维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2001)03－0253－04

格列美脲治疗 2 型糖尿病的临床效果及安全性

李启富[1],张素华·李 萍[1],王 丽[2],刘 红[3],龚 涛[3],舒昌达[1]

(1.重庆医科大学临床学院内分泌科 重庆 400016;2.重庆建设医院 重庆 400050;

3.重庆钢铁公司总医院 重庆 400084)

【摘 要】目的:观察国产格列美脲(GMD)的降糖效果和安全性,并与进口 GMD 比较。方法:56 例 2 型糖尿病患者经 2 周平衡期后随机分为 A 组和 B 组,分别给国产 GMD(普糖平)、进口 GMD(Amaryl)治疗 8 周。结果:无论是 A 组还是 B 组,治疗 8 周末空腹血糖(FPG)、餐后 2h 血糖(PPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})显著下降($P<0.001$);FPG、HbA_{1c}下降值两组之间比较无明显差异($P>0.05$),但 PPG 下降值 B 组高于 A 组($P<0.05$);治疗后两组患者空腹和餐后 2h 血胰岛素均升高,尤以餐后 2h 血胰岛素升高更明显($P<0.001$),但两组之间比较无明显差异($P>0.05$);治疗后两组患者血 C－肽、血脂、肝肾功等无明显变化;A 组、B 组患者均无低血糖发生,少数患者出现嗜睡,但程度均不重。结论:国产 GMD 是一种安全、疗效确切的降糖新药。

【关键词】 格列美脲(GMD);2 型糖尿病

【中国图书分类分类号】R587.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2001－08－28

Efficacy and safety of glimepiride in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus

LI Qi－fu, et al

(Departemnt of Endocrinology, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University)

【Abstract】 ***Objective***: To assess the efficacy and safety of domestic glimepiride (Putangping) in patients with type 2 diabetes mellitus, in comparison with that of glimepiride (Amaryl). ***Methods***: After a two－week washout period, 56 patients with type 2 diabetes mellitus were randomized into two groups, Group A and Group B, receiving Putangping and Amaryl respectively for 8 weeks. ***Results***: At endpoint, fasting plasma glucose (FPG), two－hour postprandial plasma glucose(PPG) and HbA_{1c} decreased significantly in both Group A and Group B($P<0.001$). Changes of FPG and HbA_{1c} from baseline to endpoint between the two groups were similar ($P>0.05$), but PPG decreased from baseline to endpoint in Group B exceeded that in Group A ($P<0.05$). Fasting and postprandial insulin in both groups increased after the treatment, which was especially obvious for postprandial insulin ($P<0.001$). There were no meaningful difference in C－peptide, lipoprotein, hepatic and renal function in the two groups after the treatment. No hypoglycemia occurred. The incidence of dizziness was similar in both groups. ***Conclusion***: Glimepiride (Petangping) is safe and effective for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus.

【Key words】 Glimepiride ; Type 2 diabetes

格列美脲(Glimepiride, GMD)于八十年代由德国赫司特(Hoechst AG)药厂研制成功。一般认为它属于第二代口服磺脲类降糖药,主要作用是刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素,同时也增加外周组织对胰岛素的敏感性。与其它磺脲类药比较,它具有高效(用药量小)、长效(每日一次)、副作用少等优点。因此,该药在欧美各国获准上市后,得到迅速、广泛的应用。国产格列美脲由四川普渡制药厂研制。本文观察国产 GMD 治疗 2 型糖尿病的效果及安全性,并与进口 GMD 作一比较。

作者介绍:李启富(1965－),男,副主任医师,博士。主要研究方向:糖尿病、肥胖。

维普资讯 http://www.cqvip.com

1 对象和方法

1.1 对象

56 例 2 型糖尿病患者均系门诊病人，其中 13 例为新近诊断的 2 型糖尿病患者。纳入前所有受试病人均经 2～4 周平衡期(糖尿病饮食＋适当运动)，并停用其他降糖药物。受试病人符合 1998 年 WHO 糖尿病诊断标准[1]；排除了严重的心、肝、肾疾病；平衡期后空腹血糖(FPG)≥7.0 mmol/L 和/或餐后 2h 血糖(PPG)≥11.1 mmol/L。

1.2 研究方案

受试者纳入后随机分为二组，即 A 组(试验组，服国产 GMD)和 B 组(对照组，服进口 GMD)，进行随机单盲对比试验(单盲是指受试者不知所服药为国产 GMD 抑或进口 GMD)。国产 GMD 由四川普渡制药厂提供(商品名：普糖平)，每粒 2mg。进口 GMD 为赫司特产品(商品名：Amaryl)，每片 2mg。服药方法：2 种药物均为每日一次，于早餐前 30 min 口服，开始剂量 2 mg/d。此后，根据血糖变化每 2 周酌情增加剂量 2mg，直到空腹血糖(FPG)≤6.9 mmol/L 或餐后 2h 血糖(PPG)≤10 0 mmol/L，或至药物最大剂量 8mg/d。治疗期间，患者维持试验前(平衡期)的饮食和运动量；若伴有高血压病，维持试验前降压药剂量不变。每 2 周随访患者一次，总疗程 8 周。

1.3 观察指标

治疗前及治疗后每 2 周查 FPG 和 PPG；治疗前及治疗后 4、8 周末分别测定血常规、尿常规、肝功、肾功、血脂、血胰岛素、C 肽。治疗前及治疗后 8 周末作心电图和血 HbA_{1c}。血常规、尿常规、肝功、肾功、血脂测定为常规方法(由本院检验科完成)；血 HbA_{1c} 采用为微柱法；血胰岛素、C 肽采用 RIA 法(由华西医科大学内分泌实验室完成)；血糖测定采用 ONE TOUCH Ⅱ 血糖仪(毛细血管血糖)。

1.4 统计分析

计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。数据处理用 excel 软件完成，采用方差分析及 t 检验。计数资料用 Fisher 确切概率法分析。

2 结 果

2.1 一般临床资料 56 例 2 型糖尿病受试者一般情况见表 1。可见，治疗前两组患者一般情况无明显差异($P>0.05$)。

2.2 治疗前后血糖、HbA1c 的变化

治疗前后血糖、HbA_{1c} 的变化见表 2。无论是 A 组还是 B 组，治疗后与治疗前比较血糖(FPG 和 PPG)明显下降。该下降在治疗后第 2 周时即有统计意义(A 组 $P<0.05$；B 组 $P<0.001$)。

至试验结束时，A 组 FPG 平均下降 2.9mmol/L(下降 25.0%)、B 组 FPG 平均下降 4.3mmol/L(下降 34.1%)。尽管 B 组 FPG 治疗后降低幅度较 A 组大，但治疗后各观察点，B 组与 A 组比较 FPG 下降值无明显统计学差异($P>0.05$)，提示进口 GMD 和国产 GMD 降低空腹血糖效果相当。

至试验结束时，A 组 PPG 平均下降 4.1mmol/L(下降 20.5%)、B 组 PPG 平均下降 7.0mmol/L(下降 31.8%)。但治疗后 4、6、8 周时 B 组与 A 组比较 PPG 下降值有统计学差异($P<0.05$)，提示进口 GMD 降低餐后 2h 血糖较国产 GMD 明显。

表 1 一般临床资料

	A 组	B 组
病例数	28	28
性别(男/女)	10/18	12/16
年龄(岁)	56.6±6.5	56.7±7.6
病程(年)	3.1±3.1	3.7±3.6
体重指数(BMI)	24.5±3.1	23.9±2.7
血压 SBP(mmHg)	135.7±20.3	136.5±33.0
DBP(mmHg)	78.8±11.3	78.8±11.3

治疗结束时，A 组和 B 组 HbA_{1c} 显著下降($P<0.001$)。治疗后，B 组与 A 组比较 HbA_{1c} 下降值无明显差异($P>0.05$)，提示进口 GMD 和国产 GMD 降低 HbA_{1c} 程度相当。

2.3 A 组与 B 组格列美脲用药剂量的比较

为达到目标血糖水平(空腹血糖≤6.9 mmol/L 或餐后 2h≤10.0 mmol/L)，A 组需 6～8 mg/d 者 26 例(占 92.9%)，B 组需 6～8 mg/d 者 24 例(占 85.7%)。A 组与 B 组格列美脲用药剂量无明显差异($P>0.05$)。

2.4 治疗前后血胰岛素、C－肽的变化

治疗前后血胰岛素、C－肽的变化见表 3。无论是 A 组还是 B 组，治疗后 8 周时空腹和餐后 2h 血胰岛素与治疗前比较均升高($P<0.05$)，尤以餐后 2h 血胰岛素升高更明显($P<0.001$)。治疗后两组患者空腹和餐后 2hC－肽与治疗前比较无明显变化($P>0.05$)。治疗后各观察点(4、8 周)A 组与 B 组比较，血空腹和餐后 2h 胰岛素、C－肽无统计学差异($P>0.05$)。

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 2 治疗前后空腹血糖(FPG)、餐后 2 小时血糖(PPG)、HbA_{1c}变化

	治疗前	治疗后			
		2 周	4 周	6 周	8 周
A 组:					
FPG(mmol/L)	11.6±2.9	10.8±3.2△	9.7±2.5*	9.4±2.7*	8.7±2.3*
PPG(mmol/L)	20.0±4.0	18.3±4.9△	17.2±4.6*	16.4±4.3*	15.9±3.4*
HbA_{1c}(%)	9.7±2.4	-	-	-	8.0±2.1*
B 组:					
FPG(mmol/L)	12.6±3.7	10.6±3.2*	9.3±3.0*	9.2±3.0*	8.3±2.6*
PPG(mmol/L)	22.0±5.2	17.0±4.8*	16.1±5.1*	16.3±4.3*	15.0±5.4*
HbA_{1c}(%)	9.0±2.0	-	-	-	7.3±1.9*

注:△与治疗前比较 $P<0.05$; * 与治疗前比较 $P<0.001$; - 表示"未做"

表 3 治疗前后血胰岛素及 C 肽水平的变化

	治疗前		治疗后			
			4 周		8 周	
	A 组	B 组	A 组	B 组	A 组	B 组
空腹胰岛素	16.7±7.9	14.4±4.3	15.9±5.3	15.3±5.0	19.5±8.8△	17.4±6.5△
餐后 2 小时胰岛素	28.0±15.2	24.0±13.4	30.4±10.6	30.6±18.3	44.5±21.9*	36.6±17.1*
空腹 C 肽	0.47±0.29	0.42±0.20	0.32±0.22	0.36±0.22	0.40±0.20	0.38±0.24
餐后 2 小时 C 肽	0.91±0.41	0.89±0.35	0.86±0.39	0.84±0.36	0.74±0.31	0.91±0.34

注:△与治疗前比较 $P<0.05$; * 与治疗前比较 $P<0.001$

2.5 不良反应

在治疗期间,两组病人皆未发现有明显低血糖症状,也未监测到低血糖发生。A 组有 5 例患者出现嗜睡,B 组有 3 例出现嗜睡,发生于用药后 2～7 天,持续时间 5～40 天,但这些患者嗜睡程度均不重,不影响正常生活,未作特殊处理,自行消失。未观察到其他副作用。治疗后两组患者体重指数、血压、血常规、尿常规、肝功、血脂、肾功能及心电图无明显变化($P>0.05$)。

3 讨 论

GMD 通过与胰岛 β 细胞表面磺脲类药受体结合,关闭 ATP 依赖性 K^+ 通道,使膜去极化,开放细胞膜上电压依赖性 Ca^{2+} 通道,Ca^{2+} 内流刺激 β 细胞释放胰岛素。不同磺脲类药在膜上的结合位点不同。GMD 与 65kDa 蛋白结合,而格列本脲与 140kDa 蛋白结合,因此它们对的 β 细胞作用不完全相同[2]。

有作者将 249 例饮食控制和体育锻炼不能达到血糖良好控制的 2 型糖尿病患者随机分为两组,采用双盲、对照试验,观察格列美脲的降糖效果和安全性[2]。试验结束时,与安慰剂组相比 GMD 使平均 FPG、PPG、HbA_{1c}分别下降 2.6mmol/L、4.0mmol/L、1.4%。本研究国产 GMD 治疗 8 周降低 2 型糖尿病患者 FPG2.9mmol/L、PPG4.1mmol/L、以及 HbA_{1c} 1.7%,结果与上述报道基本相符,且国产 GMD 降空腹血糖效果和降低 HbA_{1c}的程度与进口 GMD 且相仿,说明国产 GMD 疗效确切。我们观察到 B 组与 A 组比较,治疗后 4、6、8 周时 PPG 下降值有统计学意义($P<0.05$),提示进口 GMD 降低餐后 2h 血糖优于国产 GMD,但由于本研究样本量较小、观察时间不够长,结论尚需进一步研究证实。

GMD 每日一次的给药方式方便患者,依从性好。Rosenstock 等[3]研究的结果提示 GMD 每日一次与每日多次给药,疗效相当。本研究采用 GMD

维普资讯 http://www.cqvip.com

每日一次的给药方式,结果显示能有效降低 2 型糖尿病患者空腹血糖、餐后 2h 血糖、糖化血红蛋白,结果与文献报道一致。

有关 GMD 合适治疗剂量的研究,国外有不少报道。Goldberg 等[4]将 304 例 2 型糖尿病随机分为四组:安慰剂、GMD 1mg/qd、GMD 4mg/qd、GMD 8mg/qd。治疗 14 周后结果显示:试验结束时,除安慰剂组外其他三组 FPG 分别降低 2.4、3.9、4.1mmol/L; PPG 分别降低 3.5、5.1、5.2mmol/L; HbA_{1c}分别降低 1.2%、1.8%、1.9%。每日 4mg 和 8mg 疗效好于每日 1mgGMD($P<0.05$),4mg 和 8mg 疗效无显著差异。上述研究提示 4mg 每日一次是一个较理想的治疗剂量,但 8mg 每日一次对某些血糖很高的 2 型糖尿病患者,特别是当 HbA_{1c}超过 8%时,可取得更好疗效。本研究为达到目标血糖水平,试验组需 2～8mg/d 者 26 例(占 92.9%),对照组需 6～8mg/d 者 24 例(占 85.7%),GMD 用量偏大,可能由于所选受试者病情较重所致。

日服 1 次 GMD 不仅能有效地降低 2 型糖尿病患者的空腹血糖,而且也能有效地控制餐后高血糖,其原因在于:GMD 半衰期较长(9h),日服 1 次可使全天血药浓度保持在较稳定的有效水平,虽然并不能形成餐后血药峰值,然而在餐后高血糖和适当的 GMD 血药浓度双重刺激下,餐后仍可出现血浆胰岛素分泌高峰,达到降低餐后血糖的作用。Rosenstock 等[3]、Sonnenberg 等[5]发现 GMD 治疗后血胰岛素及 C 肽水平增高,但这种变化在 24h 内并不一致,即餐后 2h 胰岛素和 C 肽升高更明显,说明 GMD 主要通过刺激餐后胰岛素和 C 肽分泌(meal-induced glucose bolus)达到其降糖作用。本研究亦观察到 GMD 可增加空腹和餐后 2 小时胰岛素,尤以餐后 2h 胰岛素升高更明显,与国外报道一致。本组资料显示 GMD 治疗后两组患者空腹和餐后 2h C 肽无明显变化,我们认为可能与本实验方法的敏感性较差有关。

低血糖是口服磺脲类药治疗中的常见副作用。国外报道 GMD 治疗低血糖发生率为 2～3%。本文两组患者均未发生低血糖。Dills 等[6]报道 GMD 治疗组低血糖发生率为 1.7%。GMD 治疗另一常见的副作用为嗜睡。本文国产 GMD 组有 5 例患者发生嗜睡,与国外报道相似。但嗜睡程度不重,可自行消失,一般不影响患者的正常生活。

参 考 文 献

[1] Alberti KGMM, Zimmet PZ. Defintion, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus: Provisional report of a WHO consulation [J]. Diabet Med, 1998; 15: 539-543.

[2] Campbell RK. Glimepiride: Role of a new sulfonylurea in the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. Ann Pharmacother, 1998; 3: 1044-1052.

[3] Rosenstock J, Samols E, Muchmore DB, et al. The Glimepiride Study Group. Glimepiride, a new, once-daily sulfonylurea: a double-blind, placebo-controlled study of NIDDM patients[J]. Diabetes Care, 1996; 19: 1194-1199.

[4] Goldberg RB, Holvey SM, Schneider J. The Glimepiride Protocol # 201 Study Group. A dose response study of glimepiride in patients with NIDDM who have greviously received sulfonylurea agents[J]. Diabetes Care, 1996; 19: 847-856.

[5] Sonnenberg GE, Garg DC, Weidler DJ, Dixon RM, et al. Short-term comparison of once-versus twice daily administration of glimepiride in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus[J]. Ann Pharmacother, 1997; 31: 671-676.

[6] Dills DG, Schneider J. The Glimepiride/Glyburide Study Group. Clinical evaluation of glimepiride versus glyburide in NIDDM in a double-blind comparative study[J]. Horm Metab Res, 1996; 28: 426-429.