

文章编号: 1672-3384(2004)-04-0040-07

格列吡嗪

格列吡嗪是磺脲类口服降血糖药, 它的化学名是 1-环己基-3-[[p - [2 - (5 - 甲基吡嗪酰胺) 乙基] 苯基] 磺酰] 尿素。分子式是 $C_{21}H_{27}N_5O_4S$; 分子量是 445.55。格列吡嗪是无味的白色粉末, 其 pK_a 值为 5.9。在水中和醇中不溶, 但是溶于 0.1N 氢氧化钠; 在二甲基甲酰胺中可自由溶解。格列吡嗪的片剂有 5mg 和 10mg 两种规格。格列吡嗪的缓释片剂是胃肠道治疗系统 (GITS) 缓释制剂, 一天口服给药一次, 剂量分别为 5mg 和 10mg。

1 成分

格列吡嗪控释片剂在外观上与传统片剂是相似的, 然而, 它是由具有渗透活性的药物核心及包裹其外的半透膜组成。核心成分分为两层: 一是格列吡嗪活性药物层; 另一层是无药理活性 (但具有渗透活性) 的挤压层。药片的包裹膜对水具有渗透性, 但对药物或渗透赋形剂不具渗透性。当来自胃肠道的水分进入片剂后, 挤压层吸水膨胀, 压力增加, 推动药物层, 使格列吡嗪通过药物层一侧的激光微孔释放入胃肠道, 其释放速率恒定, 不受 pH 或胃肠运动的影响。格列吡嗪控释片剂的功能依赖于双层核心成分与胃肠道液体之间的渗透梯度。只要渗透压梯度保持恒定, 药物释放基本上是恒定的, 然后逐渐降低至零。该片剂无药理活性的成分在胃肠道转运期间保持完整, 并以不溶性外壳的渣滓形式排出体外。

2 临床药理学

2.1 作用机制

格列吡嗪在动物体内的主要作用模式为促进胰岛素从胰岛 β -细胞的分泌, 因此其作用依赖于胰岛 β -细胞的功能。胰腺外效应在口服磺脲类降血糖药的作用机制中也起到了一定的作用。其中升高胰岛素敏感性和减少肝葡萄糖生成是较为重要的。但是, 格列吡嗪长期给药降低血糖水平的机制尚没

有明确阐述。在人体内, 膳食后格列吡嗪可刺激胰岛素的分泌。糖尿病患者服用格列吡嗪控释制剂后, 对膳食的胰岛素趋化反应增加。在治疗 6 个月后, 餐后胰岛素和 C-肽反应仍持续增强。糖尿病患者口服格列吡嗪 30min 内即发生对膳食的胰岛素趋化反应, 但是胰岛素在膳食后的水平升高持续时间并不长久。在两项包括 347 例患者的随机、双盲、安慰剂对照的试验中, 格列吡嗪控释片同安慰剂组相比, 空腹胰岛素水平无显著增加, 长期服用格列吡嗪控释片, 亦不增加空腹胰岛素。

格列吡嗪单剂量给药后对某些患者的血糖控制可达到 24h, 但是血浆水平已降得很低。

有些患者开始服用磺脲类药物 (包括格列吡嗪) 没有疗效, 或者逐渐丧失了对此类药物的敏感性。所以, 在某些对其他磺脲类药物不敏感或丧失敏感性的患者体内格列吡嗪可能是有效的。

2.2 对血糖的作用

在 4 组治疗性的临床试验中 (每一组均是长期开放型试验, 4 组共纳入 598 名患者) 进行了格列吡嗪控释片对于 2 型糖尿病疗效的评价, 剂量范围为 5~60mg, 每日给药一次。5、10 和 20mg 剂量每天给药一次, 与安慰剂相比, 可显著降低中度至重度 2 型糖尿病患者的空腹血糖、糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) 的水平以及餐后血糖水平。对 5、20mg 剂量组病人的统计分析发现, 格列吡嗪控释片的剂量和降低 HbA_{1c} 水平之间的联系并未确定。但是, 20mg 剂量组病人与 5mg 剂量组病人相比, 空腹血糖水平有显著的降低。

格列吡嗪控释片对年轻患者和老年患者的 HbA_{1c} 和空腹血糖的降低效果相似, 其疗效不受性别、种族或体重 (用身体重量指数衡量) 的影响。在一项长期试验中, 格列吡嗪控释片的疗效在 81% 的患者体内可维持 12 个月以上。

在一项 132 名患者参与的双向交叉试验中，随机分为格列吡嗪控释片组和格列吡嗪速释片组进行 8 周的给药试验，然后互相交换再进行 8 周的试验。格列吡嗪控释片与速释制剂相比，可显著降低空腹血糖水平，而 HbA1c 水平相似。

2.3 其他效应 在 2 型糖尿病患者中进行的试验表明，格列吡嗪在有效控制血糖水平的同时对于血浆脂蛋白没有损害作用。

在健康志愿者中进行的安慰剂组交叉试验中，格列吡嗪没有抗利尿的作用，而且能轻微增高自由水的清除。

3 药物动力学和代谢

格列吡嗪速释制剂在人体胃肠道的吸收是均匀、快速、完全的。单剂量口服 1 ~ 3h 后达到峰血浆浓度。在健康志愿者体内，无论是静脉注射或口服给药，其清除半衰期为 2 ~ 4h。在两种给药途径中，代谢和排泄模式是类似的，说明首过作用不是很重要。格列吡嗪速释制剂经多次口服给药后在血浆内并不蓄积。在健康志愿者体内，格列吡嗪口服剂量的整体吸收和消除并不受食物的影响，但是吸收大约延迟 40min。所以糖尿病患者应在饭前 30min 服药，此时格列吡嗪会更为有效。2 型糖尿病患者口服单剂量格列吡嗪其绝对生物利用度可达 100%。

服用格列吡嗪控释片后 2 ~ 3h 血浆药物浓度逐渐增加，服药后 6 ~ 12h 内达到最大浓度。每日一次服用格列吡嗪控释片，达到稳态后，可在给药后 24h 内维持有效的血浆浓度，比每日 2 次给予速释格列吡嗪所观察到的峰 - 谷波动小。与速释格列吡嗪相比（10mg 每日 2 次），21 例男性 2 型糖尿病患者服用 20mg 格列吡嗪控释片后，格列吡嗪的平均相对生物利用度在稳态时为 90%。服用格列吡嗪控释片 5d 后，可获得稳态的血药浓度。老年（≥65 岁）患者需要比年轻患者延长大约 1 ~ 2d 的时间才达到稳态。2 型糖尿病患者长期服用格列吡嗪控释片，未观察到药物蓄积现象。与食物同服格列吡嗪控释片对药物吸收延迟 2 ~ 3h 无影响。在一项单剂量、食物影响试验中，服用格列吡嗪控释片后立刻进餐，

其平均最大血药浓度（ C_{max} ）增加了 40%，是十分显著的，但对曲线下面积（AUC）无显著影响，餐后和空腹状态的血糖水平无变化。在明显减少胃肠道滞留时间的情况下（如短肠综合征），可能会影响药物的药代动力学特性而导致血浆药物浓度的降低。在一项 26 例男性 2 型糖尿病患者的多剂量研究中，格列吡嗪的药代动力学在格列吡嗪控释片 5 ~ 60mg 剂量范围内成线性关系，因为血浆药物浓度与剂量成比例增加。对 24 例健康受试者进行的单剂量研究中，4 片 5mg、2 片 10mg、1 片 20mg 的格列吡嗪控释片生物等效。

格列吡嗪的代谢是广泛的，主要通过肝脏代谢。

格列吡嗪主要通过肝脏生物转化而消除：少于 10% 的剂量以未变化的药物形式经尿和粪便排泄；大约 90% 的剂量以生物转化产物形式经尿（80%）和粪便（10%）排泄。格列吡嗪的主要代谢产物为芳香族的氢氧化物，其没有降血糖的活性。一小部分代谢产物（< 给药剂量的 2%）是乙酰氨基 - 乙基苯的衍生物，据报道其具有母体化合物 1/10 ~ 1/3 的降血糖活性。单剂量静脉注射后，2 型糖尿病患者体内的格列吡嗪平均全身清除率为 3L/h。健康志愿者经口服或静脉注射给药 1h 后，其血浆蛋白结合率为 98% ~ 99%。格列吡嗪的表观分布容积为 10L（包括细胞外室）。2 型糖尿病患者经单剂量或多剂量给药后，格列吡嗪的平均清除半衰期为 2 ~ 5h。单剂量给药后年轻糖尿病患者和年老患者体内格列吡嗪的药代动力学并无明显差别。关于肾损伤对格列吡嗪的影响仅有有限的报道，没有关于肝疾病影响的报道。但是由于格列吡嗪具有较高的蛋白结合率而且肝转化是消除的最主要途径，所以格列吡嗪的药代学或药动学有可能会因为肝或肾的损伤而受到影响。

经放射自显影在雄性或雌性小鼠的大脑或脊柱中没有检查到格列吡嗪或其代谢产物，在怀孕雌性小鼠的粪便中也没有检测到。但是在另外一项研究中，大鼠服用标记的药物后在粪便中检测出微量的放射性。

4 适应证

在饮食治疗效果不满足的情况下，格列吡嗪控释片可作为治疗 2 型糖尿病的辅助措施，在饮食治疗的基础上，控制高血糖及其有关的并发症。当单独的饮食治疗无法纠正高血糖时，可服用格列吡嗪控释片，但即使病人已开始服用药物，饮食控制仍十分重要。在安慰剂组和格列吡嗪控释片组病人中进行的 12 周试验中发现，HbA_{1c} 的最高平均净降低量为 1.7% 绝对单位。

对于 2 型糖尿病患者的初始治疗以饮食控制为主。肥胖糖尿病人热量摄入的控制和体重的减少是十分必要的。适当的饮食控制在控制血糖水平和预防高血糖症状方面是有效的，日常体育锻炼也是十分重要的。应明确有可能导致心血管疾病的因素，必要时应采取正确的措施。

如果此项方案不能有效缓解症状或降低血糖水平，则应该考虑口服磺脲类药物。如果需要进一步缓解症状或降低血糖水平，则应考虑胰岛素的使用。医生和患者应明确格列吡嗪的使用仅仅是与饮食控制共同使用的一种治疗方式，而不能代替饮食控制或者贪图方便而放弃饮食控制。但需要说明的是，仅仅依靠饮食控制而导致的血糖水平降低可能是暂时的，需要格列吡嗪短期的辅助治疗。

在维持治疗方案中，如果不能获得满意的、较低的血糖水平则应停止格列吡嗪的使用。应通过常规的临床和实验室标准进行评价。HbA_{1c} 水平就是一个有用的指标。

当格列吡嗪用于无症状的 2 型糖尿病患者时，应注意目前并不能证明格列吡嗪在控制血糖水平有效的同时能有效预防糖尿病患者的血管和神经系统并发症。

5 禁忌证

5.1 格列吡嗪在以下病人中禁用：

已知对此药过敏者；昏迷或没有昏迷的糖尿病酮症酸中毒者，此种状况应用胰岛素治疗。

5.2 可能会升高心血管疾病死亡率的警告

有报道说，与单独控制饮食和饮食控制加胰岛

素治疗方案相比，口服降糖药与升高心血管疾病的死亡率是密切相关的。此项警告是基于大学糖尿病研究机构（UGDP）一项长期的临床试验，此项试验的目的是评价降糖药在预防或延迟 2 型糖尿病患者心血管综合征发病的有效率。此项研究包括 823 名患者，随机分为 4 组〔Diabetes，1970，19（suppl 2）：S747～S830〕。

UGDP 报道说，接受饮食控制和固定剂量甲苯磺丁脲（1.5g/d）治疗 5～8 年的患者比仅接受饮食控制治疗的患者其心血管致死率要高 1.5 倍。没有观察到整体死亡率的明显升高，但是由于甲苯磺丁脲升高了心血管疾病的死亡率所以停止了使用，也就限制了对于整体死亡率是否升高的研究。尽管有关这些研究结果的解释是矛盾的，但是 UGDP 的研究结果还是为此项警告提供了足够的证据。应告知患者使用格列吡嗪控释片的好处和潜在的危險，以及可能的替代疗法。

尽管此项试验中仅包括了磺脲类药物中的一种（甲苯磺丁脲），但是从安全的角度出发，我们应考虑到此类中的其他口服降糖药也具有潜在的危險，因为它们作用机制和化学结构是相似的。同使用其他任何非可变形物质一样，对先前存在严重胃肠道狭窄（病理的或医源性的）患者使用格列吡嗪控释片时应谨慎。但服用其他非可变形持续释放的药物的胃肠道狭窄患者，很少报道有相关的梗阻症状。

5.3 警惕

5.3.1 肾脏和肝脏疾病 肾或肝功能损害的患者服用格列吡嗪，其药物动力学和（或）药效动力学特性可能会受影响。假如这些患者出现低血糖，可能会持续较长时间，应采取适当的措施。

5.3.2 胃肠疾病 显著降低格列吡嗪控释片的胃肠滞留时间可能影响其药物动力学特性及其临床效果。

5.3.3 低血糖 所有磺脲类药物，包括格列吡嗪控释片，都可能产生严重低血糖。严格掌握适应证，适当选择剂量并加以指导，对避免低血糖发生是非常重要的。肾或肝功能不全可能影响格列吡嗪的分

布清除，后者也可能降低糖原异生能力，两者都能增加低血糖反应的危险性。老年人、虚弱或营养不良的患者，以及肾上腺或垂体功能不全的患者对降糖药所致的低血糖反应特别敏感。在老年人及服用β受体阻滞剂的患者中很难判断低血糖。剧烈或长时间运动后、热量摄取不足、饮酒或使用不止一种降糖药，都可能发生低血糖。

5.3.4 血糖失控 病情稳定的糖尿病患者遇到发热、创伤、感染或进行外科手术等情况，可发生血糖失控。此时，有必要停用格列吡嗪，改用胰岛素。

同任何口服降糖药一样，格列吡嗪在应用一段时间后，在一些患者中会出现降低血糖作用减弱，可能因为糖尿病病情的发展或对药物的反应减弱，这种现象称为继发失效，同原发失效不同，后者则是指初次给药时，药物对某个患者是无效的。在确定患者为继发失效前，应先将药物调整到足够的剂量，并严格控制饮食。

5.4 实验室检查

定期监测血糖和尿糖。检测 HbA1c。

5.5 患者须知

应完整吞服格列吡嗪控释片，不应咀嚼、掰开或压碎片剂。患者不必担心在粪便中偶尔出现的片剂样东西，格列吡嗪控释片包裹于不可吸收的外壳内，这种设计的目的是为了缓慢释放药物，以便人体吸收，完成这一过程后，空片将从体内排出。

应告知患者坚持饮食疗法的重要性、常规锻炼的重要性以及常规血糖和（或）尿糖检测的重要性。应对患者及其家庭负责成员解释低血糖的危险性、它的症状和治疗以及发展倾向。还应解释原发和继发失效的可能性和原因。

5.6 药物相互作用

某些药物可能加强磺脲类的降血糖作用。如非甾体抗炎药以及其他具有高蛋白结合力的药物、水杨酸盐、磺胺、氯霉素、丙磺酸、香豆素、单胺氧化酶抑制剂及β受体阻滞剂。已服用格列吡嗪的病人再服用上述药物应密切观察其低血糖症状。当服

用格列吡嗪的病人停用上述药物时，应密切观察失控情况。用人血清蛋白进行的体外结合研究显示，格列吡嗪结合完全不同于甲磺丁脲，不与水杨酸盐或双香豆素相互作用。然而，将上述研究结果引申至临床应用情况以及格列吡嗪与那些药物合用时仍须谨慎。

某些药物易导致高血糖并可能导致血糖失控。这些药物包括噻嗪类和其他利尿剂、皮质类固醇、苯噻嗪、甲状腺产物、雌激素、口服避孕药、苯妥英、烟酸、拟交感神经药、钙通道拮抗剂和异烟肼。当已服用格列吡嗪的病人再服用这些药物时，应密切观察其失控状况。当口服格列吡嗪的病人停用这些药物时，应密切观察是否有低血糖。

已有报道口服咪康唑和能导致严重低血糖的降糖药间具有潜在相互作用。这种相互作用是发生在静脉注射、皮肤用药还是阴道制剂尚不清楚。在对正常志愿者进行的以安慰剂为对照的交叉研究中，已经证实了氟康唑（Fluconazole）和格列吡嗪同时服用的效果。所有受试者单独接受格列吡嗪，然后用100mg 氟康唑治疗，每日一次，连续7d。曲线下面积结果发现服用氟康唑后，格列吡嗪AUC 平均增加百分率为56.9%（范围：35%~81%）。

6 妊娠及哺乳

6.1 妊娠

6.1.1 妊娠期分级：C 在大鼠生殖研究中，给予各种剂量，范围为5~50mg/kg，发现格列吡嗪有轻度胚胎毒性，这与在其他磺脲类药物如甲磺丁脲和妥拉磺脲中观察到的现象类似。这种作用发生在围产期，认为直接与格列吡嗪的药理（降糖）有关。在大鼠和兔研究中，未发现致畸作用。对于怀孕妇女无足够的严格对照研究。仅当潜在的益处超过对胚胎的潜在危险时，怀孕期间方可服用格列吡嗪。

由于最近的资料表明，怀孕期间异常的血糖浓度与较高的先天畸形发生率有关，故专家们推荐怀孕期间使用胰岛素，以尽可能维持血糖接近正常水平。

6.1.2 非致畸作用 据报道，如果母亲分娩时服

用磺脲类药物，其新生儿会发生长时间的严重低血糖（4~10d）。多数报道来自于使用长半衰期的降糖药。如果怀孕期间服用格列吡嗪，应至少在预产期前一个月停药。

6.2 哺乳母亲

尽管不知道格列吡嗪是否能够通过人乳汁排泄，但已知某些磺脲类药物可经乳汁排泄。由于可能引起哺乳婴儿的低血糖，故应考虑药物对母亲的重要性来决定是停止哺乳还是停服降糖药。如果停药，且单独饮食疗法不足以控制血糖时，应考虑胰岛素治疗。

6.3 儿童用法

尚未确定如何在儿童体内有效、安全地使用。

6.4 老年人的使用

在接受格列吡嗪控释片临床治疗的所有病人中，33%的病人年龄≥65岁。这些病人与年轻患者相比，在有效性和安全性方面没有总体性的差异，但不排除个别患者具有较高的敏感性。在老年患者中大概需要1~2d或更长时间才能达到稳态（见临床药理及剂量和用法部分）。

6.5 不良反应

在美国进行的对照试验中，严重不良反应的发生率很低，因果关系尚未确立。

在不良反应评价试验中有580名患者，年龄31~87岁，格列吡嗪控释片的剂量为5~60mg。所有列表中的不良反应与药物治疗方案之间没有明确的因果关系。

6.6 低血糖

参见“警告”及“药物过量”部分。

在服用格列吡嗪控释片的患者中只有3.4%出现低血糖（血糖水平<60mg/dL）或与低血糖有关的症状。在一项格列吡嗪控释片与速释格列吡嗪的对照试验中，两种药物引起的低血糖发生率均小于1%。

在一项双盲、安慰剂组对照试验中，服用格列吡嗪控释片后发生率≥3%的不良反应见表1。

表1 格列吡嗪控释片的不良反应发生率

不良反应	格列吡嗪控释片（%） （n=278）	安慰剂组（%） （n=69）
衰弱	10.1	13.0
头痛	8.6	8.7
眩晕	6.8	5.8
紧张	3.6	2.9
战栗	3.6	0.0
腹泻	5.4	0.0
肠胃气胀	3.2	1.4

格列吡嗪控释片的不良反应有全身疼痛，失眠、感觉异常、焦虑、情绪低落和感觉迟钝，恶心、消化不良、便秘和呕吐，低血糖症，关节痛、腿部抽筋和肌痛，昏厥，出汗和瘙痒，鼻炎，视物模糊，多尿。发生率小于1%的不良反应有寒战，肌张力亢进，眩晕，嗜睡，步态异常，性欲减退，食欲减退，大便中有血丝，饥渴，水肿，心律不齐，偏头痛，面部潮红和高度紧张，皮疹和风疹，咽炎和呼吸困难，眼痛，结膜炎和视网膜出血，排尿困难。

尽管在服用格列吡嗪控释片的病人中出现了这些不良反应，但是其与给药之间的因果关系尚未确立。

以下为格列吡嗪速释制剂与其他磺脲类药物同时服用时可能出现的不良反应。

胃肠道 胃肠功能紊乱是最为常见的反应。如恶心和腹泻，1/70；便秘和胃痛，1/100。以上反应为剂量依赖型，减少剂量或停止用药可消失。磺脲类药物偶尔会导致胆汁性黄疸，如果出现这种情况，应停止服用格列吡嗪。

皮肤 过敏性的皮肤反应包括红斑、麻疹或斑丘疹发作，风疹，瘙痒和湿疹等，其发生率为1/70。这些反应是暂时的，随着格列吡嗪的继续用药可能消失。如果皮肤反应继续存在，应停药。有用磺脲类药物后出现原发卟啉症和光敏性反应的报道。

血液学反应 有用磺脲类药物后出现血细胞减少、粒性白细胞缺乏症、血小板减少、溶血性贫血、再生障碍性贫血以及各类血细胞减少的报道。

肝功能障碍 已报道服用磺脲类药物导致肝卟啉症及戒酒硫样反应。小鼠注射乙醇后，提前服用格列吡嗪并没有导致乙醛的蓄积。迄今为止的临床研究证明，格列吡嗪导致戒酒硫样乙醇反应发生的几率是极低的。

内分泌系统 有格列吡嗪和其他磺脲类药物导致低钠血症和不适宜的抗利尿荷尔蒙分泌的报道。

其他 格列吡嗪速释制剂导致眩晕、嗜睡和头痛的发生率为 1/50。通常是暂时性的，一般不需停药。

实验室检查 实验室检查服用格列吡嗪后出现的异常与使用其他磺脲类药物后出现的异常是相似的。偶尔会出现血清谷 - 草转氨酶、乳酸脱氢酶、碱性磷酸酶、血清尿素氮和肌酐轻至中度的上升。有 1 例关于黄疸的报道。尚不清楚这些异常现象与格列吡嗪的关系。

7 药物过量

有关人过量服用格列吡嗪的文献资料很少。没有故意服用过量格列吡嗪自杀的报道。在非临床研究中，格列吡嗪对所有试验中的急性口服毒性极低（ LD_{50} 大于 $4g/kg$ ）。磺脲类，包括格列吡嗪的过量服用可导致低血糖。应迅速口服葡萄糖、调节药物剂量和通过饮食结构来治疗没有丧失意识和神经感觉的轻度低血糖患者。应不断密切监测患者直至医生确认病人已脱离危险。严重的低血糖反应如昏迷、中风或其他神经损害症状不常发生，一旦出现，需立刻住院急救。对确诊或怀疑为低血糖性昏迷的病人，应迅速静脉注射高糖溶液（50%），然后按一定的速度，持续滴注稀释的糖溶液（10%），维持血糖水平 $\geq 100mg/dL$ 。应密切监测病人至少 24 ~ 48h，因为明显的临床症状恢复后可能再发生低血糖。患有肝脏疾患的病人，其格列吡嗪血浆清除时间可能延长。由于格列吡嗪能结合大量蛋白，所以透析可能无效。

8 剂量和用法

格列吡嗪速释或控释制剂及其他降血糖药用于糖尿病的治疗并无固定的剂量方案。除了日常血糖

的监测之外，也应对 HbA1c 和血糖水平进行监测，以确定具体病人的最小有效剂量；确定原发失效，即在最高推荐剂量下仍不足以降低血糖水平；确定继发失效，即初始治疗有效的情况下，一段时间后，不足以有效降低血糖水平。家庭内血糖水平的监测可以为患者和医生提供有用的信息。采取饮食控制的病人出现暂时性的血糖失控时，短时期服用格列吡嗪速释制剂或控释制剂是有效的。

总之，在吃饭前 30min 服用格列吡嗪速释制剂以用于最大限度降低饭后血糖水平。格列吡嗪控释片应与早饭一同服用。

8.1 格列吡嗪速释制剂的推荐剂量

推荐初始剂量为 5mg，早饭前服用。年老患者或肝功能障碍的病人可从 2.5mg 剂量开始。剂量调整应根据血糖水平以 2.5 ~ 5mg 的剂量递增。每次调整至少应间隔数天。如果单剂量的疗效不是很满意，将剂量分开可能会有效。最大推荐日服用剂量为 15mg。大于 15mg 的剂量应分割并且应在含有足够热量的饮食之前服用。推荐最大日服用剂量为 40mg。

8.2 维持剂量

对某些病人每天给药一次的治疗方案是有效的，而剂量分割对于另外一些病人的治疗效果更好。日服用剂量大于 15mg 通常应分开给药。对于长期治疗的患者若日服用剂量大于 30mg，则每天给药 2 次是比较安全的。对于年老、虚弱、营养不良以及肝肾功能损害的患者，初始和维持剂量均应采取保守原则，以尽量避免低血糖反应（参见“警告”部分）。

8.3 格列吡嗪控释片的推荐剂量

格列吡嗪控释片的推荐起始剂量为 5mg/d，与早饭一同服用。对老年患者的推荐剂量也为 5mg/d。应根据血糖控制的实验室结果进行剂量调整。在格列吡嗪控释片初始给药或剂量调整后空腹血糖水平达到稳态时，单独的空腹血糖水平并不能准确地反映治疗的效果。在大多数情况下，间隔 3 个月测得的 HbA1c 的水平为推荐的反映治疗效果的方法。格列吡嗪控释片以初始剂量 5mg 开始给药时和 3 个月

后，均要测定 HbA1c 水平。如果结果显示在这 3 个月内血糖控制的效果不理想时，应将剂量调整为 10mg。此后剂量的调整应依据每隔 3 个月对 HbA1c 水平的测定结果。如果服用较高剂量 3 个月没有明显的改善，则应维持前一剂量。用空腹血糖水平进行格列吡嗪控释片的剂量调整，应根据前次剂量调整 1 周后测得的两个或两个以上近似的、连续的结果而决定。

大多数病人的剂量为每天一次，一次剂量为 5 ~ 10mg。有些病人可能需要最大推荐剂量，每天 20mg。尽管个别病人的血糖控制随 > 10mg 的剂量而增加，但是目前为止的临床研究结果并没有证明剂量大于 10mg 时的 HbA1c 平均水平比 10mg 剂量时降低更多。

根据随机交叉试验的结果，接受格列吡嗪速释剂治疗的病人在每日一次、总体日给药剂量接近的情况下，可安全过渡到改用格列吡嗪控释片，格列吡嗪控释片初始剂量为 5mg，每天一次。应根据临床诊断结果决定是否过渡到相近剂量或缓慢过渡。

对于年老、虚弱、营养不良或热量摄取不规律以及肝肾功能损害的患者，初始和维持剂量均应采取保守原则，以尽量避免低血糖反应（参见“警告”部分）。

8.3.1 使用胰岛素的患者 同其他磺脲类降糖药

一样，许多稳定使用胰岛素的 2 型糖尿病患者可以安全改用格列吡嗪控释片治疗。对于从胰岛素转用格列吡嗪控释片治疗的患者应考虑下列原则：

对于那些每天使用胰岛素剂量 ≤ 20IU 的患者，可以停用胰岛素，用通常剂量的格列吡嗪控释片开始治疗，每次剂量调整应间隔数天。

对于那些每天使用胰岛素剂量 > 20IU 的患者，胰岛素剂量应减少 50%，按通常剂量的格列吡嗪控释片进行治疗。随后降低胰岛素剂量应依据每个患者的反应，每次调整剂量应间隔数天。在停用胰岛素期间，应至少每日 3 次检查患者尿糖及酮体。如果发现异常，应立即与医生联系。对于某些病例，特别是每天胰岛素剂量超过 40IU 的患者，建议考虑在过渡用药期间住院。

8.3.2 使用其他口服降糖药的患者 格列吡嗪速释片或控释片与其他磺脲类药物之间的过渡是没有必要的。当从较长半衰期的磺脲类药物（如氯磺丙脲）过渡到格列吡嗪时，由于药物疗效可能会相互覆盖，所以应观察患者的低血糖情况 1 ~ 2 周。

9 贮藏

片剂应防潮，在室温 15 ~ 30℃ 条件下保存。
(军事医学科学院毒物药物研究所
杜丽娜译自 PDR 1998)

做好医生 用好听诊器

听诊器是伴随医师职业生涯的专业工具，但目前医院配备的听诊器却是上一世纪 40 年代的产品，许多精益求精的临床医师反映很难购买到高品质的听诊器。有鉴于此，东方新路盟汇总国内外优秀品牌如欧石（OSMed）、铃谦（Kenz）、李特门（Littmann），品种包括标准、儿科、多用途、专业、心血管及电子听诊器等，为临床医师购买优质听诊器提供了个性化的选择。

为方便医师选购，东方新路盟已开通了“好听诊器”网：

www.chinamedmall.com，大夫还可发短信至 13311373431 免费索取详细资料，短信写明：听诊器资料 + 回邮地址、邮编、单位、姓名即可。联系电话：（010）83131961，83131962，传真：（010）83131963。欢迎来电来函订购。

地址：北京东方新路盟科技开发有限公司（北京市广内大街 319 号广信嘉园 B 座 16C 室 邮编 100053）。