

诺和锐 30 和优泌乐 25 治疗 2 型糖尿病疗效比较

王 芬(厦门大学附属第一医院药学部 福建厦门 361000)

摘要:目的 对比诺和锐 30 与优泌乐 25 治疗 2 型糖尿病(T2DM)的疗效及安全性。方法 82 例 T2DM 患者被随机分为诺和锐 30 组 40 例及优泌乐 25 组 42 例。于每日两餐前 15min 分别皮下注射两药,调整剂量至空腹血糖(FBG)在 $4.4 \sim 7.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,餐后 2h 血糖(2hPG) $\leq 10.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。16 周后,比较 FBG、2hPG、糖化血红蛋白(HbA1c)、血糖达标时间、达标时胰岛素用量及低血糖发生率的差异。结果 (1)16 周后,FBG、2hPG 和 HbA1c 显著下降($P < 0.01$)。(2)两组间 FBG 及 HbA1c 无统计学差异($P > 0.05$),但诺和锐 30 组对 2hPG 的控制效果好于优泌乐 25 组($P < 0.05$)。(3)两组血糖达标时间无统计学差异($P > 0.05$)。达标时,优泌乐 25 每日使用的剂量少于诺和锐 30($P < 0.05$)。(4)低血糖发生率无统计学差异($P > 0.05$)。结论 对于 T2DM 患者,两药均具备快、强且安全的降糖效果。诺和锐 30 对 2hPG 的控制效果更好,而优泌乐 25 在血糖达标时的胰岛素用量小于诺和锐 30。

关键词:2 型糖尿病;诺和锐 30;优泌乐 25;疗效;低血糖

中图分类号:R969.4 文献标识码:B 文章编号:1006-3765(2019)-10-11083-0147-02

2 型糖尿病,是糖尿病诸多类型中的主体。它是一种进行性发展的疾病,包括肝脏葡萄糖输出增加、胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞量和功能的下降、胰高血糖素分泌异常增加等。其中,胰岛 β 细胞的功能缺陷和胰岛素抵抗是 T2DM 发病的关键。

目前,由于胰岛素抵抗是始终贯穿于二型糖尿病的全程,所以胰岛 β 细胞的功能缺陷被认为是发病的必要条件。早期胰岛 β 细胞分泌胰岛素的量或多或少,或正常。分泌峰值向后移,胰岛素分泌第一时相消失,但尚能维持血糖的平稳⁽¹⁾。而后随着病程进展, β 细胞的功能将继续下降,于是伴随着胰岛素分泌严重不足,胰岛素分泌的第二时相曲线越来越低平,最终 β 细胞功能消失⁽²⁾。在 T2DM 患者中,约 50% 在诊断后 10 年需要胰岛素治疗。

诺和锐 30 和优泌乐 25 是两种临床常用的预混人胰岛素类似物,因为它们分子构造和(或)速效、中效胰岛素构成比例上有所不同,所以疗效和安全性也有所不同。本文对这两种预混人胰岛素类似物在临床应用时进行了比较,以期得到相对最佳的用药效果。

1 研究对象

于 2016 年 9 月~2018 年 9 月从我院内分泌科住院患者中,选取了被诊断为 T2DM、并具备胰岛素使用指征的患者为研究对象。具体纳入标准如下:①年龄 35~55 岁;②2 型糖尿病的诊断标准采用 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准;③所有患者都经过加强运动、饮食改变及控制体重的指导,并且他们服用磺脲类降糖药物达最大量,并同时口服其他降糖药(至少 3 个月),血糖控制仍不达标,且尚未接受胰岛素治疗;④排除其他类型的糖尿病;⑤患者无恶性肿瘤、感染性疾病、心功能不全、严重肝、肾功能不全、甲状腺功能亢进或减退、结缔组织病等基础疾病。

排除标准:①治疗期间患者出现糖尿病急性并发症;②对胰岛素严重过敏反应者;③治疗期间依从性较差的;④治疗期间进行外科相关治疗,如手术等。

基于以上筛选出的 T2DM 患者,被随机分为两组,分别为诺和锐 30 组和优泌乐 25 组。所有患者被要求提供病史,入院当天测量他们的身高、体重,并计算出体重指数(BMI)。测定 HbA1c,早中晚三餐前 FBG 及三餐后 2hPG,取平均值。两

组患者在年龄、性别、病程、BMI、HbA1c、FBG 及 2hPG 上都没有显著差异($P > 0.05$),具有可比性(见表 1)。

表 1 两组患者临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	诺和锐 30 组	优泌乐 25 组
例数(男/女)	40(23/17)	42(22/20)
年龄(岁)	54.4 \pm 7.8	53.9 \pm 9.2
病程(年)	7.21 \pm 3.2	8.02 \pm 2.8
BMI(kg/m ²)	23.55 \pm 4.12	24.65 \pm 3.65
FBG(mmol \cdot L ⁻¹)	9.8 \pm 3.4	10.3 \pm 3.5
2hPG(mmol \cdot L ⁻¹)	13.6 \pm 5.8	13.9 \pm 4.1
HbA1c(%)	8.3 \pm 1.7	8.4 \pm 1.8

2 研究方法

2.1 研究实施方法 所有患者都进行了系统的糖尿病知识普及。停用原应用的磺脲类、格列奈类口服降糖药,可以继续服用原剂量的双胍类或 α -糖苷酶抑制剂。除此之外,两组患者需在用餐前 15min 皮下注射诺和锐 30 或优泌乐 25,1 日 2 次,分别是早餐和晚餐前。起始剂量均为 $0.4 \text{ U}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ⁽³⁾。研究期间用血糖仪 1 日 6 次监测指尖血糖。并且根据血糖水平来对剂量进行调整,目标是 FBG 达到 $4.4 \sim 7.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 2hPG $\leq 10.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ⁽⁴⁾。

2.2 观察指标及统计分析 每个受试者于治疗开始时 0 周和治疗期 16 周后测定 HbA1c。每天测定早中晚餐前 FBG 及三餐后 2hPG,两者都取平均值。治疗期间每两天检测 1 次患者的血糖谱,对患者的血糖达标时间,以及在血糖达标时胰岛素的使用量进行记录。在患者出院后,要求他们每周到内分泌科门诊随访 1 次,直至 16 周结束。此期间,如果患者发生低血糖事件,要求他们记录下来。根据 2005 年 ADA 对糖尿病低血糖症分类,对于糖尿病患者,有典型低血糖症状(包括饥饿、出汗、发抖等),未测定血糖水平,但进食后,患者的低血糖症状马上能得到缓解;或有典型低血糖症状,指尖血糖测定低于 $3.9 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$;或不论是不是有低血糖症状,指尖血糖低于 $3.9 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 均属于糖尿病低血糖症。

2.3 统计学方法 用 SPSS 13.0 统计软件分析和处理数据。计量资料规定用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料规定用率表示。用配对 t 检验比较组内治疗前后差异,用方差分析

比较组间治疗前后的变化。用 χ^2 检验对比两组低血糖事件发生率,规定 $P < 0.05$ 有统计学差异。

3 结果

研究初期,共有受试对象 85 例,其中诺和锐 30 组 42 例,优泌乐 25 组 43 例。治疗过程 3 例患者因未按规定剂量胰岛素进行治疗而被剔除。其余 82 例患者参与了 16 周的治疗计划全程,包含诺和锐 30 组 40 例和优泌乐 25 组 42 例。

3.1 组内治疗前后血糖控制情况的比较 两组接受胰岛素治疗后,FBG 及 2hPG 均显著降低($P < 0.01$);而诺和锐 30 组 HbA1c 由原来的 $(8.3 \pm 1.7)\%$ 降至 $(7.5 \pm 1.4)\%$ ($P < 0.01$);优泌乐 25 组 HbA1c 由原来的 $(8.4 \pm 1.8)\%$ 降至 $(7.6 \pm 1.5)\%$ ($P < 0.01$) (见表 2)。

3.2 组间治疗前后血糖控制情况比较 两组间治疗前后 FBG 及 HbA1c 无统计学差异($P > 0.05$)。但 16 周后,诺和锐 30 组 2hPG 控制水平优于优泌乐 25 组,差异显著($P < 0.05$) (见表 2)。

3.3 两组血糖达标时间及达标时胰岛素用量比较 两组将血糖控制至达标所需要的时间无统计学差异($P > 0.05$)。但血糖达标时,优泌乐 25 每日使用的剂量少于诺和锐 30,差异有统计学意义($P < 0.05$) (见表 2)。

表 2 两组患者治疗前后比较($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)

项目	诺和锐 30 组		优泌乐 25 组	
	0 周	16 周	0 周	16 周
例数	40		42	
FBG ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	9.8 ± 3.4	$5.7 \pm 1.4^*$	10.3 ± 3.5	$6.1 \pm 1.7^{*\Delta}$
2hPG ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	13.6 ± 5.8	$8.4 \pm 3.9^*$	13.9 ± 4.1	$8.8 \pm 3.9^*$
HbA1c (%)	8.3 ± 1.7	$7.5 \pm 1.4^*$	8.4 ± 1.8	$7.6 \pm 1.5^*$
血糖达标时胰岛素用量(U/d)	46 ± 8		$38 \pm 11^\Delta$	
血糖达标时间(d)	14 ± 4		15 ± 4	

注:与 0 周比较,* $P < 0.01$;与诺和锐 30 组的 16 周比较, $\Delta P < 0.05$

3.4 低血糖发生率比较 诺和锐 30 组共记录到低血糖事件 5 例,低血糖发生率为 12.5%;而优泌乐 25 组记录到低血糖事件 7 例,低血糖发生率为 16.7% (所有发生低血糖事件的患者均为短暂“低血糖”反应)。但两组间的低血糖发生率无统计学差异($P > 0.05$)。

4 讨论

诺和锐 30 和优泌乐 25 都属于预混人胰岛素类似物。诺和锐 30 包含了 30% 的可溶性门冬氨酸胰岛素和 70% 的鱼精蛋白门冬氨酸胰岛素。其中,可溶性门冬氨酸胰岛素是由人胰岛素氨基酸链 B28 位的脯氨酸被天门冬氨酸所取代而得到的。因为这样引入了阴离子,胰岛素单体或二聚体的自聚合被产生的电荷排斥阻止,所以其六聚体或二聚体可以快速解离,达到了较好模拟和替代餐时胰岛素的分泌的效果。又因为能更快起效,患者可以在餐前立即注射。另外,它较人胰岛素 R 起效快 50%,分泌曲线的峰值也较其高出 50%,所以降糖作用更快更强^[5]。诺和锐 30 要求患者每天早晚餐前皮下注射 1 次,注射时间灵活。

优泌乐 25 中赖脯胰岛素和赖脯胰岛素鱼精蛋白悬液的比例是 25:75。赖脯胰岛素是利用基因工程技术,互换了人胰岛素 B 链上的第 28 位的脯氨酸和第 29 位的赖氨酸的位置,而其他氨基酸的序列和结构不改变,由此得到了一种新的蛋白质。两个氨基酸顺序的颠倒不涉及生物学活性的功能位点,因此并没有改变它作为胰岛素的功能。除此之外,这样的位置互换还可以减少二聚体中单体间存在的非极性接触,使不再容易聚集成二聚体和六聚体,而是以单体的形式存在。所以皮下注射优泌乐 25 后能被迅速吸收^[6],浓度在注射后 1h 左右能达到最高峰,并且可以持续 10-14h,在餐前或餐后注射即可。而赖脯胰岛素鱼精蛋白悬液的中效特点,起到了维持一整天的基础胰岛素水平的作用。

本研究结果显示,经过 16 周 1 日 2 次诺和锐 30 或优泌乐 25 注射治疗后,两组的 FBG、2hPG 和 HbA1c 均显著低于治疗前,说明两者均有良好的降糖效果。再通过两组患者治疗前后临床资料的对比,我们发现诺和锐 30 组对 2hPG 的控制效果比优泌乐 25 组好。这可能与诺和锐 30 含有的速效人胰岛素类似物-门冬胰岛素的比列更高有关。而且有相关论文研究表明,诺和锐 30 有更快的吸收速度,从而促进它更好控制餐后血糖^[7]。但是,两者间 FBG 和 HbA1c 无统计学差异。所以,诺和锐 30 与优泌乐 25 两药中,并没有哪一种在控制血糖上具备显著优势。另一方面,两组血糖达标时间无统计学差异,但血糖达标时,优泌乐 25 每日使用的剂量少于诺和锐 30,有统计学差异,这结果能对 T2DM 患者用药成本的减轻起到一定的辅助作用。

除此之外,本次研究过程中,虽然诺和锐 30 组发生的低血糖率低于优泌乐 25 组,但并无统计学差异。在用药安全性上,两类药物的安全性均较好。所有发生低血糖事件的患者表现为乏力、饥饿感、头晕等,给予进食后,症状很快缓解,不需要他人帮助,也无严重低血糖事件发生。这可能与诺和锐 30 与优泌乐 25 中包含的中效人胰岛素类似物的比列有关。比列小,作用持续时间缩短,所以更加安全。但临床使用时仍应警惕可能发生的低血糖事件,特别是夜间低血糖往往难以及时发现和处理,需特别注意。综上,建议针对不同特点的 T2DM 患者,进行个体化治疗。在安全的前提下,达到最佳的治疗效果。

参考文献

- (1) Del Prato S, Marchetti P, Bonadonna RC. Phasic insulin release and metabolic regulation in type 2 diabetes (J). Diabetes 2006, 51 (suppl 1): 109-116.
- (2) Purrello F, Rabuazza AM. Metabolic factors that affect beta-cell function and survival (J). Diabet Nutr Metab 2000, 13: 84-91.
- (3) 张凡, 何军, 韩艳. 优泌乐 25 及诺和锐 30 在治疗 2 型糖尿病中的疗效比较 (J) 药物与临床 2013, 3(17): 88.
- (4) 纪立农, 翁建平, 陆菊明, 等. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版) (J). 中国医学前沿杂志 2013, 7(3): 38-39.
- (5) Jacobsen LV, Seggaard B, Riis A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a premixed formulation of soluble and protamine-retarded insulin aspart (J). Eur J Clin Pharmacol 2000, 56: 399-403.
- (6) Edelman SV, Morello CM. Strategies for insulin therapy in type 2 diabetes (J). South Med J 2009, 98(3): 363-371.
- (7) 廖淑金. 胰岛素类似物研究进展 (J). 医学信息 2010, 23(6): 2017.