

2016—2020 年我国 9 个城市 109 家医疗卫生机构 系统性红斑狼疮患者药物治疗现状调查^Δ

郑宇静^{1*}, 黄琳², 刘雪梅², 金鹏飞¹, 张亚同¹, 封宇飞^{2#} (1. 北京医院药学部, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室(北京医院), 北京 100730; 2. 北京大学人民医院药剂科, 北京 100044)

中图分类号 977.1⁺1; R979.5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)08-1005-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.08.024

摘要 目的: 了解我国 9 个城市系统性红斑狼疮(SLE)患者门诊处方药物应用情况, 并给出合理化建议, 以期临床合理用药提供参考。方法: 收集 2016—2020 年北京、成都和广州等 9 个城市 109 家样本医疗卫生机构按季度随机抽取的全部免疫用药处方, 对患者用药情况进行分析。计算治疗 SLE 药物的用药频度(DDDs)、限定日费用(DDC)和销售金额增长率等, 进而分析其临床应用情况。结果: 本研究共纳入 480 886 张处方。统计结果显示, SLE 患者年龄主要集中于 >20~40 岁(222 492 人次); 女性患者(412 894 人次)明显多于男性患者(47 373 人次)。2016—2020 年, 9 个城市 SLE 患者治疗药物的总销售金额一直稳步增长, 销售金额最高的药品为吗替麦考酚酯; DDDs 最高的药品为泼尼松, 其次为羟氯喹, 且泼尼松的 DDDs 在 2016—2019 年逐年增长(2020 年有所降低), 羟氯喹的 DDDs 在 5 年来逐年增长。结论: 2016—2020 年我国 9 个城市 SLE 患者的治疗药物总销售金额呈升高趋势; 各城市 SLE 患者的药物使用情况虽有所差异, 但总体上符合指南推荐用药; 同时, 应对个别药物的安全性多加关注。
关键词 系统性红斑狼疮; 治疗药物; 销售金额; 限定日剂量

Investigation on Medication Status in Patients with Systemic Lupus Erythematosus in 109 Medical Institutions from 9 Cities in China from 2016 to 2020^Δ

ZHENG Yujing¹, HUANG Lin², LIU Xuemei², JIN Pengfei¹, ZHANG Yatong¹, FENG Yufei² (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine of Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application (Beijing Hospital), Beijing 100730, China; 2. Dept. of Pharmacy, People's Hospital of Peking University, Beijing 100044, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the medication on patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in outpatient and emergency prescriptions in 9 cities in China, and propose reasonable suggestions, so as to provide reference for clinical rational drug use. **METHODS:** All the prescriptions of immunization drugs were randomly selected by quarter from 109 sample medical institutions in 9 cities including Beijing, Chengdu and Guangzhou from 2016 to 2020, the medication of patients were collected and analyzed. The defined daily dose (DDDs), defined daily cost (DDC) and growth rate of consumption sum of drugs for SLE were calculated, and then analyzed for the clinical application. **RESULTS:** A total of 480 886 prescriptions were enrolled in this study. The statistical results showed that the age of SLE patients was mainly >20 to 40 years old (222 492 person-times); there were more female patients (412 894 person-times) than male patients (47 373 person-times). From 2016 to 2020, the total consumption sum of drugs for SLE patients in 9 cities increased steadily, and the drug with the highest consumption sum was mycophenolate mofetil; the drug with the highest DDDs was prednisone, followed by hydroxychloroquine, and the DDDs of prednisone increased year by year from 2016 to 2019 (decreased in 2020), the DDDs of hydroxychloroquine increased year by year for the 5 years. **CONCLUSIONS:** The total consumption sum of therapeutic drugs for SLE patients in 9 cities in China from 2016 to 2020 shows an increasing trend; although the medication on SLE patients varies from each city, it is generally in line with the guideline recommended drug use; meanwhile, more attention should be paid to the safety of individual drugs.

KEYWORDS Systemic lupus erythematosus; Therapeutic drugs; Consumption sum; Defined daily dose

Δ 基金项目: 中国药品监督管理研究会 2021 年立项课题(药监研[2021]043 号)

* 主管药师。研究方向: 医院药学。E-mail: 13681029009@163.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 药物经济学、循证药学和药物大数据。E-mail: fengyufei@126.com

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种系统性自身免疫病,以全身多系统多脏器受累、反复的复发与缓解、体内存在大量自身抗体为主要临床特点,如不及时治疗,会造成受累脏器的不可逆损害,最终导致患者死亡。SLE 的病因复杂,与遗传、性激素和环境(如病毒与细菌感染)等多种因素有关。SLE 患病率的地域差异较大,目前全球 SLE 患病率为 0~241/10 万^[1]。本研究对度我国 9 个城市 109 家样本医院治疗 SLE 药物的使用情况进行回顾性调查分析,目的是通过对药物使用情况的考察,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

提取 2016—2020 年我国 9 个城市(北京、成都、广州、哈尔滨、杭州、上海、沈阳、天津和郑州) 109 家医院的免疫用药处方作为研究样本。纳入诊断为 SLE 的患者处方。本研究数据由中国药学会《医院处方分析》课题组提供。数据可获得且包括不同地区的一线、二线城市,有一定的代表性。从上述 109 医院 2016—2020 年每季度中随机抽取非连续 10 个工作日处方作为研究样本,处方来源包括门诊、急诊。

1.2 方法

以“系统性红斑狼疮”“红斑狼疮”和“SLE”等临床 SLE 相关诊断名称为关键词提取数据,包含以下内容:城市、时间、科室、处方编号、报销情况、处方来源、患者性别、患者年龄、药品编码、药品通用名称、药品规格、药品用法与用量、给药频次、给药途径、处方数、取药数量、处方金额、药品单价和处方原始诊断。

1.3 统计学方法

使用 Microsoft Access 2021 和 Microsoft Excel 2021 软件对提取的数据进行统计。根据世界卫生组织推荐的限定日剂量(DDD)方法,根据《新编药理学》(第 18 版)和《中华人民共和国药典:临床用药须知》(2010 年版)推荐的成人平均日剂量,

确定不同品种药物的 DDD,未收录的药物使用药品说明书推荐的成人常规剂量。根据不同种药物的 DDD,分别计算用药频度(DDDs)及限定日费用(DDC);统计药物销售金额排序(B)和 DDDs 排序(A),计算排序比(B/A)。DDD 指某药以主要适应证用于成年人的维持平均日剂量。DDDs 为以 DDD 为单位的某药的消耗量,DDDs=某药的总用量/该药的 DDD;DDDs 越大,说明药物的使用频度越高,反映患者对该药的选择倾向性大。DDC 指患者使用某药的平均日费用,DDC=某药年销售金额/该药的 DDDs。年均增长率=[(止年费用或用量/始年费用或用量)^{1/年}-1]×100%。B/A 可客观反映药品销售金额与用药人次是否同步,其值越接近 1.0,表明同步性越好,说明其经济效益与社会效益相一致。

2 结果

2.1 处方抽样基本情况

共抽取处方 8 836 883 张,纳入统计的 SLE 患者处方 480 886 张,分别为北京 47 958 张(占 9.97%)、成都 110 149 张(占 22.91%)、广州 186 540 张(占 38.79%)、哈尔滨 4 234 张(占 0.88%)、杭州 43 160 张(占 8.98%)、上海 42 552 张(占 8.85%)、沈阳 15 500 张(占 3.22%)、天津 23 756 张(占 4.94%)和郑州 7 037 张(占 1.46%)。

2.2 患者基本情况

本调查中,性别不详者不列入统计,2016—2020 年 9 个城市 109 家医疗卫生机构的 SLE 患者共 460 267 人次,其中男性患者所占比例远低于女性患者,见表 1。年龄不详者不列入统计,2016—2020 年 9 个城市 109 家医疗卫生机构的 SLE 患者共 472 927 人次;除 2020 年外,2016—2019 年应用 SLE 药物的患者人次呈逐年增长趋势;患者的年龄主要集中于>20~60 岁,且 5 年中患者的年龄分布非常稳定,>20~40 岁患者所占比例最高(达到了 47.05%),其次为>40~60 岁患者(占比达到 35.11%),≤20 岁的青少年占比为 7.89%,见表 2。

表 1 2016—2020 年 9 个城市 109 家医疗卫生机构 SLE 患者的性别分布

Tab 1 Distribution of genders of SLE patients in 109 medical institutions in 9 cities from 2016 to 2020										
性别	2016 年(n=88 069)		2017 年(n=90 710)		2018 年(n=97 264)		2019 年(n=101 836)		2020 年(n=82 388)	
	人次数	占比/%	人次数	占比/%	人次数	占比/%	人次数	占比/%	人次数	占比/%
男性	9 472	10.76	8 995	9.92	9 567	9.84	10 635	10.44	8 704	10.56
女性	78 597	89.24	81 715	90.08	87 697	90.16	91 201	89.56	73 684	89.44

注:性别不详患者约占患者总数的 4.29%,未列入统计
Note:patients of unknown gender accounted for about 4.29% of the total number, which is not included in statistics

2.3 SLE 患者治疗药物的销售金额及年均增长情况

结果显示,2016—2020 年北京、成都、广州、杭州、上海和郑州 6 个城市 SLE 患者治疗药物的销售金额整体呈增长趋势,年均增长率在 4.51%~18.03%,其中郑州的药物销售金额增幅最为明显,年均增长率达 18.03%;而哈尔滨、沈阳和天津 SLE 患者治疗药物的销售金额则整体呈降低趋势,年均降幅分别为-7.82%、-7.71%和-10.04%,见表 3。

2.4 销售金额排序居前 10 位的 SLE 治疗药物

本调查中,治疗 SLE 的药品共 32 种,销售金额排序居前 10 位的品种见表 4。由表 4 可见,吗替麦考酚酯、羟氯喹和环孢素的销售金额排序始终居前 3 位,且三者的销售金额合计占比>70%,提示药物治疗 SLE 的主要花费在上述 3 种药品上,SLE 诊疗指南中羟氯喹、糖皮质激素和免疫抑制剂为主要的 3 种基本药物,本研究调查结果符合指南推荐的治疗方案,但

糖皮质激素类药物因单价低而未进入销售金额排序前 3 位;吗替麦考酚酯、环孢素、他克莫司和甲氨蝶呤的销售金额整体呈增长趋势,其中吗替麦考酚酯、环孢素和他克莫司的销售金额增长幅度较为明显,他克莫司的销售金额排序也由 2016 年的第 7 位升至 2020 年的第 4 位;来氟米特、甲泼尼龙(注射剂型)和白芍总苷的销售金额整体呈降低趋势;甲泼尼龙(口服剂型)、硫唑嘌呤的销售金额基本稳定,但是 2020 年硫唑嘌呤的销售金额跌出前 10 位,被艾拉莫德取代。

2.5 处方数排序居前 10 位药品的 DDDs、DDC 及 B/A

2.5.1 DDDs:2016—2020 年 9 个城市 109 家医疗卫生机构 SLE 患者处方数排序居前 10 位药品的 DDDs 见表 5。由表 5 可见,糖皮质激素类药物为治疗的基本用药;羟氯喹、泼尼松和甲泼尼龙(口服剂型)的处方数排序、DDDs 排序 5 年来稳居前 3 位,说明其使用频率高;羟氯喹、环孢素和他克莫司的 DDDs

表 2 2016—2020 年 9 个城市 109 家医疗卫生机构 SLE 患者的年龄分布

Tab 2 Distribution of genders of SLE patients in 109 medical institutions in 9 cities from 2016 to 2020

年龄/岁	2016 年		2017 年		2018 年		2019 年		2020 年	
	人次	占比/%	人次	占比/%	人次	占比/%	人次	占比/%	人次	占比/%
0~20	7 462	8.21	7 523	8.03	7 274	7.27	8 330	7.98	6 738	8.04
>20~40	43 458	47.83	44 579	47.57	47 187	47.15	48 341	46.29	38 927	46.44
>40~60	31 770	34.96	32 538	34.72	35 592	35.56	36 695	35.14	29 447	35.13
>60~80	7 822	8.61	8 680	9.26	9 597	9.59	10 700	10.25	8 313	9.92
>80~100	354	0.39	391	0.42	420	0.42	374	0.36	400	0.48
>100	0	0.00	3	0.00	7	0.01	0	0.00	5	0.01
合计	90 866	100.00	93 714	100.00	100 077	100.00	104 440	100.00	83 830	100.00

注:年龄不详患者约占患者总数的 1.66%,未列入统计

Note:patients of unknown age accounted for about 1.66% of the total number, which is not included in statistics

表 3 2016—2020 年 9 个城市 109 家医疗卫生机构 SLE 患者治疗药物的销售金额

Tab 3 Consumption sum of therapeutic drugs for SLE patients in 109 medical institutions in 9 cities from 2016 to 2020

城市	销售金额/万元					年均增长率/%
	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年	
北京	180.13	193.69	206.46	229.12	214.86	4.51
成都	429.43	445.91	471.12	506.74	560.20	6.87
广州	443.68	481.76	529.04	607.51	593.34	7.54
哈尔滨	16.90	12.77	11.41	13.94	12.20	-7.82
杭州	116.01	122.89	152.27	156.83	152.28	7.04
上海	98.68	108.39	123.48	107.74	125.23	6.14
沈阳	49.38	53.76	46.28	36.39	35.82	-7.71
天津	68.73	46.36	41.30	47.33	45.01	-10.04
郑州	18.94	21.31	24.34	27.66	36.76	18.03
合计	1 421.88	1 486.84	1 605.70	1 733.26	1 775.70	5.71

表 4 2016—2020 年 9 个城市 109 家医疗卫生机构 SLE 患者处方中销售金额排序居前 10 位的药品

Tab 4 Top 10 drugs for SLE patients ranked by consumption sum in 109 medical institutions in 9 cities from 2016 to 2020

排序	2016 年(n=1 421.88)		2017 年(n=1 486.84)		2018 年(n=1 605.70)	
	药品	销售金额/万元(%)	药品	销售金额/万元(%)	药品	销售金额/万元(%)
1	羟氯喹	508.99 (35.80)	吗替麦考酚酯	502.72 (33.81)	吗替麦考酚酯	527.95 (32.88)
2	吗替麦考酚酯	399.84 (28.12)	羟氯喹	470.71 (31.66)	羟氯喹	463.94 (28.89)
3	环孢素	124.67 (8.77)	环孢素	140.09 (9.42)	环孢素	178.81 (11.14)
4	甲泼尼龙(口服剂型)	85.11 (5.99)	甲泼尼龙(口服剂型)	82.16 (5.53)	他克莫司	111.71 (6.96)
5	来氟米特	81.80 (5.75)	他克莫司	68.12 (4.58)	甲泼尼龙(口服剂型)	83.56 (5.20)
6	白芍总苷	57.88 (4.07)	来氟米特	67.10 (4.51)	来氟米特	63.39 (3.95)
7	他克莫司	57.61 (4.05)	白芍总苷	49.85 (3.35)	白芍总苷	40.70 (2.53)
8	甲泼尼龙(注射剂型)	23.04 (1.62)	甲泼尼龙(注射剂型)	20.52 (1.38)	甲泼尼龙(注射剂型)	18.95 (1.18)
9	甲氨蝶呤	17.10 (1.20)	甲氨蝶呤	18.12 (1.22)	甲氨蝶呤	17.33 (1.08)
10	硫唑嘌呤	14.77 (1.04)	硫唑嘌呤	13.09 (0.88)	硫唑嘌呤	14.94 (0.93)
合计		1 370.81 (96.41)		1 432.48 (96.34)		1 521.28 (94.74)
排序	2019 年(n=1 733.26)		2020 年(n=1 775.70)			
	药品	销售金额/万元(%)	药品	销售金额/万元(%)		
1	吗替麦考酚酯	540.28 (31.17)	吗替麦考酚酯	545.22 (30.70)		
2	羟氯喹	485.16 (27.99)	羟氯喹	482.96 (27.20)		
3	环孢素	223.30 (12.88)	环孢素	226.41 (12.75)		
4	他克莫司	163.70 (9.44)	他克莫司	220.67 (12.43)		
5	甲泼尼龙(口服剂型)	84.89 (4.90)	甲泼尼龙(口服剂型)	72.85 (4.10)		
6	来氟米特	63.44 (3.66)	来氟米特	55.88 (3.15)		
7	白芍总苷	34.84 (2.01)	白芍总苷	25.75 (1.45)		
8	甲氨蝶呤	23.13 (1.33)	甲氨蝶呤	24.13 (1.36)		
9	甲泼尼龙(注射剂型)	19.87 (1.15)	甲泼尼龙(注射剂型)	18.01 (1.01)		
10	硫唑嘌呤	15.55 (0.90)	艾拉莫德	15.93 (0.90)		
合计		1 654.16 (95.43)		1 687.81 (95.05)		

注:甲泼尼龙因口服和注射剂型的 DDD 不同,故分开统计

Note:DDD of methylprednisolone is different for oral and injectable dosage forms, which are counted separately

逐年升高;白芍总苷的 DDDs 逐年降低。

2.5.2 DDC 及 B/A:2016—2020 年 9 个城市 109 家医疗卫生机构 SLE 患者处方数排序居前 10 位药品的 DDC 及 B/A 见表 6。由表 6 可见,他克莫司、吗替麦考酚酯和环孢素的 DDC 排序居前 3 位;泼尼松、甲泼尼龙(口服剂型)和甲氨蝶呤的 DDC 较低;硫唑嘌呤、甲氨蝶呤和白芍总苷的 B/A

接近于 1.0,说明上述 3 个品种的经济效益与社会效益同步性较好。

3 讨论

3.1 我国 9 个城市 SLE 患者药物治疗现状

本调查结果显示,我国 9 个城市 SLE 患者中,女性患者占比明显高于男性患者,男女患者之比约 1:9,且 5 年来占比非

表 5 2016—2020 年 9 个城市 109 家医疗卫生机构 SLE 患者处方数排序居前 10 位药品的 DDDs

Tab 5 DDDs of the top 10 drugs for SLE patients ranked by number of prescription in 109 medical institutions in 9 cities from 2016 to 2020

处方数排序	通用名	DDD/g	DDD _s				
			2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年
1	泼尼松	0.01	5 595 765	6 117 300	6 221 005	6 374 269	5 759 764
2	羟氯喹	0.516	3 650 018	3 772 438	4 120 357	4 387 266	4 403 539
3	甲泼尼龙(口服剂型)	0.007 5	3 816 396	3 910 080	4 196 775	4 272 636	3 667 286
4	吗替麦考酚酯	2	499 588	718 628	827 912	863 443	859 986
5	甲氨蝶呤	0.002 5	666 618	674 411	639 179	727 591	722 600
6	来氟米特	0.02	834 618	788 001	802 024	799 606	714 668
7	环孢素	0.25	200 123	240 452	330 132	417 411	424 352
8	白芍总苷	1.8	752 788	735 619	623 989	536 825	398 893
9	硫唑嘌呤	0.15	389 370	347 501	403 842	393 762	351 948
10	他克莫司	0.005	48 552	58 156	103 457	156 449	211 480
11	甲泼尼龙(注射剂型)	0.02	196 635	186 606	184 325	198 462	181 061

注:甲泼尼龙因口服和注射剂型的 DDD 不同,故分开统计

Note:DDD of methylprednisolone is different for oral and injectable dosage forms, which are counted separately

表 6 2016—2020 年 9 个城市 109 家医疗卫生机构 SLE 患者处方数排序居前 10 位药品的 DDC 及 B/A

Tab 6 DDC and B/A of the top 10 drugs for SLE patients ranked by number of prescription in 109 medical institutions in 9 cities from 2016 to 2020

处方数排序	通用名	2016 年		2017 年		2018 年		2019 年		2020 年	
		DDC/元	B/A	DDC/元	B/A	DDC/元	B/A	DDC/元	B/A	DDC/元	B/A
1	泼尼松	0.15	3.67	0.18	3.67	0.20	3.67	0.15	5.50	0.15	5.50
2	羟氯喹	12.72	1.00	11.39	2.00	10.27	2.00	10.09	2.00	10.01	2.00
3	甲泼尼龙(口服剂型)	2.04	2.00	1.92	2.00	1.82	2.50	1.81	1.67	1.81	1.67
4	吗替麦考酚酯	73.03	0.29	63.83	0.17	58.19	0.25	57.10	0.25	57.85	0.25
5	甲氨蝶呤	2.34	1.13	2.45	1.13	2.47	1.13	2.90	0.89	3.05	0.89
6	来氟米特	8.94	0.56	7.77	0.67	7.21	0.67	7.24	0.75	7.13	0.86
7	环孢素	56.84	0.50	53.16	0.43	49.42	0.50	48.81	0.50	48.69	0.60
8	白芍总苷	7.02	1.20	6.18	1.40	5.95	1.00	5.92	1.00	5.89	0.88
9	硫唑嘌呤	3.46	0.91	3.44	0.91	3.38	0.91	3.60	0.91	4.03	1.00
10	他克莫司	108.27	0.70	106.89	0.50	98.53	0.40	95.48	0.40	95.22	0.36
11	甲泼尼龙(注射剂型)	10.69	2.00	10.04	2.00	9.38	1.60	9.14	1.80	9.08	1.50

注:甲泼尼龙因口服和注射剂型的 DDD 不同,故分开统计

Note:DDD of methylprednisolone is different for oral and injectable dosage forms, which are counted separately

常稳定;除 2020 年外,其余 4 年 SLE 患者数呈逐年增长趋势; $>20\sim 40$ 岁患者所占比例最高,为 47.05%,该阶段为女性 SLE 的高发年龄段,其次为 $>40\sim 60$ 岁患者(占 35.11%), ≤ 20 岁的青少年患者占 7.89%。根据文献报道,SLE 多发于育龄女性,常见于 15~45 岁年龄段,本研究结果符合 SLE 流行病学发病规律^[2]。据文献报道,SLE 在我国大陆地区的患病率为 30/10 万~70/10 万^[3-4];男女患者之比为 1:10~1:12^[5-7]。女性发病率显著高于男性,是 SLE 的发病特点。本调查中,男女患者之比与以往的调查结果基本相符,但男性患者所占比例相对更高。因此,对于不同地区的重点关注人群,应依据本地区的特点有所区别,采取针对性的处理。

从药品销售金额角度分析,年轻人口净流入的一线和准一线城市,如北京、成都、广州、杭州、上海和郑州的 SLE 治疗药物销售金额整体呈增长趋势,与城市发达水平和 SLE 发病人群年龄特征相符;二线城市如哈尔滨和沈阳在一定程度上受到了经济发展和年轻人口流失的影响,SLE 治疗药物的销售金额整体呈降低趋势;天津的 SLE 治疗药物销售金额整体呈降低趋势,原因相对复杂,与医保政策或哪类药物的问题有关,需进一步详细研究或分析。

3.2 SLE 治疗药物的合理应用

3.2.1 羟氯喹:《2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南》中推荐羟氯喹用于除外禁忌证的全部 SLE 患者。羟氯喹治疗 SLE 不仅利于控制病情,而且能改善狼疮肾炎及神经性狼疮症状,还

可以减少复发、提高生存率。本调查结果显示,羟氯喹的销售金额、DDD_s 在 5 年来一直呈升高趋势,可以看出羟氯喹在 SLE 治疗中的重要地位。随着 2017 年医改公立医院取消药品加成措施的全面实施,羟氯喹的 DDC 也逐年降低,反映出医改在减轻患者经济负担方面起到了相应的作用,带来了明显的社会效益。在安全性方面,长期服用羟氯喹 5 年后,可观察到其导致视网膜病变的发生,而一些长期服用和(或)使用高剂量羟氯喹、伴有肝肾疾病、同时使用他莫昔芬、有视网膜或黄斑疾病史、高龄等高风险人群,更易诱发视网膜病变。因此,应注意对服用羟氯喹的无高风险的患者进行基线和 5 年后的年度眼科检查。对于高风险的患者,服药前和服药后每年需要进行 1 次眼科检查^[1]。欧洲抗风湿病联盟建议,SLE 诱导期予以羟氯喹 6.5 mg/(kg·d) 治疗,维持治疗期可考虑降低羟氯喹剂量^[8]。

3.2.2 糖皮质激素:糖皮质激素是治疗 SLE 的基础用药,其可以快速抑制机体的免疫状态并减轻临床症状。本调查结果显示,泼尼松、甲泼尼龙(口服剂型)的 DDD_s 排序始终居前 3 位,说明了糖皮质激素类药物有很高的使用频度。糖皮质激素类药物是国内外指南一致推荐的控制 SLE 病情的基础药物,且最常用于 SLE 诱导缓解治疗。泼尼松、甲泼尼龙(口服剂型)以及甲泼尼龙(注射剂型)的 DDC 均不高,对于患者而言压力不大。但是,长期应用大剂量糖皮质激素治疗可引起较多不良反应,相关不良反应发生率 $>30\%$,最常见的不良反应为胃部不适、兴奋、心悸和失眠等,严重的有骨质疏松、代谢异常及不可逆性器

官损伤等^[9]。由于糖皮质激素引起的不良反应随剂量的增加而增多,因此,临床医师应尽量采用控制病情所需的最低剂量,同时应注意避免糖皮质激素使用不足或误用引起的风险;及时应用免疫抑制剂,有助于减少糖皮质激素的用量或停用糖皮质激素。糖皮质激素减量的过程应逐步而缓慢,避免突然停药。临床医师和药师也需要加强患者宣教,提高患者的用药依从性。

3.2.3 免疫抑制剂:免疫抑制剂的使用可以降低糖皮质激素的累计使用量及预防疾病复发^[10]。对于难治性或复发性 SLE 患者,使用免疫抑制剂可帮助减少糖皮质激素的使用量,控制疾病活动,提高临床缓解率^[11-12]。本调查结果显示,吗替麦考酚酯、环孢素、他克莫司和甲氨蝶呤的销售金额整体呈增长趋势,其中吗替麦考酚酯、环孢素和他克莫司的增长幅度较为明显,他克莫司的销售金额排序也由 2016 年的第 7 位升至 2020 年的第 4 位。吗替麦考酚酯对性腺影响小,但该药对妊娠有不良影响,可增加流产和先天畸形的发生风险。环孢素和他克莫司均为钙调磷酸酶抑制剂,对性腺和妊娠的影响均较小,权衡利弊后可以在妊娠期使用。SLE 好发于年轻女性,因此,钙调磷酸酶抑制剂应用广泛。但是,环孢素和他克莫司的个体差异大、相互作用较多,需要在治疗过程中监测血药浓度。从本调查中可见,吗替麦考酚酯、环孢素和他克莫司的 DDDs 也呈增长趋势,反映了其在 SLE 的治疗中占据了非常重要的位置。但是,环孢素、他克莫司和吗替麦考酚酯的 DDC 较高,B/A<1,说明其日均费用偏高,同步性较差。另外,2 个销售金额持续增长的药品甲氨蝶呤、硫唑嘌呤的 DDC 小,B/A 接近于 1.0,说明其价格不高,经济效益和社会效益同步性好。甲氨蝶呤多用于轻中度非肾脏受累的 SLE 患者,在改善 SLE 患者皮肤、关节炎症和整体情况方面具有较好的疗效。硫唑嘌呤多适用于中度 SLE 患者的维持期治疗。免疫抑制剂种类较多,各有优势,应参照患者的临床症状、生育需求、药物安全性及使用成本等情况综合考虑,恰当选择免疫抑制剂。

3.2.4 生物制剂:生物制剂可以较为显著地提高难治性或复发性 SLE 患者的完全缓解率和部分缓解率,可使疾病活动度、疾病复发率有效降低和糖皮质激素用量减少^[13-16]。但目前只有贝利尤单抗获得美国食品药品监督管理局和我国国家药品监督管理局的批准用于治疗 SLE。贝利尤单抗于 2019 年 7 月 18 日在我国获得审批,持续疾病活动(SLE 疾病活动指数>10)、血清学阳性、有皮肤和骨骼肌肉受累表现的患者可能获益更多^[17]。本调查中,9 个城市 109 家医疗卫生机构涉及的 32 种 SLE 治疗药物中,贝利尤单抗仅在 2020 年有 10 张处方,处方数排序居第 28 位。《2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南》中提到,利妥昔单抗在减少糖皮质激素用量,对顽固性狼疮肾炎、血液系统受累的患者治疗中有优势。本调查中,利妥昔单抗共有 79 张处方(2016 年 8 张,2017 年 5 张,2018 年 23 张,2019 年 19 张,2020 年 24 张),处方数排序居第 25 位。虽然上述 2 个药品的处方量都不大,但由该类药物的蓬勃发展和 SLE 指南的变迁可以看到,生物制剂已被越来越多地尝试用于 SLE 的治疗。近期该类药物的相关研究也越来越多,佐证了贝利尤单抗用于 SLE 患者的治疗效果^[18]。有关利妥昔单抗用于 SLE 治疗的研究,既有单药应用,也有联合羟氯喹、他克莫司以及联合中药治疗的研究,为更好地了解该类药物的特性提供了数据

支持^[19-22]。但生物制剂的有效性和安全性在我国 SLE 患者中还有待进一步验证。

3.2.5 辅助用药:白芍总苷不仅对 SLE 有良好的辅助治疗作用,而且不良反应轻,同时患者耐受性好,但在循证医学方面仍需进一步论证。本研究对 9 个城市治疗 SLE 的处方分析结果显示,白芍总苷的处方数、销售金额和 DDDs 呈现逐年降低的趋势。但同时,白芍总苷的 B/A 均接近于 1.0,药品销售价格与患者使用同步性良好,相对较为合理。白芍总苷的销量逐年降低,可能在一定程度上受到了医保控费的影响。近年来,监管部门开始严控辅助用药的使用,除降低药占比外,多地均公布了辅助用药目录、重点药品监控目录,以控制辅助用药的比例和金额,降低医保支付的压力。

综上所述,随着 SLE 诊治水平的不断提高,SLE 患者的生存率大幅度提高^[1]。本调查主要通过我国 9 个城市 SLE 患者治疗药物的使用情况,分析我国 SLE 治疗药物的用药现状,发现用药的一些变化趋势,并结合国内外指南、文献对 SLE 治疗药物的使用合理性进行相应的分析,并对合理化应用提出了一些建议,整体的数据基本符合我国 SLE 指南的用药原则。但是本调查也有一些局限性,例如,9 个城市基本上都属于我国经济及医疗水平相对发达的地区,故可能存在一定的信息偏倚,并不能完全代表当前我国的 SLE 治疗药物使用现状。期待更多大样本、多中心的临床研究可以提供更多高质量的研究数据,以更好地反映和解决临床合理用药问题。

参考文献

[1] 中华医学会风湿病学分会, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 中国系统性红斑狼疮研究协作组. 2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(3): 172-185.

[2] 中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊疗指南(2003 年)[J]. 现代实用医学, 2003, 15(12): 764-769.

[3] REES F, DOHERTY M, GRAINGE M J, et al. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies [J]. Rheumatology (Oxford), 2017, 56(11): 1945-1961.

[4] ZENG Q Y, CHEN R, DARMAWAN J, et al. Rheumatic diseases in China[J]. Arthritis Res Ther, 2008, 10(1): R17.

[5] LI M, ZHANG W, LENG X, et al. Chinese SLE treatment and research group (CSTAR) registry: I. Major clinical characteristics of Chinese patients with systemic lupus erythematosus[J]. Lupus, 2013, 22(11): 1192-1199.

[6] ZHANG S, SU J, LI X, et al. Chinese SLE treatment and research group (CSTAR) registry: V. Gender impact on Chinese patients with systemic lupus erythematosus[J]. Lupus, 2015, 24(12): 1267-1275.

[7] WANG Z Q, LI M T, ZHAO J L, et al. 220 Clinical characteristics and remission of patients with systemic lupus erythematosus in China: results from SLE treatment and research group (CSTAR) registry with a real-time collecting system [J]. Lupus Sci Med, 2019, 6(Suppl 1): A164.

[8] 杨欣, 李学义. 2019 年欧洲抗风湿病联盟对系统性红斑狼疮治疗推荐更新意见的解读[J]. 世界临床药物, 2019, 40(6): 375-382.

[9] SARNES E, CROFFORD L, WATSON M, et al. Incidence and US costs of corticosteroid-associated adverse events: a systematic literature review[J]. Clin Ther, 2011, 33(10): 1413-1432.

(下转第 1013 页)

短时间内症状消失,没有引起更严重的事件。最需要警惕的主要是自杀症状,收集的文献中有 1 例 17 岁女性患儿出现自杀意念,低年龄段患儿中没有报道该症状,但也不一定说明没有,可能与患儿年龄小、不会表述有关。其他类型的药品不良反应占比较低,停药后都得到了恢复。综合上述文献分析,孟鲁司特钠在临床使用过程中,若出现精神神经系统方面的症状,需要及时考虑药物相关性,并且进行相应处理。医务人员应该加强患儿以及家长的用药教育,减少药品不良事件的发生。

参考文献

[1] 王小兵. 口服孟鲁司特钠咀嚼片致幼儿行为异常 1 例[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(10): 858.

[2] 李学艳, 周晓英. 孟鲁司特钠致精神异常 1 例[J]. 医药导报, 2011, 30(1): 116.

[3] 田京晓, 李锦霞, 杨俊营, 等. 孟鲁司特钠咀嚼片导致精神系统紊乱 1 例[J]. 航空航天医学杂志, 2015, 26(7): 916-917.

[4] 蒲昭霞, 李亚伶. 孟鲁司特致儿童兴奋、注意力缺陷 2 例[J]. 西南国防医药, 2012, 22(6): 604.

[5] 吴涛, 林均贤. 孟鲁司特钠咀嚼片致肺炎患儿夜梦异常 1 例[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(22): 3, 5.

[6] 吴婷婷, 金美玲, 吕迁洲, 等. 青少年使用孟鲁司特钠片致严重中枢神经系统不良反应 1 例[J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(2): 146-148.

[7] 刘苗苗, 孙书臣, 王帆. 孟鲁司特钠咀嚼片致儿童梦游[J]. 药物不良反应杂志, 2021, 23(3): 148-149.

[8] 应雅丽. 顺尔宁致不良反应 1 例报告[J]. 中国中西医结合儿科学, 2013, 5(4): 378, 379.

[9] CALLERO-VIERA A, INFANTE S, FUENTES-APARICIO V, et al. Neuropsychiatric reactions to montelukast [J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2012, 22(6): 452-453.

[10] KOCYIGIT A, GULCAN OKSUZ B, YARAR F, et al. Hall-ucination development with montelukast in a child with asthma: case presentation[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2013, 12(4): 397-399.

[11] ALKHUJA S, GAZIZOV N, ALEXANDER M E. Sleepwalking!

Sleepwalking! Side effects of montelukast [J]. Case Rep Pulmonol, 2013, 2013: 813786.

[12] ERDEM S B, KARAMAN S, NACAROGLU H T, et al. Seizures as a rare but serious adverse effect of leukotriene receptor [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2016, 117(1): 99-101.

[13] BYRNE F, OLUWOLE B, WHYTE V, et al. Delayed onset of neuropsychiatric effects associated with montelukast [J]. Ir J Psychol Med, 2012, 29(2): 125-127.

[14] 王松, 肖志勤, 叶荣明. 孟鲁司特钠致儿童药物性肝炎 1 例[J]. 儿科药学杂志, 2021, 27(8): 后插 1-后插 2.

[15] INCECIK F, ONLEN Y, SANGUN O, et al. Probable montelukast-induced hepatotoxicity in a pediatric patient: case report [J]. Ann Saudi Med, 2007, 27(6): 462-463.

[16] LEBENSZTEJN D M, BOBRUS-CHOCIEJ A, KLUSEK M, et al. Hepatotoxicity caused by montelukast in a paediatric patient [J]. Prz Gastroenterol, 2014, 9(2): 121-123.

[17] 曹佳颖, 潘家华. 孟鲁司特钠片致遗尿 1 例[J]. 中华全科医学, 2018, 16(12): 2133-2135.

[18] 陈金月, 茹爱珍. 患儿遗尿与孟鲁司特钠咀嚼片有关[J]. 药物不良反应杂志, 2007, 9(3): 157, 165.

[19] 杨明明, 梁洁, 周瑜, 等. 与孟鲁司特钠相关儿童遗尿 1 例报道并文献复习[J]. 现代医药卫生, 2021, 37(2): 348-349.

[20] 柳青, 雷招宝. 孟鲁司特钠咀嚼片致耳痛 2 例[J]. 中国现代应用药学, 2013, 30(10): 1147.

[21] CETKOVSKÁ P, PIZINGER K. Childhood pemphigus associated with montelukast administration [J]. Clin Exp Dermatol, 2003, 28(3): 328-329.

[22] CARNOVALE C, GENTILI M, ANTONIAZZI S, et al. Montelukast-induced metamorphosis in a pediatric patient: a case report and a pharmacovigilance database analysis [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2016, 116(4): 370-371.

[23] 高锦娟, 纪莎, 黄巧平. 孟鲁司特钠咀嚼片与膝关节痛相关 [J]. 药物不良反应杂志, 2008, 10(1): 62.

(收稿日期:2022-03-23 修回日期:2022-05-30)

(上接第 1009 页)

[10] PEGO-REIGOSA J M, COBO-IBÁÑEZ T, CALVO-ALÉN J, et al. Efficacy and safety of nonbiologic immunosuppressants in the treatment of nonrenal systemic lupus erythematosus: a systematic review [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2013, 65(11): 1775-1785.

[11] CHOI C B, WON S, BAE S C. Outcomes of multitarget therapy using mycophenolate mofetil and tacrolimus for refractory or relapsing lupus nephritis [J]. Lupus, 2018, 27(6): 1007-1011.

[12] TSELIOS K, GLADMAN D D, SU J D, et al. Mycophenolate mofetil in nonrenal manifestations of systemic lupus erythematosus: an observational cohort study [J]. J Rheumatol, 2016, 43(3): 552-558.

[13] PETERKNECHT E, KEASEY M P, BERESFORD M W. The effectiveness and safety of biological therapeutics in juvenile-onset systemic lupus erythematosus (JSLE): a systematic review [J]. Lupus, 2018, 27(13): 2135-2145.

[14] WEI L Q, LIANG Y G, ZHAO Y, et al. Efficacy and safety of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis [J]. Clin Ther, 2016, 38(5): 1134-1140.

[15] LEE Y H, SONG G G. Comparative efficacy and safety of intravenous or subcutaneous belimumab in combination with standard

therapy in patients with active systemic lupus erythematosus: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Lupus, 2018, 27(1): 112-119.

[16] ALSHAIKI F, OBAID E, ALMUALLIM A, et al. Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: a meta-analysis [J]. Eur J Rheumatol, 2018, 5(2): 118-126.

[17] 季兰岚, 张卓莉. 系统性红斑狼疮达标之路:《2019 年欧洲抗风湿病联盟系统性红斑狼疮管理指南》解读 [J]. 协和医学杂志, 2020, 11(3): 283-288.

[18] 许蕾, 朱芸, 张昊. 贝利尤单抗治疗系统性红斑狼疮的短期临床观察 [J]. 中国医药导报, 2021, 18(31): 96-99.

[19] 姜国平. 他克莫司联合利妥昔单抗治疗系统性红斑狼疮的疗效分析 [J]. 中外医疗, 2020, 39(15): 105-106.

[20] 曹丽, 孙燕, 张静, 等. 羟氯喹联合利妥昔单抗治疗系统性红斑狼疮的临床研究 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(9): 1836-1839.

[21] 石祥东. 评价小剂量利妥昔单抗治疗系统性红斑狼疮 (SLE) 的疗效和安全性 [J]. 世界复合医学, 2021, 7(1): 169-171.

[22] 倪斐, 许萍, 潘杰. 小剂量利妥昔单抗联合银屑病 1 号方治疗系统性红斑狼疮疗效观察 [J]. 西部中医药, 2021, 34(8): 107-109.

(收稿日期:2022-01-10 修回日期:2022-05-07)