

# 瑞格列奈与那格列奈的Mini卫生技术评估

李 宵\*,郭彩会,赵 娜,丁琮洋,孟 璐,李 颖,董占军\*(河北省人民医院药学部,石家庄 050057)

中图分类号 R977.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)10-1252-09

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.10.18

**摘要** 目的:为医院决策者遴选、临床合理使用瑞格列奈与那格列奈提供依据。方法:通过文献、指南、说明书查阅,药师与医师沟通建立百分制评分体系,从临床必要性、有效性、安全性、经济性、医保属性、基本药物属性、原研属性、药品包装属性、市场属性及企业属性等方面分别对瑞格列奈与那格列奈进行Mini卫生技术评估(Mini HTA),并结合权重值对其进行评分。结果:瑞格列奈与那格列奈最终分值分别为77分和74分;二者用于治疗2型糖尿病均可有效降低患者的餐后血糖,且副作用小、安全性佳;均为医保目录收录品种,均是原研药品,且便于贮藏,有效期均较长;尽管二者的价格偏高但其生产企业信誉度良好、且在全球范围内广泛使用,是2型糖尿病患者的优良选择。但二者也有一定差异,瑞格列奈可应用于肾功能较差[肾小管滤过率预估值(eGFR) $<30$  mL/min]的患者且不需调整剂量,那格列奈因经肾脏排泄故需根据eGFR调整剂量;瑞格列奈属于基本药物而那格列奈为非基本药物;瑞格列奈不需遮光贮藏而那格列奈需注意遮光贮藏。此外,多种肝药酶诱导剂或抑制剂均可与二者产生相互作用,特殊人群应谨慎用药。结论:本次Mini HTA可为医院遴选及合理使用瑞格列奈与那格列奈提供参考依据。2型糖尿病患者可结合自身条件及需求合理选择使用两种药品;与其他药物合用时需密切监测血糖,防止低血糖的发生。

**关键词** Mini卫生技术评估;药品遴选;瑞格列奈;那格列奈;安全;有效

## Mini Health Technology Assessment of Repaglinide and Naglinide

LI Xiao, GUO Caihui, ZHAO Na, DING Congyang, MENG Lu, LI Ying, DONG Zhanjun (Dept. of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050057, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for hospital decision-maker to select and use repaglinide and naglinide reasonably. METHODS: Through reviewing literature, guideline and instruction, full score system was established for communication between pharmacists and physicians; from the aspects of clinical necessity, effectiveness, safety, economy, medical insurance attribute, essential medicine attribute, original research attribute, drug packaging attribute, drug market and enterprise attributes, the Mini health technology assessment (Mini HTA) was carried out for repaglinide and nateglinide, and scored on the basis of weight value. RESULTS: Repaglinide and naglinide's final score were 77 and 74, respectively. For type 2 diabetes, both of them could reduce postprandial blood glucose, and had less side effect and good safety. They were both included in the medical insurance list. Both of them were original varieties, easy to store and had a long period of validity. Although they were expensive in the treatment of type 2 diabetes, their manufacturers had a good reputation and were widely used in the world, which was a good choice for patients with type 2 diabetes. But they were different to certain extent; repaglinide could be used in patients with poor renal function [eGFR $<30$  mL/min] without dose adjustment; nateglinide should be adjusted according to eGFR for renal excretion. Repaglinide was essential medicine but nateglinide wasn't; repaglinide didn't need shading storage but nateglinide did. In addition, a variety of liver drug enzyme inducers or inhibitors may interact with the two drugs, and special groups should be used with

药杂志,2018,22(11):33-35.

[22] LIU G, WU HW, LI ZG. Study on sildenafil combined with inhalational nitric oxide therapy on the curative effects and serum levels of HIF-1 $\alpha$ , ET-1, and calcium in neonatal pulmonary hypertension[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(14):4683-4690.

[23] REYES RV, CASTILLO-GALÁN S, HERNANDEZ I, et

\* 药师, 硕士。研究方向:医院药学、卫生技术评估。E-mail: 379346168@qq.com

# 通信作者:主任药师,硕士生导师,博士。研究方向:医院药学、药事管理学。E-mail: 13313213656@126.com

al. Revisiting the role of TRP, Orai, and ASIC channels in the pulmonary arterial response to hypoxia[J]. *Front Physiol*, 2018. DOI: 10.3389/fphys.2018.00486.

[24] SOMMER N, STRIELKOV I, PAK O, et al. Oxygen sensing and signal transduction in hypoxic pulmonary vasoconstriction[J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(1):288-303.

[25] LAN NSH, MASSAM BD, KULKARNI SS, et al. Pulmonary arterial hypertension: pathophysiology and treatment[J]. *Diseases*, 2018. DOI: 10.3390/diseases6020038.

(收稿日期:2019-09-08 修回日期:2020-03-30)

(编辑:孙冰)

caution. CONCLUSIONS: Mini HTA provide reference for the selection and rational use of repaglinide and nateglinide; patients with type 2 diabetes can select suitable drug according to their own conditions and needs. When combined with other drugs, blood glucose should be closely monitored to prevent the occurrence of hypoglycemia.

**KEYWORDS** Mini health technology assessment; Drug selection; Repaglinide; Nateglinide; Safety; Effectiveness

卫生技术评估(Health technology assessment, HTA)是国际上常用的政策分析工具,旨在为决策者制定循证政策提供科学依据。Mini卫生技术评估(Mini health technology assessment, Mini HTA)是一种运用多学科方法综合考量药品、设备、诊疗、技术的临床必要性、经济性等因素,以对相关卫生技术作出全面系统评价的决策工具,其目的是为医院决策者遴选药品、引入医疗设备等提供参考依据<sup>[1]</sup>,尤其可对临床颇受争议的资源配置问题起到关键性的决策作用<sup>[2-3]</sup>。

胰岛素促泌剂是指通过促进胰岛素分泌而发挥降糖作用的药物,其中瑞格列奈与那格列奈为新型降糖药,二者作为餐时血糖调节剂,能改善早相胰岛素分泌,全面控制餐后、空腹血糖和糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)水平,随餐服用方便且安全性高,是2型糖尿病患者的理想选择<sup>[4]</sup>。尽管二者作用相似,但在不良反应(ADR)、贮藏条件等方面仍略有差别。为此,本研究从临床必要性、有效性、安全性、经济性、医保属性、基本药物(以下简称“基药”)属性、原研属性、药品包装属性、市场属性及企业属性等10个方面对瑞格列奈与那格列奈两种胰岛素促泌剂进行Mini HTA,旨在为医院决策者遴选和临床合理使用两种药品提供依据。

## 1 资料与方法

本次研究采用百分制的评分体系对瑞格列奈与那格列奈进行临床必要性、有效性、安全性、经济性、医保属性、基药属性、原研属性、药品包装属性、市场属性及企业属性等10个方面的系统评估,该评估体系既包括了药品本身疗效、安全、费用、稳定性的评估,又考量了药品于医保、基药的收录情况,还涵盖了药品生产企业的全球信誉度等信息。其中,必要性、有效性、安全性和经济性为药品的核心属性,分值占比为60%,是药品遴选和合理用药的评估基础;医保、基药、原研属性为政策属性,分值占比为20%,可反映药品的惠民程度;药品包装属性、市场属性、企业属性的分值占比为20%,可一定程度上反映药品的质量和疗效。

两种药品药理作用及临床研究的相关循证研究及不良反应内容通过检索中国知网、万方数据、维普网等中文数据库及Embase、PubMed、Metstr等外文数据库获得;瑞格列奈与那格列奈的指南推荐证据通过查阅美康MCDEX、药智数据、Up To Date、医脉通等指南检索工具获得;药品价格通过查询河北省医疗机构药品交易采购平台中瑞格列奈与那格列奈及磺脲类药物挂网价格获得;医保和基药情况通过检索2019年版《国家基本

医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》及2018版《国家基本药物目录》获得;两种药品的市场信息及生产企业的相关信息通过查阅美国FDA、欧洲药品管理局(EMA)、日本药品数据库(PMDA)、国家药品监督管理局(NMPA)网站所发布的药品信息及美国《制药经理人》(Pharm Exec)公布的2018年全球制药企业50强的目录获得。此外,用法用量、不良反应、贮藏条件及效期等信息通过查询药品说明书获得。各项评分的分值及权重由我院临床药师与医师逐项沟通后确定。

## 2 评估细则

### 2.1 必要性

为评估目标药品在院内临床使用的必要性,可从药理学参数及药理作用机制等方面横向对比同类药品,评估该药品药理作用与疗效的优劣势及可替代性<sup>[5]</sup>。该项指标评估细则分为5档,权重为3,即最高档得分为15分、最低档得分为3分,详见表1。

表1 瑞格列奈与那格列奈的Mini HTA评估细则

Tab 1 Mini HTA detailed evaluation rules of repaglinide and nateglinide

指标	权重	细则
必要性	3	5:临床上绝对必要,且本院无其他替代品 4:有同类药品,但无此作用机制药品/作用机制较其他同类药品有明显优势 3:有同样作用机制药品,有特别适应证对特定患者有治疗优势 2:本药品疗效不劣于本院原有的同类药品 1:本院已有过多同类药品,且本药品无特殊优点
有效性	3	5:诊疗规范推荐 4:指南I级推荐,有Meta分析和设计良好的RCT结果 3:指南推荐 2:专家共识推荐 1:以上均无推荐
安全性 ADR	1	6:轻度(症状轻微,无需治疗)或药物毒性评价标准(CTC)1~2级 5:中度(症状明显,需要干预)或CTC 3级 4:重度(症状严重,危及生命)或CTC 4~5级,发生率<0.1% 3:重度(症状严重,危及生命)或CTC 4~5级,发生率为0.1%~<1% 2:重度(症状严重,危及生命)或CTC 4~5级,发生率为1%~<10% 1:重度(症状严重,危及生命)或CTC 4~5级,发生率≥10%
特殊人群	1	3:可用 2:慎用 1:禁用
药物相互作用	1	3:可用 2:慎用 1:禁用
其他(可多选)	1	1:不良反应均可逆 1:无特别用药警示 1:上市时间>5年

续表 1

Continued tab 1

指标	权重	细则
经济性		
同通用名药品	1	5: 单价、全程药费均低于同类药品 4: 全程药费低于同类药品 3: 单价、全程药费与同类药品相当 2: 全程药费高于同类药品 1: 单价、全程药费均高于同类药品
治疗某种疾病的同药理作用机制药品	1	5: 单价、全程药费均低于同类药品 4: 全程药费低于同类药品 3: 单价、全程药费与同类药品相当 2: 全程药费高于同类药品 1: 单价、全程药费均高于同类药品
治疗某种疾病的所有药品	1	5: 单价、全程药费均低于同类药品 4: 全程药费低于同类药品 3: 单价、全程药费与同类药品相当 2: 全程药费高于同类药品 1: 单价、全程药费均高于同类药品
医保属性	2	5: 在国家医保甲类目录中, 且没有限制条件 4: 在国家医保甲类目录中, 有限制条件 3: 在国家医保乙类目录中, 且没有限制条件 2: 在国家医保乙类目录中, 有限制条件 1: 不在国家医保甲、乙类目录中
基药属性	1	5: 是 1: 否
原研属性	1	5: 为原研品种 3: 为通过一致性评价的仿制品种 1: 不是原研品种且未通过一致性评价
药品包装属性		
贮藏条件	1	5: 常温贮藏 4: 常温贮藏、避光或遮光 3: 阴凉贮藏 2: 阴凉贮藏、避光或遮光 1: 冷藏
有效期	1	4: ≥3年 3: 2~<3年 2: >1~<2年 1: ≤1年
市场属性		
该通用名药品全球使用情况	1	3: 美国、欧洲、日本均已上市 2: 美国、欧洲、日本上市 1: 美国、欧洲、日本均未上市
该厂家药品全球使用情况		3: 美国、欧洲、日本均已上市 2: 美国、欧洲、日本上市 1: 美国、欧洲、日本均未上市
企业属性	1	5: 生产企业为世界50强制制药企业 4: 生产企业为工信部医药工业百强榜及中国医药研发产品线最佳工业企业20强企业 3: 生产企业为工信部医药工业百强榜企业 2: 生产企业为中国医药研发产品线最佳工业企业20强企业 1: 生产企业不是工信部医药工业百强榜及中国医药研发产品线最佳工业企业20强企业

## 2.2 有效性

目标药品临床使用的有效性可通过目标药品是否经诊疗规范、指南、专家共识等推荐, 并注意查看指南推荐中的证据级别及有无高质量的 Meta 分析、临床对照试验(RCT)研究成果等来考察。该项指标评估细则分为5档, 权重为3, 即最高档得分为15分、最低档得分为3

分, 详见表1。

## 2.3 安全性

为了全面客观评估目标药品的安全性, 本研究将该指标的评估细则分为4个子项目, 详见表1。

2.3.1 ADR 目标药品ADR的严重程度可通过查阅药品说明书中ADR、注意事项及中英文文献中有关ADR的报道, 根据《不良反应分级及常见不良事件评价标准(CTCAE)5.0版》中的分级标准及CTC分级标准进行评估, 本项目评估细则分为6档, 权重为1, 即最高分为6分、最低分为1分。

2.3.2 特殊人群 目标药品用于特殊人群(包括儿童、老人、孕妇、哺乳期妇女、肝肾功能异常患者)的安全性可通过查阅药品说明书中的“禁忌”“注意事项”及相关文献, 并依据美国FDA妊娠分级进行评估, 该项目评估细则分为可用、慎用、禁用3档, 权重为1, 即最高分为3分、最低分为1分。

2.3.3 相互作用 药物之间相互作用对其在体内的浓度、代谢、活性等的影响也是药物安全性的重要评价指标, 该项目评估细则也分为可用、慎用、禁用3档, 权重为1, 即最高分为3分、最低分为1分。

2.3.4 其他 为了进一步评估药品的安全性, 将ADR的可逆性、有无特别用药警示、上市时间是否>5年等3项内容也纳入评估, 权重为1, 即最高分为3分、最低分为0分。

## 2.4 经济性

目标药品的经济性评估内容包括同通用名药品、治疗某种疾病的同药理作用机制药品、治疗某种疾病的所有药品等3个药品清单中的药品单价与全程药费的横向对比(仅评估单用该药品产生的费用, 不包含该药品使用前的降糖药及联合用药费用)。本研究根据河北省医疗机构药品交易采购平台(以下简称“网采平台”)中的药品挂网价格计算药品单价及日治疗费用。该项指标中, 3个药品清单的评估细则按照治疗费用高低均分为5档, 权重均为1, 即最高分为15分、最低分为3分; 每项单独评分, 经济性最终结果为3个清单的总分, 详见表1。

## 2.5 医保属性

医保属性即目标药品是否收载于2019年版《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》, 以评估大众对目标药品的受益程度<sup>[6]</sup>。依据药品是否在国家医保甲类、乙类目录中, 是否存在限制条件等, 将该指标的评估细则分为5档, 权重为2, 即最高分为10分、最低分为2分, 详见表1。

## 2.6 基药属性

基药属性即目标药品是否收载于国家卫生健康委员会颁布的2018版《国家基本药物目录》中, 以评估目标药品满足大众需求的程度<sup>[7]</sup>。该指标的评估细则分为2档, 权重为1, 即是基药计为5分、不是基药计为1分, 详

见表1。

## 2.7 原研属性

药品是否为原研品种、非原研品种是否通过一致性评价可反映药品的国际公认程度及产品质量<sup>[9]</sup>。根据目标药品是否为原研品种及是否通过一致性评价,将该指标的评估细则可分为3档,权重为1,即最高分为5分、最低分为1分,详见表1。

## 2.8 药品包装属性

2.8.1 贮藏条件 药品的贮藏条件可反映目标药品制剂的稳定性、贮藏环境的要求及患者使用的便利性。该指标的评估细则分为5档,权重为1,即最高分为5分、最低分为1分,详见表1。

2.8.2 有效期 有效期的长短可反映目标药品的稳定性程度及质量保持期限。该指标的评估细则分为4档,权重为1,即最高分为4分、最低分为1分,详见表1。

## 2.9 市场属性

药品的市场属性可反映目标药品在全球范围内的销售情况。本指标的评估内容分为两部分,分别为该通用名药品全球使用情况及该厂家药品全球使用情况。对于国外药品生产企业所售药品,可通过查询美国FDA、欧洲EMA、日本PMDA等网站所公布的相关资料获得;国内药品生产厂家所售药品以NMPA网站所发布的药品信息为准。若产品同时在国外销售,需请药品厂家提供相关材料佐证。上述两部分评估细则均为3档,权重为1,即最高分为6分、最低分为2分,其市场属性最终得分为上述两种情况得分的加和,详见表1。

## 2.10 企业属性

企业属性用于考察目标药品生产企业的信誉度及影响力,可反映目标药品生产企业的实力<sup>[9]</sup>。企业属性依据药品生产企业是否为2018年全球50强制药企业,是否为我国工信部医药工业百强榜企业、中国医药研发产品线最佳20强工业企业等来衡量。该指标的评估细则分为5档,权重为1,即最高分为5分、最低分为1分,详见表1。

# 3 评估结果

## 3.1 必要性

在胰岛素直接促泌剂中,磺脲类和瑞格列奈、那格列奈均是通过与胰岛B细胞上的磺脲类药物受体(SUR)结合以关闭胰岛B细胞膜中三磷酸腺苷(ATP)依赖性钾离子通道,使胰岛B细胞去极化,打开钙离子通道,使钙离子的流入增加,从而诱导胰岛B细胞分泌胰岛素<sup>[9]</sup>。但磺脲类和瑞格列奈、那格列奈与SUR的作用机制不同:瑞格列奈可完全不可逆抑制钾离子通道上的SUR1受体Kir/SUR1且对该受体丝氨酸区域结合位点Kir/SUR1[S1237Y]起阻滞作用;那格列奈可逆性抑制Kir/SUR1,对Kir/SUR1[S1237Y]仅起轻微阻滞作用;而磺脲类可轻度抑制Kir/SUR1,对Kir/SUR1[S1237Y]则无阻滞作用<sup>[11]</sup>。

磺脲类药物与非磺脲类药物的药动学特征也有所不同,由此导致二者用法用量不同。磺脲类短效促泌剂代表药格列喹酮的达峰时间为1.4~4.5 h,半衰期为1~2 h;磺脲类长效促泌剂代表药格列美脲的达峰时间达2~3 h、半衰期为5~9 h,格列齐特达峰时间长达5 h、半衰期为10~12 h。而非磺脲类促泌剂瑞格列奈与那格列奈达峰时间仅为0.75~1 h,半衰期仅为1~1.5 h,故非磺脲类较磺脲类起效快,降低餐后胰岛素效果显著,且可使患者血糖较快恢复至基线水平,减少低血糖的发生。

由此可见,瑞格列奈和那格列奈与磺脲类药物虽均作用于SUR,但具体作用机制不同,且控制餐后血糖效果优于磺脲类药物,故适用于餐后血糖控制不佳的患者,故必要性评分为3档,二者得分均为9分。

## 3.2 有效性

通过查阅相关数据库可知,《中国移植后糖尿病诊疗规范(2019版)》<sup>[12]</sup>,9个国内外指南<sup>[13-21]</sup>以及9个专家共识<sup>[22-29]</sup>均同时推荐瑞格列奈与那格列奈可用于治疗2型糖尿病,另分别有2个专家共识<sup>[30-31]</sup>推荐了瑞格列奈,1个专家共识<sup>[32]</sup>推荐了那格列奈,详见表2。共有相关系统评价文献18篇<sup>[33-50]</sup>,其中瑞格列奈的系统评价文献较那格列奈多,详见表3。

分析表2、表3可得,瑞格列奈与那格列奈可通过刺激胰岛素的早时相分泌而降低餐后血糖,且吸收快、起效快、作用时间短,肾功能不全的患者可以使用且不需调整剂量。二者无论单用还是联合二甲双胍使用均较其他药物有明显的降血糖优势,且副作用较少。

综上所述,瑞格列奈与那格列奈均有高质量的诊疗规范、指南、专家共识、系统评价文献推荐,评分为5档,得分均为15分。

## 3.3 安全性

3.3.1 ADR 依据瑞格列奈和那格列奈药品说明书中“不良反应”项下相关表述,二者最常见的ADR为低血糖。由于二者作用持续时间短,能使血糖快速恢复到基线水平,从而减少了体质量增加和低血糖等ADR的发生<sup>[4]</sup>。一项比较新发2型糖尿病患者服用瑞格列奈前后血糖波动的研究显示,瑞格列奈不会引起血糖显著波动<sup>[51]</sup>。由于两种药品ADR症状均较轻微,不需干预,故不良反应项细则评分二者得分均为6分。

3.3.2 特殊人群 依据瑞格列奈和那格列奈药品说明书中“禁忌症”“注意事项”“老年用药”“儿童用药”“药理作用”“药物相互作用”项下关于特殊人群的用药描述,同时参考国外肾损伤老年患者的用药指南<sup>[13]</sup>等可以看出,肾功能异常者使用经胆道排泄的瑞格列奈不用调整用药剂量,而使用那格列奈需根据eGFR调整剂量;糖尿病酮症酸中毒患者、妊娠期及哺乳期妇女、重度肝功能异常、儿童应禁用这两种药品,妊娠分级为C级。故两种药物该项得分为1分。

表2 瑞格列奈与那格列奈在国内外诊疗规范/指南/专家共识中的推荐情况

Table 2 Recommendation of repaglinide and nateglinide in diagnostic and treatment practices/guideline/expert consensus

推荐药品	诊疗规范、指南、专家共识	推荐内容	参考文献
瑞格列奈与那格列奈	中国移植后糖尿病诊疗技术规范(2019版)	格列奈类药物吸收快、起效快、作用时间短、降低餐后血糖、不加速肾衰竭	[12]
	美国老年糖尿病管理指南(2019版)	肾小球滤过率预估值(eGFR) < 60 mL/min时,停用那格列奈;透析患者可以使用那格列奈;eGFR < 30 mL/min时使用瑞格列奈,且不需调整剂量	[13]
	中国2型糖尿病防治指南(2017年版)	那格列奈通过刺激胰岛素的早期分泌而降低餐后血糖,可将HbA <sub>1c</sub> 降低0.5%~1.5%;格列奈类药物低血糖风险较磺脲类轻,且在肾功能不全的患者中使用	[14]
	中国器官移植术后糖尿病诊疗指南(2016版)	瑞格列奈吸收快、起效快、作用时间短、降低餐后血糖、不加速肾衰竭;慢性肾脏病(CKD)1~5期,无需调整剂量。那格列奈可致低血糖、体质量增加、肾衰竭时应调整剂量;CKD 1~3a期,无需调整;CKD 3b~4期:减量;CKD 5期:慎用	[15]
	安徽省糖尿病分级诊疗指南(2015年版)	格列奈类药物用于肾损害患者无需调整剂量;作用时间4~6 h	[16]
	加拿大糖尿病临床实践指南(2013版)	瑞格列奈和那格列奈相对于磺脲类低血糖风险小(瑞格列奈证据级别为2C级,那格列奈证据级别为3C级)	[17]
	美国糖尿病学会(ADA)糖尿病医学诊疗实用标准纲要(2012)	格列奈类药物关闭胰岛B细胞膜ATP-依赖性钾离子通道,胰岛素分泌增加,药物作用集中于进食后	[18]
	瑞典内分泌学和糖尿病学会治疗建议(2012版)	应根据餐后血糖值调整剂量,推荐剂量:瑞格列奈0.5~12 mg/d,肾功能不全、透析患者不需调整剂量;那格列奈60~360 mg/d,肾功能不全者需慎用	[19]
	国际糖尿病联盟餐后血糖管理指南(2011版)	二药可有效降低餐后血糖(级别Level 1+)	[20]
	中国糖尿病护理及教育指南(2009版)	格列奈类药物特点为刺激胰岛素的早期分泌,有效降低餐后血糖	[21]
	2型糖尿病合并动脉粥样硬化性心血管疾病患者降糖药物应用专家共识(2017版)	瑞格列奈对于肾功能不全患者,在CKD 1~5期全程均可使用,且无需调整剂量;与安慰剂相比,那格列奈治疗5年后,首要心血管事件复合终点(终点主要不良心血管事件+心力衰竭住院)风险差异无统计学意义	[22]
	二甲双胍临床应用专家共识(2016年版)	在新诊断的血糖水平较高(HbA <sub>1c</sub> 水平接近11.0%)的2型糖尿病患者中,瑞格列奈和二甲双胍联用比瑞格列奈单用能更有效地降低HbA <sub>1c</sub> ,而低血糖发生风险却未增加;那格列奈联用二甲双胍与格列齐特联用二甲双胍的降糖强度相似,但低血糖发生的风险更小(1级)	[23]
	中国2型糖尿病患者餐后高血糖管理专家共识(2016年版)	荟萃分析结果显示,在降低HbA <sub>1c</sub> 方面,瑞格列奈优于安慰剂和磺脲类药物;肾功能不全的患者可选择瑞格列奈。那格列奈单药治疗12周后HbA <sub>1c</sub> 较基线降低0.9%(可能包括部分安慰剂效应),餐后2 h血糖(2 h PG)亦有所下降	[24]
2型糖尿病合并慢性肾脏病口服降糖药用药原则中国专家共识(2015年更新版)	格列奈类可使2型糖尿病患者HbA <sub>1c</sub> 降低0.5%~2.0%,其导致低血糖的风险和程度低于磺脲类;在CKD患者体内无蓄积,推荐那格列奈在肾功能损害患者中无需调整剂量;对于起始用药时肾小球滤过率(GFR) < 30 mL/(min·1.73 m <sup>2</sup> )的患者,剂量应从每餐60 mg开始	[25]	
糖尿病肾病防治专家共识(2014年版)	瑞格列奈应用于CKD 3~4期或肾脏移植、透析者,均无需调整剂量;随着肾功能的下降,那格列奈的活性代谢产物水平增加;那格列奈应用于肾功能不全的糖尿病患者时无需调整剂量,但ADA仍建议CKD 4期患者应从小剂量(每次餐前60 mg)开始	[26]	
心血管疾病合并糖尿病口服降糖药应用专家共识(2014年版)	二药主要通过刺激胰岛素的早期分泌而降低餐后血糖,具有吸收快、起效快和作用时间短的特点,可使HbA <sub>1c</sub> 降低0.3%~1.5%	[27]	
老年糖尿病诊疗措施专家共识(2013年版)	二药以降低餐后血糖为主,需餐前服用,起效快、半衰期较短;在相同降糖效力的前提下,格列奈类药物低血糖的风险较磺脲类药物低;瑞格列奈(从胆汁排出)较那格列奈受肾功能影响更小	[28]	
中国成人2型糖尿病胰岛素促泌剂应用的专家共识(2012版)	格列奈类半衰期短,作用迅速,主要降低2型糖尿病患者的餐后血糖;瑞格列奈剂量范围:1.5~12 mg/d,tid,达峰时间0.75 h,半衰期1 h;那格列奈180~360 mg/d,tid,达峰时间0.5~1.9 h,半衰期1.25 h	[29]	
瑞格列奈	门冬胰岛素30每日1次起始方案的临床使用专家意见(2015版)	根据餐后血糖情况,餐前联合瑞格列奈的常用剂量为1~2 mg	[30]
病毒性肝炎相关性糖尿病治疗专家共识(2011版)	瑞格列奈是有效的一线单独治疗药物;不良反应少,不引起肝、肾功能损害和严重低血糖,理论上较适合肝损害不严重、餐后血糖升高及胰岛素分泌相对不足的患者,但临床应用经验较少	[31]	
那格列奈	那格列奈临床应用中国专家共识(2011版)	那格列奈促胰岛素分泌作用起效快、作用持续时间短,可有效降低餐后血糖,同时不增加胰岛素分泌总量,避免下一餐前低血糖的发生,从而减轻胰岛B细胞负荷	[32]

3.3.3 相互作用 瑞格列奈通过细胞色素P<sub>450</sub>酶(CYP)3A4、CYP2C8、葡萄糖醛酸转移酶(UGT)1A1、UGT1A3代谢途径代谢<sup>[52]</sup>,那格列奈主要通过CYP2C9代谢,其次为CYP3A4,故与二者产生相互作用的药物有很多。例如,与CYP2C酶系抑制剂吉非贝齐、甲氧苄啶、氯吡格雷联用会减少二者药物代谢,增强降血糖作用;与单胺氧化酶抑制剂(MAOI)、非选择性β受体阻滞剂、水杨酸盐联用也可增强二者的降血糖作用,和/或延长药物作用时间<sup>[53]</sup>。此外,CYP酶系诱导剂利福平、苯巴比妥、卡马西平、噻嗪类和拟交感神经药等药物以及甲状腺激素等均会促进瑞格列奈与那格列奈的代谢而削弱二者的降血糖作用。

参照药品说明书,当瑞格列奈与CYP3A4抑制剂(伊曲康唑、克拉霉素、酮康唑、环孢素等)或UGT底物

地拉罗司等联用时,亦可发生相互作用,增强降血糖作用;避孕药、糖皮质激素、达那唑则可减弱瑞格列奈的降血糖作用。而那格列奈与CYP2C9强抑制剂(氟康唑、磺吡酮等)联用会加强降血糖作用,与生长激素联用则可减弱其降血糖作用。

为警惕低血糖或高血糖不良事件发生,瑞格列奈和那格列奈与上述药物合用时应密切监测患者血糖变化,谨慎用药,故该项目二者得分均为2分。

3.3.4 其他 参考两药药品说明书可知,其ADR均可逆、无特别用药警示或黑框警示、上市时间均超过5年,故该项得分均为3分。

综上,瑞格列奈和那格列奈安全性总分均为12分。

### 3.4 经济性

瑞格列奈和那格列奈同通用名药品经济性评价结

表3 瑞格列奈与那格列奈的Meta分析及系统评价推荐情况

Tab 3 Meta-analysis and systematic review of repaglinide and nateglinide

药品名称	适应证	治疗方案	治疗结局	参考文献
瑞格列奈	2型糖尿病	单用	在降低HbA <sub>1c</sub> 方面,瑞格列奈优于安慰剂及磺脲类药物;在降低空腹血糖(FPG)方面,瑞格列奈优于磺脲类及那格列奈;在降低餐后血糖方面,瑞格列奈和那格列奈与噻唑烷二酮类相当	[33]
	2型糖尿病	联合甘精胰岛素	甘精胰岛素联合瑞格列奈控制FPG和餐后血糖,HbA <sub>1c</sub> 的效果优于精蛋白生物合成人胰岛素注射液(诺和灵30R)	[34]
	2型糖尿病	单用	瑞格列奈治疗2型糖尿病的疗效和安全性优于格列吡嗪	[35]
	2型糖尿病	单用	瑞格列奈可迅速、安全地降低2型糖尿病患者的血糖水平,对胰岛素B细胞有良好的保护作用,对延缓糖尿病的发展和减少糖尿病并发症的发生有积极意义	[36]
	2型糖尿病	联合二甲双胍	瑞格列奈联合二甲双胍治疗2型糖尿病的疗效优于二甲双胍单药治疗	[37]
	磺脲类继发性失效2型糖尿病	单用	瑞格列奈治疗磺脲类继发性失效2型糖尿病的疗效优于二甲双胍	[38]
	2型糖尿病	单用	与格列齐特相比,瑞格列奈降低FPG和HbA <sub>1c</sub> 的作用无明显差异,但可使2h PG降得更低,同时可降低低血糖发生概率	[39]
	2型糖尿病	单用	米格列奈在降低2h PG方面的效果优于瑞格列奈,同时其低血糖反应的发生率更低	[40]
	2型糖尿病	单用	瑞格列奈可明显降低患者2h PG水平,但用药安全性处居中等水平	[41]
	2型糖尿病	单用	瑞格列奈组患者在治疗后FPG,2h PG,HbA <sub>1c</sub> 均较治疗前显著降低	[42]
	肥胖与非肥胖2型糖尿病	单用	瑞格列奈治疗肥胖型2型糖尿病患者的疗效优于非肥胖型,且其ADR发生率更低	[43]
新诊断2型糖尿病	单用	与格列本脲组相比,瑞格列奈组患者的平均血糖、餐后血糖的下降幅度更为明显,凌晨3点血糖下降幅度更小( $P<0.05$ ),从而使2h血糖波动减少	[44]	
那格列奈	2型糖尿病	联合二甲双胍	那格列奈联合二甲双胍在控制血糖方面的效果优于二甲双胍,但低血糖反应发生率高于二甲双胍	[45]
	2型糖尿病	单用	在降低HbA <sub>1c</sub> 方面,那格列奈优于安慰剂及 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂,与磺脲类药物、瑞格列奈和米格列奈相当;在降低FPG方面,那格列奈劣于瑞格列奈;在降低餐后血糖方面,那格列奈与瑞格列奈、磺脲类、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂和米格列奈相当	[46]
瑞格列奈与那格列奈	2型糖尿病	单用	那格列奈改善胰岛素早期分泌的作用较瑞格列奈更强	[47]
	2型糖尿病	单用	瑞格列奈降低FPG的效果优于那格列奈	[48]
	2型糖尿病	单用	那格列奈和瑞格列奈治疗2型糖尿病的疗效和安全性无差异	[49]
	2型糖尿病	单用	瑞格列奈的降糖作用优于那格列奈,同时其低血糖和胃肠道反应的发生风险也相对较低	[50]

果见表4。由于瑞格列奈、瑞格列奈原研品种单价及日治疗费用均高于其他通用名药品,故二者该项得分均为1分。

表4 与瑞格列奈和那格列奈同通用名药品的经济性评价结果

Tab 4 Economic evaluation results of drugs with same general name as repaglinide and nateglinide

药品名称	规格, mg	生产厂家	零售价, 元	单价, 元/片	日剂量, mg	日治疗费用, 元
瑞格列奈片	1	北京万生药业有限公司	32.71	1.09	1.5~16	1.64~17.44
瑞格列奈片	1	江苏豪森药业股份有限公司	50.62	0.84	1.5~16	1.26~13.44
瑞格列奈片(原研)	1	丹麦Novo Nordisk A/S公司	57.38	1.91	1.5~16	2.87~30.56
那格列奈片	120	江苏德源药业股份有限公司	13.29	1.33	180~540	2.00~5.99
那格列奈片	120	天方药业有限公司	36.05	1.50	180~540	2.25~6.75
那格列奈片(原研)	120	北京诺华制药有限公司	28.25	2.35	180~540	3.53~10.58

表5 与瑞格列奈和那格列奈治疗糖尿病同药理作用机制药品的经济性评价结果

Tab 5 Economic evaluation results of drugs with the same pharmacological mechanism as repaglinide and nateglinide in the treatment of diabetes mellitus

药品名称	规格, mg	生产厂家	零售价, 元	单价, 元/片	日治疗费用, 元
瑞格列奈片	1	丹麦Novo Nordisk A/S公司	57.38	1.91	2.87~30.56
那格列奈片	120	北京诺华制药有限公司	28.25	2.35	3.53~10.58
格列喹酮片	30	北京万辉双鹤药业有限责任公司	65.04	1.08	0.50~6.50
格列齐特缓释片	60	施维雅(天津)制药有限公司	38.79	2.59	1.30~5.20
格列美脲片	2	赛诺菲(北京)制药有限公司	64.31	4.29	2.10~12.90

与瑞格列奈和那格列奈治疗糖尿病同药理作用机制药品的经济性评价结果见表5。由表5可见,瑞格列奈的日治疗费用(中位数为16.72元/d)高于其他胰岛素促泌剂,故得分为2分;那格列奈单价与日治疗费用(中位数为7.06元/d)位于同类药品的中等水平,故治疗费用与同类药品相当,得分为3分。

通过比较我院所有口服降糖药物的价格,得出瑞格列奈全程药费略高于其他降糖药物,故该项得分为2分;那格列奈单价、全程药费与同类药品相当,故该项得分为3分。

综上所述,经济性得分瑞格列奈共计5分,那格列奈共计7分。

### 3.5 医保属性及基药属性

瑞格列奈和那格列奈均被纳入了2019年版《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》,且并无限制条件,故医保属性得分均为6分。瑞格列奈收录在《国家基本药物目录》中,故基药属性得分5分;那格列奈未收录进《国家基本药物目录》中,故基药属性得分1分。

### 3.6 原研属性

丹麦Novo Nordisk A/S公司的瑞格列奈与北京诺华制药有限公司的那格列奈均为原研品种,药品质量佳,二者原研属性评价得分均为5分。

### 3.7 药品包装属性

瑞格列奈贮藏条件为常温贮藏,对贮藏环境需求较低,故贮藏属性得分为5分;那格列奈对光敏感,贮藏条件为常温遮光贮藏,故贮藏属性得分为4分。瑞格列奈有效期为36个月,那格列奈有效期为60个月,二者贮藏

期限均较长,利于患者用药管理,故药品有效期得分均为4分。

### 3.8 市场属性及企业属性

经查阅相关网站,丹麦 Novo Nordisk A/S 公司的瑞格列奈与北京诺华制药有限公司的那格列奈均在美国、欧洲、日本上市,二者在全球使用情况两部分得分均为3分,总分均为6分。同时,丹麦 Novo Nordisk A/S 公司与北京诺华制药有限公司均为世界50强制药企业<sup>[54]</sup>,故企业信誉度得分均为5分。

### 3.9 小结

综合以上评估内容所述,瑞格列奈与那格列奈的 Mini HTA 各条目得分结果汇总见表6。

表6 瑞格列奈与那格列奈 Mini HTA 各条目得分结果汇总

Tab 6 Summary of scores of Mini HTA items of repaglinide and nateglinide

药品	必要性	有效性	安全性	经济性	医保属性	基药属性	原研属性	药品包装属性		市场属性	企业属性	总分
								贮藏条件	有效期			
瑞格列奈	9	15	12	5	6	5	5	5	4	6	5	77
那格列奈	9	15	12	7	6	1	5	4	4	6	5	74

## 4 讨论

### 4.1 药品 Mini HTA 评估的意义

近年来,医院HTA的广泛应用,为其购买决策提供了有力的证据支持<sup>[55]</sup>,尤其在公立医院取消药品加成后,医院对药品的遴选更为规范严格,既需保证药品质量,又要节约医疗资源。当下医疗形势迫使医院药事工作者制定出一套规范医院药品遴选的HTA体系,并依据评估结果决定药品去留,既体现了医院药品遴选的科学、客观、公正,又便于院内药品规范管理。本研究运用的药品Mini HTA评估快速、便捷且科学、客观、公正、全面,其评估结果可解决医疗决策者以及医疗需求者亟待决策的问题,如药品遴选、临床使用等,现已成为医院决策者进行药品决策的首要工具。

### 4.2 评分细则说明及评分结果分析

为了实现对药品的全方位评估,本研究所用的评估项目中既有核心属性(必要性、有效性、安全性、经济性),又有政策属性(医保情况、基药情况、原研情况),还有药品的个性评估(贮藏条件、有效期、市场情况、企业情况)。其中,核心属性最为关键,分值最总分为60分;此外,政策属性关乎患者的用药受益,故也纳入了评分范围;而药品个性评估内容能反映出药品的质量、国际公认度及患者用药的便利程度。本研究结果显示,二者在治疗2型糖尿病时均可有效降低患者的餐后血糖,副作用小、安全性高且便于贮藏,其有效性与安全性均优于磺脲类胰岛素促泌剂,尽管价格偏高但其生产企业信誉度良好且在全球广泛使用,是2型糖尿病患者的优良选择,临床可依据自身条件选择使用:如老年人肾功能较差(eGFR<30 mL/min)可选择瑞格列奈,若倾向于选择基本药物亦可选用瑞格列奈,若倾向于价格优惠则可

选用那格列奈。此外,服用瑞格列奈和那格列奈时均需密切监测患者血糖,防止低血糖的发生。

### 4.3 Mini HTA 的局限性

由于我国HTA发展起步较晚,同时面临系列挑战,如技术更新过快、决策转化难、相关人才稀缺等,需逐渐稳步实现基于全面综合证据的循证决策。本次Mini HTA初步实现了全面综合证据的药品决策,但其评估细则的评分标准仍需继续进一步细化,比如对于无法明确定义的指标“相同作用机制”“经济性”等,不能仅凭借决策者自身知识和认知予以评价,而应通过深入调研继续进行细化与完善<sup>[56]</sup>。另外,在经济性评估项目中,未考虑药物因效果不佳而导致不良事件产生的费用及合并用药等因素,仅考虑药品本身产生的治疗费用,稳定性稍有欠缺,后期将进一步优化评估细则,强化该项评估内容。此外,由于本细则的制订和评估结果均依据我院用药情况,本研究结论尚需进一步验证。

本研究结论可帮助医院决策者和临床工作者快速得到药品的全面信息,较为客观公正,便于药品决策者快速做出正确决策。但若需要更为具体而深入的信息则需逐项细化推敲,故本Mini HTA并非终点,而是临床用药评估的起点,并仍需进一步优化,以期能为药品决策者提供更为客观、精准的决策支持。

## 参考文献

- [1] EHLERS L, VESTERGARD M, KIDHOLM K, et al. Doing mini-health technology assessment in hospitals: a new concept of decision support in health care? [J]. *Int J Technol Assess Health Care*, 2006, 22(3): 295-301.
- [2] 刘文彬, 施李正, 庞伟明, 等. 不同类型研究机构卫生技术评估研究结果转化情况的比较研究[J]. *南京医科大学学报(社会科学版)*, 2015, 12(6): 477-480.
- [3] 郭祖德, 池迅由之, 茅艺伟, 等. 国家自然科学基金资助卫生技术评估项目的现状研究[J]. *中国卫生资源*, 2016, 5(19): 440-443.
- [4] 青华, 罗蓉, 李启富. 那格列奈和瑞格列奈改善2型糖尿病患者胰岛B细胞功能的比较研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2005, 30(3): 390-393.
- [5] 林夏, 白飞, 覃肖潇, 等. 关于在我国发展医院卫生技术评估的思考[J]. *中国循证医学杂志*, 2018, 18(12): 1376-1379.
- [6] 常峰, 崔鹏磊, 夏强. 英国患者用药可及性方案实施经验及对我国的启示[J]. *中国卫生政策研究*, 2016, 9(7): 60-65.
- [7] 李小亭, 张秋. 美国卫生技术评估的发展研究及借鉴[J]. *企业科技与发展*, 2018, 018(11): 247-248.
- [8] 唐惠林, 门鹏, 翟所迪. 药物快速卫生技术评估方法及应用[J]. *临床药物治疗杂志*, 2016, 14(2): 1-4.
- [9] 黄进, 张永刚, 刘钰琪, 等. Mini 卫生技术评估简介[J]. *中国循证医学杂志*, 2014, 14(8): 901-904.
- [10] FUHLENDORF. Molecular identification diabetes specific binding site(36ka) for repaglinide[J]. *Diabetes*, 1998,

- 15(47):416-502.
- [11] ANN MARIA KH, INGE TC, JOHN BH, et al. differential interactions of nateglinide and repaglinide on the human-cell sulphonylurea receptor 1[J]. *Diabetes*, 2002, 51(9):2789-2795.
- [12] 中华医学会器官移植学分会.中国移植后糖尿病诊疗技术规范:2019版[J].器官移植,2019,10(1):1-9.
- [13] European Society Endocrinology, Gerontological Society of American, the Obesity Society. Treatment of diabetes in older adults: an endocrine society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(5):1-55.
- [14] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南:2017年版[J].中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67.
- [15] 中华医学会器官移植学分会,中国医师协会器官移植医师分会.中国器官移植术后糖尿病诊疗指南:2016版[J].器官移植,2016,7(6):407-416.
- [16] 叶山东,孙震,陈进,等.安徽省糖尿病分级诊疗指南:2015年版[J].安徽医学,2016(2):1-12.
- [17] The Canadian Diabetes Association. 2013 clinical practice guidelines committees[J]. *Can J Diabetes*, 2013, 37(1):A3-A13.
- [18] 美国糖尿病学会. ADA:糖尿病医学诊疗实用标准纲要:2012[J].洪珊珊,钱荣立,译校.中国糖尿病杂志,2012,20(2):81-90.
- [19] ANNE Z, ROGER L, JACQUES P. Antidiabetic drugs and kidney disease recommendations of the Swiss Society for Endocrinology and Diabetology[J]. *Swiss Med Wkly*, 2012. DOI:10.4414/smw.2012.13629.
- [20] The Boden Institute of Obesity. 2011 guideline for management of post meal glucose in diabetes[J]. *IDF*, 2011, 5(1):1-37.
- [21] 中华医学会糖尿病学分会.中国糖尿病护理及教育指南:2009版[S].2009-10-30.
- [22] 洪天配,母义明,纪立农,等.2型糖尿病合并动脉粥样硬化性心血管疾病患者降糖药物应用专家共识:2017版[J].中国糖尿病杂志,2017,25(6):481-492.
- [23] 母义明,纪立农,宁光,等.二甲双胍临床应用专家共识:2016年版[J].中国糖尿病杂志,2016,24(10):871-876.
- [24] 母义明,纪立农,杨文英,等.中国2型糖尿病患者餐后高血糖管理专家共识:2016年版[J].中国糖尿病杂志,2016,24(5):385-392.
- [25] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会.2型糖尿病合并慢性肾脏病口服降糖药用药原则中国专家共识:2015年更新版[J].中华内分泌代谢杂志,2016,32(6):455-460.
- [26] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组.糖尿病肾病防治专家共识:2014年版[J].中华糖尿病杂志,2014,6(11):792-801.
- [27] 高颖,杨光燃,周迎生,等.心血管疾病合并糖尿病口服降糖药物应用专家共识:2014年版[J].中华内科杂志,2014,53(10):833-838.
- [28] 中国老年学学会老年医学分会.老年糖尿病诊疗措施专家共识:2013年版[J].中华内科杂志,2014,53(3):243-254.
- [29] 中华医学会内分泌学分会.中国成人2型糖尿病胰岛素促泌剂应用的专家共识:2012版[J].中华内分泌杂志,2012,28(4):261-265.
- [30] 杨文英,母义明,许樟荣,等.门冬胰岛素30每日1次起始方案的临床应用专家意见:2015版[J].药品评价,2015,12(11):10-12.
- [31] 病毒性肝炎相关性糖尿病治疗专家委员会.病毒性肝炎相关性糖尿病治疗专家共识:2011版[J].中国肝脏病杂志:电子版,2011,3(2):51-55.
- [32] 宁光,陈璐璐,陈铭道,等.那格列奈临床应用中国共识:2011版[J].中华内分泌代谢杂志,2011,27(5):5a1-5a3.
- [33] 蔡晓凌,周灵丽,罗樱,等.瑞格列奈在中国2型糖尿病患者中疗效及安全性的荟萃分析[J].中国糖尿病杂志,2013,21(10):907-912.
- [34] 陆红,胡学军,黄国福.甘精胰岛素联合瑞格列奈治疗2型糖尿病的Meta分析[J].新疆医科大学学报,2012,35(8):1038-1041.
- [35] 李莎,王芳,房秀梅.格列吡嗪对比瑞格列奈治疗2型糖尿病疗效和安全性的Meta分析[J].中国药房,2015,26(18):2517-2520.
- [36] 刘双英,魏俊妮.瑞格列奈对2型糖尿病有效性的Meta分析[J].中国药物与临床,2014,14(4):539-540.
- [37] 卫晋菲,周亮,刘毓阳,等.瑞格列奈联合二甲双胍和二甲双胍比较治疗2型糖尿病的Meta分析[J].临床药物治疗杂志,2015,13(1):13-17.
- [38] 邹倩,毛熙光,涂素华.瑞格列奈与二甲双胍治疗继发性失效糖尿病疗效的Meta分析[J].重庆医学,2018,47(12):1644-1649.
- [39] 陈慧,李江华,庄文斌.瑞格列奈与格列齐特治疗2型糖尿病有效性及安全性的Meta分析[J].广东药学院学报,2012,28(6):652-656.
- [40] 卫晋菲,周亮,王晓青,等.瑞格列奈与米格列奈比较治疗2型糖尿病的Meta分析[J].中国药物应用与监测,2016,13(5):263-267.
- [41] 蔡晓雁.瑞格列奈在2型糖尿病患者中疗效及安全性的荟萃分析[J].临床医药文献杂志,2017,4(25):4804-4806.
- [42] 刘河,董永胜,刘田雨.瑞格列奈治疗2型糖尿病的临床证据评价[J].中国医药指南,2013,11(10):574-575.
- [43] 卫晋菲,周亮,王明媚.瑞格列奈治疗肥胖与非肥胖2型糖尿病的Meta分析[J].中国药物应用与监测,2017,14(4):201-205.
- [44] 王先令,陆菊明,潘长玉,等.应用动态血糖监测系统评价瑞格列奈治疗新诊断2型糖尿病的疗效[J].中国糖尿病杂志,2007,15(7):426-428.
- [45] 吴曼,马建丽,王喆,等.那格列奈联合二甲双胍治疗2型糖尿病疗效和安全性的系统评价[J].中国药物应用与监测,2015,12(1):5-8.
- [46] 蔡晓凌,罗樱,韩学尧,等.那格列奈在亚洲2型糖尿病患者中疗效及安全性的荟萃分析[J].中国糖尿病杂志,2013,21(10):913-917.

# 替格瑞洛对比氯吡格雷治疗东亚 ACS 患者有效性和安全性的 Meta 分析<sup>Δ</sup>

刘 滴<sup>1\*</sup>, 吴 辉<sup>1#</sup>, 杨 俊<sup>1</sup>, 杨 简<sup>1</sup>, 丁家望<sup>1</sup>, 范致星<sup>2</sup>, 杨超君<sup>2</sup>(1. 三峡大学第一临床医学院心内科/三峡大学心血管病研究所, 宜昌 443003; 2. 三峡大学循证与转化医学研究所, 宜昌 443003)

中图分类号 R543.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)10-1260-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.10.19

**摘要** 目的: 系统性评价替格瑞洛对比氯吡格雷治疗东亚急性冠状动脉综合征(ACS)患者的有效性和安全性, 旨在为临床用药提供循证参考。方法: 计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Embase、中国知网、万方数据库等, 收集替格瑞洛(试验组)对比氯吡格雷(对照组)治疗东亚 ACS 患者的随机对照试验(RCT)。筛选文献、提取数据后采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 推荐的偏倚风险评估工具对纳入文献进行质量评价, 采用 Rev Man 5.3 统计软件进行 Meta 分析。结果: 共纳入 5 项 RCT, 共计 4 511 例患者。Meta 分析结果显示, 两组患者主要心血管不良事件发生率[OR=0.85, 95%CI(0.68, 1.04), P=0.12]、心血管原因死亡率[OR=0.76, 95%CI(0.57, 1.03), P=0.08]、脑卒中发生率[OR=0.77, 95%CI(0.48, 1.24), P=0.28]比较, 差异均无统计学意义; 试验组患者主要出血事件发生率[OR=1.54, 95%CI(1.19, 1.99), P=0.001]、次要出血事件发生率[OR=1.80, 95%CI(1.40, 2.32), P<0.000 01]均显著高于对照组。结论: 替格瑞洛在降低东亚 ACS 患者的主要心血管不良事件、心血管原因死亡以及脑卒中的发生风险等方面的作用与氯吡格雷相当, 但该药会增加患者主要出血、次要出血事件的发生风险。

**关键词** 急性冠状动脉综合征; 东亚地区; 替格瑞洛; 氯吡格雷; Meta 分析; 疗效; 安全性

## Efficacy and Safety of Ticagrelor Versus Clopidogrel in the Treatment of ACS Patients in East Asia: A Meta-analysis

LIU Di<sup>1</sup>, WU Hui<sup>1</sup>, YANG Jun<sup>1</sup>, YANG Jian<sup>1</sup>, DING Jiawang<sup>1</sup>, FAN Zhixing<sup>2</sup>, YANG Chaojun<sup>2</sup> (1. Dept. of Cardiology, the First Clinical Medical College of Three Gorges University/Institute of Cardiovascular Diseases, Hubei Yichang 443003, China; 2. Institute of Evidence-based and Translational Medicine, Three Gorges University, Hubei Yichang 443003, China)

[47] 刘仕群, 薛耀明, 关美萍. 国产那格列奈对照瑞格列奈治疗 2 型糖尿病的临床评价研究[J]. 临床荟萃, 2007, 22(14): 1041-1044.

[48] 李义秀, 徐睿来, 章新品, 等. 那格列奈对照瑞格列奈治疗 2 型糖尿病疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(1): 48-53.

[49] 毛秀梅, 柴士伟, 刘芳. 那格列奈和瑞格列奈治疗 2 型糖尿病效果和安全性 Meta 分析[J]. 天津药学, 2012, 24(3): 18-20.

[50] 卫晋菲, 周亮, 张可, 等. 瑞格列奈和那格列奈治疗 2 型糖尿病安全性的 Meta 分析[J]. 中国药物应用与监测, 2014, 11(6): 340-345.

[51] SHARABEH H, SHOKUFEH B, REZA R, et al. Comparison of glycemic excursion in patients with new onset type 2 diabetes mellitus before and after treatment with repa-

glinide[J]. *Open Biochem J*, 2013. DOI: 10.2174/1874091X01307010019.

[52] CAROLINA S, BRIAN HJ, ALEKSANDRA GA. A comprehensive assessment of repaglinide metabolic pathways: impact of choice of in vitro system and relative enzyme-contribution to in vitro clearance[J]. *Drug Metab Dispos*, 2012, 40(7): 1279-1289.

[53] TORNIO A, FILPPULA AM, KAILARI O, et al. Glucronidation converts clopidogrel to a strong time-dependent inhibitor of CYP2C8: a phase II metabolite as a perpetrator of drug-drug interactions[J]. *Nature*, 2014, 96(4): 498-511.

[54] MICHAEL C. Pharm Exec's top 50 companies 2018[J]. *Pharm Exec*, 2018, 38(6): 1-6.

[55] 吕兰婷, 傅金澜, 林夏. 中国医院卫生技术评估的困境与出路[J]. 中国医院管理, 2019, 39(2): 7-10.

[56] 吕兰婷, 付荣华. 我国医疗技术管理中引入医疗技术评估的路径探讨[J]. 中国医院管理, 2016, 36(12): 17-20.

(收稿日期: 2019-10-19 修回日期: 2020-03-11)

(编辑: 孙 冰)

<sup>Δ</sup> 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81600234)

\* 硕士研究生。研究方向: 冠心病的基础与临床。E-mail: 617553383@qq.com

# 通信作者: 副主任医师, 副教授, 硕士生导师, 博士。研究方向: 冠心病的基础与临床。E-mail: cardiology\_wh@126.com