

微粒化非诺贝特与非诺贝特治疗 II 型糖尿病合并高脂血症的比较

卢 奕, 艾淑智(深圳市心血管医院, 深圳 518001)

摘要: 目的: 观察微粒化非诺贝特(micronised fenofibrate, MF)与非诺贝特(fenofibrate, F)治疗 II 型糖尿病(non-insulin dependent diabetes mellitus, NIDDM)合并高脂血症的疗效。方法: 40 例(男性 25 例, 女性 15 例, 年龄 54a(6a)NIDDM 病人用 MF 胶囊治疗, 0.2g, po, qd×8wk, 另 35 例(男性 23 例, 女性 12 例, 年龄 53a(7a)NIDDM 病人用 F 胶囊, 0.1g, po, tid×8wk。结果: MF 组降低 TC, TG, LDL-C 分别为 9.4%, 50.0%, 17.3%, 升高 HDL-C 20.4%; F 组降低 TC, TG, LDL-C 分别为 18.1%, 41.0%, 13.5%, 升高 HDL-C 14.9%。结论: MF 治疗 NIDDM 合并高脂血症病人比 F 更有效。

关键词: 非诺贝特; 微粒化非诺贝特; II 型糖尿病; 高脂血症

中图分类号: R972⁺.6 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2001)-03-0136-02

非诺贝特属于第 3 代苯氧芳酸类降血脂药, 25 年的临床应用已对其疗效作出了足够的肯定, 其新剂型(微粒化非诺贝特对 NIDDM 合并高脂血症的治疗国内报道尚少。我们对 75 例 NIDDM 合并高脂血症病人进行了微粒化非诺贝特和非诺贝特的疗效比较, 现报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象

选自我院 1998 年 3 月至 1999 年 4 月门诊和住院的 NIDDM 病人 75 例, 均符合 1996 年美国糖尿病协会(ADA)专家委员会关于糖尿病诊断和分型的标准^[1], 所有病人经过至少 3mo 的饮食控制或口服降糖药物治疗, 停用其它降脂药至少 1mo, 在连续 2mo 的随诊中, 血糖基本稳定, 并参照 1993 年 7 月卫生部药政局制定的《新药临床研究指导原则》中有关“调脂药物临床试验指导原则”的标准进行。入选病例符合下列条件: 血脂总胆固醇(TC) $\geq 6.5\text{mmol/L}$ 或甘油三酯(TG) $\geq 1.58\text{mmol/L}$ 或高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) 男性 $\leq 1.04\text{mmol/L}$, 女性 $\leq 1.17\text{mmol/L}$, 空腹血糖(BG) $< 8.3(7.2 \pm 2.0)\text{mmol/L}$ 。病例随机分为 2 组, A 组: 微粒化非诺贝特组(MF) 40 例, 男性 25 例, 女性 15 例, 年龄 54a $\pm 6a(40 \sim 72a)$; B 组: 非诺贝特组(F 组) 35 例, 男性 23 例, 女性 12 例, 年龄 53a $\pm 7a(38 \sim 73a)$ 。治疗期间服用的降糖药物有格列齐特、格列本脲和二甲双胍。有肝、肾功能不全及心衰病史者除外。

1.2 给药方法

A 组: 每晚口服 MF 胶囊(Laboratories Fournier, France, 进口许可证号: 970304) 0.2g, 8wk;

B 组: 口服 F 胶囊(厂家同前) 0.1g, tid, 8wk。

1.3 观察指标

受试者治疗前均经详细询问病史, 体格检查, 做血常规、空腹血糖(BG, 葡萄糖氧化酶法)、血脂质及脂蛋白(TC、TG、LDL-C、HDL-C, 酯酶法)、载脂蛋白(ApoA1、ApoB, 比浊法)的测定, 同时检测谷-丙转氨酶(sGPT)、尿素氮(BUN)、尿酸(UA)、纤维蛋白原(Fg)。在治疗 4、8wk 后重复上述指标。

1.4 调脂疗效评定标准

根据 1993 年卫生部药政局制定的《新药临床研究指导原则》中的疗效评定标准。

1.5 统计分析

数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组内治疗前后比较用方差分析, 组间疗效比较用 *t* 检验, 两组药物有效率的比较用 χ^2 检验。

2 结果

微粒化非诺贝特组与非诺贝特治疗 NIDDM 高脂血症 8wk 前后各指标的变化见表 1。2 组药物治疗 NIDDM 高脂血症 8wk 后的有效率比较见表 2。

2.1 对血脂质、脂蛋白和载脂蛋白的影响

治疗 8wk 后, MF 组 TC、TG、LDL-C 分别下降 19.4%、50.0%、17.3%, HDL-C 升高 20.4%; F 组则依次为 18.1%、41.0%、13.5% 和 14.9%。对 ApoA1 两组皆升高 6.1%, 对 ApoB MF 组和 F 组分别下降 21.8% 和 21.4%。

2.2 对空腹血糖、肝功能和纤维蛋白原的影响

2 组对 Fg 有所下降($P < 0.01$), 对 BG、UA 及 sGPT 影响不大, 其中 F 组 sGPT 略有升高。

2.3 体重、BP 和血尿常规变化

治疗前后, 2 组患者的体重、BP 和血尿常规均无变化。

MF 组有 1 例女性患者出现胃胀、食欲减退, 但未影响服药。其余未见不良反应。

2.4 不良反应

表 1 2 组药物治疗前后各指标的变化($\bar{x} \pm s$)

项目	组别	例数	治疗前	治疗后	差值	差值%
TC (mmol/L)	MF	40	7.2±1.5	5.8±1.3	-1.4±1.2 ^{bc}	-19.4
	F	35	7.3±1.4	6.0±1.1	-1.2±1.1 ^b	-18.1
TG (mmol/L)	MF	40	3.8±1.6	1.9±1.0	-1.9±0.5 ^{bd}	-50.0
	F	35	3.9±1.6	2.3±1.1	-1.6±0.3 ^b	-41.0
LDL-C (mmol/L)	MF	40	5.2±1.2	4.3±1.2	-0.9±0.3 ^{bd}	-17.3
	F	35	5.2±1.5	4.5±1.3	-0.7±0.3 ^b	-13.5
HDL-C (mmol/L)	MF	40	0.98±0.21	1.18±0.25	+0.2±0.16 ^{bd}	+20.4
	F	35	1.01±0.22	1.16±0.26	+0.15±0.13 ^b	+14.9
ApoA1 (g/L)	MF	40	0.98±0.18	1.04±0.21	+0.06±0.10 ^b	+6.1
	F	35	0.98±0.17	1.04±0.23	+0.06±0.11 ^b	+6.1
ApoB (g/L)	MF	40	1.42±0.21	1.11±0.19	-0.31±0.18 ^b	-21.8
	F	35	1.40±0.20	1.10±0.19	-0.30±0.17 ^b	-21.4
FG (g/L)	MF	40	3.3±0.7	2.9±0.5	-0.4±0.4 ^b	-12.1
	F	35	3.2±0.8	2.9±0.6	-0.3±0.4 ^b	-9.4
BG (mmol/L)	MF	40	7.2±2.1	6.8±1.4	-0.4±0.4 ^a	-5.6
	F	35	7.1±2.0	6.8±1.2	-0.3±0.4 ^a	-4.2
UA (μmol/L)	MF	40	315.0±89.5	282.5±70.2	-32.5±21.2 ^a	-10.3
	F	35	304.2±109.0	284.8±75.4	-19.2±19.6 ^a	-6.3
sGPT (IU/L)	MF	40	34.1±20.5	32.2±16.8	-1.9±2.5 ^a	-5.6
	F	35	33.2±15.6	36.0±13.9	+2.8±3.1 ^a	+8.4

MF: 微粒化非诺贝特; F: 非诺贝特(下同); 组内治疗前后^a $P > 0.05$, ^b $P < 0.01$, 2 组间比较^c $P > 0.05$, ^d $P < 0.01$ 。

表 2 2 组药物治疗 NIDDM 高脂血症的有效率比较(例)

项目	组别	例数	显效	有效	无效	恶化	总有效率(%)
TC	MF	40	14	17	9	0	77.5
	F	35	11	13	11	0	68.6
TG	MF	40	28	8	4	0	90.0
	F	35	9	19	7	0	80.0
HDL-C	MF	40	27	10	3	0	92.5
	F	35	18	13	4	0	88.6

3 讨论

非诺贝特从 1975 问市以后得到广泛应用, 疗效确切^[2,3], 它是通过对细胞内 TC 合成的限速酶(HMG-CoA 还原酶)起竞争性抑制作用, 加速极低密度脂蛋白(VLDL)中 TG 的分解, 减少肝内 TC 的合成, 使 TC 进入 HDL。但是, 其药动学性质上因溶解度较低而影响了它的生物利用度。微粒化非诺贝特体积缩小均匀, 使药物与胃肠接触面增大, 吸收大大改善, 同时也降低了每日剂量和用药次数, 服用更为方便。在调脂方面, MF 比 F 在降低 TG、LDL-C 和升高 HDL-C 上作用更明显($P < 0.01$), 在治疗有效率上, MF 也比 F 高。在降脂的同时, MF 和 F 对 BG、UA 的作用不明显, 对降低 Fg 均有一定的作用($P < 0.01$), 其作用机制还不太清楚。Fg 参与动脉粥样硬化和血栓的形成, 是 NIDDM 血管病变的独立危险因子^[4], 提示 MF 和 F 均是防治 NIDDM 血管病变的有效药物。F 组对 sGPT 有一定的升高, 由于观察例数有限, 有待进一步证明。以上结

果与文献报道基本一致^[5]。用药期间两组均未见明显的不良反应。因此, 微粒化非诺贝特在调脂方面比非诺贝特更安全、有效。

参考文献:

[1] The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 1997, 20: 1183.

[2] Somamaniva D, Bonfiglioli D, Pogliaghi I, et al. Fenofibrate therapy of hypertriglyceridaemia. Differential effects on LDL-C level in type IV and in type II_b primary hyperlipoproteinaemia[J]. Eur J Clin Pharmacol, 1984, 26: 741.

[3] Packard CJ. Overview of fenofibrate[J]. Eur Heart J, 1998, 19 (Suppl A): A62.

[4] Kornitzer M, Dramaix M, Vandebroek MD, et al. Efficacy and tolerance of 200 mg micronised fenofibrate administered over a 6-month period in hyperlipidaemic patients: an open Belgian multicenter study[J]. Atherosclerosis, 1994, 110 (Suppl): S49.

[5] 陆怡, 程梅芬, 吴琳琳. 微粒化非诺贝特治疗 2 型糖尿病患者高脂血症[J]. 中国临床药学杂志, 1999, 8(3): 138.