

北京22家医院2型糖尿病合并ASCVD高风险人群降糖药应用情况分析

廖音¹, 崔向丽¹, 甄健存², 王文凤³, 李丹丹¹, 陈宁³, 陈政凯⁴, 夏豆豆⁴, 颜冰^{3*}

(1. 首都医科大学附属北京友谊医院, 北京 100050; 2. 北京积水潭医院, 北京 100035; 3. 北京市医院管理中心, 北京 100032; 4. 普华和诚(北京)信息有限公司, 北京 100124)

摘要 目的: 分析近年合并动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)高风险的2型糖尿病患者降糖药使用率、金额及其合理性, 发现新型降糖药使用中的处方问题, 促进临床合理用药。方法: 抽取2016–2020年北京市22家市属医院ASCVD高风险的2型糖尿病患者的门诊降糖药处方, 对不合理处方、降糖药金额、药物使用率变化进行分析。结果: 在2016–2020年, 各类新型降糖药使用率呈增加趋势, 而胰岛素促泌剂、噻唑烷二酮类、预混胰岛素用量呈下降趋势。降糖药处方平均金额2019年最高, 为(392.52±364.04)元, 2020年降至(251.82±293.35)元, 降幅达35.85%。2017年后处方合格率从89.26%上升至97%以上。结论: 新型降糖药越来越广泛应用于心血管高危糖尿病患者, 其用药合理性及经济性需要加以监管。在此方面, 北京市医院管理中心推进的处方前置审核、国家药品集中采购政策, 对提高降糖药处方合格率、降低药品次均费用有非常积极的作用, 有助于保障北京糖尿病患者的用药水平及用药合理性, 有助于实现医疗卫生体制改革公益性目标。

关键词: 降糖药; 使用率; 动脉粥样硬化性心血管疾病风险; 药品集中采购; 处方合格率

中图分类号: R95; R977.1⁺5 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)01-0096-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.01.011

Analysis on the Use of Hypoglycemic Drug in T2DM with High ASCVD Risk in 22 Hospitals in Beijing

Liao Yin¹, Cui Xiangli¹, Zhen Jiancun², Wang Wenfeng³, Li Dandan¹, Chen Ning³, Chen Zhengkai⁴, Xia Doudou⁴, Yan Bing^{3*} (1. Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China; 2. Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China; 3. Beijing Hospitals Authority, Beijing 100032, China; 4. Puhua Hecheng (Beijing) Information Co., Ltd, Beijing 100124, China)

Abstract Objective: To analyze the utilization rate, amount and rationality of the hypoglycemic drugs in type 2 diabetes (T2DM) with high atherosclerotic cardiovascular (ASCVD) risk in recent years, to explore the prescription problems in the use of new hypoglycemic drugs and promote rational clinical of drug use. **Methods:** The review data of outpatients hypoglycemic drugs prescriptions in T2DM with high ASCVD were selected from 2016 to 2020 in 22 hospitals in Beijing, from which irrational prescriptions and amount of hypoglycemic drugs and the utilization rate changes of hypoglycemic drugs were analyzed. **Results:** In 2016–2020, the use rate of all kinds of new-type hypoglycemic drugs showed an increasing trend, which insulin secretagogues, thiazolidinediones and

premixed insulin were on the decline. The average prescription amount of hypoglycemic drugs was the highest in 2019, which was (392.52±364.04) yuan per capita, and fell to (251.82±293.35) in 2020, a decrease of 35.85%. The rational rates of prescription rose from 89.26% to over 97% after 2017. **Conclusion:** New-type hypoglycemic drugs were increasingly widely used in high ASCVD risk diabetes patients, the rationality and economy of drug use need to be monitored. In this regard, the prescription pre-examination and the national centralized drug procurement policy promoted by Beijing Hospitals Authority play a very positive role in increasing the rational rates of hypoglycemic drugs prescription and effectively reducing the average drug expenses, which promoted the level and rationality of drug use for diabetic patients in Beijing, and accomplished the public welfare goal of medical and health system reform.

Keywords: hypoglycemic drugs; application rate; ASCVD risk; centralized procurement of drugs; qualified rate of prescription

根据糖尿病的流行病学调查显示,我国18岁及以上人群2型糖尿病(T2DM)患病率为11.2%^[1],有43.2%的中国糖尿病患者死于心脑血管疾病^[2],因此,降糖药物的使用能否降低心脑血管疾病发生率是近年关注的热点。随着新型降糖药钠-葡萄糖协同转运蛋白2(Sodium-dependent Glucose Transporters 2, SGLT2)抑制剂、二肽基肽酶-4(Dipeptidyl Peptidase-4, DPP-4)抑制剂、胰升血糖素样肽1受体激动剂(Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist, GLP-1RA)在国内外相继上市,并在心血管保护方面呈现明显优势,2018-2020年国内外糖尿病指南已明确将某些新型降糖药列入动脉粥样硬化性心血管疾病(Atherosclerotic Cardiovascular Disease, ASCVD)高风险患者的首选用药^[1,3]。目前已有多个新型降糖药进入了北京市医保目录,使其临床应用更加广泛,但在处方合理性、药品费用控制方面也提出了新的挑战。北京市医院管理中心(以下简称医管中心)作为北京市22家市属医院的管理部门,在2014年建立了区域处方点评系统,2017年进一步开始推行处方前置审核^[4],督导了北京市属医疗机构药品处方的规范化,促进了药品使用的安全性、有效性、经济性和可及性。本研究利用医管中心的处方点评系统,从糖尿病处方合理性、经济性、药物使用率等方面分析近5年合并ASCVD高风险T2DM患者降糖药处方的合理性和构成变化趋势,及北京市医管中心对北京市合理用药管理的作用。

1 资料与方法

1.1 资料

处方数据来源于2016-2020年北京市医管中

心每年调取的22家市属医院门诊处方,每年随机抽取2周处方(2017年仅有5天处方,因此全部抽取)。22家医院均为3级医院,其中19家为三甲医院;按诊疗范围分类,22家中17家为综合医院,5家为肿瘤、妇产、口腔、精神卫生方面的专科医院。

纳入标准:处方中含有降糖药物(指西药),且诊断含有“糖尿病”以及ASCVD相关诊断或ASCVD高危因素的处方^[1];排除标准:年龄<18岁,及诊断包含“1型糖尿病”或“妊娠”的处方。

1.2 方法

处方点评:处方依据《北京市医疗机构点评指南(试行)》^[5],经普华和诚合理用药监控系统v1.0(区域处方质控平台)辅助人工决策得到点评结果。对每年的处方数、药品金额、药品使用率、不合理处方情况进行统计分析。药品使用率=(使用该药物人次/总人次)×100%。

数据使用Excel 2010、Graphpad Prism v8.0处理分析;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,趋势线采用线性回归,拟合曲线采用 t 检验, $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 处方基本信息及降糖药金额

本研究共调取合并ASCVD高风险2型糖尿病患者降糖药处方49914张,患者每次就诊开具降糖药的金额在2016-2018年呈下降趋势,2019年平均金额反弹至(392.52±364.04)元/人,2020年降至最低。具体见表1。

表1 2016-2020年处方信息及平均降糖药费

项目	年份				
	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年
患者人次/人	10520	5748	11140	12026	6109
处方数/张	11032	6512	12024	13277	7069
平均每人降糖药金额±SD/元	388.41±266.83	329.81±237.57	319.86±258.30	392.52±364.04	251.82±293.35 ^a

注：a指2020年使用的是校正后的平均金额，2020年因新冠疫情原因，经计算每人开药疗程平均是2016-2019年的1.88倍，校正后平均金额=2020年实际平均金额/1.88。

2.2 各类降糖药使用率

在2016-2020年，ASCVD高风险T2DM患者使用新型降糖药呈增加趋势，胰岛素促泌剂、噻唑烷二酮类呈下降趋势，双胍类及α糖苷酶抑制剂使用

率比较平稳。胰岛素中各类人源胰岛素的使用明显减少，基础、餐时胰岛素类似物的使用明显增加；预混胰岛素类似物使用率较平稳。对使用率变化趋势做线性回归，具体见表2。

表2 2016-2020年各类药品使用率变化趋势

药物类别	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	趋势线 R^2 P Value
双胍类	45.82%	49.36%	49.16%	48.99%	47.62%	$R^2=0.1173$ $P>0.05$
磺脲类促泌剂	28.69%	27.59%	25.30%	24.13%	19.43%	$R^2=0.9257$ $P<0.01$
格列奈类促泌剂	9.57%	8.73%	7.73%	6.34%	5.32%	$R^2=0.9257$ $P<0.01$
α-糖苷酶抑制剂	49.87%	52.26%	53.52%	49.12%	43.82%	$R^2=0.4141$ $P>0.05$
噻唑烷二酮类	13.90%	12.93%	12.48%	9.55%	6.73%	$R^2=0.9077$ $P<0.05$
DPP-4 抑制剂	0.42%	0.78%	4.57%	14.40%	20.45%	$R^2=0.9083$ $P<0.05$
GLP-1 受体激动剂	0.03%	0.02%	0.30%	0.63%	1.24%	$R^2=0.8827$ $P<0.05$
SGLT2 抑制剂	-	-	-	0.48%	7.78%	-
餐时胰岛素	8.56%	8.59%	8.38%	8.58%	8.40%	$R^2=0.2564$ $P>0.05$
人源餐时胰岛素	3.96%	3.67%	3.20%	2.83%	2.64%	$R^2=0.9838$ $P<0.01$
餐时胰岛素类似物	3.51%	4.07%	5.15%	5.75%	5.76%	$R^2=0.9243$ $P<0.01$
预混胰岛素	8.54%	7.38%	6.59%	6.18%	5.79%	$R^2=0.9418$ $P<0.01$
人源预混胰岛素	4.46%	3.22%	2.44%	2.22%	1.72%	$R^2=0.9201$ $P<0.01$
预混胰岛素类似物	4.07%	4.16%	4.15%	3.95%	4.08%	$R^2=0.1277$ $P>0.05$
基础胰岛素	16.71%	17.43%	19.87%	19.88%	18.06%	$R^2=0.3210$ $P>0.05$
人源基础胰岛素	8.56%	8.52%	7.65%	6.87%	5.55%	$R^2=0.9248$ $P<0.01$
基础胰岛素类似物	8.14%	8.89%	12.23%	13.00%	12.51%	$R^2=0.8089$ $P<0.05$

注：“-”表示SGLT2抑制剂在2016-2018年未上市使用或无有效趋势线。

2.3 处方合格率 89.26%，最高为2018年的98.21%，具体见表3。
2016-2020年处方合格率最低为2016年的

表3 2016-2020年北京市22家医院ASCVD高风险2型糖尿病患者不合理处方概况

年份	总处方数 / 张	不合理处方数 / 张	处方合格率 / %	不合理问题数 / 例
2016年	11032	1185	89.26	1609
2017年	6512	165	97.47	225
2018年	12024	215	98.21	261
2019年	13277	340	97.44	379
2020年	7069	204	97.11	239

2.4 不合理处方类别

2016年不合理处方涉及多种原因，但其中给药频率和给药途径不适宜的处方在随后几年逐渐减少；2016-2020年处方不合理原因占比一直较多的有单次或单日用量超量、患者存在所开具药品禁忌

症，不合理原因构成比的变化趋势见图1。

2018-2020年，新型降糖药使用量逐渐增多，各类药物所开具的处方总数及不合理处方数见表4。

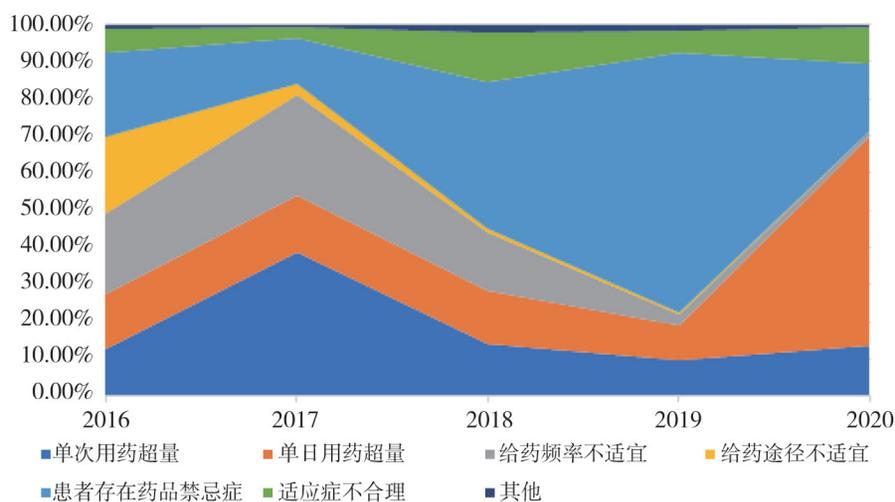


图1 处方不合理原因构成比变化趋势

表4 2018-2020年新型降糖药不合理处方数

张

药物类别	不合理处方数 (处方总数)		
	2018年	2019年	2020年
DPP-4 抑制剂	10 (509)	10 (1732)	0 (1249)
GLP-1 受体激动剂	0 (33)	2 (76)	0 (76)
SGLT2 抑制剂	0 (0)	0 (58)	2 (475)

3 讨论

3.1 降糖药物选择

随着GLP-1受体激动剂、SGLT2抑制剂相继在我国上市并纳入医保,本研究中二者使用率都呈逐渐升高的趋势,这一趋势符合2018年以来美国ADA指南及我国2020年指南推荐意见^[1,3],即对合并ASCVD或有ASCVD高危因素的2型糖尿病患者推荐使用有心血管获益证据的SGLT2抑制剂和/或GLP-1受体激动剂。但二者的使用率远远低于没有心血管获益的另一类新药DPP-4抑制剂,DPP-4抑制剂使用率的增加可能与其副作用及禁忌症较少、给药方便有关,对于ASCVD高风险的人群较为安全、易于接受,但其适当性可能还需进一步的药物经济学评价。

本研究中促泌剂、噻唑烷二酮类使用率呈明显下降趋势。由于低血糖可能诱发急性心血管事件,对于伴有ASCVD高风险的患者,应慎用低血糖风险高的药物。促泌剂是口服降糖药中低血糖风险最高的药物^[6],因此该类降糖药使用率下降体现了临床对于降低低血糖风险的考虑。而噻唑烷二酮类药物的使用减少可能出于临床对该药心衰风险的顾虑。

胰岛素中人源胰岛素不论是餐时、基础还是预混类,这几年的使用率都明显下降;而胰岛素类似物中餐时和基础使用率明显上升,预混胰岛素类似物使用率较为稳定。由于胰岛素类似物更贴近人体生理胰岛素分泌特点,速效胰岛素类似物起效快,更方便掌握给药时机;而长效胰岛素类似物作用时间更久更平稳,没有明显的峰值,低血糖发生率明显低于同类的人源胰岛素^[7]。在胰岛素方案选择上,总体基础胰岛素和餐时胰岛素的使用率没有显著的变化趋势,可能与其目标人群较为稳定有关,即主要用于胰岛功能较差的患者;但预混胰岛素总体使用率逐渐下降,可能因其低血糖风险高于基础联合餐时胰岛素的方案^[8]。由此可见,虽然胰岛素类似物价格较高,但是临床对合并ASCVD高风险人群的降糖药选择更关注的是低血糖及心血管的风险,且随着医保限制的减少,该药已应用于更多的糖尿病患者。

其他几类降糖药中使用率最高且较为稳定的降糖药是双胍类和 α -糖苷酶抑制剂,基本符合我国指南推荐。

3.2 降糖药金额

人均降糖药金额受多种因素影响。2016-2018年的降糖药费用下降可能与次均药费的管控以及处方点评有关^[9],在规范了处方给药频次和剂量后,开药量更加合理,用药金额得到一定的控制。

在2018年之后,新型降糖药议价后纳入北京医保目录,有心血管获益证据的新型降糖药得到指南推荐,其使用率显著提升;新型降糖药价格较高,SGLT2抑制剂日均费用约在4~5元,大部分的DPP-4抑制剂日均费用约在7~8元,而GLP-1RA价格更高,日均费用可至20余元^[10]。因此,2019年人均降糖药费用明显增加。而2020年由于格列美脲和阿卡波糖进入国家集中采购目录,阿卡波糖由原来2.06元/片降至0.18元/片^[11],费用下降了91%,再加上 α -糖苷酶抑制剂的使用量很大,使得2020年人均药费明显降低,减轻了患者和医保的负担。

临床在为合并ASCVD高风险的T2DM人群选择降糖药时,一方面应遵循指南、关注心血管获益,另一方面也应警惕降糖药药费的增长。可考虑将参加集采的传统降糖药与具有循证证据的新型降糖药联合使用,既可保障合并ASCVD高风险人群的最大获益,又可有效控制次均药费。

3.3 不合理处方

自2017年起,依托门诊处方点评工作,医管中心在市属医院开始推行前置审核后,合理用药从“事后点评”转向了“前置审核”,不合理处方大幅度减少,并在后续几年中也保持着高处方合格率。例如胰岛素的给药途径不适宜、口服药的给药频次不适宜等问题,自2017年就大幅度降低。

2018-2020年口服降糖药中不合理原因以开具二甲双胍存在禁忌症占比最多,判断为禁忌症的诊断主要为肾功能不全相关诊断,其次是心衰、急性心肌梗死、肝功能不全。依据国内外指南,合并ASCVD高风险人群在没有禁忌症的情况下应在二甲双胍的基础上加用有心血管获益的新型降糖药。二甲双胍本身不会增加心血管风险,但由于该药有罕见的乳酸酸中毒风险,从而不能用于缺氧性疾病,如呼吸衰竭、急性或不稳定的心力衰竭、近期的心肌梗塞^[12]。因此,对于已经合并ASCVD的T2DM患者,既应充分利用到二甲双胍的心血管保护作用^[13],也应避免其禁忌症,但不宜对所有包含“心力衰竭”“心肌梗塞”的诊断一刀切,而是需

要临床对患者病情加以甄别,如在“心力衰竭”诊断前增加“稳定性”等限定,以便处方点评时进一步区分临床诊断。

随着新型降糖药在合并ASCVD高风险的T2DM患者中使用率的增加,出现一些相应的不合理处方。其中DPP-4抑制剂的不合理处方数最多,其不合理原因涉及多个方面,如单次单日用药剂量超量、用药频率不适宜、重复用药等;除维格列汀外,在开具处方时应注意DPP-4抑制剂的给药频次均为每日1次,并且还应注意市面上存在不同规格的DPP-4抑制剂,以免处方时开错剂量。2020年已没有DPP-4抑制剂的不合理处方,提示处方点评及前置审核有利于尽早发现新型降糖药的不合理处方问题,并及时加以纠正。GLP-1受体激动剂在2019年有3例重复用药,SGLT2抑制剂在2020年有2例存在用药禁忌症;开具处方时应注意DPP-4抑制剂与GLP-1受体激动剂药理作用途径类似,不应同时开具;SGLT2抑制剂应避免用于酮症酸中毒、脱水、严重肾功能不全、泌尿系/生殖系统感染的患者^[14]。

本研究分析的处方大部分来自于三甲医院,没有二级、一级医院,因此仅能代表北京市规模较大、医疗水平较高的医院近几年的降糖药应用趋势。在这些医院中,新型降糖药在合并ASCVD高风险的T2DM患者中正得到越来越广泛的应用,会使增加低血糖风险和心衰风险的药物使用率减少;随之而来的次均费用升高和新的不合理处方问题还需使用各项措施加以督导和监管,例如通过北京市医管中心的绩效考核,推行区域处方点评及处方前置审核,可极大地提高降糖药的处方合格率;落实基本药物政策和国家组织药品集中采购政策,引导临床优先使用基本药物、集采品种,有效降低降糖药费用,节约医疗成本;还可通过建立和优化临床路径,进一步提高临床用药方案的规范性和指南依从性。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] Bragg F, Holmes MV, Iona A, et al. Association Between Diabetes and Cause-Specific Mortality in Rural and Urban

Areas of China[J]. JAMA, 2017, 317(3): 280-289.

- [3] None. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2018[J]. Diabetes Care, 2018, 41(Supplement 1): S1-159.
- [4] 崔晓辉, 闫素英, 姜德春, 等. 住院患者用药医嘱前置审核系统的设计与初步应用[J]. 药物不良反应杂志, 2018(2): 122-127.
- [5] 卫生部. 卫办医管函〔2012〕1179号 北京市医疗机构处方专项点评指南(试行)[S]. 2012-12-26.
- [6] 张好好, 王燕, 彭晓青. 各类降糖药物的低血糖风险分析[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(3): 169-171.
- [7] Mannucci Edoardo, Caiulo Chiara, Naletto Lara, et al. Efficacy and Safety of Different Basal and Prandial Insulin Analogues for the Treatment of Type 2 Diabetes: a Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. Endocrine, 2021, 74(3): 508-517.
- [8] 金百翰, 宋敬云, 谢俊豪, 等. 门诊2型糖尿病患者行动态血糖监测的临床价值及影响因素[J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(1): 11-15.
- [9] 何冬黎, 叶小文, 程万清. 从三级公立医院绩效考核指标探讨合理用药[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(16): 1772-1775.
- [10] 计成, 王超, 叶晶晶, 等. 2016~2018年南京地区肠促胰素类药物利用情况分析[J]. 药物流行病学杂志, 2020(5): 327-331.
- [11] 洪小媛, 潘芸芸, 陈吉生. 阿卡波糖仿制药与原研药治疗2型糖尿病的临床综合评价[J]. 今日药学, 2020, 10: 715-720.
- [12] 母义明, 纪立农, 李春霖, 等. 二甲双胍临床应用专家共识(2018年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(3): 161-173.
- [13] Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al. Comparative Safety and Effectiveness of Metformin in Patients with Diabetes Mellitus and Heart Failure: Systematic Review of Observational Studies Involving 34,000 Patients[J]. Circ Heart Fail, 2013, 6: 395-402.
- [14] 纪立农, 郭立新, 郭晓蕙, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白2(SGLT2)抑制剂临床应用中国专家建议[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(10): 865-870.

(收稿日期 2022年4月8日 编辑 邹宇玲)