

带量采购政策下他汀类药物在上海某院的应用情况分析[△]

张 弦^{1*}, 陈红君²[1. 复旦大学基础医学院, 上海 200032; 2. 上海市杨浦区中心医院(同济大学附属杨浦医院) 药剂科, 上海 200090]

中图分类号 R969.3; R972*.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)02-0247-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.02.21

摘要 目的: 探讨上海市第三批带量、国家“4+7”带量采购政策在上海某医院的实施效果及对该院他汀类药物使用情况的影响。方法: 收集该院信息系统中上海市第三批带量采购执行前(2018年2月10日—8月31日)、上海市第三批带量采购执行后(2018年9月1日—2019年3月19日)、“4+7”带量采购执行后(2019年3月20日—10月9日)的他汀类药物消耗用量(片)及销售金额, 并按《新编药理学》及相关药品说明书推荐的药物限定日剂量(DDD)分别计算各他汀类药物在上述3个时间段内的用药频度(DDDs)、日均费用(DDC), 从而分析上海市第三批带量采购及国家“4+7”带量采购政策的实施对该院他汀类药物应用情况的影响并预测各品规在该院的市场份额走势。结果与结论: 上海市第三批带量采购执行前, 该院在院的他汀类药物有5个品种、8个品规; 实施带量采购后, 调整为5个品种、9个品规。辛伐他汀片的用量总体较小, 其销售金额在实施带量采购后也持续下降。瑞舒伐他汀钙片在实施带量采购前的用量占比达49.49%, 排名第1位; 在执行上海市第三批带量采购后, 其用量占比降至30%以下, 销售金额占比由37.82%降低至18.77%; 执行国家“4+7”带量采购后, 销售金额占比继续下降至17.38%。阿托伐他汀钙片的用量占比在执行上海市第三批带量后明显上升, 由原来的41.55%上升至54.09%, 在执行国家“4+7”带量采购后略有下降, 但其用量占比仍高达53.06%, 排名第1位; 在带量采购前后其用药金额占比均排名第1位, 均保持在50%左右, 分别为52.87%、61.18%、46.50%, 与执行上海市第三批带量前相比, 其仿制药品规用量上升了40.32%, 但金额下降了78.18%。普伐他汀钠片与匹伐他汀钙片无带量采购中选品种, 用量占比虽持续上升, 但总体占比较小。他汀类药物在中选带量采购目录后价格下降明显。预计辛伐他汀在该院的市场份额将继续缩减, 阿托伐他汀则可能会继续扩大, 而瑞舒伐他汀受限于不良反应较多其可扩大的空间有限, 普伐他汀占比不大但仍有患者需求, 匹伐他汀因是新药其在该院的应用尚需更多的临床数据支持。

关键词 带量采购; 上海市第三批带量采购; 国家“4+7”带量采购; 他汀类药物; 辛伐他汀; 瑞舒伐他汀; 阿托伐他汀; 匹伐他汀; 普伐他汀

Analysis of Statins Use in a Shanghai Hospital under the Policy of Drug Quantity Purchasing

ZHANG Xian¹, CHEN Hongjun²[1. School of Basic Medical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Dept. of Pharmacy, Shanghai Yangpu District Central Hospital (Yangpu Hospital Affiliated to Tongji University), Shanghai 200090, China]

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effects of the third batch of Shanghai drug quantity purchasing and national “4+7” drug quantity purchasing in a Shanghai hospital and its impact on the use of statins. METHODS: Consumption amount (tablets) and sum of statins were collected from information system of this hospital before (Feb. 10th-Aug. 31th, 2018) and after (Sept. 1th, 2018-Mar. 19th, 2019) the implementation of the third batch of Shanghai drug quantity purchasing, after the implementation of national “4+7” drug quantity purchasing (Mar. 20th-Oct. 9th, 2019). The defined drug frequency (DDDs) and average defined daily cost (DDC) of above 3 periods were calculated according to drug defined daily dose (DDD) recommended by *New Pharmacology* and related drug instructions, so as to analyze the influence of the third batch of Shanghai drug quantity purchasing and national “4+7” drug quantity purchasing on the use of statins in this hospital and predict the market share trend of each specification in this hospital. RESULTS & CONCLUSIONS: Before the implementation of the third batch of Shanghai drug quantity purchasing, there were 5 varieties and 8 specifications of statins in this hospital; after the implementation of quantity purchasing, it was adjusted to 5 varieties and 9 specifications. The amount of Simvastatin tablets was small in general, and its consumption sum also continued to decline after the implementation of quantity purchasing. The amount of Rosuvastatin calcium tablets accounted for 49.49% before the implementation of quantity purchasing, ranking the first; after the implementation of 3 batches of Shanghai drug quantity purchasing, the amount proportion decreased to below 30%, and consumption sum proportion decreased from 37.82% to 18.77%; after the implementation of national “4+7” drug quantity purchasing, the consumption sum proportion continued to decline to 17.38%. The amount of Atorvastatin calcium tablets increased significantly after the implementation

△ 基金项目: 上海市科学技术委员会科研项目(No.19ZR1450-600)

* 本科。研究方向: 医药市场研究与分析。电话: 021-54237308。E-mail: 2123398711@qq.com

通信作者: 副主任药师, 博士。研究方向: 临床药学。电话: 021-65690520。E-mail: Hongjun.chen@tongji.edu.cn

of the third batch of Shanghai drug quantity purchasing, from 41.55% to 54.09%, and decreased slightly after the implementation of the national "4+7" drug quantity purchasing, but the amount proportion was still as high as 53.06%, ranking the first; before and after the implementation of quantity purchasing, the proportions of its consumption sum were ranked the first, which remained at about 50%, being 52.87%, 61.18% and 46.50%, respectively. Compared with the amount before the implementation of the third batch of Shanghai drug quantity purchasing, the amount of its generic drugs increased by 40.32%, but the consumption sum decreased by 78.18%. Any one type of Pravastatin sodium tablets and Pitavastatin calcium tablets was not selected; the proportion of them was increased continuously, but the overall proportion was relatively small. The price of statins decreased significantly after included in quantity purchasing list. It is expected that the market share of simvastatin in these hospital will continue to shrink, and that of atorvastatin may continue to expand. Due to more adverse reactions, rosuvastatin has limited room to expand, and pravastatin accounts for a small proportion, but there is still a demand for patients. Because pitavastatin is a new drug, its application in this hospital needs more clinical data support.

KEYWORDS Drug quantity purchasing; Third batch of Shanghai drug quantity purchasing; National "4+7" drug quantity purchasing; Statins; Simvastatin; Rosuvastatin; Atorvastatin; Pitavastatin; Pravastatin

为深化医药卫生体制改革,完善药品价格形成机制,助力药品质量提升,降低药品价格,杜绝药品购销领域存在的腐败行为,2018年中央全面深化改革委员会同意组织药品集中采购试点,并于北京、天津、上海、重庆和沈阳、大连、厦门、广州、深圳、成都、西安等11个城市(以下简称"4+7"带量)试点执行,首批共有25个品种中选^[1]。上海市早在2015年就在国内率先对药品集中带量采购方式进行了探索。2015年6月1日执行的首批带量采购药品目录共包含3个品种4个品规^[2];2016年11月1日起执行第二批带量采购药品目录,扩大至6个品种12个品规^[3];后又于2018年9月1日执行第三批带量采购药品目录,共包含18个品种21个品规,他汀类药物首次入选^[4]。2018年,上海在执行第三批带量采购政策(以下简称上海市第三批带量)期间,入选"4+7"带量试点城市,因此在实际执行过程中上海市医疗机构需要"优先采购和使用国家药品集中采购中选药品,使用量原则上与上一年度水平相当"^[5]。

本文所述医院为一家上海市三级乙等综合医院,功能定位为区域医疗服务中心,就诊患者以慢性病患者为主,因此降脂药物他汀类药物的处方量较大。为分析上海市第三批带量、国家"4+7"带量政策在该院的实施效果及对该院用药的影响,笔者以该院他汀类药物为例,分析该类药品在上海市第三批带量、"4+7"带量政策执行前后的使用情况变化,现报道如下。

1 资料与方法

带量药品品种来源于上海市阳光采购平台发布的上海市第三批带量采购药品中选名单与国家组织药品集中采购和使用联合采购办公室公布的"4+7"带量试点城市药品集中采购中选名单。收集该院信息系统中上海市第三批带量执行前(2018年2月10日—8月31日)、上海市第三批带量执行后(2018年9月1日—2019年3月19日)、"4+7"带量执行后(2019年3月20日—10月9日)的他汀类药物消耗用量(片,同品种他汀类药物处方时主要以患者血脂水平为依据选择药物规格,"片"比"mg"更能反映用量问题,故本研究选择"片"为单位来衡

量不同品种的他汀类药物用量)及销售金额,并按《新编药理学》^[6]及相关药品说明书推荐的药物限定日剂量(DDD)分别计算各他汀类药物在上述3个时间段的用药频度(DDDs)、日均费用(DDC)。DDDs=某药的消耗总剂量/该药的DDD值;DDC=某药的销售金额/该药的DDDs值。

2 结果

2.1 带量采购实施前后该院他汀类药物进院情况

在上海市第三批带量采购执行前,该院共有他汀类药物5个品种、8个品规;上海市第三批带量采购中选名单发布后,该院他汀类药物品种无变化,同时引入名单中2个带量采购品规(辛伐他汀片20 mg×10片/盒、瑞舒伐他汀钙片10 mg×12片/盒),停用瑞舒伐他汀钙片(5 mg×14片/盒)1个品规;在执行"4+7"带量采购后,该院优先选择国家带量中选品种瑞舒伐他汀钙2个品规(5 mg×28片/盒、10 mg×28片/盒),替换该品种上海市第三批带量原中选的品规(10 mg×12片/盒),并停用辛伐他汀原研品规(20 mg×7片/盒),以带量价格执行该院药品目录中已有的阿托伐他汀片品规(20 mg×7片/盒),同时保留其原研品规。因此,该院他汀类药物品种数仍为5种,品规数调整为9个,详见表1。

2.2 带量采购实施前后该院他汀类药物用量变化

带量采购实施前后该院他汀类药物用量变化见表2。

由表2可见,辛伐他汀片在进入上海市第三批带量采购名单后用量略有增加,各品规用量占比由原来的4.76%增长到5.03%;但其原研品规(商品名为舒降之,规格20 mg×7片/盒)未进入"4+7"带量目录,使得该品种的用量占比下降至1.92%。

瑞舒伐他汀钙片在上海市第三批带量采购前的用量占比达49.49%,是该院用量最多的他汀类药物;在上海市第三批带量执行后,因停用了用量较大的"5 mg×14片/盒"品规,半年后其用量占比下降至23.98%;在执行"4+7"带量后,该品种用量略有上升,占比为28.85%。

阿托伐他汀钙片的用量占比在执行上海市第三批

表1 带量采购实施前后该院他汀类药物进院情况

Tab 1 Situation of statins introduced in this hospital before and after the implementation of quantity purchasing

品种	品规	上海市第三批带量 执行前在院品规	上海市第三批带量 执行后在院品规	“4+7”带量执行 后在院品规
辛伐他汀片	20 mg×10片/盒		√*	√
	20 mg×7片/盒*	√	√	
瑞舒伐他汀钙片	10 mg×12片/盒		√*	
	10 mg×28片/盒			√*
	5 mg×28片/盒			√*
	5 mg×14片/盒	√		
阿托伐他汀钙片	10 mg×7片/盒*	√	√	√
	20 mg×7片/盒	√	√	√*
	20 mg×7片/盒*	√	√	√
普伐他汀钠片	40 mg×7片/盒*	√	√	√
匹伐他汀钙片	2 mg×7片/盒	√	√	√
	1 mg×7片/盒	√	√	√

注：“*”为原研品规，“*”为中选品规，“√”为在院品规

Note: “*” for the original specification, “*” for the selected specification, “√” for the specification in hospital

表2 带量采购实施前后该院他汀类药物用量变化

Tab 2 Change of the amount of statins in this hospital before and after the implementation of quantity purchasing

品种	规格	DDD, mg	上海市第三批带量 执行前		上海市第三批带量 执行后		“4+7”带量 执行后	
			用量, 片	占比, %	用量, 片	占比, %	用量, 片	占比, %
辛伐他汀片	20 mg×10片/盒	20	/	/	11 000*	3.41*	8 000	1.92
	20 mg×7片/盒*	20	16 800	4.76	5 250	1.63	/	/
	合计		16 800	4.76	16 250	5.03	8 000	1.92
瑞舒伐他汀钙片	10 mg×12片/盒	10	/	/	46 800*	14.49*	/	/
	10 mg×28片/盒	10	/	/	/	/	51 240*	12.30*
	5 mg×28片/盒	10	/	/	/	/	40 040*	9.61*
	5 mg×14片/盒	10	147 560	41.78	/	/	/	/
	10 mg×7片/盒*	10	27 230	7.71	30 660	9.49	28 931	6.94
合计			174 790	49.49	77 460	23.98	120 211	28.85
阿托伐他汀钙片	20 mg×7片/盒	20	104 160	29.49	115 920	35.89	146 160*	35.08*
	20 mg×7片/盒*	20	42 560	12.05	58 800	18.20	74 900	17.98
	合计		146 720	41.55	174 720	54.09	221 060	53.06
普伐他汀钠片	40 mg×7片/盒*	40	11 550	3.27	14 700	4.55	17 710	4.25
	合计		40	11 550	3.27	14 700	4.55	17 710
匹伐他汀钙片	2 mg×7片/盒	2	2 520	0.71	17 850	5.53	23 170	5.56
	1 mg×7片/盒	1	770	0.22	22 050	6.83	26 460	6.35
	合计		3 290	0.93	39 900	12.35	49 630	11.91

注：“*”为原研品规，“*”为中选品规，“/”为未进院品规

Note: “*” for the original specification, “*” for the selected specification, “/” for the specification not introduced in the hospital

带量后明显上升,由原来的41.55%上升至54.09%;在执行“4+7”带量后略有下降,但其用量占比仍达53.06%,排名第1位。此外,其仿制药品规用量与上海市第三批带量执行前相比,上升了40.32%。

普伐他汀钠片与匹伐他汀钙片均无带量采购中选品种,用量占比总体较小,其中普伐他汀钙片的用量占比波动不大;而匹伐他汀钙片的用量占比在执行带量采

购后明显上升,由0.93%升高至10%以上。

从各时期该院他汀类药物各品规使用情况来看,在带量采购前,该院主要使用强效降脂药物瑞舒伐他汀,且以国产品规为主;上海市第三批带量采购执行后以及“4+7”执行后,该院他汀类药物的用量则以国产品规的阿托伐他汀为主,该品规入选国家带量采购目录后,用量继续保持在首位。

2.3 带量采购前后该院他汀类药物销售金额变化情况

带量采购前后该院他汀类药物销售金额变化情况见表3。

表3 带量采购前后该院他汀类药物销售金额变化情况

Tab 3 Change of consumption sum of statins in this hospital before and after the implementation of quantity purchasing

品种	规格	DDD, mg	上海市第三批带量 执行前		上海市第三批带量 执行后		“4+7”带量 执行后	
			金额, 万元	占比, %	金额, 万元	占比, %	金额, 万元	占比, %
辛伐他汀片	20 mg×10片/盒	20	/	/	0.29*	0.15*	0.22	0.17
	20 mg×7片/盒*	20	5.11	2.70	1.59	0.81	/	/
	合计		5.11	2.70	1.88	0.96	0.22	0.17
瑞舒伐他汀钙片	10 mg×12片/盒	10	/	/	14.32*	7.30*	/	/
	10 mg×28片/盒	10	/	/	/	/	4.04*	3.12*
	5 mg×28片/盒	10	/	/	/	/	1.85*	1.43*
	5 mg×14片/盒	10	51.09	26.99	/	/	/	/
	10 mg×7片/盒*	10	20.50	10.83	22.51	11.47	16.60	12.83
	合计		71.59	37.82	36.83	18.77	22.49	17.38
阿托伐他汀钙片	20 mg×7片/盒	20	63.79	33.69	70.95	36.16	13.92*	10.76*
	20 mg×7片/盒*	20	36.32	19.18	49.07	25.01	46.25	35.74
	合计		100.11	52.87	120.04	61.18	60.18	46.50
普伐他汀钠片	40 mg×7片/盒*	40	10.38	5.48	13.07	6.66	15.76	12.18
	合计		10.38	5.48	13.07	6.66	15.76	12.18
匹伐他汀钙片	2 mg×7片/盒	2	1.71	0.90	12.09	6.16	15.85	12.25
	1 mg×7片/盒	1	0.43	0.23	12.28	6.26	14.90	11.51
	合计		2.14	1.13	24.37	12.42	30.75	23.76

注：“*”为原研品规，“*”为中选品规，“/”为未进院品规

Note: “*” for the original specification, “*” for the selected specification, “/” for the specification not introduced in the hospital

由表3可见,随着带量采购政策的执行,辛伐他汀片销售金额占比持续下降,由最初执行带量采购前的2.70%下降至0.17%;瑞舒伐他汀钙片在上海市第三批带量采购实施后销售金额占比由37.82%降低至18.77%,执行“4+7”带量后继续下降至17.38%;阿托伐他汀钙片在带量采购前后销售金额占比均排名第1位,均保持在50%左右,分别为52.87%、61.18%、46.50%,其中仿制药品规销售金额在执行“4+7”带量后与执行上海市第三批带量前相比下降了78.17%;普伐他汀钠片和匹伐他汀钙片的销售金额占比持续上升,分别由5.48%、1.13%增长为12.18%、23.76%。

2.4 带量采购前后该院他汀类药物DDC变化情况

辛伐他汀片、瑞舒伐他汀钙片各有1个品规中选上海市第三批带量采购名单,DDC分别为0.28、3.32元,分别为同期原研品规的9.21%、45.23%。在执行“4+7”带

量后,辛伐他汀片(20 mg×10片/盒)仍执行上海市第三批带量政策,DDC无变化;新增瑞舒伐他汀钙片2个品规、阿托伐他汀钙片1个品规,其相应DDC均在1元以内,为原研品规的10%左右,降幅较大。带量采购前后该院他汀类药物DDC变化情况详见表4(该院没有匹伐他汀原研品规在售,经查询,2 mg×7片/盒原研品规的DDC为9.47元)。

表4 带量采购前后该院他汀类药物DDC变化情况
Tab 4 Change of DDC of statins in this hospital before and after the implementation of quantity purchasing

品种	规格	DDC,元			“4+7”带量执行后半年与原研品规DDC比值,%
		上海市第三批带量执行前	上海市第三批带量执行后	“4+7”带量执行后	
辛伐他汀片	20 mg×10片/盒	/	0.28*	0.28	9.21
	20 mg×7片/盒 ^o	3.04	3.04	/	100
瑞舒伐他汀钙片	10 mg×12片/盒	/	3.32*	/	45.23
	10 mg×28片/盒	/	/	0.78*	13.73
	5 mg×28片/盒	/	/	0.46*	8.10
	5 mg×14片/盒	3.46	/	/	45.95
	10 mg×7片/盒 ^o	7.53	7.34	5.68	100
阿托伐他汀钙片	20 mg×7片/盒	6.12	6.12	0.94*	15.38
	20 mg×7片/盒 ^o	8.53	8.35	6.11	100
普伐他汀钠片	40 mg×7片/盒 ^o	8.98	8.88	8.81	100
匹伐他汀钙片	2 mg×7片/盒	6.77	6.77	6.77	71.49
	1 mg×7片/盒	5.57	5.57	5.57	58.81

注:“*”为原研品规,“*”为中选品规,“/”为未进院品规

Note: “*” for the original specification, “*” for the selected specification, “/” for the specification not introduced in the hospital

2.5 带量采购前后他汀类药物未中选品种的用量及销售额变化

为分析带量采购对该院他汀类药品种的影响,本研究又统计了实施带量采购前后未中选品规在该院的用量及销售额变化,结果见表5。

由表5可见,辛伐他汀片未中选品种带量采购影响较大,在上海市第三批带量执行后消耗明显下降,用量和金额均下降68.75%;“4+7”带量执行后,该品规未在该院有销售。

表5 带量采购实施前后该院他汀类药物未中选品规用量及销售额变化

Tab 5 Change of amount and consumption of unselected specification of statins in this hospital before and after the implementation of quantity purchasing

品种	规格	上海市第三批带量采购后		“4+7”带量采购后			
		用量增幅(与带量前比),%	金额增幅(与带量前比),%	用量增幅(与带量前比),%	金额增幅(与带量前比),%	用量增幅(与执行上海市第三批带量后比),%	金额增幅(与执行上海市第三批带量后比),%
辛伐他汀片	20 mg×7片/盒 ^o	-68.75	-68.75	/	/	/	/
瑞舒伐他汀钙片	5 mg×14片/盒	/	/	/	/	/	/
	10 mg×7片/盒 ^o	12.60	9.80	6.25	-19.02	-5.64	-26.25
阿托伐他汀钙片	20 mg×7片/盒 ^o	38.16	35.10	75.99	27.34	27.38	-5.75
普伐他汀钠片	40 mg×7片/盒 ^o	27.27	25.92	53.33	51.83	20.48	20.58
匹伐他汀钙片	2 mg×7片/盒	608.33	608.33	819.44	819.44	29.80	31.10
	1 mg×7片/盒	2 763.64	2 763.64	3 336.36	3 336.36	20.00	20.00

注:“*”为原研品规,“/”为未进院品规

Note: “*” for the original specification; “/” for the specification not introduced in the hospital

瑞舒伐他汀片在该院有2个未中选品规,在上海市第三批带量执行后,其中“5 mg×14片/盒”的品规未有消耗并持续至今;其原研品规在上海市第三批带量执行后用量增长12.60%,金额增长了9.80%;执行“4+7”带量后用量则下降5.64%,金额下降26.25%;但与上海市第三批带量执行前相比,用量上升了6.25%;因其下调了药品价格,故执行“4+7”带量后该品规的销售金额下降了19.02%。

阿托伐他汀钙片原研品规未中选带量采购目录,但其用量却在上海市第三批带量执行后增长38.16%,金额增长35.10%;在“4+7”带量执行后用量则进一步增长27.38%,金额则下降5.75%,与上海市第三批带量执行前相比,其用量增长了75.99%,金额增长了27.34%。

普伐他汀钠片、匹伐他汀钙片均无中选带量目录的品规,在该院的用量和金额总体呈明显上升趋势。

3 讨论

3.1 他汀类药物集中带量采购的必要性

他汀类药物是内源性胆固醇合成限速酶3-羟基-3-二酰辅酶A还原酶(HMG-CoA)的抑制剂,可通过竞争性抑制该酶以阻断细胞内甲羟戊酸代谢途径,减少细胞内胆固醇合成,增加细胞膜表面低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)受体数量和活性,从而降低血清胆固醇^[7]。自1987年首个他汀类药物洛伐他汀问世后,该类药物的临床疗效已得到广泛验证,在高脂血症的治疗中占据了核心地位^[8]。且近年来研究及临床实践证实,除降脂作用外,他汀类药物还兼具抗炎、抗氧化、降压和保护心肌、抗血小板聚集与抑制血栓形成、免疫调节等多方面的作用,应用于多种疾病的防治^[9]。

在我国,随着经济的发展及人们生活方式的改变,血脂异常的人群占比逐渐增大,据《中国心血管病报告2018》显示,2002—2012年,我国成人血脂异常患病率由18.60%增长到40.40%,且仍有继续增长的趋势^[10]。因而,他汀类药物在我国的市场需求巨大。长期以来,他汀类药物市场主要以非专利保护原研药为主导,价格居高不下,国产仿制药不仅竞争力低下,且在市面上流通

的仿制药品种的价格虽较原研药有所降低,但仍然较高,患者负担较重,如占据一定市场份额的国产仿制药瑞舒伐他汀、阿托伐他汀在带量采购前的平均DDC分别为3.59、5.81元^[11]。2018年,该院在院销售的国产仿制药品种DDC区间为3.46~6.77元,而高脂血症或其他需要他汀类药物治疗的疾病一般是需长期不间断用药的慢性病,这给国家医保和患者带来了沉重的经济压力。

药品集中带量采购是基于仿制药质量评价为基础的由国家组织的药品采购政策。由仿制药替代非专利保护期的原研药是全球趋势,在欧、美、日等发达国家,政府采取多种政策推动仿制药替代原研药以降低药费开支,成效显著^[12-15]。我国也在2012年《药品安全“十二五”规划》中提出,要提高仿制药质量,分批分期进行药品一致性评价^[16]。该院也有瑞舒伐他汀钙片、阿托伐他汀钙片、匹伐他汀钙片等过评品规在院销售。

3.2 带量采购政策对他汀类药物在该院销售的影响趋势

3.2.1 辛伐他汀 辛伐他汀为第一代他汀类降脂药物,脂溶性强,原研品种在2009年经国家谈判后降价50%进入医保目录,DDC降至3.04元左右,在价格方面甚至低于某些国产仿制药品种。但研究显示,因辛伐他汀的降脂强度有限,如:降低患者39%的LDL-C,需要辛伐他汀39 mg(DDC 0.55元),而仅需瑞舒伐他汀5 mg(DDC 0.46元)或阿托伐他汀15 mg(DDC 0.71元)^[17]。同时,辛伐他汀导致的不良反应发生率在他汀类药物中最高,特别是当联用多种降压药时,其不良反应发生率进一步升高^[18],故在临床应用中该药的适用人群有限。另外,辛伐他汀的服药时间对疗效有所影响,研究显示,睡前口服对降低胆固醇及LDL-C较晨起服药的效果更优,而降低三酰甘油效果则劣于晨起服药^[19-20],给患者服药带来不便。辛伐他汀在该院用量占比较低(4.76%),即使中选上海市第三批带量采购目录,其用量也未见明显增长,而新的他汀类品种中选“4+7”带量目录后,其用量下降明显,仅占1.92%。由此可见,辛伐他汀这一品种由于其本身药效学上的不足,加之中选品规在经济学上并未凸显优势,即便中选上海市第三批带量目录和“4+7”带量目录,但随着时间的推移,其在该院的市场份额继续缩减的趋势将不可避免。

3.2.2 瑞舒伐他汀 瑞舒伐他汀是20世纪80年代末期合成并筛选所得的氨基嘧啶衍生物,降脂效果显著,5 mg/d的用量即可使患者LDL-C降低39%,10 mg/d的用量则可使LDL-C降低44%^[17];瑞舒伐他汀还可调节内皮型一氧化氮合成酶(eNOS)的表达,延缓血管粥样硬化的发生、改善动脉内皮功能和弹性,临床上除降脂外,也常用于逆转和稳定动脉粥样硬化斑块^[21]。笔者在研究中发现,国产仿制药中,“20 mg×10片/盒”品规的瑞舒伐他汀中选上海市第三批带量采购目录,“5 mg×28片/盒”“10 mg×28片/盒”品规中选“4+7”带量目录。在带量采购执行前,瑞舒伐他汀在该院他汀类药物中的用量排第

1位、销售金额排第2位。其中,瑞舒伐他汀原研品种的用量占比不高,在执行带量采购后用量更低;瑞舒伐他汀整体用量在“4+7”带量采购执行后进一步增加,而销售金额有所降低,提示带量采购在满足临床用药需求的同时,也在一定程度上起到了缓解医保资金压力的作用。但因瑞舒伐他汀较其它他汀类药物对肝脏具有更高的选择性,更易被肝细胞直接摄取,肝毒性的发生率较高^[22];另外,瑞舒伐他汀和心血管系统常用药品阿司匹林、替格瑞洛联合用药可能会产生复杂的相互作用,引发横纹肌溶解等不良反应^[23-24],在抗动脉粥样硬化等方面无进一步数据证实其优于阿托伐他汀^[25]。因而即使该品种有3个品规先后中选上海市第三批带量和“4+7”带量目录,但其在该院的市场份额仍有所下降。瑞舒伐他汀“5 mg×28片/盒”品规的DDC为0.46元,“10 mg×28片/盒”品规为0.78元,而阿托伐他汀钙片“20 mg×28片/盒”品规的DDC为0.94元,药品费用差异不大,故部分使用阿托伐他汀效果不理想的患者才会考虑选择瑞舒伐他汀。瑞舒伐他汀在未来仍需不断提高国产仿制品规的质量并设法降低其不良反应发生率,以维持其在该院的市场份额。

3.2.3 阿托伐他汀 阿托伐他汀是1985年人工合成的一种中强水溶性降脂药物,于1996年获得美国FDA批准上市,一上市便成为制药史上最畅销的药品之一^[26]。在我国,阿托伐他汀也是应用最广泛的降脂药物,约占他汀类药物总使用量的40%^[27]。近年来,阿托伐他汀在高脂血症、动脉粥样硬化、高血压、心绞痛等心血管疾病上的治疗作用得到了肯定^[28]。在疗效方面,与同为脂溶性的辛伐他汀相比较,阿托伐他汀15 mg/d的用量即可等同于辛伐他汀39 mg/d的效果;而在临床常用剂量下(两药均为20 mg/d),前者的治疗有效率也高于后者(97.14% vs. 80.00%)^[17,29]。在安全性方面,一项纳入49 974例亚洲受试者的研究显示,当阿托伐他汀使用剂量在10~40 mg/d时,在短期(4~72周)和长期(3.1~4.9年)的随访中,患者发生不良事件和严重不良事件的概率较低,与安慰剂相当^[30]。与水溶性的瑞舒伐他汀相比较,临床常用使用剂量下(瑞舒伐他汀10 mg/d,阿托伐他汀20 mg/d),阿托伐他汀在降脂方面略为逊色^[31],但中选品规较早通过了一致性评价,质量明显提高,在近几年的临床使用中也积攒了良好的口碑,特别是中选带量目录后,其价格下调明显,DDC由6.12元降至0.94元,目前市场份额已超过瑞舒伐他汀钙,成为该院用量及销售金额排名第1位的他汀类药物。在执行“4+7”带量后,该品规用量较执行上海市第三批带量采购前上升了40.32%,而销售金额下降78.17%,预计在未来阿托伐他汀将会占据该院更多的市场份额。

3.2.4 普伐他汀 普伐他汀是第二代他汀类降脂药物,因其化学结构萘环第6位上有羟基,亲水性强,吸收后主要在肝脏发挥作用,无明显抑制外周组织合成胆固醇的作用,且具有肝肾双通道排泄的特点^[32]。普伐他汀在高

脂血症及其他心血管疾病的疗效低于瑞舒伐他汀和阿托伐他汀^[33-34],但有研究显示相较于其他汀类药物,其在老年患者中的不良反应发生率最低^[35],故该院药品目录中一直保留着普伐他汀的原研品规。在带量政策执行后,该品规的用量占比略有上涨,由上海市第三批带量执行前的3.27%上升至“4+7”带量执行后的4.25%,这可能与该院就诊患者疾病分布有关。该院作为区域医疗中心,老年患者占有相当比例,对于降脂要求不高的部分老年患者,普伐他汀是个很好的选择;另外,对于服用其它种类他汀类药物出现肝功能异常的患者,也可选用普伐他汀作为替代药品。故笔者预计,普伐他汀未来在该院仍会占据一定的市场份额。

3.2.5 匹伐他汀 匹伐他汀是2003年由日本研发的新型他汀类降脂药物,其作用机制类似于阿托伐他汀,具有较强的降脂、抗动脉粥样硬化等多种药理活性^[36-37]。该院在执行带量采购政策前新引入了该药的国产仿制品规。近年来,该品种在该院的用量有所上升,反映了该院医患对新出现药品不断认识和接受的过程,但该药的临床有效性、经济性还有待进一步观察。

4 结语

他汀类药物自2018年9月1日开始进入上海市第三批带量采购目录后,该院有条不紊地推进并按时按量完成了“4+7”带量采购任务,虽受政策影响,但各品规的用量变化仍以他汀类药物本身的药理学特点为参照,基本满足了该院患者的用药需求。随着国家带量采购政策的进一步扩围实施,相信医改措施的逐步落地将会惠及更多患者、保障群众健康。

参考文献

[1] 国务院办公厅.关于印发国家组织药品集中采购和使用试点方案的通知[Z]. 2019-01-17.

[2] 上海市医药集中招标采购事务管理所.关于公布上海市医疗机构集中带量招标采购中标结果的通知[Z]. 2015-06-28.

[3] 上海市医药集中招标采购事务管理所.关于公布上海市医疗机构第二批集中带量招标采购中标结果的通知[Z]. 2016-10-10.

[4] 上海市医药集中招标采购事务管理所.关于公布上海市医疗机构第三批集中带量招标采购中标结果的通知[Z]. 2018-08-16.

[5] 上海市医药集中招标采购事务管理所.“4+7”城市药品集中采购上海地区补充文件[Z]. 2018-11-21.

[6] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药物学[M]. 18版.北京:人民卫生出版社,2019:139-161.

[7] 吕水利,高晓博,王鹏,等.他汀类药物的多效性研究进展[J].人民军医,2020,63(3):289-292.

[8] CHRUSCIEL P, SAHEBKAR A, REMBEK-WIELICZKO M, et al. Impact of statin therapy on plasma adiponectin concentrations: a systematic review and meta-analysis of 43 randomized controlled trial arms[J]. Atherosclerosis, 2016. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.897.

[9] 吴军.他汀类药物临床多效性研究进展[J].药品评价, 2020,17(1):24-25.

[10] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(3):209-220.

[11] 陈志洪,张洲驰.带量采购下中国药品市场变局:以降血脂药为例[J].价格理论与实践,2019(12):19-22.

[12] 万楚川,卢梦情,徐蔼琳,等.法国仿制药替代计划对我国的启示[J].中国新药杂志,2020,29(8):869-874.

[13] 申玲玲,杜光,李娟,等.对仿制药一致性评价政策的解读[J].医药导报,2020,39(5):722-727.

[14] JODI BS, OLUWADAMILOLA O, MATTHEW D, et al. Determinants of generic drug substitution in the United States[J]. Ther Innov Regul Sci, 2020,54(1):151-157.

[15] 高龙,杨宏昕.澳大利亚仿制药政策对我国的启示[J].中国新药杂志,2019,28(12):1418-1422.

[16] 国务院.国务院关于印发国家药品安全“十二五”规划的通知:国发[2012]5号[S]. 2012-01-20.

[17] KARLSON BW, PALMER MK, NICHOLLS SJ, et al. Doses of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin that induce equal reductions in LDL-C and non-HDL-C: results from the voyager meta-analysis[J]. Eur J Prev Cardiol, 2016,23(7):744-777.

[18] 姚晖.他汀类调脂药与其他药物联用致不良反应临床分析[J].中国药业,2017,26(6):69-71.

[19] 王雪樵,刘传垠,万风福,等.不同时间服用辛伐他汀对急性冠脉综合征疗效的影响[J].中国心血管病研究,2008,6(7):506-507.

[20] 陈红,任景怡,武蓓,等.不同服药时间对辛伐他汀调脂及抗炎效应的影响[J].中国动脉硬化杂志,2006,14(12):1045-1048.

[21] 李君梅,乔山.瑞舒伐他汀的药理作用与临床应用[J].世界最新医学信息文摘,2017,17(60):114.

[22] CHEN GL, HSIAO FY, DONG YH, et al. Statins and the risk of liver injury: a population-based case-control study [J]. Pharmacol Epidemiol Drug Saf, 2014,23(7):719-725.

[23] YE Y, NYLANDER S, BIRNBAUM Y. Unraveling the interaction of aspirin, ticagrelor, and rosuvastatin on the progression of atherosclerosis and inflammation in diabetic mice[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2017,31(5/6):489-500.

[24] VRKIĆ KM, MACOLIĆ ŠV, ŠIMIČEVIĆ L, et al. Rosuvastatin-induced rhabdomyolysis: possible role of ticagrelor and patients' pharmacogenetic profile[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2018,123(4):509-518.

[25] PEREZ-CALAHORRA S, LACLAUSTRA M, MARCO-BENEDI V, et al. Comparative efficacy between atorvastatin and rosuvastatin in the prevention of cardiovascular disease recurrence[J]. Lipids Health Dis, 2019. DOI: 10.1186/s12944-019-1153-x.

[26] 高巧月,孙晓惠,李丽美,等.天然药物化学史话:他汀创造的史上第一畅销药物传奇[J].中草药,2018,49(23):5485-5495.

[27] YE YC, ZHAO XL, ZHANG SY. Use of atorvastatin in

白薇化学成分与药理作用的研究进展^Δ

舒朋华^{1*}, 喻梦竹¹, 李亚敏¹, 刘安琪¹, 刘婉蓉¹, 罗跃辉¹, 刘昊¹, 孙娜¹, 魏夏兰²(1.许昌学院食品与药学院, 河南许昌 461000; 2.许昌学院信息工程学院, 河南许昌 461000)

中图分类号 R284;R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)02-0253-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.02.22

摘要 目的:总结白薇化学成分与药理作用的研究进展,为其深入开发与利用提供参考。方法:以“白薇”“萝藦科”“化学成分”“药理作用”“生物活性”“*Cynanchum atratum*”“*Cynanchum versicolor*”“*Asclepiadaceae*”“Chemical constituents”“Pharmacological activity”“Biological activities”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、SciFinder、Web of Science 等数据库中组合查询2006年7月—2020年8月发表的相关文献,对白薇化学成分及药理作用的研究进行归纳与总结。结果与结论:白薇为萝藦科植物直立白薇 *C. atratum* Bge.或蔓生白薇 *C. versicolor* Bge.的干燥根及根茎,其主要化学成分包括C₂₁甾体皂苷类、挥发油类、生物碱类、芳香类化合物等,如直立白薇苷A、白前苷A、正十六烷酸、9-脱氢安托芬、3,4-二羟基苯乙酮;具有抗炎、抗肿瘤、美白等多种药理作用。然而,现有研究大多集中在直立白薇上,对蔓生白薇的研究较少;对化学成分的研究主要集中在C₂₁甾体皂苷类化合物上,而涉及其他类型化合物的研究不多;有关C₂₁甾体皂苷类的药理活性研究主要集中在单个化合物层面上,而构效关系研究较为少见。因此,为了更好地开发和利用白薇药材资源,有必要进一步对其化学成分、药理作用、作用机制及构效关系等进行深入研究。

关键词 白薇;C₂₁甾体皂苷;化学成分;药理作用;研究进展

白薇为萝藦科植物直立白薇 *Cynanchum atratum* Bge.或蔓生白薇 *Cynanchum versicolor* Bge.的干燥根及根茎。据2020版《中国药典》(一部)记载,白薇性寒,味苦、咸,具有清热凉血、利尿通淋、解毒疗疮等多种功效,可用于温邪伤营发热、阴虚发热、骨蒸劳热、产后血虚发热、热淋、血淋、痈疽肿毒等病症的治疗^[1]。为进一步挖

掘白薇在新药研发中的价值及拓展其临床应用,笔者以“白薇”“萝藦科”“化学成分”“药理作用”“生物活性”“*Cynanchum atratum*”“*Cynanchum versicolor*”“*Asclepiadaceae*”“Chemical constituents”“Pharmacological activity”“Biological activities”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、SciFinder、Web of Science 等数据

lipid disorders and cardiovascular disease in Chinese patients[J]. *Chin Med J: Engl*, 2015, 128(2): 259-266.

[28] 南丽娟.阿托伐他汀的药理作用及临床价值分析[J]. *中西医结合心血管病杂志*, 2018, 6(31): 10.

[29] 刘艳艳.阿托伐他汀与辛伐他汀辅治原发性高脂血症效果比较[J]. *临床合理用药杂志*, 2020, 13(13): 68-69.

[30] CHAN JC, KONG AP, BAO W, et al. Safety of atorvastatin in Asian patients within clinical trials[J]. *Cardiovasc Ther*, 2016, 34(6): 431-440.

[31] LIPING Z, XIUFANG L, TAO Y, et al. Efficacy comparison of rosuvastatin and atorvastatin in the treatment of atherosclerosis and drug safety analysis[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2018, 31(5): 2203-2208.

[32] 李海龙.普伐他汀的药理及临床应用[J]. *中国医药指南*,

2013, 11(30): 588-589.

[33] YEBYO HG, ASCHMANN HE, PUHAN MA. Finding the balance between benefits and harms when Using Statins for primary prevention of cardiovascular disease: a modeling study[J]. *Ann Intern Med*, 2019, 170(1): 1-10.

[34] JONES PH, DAVIDSON MH, STEIN EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial)[J]. *Am J Cardiol*, 2003, 92(2): 152-160.

[35] BANG LM, GOA KL. Pravastatin: a review of its use in elderly patients[J]. *Drugs Aging*, 2003, 20(14): 1061-1082.

[36] 杜宇, 于明玉, 刘志军.匹伐他汀多效药理作用在临床应用新进展[J/CD]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(66): 13061-13063.

[37] LIU H, ZHANG M, LI D, et al. Effect of pitavastatin and atorvastatin on regression of atherosclerosis assessed using intravascular ultrasound: a meta-analysis[J]. *Coron Artery Dis*, 2018, 29(6): 459-468.

Δ 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(No.21702178);河南省科学技术厅科技发展计划(No.212102311031);河南省高校国家级大学生创新创业训练计划项目(No.202010480003);许昌学院“杰出青年骨干人才”培养对象项目

* 讲师,博士。研究方向:天然产物化学和糖化学。电话:0374-2968812。E-mail:shupenghua@yeah.net

(收稿日期:2020-06-30 修回日期:2020-12-23)
(编辑:孙冰)