

表4 诺和力®与二甲双胍加罗格列酮和诺和力®与格列美脲加二甲双胍联合治疗

第26周临床试验结果				
与二甲双胍 +罗格列酮 联合治疗	1.8mg利拉鲁肽 +二甲双胍 ¹ +罗格列酮 ²	1.2mg利拉鲁肽 +二甲双胍 ¹ +罗格列酮 ²	安慰剂 +二甲双胍 ¹ +罗格列酮 ²	N/A
受试者例数 (N)	178	177	175	
平均HbA _{1c} (%)				
基线	8.56	8.48	8.42	
自基线的变化	-1.48	-1.48	-0.54	
HbA _{1c} <7%的患者 (%)				
所有患者	53.7	57.5	28.1	
平均体重 (kg)				
基线	94.9	95.3	98.5	
自基线的变化	-2.02	-1.02	0.60	
与二甲双胍 +格列美脲 联合治疗	1.8mg利拉鲁肽 +二甲双胍 ¹ +格列美脲 ²	N/A	安慰剂 +二甲双胍 ¹ +格列美脲 ²	甘精胰岛素 ³ +二甲双胍 ¹ +格列美脲 ²
受试者例数 (N)	230		114	232
平均HbA _{1c} (%)				
基线	8.3		8.3	8.1
自基线的变化	-1.33		-0.24	-1.09
HbA _{1c} <7%的患者 (%)				
所有患者	53.1		15.3	45.8
平均体重 (kg)				
基线	85.8		85.4	85.2
自基线的变化	-1.81		-0.42	1.62

率 c , 林種隨自更刈量調整比率

自我监测空腹血糖 (FPG)	甘精胰岛素剂量的增加 (IU)
≤5.5mmol/L (≤100mg/dl) 目标	无需调整
>5.5且<6.7mmol/L (>100且<120mg/dl)	0-2IU ^a
≥6.7mmol/L (≥120mg/dl)	2IU

^a按照研究者根据上一次访视时的情况(例如按照患者是否出现了低血糖事件)制定的个体化建议。与格列美脲相比, 诺和力®单药治疗52周可使HbA_{1c}显著降低($p<0.0014$)并且作用持久。

Figure 1 is a line graph showing the effect of different doses of *Lactobacillus acidophilus* on the growth of *Lactobacillus acidophilus*. The Y-axis represents the growth rate, ranging from 8.5 to 9.0. The X-axis represents time. The 3.0mg dose shows the highest growth rate, followed by 1.8mg and 1.2mg. Error bars are included for each data point.

Time	1.2mg	1.8mg	3.0mg
0	8.5	8.5	8.5
1	8.6	8.7	8.8
2	8.7	8.8	8.9
3	8.8	8.9	9.0
4	8.9	9.0	9.1
5	9.0	9.1	9.2

Week	Placebo (HbA1c %)	Metformin (HbA1c %)
0	8.8	8.8
4	7.5	7.2
8	7.5	7.2
12	7.5	7.2

Trials	No feedback (Circles)	Feedback (Circles)	No feedback (Triangles)	Feedback (Triangles)
1	7.05	7.15	7.25	7.50
2	7.00	7.10	7.20	7.45
3	7.00	7.10	7.20	7.40
4	7.00	7.10	7.20	7.35
5	7.00	7.10	7.20	7.30
6	7.00	7.10	7.20	7.30
7	7.00	7.10	7.20	7.30
8	7.00	7.10	7.20	7.30
9	7.00	7.10	7.20	7.30
10	7.00	7.10	7.20	7.30

图2 诺和力®用于既往接受饮食和运动控制血糖的患者时，HbA_{1c}水平降低至7%以下且持续12个月

一项在国外2型糖尿病合并中度肾功能受损患者中开展的双盲试验,评估了在胰岛素和/或口服降糖

诺和力®治疗组与安慰剂组相比,达到HbA_{1c}<7%的患者比例明显更高(52.8%相较19.5%)。两组体重均出现下降:诺和力®组2.4kg,安慰剂组1.0kg,两组发生低血糖的风险相当。诺和力®的安全性特征与

他诺和力®研究中观察到的安全性特征相似。

差异具有统计学意义($p \leq 0.0001$)。经过26周的治疗后,接受诺和力[®]与二甲双胍、格列美脲或二甲双胍+格列美脲联合治疗的患者中达到HbA_{1c} $\leq 6.5\%$ 的比例要显著高于接受上述药物单药治疗的患者,且差异具有统计学意义($p \leq 0.0001$)。

利拉鲁肽单用或联合一种或两种口服抗糖尿病药物治疗后可使空腹血糖降低13-43.5mg/d (0.72-2.42mmol/L)。这种降低在治疗的前两周内即可观察到。

根据稳态模型β细胞功能指数(HOMA-β)和胰岛素/胰岛素的比值等检测方法,有关临床试验结果提示,利拉鲁肽可以改善β细胞功能。在使用利拉鲁肽治疗52周后,在2型糖尿病患者亚组中(N=29)证实

诺和力®单药治疗52周后可以观察到持续的体重减轻。

基线时体重指数(BMI)越大的患者,体重减轻的程度越大。

对纳入了5,607例患者(3,651例暴露于利拉鲁肽)的所有2期和3期中长期试验(持续26至100周)中的严重主要心血管不良事件(心血管死亡、心肌梗死、卒中)进行了事后分析,结果显示,与对照药(二甲双胍、格列美脲、罗格列酮、甘精胰岛素、安慰剂)相比,诺和力®组的心血管风险复合终点未见增高(发生率为0.73%)。

2型糖尿病伴动脉粥样硬化性心血管疾病患者的心血管结局试验
LEADER试验(NCT01179048)是一项多国家、多中心、安慰剂对照、双盲试验。在这项研究中,9,340例血糖控制不佳的2型糖尿病患者按随机分配接受诺和力® 18 mg诺和肽安慰剂

疗,中位随访时间为3.5年,这项研究比较了诺和力®和安慰剂分别联合2型糖尿病标准治疗时的主要不良心血管事件风险。主要终点为从随机化至首次发生任何主要心血管不良事件(MACE)的时间,包括心血管死亡、非致死性心肌梗死或非致死性卒中。

入组人群为:年龄 ≥ 50 岁且确诊有稳定的心血管、脑血管、外周动脉疾病、慢性肾病或NYHA心功能分
级为II级和III级的心力衰竭(占入组人群的80%)或年龄 ≥ 60 岁且伴有其他特定的心血管疾病风险因素(占
入组人群的20%)的患者。

素人, 10.0%为亚洲人, 8.3%为黑人。在这项研究中, 12.1%的人群为西班牙裔或拉丁裔, 2.5%糖尿病病的平均病程为12.8年, 平均HbA_{1c}为8.7%, 平均BMI为32.5 kg/m², 31%的随机受试者有心肌梗死病史, 39%有血流重建术既往史, 11%有缺血性卒中病史, 9%有症状性冠状动脉疾病史, 26%有无症状性心肌缺血, 14%有

纽约心脏病学会 (NYHA) 心功能分级 II 级至 III 级的心力衰竭。基线时的平均 eGFR 为 79 ml/min/1.73 m²。41.8% 的患者伴轻度肾功能损害 (eGFR 60-90 ml/min/1.73 m²)，20.7% 的患者伴中度肾功能损害 (eGFR 30-60 ml/min/1.73 m²)，2.4% 的患者伴重度肾功能损害 (eGFR <30 ml/min/1.73 m²)。

使用口服降糖药和胰岛素(36.7%)或仅使用胰岛素(7.9%)。基线和试验中使用的最常用的背景降糖药物为二甲双胍、磺脲类药物和胰岛素。方案排除了DPP-4抑制剂和其他GLP-1受体激动剂的使用, SGLT-2抑制剂或是未获批或是未广泛使用。在基线时,对于心血管疾病和风险因素的治疗用药包括非利尿性抗高血压

压药(92.4%)、利尿剂(41.8%)、他汀类药物(72.1%)和血小板聚集抑制剂(66.8%)。试验期间,研究者可以调整抗糖尿病药物和心血管药物,以达到当地血糖、血脂和血压的标准治疗目标,并根据当地治疗指南管理正在从急性冠脉综合征或卒中事件中恢复的患者。

诺和力®显著降低了MACE的发生风险。至首次发生MACE的时间的估计风险比(95% CI)为0.87 (0.78, 0.97) (图3及表6)。

Time/h	安眠剂 (%)	利多卡因 (%)
0	0	0
2	2.5	1.5
4	5.0	3.0
6	7.5	4.5
8	10.0	6.0
10	12.5	7.5
12	14.5	12.5

HR:0.87
95% CI [0.78; 0.97]

Figure 1 is a line graph showing the change in body weight (kg) of 100 female mice over 54 days. The x-axis represents time in days (0 to 54) and the y-axis represents body weight in kg (0 to 1.0). Two groups are shown: a control group (solid line) and a treatment group (dashed line). Both groups start at approximately 0.15 kg. The control group increases to about 0.35 kg by day 54, while the treatment group increases to about 0.30 kg. A legend indicates that $p < 0.001$ is non-significant and $p = 0.005$ is significant.

	随机盲的时间(月)									
存在风险的受试者人数	4672	4587	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407
安慰剂	4672	4587	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407
利拉鲁肽	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424

图3 Kaplan-Meier:LEADER试验中至首次发生MACE的时间(T2DM伴动脉粥样硬化性CVD的患者)

表6 LEADER试验中主要复合终点MACE及其组分的治疗效果(T2DM伴动脉粥样硬化性CVD的患者) ^a	诺和力® N=4668	安慰剂 N=4672	风险比 (95% CI) ^b
--	----------------	---------------	------------------------------

心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中复合终点 (MACE) (至首次发生时间) ^c	608 (13.0%)	694 (14.9%)	0.87 (0.78; 0.97)
---	-------------	-------------	-------------------

非致死性心肌梗死 ^d	281 (6.0%)	317 (6.8%)	0.88 (0.75; 1.03)
非致死性卒中 ^d	159 (3.4%)	177 (3.8%)	0.89 (0.72; 1.11)
心血管死亡 ^d	219 (4.7%)	278 (6%)	0.78 (0.66; 0.93)

试验中99.7%的受试者可获得生命状态信息。LEADER试验期间共记录了828例死亡。大多数死亡归类

心力血管死亡, 治疗组之间的非心血管死亡平衡(接受诺和力[®]治疗的患者为3.5%, 接受安慰剂治疗的患者为3.6%)。与安慰剂组相比, 诺和力[®]组至全因死亡时间的估计风险比为0.85 (0.74, 0.97)。

	Hazard Ratio (95% CI)	Victoza N (%)	Placebo N (%)
FAS		468 (100)	4672 (100)
≥ 30% body weight	0.87	609	694

主要终点 — MACE	(0.78-2.97)	(23.0)	(14.3)
MACE的组分:			
心血管死亡	0.78 (0.66-0.93)	219 (4.7)	278 (6.0)
非致死性卒中	0.89 (0.72-1.11)	179 (3.9)	176 (3.6)

研究	事件数/总人数	HR (95% CI)	事件数/总人数	事件数/总人数
非致死性心机梗死	0/88	281	317	
	(0.75-1.03)	(6.0)	(6.8)	
扩展MACE	0/88	948	1062	
	(0.81-1.06)	(20.3)	(22.7)	
扩展MACE的额外组分:				
不致命的心力衰竭 (n=88)	0/88	122	124	

终点	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)
全因死亡	0.76 (0.62-0.93)	0.81 (0.67-0.98)	0.81 (0.67-0.98)
心血管死亡	0.76 (0.62-0.93)	0.81 (0.67-0.98)	0.81 (0.67-0.98)
卒中死亡	0.76 (0.62-0.93)	0.81 (0.67-0.98)	0.81 (0.67-0.98)
心力衰竭死亡	0.76 (0.62-0.93)	0.81 (0.67-0.98)	0.81 (0.67-0.98)
住院死亡	0.76 (0.62-0.93)	0.81 (0.67-0.98)	0.81 (0.67-0.98)
再次住院	0.76 (0.62-0.93)	0.81 (0.67-0.98)	0.81 (0.67-0.98)
再次住院 (住院)	0.76 (0.62-0.93)	0.81 (0.67-0.98)	0.81 (0.67-0.98)
其他次要终点:			

结局	HR (95% CI)	例数
全因死亡	0.85 (0.74-0.97)	447 (9.6)
非心血管死亡	0.95 (0.77-1.18)	169 (3.6)

图4 单独的心血管事件类型分析森林图-FAS人群
