

北京医院 2008—2013 年系统性红斑狼疮住院病例的用药分析

史鹿怡^{1,2}, 严蓓¹, 史爱欣^{1*}, 杨莉萍^{1*}

(1. 卫生部北京医院药学部, 药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室, 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 北京 100730; 2. 沈阳药科大学药学院, 沈阳 110016)

【摘要】目的:通过分析我院 2008—2013 年系统性红斑狼疮 (SLE) 住院患者的用药规律, 为临床合理用药提供参考。**方法:**利用 HIS 系统与美康“PASS 临床药学管理系统 2.0”软件, 提取 2008 年 1 月—2013 年 12 月期间诊断含“狼疮”的住院患者的基本信息、诊断、用药医嘱, 并进行统计分析。**结果:**①住院总人次为 576, 男女比例约 1:9, 年龄主要在 20~49 岁 (55%~80%); ②使用最多的 2 种激素是甲泼尼龙和泼尼松。其中, 注射剂主要用于冲击治疗 (常用剂量为 1 000 mg), 片剂主要用于维持治疗 (常用剂量为甲泼尼龙 4 mg, 泼尼松 10 mg); ③硫酸羟氯喹片是使用最多的免疫抑制剂, 其次是中药制剂白芍总苷; ④碳酸钙片是 SLE 患者联用最多的药品, 其次是骨化三醇类药品。**结论:**系统性红斑狼疮患者治疗用药较为复杂, 我院多采用糖皮质激素和免疫抑制剂治疗, 且选择方面与 SLE 的治疗指南及国内外研究相符。

【关键词】 系统性红斑狼疮; 用药分析; 激素; 免疫抑制剂

【中图分类号】 R593.241; R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)01-0025-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.01.006

Medication analysis of hospitalized patients with systemic lupus erythematosus in Beijing Hospital from 2008 to 2013

SHI Lu-yi^{1,2}, YAN Bei¹, SHI Ai-xin^{1*}, YANG Li-ping^{1*}

(1. Department of Pharmacy, Beijing Hospital, Ministry of Health; Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application; National Clinical Research Center of Respiratory Diseases, Beijing 100730, China; 2. College of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

【Abstract】 Objective: To analyze the rule in the drug therapy of hospitalized patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in Beijing Hospital from 2008 to 2013, and provide reference for clinical rational drug use. **Methods:** HIS system and PASS Clinical Pharmacy Management System 2.0 software were used to extract the basic information, diagnosis, medical advice of all hospitalized patients who were diagnosed with ‘lupus’ between January 2008 and December 2013 for statistic analysis. **Results:** ① The total number of hospitalized patients was 576, and the ratio of male to female was about 1:9, and most of the patients are aged from 20 to 49 accounting for 55%-80%; ② Methylprednisolone and prednisone were the most commonly used two steroids in patients with SLE. Injection formulation was mainly used for pulse therapy and oral tablet was mainly used for maintenance therapy; ③ Hydroxychloroquine sulfate tablet was the most commonly used immunosuppressant, followed by the traditional Chinese medicine preparation TGP; ④ Calcium carbonate tablet is the most commonly used drug in the combined therapy, followed by calcitriol. **Conclusion:** Drug treatment for SLE was complex, steroids and immunosuppressants were often used in our hospital, and the choices are consistent with the treatment guidelines and related researches.

【Keywords】 systemic lupus erythematosus; medication analysis; steroids; immunosuppressant

系统性红斑狼疮 (SLE) 是一种多发于青年女性的累及多脏器的自身免疫性炎症性结缔组织病, 以多系统或器官病变和血清中出现多种自身抗体

为特征, 可通过遗传、性激素、环境及免疫学等机制发病, 有家族聚居倾向。SLE 的诊断目前普遍采用美国风湿病协会 (ACR) 在 1997 年再次修

[收稿日期] 2014-08-08

[基金项目] 国家自然科学基金项目: 代谢组学研究系统性红斑狼疮的临床生物标志物和糖皮质激素治疗作用 (81202601)

[作者简介] 史鹿怡, 女, 硕士研究生, 研究方向: 临床药学, Tel: (010) 85133628, E-mail: sluyi2012@hotmail.com

[通讯作者] * 杨莉萍, 女, 博士, 主任药师, 研究方向: 临床药学、药物基因组学、药物相互作用、老年合理用药, Tel: (010) 85133638, E-mail: yanglp_2000@hotmail.com; * 史爱欣, 女, 硕士, 主任药师, 研究方向: 临床药理, Tel: (010) 85133632, E-mail: aixins0302@126.com

正的分类标准^[1]。对于SLE的治疗,激素是首选用药,而免疫抑制剂则有利于更好控制SLE活动,减少激素的用量。大剂量免疫球蛋白冲击适用于某些病情严重而体质极度衰弱者或(和)并发全身性严重感染者。必要时也可进行血浆置换和免疫吸附治疗^[2]。我国发病率较高,大约为70/10万人,妇女中则高达113/10万人^[3]。笔者通过对我院2008—2013年SLE患者的住院病例进行回顾性分析,以了解其用药规律,为临床合理用药提供参考。

1 方法

1.1 数据收集

利用HIS系统与美康“PASS临床药学管理系统2.0”软件,提取在2008年1月至2013年12月期间诊断为SLE的住院患者信息。

1.2 数据统计

对收集的SLE患者基本信息、诊断、用药医嘱分别进行人次和人数的统计。对入院及出院第一诊断、激素和免疫抑制剂及使用最多的3种激素的常用剂量进行统计分析,并分析了使用最多的前10位药品的情况。

2 结果

2.1 基本信息

我院2008—2013年被诊断为SLE的住院患者共576人次(346人),平均每年有96人次(80人),包括再次住院的11~20人次(大多数住院每年2次,个别每年多次)。

从性别来看,女性总人数约为男性的9倍。从年龄来看,主要集中在20~29岁($n=98$),其次分布在40~49岁($n=76$)和30~39岁($n=68$),每年20~49岁人数百分比在55%~80%(表1)。

2.2 诊断信息

根据2008—2013年576例患者的入院第一诊断,因SLE入院的有406人次(70.5%),而因其他免疫性疾病(包括类风湿性关节炎、干燥综合征、免疫性血小板减少性紫癜、结缔组织病、脂膜炎、风湿性多肌痛、多脉管炎重叠综合征、硬皮病、皮炎等)入院有51人次(8.9%)。此外,非免疫系统疾病总人次占20.7%。

2008—2011年(2012,2013年没有出院患者诊断信息)415例患者的出院第一诊断为SLE的有257人次(61.9%),其他免疫性疾病的有33人次(8.0%),其他系统疾病的有125人次(30.1%)。

2.3 用药信息

2.3.1 甲泼尼龙(片剂与注射剂)和醋酸泼尼松片 甲泼尼龙片是使用人次最多的激素,其次是注射用甲泼尼龙琥珀酸钠和醋酸泼尼松片。这3种激素6年总的使用人次分别为360,233,186例(表2)。

甲泼尼龙片使用最多的剂量是4 mg($n=18$,按人次/年计),其他常用剂量按使用人次的多少依次是24,40,16,32,8 mg;注射用甲泼尼龙琥珀酸钠使用最多的剂量是1 000 mg($n=24.8$),其次是40 mg($n=20.7$);醋酸泼尼松片使用最多的剂量是10 mg($n=8.7$),其次是5,40,30,20 mg。

2.3.2 硫酸羟氯喹片 硫酸羟氯喹片是使用人次最多的免疫抑制剂($n=336$),其次是白芍总苷胶囊($n=120$)、雷公藤多苷片($n=54$)、来氟米特片($n=49$)、环孢素胶囊($n=38$)等,见表3。

2.3.3 碳酸钙片 在SLE患者的治疗用药中,碳酸钙片的使用人次最多($n=448$),其次是骨化三醇类($n=402$)、盐酸雷尼替丁胶囊及注射液($n=386$)、甲泼尼龙片($n=342$)、硫酸羟氯喹片($n=335$)、水飞蓟宾葡甲胺片($n=245$)、注射用甲泼尼龙琥珀酸钠($n=233$)、复方铝酸铋颗粒($n=228$)、氯化

表1 2008—2013年北京医院SLE患者不同年龄段人数分布

年龄段 / 岁	年 / %					
	2008	2009	2010	2011	2012	2013
10~19	14.1	8.5	7.7	2.1	4.6	2.9
20~29	26.9	29.3	25.3	28.7	32.3	34.8
30~39	17.9	14.6	9.9	23.4	16.9	18.8
40~49	23.1	20.7	22.0	21.3	30.8	14.5
50~59	7.7	8.5	25.3	13.8	12.3	11.6
60~69	3.8	7.3	4.4	8.5	0.0	8.7
70~79	6.4	8.5	5.5	1.1	4.6	5.8
80~89	0.0	2.4	0.0	3.2	0.0	2.9

表 2 2008—2013 年北京医院 SLE 患者激素使用情况, 人次

药物名称	使用时间 / 年					
	2008	2009	2010	2011	2012	2013
甲泼尼龙片	55	77	66	64	41	57
注射用甲泼尼龙琥珀酸钠	55	46	33	42	25	32
醋酸泼尼松片	40	35	32	33	28	18
醋酸地塞米松片	1	0	0	3	1	0
注射用氢化可的松琥珀酸钠	1	0	1	1	0	0
地塞米松磷酸钠注射液	0	2	0	1	0	0
醋酸甲地孕酮胶囊	0	2	0	0	0	0
曲安西龙片	0	0	1	1	0	0
氢化可的松注射液	0	0	1	0	0	0
妥布霉素地塞米松滴眼液	0	0	1	0	0	0

表 3 2008—2013 年北京医院 SLE 患者免疫抑制剂使用情况, 人次

药物名称	使用时间 / 年					
	2008	2009	2010	2011	2012	2013
硫酸羟氯喹片	50	44	56	68	57	61
白芍总苷胶囊	31	18	18	27	16	10
雷公藤多苷片	11	12	18	10	1	2
来氟米特片	8	11	14	10	3	3
环孢素胶囊	15	7	6	2	2	6
硫唑嘌呤片	7	5	5	6	7	6
注射用环磷酰胺	7	4	6	5	3	4
吗替麦考酚酯片	3	8	0	3	3	11
吗替麦考酚酯胶囊	2	0	0	1	5	3
复方环磷酰胺片	1	2	2	0	2	2
甲氨蝶呤片	1	0	2	3	0	0
他克莫司胶囊	0	1	0	1	0	0
氯喹	1	1	0	0	0	0
注射用甲氨蝶呤	0	0	0	1	0	0

钾缓释片 ($n=208$) 和醋酸泼尼松片 ($n=185$)。可见 SLE 患者除了用激素和免疫抑制剂外, 还应用了钙剂、胃肠道保护药、保肝药及补钾药进行对症治疗。

3 讨论

研究^[4]显示, 雌激素对 SLE 的发病起着重要的作用, 它能抑制细胞免疫和增加自身抗体的形成。2009 年系统性红斑狼疮诊断及治疗指南^[3]指出 SLE 多见于 15~45 岁年龄段, 男女比例为 1:7~1:9。这与我们的研究结果一致。

大剂量的激素作为 SLE 的基础治疗, 可通过抗炎和免疫抑制作用, 快速缓解病情、延缓疾病发展。由于 SLE 患者使用激素疗程长, 一般不选用对下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴影响大的地塞米松和倍他米松等^[3,5], 而更多选用对该轴影响较小的泼尼松、

泼尼松龙和甲泼尼龙, 且这类激素的生物半衰期短, 也不含卤族元素^[6]。我们的研究结果证实了这一点。但我们发现, 甲泼尼龙片剂的使用人次比泼尼松片剂多约一倍, 这主要是因为甲泼尼龙无需肝脏转化, 可直接作用、迅速起效, 肝脏负担小^[5,7], 抗炎作用较泼尼松强 20%^[8]。

免疫抑制剂也是目前治疗 SLE 的主要药物, 可以加强激素的疗效, 减少激素的用量和维持病情的稳定。本研究显示, 一半以上的 SLE 患者使用硫酸羟氯喹, 约 1/4 使用白芍总苷, 而其他免疫抑制剂的使用人次则相对较少。这可能是因为羟氯喹除具有阻断抗原递呈、抑制免疫活化等治疗 SLE 的作用, 还有抗血栓、降血脂、降血糖、光保护、抗骨质疏松等其他作用^[9]。同时, 羟氯喹也较为安全, 可用于妊娠妇女的 SLE 治疗^[2,10]。国内指南指

出, 抗疟药是 SLE 治疗的一线用药^[11]。羟氯喹可作为 SLE 患者基础用药, 在无禁忌证的情况下可长期使用^[12]。国外指南显示, 所有狼疮肾炎患者应使用羟氯喹治疗, 除非有禁忌证。羟氯喹可以显著降低肾功能损害和凝血事件的风险^[10], 而同属于抗疟药的氯喹由于起效缓慢且引起视网膜损害而较少用于 SLE 的治疗^[9]。值得关注的是, 中成药白芍总苷的使用人次比其他免疫抑制剂多, 这可能与具有双向免疫调节作用和不良反应的发生率较低有关^[13], 同时白芍总苷是唯一具有保肝作用的免疫调节药^[2]。

SLE 的用药应根据疾病严重的程度选择。仅有皮损、关节炎或肌痛可最初使用抗疟药、非甾体抗炎药, 如不能达到效果, 可考虑口服小剂量激素。如有内脏器官损害或生命危险, 则需用较大剂量激素或细胞毒药物。而 SLE 肾炎患者可采用激素联合环磷酰胺治疗。神经系统损害的患者, 抗凝是更有效的治疗方法。血液系统损害的患者, 应首选大剂量激素冲击, 如甲泼尼龙。而妊娠患者病情易于活动, 应密切观察临床和实验室指标, 如需要则增加激素用量至足以控制病情。宜选用甲泼尼龙, 对胎儿无影响, 地塞米松则不宜使用^[14]。

SLE 治疗周期较长, 应注意药物的不良反应。长期、大量使用激素易引起感染, 抑制抗体形成, 干扰肌体免疫功能。一旦感染, 要选择最敏感的药物迅速控制。同时激素会增加钙磷的排泄和吸收障碍, 造成骨质疏松和骨坏死, 应补充钙剂和骨化三醇类。冲击治疗时, 一定要掌握剂量、时间及适应证, 并去除潜在的感染灶^[15]。抗疟药主要的不良反应是视网膜病变, 患者应每 3 个月做 1 次眼科检查^[9]。白芍总苷不良反应主要为消化道症状, 对血、尿常规, 肝、肾功能无明显的毒性损害, 但对胎盘发育有胚胎毒效应, 因此妊娠妇女禁用^[13]。这 2 种药物相比之下不良反应少, 因而受到临床的认可。其他免疫抑制剂如雷公藤多苷不良反应涉及多个系统; 来氟米特会引起乏力、头晕、胃肠道反应、皮疹、白细胞下降等; 环孢素有肾功能损害、高血压、皮肤多毛症等不良反应, 应密切监测血药浓度; 硫唑嘌呤易引起全血下降,

肝功能损害和脱发; 环磷酰胺会引起骨髓抑制、白细胞下降、出血性膀胱炎、肝肾毒性、胃肠道等不良反应。这几种药物在临床上较少使用, 应每月查血常规和肝功能^[6]。

综上所述, 我院在 SLE 的治疗药物选择方面与指南及国内外相关研究相符。临床药师在 SLE 患者的用药中应注意用药种类、剂量、剂型及用法是否符合病情需要, 密切监测不良反应, 指导患者安全、合理、规范用药, 使更多患者获益。

【参考文献】

- [1] Hochberg M C.Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus[J].Arthritis Rheum, 1997, 40(9):1725.
- [2] 李圣楠, 黄慈波. 系统性红斑狼疮的诊断治疗进展 [J]. 临床药物治疗杂志, 2010, 8(1):6-10.
- [3] 中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊断及治疗指南 [J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(5):342-346.
- [4] 冯红军, 米彩峰, 吕明明. 以腹痛腹泻为首发症状的系统性红斑狼疮 1 例 [J]. 中国实用医药, 2013, 8(17):180-181.
- [5] 中国系统性红斑狼疮研究协作小组. 糖皮质激素在系统性红斑狼疮患者合理应用的专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2014, 53(6):502-504.
- [6] 陈永锋. 糖皮质激素和免疫抑制剂在系统性红斑狼疮治疗中的常见问题 [J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2011, 18(4):283-285.
- [7] 方澄清. 甲泼尼龙在原发性肾病综合征初发初治患儿的疗效分析 [D]. 杭州: 浙江大学医学院, 2010.
- [8] 辛莉, 陈楚雄. 我院治疗系统性红斑狼疮药物使用分析 [J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(21):20-21.
- [9] 赵小娟, 汪国生. 抗疟药在系统性红斑狼疮中的作用进展 [J]. 中华临床医师杂志, 2012, 6(7):1799-1801.
- [10] Hahn B H, McMahon M A, Wilkinson A, et al. American college of rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis [J]. Arthritis Care Res, 2012, 64(6):797-808.
- [11] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组. 皮肤型红斑狼疮诊疗指南 [J]. 临床皮肤科杂志, 2014, 41(6):390-393.
- [12] 国家风湿病数据中心及 CSTAR 专家共识组. 羟氯喹治疗风湿性疾病专家共识 [J]. 中华风湿病学杂志, 2014, 18(3):148-151.
- [13] 李敬敏, 王丽. 雷公藤多苷和白芍总苷药理及毒理作用比较 [J]. 中国药物与临床, 2012, 12(5):631-632.
- [14] 李明. 红斑狼疮的临床用药 [J]. 世界临床药物, 2003, 24(8):467-471.
- [15] 杨嘉, 邓丹琪. 糖皮质激素冲击治疗 SLE 的利与弊 [J]. 皮肤病与性病, 2013, 35(6):337-339.