

GLP-1 受体激动剂超说明书用药情况调查及合理性分析

苏芬丽^{1a}, 沈创鹏^{1b}, 麦美琪^{1b,2}, 利婷婷^{1a}, 孙旭^{1a}, 蔡庆群^{1a} (1.广州中医药大学第一附属医院, a.药学部, b.内分泌科, 广州 510405; 2.中山市中医院内分泌科, 广东 中山 528400)

摘要: 目的 了解 GLP-1 受体激动剂超说明书用药情况, 促进临床合理用药。方法 采用回顾性调查法, 抽取内分泌科 2015 年 12 月 3 日—2016 年 12 月 14 日使用过 GLP-1 受体激动剂进行治疗的住院病例, 按照药品说明书, 判断其超说明书用药情况, 对超说明书用药进行分类和统计, 并评价其合理性。结果 共调查内分泌科住院患者 51 例, 有 97 例次存在超说明书用药情况, 其中超适应症 47 例次(48.45%), 主要表现在联合用药方面, 另有 50 例次(51.55%)属于用法用量超说明书。结论 GLP-1 受体激动剂在临床超说明书使用的现象较普遍, 某些有其合理性和必要性, 但也有不合理用药情况, 临床需引起高度重视。

关键词: GLP-1 受体激动剂; 超说明书用药; 合理用药

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2017)11-1611-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.11.025

引用本文: 苏芬丽, 沈创鹏, 麦美琪, 等. GLP-1 受体激动剂超说明书用药情况调查及合理性分析[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(11): 1611-1615.

Investigation and Rationally Analysis of Off-label Drug Use of GLP-1 Receptor Agonist

SU Fenli^{1a}, SHEN Chuangpeng^{1b}, MAI Meiqi^{1b,2}, LI Tingting^{1a}, SUN Xu^{1a}, CAI Qingqun^{1a} (1. First Affiliated Hospital, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, a. Pharmacy of Department, b. Endocrine Department, Guangzhou 510405, China; 2. Endocrine Department, Hospital of Traditional Chinese Medicine of Zhongshan, Zhongshan 528400, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the situation of off-label drug use of GLP-1 receptor agonist, so as to promote rational clinical drug use. **METHODS** By a retrospective survey method, all inpatients in Endocrine Department used GLP-1 receptor agonist from December 3, 2015 to December 14, 2016 were selected, and the situation of off-label drug use was analyzed. **RESULTS** A total of 51 cases were analyzed, 97 had off-label drug use. The main type of off-label drug use were 47(48.45%) in indications, especially in drug combination, and 50(51.55%) in dose. **CONCLUSION** The off-label drug use of GLP-1 receptor agonist was common in clinical, and some were reasonable and necessary; yet there were still some irrational phenomenon, which need the close attention by the clinic.

KEY WORDS: GLP-1 receptor agonist; off-label drug use; rational drug use

GLP-1 受体激动剂 (glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA) 是近年来临床应用的一类新型降糖药物, 可通过 α 和 β 双通道调节血糖水平, 刺激胰腺的 β 细胞分泌胰岛素, 抑制 α 细胞分泌胰高血糖素, 同时促进胰岛 β 细胞增殖, 抑制 β 细胞凋亡, 并可延缓胃排空, 抑制食欲, 起到减轻体重的作用^[1-2]。广州中医药大学第一附属医院临床使用的 GLP-1RA 有短效的艾塞那肽注射液(百泌达, 10 μ g 剂量注射笔)和长效的利拉鲁肽注射液(诺和力, 每支 3 mL : 18 mg), 笔者发现两药在临床使用中存在超说明书用药现象, 为确

保临床用药安全, 本研究对该院内分泌科住院患者 GLP-1RA 超说明书用药情况进行调查和合理性分析, 为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

利用医院信息系统, 获取内分泌科 2015 年 12 月 3 日—2016 年 12 月 14 日期间使用艾塞那肽注射液或利拉鲁肽注射液的所有住院病例, 采用自制的药物使用调查表记录患者基本信息(住院号、姓名、性别、年龄、身高、体重、BMI)、诊疗信息(诊断、病程长短、HbA1c、出入院日期)、用药

信息(使用日期、用法用量、联合用药品种、低血糖发生与否), 并对用药合理性进行评价和记录。

1.2 超说明书用药判定标准

超说明书用药的判定标准是国家食品药品监督管理局批准的药品说明书。

1.2.1 超适应证用药 GLP-1RA 适用于成人 2 型糖尿病患者, 超出上述情况为超适应人群用药。在国内, 艾塞那肽适用于单用二甲双胍、磺脲类以及二甲双胍合用磺脲类, 而血糖仍控制不佳的患者。利拉鲁肽适用于单用二甲双胍或磺脲类药物最大可耐受剂量治疗后血糖仍控制不佳的患者, 与二甲双胍或磺脲类药物联合应用。超出上述情况用药为联合用药超说明书。以上 2 种情况均属超适应证用药。

1.2.2 用法用量超说明书 艾塞那肽说明书规定起始剂量为每次 5 μg , 每日 2 次, 在早餐和晚餐前 60 min 内(或每天的 2 顿主餐前; 给药间隔大约 6 h 或更长)皮下注射。根据临床应答, 在治疗 1 个月后剂量可增加至每次 10 μg , 每日 2 次。利拉鲁肽说明书规定起始剂量为每天 0.6 mg, 至少 1 周后, 剂量应增加至 1.2 mg。根据临床应答情况, 为了进一步改善降糖效果, 在至少 1 周后可将剂量增加至 1.8 mg, 推荐每日剂量不超过 1.8 mg。超出上述给药剂量或剂量递增不适宜属于用法用量超说明书。

1.3 超说明书用药分级

A 级: 临床长期应用得到广泛认可, 对患者治疗有利, 几乎不会对患者造成严重不良反应, 有临床指南、专家共识或循证医学证据作为用药支持; **B 级:** 临床上长期应用得到广泛认可, 有一定的理论依据及文献支持, 但证据水平较低; **C 级:** 因治疗需要而被应用于临床, 可能对患者治疗不利或有潜在的安全隐患, 没有理论依据及文献支持; **X 级:** 不符合药学常识, 不利于患者治疗, 可能为患者带来一定伤害, 缺乏医学证据^[3]。

2 结果

2.1 超说明书用药类型、病例数及构成比

51 例患者中有 23 例使用艾塞那肽注射液, 28 例使用利拉鲁肽注射液, 仅 6 例使用利拉鲁肽的患者完全遵循说明书用药, 其余均属超说明书用药, 共涉及超适应人群用药、联合用药超说明书、初始给药剂量不适宜、剂量递增不适宜 4 类。其中, 联合用药超说明书最为常见, 结果见表 1。

表 1 GLP-1RA 超说明书用药类型、病例数及构成比

Tab. 1 Types of drug use, number of cases and constituent ratio of off-label drug use

超说明书用药类型	例次数			构成比/ %
	艾塞那肽	利拉鲁肽	合计	
超适应人群用药	1	0	1	1.03
联合用药超说明书	23	23	46	47.42
初始给药剂量不适宜	23	0	23	23.71
剂量递增不适宜	23	4	27	27.84
合计	70	27	97	100.00

注: 1 份病例可同时存在几种超说明书用药情况, 故总例次数>51。

Note: one case may have several types of off-label drug use, so the total number of cases is greater than 51.

2.2 超适应人群用药情况

51 例患者中仅 1 例属于超适应人群用药, 该患者入院诊断为“①月经不规则(原因待查); ②肥胖症(原因待查); ③急性上呼吸道感染; ④代谢综合征; ⑤脂肪肝; ⑥甲状腺乳头状癌根治术后; ⑦垂体腺瘤”, BMI 为 33.25 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$, HbA1c 为 5.7%, 住院期间发现糖耐量减低, 即给予了艾塞那肽注射液联合二甲双胍片治疗。

2.3 联合用药超说明书

联合用药超说明书的情况包括联用胰岛素泵、联用基础胰岛素、联用预混胰岛素、联用非磺脲类促泌剂、联用噻唑烷二酮类、联用 α -糖苷酶抑制剂、联用 DPP-4 抑制剂。其中, 最常见的是联用胰岛素泵, 结果见表 2。

表 2 联合用药超说明书中联用降糖药品种分布及构成比

Tab. 2 Distribution of kinds of hypoglycemic drugs used in combination with GLP-1RA and constituent ratio of off-label drug use

联用品种	例次数	构成比/%
胰岛素泵	27	42.86
α -糖苷酶抑制剂	13	20.63
预混胰岛素	7	11.11
基础胰岛素	6	9.52
DPP-4 抑制剂	5	7.94
非磺脲类促泌剂	3	4.76
噻唑烷二酮类	2	3.17
合计	63	100.00

注: 1 份病例存在同时联用多个药物, 故总例次数>51。

Note: one case can be combined with multiple drugs, so the total number of cases was greater than 51.

2.4 用法用量超说明书

艾塞那肽用法用量超说明书表现为初始剂量

不适宜和剂量递增不适宜 2 种形式：初始剂量均为 10 μg qd，使用 3~4 d 后剂量增至 10 μg bid。利拉鲁肽用法用量超说明书主要表现为剂量递增不适宜：1 例患者在用药 1 d 后剂量增至 1.2 mg qd，2 例患者 3 d 后剂量增至 1.2 mg qd，1 例患者 5 d

后剂量增至 1.2 mg qd。

2.5 超说明用药病例的用药分级

对超说明书用药病例进行用药分级后显示，超说明书用药分级以 A、B 级居多，结果见表 3。

表 3 超说明书用药病例用药分级

Tab. 3 Medication classification in cases of off-label drug use

超说明书用药	表现形式	用药分级				参考资料
		A	B	C	X	
超适应人群用药	糖耐量异常、肥胖症		√			专家共识 ^[4]
联合用药超说明书	胰岛素泵		√			文献 ^[5-7]
	α-糖苷酶抑制剂	√				专家共识 ^[4] 、指南 ^[8-11]
	基础胰岛素	√				国外药品说明书、专家共识 ^[4] 、指南 ^[10-12]
	预混胰岛素		√			文献 ^[13-18]
	DPP-4 抑制剂		√			专家共识 ^[4] 、指南 ^[11]
	非磺脲类促泌剂				√	无
	噻唑烷二酮类	√				国外药品说明书、专家共识 ^[4] 、指南 ^[8-11]
初始剂量不适宜					√	无
剂量递增不适宜					√	无

3 讨论

3.1 超适应人群用药

艾塞那肽与利拉鲁肽国内批准的适应证均为“适用于 2 型糖尿病患者的血糖控制”。2014 年 12 月 FDA 批准了利拉鲁肽 3 mg 治疗肥胖的适应证，但“糖耐量减低”以及“肥胖症”在国内外均非艾塞那肽注射液的适用人群。虽然也有研究发现艾塞那肽在糖尿病及非糖尿病肥胖人群中具有减重疗效，但此方面研究较少^[19]。2017 年《AACE/ACE 共识声明：糖尿病综合管理方案》(以下简称《共识》)^[4]中对于糖尿病前期的患者，如糖耐量降低、空腹血糖受损、代谢综合征，其主要管理目标为减重，但同时指出 FDA 目前并未批准任何药物(减肥药或降糖药)用于糖尿病前期管理或预防 2 型糖尿病的发生。《共识》还指出，虽然研究发现利拉鲁肽 3 mg 可使绝大多数糖尿病前期患者恢复正常血糖，预防糖尿病的发生，然而，由于缺乏长期安全性数据，仅在患者未来有发生糖尿病的巨大风险且多种常规治疗失败后方可考虑使用，目前将其正式引进临床大规模使用仍存在很多限制和阻碍。对于艾塞那肽用于治疗肥胖症在人群中则缺乏大规模的临床应用研究，缺乏与其他减重手段的疗效对比以及长期应用不

良反应情况的进一步研究，且有研究发现艾塞那肽的减重作用对部分人作用显著，部分人群却全然无用^[20]。因此，鉴于目前的研究现状，无论是从有效性、安全性，还是经济性考虑，盲目扩大艾塞那肽的适应证是不适宜的。

3.2 联合用药超说明书

2 型糖尿病是进展性疾病，诊断早期或病情较轻患者可能 1 种降糖药即可控制血糖，随病程延长需要 2 种以上不同种类的降糖药联用。我国的药物说明书形式，需要分别批准单药或与其他降糖药的不同联合，而改变说明书适应证需要严格的审批，并花费大量时间和费用，往往滞后于严格的临床研究数据；如果局限于说明书可能使其临床应用受到严重限制。故国内外的 2 型糖尿病防治指南均按药物的作用机制和循证证据等进行推荐临床应用。

3.2.1 与基础胰岛素联用 在国外，艾塞那肽和利拉鲁肽的适应证被 FDA、EMA 批准可与基础胰岛素联合使用^[21]，并有相应的复方制剂上市，如诺和诺德公司的利拉鲁肽/德谷胰岛素，赛诺菲公司的利西拉肽/甘精胰岛素。美国糖尿病协会(ADA)/欧洲糖尿病研究协会(EASD)^[10-11]和美国临床内分泌协会(AACE)^[4]制定的 2 型糖尿病治疗流

程中也认可 GLP-1RA 与基础胰岛素的联合应用,中华医学会内分泌学分会制定的《基于肠促胰素的治疗药物临床应用快速建议指南(2015年版)》^[12]也推荐 GLP-1RA 联合基础胰岛素用于 2 型糖尿病患者的降糖治疗。鉴于 GLP-1RA 与基础胰岛素联用有充分的循证学证据且已在国外批准了适应证,故认为超说明书用药合理。

3.2.2 与胰岛素泵(CSII)或预混胰岛素联用 GLP-1RA 与 CSII 或预混胰岛素联用的治疗方案,不但在说明书上未载明,在国内外有关糖尿病治疗指南上,也没有提出关于两者联用的具体方案。国外未见有 GLP-1RA 联合胰岛素泵治疗的报道,仅少数研究报道了与每日多次皮下注射胰岛素^[13]、预混胰岛素^[14]的联用。国内则有 GLP-1RA 与胰岛素泵联用的多篇报道^[5-7],认为两者联合应用能够作用于不同的降糖机制,改善胰岛 β 、 α 细胞功能,降低 HbA1c,减轻体重,改善 IR,使血糖得到有效控制。但研究结果也发现 GLP-1RA 联合胰岛素治疗低血糖发生率较高,考虑为 IR 恢复后胰岛素使用剂量相对偏多所致,经及时减少胰岛素使用剂量,未见严重低血糖发生^[7]。本次调查中出现低血糖的患者大多是与胰岛素泵合用,其原因也正是如此。此外,上述研究样本量较少,且大多为观察性研究,在将这种治疗方案应用于临床之前,仍需要进行大规模的临床试验研究。本次调查的患者中有 53.97%(34 例)是与 CSII 或预混胰岛素联用,此种超说明书用药是不适宜的。

3.2.3 与 α -糖苷酶抑制剂、DPP-4 抑制剂、非磺脲类促泌剂或噻唑烷二酮类药物联用 艾塞那肽和利拉鲁肽与口服降糖药联用,在 FDA、EMA 批准的适应证中除可与二甲双胍、磺脲类联用以外,还可与噻唑烷二酮类联用^[21]。而 2012 年国际糖尿病联盟(IDF)制定的 2 型糖尿病治疗路径、2013 年中华医学会糖尿病学分会(CSCD)制定的中国 2 型糖尿病防治指南、ADA/EASD 和 AACE 制定的 2 型糖尿病治疗流程均认可 GLP-1RA 可与多种传统降糖药物联合或单药治疗。IDF 指南和 CSCD 指南建议在选择二甲双胍、磺脲类药物、 α -糖苷酶抑制剂、DPP-4 抑制剂、噻唑烷二酮类药物控制不佳后加用;AACE 共识和 ADA/EASD 指南认为二甲双胍治疗不能达标或不能耐受时即可选用,也可与多种降糖药联合使用,但未提及与 DPP-4 抑制

剂联用,可能考虑二者均为基于肠促胰素的治疗药物,作用特点相似。从这一角度分析,本次调查中 GLP-1RA 与口服降糖药联用超说明书是合理的。

值得注意的是,上述指南都提及在基于 GLP-1RA 的三药联合治疗 3 个月不能达到或维持 HbA1c 目标时,应加用基础胰岛素,二甲双胍可以继续保留在治疗方案中,而其他口服降糖药应根据个人情况予以停用,避免不必要的复杂的或昂贵的治疗方案(如加用第 4 种降糖药)。本次调查中有 3 例患者的治疗方案分别为“艾塞那肽+甘精胰岛素+二甲双胍片+阿卡波糖片+罗格列酮钠片”、“利拉鲁肽+二甲双胍片+吡格列酮片+沙格列汀片”、“利拉鲁肽+维格列汀片+阿卡波糖片+瑞格列奈片”,此种联合用药是不合理的。

3.3 用法用量超说明书

艾塞那肽属于短效 GLP-1 受体激动剂,其半衰期仅有 2.4 h,单次给药达不到理想的降糖效果,本次调查中艾塞那肽的 23 例患者初始剂量均为 10 μg qd,这与艾塞那肽在该院仅有 10 μg 的规格有关,针对此种不合理用药情况,该院应采取购进 5 μg 的规格以满足临床需要。但调查中发现使用艾塞那肽的患者在用药 3~4 d 后即增加至 10 μg bid,远远短于说明书推荐的 1 个月。利拉鲁肽也存在剂量递增超说明书的情况,有 4 例患者在不到 1 周的时间即由 0.6 mg qd 增加至 1.2 mg qd。初始剂量过大、剂量递增过快,都可能加重患者的胃肠道不适,增加低血糖的风险,此种超说明书用药是不适宜的。

4 小结

在我国,药品说明书具有法律效应,在医疗纠纷中常作为衡量医师用药行为正确性的标准,超说明书用药为医务人员带来了潜在职业风险。本研究根据循证医学证据对 GLP-1RA 超说明书用药进行了分级和合理性评价,发现超说明书用药中既有合理用药,也有不合理用药。针对不合理用药情况,医院和临床均应采取相应措施,减少无依据的超说明书用药。而对于合理的超说明书用药,临床医师也应提供相应的循证医学证据,经药事管理与药物治疗学委员会批准后使用,同时国家应出台相应政策法规,保护合理的不同于说明书规定的用药行为,保证临床合理用药。

REFERENCES

- [1] TASYUREK H M, ALTUNBAS H A, BALCI M K, et al. Incretins: their physiology and application in the treatment of diabetes mellitus [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014, 30(5): 354-371.
- [2] SONG Z H, WANG L, JI L W, et al. Progress in clinical application of GLP-1 analogue for type 2 diabetes [J]. *Chin J New Drugs(中国新药杂志)*, 2013, 22(5): 542-546.
- [3] HAN J, LIANG Y, JIANG M Y. Analysis and classification management of off-label drug use in our hospital [J]. *China Pharmacy(中国药房)*, 2013, 24(14): 1318-1320.
- [4] GARBER A J, ABRAHAMSON M J, BARZILAY J I, et al. Consensus statement by the American association of clinical endocrinologists and American college of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2017 executive summary [J]. *Endocr Pract*, 2017, 23(2): 207-238.
- [5] LIU X, ZHANG Y L. Prospect of Lala peptide combining with insulin pump treating in non-first diagnosis type 2 diabetes [J]. *Chin Med Herald(中国医药导报)*, 2014, 11(23): 154-156.
- [6] YANG Z Y. Effect analysis on exenatide combined with insulin aspart in blood glucose control [J]. *Chin Modern Doctor(中国现代医生)*, 2016, 54(6): 29-33.
- [7] ZHANG P, PAN T R, ZHONG X, et al. Efficacy and safety observation of liraglutide and insulin as combination therapy in the treatment of newly diagnosed type 2 diabetes with obesity [J]. *Chin J Diabetes(中国糖尿病杂志)*, 2014, 22(11): 974-977.
- [8] IDF. Global guideline for type 2 diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 104(1): 1-52.
- [9] 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, 6(7): 447-498.
- [10] ADA. Standards of medical care in diabetes-2017 [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(Suppl 1): S1-S135.
- [11] REUSCH J E B, MANSON J A E. Management of type 2 diabetes in 2017: Getting to Goal [J]. *JAMA*, 2017, 317(10): 1015-1016.
- [12] 中华医学会内分泌学分会, 中国药学会医院药学专业委员会. 基于肠促胰素的治疗药物临床应用快速建议指南[J]. *糖尿病天地临床*, 2016, 10(1): 6-10.
- [13] LIND M, JENDLE J, TORFFVIT O, et al. Glucagon-like peptide-1(GLP-1) analogue combined with insulin reduces HbA1c and weight with low risk of hypoglycemia and high treatment satisfaction [J]. *Prim Care Diabetes*, 2012, 6(1): 41-46.
- [14] LI C J, LI J, ZHANG Q M, et al. Efficacy and safety comparison between Liraglutide as add on therapy to insulin and insulin dose-increase in Chinese subjects with poorly controlled type 2 diabetes and abdominal obesity [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, 11(1): 142-149.
- [15] CAO W J, LI Q, ZHOU G Y, et al. Analysis of the efficacy and safety of the biphasic insulin aspart 30 combined with exenatide treating patients with type 2 diabetes inadequately controlled on human insulin [J]. *Progr Mod Biomed(现代生物医学进展)*, 2014, 14(28): 5495-5498.
- [16] LI G H, ZHANG H, LI Y, et al. Effect of GLP-1 receptor agonists combined with insulin aspart 30 on the glucose control and weight of patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Progr Mod Biomed(现代生物医学进展)*, 2016, 16(18): 3500-3503.
- [17] MAO P J, LI G L, HUANG Q, et al. Clinical efficacy and safety of liraglutide combined with insulin aspart 30 injection in the treatment of refractory type 2 diabetes mellitus [J]. *Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志)*, 2015, 31(16): 1578-1581.
- [18] CHEN Y G, LV C M, CHEN H J, et al. Effects of liraglutide and Novorapid 30 on the glycometabolism, islet function and biochemical indexes of patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Chin J Prev Contr Chron Dis(中国慢性病预防与控制)*, 2016, 24(9): 671-674.
- [19] 李晓娜, 马向华, 沈捷. 艾塞那肽应用于非糖尿病肥胖人群减重研究进展[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(10): 4469-4471.
- [20] DUSHAY J, GAO C, GOPALAKRISHNAN G S, et al. Short-term exenatide treatment leads to significant weight loss in a subset of obese women without diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(1): 4-11.
- [21] 中华医学会糖尿病学分会. 基于胰高血糖素样肽 1 降糖药物的临床应用共识[J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(1): 14-20.

收稿日期: 2017-05-14

(本文责编: 蔡珊珊)