维普资讯 http://www.cqvip.com

临床研究 文章编号:0253-3626(2008)06-0754-04

诺和锐 30 和诺和灵 30R 对 2 型糖尿病的疗效观察

徐 静[1],徐梓辉[1],王 建[2],陈 卫[1],郑宏庭[1],童 强[1]

(1. 第三军医大学新桥医院内分泌科;2. 第三军医大学新桥医院营养科, 重庆 400037)

【摘 要】目的:比较 2 种预混型人胰岛素制剂(诺和锐 30 特充与诺和灵 30R)治疗 2 型糖尿病的有效性和安全性。方法:由我院 2006 年 3 月 ~ 2007 年 3 月 210 例 2 型糖尿病患者随机、开放、对照临床研究,诺和锐 30 特充组人选 150 例,诺和灵 30R 组 60 例,治疗 12 周。结果:(1)治疗 12 周诺和锐 30 特充组和诺和灵 30R 组的 HbA1C 分别下降了 1.08%和 1.01%,空腹血糖分别下降 2.0 和 2.2mmol/L,治疗前后有明显变化(均 $P<0.05$),但 2 组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);(2)2h 餐后血糖分别下降了 3.79mmol/L 和 3.05mmol/L,降低餐后血糖的作用诺和锐 30 特充优于诺和灵 30R。2 组间比较差异有统计学意义($P<0.05$);(3)低血糖事件分别为 12%和 14%,大部分为轻度。结论:诺和锐 30 特充是一种治疗糖尿病的有效安全的胰岛素剂型。

【关键词】诺和锐 30 特充;诺和灵 30R 笔芯;临床研究;2 型糖尿病

【中国图书分类法分类号】R246.1 【文献标识码】B 【收稿日期】2007-08-30

Comparison of efficacy and safety of novorapid 30R and novomix 30 flexpen in the treatment of type 2 diabetic patients

XU Jing, et al

(*Department of Endocrinology, Xinqiao Hospital, the Third Military Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To compare the efficacy and safety of Novoiaped 30 and NovoMix 30 Flexpen in the therapy of type 2 diabetes mellitus(DM). *Methods*: A multicenter, randomized, and controlled clinical trial of Novorapid 30R and Novomix 30 Flexpen was performed in XinQiao Hospital in Chongqing China. One hundred and fifty patients with type 2 DM received Novorapid 30R therapy and sixty patients received NovoMix 30 Flexpen for 12 weeks respectively. *Results*: (1)At the end of 12-week treatment, significant improvements in HbA1C and fasting plasma glucose(FPG) levels were shown in both groups, HbA1C decreased 1.08% and 1.01%, and FPG decreased 2.0 mmol/L and 2.2mmol/L, in Novorapid 30R and NovoMix 30 Flexpen group respectively (all $P<0.05$). But the difference between two groups was of no statistical significance($P>0.05$). (2)2hpG decreased 3.79 mmol/L and 3.05mmol/L, Novorapid 30R was better than Novomix 30 Flexpen, The difference was statistically significant between two groups($P<0.05$). (3)Hypoglycemia incidences were 12% and 14%in Novorapid 30R and Novomix 30 Flexpen respectively, and most events were mild. *Conclusion*: Novorapid 30R is an effective and safe regimen in treatingdiabetes.

【Key words】 Novorapid 30R; NovoMix 30 Flexpen; Clinical trial; Diabetes mellitus, type 2

人胰岛素是应用基因重组 DNA 技术,经酵母菌或大肠杆菌产生,与人体内源胰岛素氨基酸排列顺序完全相同的胰岛素制剂。诺和锐 30 是门冬胰岛素 30,含 30%可溶性门冬胰岛素和 70%精蛋白门冬胰岛素,其活性成份为门冬胰岛素。本研究为诺和锐 30 特充(丹麦诺和诺德公司)Ⅲ期临床研究,比较诺和锐 30 特充与诺和灵 30R 治疗 2 型糖尿病的有效性和安全性,现报道如下。

作者介绍:徐 静(1972-),女,主治医师,讲师,硕士,研究方向:糖尿病与冠心病等危症研究。

1 对象和方法

1.1 试验设计

采用临床随机、对照、开放设计。参加试验符合入选条件的入选病例数为 210 例,患者按 2.5∶1 的比例随机分配到试验组和对照组,实验组使用诺和锐 30 特充,对照组使用诺和灵 30R,治疗 12 周,比较两种药物的有效性及安全性。

1.2 入选标准

(1)年龄为 18 ~ 75 岁,性别不限;(2)确诊 2 型糖尿病 3 个月以上;(3)只服用口服降糖药(除外胰岛素增敏剂)治疗,且药物剂量稳定 1 个月以上,血糖控制不佳即静脉空腹血糖

维普资讯 http://www.cqvip.com

(FPG) 在 7.5mmol/L ~ 13.0mmol/L 之间;(4)1 周内相邻 2 次随访的毛细血管空腹血糖测定结果相差在 1.67mmol/L 以内;(5)自愿参加,并签署知情同意书。

1.3 病例排除标准

(1)已知对胰岛素过敏者;(2)有反复发作的胰腺炎或胰腺手术史;(3)有严重的低血糖病史者;(4)6 个月内有酮症酸中毒、高渗性非酮症昏迷者;(5)血清肌酐大于正常值上限 1.2 倍者;(6)严重的全身性疾病,如严重心脏病(心肌梗死史 <1 年、不稳定型心绞痛、心衰等),严重高血压(治疗后收缩压 >190mmHg 或舒张压 >105mmHg);(7)有明显肝脏疾病的症状和体征,丙氨酸转氨酶(ALT)和(或)门冬氨酸转氨酶(AST)高于正常值上限的 2.5 倍;(8)酗酒或药物滥用者;(9)已经妊娠、试验期间准备妊娠、正在哺乳的女性;(10)确诊恶性肿瘤者;(11)接受长期的系统类固醇激素治疗者;(12)本试验前 30 天内参加了其它药物的临床研究;(13) 患者依从性差,无法按照要求完成研究。

1.4 试验药品

诺和锐 30 组:丹麦诺和诺德公司生产的诺和锐 30 特充(批号 S20040058),每支含胰岛素 3ml,100U/ml,计 300U/支;诺和灵 30R:丹麦诺和诺德公司生产的基因工程人胰岛素诺和灵 30R 笔芯(批号 PW50009,PW51095),每支含胰岛素 3ml,100U/ml,计 300U/ 支,配合使用诺和笔 3。

1.5 胰岛素治疗和患者随访

患者在随机化当天晚上开始使用胰岛素,以后分别于每天早餐和晚餐前 30min 皮下注射诺和锐 30 特充。起始剂量为 0.2 ~ 0.3U/(kg·d)。早餐前用量约占全天总量的 2/3,晚餐前用量约占全天总量的 1/3 进行剂量分配;磺脲类药物自随机化当天标准餐后即停用,其它口服降糖药物仍保持不变。患者在每次随访时根据指尖空腹血糖检查值及患者指尖血糖监测情况调整胰岛素的用量。血糖控制目标为指尖 FBG< 6.1mmol/L,未达标则每日增加 4~6U 患者在 2、4、8 和 12 周随访。

1.6 评价指标

(1)主要评价指标: HbA_{1C}、餐后 2h 血糖(2hPG);次要评价指标:FPG。(2)安全性评价指标:生命体征、低血糖事件、非低血糖不良事件、血常规、尿常规、血生化和心电图检查。

1.7 测定方法

(1) 指尖血血糖采用强生稳豪型血糖仪测定。(2) HbA1C 中心化测定。

1.8 统计学处理

所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料的两组间比较使用 t 检验,率的比较使用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差别有统计学意义。统计学处理使用 SPSS10.0 软件完成。

2 结 果

2.1 入组及完成情况

本研究共人选 2 型糖尿病例 210 例,其中诺和锐 30 特充组 150 例,对照组 60 例,209 例进人安全性分析人群。诺和锐 30 特充组 147 例完成试验,2 例因发生严重不良事件提前中止,1 例因依从性差提前退出。诺和灵组 57 例完成试验,1 例因发生严重不良事件提前终止,1 例因依从性差提前退出。207 例进人意向性分析 (Intention-To-Treat,ITT)人群,诺和锐 30 特充组 148 例,诺和灵组 59 例。

2.2 人口学资料及基线情况

2 组人选患者的人口学资料和基线情况(ITT 人群)具有良好的可比性(表 1)。

2.3 受试者用药剂量的分析比较

两组患者均按照方案接受了 12 周的诺和锐 30 组治疗,诺和锐 30 组和诺和灵 30R 组两组之间初始剂量(12.0 ± 3.4)U/d 和(12.3 ± 3.6)U/d($P>0.05$)。

表 1 两组人口学信息比较

组别	例数 n(男/女)	年龄(岁)	体重指数(kg/m)	糖尿病病程(年)	口服降糖药			
					双胍类药物	α - 糖苷酶抑制剂	磺脲类	其他类
诺和锐 30 特充	148	56.4 ± 10.2	24.1 ± 3.2	6.8 ± 4.5	88(59.4%)	44((29.7%)	109(73.6%)	18(12.2%)
诺和灵 30R	59	56.2 ± 10.1	24.3 ± 3.2	7.0 ± 4.7	34(57.6%)	21(35.6%)	40(67.8%)	6(10.2%)

$P<0.05$

表 2 诺和锐 30 特充组和诺和灵 30R 组治疗前后 HbA1C、餐后 2h 血糖和空腹血糖比较

组别	例数 n	治疗前			治疗 12 周		
		HbA_{1C}(%)	FPGmmol/L	2hPGmmol/L	HbA_{1C}(%)	FPGmmol/L	2hPGmmol/L
诺和锐 30 特充	148	8.38 ± 1.36	9.65 ± 1.99	14.38 ± 3.12	7.18 ± 0.91*	6.58 ± 1.82*	9.08 ± 3.37*
诺和灵 30R	59	8.40 ± 1.39	9.66 ± 1.97	14.64 ± 3.75	7.52 ± 1.02*	6.60 ± 1.91*	10.23 ± 4.35*#

治疗前两组间比较经 t 检验:$P>0.05$;*. 治疗前后自身两组 t 检验:$P<0.05$;#.治疗 12 周后两组间差值经 t 检验:$P<0.05$。

维普资讯 http://www.cqvip.com

治疗期末 9～12 周 2 组胰岛素注射剂量分别为(23.1±8.0)U/d 和(25.1±7.2)U/d,诺和锐组患者胰岛素用量少于诺和锐 30 组(P=0.04)。整个实验期间 12 周,使用胰岛素总量 2 组间差异无统计学意义(P>0.05)。

2.4 疗效评价

2.4.1 主要疗效指标(ITT 人群) ①HbA_{1C}:诺和锐 30 特充组治疗 12 周后 HbA_{1C} 由原来的(8.38±1.36)%,降低到(7.18±0.91)%(表 2);诺和灵组由原来的(8.40±1.39)%,降低到(7.52±1.02)%(表 2),2 组治疗前后变化均有统计学意义(均 P<0.05),2 组间差别无统计学意义(P>0.05)。

②2hPG:诺和锐 30 组治疗 12 周后 2hPG 由原来的(14.38±3.12)mmol/L 降低到(9.08±3.37)mmol/L,诺和灵 30R 组 2hPG 由原来的(14.64±3.75)mmol/L 降低到(9.43±3.15)mmol/L,2 组餐后血糖分别下降了 3.79 和 3.05mmol/L,(表 2),2 组治疗前后变化均有统计学意义(P 均 <0.05)。

2.4.2 次要疗效指标(ITT 人群) FPG:诺和锐 30 组治疗后 FPG 由原来的(9.65±1.99)mmol/L 降低到(6.43±1.82)mmol/L(表 2),下降了 2.02mmol/L(表 3);诺和灵组 FPG 由原来的(9.66±1.97)mmol/L 降低到(6.60±1.91)mmol/L(表 2),下降 2.07mmol/L(表 3),2 组治疗前后变化均有统计学意义(均 P<0.05)。2 组间差异无统计学意义(P>0.05)。

2.5 安全性指标

2.5.1 非低血糖不良事件 诺和锐 30 特充组和诺和灵 30R 组的非低血糖不良事件的总发生率分别为 11.52%和 7.07%,两组比较差异无统计学意义(P>0.05)。大部分为轻度。按照发生频率由高至低为皮下结节 2.50%,局部皮肤瘙痒 1.41%,局部皮肤发红 1.36%等。

2 组各发生 1 例严重不良事件,经研究者判断与试验药物无关。试验组 1 例因肺结核,提前终止试验。对照组 1 例因胃溃疡出血,提前中止试验。

2.5.2 低血糖事件 治疗 12 周诺和锐组的低血糖发生率为 12.82%,发生例数为 44 例,98 例次,血糖证实性低血糖为 4 例,最低血糖为 <2.8mmol/L。夜间低血糖发生率 8%,16 例,19 例次。诺和灵组的低血糖发生率为 14.28%,发生例数为 14 例,22 例次,无血糖证实性低血糖,夜间低血糖发生率 3%,3 例,4 例次。2 组比较差异无统计学意义(P>0.20)。试验组中 1 例患者因误注了医嘱外较大剂量的胰岛素发生严重低血糖,血糖达 2.1mmol/L,并出现言语困难。其他低血糖仅有轻微症状,很快恢复。生命体征及其他实验室检查无特殊临床意义。

3 讨 论

众多研究及大量的临床经验都已证实,严格控制血糖是延缓糖尿病及其慢性并发症发生与发展的基础[1,2]英国前瞻性糖尿病研究(The United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland prospective diabetes study,UKPDS)后续研究中分析了死于心血管疾病的糖尿病患者的前 5 个危险因素之一是 HbA_{1C}。糖尿病控制与并发症的流行病学研究也证明早期强化血糖控制明显降低以后心血管疾病的风险[3]。因此,要求糖尿病的降糖治疗更长期持续使 HbA_{1C} 控制达标,2005 年无论是国际糖尿病联盟还是 IDF- 西太平洋区颁布的糖尿病指南中,都将 HbA1C 的控制目标从 7%降至 6.5%。这一更严格的血糖控制目标,为糖尿病治疗提出了更为严峻的挑战[4]。FPG 和 2hPG 都会影响 HbA_{1C} 和心血管事件的发生率。2 型糖尿病 β 细胞功能下降,胰岛素分泌减少,最终需应用胰岛素治疗。而如果早期应用胰岛素可保护和恢复 β 细胞功能,更好控制糖尿病[5]。以预混胰岛素作为胰岛素治疗的起始剂型,既含有正规胰岛素也含有 NPH,它能更好地模拟生理胰岛素的分泌,可以较理想地控制 FPG 和 2hPG[6]。

诺和锐 30 含 30%可溶性门冬胰岛素和 70%精蛋白门冬胰岛素,门冬胰岛素在皮下注射后以单体形式存在,吸收快速,与双时象(预混)人胰岛素中的可溶性人胰岛素相比,其起效更快。笔者通过对比观察诺和锐 30 和诺和灵 30R 治疗糖尿病患者的疗效显示,在基本条件和用量相似的情况下,诺和锐 30 能有效改善 HbA_{1C} 水平,治疗前后平均下降 1.08%,与诺和灵 30R 治疗对 HbA_{1C}(下降 1.01%)改善水平无统计学差异。同时能有效降低 FPG 和 2hPG,与诺和灵 30R 治疗比较对空腹血糖下降水平差异也无统计学意义。2h 餐后血糖分别下降了 3.79 和 3.05mmol/L,降低餐后血糖的作用诺和锐 30 特充优于诺和灵 30R。两组胰岛素注射剂量在治疗 0～2 周、3～4 周和 5～8 周随访期间调整的剂量保持一致,治疗期末 9～12 周试验组患者胰岛素用量还少于对照组 2U/d。提示诺和锐 30 胰岛素有良好的治疗效果。诺和锐 30 组达到预期强化控制水平所用时间较短,且每个时段的血糖控制均较诺和灵 30R 组理想;而诺和灵 30R 达到预期水平(P<0.01)

维普资讯 http://www.cqvip.com

所用时间较长，表明诺和锐 30 较诺和灵 30R 控制血糖更为迅速、理想、稳定。与诺和灵 30R 相比，诺和锐 30 中的游离门冬胰岛素具有快速起效快速达峰、快速回落的特点，而其中鱼精蛋白结晶的门冬胰岛素则起到了基础胰岛素的作用，二者结合更好地模拟了生理胰岛素的分泌。即诺和锐 30 既能保持原有预混制剂使用方面的优点，又能更好地控制 2 型糖尿患者的血糖，减少低血糖以及并发症的发生率。

诺和锐 30 是一种治疗糖尿病的有效且安全，起效快，有效降低餐后血糖的预混胰岛素剂型。

参 考 文 献

[1] UK Prospective Diabetes Study Group.Quality of life in type diabetes patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or pressure control(UKPDS)[J]. DiabetesCare,1999;22(5):1125.

[2] 邓尚平，主编.临床糖尿病学[M]. 成都：四川科学技术出版社 2000.210.

[3] Wrightt A,Burden AC,Paisey RB,et al. Sulfonylurea in adequacy:efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the UKPDS 57[J]. Diabetes Care,2002;2(25):330-336.

[4] IDF Clinical Guidelines Task Foree. Global guidelines for type 2 diabetes[J]. Brussels;International Diabetes Federation,2005;7(6):256-258.

[5] Skak K,Gotfredsen CF,Lundagaard D,et al. ImProved beta-cell survival and reduced insulitis in a type 1diabetic rat model after treatment with a beta-cell-selective K(ATP)[J]. Diabetes Care,2004;6(53):1089-1095.

[6] Kilo C,Mezitis N,Jain R,et al. Staking Patients with type 2 diabetes on insulin therapy using once-daily injections of basic insulin as part 70/30,basic human insulin 70/30,or NPH insulin in combination with metformin[J]. Diabetes Complications,2003;17(9):307-313.

(责任编辑：关蕴良)

(上接第 725 页)

显变化。

2.6 样品浓度

平均药时曲线见图 2，以 $3P_{87}$ 软件计算，得药动力参数为 $t_{1/2}$(23.6 ± 4.7)min，AUC(34 013 ± 745) ng/min/ml，CL(3.5 ± 0.9)ml/(kg·min)。

3 讨 论

顺式阿曲库铵常温下不稳定易分解，检测过程易受分解产物及杂质影响，因此预处理过程中先酸化血浆，可以减少其分解。血样处理时采用了乙腈直接去除蛋白取上清液进样，简化了操作步骤。流动相中加入 PBS 缓冲盐较好地改善了峰形。顺式阿曲库铵在紫外可见光范围也有吸收，但灵敏度较低，本方法采用荧光检测较紫外检测灵敏度有较大的提高，且干扰小，该方法简单、灵敏、准确，适合顺式阿曲库铵的检测和药动学研究。

参 考 文 献

[1] 莫利求，黄文起，谭洁芳，等. 新的中效肌松药 - 顺式阿曲库铵[J].《国外医学》麻醉学与复苏分册，2000;21(3):170-172.

[2] Weindlmayr-Goettel M,Kress HG,Hammerschmidt F,et al. In vitro degradation of atracurium and cisatracurium at pH7.4 and 37℃ depends on the composition of the incubating solutions[J]. British fournal of anaesthesia,1998;81(3):409-414.

[3] Tran TV,Fiset P,Varin F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics Of cis-atracurium after a short infusion in patients under propofol anesthesia[J]. International anesthesia research society,1998;87(5):1158-1163.

(责任编辑：谭乐勤)

(上接第 740 页)

[2] Walsh PC,Retik AB,Vaughan ED,et al. Campbell's urology[M]. Seventh edition,2001.524-528.

[3] Shoskes DA,Hanbury D,Cranston D,et al.Urological complications in 1000 consecutive renal transplant recipients[J]. J Urol,1995;153(1):18-21.

[4] 马俊杰，于立新，王进义，等.移植肾输尿管梗阻的开放手术治疗[J]. 临床泌尿外科杂志，2003;18(9):540-542.

[5] Noble VE,Brown DF. Renal ultransound[J]. Emerg Med Clin North Am,2004;22(3):641-659.

[6] Nankivell BJ,Cohn DA,Spicer ST,et al. Diagnosis of kidney transplant obstruction using Mag3 diuretic renography[J]. Clin Transplant,2001;15(1):11-18.

[7] Streem SB,Noviek AC,Steinmuller DR,et al.Long-term efficacy of ureteral dilation for transplant ureteral stenosis[J]. J Urol,1988;140(1):32-35.

(责任编辑：关蕴良)