

盐酸二甲双胍两种剂型治疗2型糖尿病的成本-效果分析[△]

侯幸赞^{1*}, 曾 淳¹, 陶 霞^{1#}, 张慈安², 石勇铨³, 郑骄阳³(1.第二军医大学附属长征医院药学部, 上海 200003; 2.第二军医大学附属长征医院中医科, 上海 200003; 3.第二军医大学附属长征医院内分泌科, 上海 200003)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)20-1844-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.20.07

摘要 目的:比较盐酸二甲双胍两种剂型治疗2型糖尿病的经济学效果。方法:将126例2型糖尿病患者随机分为两组,A组患者(52例)服用盐酸二甲双胍普通片,B组患者(74例)服用盐酸二甲双胍缓释片,疗程均为12周。观察两组患者治疗前后空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(2h PBG)、糖化血红蛋白值(HbA_{1c}),并运用药物经济学评价方法比较其成本-效果。结果:治疗12周后,A组患者有效率为70.21%,FBG下降17.44%,2h PBG下降23.40%,HbA_{1c}下降14.10%,平均治疗总费用为919.00元,成本-效果比分别为13.09、52.69、39.27和65.18。B组患者有效率为56.52%,FBG下降16.61%,2h PBG下降18.40%,HbA_{1c}下降10.53%,平均治疗总费用为511.80元,成本-效果比分别为9.06、30.81、27.82和48.60。以B组为参照,A组的增量成本-效果比分别为29.74、490.60、81.44和114.06。结论:两种剂型的盐酸二甲双胍片治疗2型糖尿病疗效均较好,可以改善患者的FBG、2h PBG、HbA_{1c},而盐酸二甲双胍缓释片的经济性和依从性较好。

关键词 二甲双胍;2型糖尿病;药物经济学;成本-效果

Cost-effectiveness Analysis of 2 Dosage Forms of Metformin Hydrochloride in the Treatment of Type 2 Diabetes

HOU Xing-yun¹, ZEN Zhun¹, TAO Xia¹, ZHANG Ci-an², SHI Yong-quan³, ZHENG Jiao-yang³(1.Dept. of Pharmacy, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China; 2.Dept. of TCM, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China; 3.Dept. of Endocrinology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the economical effect of 2 dosage forms of metformin hydrochloride in the treatment of type 2 diabetes. METHODS: 126 cases of type 2 diabetes were randomly divided into 2 groups. 52 patients in group A were given Metformin hydrochloride tablet, and 74 patients in group B were given Metformin hydrochloride sustained-release tablet for 12 weeks. The levels of FBG, 2 h PBG and HbA_{1c} were observed in 2 groups before and after treatment; the cost-effectiveness of them were evaluated by pharmacoeconomic method. RESULTS: After 12 weeks, the effective rate of group A was 70.21%; the levels of FBG, 2 h PBG and HbA_{1c} decreased by 17.44%, 23.40% and 14.10%, respectively; the total average cost of treatment was 919.00 yuan, and the cost-effectiveness ratios were 13.09, 52.69, 39.27 and 65.18, respectively. The effective rate of group B was 56.52%; the levels of FBG, 2 h PBG and HbA_{1c} decreased by 16.61%, 18.40% and 10.53%; the total average cost of treatment was 511.80 yuan, and the cost-effectiveness ratios were 9.06, 30.81, 27.82 and 48.60, respectively. And the ratio of incremental cost-effectiveness for group A was 29.74, 490.60, 81.44 and 114.06, compared with group B. CONCLUSIONS: Two dosage forms of metformin hydrochloride are effective in the treatment of type 2 diabetes and can improve FBG, 2 h PBG and HbA_{1c}. The cost of Metformin sustained-release tablets is lower and it has better compliance for patients.

KEYWORDS Metformin; Type 2 diabetes; Pharmacoeconomics; Cost-effectiveness

糖尿病是一种以糖代谢紊乱为主要症状的内分泌疾病,往往需要终生治疗。随着我国人民生活水平的不断提高以及生活方式的改变,糖尿病的发病率也不断上升。我国目前有超过9 240万的糖尿病患者,已成为全球糖尿病第一大国^[1],其

中95%的患者为2型糖尿病。2型糖尿病的并发症较多,其危害性仅次于心脑血管疾病和恶性肿瘤,并且治疗费用高昂^[2]。二甲双胍是治疗2型糖尿病的一线药物,也是降糖药物中最经济的品种之一。2010版《中国2型糖尿病防治指南》把二甲双胍作为中国2型糖尿病患者主要治疗路径的唯一起始用药^[3],

本栏目协办

绍兴县辉瑞医疗科技有限公司

地址:浙江省绍兴县柯桥群贤路蓝天商业中心2号楼四单元916室
电话:0575-88265362 邮编:312030

△ 基金项目:上海市科学技术委员会科研计划项目(No.10dz1920807)

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:hxy0122@163.com

通信作者:教授,博士。研究方向:药理学、临床药学。E-mail:taoxia2003@126.com

而不同剂型的二甲双胍其药效、不良反应、价格均有差异^[4]。因此,本研究采用药物经济学的方法,对二甲双胍的不同剂型(普通片和缓释片)治疗2型糖尿病进行成本-效果分析,以为临床安全、有效、经济地用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

在2011年12月—2012年12月就诊于第二军医大学附属长征医院的2型糖尿病初治患者中,按入选及排除标准选择满足要求的2型糖尿病患者,采用随机数字表法将患者分为A、B组。在随访过程中,按病例中止标准和病例剔除标准将无法继续试验的患者剔除。本研究方案经医院伦理委员会批准,所有患者知情同意并签署了知情同意书。

入选标准:(1)依照2010年版《中国2型糖尿病防治指南》介绍的糖尿病诊断标准:①患者有糖尿病症状且随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L(200 mg/dl),②空腹血糖(FBG) ≥ 7.0 mmol/L(126 mg/dl),③餐后2 h血糖(2 h PBG) ≥ 11.1 mmol/L(200 mg/dl),符合前述3项标准中的一项即可确诊为2型糖尿病。(2)糖化血红蛋白(HbA_{1c}) $> 7.0\%$ 。(3)年龄为30~70岁。(4)体质指数(BMI)为20~35 kg/m²。(5)收缩压 ≤ 160 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),舒张压 ≤ 95 mm Hg(使用降压药的患者,药物剂量需稳定至少1个月)。(6)入选前单独饮食联合运动控制血糖1个月以上或已用二甲双胍剂量稳定1个月以上。患者同时符合以上6条标准,方可纳入本次研究。

排除标准:(1)有严重心脑血管疾病、严重胃肠道疾病者。(2)妊娠或哺乳期或计划妊娠的妇女。(3)既往使用二甲双胍磺脲类药物无效或失效者。(4)肝、肾功能异常,丙氨酸氨基转移酶(ALT)高于正常值上限的1.5倍、肌酐高于正常值上限1.2倍者。(5)合并使用其他降糖药物和影响糖代谢的药物,如抗精神病药物、糖皮质激素等的患者。(6)有严重糖尿病并发症,入组前6个月有糖尿病酮症酸中毒者。(7)入组前3个月曾使用胰岛素或胰岛素类似物时间大于一周或者正在使用胰岛素及胰岛素类似物者。(8)有酗酒或吸毒史,有药物滥用史,正在使用全身激素治疗者。(9)6个月内有手术计划,6个月内曾患中风、心梗者。(10)任何其他明显情况或合并疾病,如内分泌、心脏、神经、恶性肿瘤等疾患或其他胰腺疾病者。(11)智力缺陷,不愿意或语言障碍妨碍其充分理解与合作、有精神障碍不能合作者。(12)入组前3个月曾参加其他药物临床试验者。(13)不愿签署知情同意书或者研究者认为不适合参加本临床试验的患者。出现明显不良反应中断治疗者,不统计疗效但作不良反应统计。

病例中止标准:(1)治疗2周后FBG > 13.0 mmol/L者,3 d后复查FBG > 13.0 mmol/L者。(2)服药期间出现一次严重低血糖反应者(发作时血糖 ≤ 2.8 mmol/L或需他人救助者),或服药期间有2次以上(包括2次)FBG ≤ 3.5 mmol/L和/或有明显低血糖症状,经减少药量仍无改善者。(3)试验过程中,患者发生药物不良反应、病情恶化、服用本试验禁忌药物以及在试验过程中怀孕等情况,研究者有责任终止受试者继续参加试验,同时对终止理由、日期及导致某次事件发生的临床过程等在病例报告表上作出阐述和评估。

病例剔除标准:(1)依从性差,未按计划完成试验或在试验期间接受其他降糖药物合并用药者。(2)数据不全,无法判

断疗效或安全性者。

1.2 治疗方法

A组患者给予盐酸二甲双胍片(中美上海施贵宝公司,规格:0.85 g \times 20片),0.85~2.55 g,每日1~3次,口服;B组患者给予盐酸二甲双胍缓释片(上海信谊药厂有限公司,规格:0.5 g \times 30片)0.5~1.5 g,每日1次,口服。两组疗程均为12周,每两周随访一次。第1次和第6次随访时采集患者静脉血检测FBG、2 h PBG和HbA_{1c},其余指标采用末梢血进行检测。治疗12周后统计各项指标,进行成本-效果分析。

1.3 观察指标与疗效判定标准

以2010年版《中国2型糖尿病防治指南》的疗效评价标准评价治疗效果。HbA_{1c}可以反映过去3个月的平均血糖水平,是判定糖尿病长期控制的良好指标。因此,本研究的主要疗效指标为HbA_{1c},次要指标为FBG和2 h PBG^[5-9]。

观察比较两组患者治疗前和治疗12周后FBG、2 h PBG和HbA_{1c}的变化情况,判定治疗效果。以HbA_{1c} $< 7.0\%$ 为治疗有效。有效率=治疗12周后HbA_{1c} $< 7.0\%$ 的患者例数/总例数 $\times 100\%$ 。同时,以各指标的下降百分率来评价下降程度。FBG目标值为3.9~7.2 mmol/L(70~130 mg/dl),2 h PBG为 ≤ 10.0 mmol/L(180 mg/dl),HbA_{1c}为 $< 7.0\%$ 。

1.4 安全性评价

观察和统计治疗期间低血糖等不良事件的发生率,填写严重不良事件报告表,记录不良事件的发生时间、严重程度、持续时间、采取的措施和转归。将不良事件强度分为轻、中、重3级。轻度:不影响受试者的正常功能;中度:一定程度上影响到受试者的正常功能;重度:明显影响受试者的正常功能。确定的严重不良事件必须立即报告申办者和主要研究单位,并在24 h内报告国家食品药品监督管理局安全监管司和上海食品药品监督管理局。如果患者出现2次低血糖等不良事件或治疗无效,血糖控制不理想,需予以退出观察并换用其他治疗方案。

1.5 统计学方法

采用SAS 9.2统计软件进行分析。所有的统计检验均采用双侧检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

A组入组52例,核查数据时因血糖指标不符合2型糖尿病诊断标准剔除5例,剩余47例符合要求。B组入组74例,因患者失访脱落4例,核查数据时因血糖指标不符合2型糖尿病诊断标准剔除1例,剩余69例符合要求。患者总体依从性良好,用药前两组患者人口统计学特征及既往病史和体格检查情况除餐后2 h PBG、HbA_{1c}及呼吸频次略有差异外,其余差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),详见表1。

2.2 两组患者疗效比较

治疗12周后,A组患者有效率为70.21%,B组为56.52%,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表2。提示两组患者血糖控制均达到预期的目标值,治疗效果明确。

2.3 两组患者治疗前后血液指标比较

治疗前,两组患者各项指标比较差异无统计学意义。治疗12周后,A组患者FBG、2 h PBG和HbA_{1c}水平较治疗前下降17.44%、23.40%、14.10%,B组患者FBG、2 h PBG和HbA_{1c}

水平分别较治疗前下降 16.61%、18.40%、10.53% ($P < 0.05$)，同期组间比较仅 HbA_{1c} 差异有统计学意义。两组患者治疗前、后血液指标比较详见表 3。

表 1 两组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of baseline information of physical examination between 2 groups ($\bar{x} \pm s$)

项目	A组(n=47)	B组(n=69)	P
年龄,岁	54.87 ± 10.47	59.13 ± 6.8	0.176 5
男性/女性,例	38/14	41/32	0.045 8
身高,cm	166.56 ± 7.89	166.33 ± 8.31	0.607 6
体质量,kg	70.92 ± 9.85	72.60 ± 10.42	0.237 0
体温,℃	36.53 ± 0.29	36.63 ± 0.27	0.120 6
静息心率,次/min	76.40 ± 7.00	76.10 ± 9.14	0.637 8
呼吸,次/min	17.92 ± 3.23	19.29 ± 2.04	0.014 8
收缩压,mm Hg	128.71 ± 10.04	128.05 ± 15.35	0.518 2
舒张压,mm Hg	78.63 ± 6.99	81.47 ± 8.40	0.100 9
糖尿病病程,月	25.73 ± 7.68	20.11 ± 6.89	0.885 0
FBG,mmol/L	8.13 ± 1.76	8.42 ± 1.60	0.189 3
2 h PBG,mmol/L	11.67 ± 3.20	11.85 ± 3.03	0.012 6
HbA _{1c} ,%	7.76 ± 1.39	7.95 ± 1.38	0.046 2

表 2 两组患者疗效比较(例)

Tab 2 The effective rate of HbA_{1c} in 2 groups after treatment(case)

组别	HbA _{1c} < 7%	HbA _{1c} ≥ 7%	有效率, %
A组	33	14	70.21
B组	39	30	56.52
P			0.105 6

表 3 两组患者治疗前、后血液指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of blood indexes between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	FBG,mmol/L	2 h PBG,mmol/L	HbA _{1c} ,%
A组	47	治疗前	8.38 ± 1.67	12.24 ± 2.77	7.96 ± 1.29
		治疗后	6.81 ± 1.15	9.10 ± 1.76	6.55 ± 0.95
B组	69	治疗前	8.31 ± 1.36	11.77 ± 2.65	7.96 ± 1.35
		治疗后	6.90 ± 0.96	9.76 ± 1.97	6.89 ± 0.87

2.4 不良反应

治疗期间,两组患者均未发生低血糖症状,A组仅 2 例患者发生轻度头晕和头痛,B组仅 2 例患者发生轻度头痛,1 例发生轻度腹泻,均未采取措施。两组均无因不良反应退出的病例。

2.5 成本-效果分析

成本-效果分析是指以特定的治疗目的或者临床效果为指标,比较不同治疗方案所获得的单位健康产出所需要成本的分析方法。它对不同治疗方案之间的安全性和有效性等结果没有特殊要求,无论结果是否相同都可采用该方法,并且其治疗效果使用非货币单位(如临床指标)来衡量,简便客观,提高了该方法的可操作性及分析的准确度,因此成本-效果分析是目前主要的药物经济学分析方法。

成本-效果分析中常用的评价指标包括成本-效果比(C/E)和增量成本-效果比($\Delta C/\Delta E$)。其中,C/E表示产生单位健康产出所需要的平均成本,通常用来评估单个治疗方案的效率高低。 $\Delta C/\Delta E$ 是指增量成本除以增量的健康产出,表示增加一个单位的健康产出所消耗的增量成本,可用于评价两个或者

两个以上不同替代治疗方案间的相对经济性^[10]。

在采用成本-效果分析作为评价准则时,通常会选比值最小的方案作为最优选择,以表示该方案给患者带来的单位健康产出成本最小、效率最高。然而,在现实治疗方案选择中,效率并不构成唯一的决策依据,还需考虑各种因素。有些治疗方案在改善健康结果时也增加了成本。此时,决策者为了获得特定的健康结果改善时会考虑多支付的成本是否值得。往往会更关注某项治疗方案相对于其他治疗方案而言在成本节约及健康改善两方面的积极作用,因此需要引入 $\Delta C/\Delta E$ 辅助决策制定^[11]。

2.5.1 成本的确定 药物经济学成本是指实施预防、诊断或治疗整个过程中所投入的全部财力、物力和人力资源的消耗,包括直接成本、间接成本和隐形成本。参与本研究的患者均为门诊患者,定期至医院指定诊室随访,患者自行承担挂号及药品费用。因此,本研究成本-效果分析考虑药品成本、挂号费和检验费等直接成本,不考虑患者护理费用、住院成本以及对患者生活和工作影响等间接成本和隐形成本。本研究患者检查费用参照 2012 年上海市物价局规定“三甲”医院相关检查项目的价格,药品成本按患者所用药品的平均总费用计算,药品价格以 2012 年上海市场零售价计算(药品成本计算方法:按每位患者随访期间用药总剂量除以药品规格所得药片数量,再乘以每片单价可得每位患者所花费的药品总费用)。本研究的总成本($C_{\text{总}}$)=药费($C_{\text{药}}$)+挂号费+检查费。两组患者费用情况见表 4。

表 4 两组患者费用情况

Tab 4 The costs of 2 groups

组别	例数	$C_{\text{药}}$	$C_{\text{总}}$
A组	47	366.90	919.00
B组	69	121.60	511.80
P		<0.000 1	<0.000 1

2.5.2 成本-效果分析 A组方案疗效及FBG、2 h PBG、HbA_{1c}下降值的C/E分别为13.09、52.69、39.27和65.18,B组方案疗效及FBG、2 h PBG、HbA_{1c}下降值的C/E分别为9.06、30.81、27.82和48.60。以B组为参照,A组的 $\Delta C/\Delta E$ 分别为29.74、490.60、81.44和114.06。两组降FBG和2 h PBG效果基本相同,A组降HbA_{1c}效果略优于B组,但从 $\Delta C/\Delta E$ 来看,A组单位增量效果所需追加成本较高,因此B组方案更具成本优势。两组患者治疗方案的成本-效果比详见表 5。

表 5 两组患者治疗方案各指标的成本-效果比

Tab 5 The cost-effectiveness ratio of 2 groups

组别	$C_{\text{总}}$,元	指标	E, %	C/E	$\Delta C/\Delta E$
A组	919.00	有效率	70.21	13.09	29.74
		FBG	17.44	52.69	490.60
		2 h PBG	23.40	39.27	81.44
		HbA _{1c}	14.10	65.18	114.06
B组	511.80	有效率	56.52	9.06	
		FBG	16.61	30.81	
		2 h PBG	18.40	27.82	
		HbA _{1c}	10.53	48.60	

2.6 敏感度分析

某些特殊因素的变化会影响成本-效果比。本研究进行敏感度分析时,考虑药品费用下降 10% 对两种制剂成本-效果比

结果判断的影响,并以此检验评价结果的稳定性,详见表6。结果,B组方案的费用仍较A组低,与本研究结果基本相同,说明本研究的结果是可信的。

表6 两组患者治疗方案的敏感度分析

Tab 6 The cost-effectiveness ratio of 2 groups

组别	C _g ,元	指标	E, %	C/E
A组	882.31	有效率	70.21	12.57
		FBG	17.44	50.59
		2h PBG	23.40	37.71
		HbA _{1c}	14.10	62.58
B组	499.64	有效率	56.52	8.84
		FBG	16.61	30.08
		2h PBG	18.40	27.15
		HbA _{1c}	10.53	47.45

3 讨论

本研究结果显示,二甲双胍不同厂家两种制剂治疗2型糖尿病的降糖效果均较明确,FBG、2h PBG及HbA_{1c}指标均达到预期目标。虽然FBG、2h PBG治疗前后组间比较差异均无统计学意义,但两组方案均显示降低2h PBG的效果略优于FBG。A组降HbA_{1c}的程度和有效率都优于B组。由于HbA_{1c}可以反映患者过去3个月的血糖情况,由此可以认为盐酸二甲双胍片在长期血糖控制的效果中略有优势。

在药物经济学中,一般情况下C/E值越小,意味着单位产生效果所需成本越低,该方案实施就越有益;而 $\Delta C/\Delta E$ 越小,意味着单位增量效果所需要追加的成本越低,该方案的实际意义越大。从表5和表6可以看出,B组FBG、2h PBG、HbA_{1c}以及有效率4个指标的C/E值均小于A组,说明盐酸二甲双胍缓释片对于降血糖治疗来说在价格上更有优势,产生效果所需的成本低。同时,增量效果比的分析结果显示,以B组为基准,A组的FBG、2h PBG、HbA_{1c}及有效率4个指标的单位增量效果所需追加成本较高,同时缓释片剂型每日一般服用1次即可达到降糖的效果,这对于患者来说更方便实用,因此可以认为盐酸二甲双胍缓释片更易被患者接受。

近几年国家多次对药品的价格进行了调整。为了考察药品的价格及检查、挂号成本的变动对本研究结果造成的实际影响,笔者对价格变动因素进行了考察。结果表明,药品及检查、挂号价格的改变在一定限度范围内不影响分析的结果。敏感度分析与成本-效果分析结果一致,说明本研究结果可信。

对于2型糖尿病初治患者来说,首选饮食、运动控制,当饮食、运动控制效果不佳时,二甲双胍可作为药物治疗的首选^[12]。二甲双胍可降低2型糖尿病患者FBG、2h PBG,使HbA_{1c}下降1%~2%。其主要调节作用发生于肝脏,降低肝糖输出,而在外周组织如肌肉、脂肪中,它增加葡萄糖的摄取。它的有益作用包括减体质量、减少脂肪以及调节内皮细胞功能,改善胰岛素抵抗^[13]。本次研究发现,二甲双胍对于初发2型糖尿病的患者来说有不错的血糖控制效果,尤其适用于餐后血糖控制不佳的患者。同时,研究者在对患者进行随访时,均对患者进行

用药教育,帮助患者正确认识2型糖尿病以及正确的用药方法和与药品不良反应相关的注意事项等,以提高患者的依从性。结果,治疗后两组患者FBG、2h PBG、HbA_{1c}均有不同程度的下降,并且通过正确的给药方式,均未发生严重不良事件,患者对于二甲双胍的轻度不良反应均可以耐受,说明对于2型糖尿病初发患者来说,二甲双胍是不错的治疗选择^[14]。

综上所述,从用药成本和患者依从性角度来看,盐酸二甲双胍缓释片均具有一定优势。然而,由于本试验的研究样本及研究期限存在一定局限性,其长期用药的成本-效果评价尚待进一步研究。

参考文献

- [1] Yang WY, Lu JM, Weng JP, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. *N Engl J Med*, 2010,362(12):1 090.
- [2] 季波,刘珊.2型糖尿病患者口服降糖药的成本-效果分析[J].实用糖尿病杂志,2008,4(3):53.
- [3] 徐丙发,秦侃,范鲁雁.糖尿病治疗药物经济学研究进展[J].中国药房,2011,22(38):3 618.
- [4] 余健华,姚惠芬,何文静.不同剂型二甲双胍治疗2型糖尿病的对比如分析[J].实用医学杂志,2008,24(23):4 112.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南[S], 2010.
- [6] 美国糖尿病学会.糖尿病诊疗指南[S].2010.
- [7] 刘小莲,和至峰,俞灿.以HbA_{1c}为指标对糖尿病口服降糖药物治疗方案的药物经济学评价[J].中外健康文摘, 2011,8(28):49.
- [8] 张军东,徐铮.格列吡嗪两种剂型治疗2型糖尿病的成本-效果分析[J].世界临床药物,2012,33(6):359.
- [9] Gu Y, Hou X, Zhang L, et al. The impact of initiating biphasic human insulin 30 therapy in type 2 diabetes patients after failure of oral antidiabetes drugs[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2012,14(3):244.
- [10] 陈文,胡善联.药物经济学研究设计与分析方法[J].中国医药导刊,2000,2(4):48.
- [11] 张楠,石学峰,吴晶.增量成本效果比在卫生技术评估中的应用[J].中国卫生政策研究,2012,5(2):64.
- [12] 张继刚.二甲双胍对初诊2型糖尿病多项目的临床观察[J].中外医疗,2010,29(9):117.
- [13] Setter SM, Iltz JL, Thams J, et al. Metformin hydrochloride in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical review with a focus on dual therapy[J]. *Clin Ther*, 2003, 25(12):2 991.
- [14] 郑骄阳,汤晔华,邹俊杰,等.盐酸二甲双胍缓释片治疗2型糖尿病的疗效及安全性分析[J].第二军医大学学报, 2009,30(1):101.

(收稿日期:2013-12-02 修回日期:2014-03-07)

《中国药房》杂志——《中国科学引文数据库》(CSCD)来源期刊,欢迎投稿、订阅