

2003—2016年北京医院门诊口服降糖药应用分析

王志宏, 郑宇静

(北京医院 药学部 国家老年医学中心, 北京 100730)

【摘要】 目的: 了解2003—2016年北京医院门诊口服降糖药的使用情况及销售金额, 为临床合理用药提供依据。**方法:** 对2003—2016年北京医院门诊口服降糖药物用药频度 (defined daily dose system, DDDs)、销售量、销售金额、销售金额占全年销售金额的百分比、日均用药费用 (defined daily cost, DDC)、排序比 (order ratio, B/A) 进行分析。**结果:** 北京医院门诊口服降糖药中, 磺酰脲类、双胍类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、二肽基肽酶-4抑制剂 DDDs 在2003—2016年呈逐年上升趋势; 噻唑烷二酮类、非磺酰脲类促胰岛素分泌剂的 DDDs 分别在2010年、2011年达峰值后逐年下降。磺酰脲类、双胍类、二肽基肽酶-4抑制剂的 B/A 接近于1, 同步性较好。西格列汀自使用以来 DDC 基本保持不变; 二甲双胍的 DDC 逐年下降, 2007年骤升, 直至2013年才有所下降。其余口服降糖药 DDC 逐年均有不同程度的下降。**结论:** 北京医院门诊口服降糖药的使用合理, 符合降糖药物的使用原则。

【关键词】 口服降糖药; 用药频度; 限定日剂量

【中图分类号】 R969.3; R977.15

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)12-0029-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.12.007

Utilization analysis of oral hypoglycemic agents in outpatient of Beijing Hospital from 2003 to 2016

WANG Zhi-hong, ZHENG Yu-jing

(Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the usage and sales amount of oral hypoglycemic agents in Beijing Hospital outpatients from 2003 to 2016, and provide evidence for rational clinical use of drugs. **Methods:** To statistically analyze the data of usage frequency, sales volume, sales amount, percentage of sales amount, defined daily consumption (DDC) and order ratio (B/A) of oral hypoglycemic drugs in Beijing Hospital outpatients from 2003 to 2016. **Results:** Among the oral hypoglycemic drugs in Beijing Hospital, sulfonylurea, biguanides, α -glucosidase inhibitors and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors DDDs increased year by year from 2003 to 2016, while the DDDs of thiazolidinediones and non-sulfonylurea insulin-stimulating secretors decreased year by year after peaking in 2010 and 2011, respectively. The B/A of sulfonylurea, diguanidine and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors was closed to 1, and the synchronization was satisfied. The DDC of Sitagliptin basically unchanged since beginning. The DDC of Metformin declined year by year, and raised sharply in 2007 and then declined from 2013. The DDC of the rest of the oral hypoglycemic agents decreased year by year. **Conclusion:** The application of oral hypoglycemic agents in Beijing Hospital outpatients was reasonable and consistent with the principle of the usage of oral hypoglycemic agents.

【Key words】 oral hypoglycemic agents; defined daily dosesystem; defined daily dose

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 的患病情况在全球范围内呈上升趋势。2010年世界糖尿病患者为2.39亿, 预测2020年可达3亿^[1-3]。据2010年中国糖尿病调查显示, 成年人糖尿病患病率由1980年的0.67%发展到2010年的11.6%, 每年新增约120万

患者, 其中90%以上为2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)^[4-8]。在糖尿病的综合治疗中, 口服药物治疗占有重要地位, 通过药物治疗可保护或逆转胰岛 β 细胞功能, 显著改善胰岛素敏感性, 提高血糖控制水平。但口服降糖药使用不当可引起低血糖,

[收稿日期] 2018-09-01

[作者简介] 王志宏, 女, 硕士, 副主任药师; 研究方向: 医院药学、临床药学; Tel: 13611375449; E-mail: coco_wang@126.com

稍有疏忽会有生命危险或遗留不可逆的脑损害，因此合理使用口服降糖药物是提高糖尿病治疗效果的重要保障和根本措施^[9]。本研究通过对北京医院（以下简称我院）2003—2016 年门诊口服降糖药的应用情况进行统计分析，以期分析我院口服降糖药的发展趋势，同时为临床合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料

2003—2016 年我院门诊处方中含有口服降糖药物的处方。

1.2 方法

对门诊各类口服降糖药物的用药频度（defined daily dose system, DDDs）、销售量、销售金额、销售金额占全年销售金额的百分比、日均用药费用（defined daily cost, DDC）、排序比（order ratio, B/A）进行分析。DDD_s = 某药的年销售量（规格 × 销售数量）/ 该药限定日剂量值，DDC 值 = 某药的总销售金额 / 相应的 DDD_s，B/A = 销售金额排序（B）/ DDD_s 排序（A）。限定日剂量（defined daily dose, DDD）值参照《中国药典（2010 年版）》《新编药理学（第 17 版）》^[10-11]《中国国家处方集（2010 年版）》和药品说明书规定的成人平均每日剂量综合确定。DDD_s 可客观反映某药的使用频率及临床应用情况，其值越大表明该药的使用频率越高，在临床患者选用此种药的倾向性越大。DDC 值

可反映药品的价格水平，表示患者应用该药的平均日费用，其值越大，表示患者的经济负担越重。B/A 值越接近 1，表明药品费用与使用频率同步性越好，B/A 值 > 1 说明药物价格偏低，B/A 值 < 1 说明药物价格偏高^[8]。

2 结果

2.1 2003—2016 年不同类别口服降糖药的 DDDs

磺酰脲（SU）类、双胍类、α-葡萄糖苷酶抑制剂、二肽基肽酶-4（dipeptidase-4, DPP-4）抑制剂 DDD_s 在 2003—2016 年呈逐年上升趋势；噻唑烷二酮类、非 SU 类促胰岛素分泌剂 DDD_s 分别在 2010 年、2011 年达峰值后逐年下降。见表 1。

2.2 2003—2016 年不同类别口服降糖药的 B/A

SU 类、双胍类、DPP-4 抑制剂的 B/A 接近于 1，同步性较好。见表 2。

2.3 2003—2016 年各种降糖药 DDDs

门诊各种口服降糖药中，格列本脲、格列吡嗪（美吡达）、伏格列波糖、格列吡嗪（迪沙）、吡格列酮（艾汀）分别在 2013 年、2011 年、2009 年、2008 年、2006 年停用，2005 年引入格列吡嗪控释片（瑞易宁）、阿卡波糖（卡博平）、那格列奈、吡格列酮（瑞彤）、罗格列酮（太罗），2006 年引入格列齐特，2010 年引入瑞格列奈（孚来迪），2011 年引入西格列汀片。结果显示，格列美脲、格列喹酮、格列齐特、二甲双胍、阿卡波糖的 DDD_s

表 1 2003—2016 年不同类别口服降糖药的 DDDs

年度	双胍类	SU	非 SU 类	噻唑烷二酮类	α-葡萄糖苷酶抑制剂	DPP-4 抑制剂
2003	152 525	311 867	1245	11 780	271 840	0
2004	178 702	406 230	2945	23 736	331 120	0
2005	204 765	407 082	15 464	40 361	356 720	0
2006	224 752	495 227	97 456	151 356	369 810	0
2007	339 031	586 710	146 575	186 575	440 905	0
2008	359 175	610 520	197 077	186 315	466 055	0
2009	407 199	648 692	248 205	203 395	510 360	0
2010	477 969	716 892	279 644	202 854	620 095	0
2011	587 014	928 050	316 381	136 797	716 810	4648
2012	653 116	1 017 936	263 860	108 441	814 568	19 390
2013	776 181	1 051 610	249 916	90 347	961 818	31 164
2014	954 082	1 117 398	259 553	94 386	1 026 798	50 176
2015	993 827	1 165 881	231 680	92 563	1 081 065	65 702
2016	1 095 542	1 197 533	199 642	106 390	1 058 198	86 982

注：SU：磺酰脲；DPP-4：二肽基肽酶-4

逐年上升;格列吡嗪的 DDDs 逐年下降;那格列奈的 DDDs 逐年上升,2011 年达峰值后下降;瑞格列奈的 DDDs 逐年上升,2011 年达峰值后下降;吡格列酮的 DDDs 逐年上升,2011 年达峰值后下降,2014 年有所回升;罗格列酮的 DDDs 逐年上升,2007 年达峰值后下降,2011 年以后基本持平。见表 3。

2.4 2003—2016 年各种口服降糖药的 DDC 值

西格列汀自使用以来 DDC 基本保持不变;二甲双胍的 DDC 逐年下降,2007 年骤升,直至 2013 年才有所下降。其余口服降糖药 DDC 逐年均有不同程度的下降。见表 4。

3 讨论

2010 年我国调查的糖尿病患病率为 11.6%,其中 60 岁以上的老年糖尿病患病率约为 22.86%^[8]。我院是以老年保健为主的三甲医院,老年糖尿病患者的数量逐年增长,口服降糖药使用量也逐年增长。

SU 类促胰岛素分泌剂刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素,增强人体组织胰岛素受体对胰岛素的敏感性,是应用最早、品种最多、临床应用最广泛的口服降糖药,我院使用该类药的品种达到了 7 种。SU 类药物 B/A 接近于 1,同步性较好,DDC 较低,说明该类药物效果较好,价格便宜,性价比较高^[12-14]。

表 2 2003—2016 年不同类别口服降糖药的 B/A

年度	双胍类	SU	非 SU 类	噻唑烷二酮类	α -葡萄糖苷酶抑制剂	DPP-4 抑制剂
2003	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
2004	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
2005	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
2006	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
2007	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
2008	1.00	1.00	0.89	1.00	1.00	1.00
2009	1.00	1.00	1.00	2.00	1.00	1.00
2010	1.00	1.00	1.00	0.50	1.00	1.00
2011	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
2012	1.00	1.00	1.00	1.14	1.00	1.00
2013	1.00	1.00	1.00	0.64	0.75	1.00
2014	1.00	1.00	1.00	1.00	0.67	1.00
2015	1.00	1.00	1.00	1.10	1.00	1.00
2016	1.00	1.00	1.13	1.13	2.00	1.00

注:SU:磺酰脲;DPP-4:二肽基肽酶-4

表 3 2003—2016 年各种降糖药 DDDs

年度	格列本脲	格列吡嗪	格列齐特	格列喹酮	格列美脲	二甲双胍	阿卡波糖	伏格列波糖	瑞格列奈	那格列奈	吡格列酮	罗格列酮	西格列汀
2003	16 725	184 900	0	108 825	1418	152 525	270 700	1140	1868	0	3133	11 780	0
2004	16 200	218 490	0	166 815	4725	178 703	330 360	760	4418	0	11 449	23 736	0
2005	10 100	184 102	0	197 565	15 315	204 765	356 560	160	15 390	5204	13 808	40 361	0
2006	7625	154 872	72 165	168 900	91 665	224 753	369 590	220	101 760	29 616	20 643	151 356	0
2007	5550	127 575	95 280	204 810	153 495	339 031	440 605	300	130 133	59 820	39 543	186 575	0
2008	4000	119 485	117 840	180 420	188 775	359 175	465 795	260	159 008	91 072	59 052	186 315	0
2009	4550	126 987	126 900	154 590	235 665	407 199	510 360	0	195 098	118 140	69 167	203 395	0
2010	3825	108 072	152 280	171 975	280 740	477 969	620 095	0	203 059	144 272	78 908	202 854	0
2011	2425	69 965	141 510	333 330	380 820	587 015	716 810	0	243 428	154 096	87 444	136 797	4648
2012	750	69 741	150 525	361 380	435 540	653 116	814 568	0	206 281	126 340	53 008	108 441	19 390
2013	0	62 405	165 435	294 870	528 900	776 181	961 818	0	205 831	112 696	55 955	90 347	31 164
2014	0	56 658	201 480	274 470	584 790	954 082	1 026 798	0	191 967	131 576	59 479	94 386	50 176
2015	0	50 001	212 820	291 870	611 190	993 828	1 081 065	0	162 469	123 368	57 155	92 563	65 702
2016	0	46 928	225 960	343 830	580 815	1 095 543	1 058 198	0	150 765	99 132	69 941	106 391	86 982

表 4 2003—2016 年各种降糖药的 DDC 值

年度	格列本脲	格列吡嗪	格列齐特	格列喹酮	格列美脲	二甲双胍	阿卡波糖	伏格列波糖	瑞格列奈	那格列奈	吡格列酮	罗格列酮	西格列汀
2003	0.15	1.39	0	3.06	7.51	5.15	17.36	7.10	14.03	0	13.11	13.47	0
2004	0.13	1.42	0	3.02	7.32	5.49	16.31	7.21	12.56	0	14.00	9.31	0
2005	0.16	1.48	0	3.14	3.39	5.73	16.18	7.09	11.98	12.13	8.08	10.28	0
2006	0.16	1.99	4.30	3.13	6.42	5.61	15.86	7.08	9.76	12.01	9.98	10.80	0
2007	0.09	2.48	4.14	2.84	5.79	5.67	15.08	6.78	9.21	9.77	8.36	8.96	0
2008	0.09	3.45	4.14	2.84	5.77	5.98	15.10	6.78	9.18	9.70	8.31	7.47	0
2009	0.09	3.85	4.14	2.84	5.77	6.05	15.03	0	9.22	9.70	8.31	7.53	0
2010	0.09	4.31	4.13	2.84	5.75	6.10	14.99	0	9.01	9.64	8.00	7.33	0
2011	0.16	5.72	3.97	2.62	5.43	5.59	14.55	0	8.00	9.18	6.06	3.56	9.06
2012	0.16	5.56	3.79	2.49	5.19	5.64	14.29	0	9.80	9.02	6.06	5.10	8.92
2013	0	5.55	3.79	2.49	5.19	5.64	13.98	0	9.80	9.02	6.06	6.11	8.92
2014	0	5.52	3.79	2.49	5.19	5.13	13.29	0	9.79	9.02	6.06	4.63	8.92
2015	0	5.52	3.78	2.49	5.19	5.34	12.95	0	9.49	8.53	6.06	3.15	8.92
2016	0	5.52	3.78	2.49	5.19	5.33	12.66	0	9.46	8.51	6.06	2.59	8.92

格列本脲、格列齐特、格列吡嗪、格列喹酮为第二代 SU 类药物，格列本脲由于其清除率长、最易发生低血糖反应，故临床使用很谨慎，其 DDDs 排在末位；而格列齐特属长效制剂，长期使用有调节血脂的作用，特别适用于老年、肥胖及伴有心血管并发症的 T2DM 患者；格列喹酮属短效制剂，很少引起低血糖反应，该药主要从胆道排泄，仅 5% 经肾排泄，是糖尿病伴有轻、中度肾功能障碍患者的首选。所以格列齐特、格列喹酮 DDDs 逐年上升；格列吡嗪是短效药物，对控制餐后血糖效果较好，疗效确切，价格适中，对以餐后血糖升高为主的 T2DM 患者尤为适合；格列美脲为第三代 SU 类长效药物，降糖作用较格列本脲强。该药较少引起低血糖，体重增加少，对心肌缺血有保护作用，因其在肝脏代谢的特点适用于老年和肾功能不全的患者^[15-17]。

α -葡萄糖苷酶抑制剂在 2003—2016 年 DDDs 排序中稳居首位，B/A 接近于 1，同步性较好，越来越受到临床医师和患者的青睐。阿卡波糖片虽然 DDC 较高，但其是一类以延缓肠道碳水化合物吸收而达到治疗糖尿病的口服降糖药物，其作用机制是竞争性抑制肠道内 α -葡萄糖苷酶的活性，降低多糖及蔗糖分解生成葡萄糖，减缓肠道内葡萄糖的吸收，1 型和 2 型糖尿病均可选用，特别适用于老年及肾功能不全的糖尿病患者。

盐酸二甲双胍是最常见、应用最多的双胍类药

物，可增加外周组织对葡萄糖的摄取和利用，还能增强纤溶系统活性，改善脂质代谢，降低胆固醇及三酰甘油，减轻体质量，尤其适用于肥胖和伴高胰岛素血症者，对糖尿病并发高血脂患者疗效较好。盐酸二甲双胍 DDDs 在 2016 年攀升至第 1，其 B/A 接近 1，同步性好，说明其是应用最广泛的口服降糖药，且疗效确切，性价比高。美国医师协会 2017 年版《2 型糖尿病口服药物治疗指南》^[18] 和 2013 版《中国 2 型糖尿病防治指南》^[3] 均将二甲双胍作为糖尿病治疗的首选药物，若无禁忌证，二甲双胍应一直保留在糖尿病的治疗方案中，这体现了二甲双胍在糖尿病治疗中的基石地位。

瑞格列奈为新型短效口服促胰岛素分泌剂，DDD 排序由 2004 年第 9 位升至 2005 年的第 6 位，之后基本保持平稳，表明该药在我院是应用较广泛的口服降糖药。瑞格列奈与胰岛 β 细胞膜上的特异性受体结合，模拟生理性的胰岛素分泌，餐前服用刺激胰岛素快速释放，有效控制餐后血糖，降低空腹血糖和糖化血红蛋白 (HbA_{1c})。其 92% 代谢产物主要由胆汁排泄，在体内无蓄积，适用于老年、肥胖和肾功能不全的 T2DM 患者。虽然那格列奈与瑞格列奈在降低空腹血糖和餐后 2 h 血糖疗效相当，但瑞格列奈降低 HbA_{1c} 疗效明显优于那格列奈 ($P=0.03$)^[19-20]。

噻唑烷二酮类药物为胰岛素增敏剂，通过活化细胞内过氧化物酶增殖体活化受体 γ (PPAR γ)，

增加脂肪组织、肌肉和肝脏对胰岛素的敏感性而降低血糖。这类药物对胰岛素分泌没有影响,因而要求患者必须有胰岛素存在。该类药物可通过改善胰岛素敏感性来降低血糖,常用于胰岛素抵抗性较强的肥胖患者,但其起效时间比其他降血糖药长,一般需要数周乃至数月才能达到最大作用效果。所以,应用噻唑烷二酮类药物时必须达到足够的疗程,只有在足量及足疗程的情况下才能更好地保护 β 细胞功能,减少心血管病危险因素,延缓病情进展。这可能是罗格列酮、吡格列酮销售金额下降的主要原因。

美国医师协会《2型糖尿病口服药物治疗指南(2017年版)》《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》^[4,18]将DPP-4抑制剂作为二线治疗药物。DPP-4抑制剂作为新一代降糖药,通过抑制二肽基肽酶的活性,使血浆活性胰高血糖素样肽-1(GLP-1)及葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽(GIP)水平持续升高。同时改善胰岛 α 及 β 细胞功能障碍, α 及 β 细胞对葡萄糖反应的敏感性提高,葡萄糖依赖性的调控胰岛素及胰高血糖素的释放,达到更接近生理的血糖稳态调节。因其作用机制独特,服用方便,安全耐受以及能有效降低HbA_{1c}并且能够降低传统口服降糖药物导致的体重增加、低血糖、胃肠道不适等多种不良反应,不增加心脑血管疾病的风险而备受关注^[21-22]。我院仅有磷酸西格列汀片,各项排序都相对靠后,而DDC值达到了8.92,说明日均费用较高可能是其用药频度较低的一个关键原因。

综上所述,我院口服降糖药应用总体合理,阿卡波糖、二甲双胍等一线用药比例最多,二线用药次之,SU类促胰岛素分泌剂、双胍类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂依然为临床常用药物,DPP-4抑制剂具有较大的应用潜力。糖尿病的药物治疗强调个体化,应根据患者具体情况选择最适合患者的药物,以便较好地控制血糖水平,防止和延缓并发症的发生和发展,提高患者生活质量。同时,医师在选择口服降糖药时,应考虑临床用药的有效性、经济性和安全性。

【参考文献】

[1] 陈灏珠,林果为,王吉耀.实用内科学[M].北京:人民卫生出版社,2013:976.

- [2] 太平洋地区2型糖尿病政策组.2型糖尿病实用目标和治疗[J].国外医学:内分泌学分册,2000,19(1):20-52.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J].中华糖尿病杂志,2014,30(8):447-498.
- [4] 康继红,宁光,吴家睿,等.中国糖尿病防治研究的现状和挑战[J].转化医学研究:电子版,2012,2(3):1-24.
- [5] 中国医学会糖尿病学会.中国糖尿病防治指南[M].北京:北京大学医学出版社,2004:10.
- [6] 全国糖尿病研究协作组调查研究组.全国14省市30万人口中糖尿病调查报告[J].中华内科杂志,1981,20(1):678-683.
- [7] Shaw J E. Global estimates of prevalence of diabetes for 2010 and 2030[J].Diabetes Res Clin Pract,2010,87(1):4-14.
- [8] Xu Y,Wang L,He J,et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J].JAMA,2013,310(9):948-958.
- [9] Yang W,Lu J,Weng J,et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J].N Engl J Med,2010,362(25):1090-1101.
- [10] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].17版.北京:人民卫生出版社,2011:655-664.
- [11] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2018[EB/OL]. (2017-12-20)[2018-01-20].https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
- [12] 于森,徐磊.我院2010—2014年口服降糖药的用药分析[J].中国现代药物应用,2017,11(2):192-194.
- [13] 刘周杰.2016年3—7月我院门诊口服降糖药应用分析[J].海峡药学,2016,28(12):254-256.
- [14] 李志勇,陈丽莲.我院2011年口服降糖药物应用分析[J].临床合理用药,2012,5(9A):62-63.
- [15] 晏黎,田静.降糖药物的研究进展[J].中国医药导报,2008,5(2):22-23.
- [16] Massi-Benedetti M. Glimepiride in type 2 diabetes mellitus: a review of the worldwide therapeutic experience[J]. Clin Ther, 2003,25(3):799-816.
- [17] Becić F,Kapić E,Becić E. Glimepiride:an oral antidiabetic agent[J].Med Arh,2003,57(2):125-127.
- [18] Qaseem A, Barry M J, Humphrey L L, Forciea MA oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline update from the american college of physicians[J]. Ann Intern Med,2017,166(4):279-290.
- [19] Hatorp V.Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide[J].Clin Pharmacokinet,2002,41(7):471-483.
- [20] 袁红宇,张伟中,郭玉娇,等.那格列奈与瑞格列奈治疗2型糖尿病疗效与安全性的meta分析[J].中国药房,2012,23(44):4196-4200.
- [21] 郭衡,王翼,龙兆丰.口服降糖药二肽基肽酶IV(DPP-4)抑制剂的多器官保护作用[J].药学与临床研究,2014,22(6):524-526.
- [22] 刘超,王昆.从《指南》谈DPP-4抑制剂的临床地位[J].药品评价,2012,34(1):24-26.