

2型糖尿病患者GLP-1类药物真实世界用药模式研究

刘卢路¹, 张嘉会¹, 张诺垭², 阮贞³, 贺小宁¹, 吴晶^{1*} (1. 天津大学药物科学与技术学院, 天津 300072; 2. 上海派兰数据科技有限公司, 上海 200000; 3. 澳门大学中华医药研究院, 澳门 999078)

摘要 目的: 掌握真实世界中初始使用胰高血糖素样肽-1受体激动剂 (Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists, GLP-1 RAs) 的2型糖尿病患者的基本特征和用药模式。方法: 基于2015-2019年间天津市10家三级医院的信息系统数据库, 通过疾病诊断与药品处方信息识别2016-2018年间初始使用GLP-1类药物的2型糖尿病患者。分别统计入组患者的基线特征及随访期间的用药模式, 包括用药依从性、持续性、平均日剂量以及联合用药情况等。结果: 研究共识别到初始使用GLP-1类药物的患者1705人, 由于利拉鲁肽使用者占95%以上, 为保证样本人群的同质性, 仅纳入利拉鲁肽用药患者1624人。患者入组时的平均年龄为 52.5 ± 12.8 岁, 男性占比56.8%。患者在入组后一年内使用GLP-1类药物的依从性 (处方覆盖天数比例) 为0.54, 依从性好、依从性一般和依从性差的患者比例分别为35.4%、21.2%和43.5%; 患者平均持续用药天数为 201.9 ± 170.0 天, 在入组后一年内停止用药的患者比例为49.3%; 平均日剂量为 $0.70 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$; 有46.7%的患者在GLP-1类药物基础上联合使用其他降糖药。结论: 在中国2型糖尿病患者中, GLP-1类药物的用药依从性有待提高, 应加强糖尿病患者特别是心脑血管疾病高危人群的用药教育和管理, 以提高患者对药品使用的依从性。

关键词: 2型糖尿病; 胰高血糖素样肽-1; 依从性; 持续性

中图分类号: R9 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)08-0879-08

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.08.005

Real-world Treatment Patterns of GLP-1 RAs among Patients with Type 2 Diabetes

Liu Lulu¹, Zhang Jiahui¹, Zhang Nuoya², Ruan Zhen³, He Xiaoning¹, Wu Jing^{1*} (1. School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China; 2. Shanghai Palan DataRx Co., Ltd., Shanghai 200000, China; 3. Institute of Chinese Medical Sciences, University of Macau, Macao SAR 999078, China)

Abstract Objective: To evaluate treatment patterns of Glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RA) among Chinese patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). **Methods:** Data were collected from the hospital information system database covering 10 tertiary hospitals in Tianjin, China. Adult patients with T2DM who initiated GLP-1 RAs between January 1, 2016 and December 31, 2018 were identified by using ICD-10 codes

作者简介: 刘卢路 Tel: 15002691112; E-mail: liululu@tju.edu.cn

通信作者: 吴晶 Tel: 15822450465; E-mail: jingwu@tju.edu.cn

and Chinese characters. Treatment patterns were assessed by the adherence, persistence, mean daily dose, and combination use with other anti-diabetes therapy over the 12-month follow-up period. **Results:** A total of 1705 patients initially treated with GLP-1 RAs were identified. Only the Liraglutide users ($N=1624$) were enrolled, in order to ensure the homogeneity of patients. The mean age of identified patients was 52.5 ± 12.8 years, and 56.8% were male. The adherence of GLP-1 RAs (proportion of days covered, PDC) was 0.54; proportions of patients with good, intermediate, and poor adherence were 35.4%, 21.2% and 43.5%, respectively; the mean number of days that patient received GLP-1 RAs continuously was 201.9 ± 170.0 days; and discontinuation occurred among 49.3% patients during 1-year follow-up. The mean daily dose among patients persisting on GLP-1 RAs was $0.70\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ during one year follow-up. 46.7% of patients used GLP-1RAs in combination with other anti-diabetes therapy. **Conclusion:** The adherence of GLP-1 RAs treatment in Chinese patients with type 2 diabetes need to be improved. To increase the treatment adherence, it's necessary to strengthen the medication education and management for diabetic patients, especially for those under high risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; GLP-1 RAs; adherence; persistence

糖尿病是由于自身不能产生足够的胰岛素或不能有效利用胰岛素, 导致血液中的血糖水平升高的一种慢性疾病^[1]。中国是世界上糖尿病患者人数最多的国家, 约有1.16亿成人糖尿病患者, 其中2型糖尿病 (Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM) 患者占90%以上^[2]。糖尿病目前不可治愈, 仅可通过治疗控制疾病进展, 根据《中国2型糖尿病防治指南》^[3], 单用二甲双胍且血糖不达标时, 可考虑联合口服降糖药、胰岛素或胰高血糖素样肽-1受体激动剂 (Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists, GLP-1 RAs) 进行二联或三联治疗。其中, GLP-1类药物作为新型糖尿病药物在控制血糖及体重、降低心脑血管并发症和低血糖风险方面的效果良好。

已有研究^[4-6]表明, 依从和持续使用口服降糖药和胰岛素可以更好地控制T2DM患者的血糖, 进而降低其经济负担。目前已有观察性研究^[7-11]探索了GLP-1类药物的用药模式, 例如依从性、持续性和平均日剂量。但总的来看, 相关研究多基于欧美人群开展, 且存在样本量较小和用药模式指标选取单一等局限性, GLP-1类药物在中国糖尿病患者中的使用模式仍缺乏真实世界证据的支持, 有待进一步探索以更好地指导临床使用。本研究基于我国既有真实世界数据, 分析GLP-1类药物在T2DM患者中的使用情况, 以期提高患者对用药依从性的认识, 为其临床应用提供真实世界证据。

1 对象与方法

1.1 数据来源

本研究数据来源为2015-2019年天津市10家三级医院的信息系统 (Hospital Information System, HIS) 数据库, 其中可识别T2DM患者34.8万例。此数据库包括患者在该10家三级医院就诊的门诊和住院记录, 主要包含患者的人口学信息 (年龄、性别)、就诊信息 (诊断信息、就诊医院信息)、医疗服务/药品信息 (通用名、单价、数量、剂型、用法、用量等)、医疗费用明细 (药品费、检查费、治疗费、手术费、医用耗材费等) 和实验室检查信息 (糖化血红蛋白、肾小球滤过率等)。

1.2 研究对象

本研究患者的纳入标准包括: (1) 在2016年1月1日至2018年12月31日之间有过至少一次GLP-1类药物处方, 患者在此期间首次出现药物处方的时间即为入组日; (2) 入组日前12个月到入组日后3个月内有 ≥ 1 次T2DM (ICD-10 E11) 住院主要诊断, 或 ≥ 2 次T2DM门诊诊断 (两次门诊时间间隔 ≥ 30 天); (3) 入组前后12个月内各有 ≥ 1 次全因就诊记录; (4) 入组日当天年龄 ≥ 18 周岁。排除标准包括: (1) 入组前使用过任意GLP-1类药物的患者, 以确保患者为新用药患者; (2) 在研究期间内有任意1型糖尿病 (ICD-10 E10) 或妊娠糖尿病 (ICD-10 O24) 诊断记录的患者。因为在研

究期限内, 数据库中超过95%的GLP-1类处方记录为利拉鲁肽, 为降低研究人群用药模式指标的异质性, 研究最终仅纳入利拉鲁肽用药患者。

1.3 研究指标

本研究的分析包括描述患者基线特征和一年随访期内GLP-1类药物的用药模式两个部分。患者基线特征主要包括年龄、性别、查尔森合并症指数 (Charlson Comorbidity Index, CCI)、合并症、并发症、药物使用、医疗资源使用和医疗费用。GLP-1类药物的用药模式包括依从性、持续性、平均日剂量以及联合用药情况。本研究的依从性使用处方覆盖天数比例 (Proportion of Days Covered, PDC) 表示, 计算公式: $PDC = \text{药物处方覆盖天数} / 365 \text{天}$ 。根据既往文献定义^[12-13], $PDC \geq 0.8$ 表示依从性好, $0.4 \leq PDC < 0.8$ 表示依从性一般, $PDC < 0.4$ 表示依从性差。持续性使用平均持续用药天数和一年内停止用药的患者比例表示, 其中GLP-1类药物相邻处方间隔大于60天定义为停止用药。本研究分别计算持续用药患者在1年随访期内的平均日剂量和随访期每个月内的平均日剂量。本研究统计了在GLP-1类药物基础上联合使用其他各类降糖药的人数及比例, 具体定义为在GLP-1类药物停止用药或随访结束30天前 (>30 天), 出现了一种或多种在入组前没有出现过的降糖药。

1.4 统计分析

本研究使用R3.6软件描述纳入样本的患者特征和用药模式。其中连续变量采用平均数 \pm 标准差进行描述, 分类变量采用频数和百分比描述, 采用Kaplan-Meier曲线分析患者的持续用药时间。

2 结果

2.1 样本筛选和基线特征

2016年1月1日至2018年12月31日期间, 共识别到初始使用GLP-1类药物的患者2315名, 在限定糖尿病诊断和全因就诊次数后得到患者1850人; 进一步排除入组前使用过GLP-1类药物的患者和非2型糖尿病患者后剩余1705人, 最后因为利拉鲁肽用药人数占95%以上, 仅保留利拉鲁肽用药患者后, 本研究共纳入1624名患者。

患者基线特征如表1所示。患者入组时的平均年龄为 52.5 ± 12.8 岁, 其中56.8% (922人) 为男性。整体来看, 使用GLP-1类药物的患者疾病负担较重, 平均CCI指数为 3.9 ± 3.1 。入组患者合并高血压和血脂异常的情况较为常见, 分别占到总人群的34.4% (646人) 和27.5% (517人), 绝大部分患者 (89.3%, 1450人) 在基线期使用过降糖药。在基线期全因医疗资源使用和费用方面, 入组患者的人均门诊就诊次数为 14.7 ± 15.8 次, 有28.5% (384人) 的患者发生过住院, 年人均全因直接医疗费用为 11291 ± 15519 元。

表1 初始使用GLP-1类药物的2型糖尿病患者的基线特征

变量	入组人数 (N=1624)	
	平均值或人数	标准差或比例
人口社会学特征:		
入组年龄 (岁)	52.5	12.8
男性人数及比例	922	56.8%
CCI 指数	3.9	3.1
基线期伴各合并症的人数及比例:		
高血压	646	34.4%
血脂异常	517	27.5%

续表 1

变量	入组人数 (N=1624)	
	平均值或人数	标准差或比例
大血管并发症	712	43.8%
心肌梗死	137	8.4%
心绞痛	104	6.4%
卒中	115	7.1%
心力衰竭	17	1.1%
外周血管病变 (下肢血管病变)	623	38.4%
微血管并发症	733	45.1%
视网膜病变	371	22.8%
肾病	454	28.0%
神经病变	593	36.5%
低血糖	21	1.3%
基线期使用各类药物的人数及比例:		
降糖药	1450	89.3%
口服降糖药	1309	80.6%
胰岛素及其类似物	969	59.7%
未使用降糖药	174	10.7%
心血管药物	834	51.4%
ACEIs	44	2.7%
ARBs	271	16.7%
β 受体阻滞剂	225	13.9%
钙离子通道拮抗剂	306	18.8%
利尿剂	161	9.9%
他汀类药物	484	29.8%
抗血小板药物	545	33.6%

注: CCI (Charlson Comorbidity Index): 查尔森合并症指数是一项基于 17 种基础疾病的评分系统, 用于评估患者合并症的严重程度。ACEIs (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors): 血管紧张素转化酶抑制剂。ARBs (Angiotensin II Receptor Blockers): 血管紧张素 II 受体阻滞剂。

2.2 用药模式

本部分重点关注患者的依从性、持续性、平均日剂量以及联合用药情况。如表2所示，患者在入组后1年内，GLP-1类药物的平均PDC为 0.54 ± 0.38 ，有35.4%（575人）的患者依从性较好

（ $PDC \geq 0.8$ ），21.2%（344人）患者依从性一般（ $0.4 \leq PDC < 0.8$ ），43.5%（705人）患者依从性差（ $PDC < 0.4$ ）。入组后一年内停止用药的患者比例为49.3%（800人），入组患者的平均持续用药天数为 201.9 ± 170.0 天。

表2 GLP-1类药物的用药依从性和持续性

变量	入组人数 (N=1624)	
	平均值或人数	标准差或比例
依从性		
PDC	0.54	0.38
PDC 分布的人数及比例		
[0, 0.2)	436	26.9%
[0.2, 0.4)	269	16.6%
[0.4, 0.6)	171	10.5%
[0.6, 0.8)	173	10.7%
[0.8, 1]	575	35.4%
持续性		
停止用药人数及比例	800	49.3%
持续用药天数	201.9	170.0

患者分别在入组后的第3、14、31天出现明显停止用药，其对应的持续用药人数比例分别为84.5%、79.7%和61.3%。使用GLP-1类药物超过1

个月后，患者用药情况趋于稳定，持续用药人数比例维持在50%~60%。见图1。

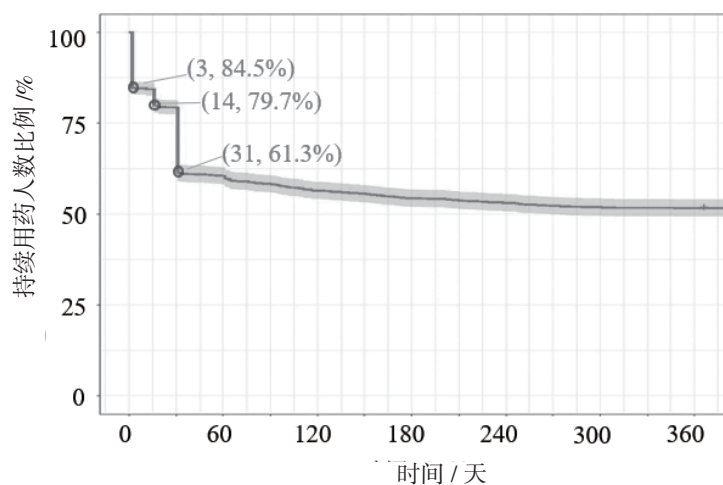


图1 GLP-1类药物的持续用药的KM曲线

此外,本研究还关注患者用药剂量及变化趋势。结果显示,持续用药患者在随访期第一年的平均日剂量为 $0.70 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,其中,随访第1个月的平

均日剂量为 $0.84 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,平均日剂量在随访期第3到第9月间保持在 $0.70 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 左右,在第10至第12月间,平均日剂量降低至 $0.60 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 左右。见图2。

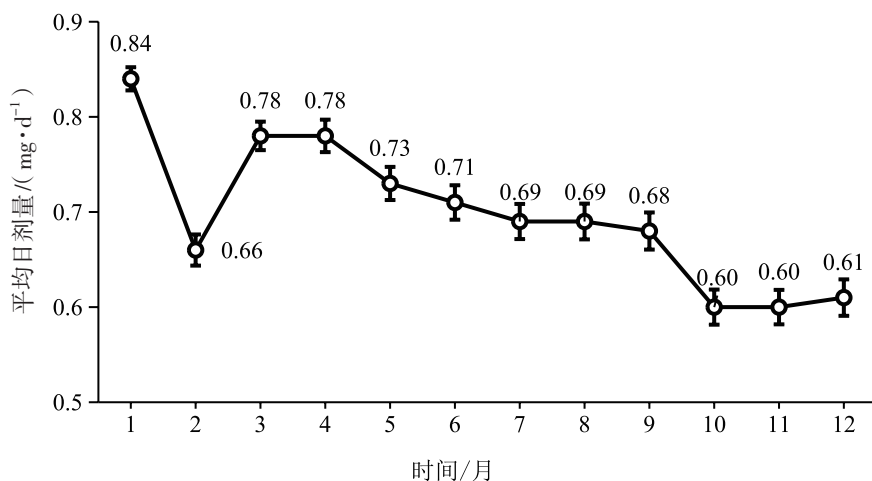


图2 持续用药患者平均日剂量变化趋势

随访期第一年内,有46.7% (758人)的患者在GLP-1类药物的基础上联合使用其他降糖药,入组到首次联用其他降糖药的平均间隔时间为

25.7 ± 66.0 天,最常见的联合使用的药物为双胍类 (39.2%, 297人),其次为胰岛素及其类似物 (25.7%, 195人)。见表3。

表3 GLP-1类药物联合其他降糖药使用的情况

变量	入组人数 (N=1624)	
	平均值或人数	标准差或比例
联用其他降糖药物的人数及比例	758	46.7%
首次联用其他降糖药的时间 (天)	25.7	66.0
联合使用其他降糖药物的人数及比例	-	-
双胍类	297	39.2%
胰岛素及其类似物	195	25.7%
磺脲类	120	15.8%
α -糖苷酶抑制剂	77	10.2%
噻唑烷二酮类	48	6.3%

注:表格中仅列出联合使用的降糖药中最多的五类药物。

3 讨论

本研究描述了真实世界下初始使用GLP-1类药物的中国T2DM患者的基本特征和用药模式。研究表明,初始使用GLP-1类药物患者的平均年龄较高,基本健康状况较差,合并糖尿病微血管和大血管并发症的情况较为普遍,患者使用GLP-1类药物前普遍使用过多种降糖药。

本研究结果显示, GLP-1类药物的用药依从性有待提高,患者在入组后第一年内的PDC为 0.54 ± 0.38 ,此外入组后一年内停止用药的患者比例为49.3%。既往研究表明,中国糖尿病患者对降糖药的依从性整体较低,对胰岛素的PDC为 0.50 ± 0.36 ^[4],仅有三分之一的患者依从使用降糖药^[15]。可能由于患者对糖尿病需要长期规律用药的认识不足,患者常在血糖短期降至正常范围后就停止用药或自行减少药物用量,导致本研究中GLP-1类药物的依从性不高。此外,本研究显示患者使用GLP-1类药物超过1个月后,用药情况趋于稳定。GLP-1类药物常见一过性的恶心、呕吐等胃肠道不良反应,可能是部分患者在用药初期停止用药的主要原因之一,当一过性反应消失或患者耐受后,大部分患者就能持续用药。

本研究存在一定的局限性。首先,由于数据可及性的限制,本研究只使用了天津市10家三级医院电子病历数据,患者就诊记录的完整性相对较低,可能导致GLP-1类药物用药依从性和平均日剂量的低估或偏倚。其次,由于全国不同地区临床情况不同,患者的就诊习惯、治疗模式、费用结构等方面可能存在差异,将本研究的结果外推至全国其他地区时可能存在一定的局限性。第三,由于研究期限内,艾塞那肽使用人数极少,而度拉糖肽和洛塞那肽等GLP-1类药物还未上市等原因,本研究仅纳入了利拉鲁肽用药患者,可能无法代表所有GLP-1类药物的用药模式。最后,本研究仅关注了GLP-1类药物的用药模式,但并未探究用药模式对患者临床结局以及治疗费用的影响,三者的关系有待未来研究进一步探索。

参考文献:

[1] Cole JB, Florez JC. Genetics of Diabetes Mellitus and Diabetes Complications[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16 (7): 377-390.

- [2] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and Regional Diabetes Prevalence Estimates for 2019 and Projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) Edition[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 157: 107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315-409.
- [4] Asche C, Lafleur J, Conner C. A Review of Diabetes Treatment Adherence and the Association with Clinical and Economic Outcomes[J]. *Clin Ther*, 2011, 33(1): 74-109.
- [5] Egede LE, Gebregziabher M, Dismuke CE, et al. Medication Nonadherence in Diabetes: Longitudinal Effects on Costs and Potential Cost Savings from Improvement[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(12): 2533-2539.
- [6] Miller BR, Nguyen H, Hu CJ, et al. New and Emerging Drugs and Targets for Type 2 Diabetes: Reviewing the Evidence[J]. *Am Health Drug Benefits*, 2014, 7(8): 452-463.
- [7] Otto T, Myland M, Jung H, et al. Utilization Patterns of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Germany: A Retrospective Cohort Study[J]. *Curr Med Res Opin*, 2019, 35(5): 893-901.
- [8] Alatorre C, Fernández Landó L, Yu M, et al. Treatment Patterns in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Treated with Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists: Higher Adherence and Persistence with Dulaglutide Compared with Once-weekly Exenatide and Liraglutide[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(7): 953-961.
- [9] Mody R, Yu M, Nepal B, et al. Adherence and Persistence among Patients with Type 2 Diabetes Initiating Dulaglutide Compared with Semaglutide and Exenatide BCise: 6-month Follow-up from US Real-world Data[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(1): 106-115.
- [10] Mody R, Huang Q, Yu M, et al. Adherence, Persistence, Glycaemic Control and Costs Among Patients with Type 2 Diabetes Initiating Dulaglutide Compared with Liraglutide or Exenatide Once Weekly at 12-month Follow-up in a Real-world Setting in the United States[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(1): 106-115.

- Metab, 2019, 21 (4) : 920-929.
- [11] Coleman CI, Pandya S, Wang L, et al. Treatment Patterns, Glycemic Control and Bodyweight with Canagliflozin 300 mg Versus GLP1RAs in Type II Diabetes Patients[J]. J Comp Eff Res, 2019, 8 (11) : 889-905.
- [12] Bansilal S, Castellano JM, Garrido E, et al. Assessing the Impact of Medication Adherence on Long-Term Cardiovascular Outcomes[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68 (8) : 789-801.
- [13] Kim J, Bushnell CD, Lee HS, et al. Effect of Adherence to Antihypertensive Medication on the Long-term Outcome After Hemorrhagic Stroke in Korea[J]. Hypertension, 2018, 72 (2) : 391-398.
- [14] He X, Chen L, Wang K, et al. Insulin Adherence and Persistence Among Chinese Patients with Type 2 Diabetes: A Retrospective Database Analysis[J]. Patient Prefer Adherence, 2017, 11: 237-245.
- [15] 华琴. 对某社区老年2型糖尿病患者服药依从性调查分析[J]. 临床医学工程, 2009, 16 (11) : 92-93.

(收稿日期 2022年4月11日 编辑 肖妍)