

类风湿关节炎超说明书用药分析

徐倩瑜

中山大学孙逸仙纪念医院, 广东 广州

收稿日期: 2023年6月18日; 录用日期: 2023年7月18日; 发布日期: 2023年7月25日

摘要

目的: 分析治疗类风湿关节炎超说明书用药的合理性。方法: 收集2021年7月~2022年6月我院治疗类风湿关节炎门诊处方8002份进行处方分析, 通过文献资料法、数据分析法、循证评价法对超说明书用法进行合理性评价。结果: 超说明书的药品包括甲氨蝶呤片、叶酸片、环磷酰胺片、泼尼松片、艾瑞昔布片, 超说明书处方数占处方总数的比例为: 64.121%, 其中甲氨蝶呤片44.614%、叶酸片15.371%、环磷酰胺片(CTX) 0.212%、泼尼松片3.799%、艾瑞昔布片0.125%。以上药品均有国内外指南推荐使用, 有较好的循证医学证据等级。结论: 类风湿关节炎用药有指南推荐或合理的医学实践证据证明, 患者用药有适应症, 处方合理, 对临床用药有一定的指导意见。

关键词

类风湿关节炎, 超药品说明书用药, 处方分析

Analysis of Off-Label Drug Use in Rheumatoid Arthritis

Qianyu Xu

Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou Guangdong

Received: Jun. 18th, 2023; accepted: Jul. 18th, 2023; published: Jul. 25th, 2023

Abstract

Objective: To analyze the rationality of off-label drug use for rheumatoid joint inflammation. **Methods:** 8002 outpatient prescriptions for the treatment of rheumatoid arthritis in our hospital from July 2021 to June 2022 were collected for prescription analysis, and the rationality of off-label use was evaluated by literature analysis, data analysis and evidence-based evaluation. **Results:** The off-label drugs included methotrexate tablets, folic acid tablets, cyclophosphamide tablets,

prednisone tablets and imrecoxib tablets. The proportion of off-label prescriptions in the total number of prescriptions was as follows: 64.121%, including Methotrexate tablets 44.614%, folic acid tablets 15.371%, cyclophosphamide tablets (CTX) 0.212%, prednisone tablets 3.799%, and imrecoxib tablets 0.125%. The above drugs are recommended by domestic and foreign guidelines, and there is a good level of evidence-based medicine evidence. Conclusion: There are guidelines for the use of rheumatoid arthritis or reasonable medical practice evidence to prove that the patient has indications for the use of drugs, the prescription is reasonable, and there are certain guiding opinions for clinical use.

Keywords

Rheumatoid Arthritis, Off-Label Drug Use, Prescription Analysis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

临床医学在不断探索与前进, 必然导致药物在使用上有新的发现, 而目前药品说明书更新速度较慢, 各种情况的制约也使得不可能与临床研究同步, 但这也说明了药品的超说明书用法是有依据的, 本研究目的是为了调查治疗类风湿关节炎超药品说明书使用情况, 收集现有的门诊数据, 对治疗类风湿关节炎超药品说明书用药处方进行处方分析, 进一步促进类风湿关节炎科学合理用药。

2. 资料与方法

2.1. 资料来源

随机调取 2021 年 7 月~2022 年 6 月期间所有诊断为“类风湿关节炎”的门诊处方, 一共 8002 张进行处方分析。

2.2. 统计方法

使用微软 Excel 2019 收集医院门诊管理系统中病患的名称、性别、年龄、诊断、用药医嘱(包括用药剂量和用药频率), 遵循中国国家批准的药品说明书, 对所抽取的类风湿关节炎超说明书的使用情况进行处方分析。通过查阅 MICROMEDEX 数据库、国内外文献、国内外指南、国外药品说明书等, 进而分析其是否合理和存在的问题(见表 1)。

类风湿关节炎超说明书用药的循证证据

Table 1. Evidence-based evidence for off-label drugs

表 1. 药品超说明书的循证依据表

药物名称	超说明书用法	依据	MICROMEDEX 证据级别		
			证据有效性	推荐级别	证据强度
甲氨蝶呤片	类风湿关节炎治疗	1) 类风湿关节炎超药品说明书用药中国专家共识(2022 版) [1]	Class I	ClassIIa	Category B

Continued

叶酸片	类风湿关节炎治疗	1) 类风湿关节炎超药品说明书用药中国专家共识(2022版) [1]	Class IIa	Class IIb	Category A
复方环磷酰胺片	类风湿关节炎治疗	1) 类风湿关节炎超药品说明书用药中国专家共识(2022版) [1]; 2) 风湿免疫疾病超药品说明书用药专家共识(之一)——类风湿关节炎[2]	成人: Class IIb	成人: Class IIb	成人: Category B
泼尼松片	类风湿关节炎治疗	1) 类风湿关节炎超药品说明书用药中国专家共识(2022版) [1]; 2) 风湿免疫疾病超药品说明书用药专家共识(之一)——类风湿关节炎[2]	成人: Class I 幼年: Class I	成人: Class IIa 幼年: Class IIa	成人: Category B 幼年: Category B
艾瑞昔布片	类风湿关节炎治疗	1) 类风湿关节炎超药品说明书用药中国专家共识(2022版) [1]	无	无	无

3. 结果

3.1. 用药患者基本情况

2021年7月至2022年6月,门诊接诊类风湿关节炎患者5342人,其中8~96岁(见表2),女性4402人,男性940人,女性占82.4%。男性患者占17.6%(见表3)。

Table 2. Statistical table of age of outpatients with rheumatoid arthritis
表 2. 门诊类风湿关节炎患者年龄统计表

年龄(岁)	用药人数(人)	构成比(%)
<16	6	0.11
16~60	2983	55.84
>60	2353	53.45
合计	5342	100

Table 3. Gender statistics of outpatients with rheumatoid arthritis
表 3. 门诊类风湿关节炎患者性别统计表

性别	用药人数(人)	构成比(%)
女	4402	82.4
男	940	17.6
合计	5342	100

3.2. 超说明书用药发生率

从2021年7月到2022年6月,医院诊断类风湿关节炎的门诊处方共计8002张,其中超说明书用药5131张,占64.121%(见表4)。

Table 4. Statistics of off-label proportion**表 4.** 超说明书占比统计表

序号	药物种类	该药超说明书用药处方数(A)	占超说明书用药处方比(A/5131, %)
1	甲氨蝶呤片	3570 张	69.577
2	叶酸片	1230 张	23.972
3	复方环磷酰胺片	17 张	0.331
4	泼尼松片	304 张	5.925
5	艾瑞昔布片	10 张	0.195
合计		5131 张	100

4. 讨论与分析

4.1. 数据分析

4.1.1. 用药患者年龄分析

按患者年龄分组,由表 2 所知中青年组人数最多、老年组与中青年组差距不大、幼年组较小。说明患有类风湿关节炎随年龄增长在不断增加,符合本研究用药患者情况。

4.1.2. 用药患者性别分析

本次研究的 5342 名患者中女性患者有 4402 名,占比 82.4%,男性患者有 940 名,占 17.6%,男女构成为 1:4.7。过去的研究显示[3],女性 RA 患者的比例相对较大,男女比例为 1:4 或 1:5,这表明文中男女患者的比例是正常的。

4.1.3. 超说明书处方比例分析说明

本次研究的 5131 张超说明书用药处方中,其用药百分比由高到低依次为甲氨蝶呤片(56.577%),叶酸片(23.972%),泼尼松片(5.925%),复方环磷酰胺片(0.331%),艾瑞昔布片(0.195%)。其中甲氨蝶呤片的用量最大,据文献[1]报道 MTX 被用于治疗类风湿关节炎(RA)的一线药物和“锚定”用药,是治疗 RA 的首选抗风湿药。叶酸片位列第二,其主要作用为辅助 MTX 治疗 RA,故占比较大。后面超说明书用药处方占比较少的三种药物主要是在治疗 RA 时会产生不良反应,都是在特殊人群方面用药,所以占比较少。

4.2. 超说明书用药的使用情况

根据该院对 2021.7~2022.6 类风湿关节炎超说明书用药的统计结果,得出门诊类风湿关节炎超说明书用药比例为 64.121%,所涉药物均为超适应症用药,说明该院在超说明书用药中较为普遍,其中以甲氨蝶呤片、叶酸片、泼尼松片三种药物居多。

4.3. 处方合理性分析

4.3.1. 甲氨蝶呤片用于类风湿关节炎

治疗类风湿关节炎,口服使用甲氨蝶呤片是最常见。其中门诊类风湿关节炎处方中口服甲氨蝶呤片的有 3570 张,占其总处方数的 69.577%。

MTX 可以通过抑制二氢叶酸还原酶、限制四氢叶酸合成、产生抑制滑膜细胞增殖和诱导凋亡等作用[4],达到治疗风湿性关节炎的目的。

也有研究认为, MTX 通过调节辅助性 T 细胞亚群 TH1 和 TH2 的平衡发挥作用, 并通过抑制骨膜中核因子- κ B 受体活化因子配体的表达[5], 使患者体内的 IL-1, IL-6, TNF- γ 值[6]明显降低。通过抑制可诱发软骨分解的最主要蛋白酶[7], 也可降低 MMP-3 的水平, 通过保护骨骼组织来治疗 RA。

总结上述的文献证据, 本院 MTX 用于治疗类风湿关节炎用药理由合理, 且用药推荐等级较高, 本院的 MTX 超适应症用药基本是合理的。

4.3.2. 叶酸片用于类风湿关节炎

口服叶酸片治疗类风湿关节炎的发生率居该院门诊类风湿关节炎超说明书用药第 2 位, 占其方数的 23.972%。

Micromedex 数据库所收录的资料显示, MTX 中预防叶酸缺乏不良反应的证据的有效性等级为 IIA 级、叶酸在超适应症中的推荐度为 IIB 级、叶酸在推荐用药方面已有相关共识, 因此目前针对叶酸在医院应用的超适应症药物基本上是合理的。

4.3.3. 环磷酰胺片用于类风湿关节炎

用于治疗类风湿关节炎的口服环磷酰胺片是该院门诊类风湿关节炎超说明书用药发生率排名第 4 位, 该院门诊类风湿关节炎处方中口服环磷酰胺片 17 张, 占其总方数的 0.331%。其中, 类风湿关节炎用药较少的是 CTX, 仅用于多种药物治疗都难以缓解的重症 RA 患者, 所以 CTX 在治疗 RA 中的比例要远小于 MTX。

环磷酰胺能降低 B、T 细胞的浓度, 可达到杀伤细胞的目的, 并能通过烷化作用降低炎性细胞的繁殖, 达到改善风湿性关节炎症状的目的, 使血液中的炎性因子 IL-6 和 C-反应蛋白的水平降低。[8] [9]

本院 CTX 超适应症的用药理由较为充足, 并且用药推荐等级有 IIB 级, 疾病证据强度在 B 类, 在合理用药安全范围内, 所以本院 CTX 超适应症的用药基本是合理的。

4.3.4. 泼尼松用于类风湿关节炎

泼尼松治疗类风湿关节炎的处方数量为 304 张, 占处方总数的 5.929%, 是治疗 RA 超说明书药物的发病率居第三位。

泼尼松片的抗炎、抗过敏、免疫抑制效果好。泼尼松治疗 RA 主要是起到抑制炎症反应的作用, 通过阻断细胞间的传导途径, 抑制前列腺素的合成。[10]

有研究证明, 对于关节肿胀、疼痛、急性关节炎等 RA 患者来说, GC 能迅速减轻症状。综上所述, 该院临床上有相关研究支持类风湿关节炎口服泼尼松片是合理的。

4.3.5. 艾瑞昔布片用于类风湿关节炎

该院门诊类风湿关节炎处方为艾瑞昔布片 10 张, 占总数的 0.195%。

艾瑞昔布片属于以抑制 COX-2 为主的非甾体抗炎药, 从而抑制炎性前列腺素的生成, 起到抑制炎性反应的作用[11], 使疼痛得以缓解。有文献[12]表明艾瑞昔布联合甲氨蝶呤治疗 RA 中, 艾瑞昔布就是起到了止痛消炎作用, 可提高患者的依从性。在本院 RA 超说明书用药中占比是最小的, 没有滥用品, 属于合理性用药。

通过查找 Micromedex 数据库发现艾瑞昔布在美国没有推荐级别, 但是在国内被用于治疗类风湿关节炎, 起止痛作用, 所以本院艾瑞昔布超适应症的用药理由比较充分, 用药基本是合理的。

5. 结论

本院 2021 年 7 月~2022 年 6 月门诊类 RA 处方调查结果显示, 甲氨蝶呤片、叶酸片、复方环磷酰胺片、泼尼松片和艾瑞昔布片的超说明书用法普遍存在, 都是以超适应症为主。本院甲氨蝶呤片、叶酸片、

复方环磷酰胺片、泼尼松片和艾瑞昔布片用于治疗类风湿关节炎均被收录，由此可见本院治疗类风湿关节炎超说明书用药基本还是有科学依据作为支撑的。

参考文献

- [1] 《类风湿关节炎超药品说明书用药中国专家共识》制定专家组. 类风湿关节炎超药品说明书用药中国专家共识(2022版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(15): 1076-1085.
- [2] 风湿免疫疾病超药品说明书用药专家共识(之一)——类风湿关节炎[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(3): 439-443.
- [3] 徐丽玲, 朱华群, 钟华, 等. 不同性别类风湿关节炎患者的伴随疾病和用药现状研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21(25): 3101-3106.
- [4] 黄晶, 舒晓明, 王贵, 等. 甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的作用机制[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2016, 10(21): 3276-3280.
- [5] Revu, S., Neregård, P., af Klint, E., *et al.* (2013) Synovial Membrane Immunohistology in Early-Untreated Rheumatoid Arthritis Reveals High Expression of Catabolic Bone Markers that Is Modulated by Methotrexate. *Arthritis Research & Therapy*, **15**, Article No. R205. <https://doi.org/10.1186/ar4398>
- [6] 杨丽颖. 甲氨蝶呤对类风湿关节炎患者的治疗作用及免疫学机制[J]. 吉林医学, 2015, 36(5): 868.
- [7] Shiozawa, K., Yamane, T., Murata, M., *et al.* (2016) MMP-3 as a Predictor for Structural Remission in RA Patients Treated with MTX Monotherapy. *Arthritis Research & Therapy*, **18**, 55. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-0948-7>
- [8] 周铁. 环磷酰胺冲击治疗类风湿关节炎的疗效及对患者 CRP、IL-6 表达的影响[J]. 包头医学院学报, 2017, 33(5): 23-25.
- [9] 柳毓文, 胡娜. 环磷酰胺冲击疗法治疗类风湿关节炎患者的临床效果[J]. 医疗装备, 2018, 31(3): 109-110.
- [10] 曾金连. 泼尼松片和益赛普分别联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎患者的效果对比[J]. 海峡药学, 2020, 32(4): 157-158.
- [11] 陈建洪, 吴桂红, 邓莎. 艾瑞昔布片治疗退行性膝关节炎的临床疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(16): 38-39.
- [12] 杜嵩, 孙平. 艾瑞昔布联合甲氨蝶呤、硫酸羟氯喹治疗类风湿关节炎的疗效分析[J]. 大医生, 2022, 7(21): 39-41.