**盐酸二甲双胍**

文章版本号：2

最后发布时间：2014-4-15 9:46:52

**【特别警示】**

1.本药的蓄积可引起罕见但严重的代谢性并发症“乳酸性酸中毒”。(CFDA药品说明书-盐酸二甲双胍缓释片)

2.肾功能不全(包括内源性肾病和肾脏灌流不足)者、同时有多种内外科疾病接受多种药物治疗者、需药物治疗的充血性心力衰竭者(尤其是有低灌流和低氧血症的不稳定或急性充血性心力衰竭者)发生乳酸性酸中毒的风险更大，此外该风险也与患者肾功能障碍程度和年龄有关。(CFDA药品说明书-盐酸二甲双胍缓释片)

**【药物名称】**

中文通用名称：盐酸二甲双胍

英文通用名称：Metformin Hydrochloride

其他名称：佰思平、倍顺、卜可、大克堂、德艾欣、迪化唐锭、都乐宁、格华止、恒漱堂、弘飞康、降力舒、津真型、君力达、君士达新、力乐尔、立克糖、麦克罗辛、麦特美、美哒灵、美迪康、名诺、普寿康、齐佶、清旷、仁欣、瑞久、瑞诺舒、瑞唐舒、三肖平、山姆士、圣邦杰、泰白、唐必呋、唐格、唐落、唐坦、维尔唐、欣舒施宁、欣唐屏、盐酸甲福明、亿恒、悦达宁、众氏得、Devian、Diabex、Diaformin、Diformin Hydrochloride、Dimethyl Biguanide、Glucophage、Glumetza、Glyguanid、Melbin、Metforal、Obin。

**【药理分类】**

代谢及内分泌系统用药>>抗糖尿病药>>双胍类

**【临床应用】**

**CFDA说明书适应症**

1.用于单纯饮食控制疗效不满意的2型糖尿病患者(对于肥胖和伴高胰岛素血症者，本药不但有降血糖作用，还有减轻体重及缓解高胰岛素血症的效果)。

2.用于某些对磺酰脲类疗效差的糖尿病患者，如与磺酰脲类、小肠糖苷酶抑制药或噻唑烷二酮类降糖药合用，亦可用于胰岛素治疗的患者，以减少胰岛素用量。

**其他临床应用参考**

1.用于多囊卵巢综合征(PCOS)。

2.用于预防2型糖尿病。

**【用法与用量】**

**成人**

◆常规剂量

·2型糖尿病

1.口服给药  (1)普通片剂：起始剂量为一次0.25g，一日2-3次，以后根据疗效逐渐增量，通常日剂量为1-1.5g，最大日剂量为2g；或起始剂量为0.5g，一日2次(或起始剂量为0.85g，一日1次)，可每周增加0.5g(或每2周增加0.85g)，逐渐增至一日2g，分次服用。推荐最大日剂量为2.55g(需进一步控制血糖的患者，即一次0.85g，一日3次)。(2)肠溶片：应根据血糖确定个体化剂量。从小剂量开始使用，逐渐增加剂量。通常起始剂量为0.25g，一日2次,约1周后，若病情控制不满意，可增至一日3次，再逐渐增至一日1.8g，分次服用，推荐最大日剂量为1.8g。(3)缓释片：通常起始剂量为一次0.5g，一日1次，随晚餐服用，可每周增加0.5g，最大剂量为一次2g，一日1次，随晚餐服用。若此最大剂量仍未满意控制血糖，可考虑改为一次1g，一日2次的试验性治疗。若还需更大的剂量，应选择本药的普通片剂使用其最大日剂量2.55g，分次服用。(4)普通胶囊：一次0.25g，一日2-3次，以后根据血糖和尿糖调整剂量，最大日剂量为2.0g。(5)肠溶胶囊：起始剂量为一次0.25g，一日2-3次，或一次0.5g，一日2次，以后根据血糖和尿糖调整剂量，最大日剂量为2.0g，分次服用。(6)缓释胶囊：通常起始剂量为一次0.5g，一日1次，随晚餐服用，以后根据血糖和尿糖调整剂量，最大日剂量为2g。若一次2g，一日1次仍不能达到满意的疗效，可改为一次1g，一日2次。

◆老年人剂量

老年患者用药应酌情减量，通常不可使用最大剂量。

**儿童**

◆常规剂量

·2型糖尿病

1.口服给药  (1)普通片剂、肠溶胶囊：10-16岁儿童，最大日剂量为2g。(2)肠溶片：儿童的起始剂量通常为0.25g，一日2次，根据血糖控制情况，可酌情增加剂量，最大日剂量可为1.8g，分次服用。

**【国外用法用量参考】**

**成人**

◆常规剂量

·2型糖尿病

1.口服给药  (1)速释片、口服液：起始剂量为一次0.5g，一日2次(或一次0.85g，一日1次)。维持剂量，每周增加0.5g(或每2周增加0.85g)，分次服用。可增至一日1-2.55g，分2-3次服用，最大日剂量为2.55g。(2)Glucophage XR：起始剂量为一次0.5g，一日1次。维持剂量为一次1-2g，一日1次，最大日剂量为2g。(3)Fortamet(缓释片)：起始剂量为一次0.5-1g，一日1次。维持剂量为一次1-2.5g，一日1次，最大日剂量为2.5g。(4)Glumetza(缓释片)：起始剂量为一次0.5g，一日1次。维持剂量为一次0.5-2g，一日1次，最大日剂量为2g。(5)若使用最大剂量4周后，患者对单用本药治疗的反应仍不理想，则可能需要与磺酰脲类降糖药合用，并调整每一种药的剂量直至血糖控制良好；若使用最大剂量的磺酰脲类降糖药和本药1-3个月后，仍无满意疗效，则应考虑胰岛素疗法。(6)如在胰岛素疗法中加入本药，当前胰岛素剂量应不变，本药的初始剂量推荐为一日0.5g，最大日剂量为2.5g。当空腹血糖低于120mg/dl时，胰岛素的用量应减少10%-25%。

◆老年人剂量

因老年患者的肾功能减退，其起始剂量和维持剂量应使用较低剂量，且剂量调整应谨慎。老年患者通常不可使用最大剂量。

**儿童**

◆常规剂量

·2型糖尿病

1.口服给药  (1)速释片、口服液：10岁及以上儿童，起始剂量为一次0.5g，一日2次。维持剂量，每周增加0.5g，最大日剂量为2g，分次服用。(2)Glucophage XR：17岁及以上儿童参见成人“用法与用量”项。(3)Fortamet(缓释片)：17岁及以上儿童参见成人“用法与用量”项。

**【给药说明】**

**给药方式说明**

1.为减少胃肠道反应，本药普通制剂和缓释制剂可于进餐时或餐后立即服用。

2.肠溶制剂胃肠道反应较轻，可于餐前服用。

3.本药肠溶片和缓释片应整片吞服，不可嚼碎或掰开服用。

**【禁忌症】**

1.对本药过敏者。

2.急性或慢性代谢性酸中毒[包括糖尿病性酮症酸中毒(伴或不伴昏迷)]患者。

3.肝、肾功能不全(如血清肌酸酐水平男性≥1.5mg/dl、女性≥1.4mg/dl或肌酐清除率异常)者。

4.心力衰竭、急性心肌梗死患者。

5.严重感染、外伤、重大外科手术及临床有低血压和缺氧者。

6.糖尿病合并严重的慢性并发症(如糖尿病肾病、糖尿病眼底病变)患者。

7.静脉肾盂造影或动脉造影前或接受过放射性治疗(包括胃肠外给予碘造影剂)的患者。

8.严重心、肺疾病患者。

9.维生素B12、叶酸和铁缺乏者。

10.痢疾、营养不良、脱水等全身情况较差者。

11.酗酒者。

12.肺功能不全者。

13.妊娠期妇女。

14.哺乳期妇女。

**【慎用】**

1.有乳酸性酸中毒史者。

2.老人。

**【特殊人群】**

**儿童**

1.不推荐10岁以下儿童使用本药。

2.儿童使用本药缓释制剂的安全性和有效性尚不明确。

**老人**

65岁以上老年患者用药应谨慎，并定期检查肾功能。70岁以上老年患者可出现乳酸性酸中毒，不推荐80岁以上患者使用本药，除非通过肌酐清除率检查表明其肾功能未减退。

**妊娠期妇女**

1.患糖尿病的妊娠期妇女，首选药物为胰岛素，国内资料指出妊娠期妇女禁用。

2.美国食品药品管理局(FDA)对本药的妊娠安全性分级为B级。

**哺乳期妇女**

本药可随乳汁排泄，哺乳期妇女禁用。

**特殊疾病状态**

1. 1型糖尿病患者：此类患者不可单独使用本药(可与胰岛素合用)。

2.使用本药后发生应激状况(发热、创伤、感染、手术等)的患者：此类患者可能出现暂时性血糖失控，应停用本药改用胰岛素治疗，待应激状态缓解后再恢复使用本药。

3.衰弱或营养不良、肾上腺和垂体功能减低、酒精中毒的患者：此类患者更易发生低血糖。

**【不良反应】**

1.心血管系统  少见心悸。

2.代谢/内分泌系统  少见低血糖、体重减轻。罕见乳酸性酸中毒，表现为呕吐、腹痛、过度换气、精神障碍。

3.肌肉骨骼系统  少见肌痛。

4.神经系统  常见头痛。少见头昏、头晕。

5.精神  偶可出现激动。

6.胃肠道  常见腹泻、恶心、呕吐、胃胀、消化不良、腹部不适。少见大便异常、便秘、腹痛、腹胀、味觉异常。偶有口中金属味。

7.血液  本药可减少维生素B12的吸收，但极少引起贫血。

8.皮肤  少见指甲异常、皮疹、出汗增加。还有发生扁平苔癣、皮肤过敏的报道。

9.其他  常见乏力。少见胸部不适、寒战、流感症状、潮热。还可出现疲倦。

**【药物相互作用】**

**药物-药物相互作用**

1.磺酰脲类药物、胰岛素：

结果：合用有协同降血糖作用，但也有资料表明，与格列本脲合用时，未见本药的药动学改变。

处理：对1型及2型糖尿病需用胰岛素治疗者，本药与胰岛素合用时，需减少胰岛素的用量(开始时减少20%-30%)，以防止发生低血糖。

2.西咪替丁：

结果：合用后本药的血浆和全血AUC增加，未见本药的消除半衰期改变，西咪替丁的药代动力学未见变化。

处理：合用时应减少本药剂量。

3.呋塞米：

结果：合用时本药的AUC增加，但肾清除率无变化；呋塞米的峰浓度和AUC均下降，终末半衰期缩短，肾清除率无改变。

4.硝苯吡啶：

结果：单剂本药与硝苯吡啶合用时，本药的峰浓度和AUC分别增加了20%、9%，且随尿排泄增加，达峰时间和半衰期未受影响。

5.强抗凝药(如华法林等)：

结果：本药可增强此类药物的抗凝作用。

6.加压素：

结果：合用可使加压素升压作用增强。

7.树脂：

结果：合用可减少本药在胃肠道的吸收。

8.噻嗪类药物或其他利尿药、糖皮质激素、吩噻嗪、甲状腺制剂、雌激素、口服避孕药、苯妥英、烟酸、拟交感神经药、钙离子通道阻滞药、异烟肼：

结果：合用可减弱本药效果。

机制：以上药物可使血糖升高。

处理：合用时应密切监测血糖，而在停用以上药物后，应密切监测低血糖的发生。

9.经肾小管排泌的阳离子药物(如氨氯吡咪、地高辛、吗啡、普鲁卡因胺、奎尼丁、奎宁、雷尼替丁、氨苯蝶啶、甲氧苄氨嘧啶和万古霉素)：

结果：合用可减弱本药效果。

机制：以上药物可能与本药在肾小管竞争转运。

处理：建议合用时密切监测，调整本药和(或)以上药物剂量。

10.维生素B12：

结果：本药可减少维生素B12在肠道的吸收，使血红蛋白减少，出现巨幼细胞贫血。

11.高血浆蛋白结合率的药物(如水杨酸盐、氨苯磺胺、氯霉素、丙磺舒等)：

结果：合用不易发生相互作用。

**药物-酒精/尼古丁相互作用**

乙醇：

结果：合用易致患者出现乳酸性酸中毒，与含醇饮料同服，可发生腹痛、酸血症及体温过低。

机制：可增强本药对乳酸代谢的影响。

处理：服用本药时应尽量避免饮酒。

**药物-食物相互作用**

食物：

结果：与食物同服可使本药的吸收增加约50%，但对其峰浓度和达峰时间无影响。高脂肪饮食和低脂肪饮食对本药缓释制剂的药动学参数的影响相似。

**【注意事项】**

**用药警示**

1.患者从其他口服降糖药转为使用本药时，通常无需转换期，但服用氯磺丙脲者，在改用本药的最初2周内应密切注意，避免低血糖的发生。

2.血管内注射碘化造影剂进行放射检查(如静脉泌尿系造影、静脉胆道造影、血管造影和静脉注射造影剂的CT检查)可导致肾功能的急性改变，接受本药治疗的患者可能发生乳酸性酸中毒，故计划做此类检查的患者，检查前至检查后48小时应暂时停用本药，直至肾功能恢复至正常水平后再使用本药。

3.先前使用本药控制良好的2型糖尿病患者出现实验室检查异常或临床疾病(特别是乏力或难于言表的不适)，应立即检查是否有酮症酸中毒或乳酸性酸中毒，如发生任何一种形式的酸中毒，都必须立即停用本药，并采取适当的措施。当空腹静脉血乳酸水平高于正常上限，但低于5mmol/L时，并不能说明可发生乳酸性酸中毒，亦可能为糖尿病控制不佳、肥胖、高强度体力活动或标本处理的技术问题。

4.正常情况下单独接受本药治疗的患者不会发生低血糖，但当进食过少、大运动后未补充足够的热量、与其他降糖药物联合使用(如磺脲类药物、胰岛素)或饮酒等情况下可出现低血糖。

5.使用一段时间口服降糖药后，其降糖作用将有所下降，此种现象可能是由于潜在疾病的进展或对药物的反应降低，被称为继发失效。应与开始治疗时由于药物不起作用引起的原发失效相鉴别。本药或磺酰脲类药物单独治疗及本药联合磺酰脲类药物治疗都可能发生继发失效，此时应考虑改变治疗方法，如使用胰岛素。

6.在本药治疗的初期常出现胃肠道症状，若患者坚持某一剂量后出现胃肠道症状，通常与药物本身无关，可能是由乳酸性酸中毒或其他严重的疾病造成。

7.避免与碱性溶液或饮料同用。

8.治疗过程中(特别是在开始调节剂量时)应密切观察，防止发生低血糖、昏迷或酸中毒。

**不良反应的处理方法**

1.若出现任何低氧血症、脱水和败血症症状，应立即停药。

2.若出现心血管功能衰竭(休克)、急性充血性心力衰竭、急性心肌梗死或其他以低氧血症为特征的情况，应立即停药(因以上情况可伴发乳酸性酸中毒，也可导致肾前性氮质血症)。

3.当出现不可解释的过度呼气、肌痛、乏力、嗜睡或其他非特异性症状时，应立即停药。

4.当出现皮疹等过敏反应应停药。

5.出现低血糖，可口服糖果或饮葡萄糖水。

6.减少剂量、坚持服药可使胃肠道症状减轻或消失，若呕吐或腹泻明显，则需停药。

**用药前后及用药时应当检查或监测**

1.用药期间应定期监测空腹血糖、尿糖、尿酮体、血肌酸酐、血乳酸浓度及肾功能(尤其是老年患者)。

2.应每年监测血常规，对有维生素B12摄入或吸收不足倾向的患者，应每2-3年监测1次血清维生素B12水平。

3.之前使用本药控制良好的2型糖尿病患者出现实验室检查异常或临床疾病，应检查血清电解质、酮体、血糖，血酸碱度、乳酸、丙酮酸和本药水平。

**高警讯药物**

美国安全用药规范研究院(ISMP)将本药定为高警讯药物，使用不当将给患者带来严重危害。

**制剂注意事项**

缓释片：本药缓释片(Glumetza)含有不溶性的药片外壳，可能不被消化并见于粪便。其他缓释片(Fortamet、Glucophage XR、Glumetza)药片可能呈现为软化固体见于粪便。

**【国外专科用药信息参考】**

**牙科用药信息**

1.与牙科治疗相关的主要不良反应：味觉异常。

2.对牙科治疗的影响：2型糖尿病患者应于早晨进行牙科治疗，以尽量减少应激诱发的低血糖的发生。

**精神状况信息**

对精神障碍治疗的影响：本药可能引起白细胞减少，与氯氮平和卡马西平合用应谨慎；与治疗精神疾病药物合用可能产生额外的镇静作用。

**护理注意事项**

1.体质评估/监测：应于治疗其间评估维生素B12和(或)叶酸缺乏的症状和体征，可能需要补充维生素B12和(或)叶酸。

2.实验室检查：(1)应监测尿糖、尿酮体、空腹血糖、糖化血红蛋白和果糖胺；应于治疗初始及治疗期间(至少每年1次)监测血液学参数(如血红蛋白、血细胞比容、血红细胞指数)和肾功能。(2)虽然本药极少引起巨幼细胞贫血，若疑有此种贫血，应排除维生素B12缺乏症。

**【药物过量】**

**过量的表现**

本药过量时可发生乳酸性酸中毒，患者常伴随一些非特异性症状，如不适、肌肉酸痛、嗜睡、呼吸窘迫等，也可伴随体温降低、血压降低、心动过缓等。

**过量的处理**

本药过量时，透析可有效清除蓄积的药物。

**【药理】**

**药效学**

本药为双胍类降血糖药，能降低2型糖尿病患者的空腹血糖及餐后高血糖，使糖化血红蛋白下降1%-2%。具体作用包括：(1)增加肌肉、脂肪等周围组织对胰岛素的敏感性，增加胰岛素介导的葡萄糖的摄取利用，并促进糖的无氧酵解。(2)增加非胰岛素依赖的组织(如脑、血细胞、肾髓质、肠道、皮肤等)对葡萄糖的利用。(3)抑制肝糖原异生，减少肝糖输出。(4)抑制肠壁细胞摄取葡萄糖。(5)抑制胆固醇的生物合成和贮存，降低血三酰甘油、总胆固醇水平，但本药无促进脂肪合成作用，对正常人无明显降血糖作用，2型糖尿病患者单用本药时一般不引起低血糖。

**药动学**

本药非缓释制剂口服后由小肠吸收，生物利用度为50%-60%。口服0.5g后2小时，其血药峰浓度约为2μg/ml。在胃肠道壁的浓度为血药浓度的10-100倍，在肾、肝和唾液内的浓度约为血药浓度的2倍。

本药缓释制剂由胃肠吸收，血药浓度达峰时间平均值为7小时。给予通常的临床剂量，其稳态血药浓度在24-48小时内达到且通常小于1μg/ml，消除半衰期约为17.6小时。

本药结构稳定，不与血浆蛋白结合，以原形随尿液迅速排出(肾功能不全时，可导致药物蓄积)，12小时内有90%被清除，血浆半衰期为1.7-4.5小时。

**遗传、生殖毒性与致癌性**

◆遗传毒性  本药在Ames试验、小鼠淋巴细胞基因突变试验、人淋巴细胞染色体畸变试验和小鼠微核试验结果均为阴性。

◆生殖毒性  每日给予大鼠本药600mg/kg(按体表面积计相当于人推荐最大日剂量的3倍)，未见对生育力的影响。每日给予大鼠和兔子本药600mg/kg(按体表面积计分别相当于人推荐最大日剂量的2倍和6倍)时，无致畸胎作用。

◆致癌性  每日给予大鼠900mg/kg共104周及每日给予小鼠1500mg/kg共91周(按体表面积计均相当于人推荐最大日剂量的4倍)，未见致癌作用。但每日给予雌大鼠900mg/kg时，良性泌尿系小息肉发生率增加。

**【制剂与规格】**

盐酸二甲双胍片  (1)0.25g。(2)0.5g。(3)0.85g。

盐酸二甲双胍肠溶片  (1)0.25g。(2)0.5g。

盐酸二甲双胍缓释片  (1)0.25g。(2)0.5g。

盐酸二甲双胍胶囊  0.25g。

盐酸二甲双胍肠溶胶囊  (1)0.25g。(2)0.5g。

盐酸二甲双胍缓释胶囊  0.25g。

**【贮藏】**

片剂：密封保存。

肠溶片：密封保存。

缓释片：于阴凉干燥处(不超过20℃)密封保存。

胶囊：遮光，密封保存。

肠溶胶囊：于干燥处密封保存。

缓释胶囊：遮光，密封保存。

使用UpToDate临床顾问须遵循[用户协议](http://www.uptodate.com/contents/license)。

专题 92079 版本 1.0