

司美格鲁肽临床使用的情况分析

Analysis of the clinical prescription of semaglutide

张 斌, 侯珂露, 陈 月,
张海英

(北京大学 人民医院 药学部, 北京 100044)

ZHANG Bin, HOU Ke-lu,
CHEN Yue, ZHANG Hai-ying

(Department of Pharmacy, Peking
University People's Hospital, Beijing
100044, China)

摘要:目的 研究我国真实世界中司美格鲁肽处方的使用情况,并分析其给药现状。**方法** 抽取全国9个城市2023年第一季度使用司美格鲁肽的处方数据,分析司美格鲁肽的患者及使用情况,并用多元Logistics回归方法分析司美格鲁肽超说明书用药的风险因素。**结果** 经过数据初筛,最终纳入10 884例患者进行数据分析,约70%患者集中在34~64岁年龄段,主要处方科室是内分泌科。76.78%的患者有糖尿病诊断。765例存在各种糖尿病慢性并发症,以糖尿病神经病变(470例,4.32%)和糖尿病肾病(248例,2.28%)最多;2 429例患者合并诊断心血管疾病和危险因素,以高血压(1 379例,12.67%)和高脂血症(1 342例,11.31%)最常见。56.74%(6 176例)的患者为司美格鲁肽单药治疗,36.79%(3 075例/8 357例)糖尿病患者合并使用口服降糖药或胰岛素,以双胍类和钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制药最多。约1/4的非糖尿病患者超说明书使用司美格鲁肽,风险因素分析显示,较高的年龄、所在地区一线城市、处方科室是内分泌科、较多的合并心血管疾病及危险因素的数量与司美格鲁肽超说明书用药的风险增加相关。**结论** 糖尿病患者的含司美格鲁肽的治疗方案较为规范,基本符合临床指南推荐;超说明书用药的非糖尿病患者,在临床证据和指南共识的支持下,有一定的使用依据。

关键词:司美格鲁肽;真实世界;超说明书用药

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.06.025

中图分类号:R977.15 **文献标志码:**B

文章编号:1001-6821(2025)06-0881-05

Abstract: Objective To investigate prescription of semaglutide and analyzed status of semaglutide administration in China's real-world.

Methods The prescription including semaglutide were extracted from 9 cities across China in first quarter of 2023. We analyzed the current administration of semaglutide and risk factors of off-label use of semaglutide by multivariate logistic regression. **Results** A total of 10 884 patients were included after data screening, about 70% patients were 34-64 years old. Endocrinology was the most common prescription department. Diabetes was diagnosed in 76.78% patients and 765 patients combined chronic complications of diabetes, of which diabetic neuropathy (470 cases, 4.32%) and diabetic nephropathy (248 cases, 2.28%) were the most common complications. Cardiovascular diseases and risk factors were diagnosed in 2 429 patients. Hypertension (1 379 cases, 12.67%) and hyperlipemia (1 342 cases, 11.31%) were the most common cardiovascular disease and risk factors. While 56.74% (6 176 cases) patients were treated by semaglutide single-agent in general, 36.79% (3 075 cases/8 357 cases) patients with diabetes combined oral hypoglycemic drugs or insulin, and biguanides and sodium-

基金项目:北京大学人民医院研究与发展基金
资助项目(RDE2021-02)

作者简介:张斌(1975-),女,主管药师,主要
从事医院药学方向的相关研究

通信作者:张海英,主任药师

Tel: (010)88326406

E-mail: zhhy-pharm2002@163.com

dependent glucose transporters 2 inhibitors were used mostly. About 1/4 patients without diabetes off-label administrated semaglutide. According to the logistic regression, risk factors of off-label use were elder age, came from first-tier cities, prescription from endocrinology and a greater number of combined cardiovascular diseases and risk factors. **Conclusion** Semaglutide-based therapy regimens in patients with diabetes are fairly standardized according to clinical guidelines, while off-label use in patients without diabetes are supported by clinical evidence and guidelines to some extent.

Key words: semaglutide; real-world; off-label administration

随着我国经济发展和城市化进程明显加快,以及老龄化、超重和肥胖患病率增加等多种因素,我国成人的糖尿病患病率从1980年的0.67%,上升到了2015—2017年的11.2%,其中90%以上是2型糖尿病^[1-3]。司美格鲁肽是一种长效的胰高血糖素样肽-1类似物(glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1 RA),于2021年4月在我国获批上市^[4]。我国糖尿病患者具有心血管疾病高发、体质量指数基线小等特征,应通过基于中国人群的真实世界数据进行充分研究^[5]。本文通过分析我国不同地区的9个城市的司美格鲁肽处方,以期了解司美格鲁肽在我国真实世界中的使用情况,为临床合理使用司美格鲁肽提供数据支持。

资料与方法

1 研究资料

研究数据来源于《医院处方分析合作项目》数据库,处方数据为抽样数据,收集我国不同地区9个城市的处方数据,包括北京、天津、郑州、杭州、沈阳、哈尔滨、上海、成都和广州。数据库中处方的筛选条件包括:①处方日期为2023-01-01—2023-03-30;②处方药品中含“司美格鲁肽注射液”的全部处方。

2 研究方法和内容

用回顾性研究方法,分析处方司美格鲁肽患者的年龄、性别、城市、就诊科室的分布及合并诊断和合并用药情况,并分析司美格鲁肽超说明书用药的风险因素。合并诊断包括糖尿病慢性并发症、心血管疾病及危险因素、超重及肥胖相关诊断等^[1]。合并用药按胰岛素、口服降糖药和其他药品进行分析。数据提取内容包括:①患者基本信息,包括唯一脱敏编码、城市、性别、年龄、就诊科室;②处方信息,包括患者所有处方的药品通用名、规格、剂量、频次、价格;③诊断信息为患者处方中的所有诊断;④费用信息为医疗支付方式。

3 统计学处理

用Microsoft Access和Microsoft Excel软件进行数

据录入,用SPSS 23.0软件进行统计分析。风险因素分析用多元Logistic回归分析。

结果

1 一般资料

本研究共抽取11 627例患者处方过司美格鲁肽注射液,包含27 531条药品处方信息。经过数据初筛,排除缺失患者基本信息的处方,最终纳入10 884例患者进行数据分析,男性5 236例,女性5 648例,平均年龄(52.15 ± 15.16)岁。帕累托图分析显示,54~64岁年龄段的患者最多,约70%的患者年龄集中在34~64岁(见图1)。来自全国9个城市,一线城市共计5 969例,非一线城市4 915例。司美格鲁肽的处方科室以内分泌科为主(7 145例,65.65%),全科医学科(725例,6.66%)、心内科(590例,5.42%)等科室的处方较多。68.12%的患者通过各种形式的医疗保险支付(其中,医保6 457例、公费957例、商业保险6例),21.67%患者为自费,另有10.21%的患者支付方式缺失。

2 糖尿病及合并诊断

76.78%的患者诊断糖尿病,另有少部分患者为糖尿病前期和其他血糖异常的诊断。765例患者存在慢性并发症,分别有693例(6.37%)、65例(0.60%)和7例(0.06%)患者有1~3个糖尿病慢性并发症。2 429例(22.32%)患者合并诊断心血管疾病和危险

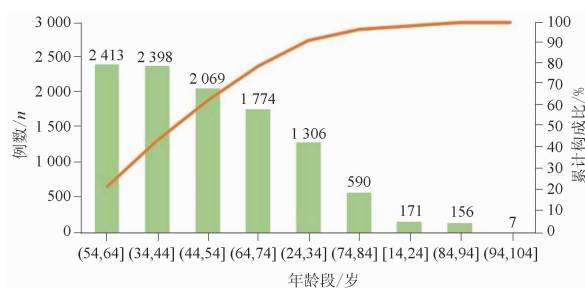


图1 司美格鲁肽处方患者的年龄帕累托图

Figure 1 Age pareto chart of patients prescribe semaglutide

因素,以高血压和高脂血症最常见,分别有 1 488 例(13.67%)、695 例(6.39%)、231 例(2.12%)和15 例(0.14%)患者有 1~4 个合并诊断。其中,2 068 例糖尿病患者存在心血管疾病和危险因素的合并诊断,占糖尿病患者的 24.75%。司美格鲁肽处方患者诊断见表 1。

3 合并用药

司美格鲁肽处方患者的合并用药数量以通用名计算,司美格鲁肽单药治疗的患者最多占 56.74%(6 176 例,其中 4 490 例患者有糖尿病诊断),其次为合用 1 种药品 14.69%(1 599 例,其中 1 291 例有糖尿病诊断);均合并用药数量为(1.38±2.54)种(0~52 种)。在糖尿病用药方面,3 075 例患者合并使用口服降糖药或胰岛素,占糖尿病患者的 36.79%。在 2 809 例合并使用口服降糖药的患者中,双胍类(1 735 例)和钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制药

(sodium-dependent glucose transporters 2 inhibitor, SGLT-2i;1 622 例)最多。在 755 例合并使用胰岛素的 患者中,以长效胰岛素(389 例)和预混胰岛素(257 例)为主。其他合并用药以心血管系统疾病用药为主,包括他汀类降脂药、抗血小板药、降压药等(见表 2)。

4 司美格鲁肽超说明书使用风险因素分析

根据诊断信息,患者无糖尿病诊断即为超说明书用药,在相关危险因素中,年龄、性别、地区、处方科室,以及诊断有无血糖异常、超重或肥胖,合并心血管疾病和危险因素的数量以及合并用药数量的比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P<0.01$)。其中,较高的年龄、所在地区一线城市、处方科室是内分泌科、较多的合并心血管疾病及危险因素的数量与司美格鲁肽超说明书用药的风险增加相关。结果见表 3。

表 1 司美格鲁肽处方患者诊断
Table 1 Diagnosis of patients prescribe semaglutide

诊断	总例数(%)	诊断	总例数(%)	合并糖尿病诊断例数
糖尿病	8 357(76.78)	心血管疾病和危险因素	2 429(22.32)	2 068
糖尿病前期*	145(1.33)	高血压	1 379(12.67)	1 226
血糖异常#	39(0.36)	高脂血症	1 342(11.31)	1 230
糖尿病慢性并发症	765(7.03)	冠心病	699(6.42)	599
糖尿病神经病变	470(4.32)	脑血管病	135(1.24)	116
糖尿病肾病	248(2.28)	心力衰竭	56(0.51)	42
糖尿病视网膜病变	72(0.67)	心肌梗死	20(0.18)	7
糖尿病下肢动脉病变	46(0.42)	超重或肥胖	2 193(20.15)	1 135
糖尿病足病	8(0.07)	代谢综合征	59(0.54)	0

*:包含诊断为糖尿病前期、空腹血糖受损和糖耐量减低;#:包含诊断为血常规异常、血糖升高、高血糖等。

表 2 合并用药使用数量排名前 10 名的品种
Table 2 Drug combination use in the top 10 varieties

排名	药品名称	分类	例数	药品名称	分类	例数
	糖尿病用药			其他合并用药		
1	二甲双胍	双胍类	1 502	阿托伐他汀钙	他汀类降脂药	723
2	达格列净	SGLT-2i	991	阿司匹林	抗血小板药	448
3	阿卡波糖	α 糖苷酶抑制药	390	甲钴胺	神经系统用药	390
4	恩格列净	SGLT-2i	340	美托洛尔	β 受体阻滞药	270
5	吡格列酮/二甲双胍	复方制剂	337	瑞舒伐他汀	他汀类降脂药	241
6	甘精胰岛素	长效胰岛素	239	胰激肽原酶	血管扩张药	221
7	卡格列净	SGLT-2i	232	非诺贝特	贝特类降脂药	210
8	德谷门冬双胰岛素	预混胰岛素	201	比索洛尔	β 受体阻滞药	203
9	伏格列波糖	α 糖苷酶抑制药	176	氯吡格雷	抗血小板药	190
10	德谷胰岛素	长效胰岛素	160	氨氯地平	钙通道阻滞药	176

SGLT-2i:钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制药

表3 司美格鲁肽超说明书使用的 Logistic 回归分析

Table 3 Logistic regression analysis of off-label use of semaglutide

项目	B	标准误差	P	OR	95% CI
年龄	0.047	0.002	<0.001	1.048	1.044-1.053
性别	-0.458	0.054	<0.001	0.633	0.570-0.703
地区*	0.473	0.055	<0.001	1.604	1.440-1.786
处方科室 [#]	1.263	0.058	<0.001	3.535	3.155-3.961
支付类型 [△]	-0.006	0.057	>0.05	0.994	0.889-1.111
血糖异常 [▲]	-3.733	0.322	<0.001	0.024	0.013-0.045
超重或肥胖	-1.698	0.062	<0.001	0.183	0.162-0.207
合并心血管疾病和危险因素的数量	0.677	0.055	<0.001	1.968	1.766-2.192
合并用药数量	-0.124	0.011	<0.001	0.883	0.864-0.903

*:地区分为一线城市(北京、上海、广州)和非一线城市(杭州、哈尔滨、郑州、沈阳、成都、天津);[#]:处方科室分为内分泌科和非内分泌科;[△]:支付类型分为有报销(包括医保、外地医保、公费、商业保险)和无报销(包括自费、其他和信息缺失);[▲]:血糖异常指诊断中含有血糖异常、血糖升高、高血糖、糖耐量异常、糖耐量受损、空腹血糖受损等;OR:比值比;CI:置信区间。

讨论

司美格鲁肽通过抑制炎症和氧化应激等作用,减轻水钠潴留、保护血管内皮细胞和血管平滑肌,对糖尿病患者的 高血压、动脉粥样硬化、心肌梗死和心力衰竭产生治疗和保护作用,可以显著降低心血管死亡率、心肌梗死及脑卒中的风险^[6-8]。对于伴有 ASCVD 或心血管疾病高危人群推荐优先使用 GLP-1 RA 以显著降低心血管事件的风险, GLP-1 RA 和 SGLT-2i 用于合并 ASCVD 和慢性肾病的患者^[1,9-10]。本研究中, 85% 合并心血管疾病和危险因素的是糖尿病患者,占糖尿病患者的 24.75%,63.21% 的糖尿病患者单药治疗,联合用药以二甲双胍和 SGLT-2i 最多,其他以他汀类、抗血小板药、β 受体阻滞药为主,反映出我国糖尿病患者使用司美格鲁肽较为遵循指南推荐,也与合并心血管疾病、糖尿病肾病的比例较高的情况相适应^[11]。刘卢路等^[12]研究显示,46.7% 的患者用利拉鲁肽联合其他降糖药,比本研究的联用比例更高,可能与司美格鲁肽的单药降糖效果更优有关^[13-14]。此外,司美格鲁肽是目前国内上市的唯一具有心血管适应证的 GLP-1 RA 抑制药,注射次数更少也是重要的优势之一。

司美格鲁肽对于超重或肥胖患者,无论是否合并 2 型糖尿病都可以显著减重^[15-17],还能够显著降低心血管疾病死亡率、心肌梗死和卒中风险^[18-20],并在美国获批肥胖患者减重适应证。本研究中 20.15% 处方司美格鲁肽的患者诊断肥胖,约一半是非糖尿病患者,另有 59 例患者诊断为代谢综合征,且都是非糖尿病患者。Logistic 回归分析显示,超重或肥胖不是超说明书用药的风险因素,可能与肥胖患者中糖尿病和非

糖尿病的占比基本相等有关,但超重或肥胖应是超说明书用药的重要因素之一。

本研究是中国第 1 个司美格鲁肽真实世界研究,反映出糖尿病患者的司美格鲁肽用药较为规范,基本符合临床指南推荐;存在非糖尿病患者超说明书用药的情况,但在循证支持下,有一定的使用依据。本文存在一定局限性:①研究数据周期仅有 1 个季度,缺乏患者持续性用药的数据;②数据缺乏经济欠发达地区的数据;③部分城市的处方数据缺失剂量单位,因此无法对司美格鲁肽的剂量进行分析。

参考文献:

[1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-409.

[2] LI Y, TENG D, SHI X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: National cross sectional study [J/OL]. BMJ, 2020,369:m997. 2020-04-28 [2024-06-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32345662/>.

[3] TANG X, YAN X, ZHOU H, et al. Prevalence and identification of type 1 diabetes in Chinese adults with newly diagnosed diabetes [J/OL]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2019, 12: 1527-1541. 2019-08-28 [2024-06-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31695456/>.

[4] 刘永菊,李瑞,郝娜娜,等. 司美格鲁肽与沙格列汀分别联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病伴腹型肥胖患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2024,40(10):1400-1404.

[5] 谢婧,徐斌,赵铎,等. 司美格鲁肽在首次或既往使用胰高血糖素样肽-1 受体激动剂的 2 型糖尿病患者中有效性的系统评价[J]. 临床药物治疗杂志,2023,21(8):33-40.

[6] 王歆烨,崔萌萌,赵刚,等. 司美格鲁肽治疗 2 型糖尿病心血管并发症的研究进展[J]. 心血管病学进展,2023,44(8):733-737.

[7] HUSAIN M, BIRKENFELD A L, DONSMARK M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes

- [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(9):841—851.
- [8] 王丹钰, 史晓阳, 邓心如, 等. 2 型糖尿病患者葡萄糖目标范围内时间与糖尿病并发症、合并症相关性的研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2023, 31(7):486—490.
- [9] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of care in diabetes—2024 [J]. *Diabetes Care*, 2024, 47(S1):S179—S218.
- [10] 黄恺, 曾天舒, 刘刚, 等. 中国成人 2 型糖尿病及糖尿病前期患者动脉粥样硬化心血管疾病预防与管理专家共识 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2023, 31(9):641—656.
- [11] LYU Y, LUO Y, LI C, *et al.* Regional differences in the prevalence of coronary heart disease and stroke in patients with type 2 diabetes in China [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(9):3319—3330.
- [12] 刘卢路, 张嘉会, 张诺垚, 等. 2 型糖尿病患者 GLP-1 类药物真实世界用药模式研究 [J]. *中国药事*, 2022, 36(8):879—886.
- [13] ANDREADIS P, KARAGIANNIS T, MALANDRIS K, *et al.* Semaglutide for type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(9):2255—2263.
- [14] ALHINDI Y, AVERY A. The efficacy and safety of oral semaglutide for glycaemic management in adults with type 2 diabetes compared to subcutaneous semaglutide, placebo, and other GLP-1 RA comparators: A systematic review and network meta-analysis [J/OL]. *Contemp Clin Trials Commun*, 2022, 28:100944. 2022-06-24 [2024-06-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35812819/>
- [15] DAVIES M, FÆRCH L, JEPPESEN O K, *et al.* Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): A randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2021, 397(10278):971—984.
- [16] WADDEN T A, BAILEY T S, BILLINGS L K, *et al.* Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: The step 3 randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2021, 325(14):1403—1413.
- [17] GHUSN W, DE LA ROSA A, SACOTO D, *et al.* Weight loss outcomes associated with semaglutide treatment for patients with overweight or obesity [J/OL]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(9):e2231982. 2022-09-01 [2024-06-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36121652/>.
- [18] LINCOFF A M, BROWN-FRANSEN K, COLHOUN H M, *et al.* Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(24):2221—2232.
- [19] 中国营养学会肥胖防控分会专家组. 中国居民健康体重管理之减重行动 20 条: 基于科学循证的专家建议共识 [J]. *中国预防医学杂志*, 2023, 24(11):1137—1144.
- [20] SINGH G, KRAUTHAMER M, BJALME-EVANS M. Wegovy (semaglutide): A new weight loss drug for chronic weight management [J]. *J Invest Med*, 2022, 70(1):5—13.
- (收稿日期 2024-10-11)

· 科学文摘 ·

Muvalaplin 降低脂蛋白(a)水平的临床研究

引自: NICHOLLS S J, *et al.* Oral muvalaplin for lowering of lipoprotein (a): A randomized clinical trial [J/OL]. *JAMA*, 2024; e2424017. 2024-11-18 [2025-01-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39556768/>.

澳大利亚蒙纳士大学维多利亚心脏研究所的 NICHOLLS 团队探索了 muvalaplin 对脂蛋白(a) [lipoprotein (a), Lp(a)] 水平的影响, 并评估其安全性和耐受性。该研究于 2022-12-10—2023-11-22, 在亚洲、欧洲、澳大利亚、巴西和美国的 43 个地点招募 Lp(a) 浓度 $\geq 175 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的参与者, 这些参与者患有动脉粥样硬化性心血管疾病、糖尿病或家族性高胆固醇血症。参与者随机接受口服 Muvalaplin 10、60、240 $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 或安慰剂, 持续 12 周。主要结局: 第 12 周时, 用完整 Lp(a) 检测法和传统的载脂蛋白(a)检测法评价与安慰剂校正后的 Lp(a) 摩尔浓度百分比变化。次要结局: 包括载脂蛋白 B 和高敏 C 反应蛋白的百分比变化。

该研究共纳入 233 例患者, 其中, Muvalaplin 10、60、240 $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 组和安慰剂组分别为 34、64、68 和 67 例。参与者的中位年龄为 66 岁, 其中, 33% 为女性, 27% 为亚洲人, 4% 为黑人, 66% 为白人。用完整 Lp(a) 检测法结果显示: Muvalaplin 10、60、240 $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 组分别使 Lp(a) 水平降低了 47.6% [95% 置信区间 (confidence interval, CI): 35.1% ~ 57.7%]、81.7% (95% CI: 78.1% ~ 84.6%) 和 85.8% (95% CI: 83.1% ~ 88.0%)。用载脂蛋白(a)检测法结果显示: Muvalaplin 10、60、240 $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 组分别使 Lp(a) 水平降低了 40.4% (95% CI: 28.3% ~ 50.5%)、70.0% (95% CI: 65.0% ~ 74.2%) 和 68.9% (95% CI: 63.8% ~ 73.3%)。在 Muvalaplin 10、60、240 $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 组中, 观察到载脂蛋白 B 呈剂量依赖性减少, 分别为 8.9% (95% CI: -2.2% ~ 18.8%)、13.1% (95% CI: 4.4% ~ 20.9%) 和 16.1% (95% CI: 7.8% ~ 23.7%)。未观察到高敏 C 反应蛋白的变化。所有剂量组未观察到安全性或耐受性问题。

该研究提示: Muvalaplin 能够有效降低 Lp(a) 水平, 并且具有良好的耐受性。