料。利用医院信息系统查询住院患者的病案号,以及基线数据[性别、年龄、身高、体质量、体质量指数(BMI)、疾病诊断、糖尿病病程],实验室指标[糖化血红蛋白、糖化白蛋白、空腹C肽、餐后C肽、空腹胰岛素、餐后胰岛素、肾小球滤过率(eGFR)等],院内合并用药情况。其中检测指标均为患者住院期间检测值,用药情况来自住院期间的长期医嘱。利用Lexi - Interact™数据库筛选每例患者的DDI情况,统计各级DDI的数量,根据C、D、X 3类DDI总数分为低DDI组(≤ 5 组DDI)和高DDI组(> 5 组DDI),同时分析影响DDI的因素。本研究经上海交通大学医学院附属仁济医院伦理委员会批准[批件号KY[2019]076],患者签署知情同意书。

1.3 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以例表示,行 χ^2 检验。采用单因素逻辑回归方法,对全部变量采用逐步法进行分析。采用二元Logistic回归分析评估影响DDI的因素,以DDI数量为因变量[其中高DDI=1,低DDI=0],以全部有可能产生影响的变量为自变量,计算比值比(OR)、95%置信区间(CI)等。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 糖尿病综合管理相关药物DDI

共纳入109种药物,包括降血压药57种,降血糖药32种,调血脂药19种,减重药1种。DDI总数依次为

5 091 组、1 086 组、723 组、15 组,平均为 89.32 组、33.94 组、38.05 组、15 组。

除减重药外,其余 3 类药物 DDI 总数最多的分别为钙通道阻滞剂(CCB)、磺脲类药物、他汀类药物。详见表 1(其中 TZD 为噻唑烷二酮,DPP-4 为二肽基肽酶 4,SGLT2 为钠-葡萄糖协同转运蛋白 2,GLP-1 为胰高血糖素样肽-1,PCSK9 为肝源性分泌型丝氨酸蛋白酶,ACEI 为血管紧张素转化酶抑制剂,ARB 为血管紧张素 II 受体拮抗药,ARNI 为血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂)。

2.2 糖尿病综合管理中避免使用的 DDI

X 级 DDI 总数排名前 3 的药物分别是他汀类药物、CCB 类药物及 β 受体拮抗药。他汀类药物均不能与夫西地酸和红曲米同时使用,其中辛伐他汀 X 级 DDI 数量最多,有 17 种药物应避免与其联用;CCB 类药物均不能与溴哌利多和

丹曲林钠同时使用,其中维拉帕米 X 级 DDI 数量最多,有 32 种药物应避免与其联用; β 受体拮抗药均不能与卡巴拉汀和白桦树过敏原提取物同时使用。详见表 2。

2.3 患者基线特征及 DDI 情况

共纳入 69 例患者,其中低 DDI 组 26 例,高 DDI 组 43 例。由表 3 可知,两组患者仅慢性肾脏病(CKD)1-3 期比例、糖化血红蛋白、糖化白蛋白、空腹血糖水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 3(其中部分指标有部分患者未采集到)。

2.4 影响患者 DDI 相关危险因素分析

结果见表 4(HOMA-IR 为胰岛素抵抗指数)。可见,患者合并用药数量、CKD 1-3 期、糖化血红蛋白、糖化白蛋白及空腹血糖为影响患者 DDI 总数的危险因素。

表 1 糖尿病综合管理相关药物 DDI 等级分布(DDI 总数/平均数,组)

Tab. 1 Distribution of DDIs related to comprehensive management of DM by grades (total case / average case of DDIs)

药物类别		药物名称	A 级	B 级	C 级	D 级	X 级	合计
降血压药	CCB	氨氯地平,硝苯地平,非洛地平,乐卡地平,尼莫地平,尼索地平,尼卡地平,尼群地平,拉西地平,贝尼地平,马尼地平,巴尼地平,西尼地平,地尔硫革,维拉帕米	0	307/20.47	1031/68.73	212/14.13	123/8.20	1 673/111.53
	ACEI	依那普利,贝那普利,卡托普利,赖诺普利,雷米普利,福辛普利,培哚普利,咪达普利	0	78/9.75	517/64.63	73/9.13	25/3.13	693/86.63
	ARB	厄贝沙坦,缬沙坦,氯沙坦,替米沙坦,坎地沙坦,奥美沙坦	0	46/7.67	272/45.33	40/6.67	7/1.17	365/60.83
	ARNI	沙库巴曲/缬沙坦	0	8	51	7	2	68
	β受体拮抗药	美托洛尔,比索洛尔,普萘洛尔,阿替洛尔,塞利洛尔,塞吗洛尔,氧烯洛尔,吲哚洛尔	1/0.13	85/10.63	560/70	86/10.75	50/6.25	782/97.75
	α,β受体拮抗药	阿罗洛尔,拉贝洛尔,卡维地洛	0	41/13.67	220/73.33	41/13.67	25/8.33	327/109
	α受体拮抗药	特拉唑嗪,哌唑嗪,多沙唑嗪,乌拉地尔	0	25/6.25	136/34	13/3.25	8/2	182/45.50
	利尿剂	噻嗪类	0	72/8	561/62.33	69/7.67	43/4.78	745/82.78
		保钾类						
		祥利尿剂						
		中樞性降压药	可乐定,利血平,甲基多巴	0	16/5.33	162/54	51/17	27/9
降血糖药	双胍类	二甲双胍	0	13	42	12	2	69
	磺脲类	格列齐特,格列吡嗪,格列美脲,格列本脲,甲苯磺丁脲	0	27/5.40	253/50.60	33/6.60	16/3.20	329/65.80
	格列奈类	瑞格列奈,那格列奈,米格列奈	1/0.33	10/3.33	84/28.00	5/1.67	5/16.7	105/35.00
	TZD	罗格列酮,吡格列酮	2/1	9/4.50	50/25	5/2.50	1/0.50	67/33.50
	α-糖苷酶抑制剂	阿卡波糖,伏格列波糖,米格列醇	0	3/1	52/17.33	4/1.33	0	59/19.67
	DPP-4 抑制剂	西格列汀,利格列汀,沙格列汀,维格列汀,阿格列汀	0	11/2.20	102/20.40	13/2.60	2/0.40	128/25.60
	SGLT2 抑制剂	达格列净,恩格列净,卡格列净,艾托格列净,伊格列净	0	18/3.60	92/18.40	17/3.40	0/0	127/25.40
	GLP-1 受体激动药	利拉鲁肽,度拉糖肽,司美格鲁肽,艾塞那肽,利司那肽,阿必鲁肽	0	18/3	104/17.33	26/4.33	0	148/24.67
	人胰淀素类似物	普兰林肽	0	1	17	1	1	20
	胰岛素类	胰岛素	0	1	23	8	2	34
调血脂药	他汀类	阿托伐他汀,瑞舒伐他汀,普伐他汀,辛伐他汀,氟伐他汀,洛伐他汀,匹伐他汀	1/0.14	102/14.57	240/34.29	127/18.40	58/8.29	528/75.43
	贝特类	非诺贝特,苯扎贝特,环丙贝特,吉非罗齐	0	4/1	37/9.25	25/6.25	25/6.25	91/22.75
	其他调脂药	依折麦布,普罗布考,考来烯胺,多廿烷醇,烟酸,阿昔莫司	0	11/1.83	48/8	36/6	5/0.83	100/16.67
	PCSK9 抑制剂	依洛尤单抗,阿利西尤单抗	0	2/1	2/1	0	0	4/2
	减重药	脂肪酶抑制剂	奥利司他	0	0	6	8	1

表 2 糖尿病综合管理中避免使用的 DDI
Tab. 2 DDIs to be avoided in the comprehensive management of DM

药物类别	药物名称	不能合用的药物 / 食物 / 成分
降血压药 CCB	氨氯地平	溴哌利多, 丹曲林钠, 非昔硝唑, 夫西地酸, 匹莫齐特
	硝苯地平	溴哌利多, 丹曲林钠, 非昔硝唑, 夫西地酸, 葡萄柚汁
	非洛地平	溴哌利多, 丹曲林钠, 非昔硝唑, 夫西地酸, 伊曲康唑, 酮康唑
	乐卡地平	乙醇, 溴哌利多, 环孢素, CYP3A4 强抑制剂, 丹曲林钠, 非昔硝唑, 夫西地酸, 葡萄柚汁
	尼莫地平	溴哌利多, CYP3A4 强诱导剂, CYP3A4 强抑制剂, 丹曲林钠, 非昔硝唑, 夫西地酸, 葡萄柚汁
	尼索地平	溴哌利多, CYP3A4 中等及强效诱导剂, CYP3A4 中等及强效抑制剂, 丹曲林钠, 非昔硝唑, 夫西地酸, 葡萄柚汁, 伊曲康唑, 酮康唑
	尼卡地平	溴哌利多, 丹曲林钠, 左酮康唑
	尼群地平	溴哌利多, 丹曲林钠, 非昔硝唑, 夫西地酸
	拉西地平	溴哌利多, 丹曲林钠, 葡萄柚汁
	贝尼地平	溴哌利多, 丹曲林钠, 非昔硝唑, 夫西地酸
	马尼地平	溴哌利多, 丹曲林钠, 非昔硝唑, 夫西地酸
	巴尼地平	溴哌利多, CYP3A4 强抑制剂, 丹曲林钠, 红霉素
	西尼地平	溴哌利多, 丹曲林钠
	地尔硫革	阿瑞匹坦, 阿舒瑞韦, 博舒替尼, 溴哌利多, 布地奈德(局部用药), 丹曲林钠, 多潘立酮, 多柔比星, 依来曲坦, 非昔硝唑, 氟班色林, 福沙匹坦, 夫西地酸, 英菲替尼, 伊伐布雷定, 莱博雷生, 洛美他派, 洛纳法尼, 卢美哌隆, 美西麦角, 尼索地平, 帕瑞替尼, 匹莫齐特, 司美匹韦
	维拉帕米	阿瑞匹坦, 阿舒瑞韦, 比拉斯汀, 博舒替尼, 溴哌利多, 布地奈德(局部用药), 丹曲林钠, 丙吡胺, 多非利特, 多潘立酮, 多柔比星, 依来曲坦, 非昔硝唑, 氟班色林, 福沙匹坦, 夫西地酸, 英菲替尼, 伊伐布雷定, 莱博雷生, 洛美他派, 洛纳法尼, 卢美哌隆, 美西麦角, 奈拉替尼, 尼索地平, 帕瑞替尼, 帕唑帕尼, 匹莫齐特, 司美匹韦, 西罗莫司(白蛋白结合型), 拓扑替康, 长春新碱(脂质体)
β 受体拮抗药	美托洛尔	溴哌利多, 乙羟茶碱, 非昔硝唑, 卡巴拉汀, 白桦树过敏原提取物
	比索洛尔	溴哌利多, 乙羟茶碱, 非昔硝唑, 卡巴拉汀, 白桦树过敏原提取物
	普萘洛尔	β ₂ 受体激动药, 溴哌利多, 乙羟茶碱, 非昔硝唑, 卡巴拉汀, 疏利达嗪, 白桦树过敏原提取物
	阿替洛尔	溴哌利多, 乙羟茶碱, 非昔硝唑, 卡巴拉汀, 白桦树过敏原提取物
	塞利洛尔	溴哌利多, 乙羟茶碱, 非昔硝唑, 葡萄柚汁, 拉米地坦, 帕瑞替尼, 卡巴拉汀, 白桦树过敏原提取物
	噻吗洛尔	β ₂ 受体激动药, 溴哌利多, 乙羟茶碱, 非昔硝唑, 卡巴拉汀, 白桦树过敏原提取物
	氧烯洛尔	β ₂ 受体激动药, 溴哌利多, 乙羟茶碱, 非昔硝唑, 卡巴拉汀, 白桦树过敏原提取物
	呋喃洛尔	β ₂ 受体激动药, 溴哌利多, 乙羟茶碱, 非昔硝唑, 帕瑞替尼, 卡巴拉汀, 疏利达嗪, 白桦树过敏原提取物
	调血脂药 他汀类	阿托伐他汀 抗肝炎病毒组合, 阿舒瑞韦, 环孢素, 非昔硝唑, 夫西地酸, 吉非罗齐, 格卡瑞韦哌仑他韦, 拉米地坦, 洛纳法尼, 泊沙康唑, 红曲米, 替拉那韦, 伏西瑞韦
	瑞舒伐他汀	夫西地酸, 拉米地坦, 雷迪帕韦, 红曲米, 伏西瑞韦
	普伐他汀	夫西地酸, 吉非罗齐, 红曲米
	辛伐他汀	环孢素, CYP3A4 强抑制剂, 达那唑, 达托霉素, 红霉素, 非昔硝唑, 福沙那韦, 夫西地酸, 吉非罗齐, 格卡瑞韦哌仑他韦, 葡萄柚汁, 来特莫韦, 洛纳法尼, 帕瑞替尼, 红曲米, 替拉那韦, 曲奥舒凡
	氟伐他汀	夫西地酸, 吉非罗齐, 红曲米
	洛伐他汀	环孢素, CYP3A4 强抑制剂, 红霉素, 非昔硝唑, 福沙那韦, 夫西地酸, 吉非罗齐, 格卡瑞韦哌仑他韦, 葡萄柚汁, 红曲米, 替拉那韦
	匹伐他汀	环孢素, 夫西地酸, 吉非罗齐, 来特莫韦, 红曲米, 伏西瑞韦

3 讨论

糖尿病患者常合并多种疾病,其中心血管疾病尤其心肌梗死是糖尿病致残致死的主要共患病^[11-12]。因此,本研究中选择 T2DM 合并心肌梗死的患者为研究对象。糖尿病患者的综合管理需涵盖血糖、血压、血脂和体质量^[7],故本研究中统计了降血压药、降血糖药、调血脂药、减重药的 DDI 分布情况,同时对纳入患者的 DDI 情况进行分析,以探究可能引起 DDI 的相关危险因素。

据报道,DDI 风险与合用药物种数有直接关联,与合用药数量 ≤ 5 种比较,合用药物数量 > 5 种和 > 8 种

时,不良 DDI 发生风险分别增加 50% 和 100%^[13]。因此,本研究中采用 C, D, X 级 DDI 总数 > 5 组作为“DDI 较多”的分界点,结果提示,患者合并用药数量、CKD 1-3 期比例及糖化血红蛋白、糖化白蛋白和空腹血糖水平为影响患者 DDI 总数的危险因素。糖化血红蛋白是糖尿病诊断中的“金标准”,是糖尿病并发症风险的关键决定性因素;糖化白蛋白可比糖化血红蛋白更早地检测出平均血糖的变化^[14-15]。糖化血红蛋白、糖化白蛋白及空腹血糖尽可能接近正常范围,有利于降低糖尿病并发症的风险,减少合并用药数量,减少 DDI 发生的风险。

表 3 两组患者一般情况比较

Tab. 3 Comparison of the patients' general data between the two groups				
项目	低 DDI 组 (n = 26)	高 DDI 组 (n = 43)	χ^2 / t 值	P 值
男性 (例)	20	37	0.939	0.258
年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	64.00 $\pm$ 2.54	58.91 $\pm$ 1.71	-1.661	0.103
身高 ($\bar{X} \pm s$, cm)	168.64 $\pm$ 1.94	169.56 $\pm$ 0.99	0.421	0.676
体质量 ($\bar{X} \pm s$, kg)	73.54 $\pm$ 2.64	72.87 $\pm$ 1.73	-0.211	0.834
BMI ($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	25.77 $\pm$ 0.61	25.31 $\pm$ 0.52	-0.577	0.567
T2DM 病程 ($\bar{X} \pm s$, 年)	5.32 $\pm$ 1.43	8.00 $\pm$ 1.39	1.341	0.186
合并疾病				
高血压	18	29	0.024	0.548
(例)				
高脂血症	4	8	0.117	0.502
CKD 1-3 期	5	20	5.219	0.020
CKD 4-5 期	2	1	1.122	0.316
相关检验				
指标				
糖化血红蛋白 ($\bar{X} \pm s$, %)	7.77 $\pm$ 0.31	8.53 $\pm$ 0.19	2.100	0.041
糖化白蛋白 ($\bar{X} \pm s$, %)	19.56 $\pm$ 0.92	23.42 $\pm$ 1.07	2.737	0.009
空腹 C 肽 ($\bar{X} \pm s$, ng/mL)	2.89 $\pm$ 0.20	3.01 $\pm$ 0.2	0.398	0.692
餐后 C 肽 ($\bar{X} \pm s$, ng/mL)	6.57 $\pm$ 1.00	5.48 $\pm$ 0.48	-0.991	0.329
空腹胰岛素 ($\bar{X} \pm s$, μ U/mL)	8.97 $\pm$ 1.36	9.92 $\pm$ 1.29	0.502	0.618
餐后胰岛素 ($\bar{X} \pm s$, μ U/mL)	34.26 $\pm$ 7.80	26.55 $\pm$ 4.27	-0.872	0.390
空腹血糖 ($\bar{X} \pm s$, mmol/L)	8.87 $\pm$ 0.68	10.74 $\pm$ 0.49	2.217	0.031
餐后血糖 ($\bar{X} \pm s$, mmol/L)	15.39 $\pm$ 0.79	17.47 $\pm$ 0.76	1.894	0.063
HOMA-IR ($\bar{X} \pm s$)	3.14 $\pm$ 0.45	4.84 $\pm$ 0.74	1.951	0.056
eGFR [$\bar{X} \pm s$, mL/(min $\cdot$ 1.73 m ²)]	58.71 $\pm$ 12.68	63.77 $\pm$ 3.74	0.383	0.713
各级 DDI				
数量 (组)				
A 级	0	2		
B 级	28	74		
C 级	92	391		
D 级	14	47		
X 级	0	0		

本研究结果显示,DDI 数量由高到低依次是降血压药、降血糖药、调血脂药及减重药。高血压为常见慢性疾病,降血压药物品种多,使用广,常面临更多的 DDI 风险。减重药的 DDI 数量最少,因为目前该类药仅纳入了原国家食品药品监督管理局唯一批准的化学减重药物奥利司他^[8]。X 级 DDI 数量排前 3 的药物分别是他汀类药物、CCB 类药物及 β 受体拮抗药。他汀类药物中辛伐他汀是通过 CYP3A4 代谢,CYP3A4 强抑制剂(如酮康唑、克拉霉素等)可减少辛伐他汀的消除,从而增加其血药浓度,相应的不良反应如横纹肌溶解的风险也会增加,应避免联用^[16]。CCB 类药物中以维拉帕米 X 级 DDI 最多。文献报道 1 例口服维拉帕米治疗的患者在静脉使用丹曲林钠后出现高钾血症并伴有血流动力学改变,由于丹曲林钠是防治恶性高热的唯一药物,因此建议冠状动脉搭桥期间易发生恶性高热的患者停用 CCB 类药物^[17]。二氢吡啶类 CCB 药物中尼索地平的 X 级 DDI 最多,该类药物与 CYP3A4 强诱导剂(如利福平、卡马西平等)合用时,CYP3A4 强诱导剂会加快其代

表 4 患者 DDI 相关危险因素的 Logistic 回归分析

Tab. 4 Results of Logistic regression analysis of DDIs - related risk factors in patients							
危险因素	OR	95%CI	P 值	β	Wald	χ^2 值	
基本资料							
性别	1.800	(0.483, 6.703)	0.381	0.588	0.768	0.772	
年龄	0.963	(0.921, 1.006)	0.094	-0.038	2.805	3.033	
身高	1.016	(0.952, 1.083)	0.637	0.015	0.140	0.224	
体质量	0.995	(0.956, 1.037)	0.823	-0.005	0.050	0.050	
BMI	0.957	(0.822, 1.114)	0.572	-0.044	0.320	0.321	
是否吸烟	0.800	(0.341, 1.881)	0.610	-0.223	0.261	0.261	
T2DM 病程	1.048	(0.972, 1.130)	0.219	0.047	1.510	1.694	
住院期间相关因素							
是否感染	1.385	(0.489, 3.917)	0.540	0.325	0.376	0.381	
住院时间	1.147	(0.996, 1.321)	0.058	0.137	3.605	4.369	
合并疾病数	1.202	(0.930, 1.554)	0.161	0.184	1.969	2.139	
合并用药数	5.679	(2.410, 13.382)	<0.001	1.737	15.770	35.452	
合并疾病							
高血压	0.921	(0.322, 2.628)	0.877	-0.083	0.024	0.024	
高脂血症	1.257	(0.338, 4.675)	0.733	0.229	0.117	0.119	
CKD 1-3 期	3.652	(1.163, 11.473)	0.027	1.295	4.919	5.496	
CKD 4-5 期	0.286	(0.025, 3.319)	0.317	-1.253	1.003	1.080	
相关检验指标							
糖化血红蛋白	1.493	(1.029, 2.165)	0.035	0.401	4.466	4.817	
糖化白蛋白	1.175	(1.024, 1.349)	0.022	0.161	5.268	6.553	
空腹 C 肽	1.087	(0.702, 1.683)	0.710	0.083	0.139	0.139	
餐后 C 肽	0.924	(0.798, 1.069)	0.287	-0.080	1.136	1.230	
空腹胰岛素	1.020	(0.942, 1.104)	0.632	0.019	0.229	0.238	
餐后胰岛素	0.991	(0.973, 1.010)	0.354	-0.009	0.860	0.891	
空腹血糖	1.194	(1.015, 1.403)	0.032	0.177	4.600	5.139	
餐后血糖	1.109	(0.988, 1.244)	0.078	0.103	3.098	3.327	
HOMA-IR	1.190	(0.951, 1.489)	0.128	0.174	2.321	3.305	
eGFR	1.011	(0.973, 1.050)	0.589	0.011	0.292	0.286	

谢,降低血药浓度,引起血压升高或波动^[9]。药师基于以上分析结果建议对于多重用药的糖尿病患者,在综合治疗时尽量选择同类药物中 DDI 数量相对较少的药物联用。

本研究的局限性在于样本量相对较小, Lexi - InteractTM 数据库筛选 DDI 时未纳入中成药和复方制剂,筛选药物存在局限性。

综上所述,糖尿病的综合管理提示,治疗时可考虑优先选择同类药物中 DDI 数量相对较少的药物。除尽可能控制合并用药数量外,患者的糖化血红蛋白、糖化白蛋白、空腹血糖不仅可反映血糖控制水平,也是 DDI 数量的相关危险因素,医务人员在糖尿病综合管理中应关注以上因素,减少因 DDI 引起的药品不良事件。

参考文献

[1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas (10th edn). (2021 - 12 - 06) [2023 - 06 - 01]. <https://diabetesatlas.org/>.