doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2020.22.002

国内外糖尿病用药结构比较与分析*

宋 捷[1],林 海[1],金春林[1],张 征[2△]
(1. 上海市卫生和健康发展研究中心·上海市医学科学技术情报研究所,上海 200031; 2. 上海市宝山区仁和医院内分泌科,上海 200431)

摘要:目的 为我国糖尿病药物的临床应用及相关政策的制订提供参考。**方法** 总结美国、欧洲、日本、中国糖尿病用药现状,比较用药异同,分析影响药物利用的因素。**结果与结论** 各国在糖尿病用药结构和变化趋势上既有相似之处,又各有特点。影响糖尿病用药的因素包括新老药物更迭、指南的指导性作用、患者人群分布差异及药物报销政策的导向作用等。未来糖尿病用药应及时跟进最新临床研究进展,加速提高国内临床试验研究水平,加强相关基础性研究,不断优化、完善医保和相关产业政策,以保障患者用药的安全、有效。

关键词:糖尿病;药物利用;政策;用药结构;用药影响因素
中图分类号:R977.1+5 **文献标识码:**A **文章编号:**1006－4931(2020)22－0007－04

Comparison and Analysis of the Structure of Antidiabetic Drugs Usage at Home and Abroad

SONG Jie[1], LIN Hai[1], JIN Chunlin[1], ZHANG Zheng[2]
(1. Shanghai Health and Research Development Center, Shanghai Institute of Medical Science and Technology Information, Shanghai, China 200031; 2. Department of Endocrinology, Renhe Hospital of Baoshan District, Shanghai, China 200431)

Abstract: Objective To provide reference for the clinical application of antidiabetic drugs and the formulation of relevant policies in China. **Methods** The usage status of antidiabetic drugs in the United States, Europe, Japan and China was summarized to compare the similarities and differences of drug usage, and the factors influencing drug utilization were analyzed. **Results and Conclusion** There are similarities and characteristics in the structure and trend of drug usage in different countries. The influencing factors include new drug replacement, guideline dominance, heterogeneity of the patients, and also the reimbursement policies. In the future, we should follow up on the latest clinical research progress, accelerate the improvement of the domestic clinical trial research level, strengthen the relevant basic research, and constantly optimize and improve the medical insurance and related industrial policies to ensure the medication of patients.

Key words: diabetes mellitus; drug utilization; policy; structure of drug usage; influencing factors of medication

糖尿病(DM)属代谢紊乱综合征,被世界卫生组织列为四大重点非传染性疾病之一,合理应用降糖药物是治疗 DM 的重要手段,对于延缓病情进展、降低并发症发生风险、减轻疾病负担具有重要意义[1]。肠促胰岛素类药物、钠－葡萄糖转运体抑制剂(SGLT－2i)等新型降糖药物的相继问世,为降糖治疗提供了更多选择。然而,新型降糖药物高昂的治疗费用给医疗卫生系统和患者个人带来了巨大的经济负担,这也是世界各国面临的共同经济卫生问题[2]。本研究主要基于当前世界各国 DM 药物利用现状,分析存在的共性问题,并有针对性地提出建议,为我国 DM 药物的临床使用及药物产业发展提供借鉴。

1 国内外降糖药物使用现状

1.1 美国

IDF 报告显示,2019 年,美国 DM 患病人数达 3100 万,仅次于中国和印度。2006 年至 2013 年,糖化血红蛋白(HbA_{1C})控制在 7% 以内的患者比例下降了 2.2%,HbA_{1C} 超过 9% 的患者从 9.9% 增至 12.2%,血糖控制现状欠佳[3]。有研究表明,二甲双胍、磺脲类降糖药、胰岛素仍是美国的主流降糖药物[2－4]。

从时间趋势上看,二甲双胍、胰岛素的使用率逐年上升,磺脲类、噻唑烷二酮类降糖药物使用率明显下滑,新型降糖药物使用增长势头迅猛。一项基于 166 万美国 2 型糖尿病(T2DM)人群的回顾性研究显示,2006 年至 2013 年,美国二甲双胍使用率从 47.6% 升至 53.5%,二肽基肽酶 4 抑制剂(DPP－4i)使用率从 0.5% 迅速增长至 14.9%,胰高血糖素样肽－1 类似物(GLP－1RA)使用率由 3.3% 升至 5.0%。与此同时,磺脲类和噻唑烷二酮类降糖药物使用率分别从 38.8% 和 28.5% 降至 30.8% 和 5.6%。胰岛素类总体使用率从 17.1% 升至 23.0%,其中基础胰岛素类似物和速效胰岛素类似物使用率的大幅上升(分别上升了 77% 和 73%)拉动了胰岛素类整体使用率的升高,而常规人胰岛素的使用率从 11.6% 降至 5.6%[2]。SGLT－2i 自 2014 年批准上市以来,使用率从 2014 年的 0.8% 迅速升至 2015 年的 4.4%[4]。

从用药顺序看,2005 年至 2016 年,DM 一线治疗药

*基金项目:上海市宝山区科技创新专项资金(医学卫生)项目[19－E－53]。
第一作者:宋捷,女,博士研究生,助理研究员,研究方向为药物政策、卫生政策,(电话)021－33262038(电子信箱)songjie@shdrc.org。
△通信作者:张征,男,博士研究生,副主任医师,研究方向为糖尿病与代谢综合征,(电子信箱)zhangzheng411@hotmail.com。

物仍以二甲双胍为主流，使用率从60%持续升至77%。磺脲类药物在一线治疗中的地位逐年下降，使用率从20%降至8%。胰岛素稳定在8%～10%。由于潜在的严重心血管疾病风险，噻唑烷二酮类药物作为一线用药的比例从11%降至0.7%。尽管磺脲类药物在二线用药中占比逐年下滑，但其仍为美国主流二线用药，且患者停药比例仅为10%，远低于其他类口服降糖药物。近年来，肠促胰岛素类降糖药物作为二线用药的使用率也在快速上升，DPP－4i使用率从2006年上市以来的0.4%升至2016年的20%，GLP－1RA从3%升至7%。新型降糖药物SGLT2i在2013年获批上市后作为二线用药使用率也达到了7%，上述三者高停药率（DPP－4i为18%，GLP－1RA为21%，SGLT2i为25%）可能与其高定价有一定相关性。胰岛素作为控制血糖最强有力的治疗药物，其二线用药比例从2005年的7%升至2016年的17%，停药率为7%[3]。

从联合用药情况看，美国口服单药使用率从2006年的24.3%升至2013年的26.4%，口服多药联合治疗率从33.0%降至26.5%。LIPSKA等[2]的研究显示，胰岛素单用治疗比例由6.0%升至8.5%，胰岛素联合其他口服降糖药物治疗的比例从11.1%升至14.6%[2]。

1.2 欧洲

2007年至2012年开展的一项基于英国、法国、荷兰、西班牙、意大利共计25万T2DM患者的用药调查[6]结果显示，二甲双胍（单药治疗或联合用药）是最常用的降糖药物，患者使用比例为60%～90%，并在各国中稳步上升。磺脲类药物次之，各国使用率介于30%～60%，但呈逐年下滑趋势。胰岛素使用率除法国（5%～8%）外均稳定维持在17%～22%。除意大利外，噻唑烷二酮类药物使用率在其他四国均呈下降趋势，到2011年吡格列酮撤出四国药品市场，法国更是将噻唑烷二酮类降糖药物完全清理出市场。肠促胰岛素类降糖药物的使用在欧洲各国呈现明显差异，研究时间段内DPP－4i使用率在法国（从0升至27%）、英国（从＜1%升至9%）、西班牙（从0%升至9%）均显著增长，而在荷兰和意大利的使用率仅分别为4%和2%。GLP－1RA的使用呈现相同趋势，在法国和英国使用率增长显著，而在荷兰、意大利、西班牙使用率非常有限。

从用药顺序来看，二甲双胍单药治疗是各国最常规的一线疗法，使用率为65%～88%。二线治疗方案中，二甲双胍联合1种磺脲类降糖药物在荷兰、英国、西班牙的使用率分别为47%，45%和24%；意大利二线治疗包括α葡萄糖苷酶抑制剂、格列奈类等在内的多种给药方案，使用率为22%。DPP－4i单药治疗广泛应用于法国的二线至四线的治疗方案，使用率为32%～42%[5]。

此外，对新型降糖药物格外青睐的国家还包括葡萄牙和芬兰。在葡萄牙，DPP－4i类药物成为继二甲双胍、磺脲类后第三大主流口服降糖药物，其单药及复方制剂以年均5.5%的速率快速扩大其市场份额，到2013年占据葡萄牙近1/4的口服降糖药市场[6]。同样在芬兰，作为二甲双胍强化治疗的首选方案，DPP－4i迅速成为芬兰二线强化治疗的主流用药，被纳入当地报销范围之后，其二线治疗地位得到进一步巩固，使用率从2009年的16%迅速增长至2010年的51%，在2013年达80%，完全替代了磺脲类的二线治疗地位[7]。

1.3 日本

针对2002年至2011年日本口服降糖药物使用结构变化的一项横断面研究[8]显示，不同于欧美国家，磺脲类是日本最常用的口服降糖药，但其单药治疗比例从2002年的37.7%降至2011年的12.5%，联合治疗比例从43.2%升至52.0%。双胍类降糖药物是日本第二大主流用药，无论是单药治疗还是联合治疗，其使用率均逐年上升。2009年前，α葡萄糖苷酶抑制剂仍属日本第三大用量的口服降糖药物，但近10年其使用率显著下降。吡格列酮和格列奈类降糖药物使用率经历了升高后又下降的变化趋势。DPP－4i自2009年进入日本市场，至2011年其单药使用率达6.8%，联合用药使用率达30.7%，迅速替代α葡萄糖苷酶抑制剂，成为继磺脲类、双胍类之后用量第三的口服降糖药物。

除用药结构有别于欧美国家外，日本2002年至2011年单药治疗率显著下降，联合用药率大幅增长（从2002年的47.2%升至2011年的64.1%）。三药联合治疗率10年间翻了1倍。2011年四药联合治疗率是2002年的15倍，有别于欧美国家。与荷兰、英国类似，双胍类联合磺脲类降糖药物是日本最常用的联合用药方案[8]。用药结构的改变让日本DM患者血糖控制在较好范围，HbA_{1c}控制在7%以下患者的比例从2002年的32.2%升至2008年的43.2%，其经验值得各国借鉴。

1.4 中国

目前，我国DM用药结构研究多局限于某个地区多样本或单样本医院的分析[9－11]。从全国糖尿病药物利用层面看，王小文等[1]通过二次文献收集，对1998年至2013年我国T2DM患者降糖药物使用和血糖控制趋势进行了系统评价。研究结果显示，1998年至2012年，我国T2DM患者使用的降糖药物种类明显增多，使用结构也发生了明显变化。二甲双胍是我国最主流的降糖药物，使用率稳定在50%左右，磺脲类次之，但使用率呈下降趋势。中国人群易出现餐后高血糖的独特临床特征，使α糖苷酶抑制剂使用率逐渐上升，成为继二甲双胍、磺脲类药物之后的第三大主流用药。与日本情况类

似，噻唑烷二酮类药物使用率在 2002 年至 2012 年呈先上升后下降的趋势。胰岛素、DPP－4i、GLP－1RA 使用率逐渐升高。最常见的联合用药方式是二甲双胍联合磺脲类，但使用率下降，二甲双胍合并 α 糖苷酶抑制剂使用率升高。另有一项针对我国北京、上海、成都、广州 1 530 例成年 T2DM 患者的用药调查结果显示，二甲双胍是样本人群中使用率最高的口服降糖药。随着 DM 病程的延长，联合用药比例逐渐升高，以两药联合最多见，其中磺脲类联合双胍类使用率最高[12]。

2 各国降糖药物使用异同和影响因素分析

尽管上述各国研究调查在研究时间段、样本人群、覆盖范围上有一定差异，但在 DM 用药结构和变化趋势上仍有相似之处，也各有特点。除日本外，二甲双胍是绝大多数国家使用率最高的主流降糖药物，无论是单药治疗还是联合用药，其使用率均呈明显上升趋势。磺脲类次之，近年来的使用率虽在各国均出现下降，但在联合用药中仍占较大比重，磺脲类联合双胍类降糖药仍是包括中国在内的多个国家联合用药的首选方案。由于具有潜在的心血管风险，噻唑烷二酮类药物在各国的使用率都显著降低，一些欧洲国家将部分甚至全部该类药品撤出市场。与欧美国家相比，由于亚洲人种的特殊性及碳水化合物主食在饮食中占比较高，α 糖苷酶抑制剂在中国、日本等亚洲国家的使用比例明显高于欧美国家。有研究发现，α 糖苷酶抑制剂能有效改善 T2DM 患者肠道菌群结构[13]，进一步推动了 α 糖苷酶抑制剂使用率的升高。与不良反应较多的传统降糖药物相比，新型降糖药物（如 DPP－4i、GLP－1RA）安全性好、使用人群广，在进入市场后被大多数国家广泛应用，使用率升高显著。尤其是 DPP－4i，在法国、葡萄牙、日本迅速成为第三大主流用药，在芬兰医保报销政策鼓励下甚至已成为使用率排名第二的降糖药物。胰岛素在欧美市场使用率呈稳中有升趋势，未来全球范围内胰岛素需求仍将持续增长[14]。

各国糖尿病用药结构变化与多种因素相关。其一是新老药物的迭代效应。与传统药物相比，新型降糖药物如肠促胰岛素类似物、SGLT－2i 等发生低血糖风险小、体质量增加风险较低、心血管安全性更高、患者依从性更好，在临床指南上的地位也日益凸显，这是各国使用率升高的共性原因。其二是指南的指导性作用。从前述欧洲五国的比较研究中可见，各国二线到四线治疗方案差异明显，荷兰、西班牙、英国二线治疗指南与相关国际指南保持较高的一致性，处方灵活性小。而法国和意大利指南对二线后的治疗方案选择面更广、灵活性更高，故在用药结构上与其他国家相比呈明显的异质性。其三是患病人群分布的差异性。GLP－1RA 适用于超重/肥胖患者，在患者体质量指数（BMI）达一定水平后，指南通常会推荐使用 GLP－1RA。由于英国超重人口比例最高，推荐的 BMI 使用切点较低，因此英国 GLP－1RA 使用占比在欧洲五国中最高。同样，人种特殊性及高碳水化合物摄入特点是中日等亚洲国家 α 糖苷酶抑制剂使用率较高的直接原因。其四是报销政策的导向影响。芬兰在 2009 年将 DPP－4i 纳入报销范围后，该类药物的使用率出现颠覆性增长，从根本上改变了芬兰降糖药物的市场格局。

3 展望

可以预见，中国作为 DM 人口大国，在未来的十几年甚至几十年时间里，DM 患病率、患病人数仍将持续增长。与此同时，国家层面也高度重视 DM 等重大慢性疾病防治工作。2019 年 10 月，国家医疗保障局、财政部、卫生健康委、国家药品监督管理局联合印发《关于完善城乡居民高血压糖尿病门诊用药保障机制的指导意见》，对参加城乡居民基本医保的高血压、糖尿病患者，将其在国家基本医保用药目录范围内的门诊用药统一纳入医保支付，报销比例超过 50%。其后公布的 2019 年国家医保谈判准入药品名单中，包括阿卡波糖、利拉鲁肽、达格列净在内的 7 种高价降糖药经谈判进入了新版医保目录中，通过谈判降价和医保报销将极大地减轻患者的个人负担。

在临床应用方面，未来我国应及时跟进国际最新降糖药物临床研究进展，定期更新修订指南共识，基于循证医学证据及时调整降糖药物的推荐级别，突出基于个体化用药策略的制订。同时，应积极参与大规模国际多中心临床试验研究，加速提升国内高质量临床试验研究水平，积累新型降糖药物在中国人群中的用药经验。在基础研究方面，相关科研人员需继续加强对 DM 发病病理、生理及分子机制方面的相关基础性研究，不断探索 DM 药物治疗新靶点。在政策制订实施方面，我国应当在保障基本 DM 药物的可及性和可负担性基础上，继续通过国家谈判、集中带量采购等形式压低价格的同时将更多新型高值降糖药物纳入医保目录。同时，应进一步营造公平良好的竞争氛围，加快出台有利于快速提升我国制药企业研发能力的相关配套政策和鼓励创新机制，尽快打破欧美企业在降糖药物市场中的垄断地位，加速国产高质量仿制药对原研进口药的替代，加大对新靶点降糖药物的研发力度，为未来 DM 患者的个体化治疗提供更多质优价廉的选择。

参考文献：

[1] 王小文，黄 哲，黄 超，等．1998－2013 年我国 2 型糖尿病患者降糖药物使用和血糖控制趋势分析的系统评价[J]．现代预防医学，2018，45(17)：3227－3230.

[2] LIPSKA KJ，YAO X，HERRIN J，et al. Trends in Drug Utilization，Glycemic Control，and Rates of Severe Hypoglycemia，2006－2013[J]. Diabetes Care，2017，40(4)：468－475.