

格列齐特缓释片治疗 2 型糖尿病的临床研究近况

丁平 查伟

(江西国药有限责任公司 南昌 330052)

关键词:2 型糖尿病;格列齐特缓释片;综述

中图分类号:R 587.1

文献标识码:A

文献编号: 1671-4040(2007)05-0092-02

格列齐特为第 2 代磺酰脲类口服降血糖药物,主要作用于胰岛 β 细胞,能显著地使血糖正常化,恢复胰岛素生理性的分泌模式,并通过对胰岛敏感组织的作用,解决胰岛素抵抗的问题,它具有降低血糖及改善凝血功能的双重作用,可改善糖尿病的代谢及改善或延缓糖尿病血管并发症的发生,且不良反应少^[1],被广泛应用于临床。缓释剂型是格列齐特的一种新剂型,本品采用独特的缓释技术,利用高黏度高分子材料羟丙甲纤维素系列控释材料制备亲水性骨架片,吸水膨胀形成凝胶。通过加入不同黏度的羟丙甲纤维素用量,调节药物释放速度,使格列齐特在体内缓慢释放,维持有效血药浓度,从而减少了用药的次数,同时又可降低毒副作用,其具有用药剂量低、生物利用度高、日服 1 次、依从性高等优点。

1 临床疗效研究

胰岛素抵抗(IR)和胰岛 β 细胞分泌功能衰竭是 2 型糖尿病(T2DM)发病的主要原因,而长期的高血糖又加重原有的胰岛素抵抗及进一步恶化 β 细胞功能。格列齐特是第二代磺酰脲类药物也是目前最常见的口服降糖药,其主要的作用是刺激 β 细胞的胰岛素分泌,格列齐特缓释片可以提高疗效、减少药物副作用、增强患者依从性,是降糖药的发展方向。目前临床对格列齐特缓释片的疗效和安全性已有初步研究。格列齐特缓释片临床试验协作组和顾明君等^[2-3]采用多中心、随机、双盲、双模拟、平行对照试验,对深圳中联制药有限公司研制的格列齐特缓释片进行了为期 12 周的有效性及其安全性观察,结果表明格列齐特缓释片和普通片 2 组药物均能有效降低患者空腹血糖(FBG)、餐后 2h 血糖(2hBG)和糖化血红蛋白(HbA1c),2 组临床疗效差别无统计学意义。研究表明磺酰脲类药物对胰岛 β 细胞的刺激效应不仅取决于尚存的 β 细胞和药物剂量,在一定程度上还受血糖浓度的影响。磺酰脲类药物在一定浓度范围内,不同的血糖水平其刺激胰岛素分泌的强度可有差别。现有的资料显示格列齐特缓释剂在药理剂量时,每日口服 1 次维持 24h 较低的血药浓度,由于它们刺激胰岛素的分泌,部分还与进餐引起的血糖升高有关,因而可

对细胞的损害。EGb761 在清除自由基方面的效率比维生素 E 还要高,能防止高脂肪的细胞膜被氧化。EGb761 (100mg/kg)能抑制博来霉素(180mg/kg)对鼠的损伤,降低博来霉素所致血清升高的 α -肿瘤坏死因子(TNF)水平、肺匀浆脂质过氧化物水平和胶原蛋白含量,其生化和药理参数明显得以改善,EGb761 能有效地阻止博来霉素诱导的肺纤维化^[4]。NO 供体硝普钠能引起海马回细胞活性氧(ROS)堆积,导致细胞大量死亡,EGb761 能有效地阻止硝普钠激活的蛋白激酶 C(PKC)活性^[5]。由此可见,饮食摄入银杏叶提取物有利于防止大脑正常衰老。

参考文献

[1]王浴生,邓文龙,薛春生.中药药理与应用[M].第 2 版.北京:人民卫生出版社,2000.120~124
 [2]杨光,刘小军.重新评价银杏叶制剂的质量与功效[J].北京中医,1999,18(3):60~62
 [3]Tang F, Shiu S, Nag SYW, et al. The effects of melatonin and Ginkgo biloba extract on memory loss and choline acetyltransferase activities in the brain of rats infused intracerebroventricularly with β -amyloid 1-40[J]. Life Sciences, 2002, 71(22): 2 625~2 631
 [4]Ritch R. Potential Role for Ginkgo Biloba Extract in the Treatment of Glaucoma[J]. Medical Hypotheses, 2000, 54(2): 221~235
 [5]Chandrasekaran K, Mehrabian Z, Spinnewyn B, et al. Neuroprotective effects of bilobalide. A component of the Ginkgo biloba extract(EGb 761) in gerbil global brain ischemia[J]. Brain Research, 2001, 922(2): 282~292
 [6]Campos-toimil M, Lugnier C, Droy-lefad MT, et al. Inhibition of Type 4 Phosphodiesterase by Rolipram and Ginkgo biloba Extract (EGb761) Decreases Agonist-Induced Rises in Internal Calcium in Human Endothelial Cells[J]. Arterioscler Thromb, 2000, 20: 34~40
 [7]Wirth S, Stemmelin J, Will B, et al. Facilitative Effects of EGb761 on Olfactory Recognition in Young and Aged Rats [J]. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 2000, 65(2): 321~326
 [8]Rickardns, Kowadlon, Gibbsme. Effect of the Ginkgo biloba extract

(EGb761) on memory formation in day-old chicks [J]. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 2001, 69(3~4): 351~358
 [9]Das A, Shanker G, Nath C, et al. A comparative study in rodents of standardized extracts of Bacopa monniera and Ginkgo biloba Anticholinesterase and cognitive enhancing activities [J]. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 2002, 73(4): 893~900
 [10]Rhee DJ, Jaykatz L, Spaeth GL, et al. Complementary and Alternative Medicine for Glaucoma [J]. Survey of Ophthalmology, 2001, 46(1): 43~55
 [11]Thiagarajan G, Chandani S, Rao SH, et al. Molecular and Cellular Assessment of Ginkgo Biloba Extract as a Possible Ophthalmic Drug [J]. Experimental Eye Research, 2002, 75(4): 421~430
 [12]Wei TT, Ni YC, Hou JW, et al. Hydrogen Peroxide—Induced Oxidative Damage and Apoptosis in Cerebellar Granule Cells Protection by Ginkgo Biloba Extract [J]. Pharmacological Research, 2000, 41(4): 427~433
 [13]Yao ZX, Drieu K, Papadopoulos V. The Ginkgo biloba extract (EGb761) rescues the PC12 neuronal cells from β -amyloid induced cell death by inhibiting the formation of β -amyloid-derived diffusible neurotoxic ligands [J]. Brain Research, 2001, 889(1-2): 181~190
 [14]Clark WM, Rinker LG, Lessov NS, et al. Efficacy of Antioxidant Therapies in Transient Focal Ischemia in Mice[J]. Stroke, 2001, 32: 1 000~1 004
 [15]Kubota Y, Tanaka N, Umegaki K, et al. Ginkgo biloba extract-induced relaxation of rat aorta is associated with increase in endothelial intracellular calcium level [J]. Life sciences, 2001, 69 (20): 2 327~2 336
 [16]Roncin JP, Schwart ZF, Arbignyd P. EGb761 in Control of Acute Mountain Sickness and Vascular Reactivity to Cold Exposure [J]. Aviation Space and Environmental Medicine, 1996, 67(5): 445~452
 [17]Daba MH, Abdel-Aziz, Moustafa AM, et al. Effects of L-Carnitine and Ginkgo Biloba Extract(EGb761) in Experimental Bleomycin-Induced Lung Fibrosis[J]. Pharmacological Research, 2002, 45(6): 461~467
 [18]Bastianetto S, Quirion R. Natural extracts as possible protective agents of brain aging [J]. Neurobiology of Aging, 2002, 23 (5): 891~897

(收稿日期: 2006-11-22)

获得与普通剂型相似的血糖控制。格列齐特 80mg 每日 2 次与格列齐特缓释片 60mg 每日 1 次降低 FBG、2hBG 及 HbA_{1c} 疗效相仿,对空腹 C 肽(FC-P)和餐后 2hC 肽(2hC-P)水平的作用也相似。由此可见,缓释片作用长久,每日服用 1 次,可覆盖 24 h;在同等降糖效能下,用药量较小,具有较好的顺应性和安全性。李红兵等^[4]比较格列齐特缓释片与格列齐特的临床降糖效果及对血浆胰岛素水平的影响。选择服用格列齐特或合用阿卡波糖或二甲双胍的 2 型糖尿病患者(血糖控制良好,治疗方案至少恒定 2 个月)共 30 例,随机分为 2 组,一组继续原有治疗,另一组将格列齐特改为相应剂量的格列齐特缓释片,观察 12 周,前后检测基本临床生化指标及糖化血红蛋白,并在观察的第 1 天和最后 1 天安排 2 次住院,每次 24h,检测不同点血糖和胰岛素水平。结果:格列齐特缓释片与格列齐特的临床降糖效果及对血浆胰岛素水平的影响无明显差异。吴德云等^[5]观察格列齐特缓释片对初诊 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能的影响。结果格列齐特缓释片治疗 12 周后,FBG、2hBG、HbA_{1c}、HOMA-IR (胰岛素抵抗指数)均明显下降,HOMA-IS (胰岛素分泌指数)明显增加($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),多元回归分析显示餐前及餐后血糖值变化与 HOMA-IR 的变化相关。目前关于磺脲类药物改善 IR 的机制并不肯定。有研究发现磺脲类药物应用后可改善 T2DM 患者胰岛素抵抗,表现为肝葡萄糖输出减少,外周组织摄取葡萄糖增加,可能与其增加胰岛素分泌有关。本研究显示初诊的 T2DM 患者应用格列齐特缓释剂治疗 12 周后,反映胰岛素抵抗程度的 HOMA-IR 下降,下降比例达 12%。逐步回归分析显示,胰岛素分泌增加可能不是 HOMA-IR 指数明显下降的影响因素,而血糖本身的下降与 IR 减轻显著相关,提示可能是磺脲类药物可使高血糖的毒性削弱,从而改善了胰岛素抵抗。

2 生存质量研究

全面公正地评价药物的作用应该包括临床疗效、患者的客观感觉和经济承受能力等综合因素,生存质量已成为评价糖尿病治疗的重要指标之一。余丹菁等^[6]在 II 期随机对照临床试验中,对应用格列齐特控释片和格列齐特普通片治疗 2 型糖尿病的临床疗效和生存质量进行比较。将 48 例符合入组标准的 2 型糖尿病患者随机分为 2 组,A 组予格列齐特控释片(30mg)2 片早餐前服用,安慰剂 2 片晚餐前服用;B 组予

格列齐特普通片(80mg)和安慰剂各 1 片,每日 2 次(早餐前和晚餐前)服用,共治疗 12 周。结果 2 组患者的空腹及餐后 2h 静脉血糖和糖化血红蛋白均较治疗前显著降低 ($P < 0.01$),C 肽水平明显升高($P < 0.01$),所有临床参数和生存质量参数组间比较差异均无统计学意义。2 组患者 SF36 评分中躯体疼痛和社会功能治疗后均较治疗前显著改善($P < 0.01$),提示两种药物都能改善生存质量,且程度相似。

3 副反应观察

余丹菁等^[6]报道格列齐特缓释片组不良反应发生率为 20.8% (均为轻度),表现为头痛、大便次数增多、肢端麻木、肝功能异常。肝功能异常 2 例,考虑与药物治疗有关,治疗结束后 1 个月均恢复正常,其他不良反应与药物治疗无明确关系。格列齐特普通片组不良反应发生率为 8.3% (均为轻度),表现为皮肤疹痒和急性支气管炎,与药物治疗无明确关系。2 组不良反应发生率差异有统计学意义($P < 0.05$)。格列齐特缓释片临床试验协作组^[2]报道格列齐特普通片和缓释片不良反应发生率均为 7.69%,无导致脱落的不良反应。顾明君等^[3]和洪旭等^[7]报道在格列齐特缓释片治疗 2 型糖尿病的临床研究中均未发生严重不良反应,低血糖发生率较低,程度较轻。

目前磺脲类仍然是临床使用最广泛的口服降糖药,无论是单独用药还是联合用药,其疗效明确、经济适用。而格列齐特缓释片不但具有与普通片一样的降糖效果,且作用更加持久,副作用更少,安全性能以及生物利用率更高,服用更加方便,正逐步成为最受欢迎的降糖药。

参考文献

- [1]钱荣玉.糖尿病临床指南[M].北京:北京医科大学出版社,2000.123
- [2]格列齐特缓释片临床试验协作组.国产格列齐特缓释片治疗 2 型糖尿病的疗效及安全性[J].中华糖尿病杂志,2005,13(5):375
- [3]顾明君,刘颖,刘春宏,等.格列齐特缓释片治疗 2 型糖尿病的疗效及安全性[J].药学服务与研究,2006,6(2):38
- [4]李红兵,谢荣荣,潘素芳,等.格列齐特缓释片与普通片的降糖作用及对血浆胰岛素水平的影响[J].中华医学指南,2005,3(7):192
- [5]吴德云,陈明卫.格列齐特缓释片对胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能的影响[J].实用糖尿病杂志,2005,1(2):37
- [6]余丹菁,姚君厘,艾雪怡,等.格列齐特控释片与普通片治疗 2 型糖尿病的临床疗效和生存质量比较[J].中华全科医师杂志,2006,7(7):404
- [7]洪旭,冯薇.国产格列齐特缓释片的有效性与其安全性[J].药物评价,2006,49(4):66

(收稿日期:2007-04-05)