

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00101

## 盐酸二甲双胍缓释片治疗2型糖尿病的疗效及安全性分析

### Extended-release metformin in treatment of patients with type 2 diabetes: efficacy and safety

郑骄阳<sup>1</sup>, 汤晔华<sup>2</sup>, 邹俊杰<sup>1</sup>, 张兰予<sup>1</sup>, 刘志民<sup>1\*</sup>

1. 第二军医大学长征医院内分泌科, 上海 200003

2. 第二军医大学长征医院心血管内科, 上海 200003

**[摘要]** **目的:**评价盐酸二甲双胍缓释片(美哒灵)治疗2型糖尿病的疗效及安全性。**方法:**2型糖尿病患者120例,随机分为4组:二甲双胍普通片1500 mg,每次500 mg,每日3次组;二甲双胍缓释片1500 mg,每日1次组;二甲双胍缓释片1500 mg,500 mg早1次,1000 mg晚1次组;二甲双胍缓释片2000 mg,每日1次组。治疗12周后,观察各组从基线到终点糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)的变化以及胃肠道不良反应。**结果:**113例完成了研究。12周后,所有治疗组的HbA1c均明显下降。二甲双胍缓释片1500 mg组从基线到终点的平均变化与普通片组之间无明显差异,而2000 mg组HbA1c下降更为显著( $P=0.001$ )。所有治疗组空腹血糖均明显下降,缓释片组与普通片组的空腹血糖变化接近( $P=0.076$ )。各组总不良反应事件发生率相同,相比普通片组,缓释片组恶心发生率更低( $P=0.05$ )。**结论:**每日1~2次的二甲双胍缓释片治疗2型糖尿病疗效及安全性与二甲双胍普通片相当,依从性优于二甲双胍普通片。

**[关键词]** 二甲双胍;迟效制剂;2型糖尿病;疗效评价

**[中图分类号]** R 977.15

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 0258-879X(2009)01-0101-03

二甲双胍是目前2型糖尿病患者最常用的一线口服降糖药<sup>[1]</sup>。单用二甲双胍或联合其他口服降糖药治疗,可使90%的2型糖尿病患者的基础及餐后血糖降低25%<sup>[2]</sup>。英国UKPDS研究<sup>[3]</sup>发现,使用二甲双胍强化控制血糖可以减少超重糖尿病患者相关终点事件、死亡及脑卒中的发生,并能减轻体质量,与应用胰岛素相比更少出现低血糖。本研究观察一种新型二甲双胍缓释片(美哒灵)与传统的二甲双胍普通片相比,在12周治疗过程中的有效性、安全性及耐受性。

### 1 对象和方法

1.1 研究对象 2007年7月至2007年10月我院门诊的2型糖尿病患者120例。包括未接受药物治疗患者(新诊断糖尿病或仅以饮食、运动控制者),以及先前接受药物治疗患者(单一口服降糖药治疗,除外以下情况:二甲双胍达到最大允许剂量者、单用二甲双胍达到2000 mg/d或二甲双胍1500 mg/d合用磺脲类达到最大允许剂量一半者)。按照1999年WHO 2型糖尿病的诊断标准,年龄30~70岁,体质量指数(BMI)为19~35 kg·m<sup>-2</sup>,并且符合下列条件:未用药物者HbA1c 7.0%~12.0%或先前经药物治疗者HbA1c 6.5%~10.0%;未用药物者空腹血糖(FPG)7.0~7.8 mmol/L,先前经药物治疗者FPG 7.0~13.0 mmol/L;无严重心、肝、肾疾病;育龄妇女有避孕措施;自愿参加并签署知情同意书。采用随机、平行、开放、对照的前瞻性观察。

排除以下情况:正在接收胰岛素、糖皮质激素、烟酸、异烟肼治疗者;有背景性视网膜病、有症状的自主神经病或不稳定心绞痛者;有慢性胃轻瘫或严重胃肠症状、有胃或十二指肠溃疡病史、在1年内行腹部手术或在2年内有活动性胃肠疾病者;血肌酐>1.5 mg/dl(男性)或>1.4 mg/dl(女性)、有蛋白尿者。

1.2 药品与仪器 二甲双胍缓释片(商品名:美哒灵),规格:每片0.5 g,批号:070804,上海医药(集团)有限公司信谊制药总厂生产;二甲双胍普通片,规格:每片0.25 g,批号:041008,上海医药(集团)有限公司华联制药厂生产。LX-20全自动生化仪,美国贝克曼库尔特公司产品;Bio-Rad Variant分析仪为美国伯乐公司产品。

1.3 分组与给药方法 入选的120例患者按1:1:1:1的比例随机分成4组:二甲双胍普通片1500 mg,每次500 mg,每日3次组;二甲双胍缓释片1500 mg,每日1次组;二甲双胍缓释片1500 mg,500 mg早1次,1000 mg晚1次组;二甲双胍缓释片2000 mg,每日1次组。对入组前已服药物治疗患者经过6周清洗期后,所有患者开始接受二甲双胍治疗。起始剂量为1000 mg,根据血糖逐步增大,在2~3周后达到要求剂量并在以后治疗中以该剂量维持治疗。本研究所有药物均在餐后服用。

1.4 检测指标 主要有效指标是HbA1c;次要有效指标包括空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)。此外,因疗效不佳(FPG>13.0 mmol/L超过1周或>16.6 mmol/L

**[收稿日期]** 2008-07-31

**[接受日期]** 2008-09-01

**[作者简介]** 郑骄阳,博士,主治医师。E-mail:zjiaoy@sohu.com

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel:021-63610109-73261, E-mail:LZM@sh163.net

L 超过 3 d)而退出研究者的比例也是观察指标。在整个研究过程中,均要记录发生不良反应事件,尤其是胃肠道不良反应,这些通过随访患者、体格检查以及实验室检查来完成。

1.5 统计学处理 用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析,数据用  $\bar{x} \pm s$  表示,治疗前后比较用配对  $t$  检验,组间比较用 ANOVA 方差分析。

## 2 结果

2.1 一般情况 本研究共 120 例患者入选,按 1:1:1:1 比例随机分成 4 组,每组各 30 例,人口统计学及基线特征没有统计学差异(表 1)。最终有 113 例完成,中断研究最常见的原因是缺乏疗效(4 人),其次是胃肠道反应(2 人),各组中断治疗的原因类似。

表 1 意向治疗人群人口统计学和基线特征

参数	二甲双胍缓释片			二甲双胍普通片 1 500 mg (A. M. /P. M.)	总计
	1 500 mg q. d.	1 500 mg(A. M. /P. M.)	2 000 mg q. d.		
<i>n</i>	29	28	30	26	113
年龄(岁)	54±11.4	54±11.8	55±11.7	54±12.5	54±11.8
男性	13(44.8)	14(50.0)	16(53.3)	13(50.0)	56(49.6)
女性	16(55.2)	14(50.0)	14(46.7)	13(50.0)	57(50.4)
BMI(kg·m <sup>-2</sup> )	24.4(6.6)	25.0(6.3)	24.7(6.6)	24.8(6.8)	23.5(6.6)
糖尿病病程(年)	3.9±4.5	4.5±4.9	3.9±4.3	4.4±5.4	4.2±4.8
未用药物	6(20.7)	3(10.7)	4(13.3)	3(11.5)	16(14.2)
用药患者					
单用二甲双胍	9(24.2)	10(35.7)	5(16.7)	8(30.8)	32(28.3)
单用磺脲类	8(31.0)	5(17.9)	8(26.7)	7(26.9)	28(24.8)
二甲双胍+磺脲类	6(20.7)	9(32.1)	12(40.0)	7(26.9)	34(30.1)
其他药物	0(0)	1(4.0)	1(3.0)	1(4.0)	3(2.7)

2.2 疗效分析 治疗 12 周后与治疗前相比,所有组 HbA1c 均明显下降。缓释片 1 500 mg 组平均变化与普通片组相比没有统计学差异,降低 HbA1c 的作用相似;但缓释片 2 000 mg 组 HbA1c 下降更明显,差异有统计学意义( $P=0.001$ )。所有治疗组在服药 1 周后,FPG 均明显下降,且持续下降直

至第 8 周,这种状况一直维持到整个研究的结束。缓释片组与普通片组 FPG 的变化接近( $P=0.076$ )。其中,缓释 2 000 mg 片组 FPG 最低。各组间 TC 水平在基线和终点时均无统计学差异,而 TG 则不同( $P=0.005$ ),普通片组 TG 水平最低。具体数据见表 2。

表 2 基线和终点的糖化血红蛋白(CHbA1c)、空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)水平

检测指标	二甲双胍缓释片			二甲双胍普通片 1 500 mg (A. M. /P. M.)	<i>P</i> 值
	1 500 mg q. d.	1 500 mg(A. M. /P. M.)	2 000 mg q. d.		
<i>n</i>	29	28	30	26	-
HbA1c/%					
基线	8.30±0.21	8.26±0.30	8.27±0.21	8.32±0.22	0.770
终点	7.54±0.20	7.53±0.18	7.37±0.14	7.58±0.17	0.001
FPG <sub>CB</sub> /(mmol·L <sup>-1</sup> )					
基线	10.58±0.26	10.61±0.27	10.60±0.25	10.52±0.27	0.539
终点	8.58±0.21	8.63±0.23	8.49±0.24	8.63±0.24	0.076
TC <sub>CB</sub> /(mmol·L <sup>-1</sup> )					
基线	6.02±0.28	6.01±0.24	5.98±0.23	5.99±0.31	0.941
终点	5.95±0.25	5.88±0.26	5.82±0.26	5.89±0.28	0.291
TG <sub>CB</sub> /(mmol·L <sup>-1</sup> )					
基线	2.13±0.37	2.16±0.30	2.11±0.34	2.14±0.30	0.936
终点	2.23±0.27	2.25±0.26	2.12±0.28	2.01±0.28	0.005

2.3 安全性评价 主要不良事件以胃肠道反应为主。各治疗组仅少量患者有胃肠道反应,可能与研究药物有关的不良反应事件发生率无统计学差异。普通片组要比缓释片组恶

心的发生率高( $P=0.05$ )。研究过程中均无严重肝、肾功能异常及心血管不良反应事件,有 2 例患者因胃肠道反应退出研究,无严重不良反应事件发生。具体数据见表 3。

表3 胃肠道不良反应

不良反应	二甲双胍缓释片			二甲双胍普通片
	1 500 mg q. d.	1 500 mg(A. M. /P. M.)	2 000 mg q. d.	1 500 mg (A. M. /P. M.)
起始治疗剂量 1 000 mg q. d. 胃肠道反应	29	28	30	26
任何胃肠道反应	5(17.2)	4(14.3)	6(20.0)	5(19.2)
腹泻	2(6.9)	2(7.1)	2(6.7)	3(11.5)
恶心	1(3.4)	1(3.6)	1(3.3)	2(7.7)*
治疗1周内因胃肠道反应退出				
腹泻	1(3.4)	0(0)	0(0)	0(0)
恶心	0(0)	0(0)	0(0)	1(3.8)
其他胃肠道反应	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
整个研究中不良反应				
腹泻	4(13.8)	5(17.9)	5(16.7)	4(15.4)
恶心	1(3.4)	2(7.1)	2(6.7)	3(11.5)
消化不良	1(3.4)	1(3.6)	1(3.3)	1(3.8)
上腹痛	1(3.4)	1(3.6)	1(3.3)	1(3.8)

\*  $P=0.05$  与二甲双胍缓释片组比较

### 3 讨论

二甲双胍降糖作用强而有效。IDF2005年全球2型糖尿病诊治指南中指出,二甲双胍是2型糖尿病一线治疗的最佳选择<sup>[4]</sup>。二甲双胍除强而有效的降糖作用外,还可改善胰岛素抵抗,控制体质量、血脂、血压,减轻高凝状态,改善血管反应性<sup>[5]</sup>,降低心血管疾病的发病率和死亡率,改善代谢综合征,是超重或肥胖2型糖尿病患者主要的治疗选择之一。

传统的二甲双胍普通片生物利用度低,且胃肠道内二甲双胍浓度过高,易对胃肠道黏膜产生明显的刺激作用;同时普通片需每日口服2~3次,比较繁琐,忘记服药会影响药物的效果<sup>[6]</sup>。因此,近年来不断地研发出新的缓释剂型。二甲双胍缓释片随食物服用8h后逐渐释放到上消化道,进入胃液后药片吸水体积膨胀,迅速伸展至能抵抗胃排空的尺寸;胃内滞留药物恒定持续释放;待药物释放完毕,赋形剂随胃肠道蠕动可溶蚀,最终被分解排出<sup>[7]</sup>。最新的一项中国男性健康志愿者的研究发现,二甲双胍普通片与缓释片的生物利用度及生物等效性是相同的<sup>[8]</sup>。

本研究结果发现,同等剂量(1 500 mg)二甲双胍缓释片与普通片相比,HbA<sub>1c</sub>均明显下降且无显著性差异;而二甲双胍缓释片2 000 mg组(最大剂量组)下降最为显著,与其他各组相比有统计学差异。各组FPG较治疗前均明显下降,且下降程度相同。其中,二甲双胍缓释片总剂量(1 500 mg)相同时,每天1次的治疗略弱于每天2次。此外,我们研究发现,二甲双胍缓释片组TG水平轻度升高,而这种现象在普通片组中没有观察到。这个升高的确切机制尚不清楚,可能是二甲双胍普通片随食物一起服用,会影响餐后TG和脂肪酸的吸收。我们研究使用的二甲双胍缓释片最大剂量是2 000 mg/d,是其他二甲双胍缓释片每天推荐的最大剂量,这个剂量要比其他3种方法更有效。

过去临床上使用二甲双胍治疗,可能会导致少量的胃肠道反应,包括腹部不适、恶心、腹泻等,临床医生可以通过指导患者缓慢服用或随餐服用使其发生率降低到最少。我们研究发现,缓释片和普通片相比,总的不良反应发生率相当。

二甲双胍缓释片组在治疗期间恶心发生率很低,这可以减少患者胃肠道不良反应,有助于提高服药的依从性。尤其是缓释片2 000 mg治疗时不良反应并没有随着治疗剂量增加而增多。这与国外其他研究<sup>[9-10]</sup>结果基本一致。总之,研究表明,二甲双胍缓释片是安全、有效且耐受性好。二甲双胍缓释片和普通片有相同的降糖作用,且不良反应轻微。

### [参考文献]

- [1] Kirpichnikov D, McFarlane S I, Sowers J R. Metformin: an update[J]. *Ann Intern Med*, 2002, 137: 25-33.
- [2] Howlett H C, Bailey C J. A risk-benefit assessment of metformin in type 2 diabetes mellitus[J]. *Drug Saf*, 1999, 20: 489-503.
- [3] UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes(UKPDS 34)[J]. *Lancet*, 1998, 352: 854-865.
- [4] Tsur A, Harman-Bohem I, Buchs A E, Raz I, Wainstein J. The guidelines for the diagnosis prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus-2005[J]. *Harefuah*, 2006, 145: 583-586, 630.
- [5] Wilcox G. Insulin and insulin resistance[J]. *Clin Biochem Rev*, 2005, 26: 19-39.
- [6] Paes A H, Bakker A, Soe-Agnie C J. Impact of dosage frequency on patient compliance[J]. *Diabetes Care*, 1997, 20: 1512-1517.
- [7] Timmins P, Donahue S, Meeker J, Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44: 721-729.
- [8] Li J, Jin Y, Wang T Y, Lü X W, Li Y H. Relative bioavailability and bioequivalence of metformin hydrochloride extended-released and immediate-released tablets in healthy Chinese volunteers[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2007, 32: 21-28.
- [9] Schwartz S L, Wu J F, Berner B. Metformin extended release for the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2006, 7: 803-809.
- [10] Schwartz S, Fonseca V, Berner B, Cramer M, Chiang Y K, Lewin A. Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29: 759-764.

[本文编辑] 贾泽军