

中图分类号:R977.1;R587.1 文献标志码:A 文章编号:1006-4931(2025)16-0113-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.16.023



2型糖尿病患者利拉鲁肽1年内停药及其相关因素分析*

厉泉汝^{1,2},李思妍¹,刘琛¹,向心力²,李涵雯¹,曾艳^{1△}

(1. 首都医科大学宣武医院,北京 100053; 2. 首都医科大学附属北京世纪坛医院,北京 100038)

摘要:目的 调查首次使用利拉鲁肽的2型糖尿病(T2DM)患者使用利拉鲁肽1年内的停药情况及进行相关因素分析。方法 选取首都医科大学宣武医院2020年1月1日至2022年12月31日收治的T2DM且首次接受利拉鲁肽治疗的患者,通过电子病历系统及电话随访获取相关信息,采用单因素及多因素分析患者的停药情况、原因及相关影响因素。结果 纳入患者157例,61.78%的患者在1年内停用利拉鲁肽;中位停药时间为105.00 d;因药物、系统、个人行为因素而停药的患者占比分别为78.65%,13.48%,10.11%。患者的收治年份、用药总数及降糖药种数与停药均显著相关($P < 0.05$)。结论 患者使用利拉鲁肽1年内的停药率较高;主要停药原因为药物因素。

关键词:2型糖尿病;利拉鲁肽;停药原因;相关因素

Discontinuation of Liraglutide Within One Year and Its Associated Factors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

LI Quanru^{1,2}, LI Siyan¹, LIU Chen¹, XIANG Xinli², LI Hanwen¹, ZENG Yan¹

(1. Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing, China 100053; 2. Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China 100038)

Abstract: Objective To investigate the discontinuation of liraglutide within one year and its associated factors among patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) who initiated liraglutide treatment for the first time. **Methods** T2DM patients who were first prescribed liraglutide at Xuanwu Hospital, Capital Medical University from January 1, 2020 to December 31, 2022 were included. Relevant information was collected from the electronic medical record system and telephone follow-up. Univariate and multivariate analyses were used to evaluate the discontinuation status, reasons for discontinuation, and influencing factors. **Results** A total of 157 patients were included, of whom 61.78% discontinued liraglutide within one year. The median time to discontinuation was 105.00 days. Discontinuation was attributed to drug-related factors in 78.65% of cases, system-related factors in 13.48%, and patient behavior-related factors in 10.11%. The year of treatment initiation, total number of medications, and number of antidiabetic drugs were significantly associated with discontinuation ($P < 0.05$). **Conclusion** The discontinuation rate of liraglutide within one year is relatively high in T2DM patients, with drug-related factors being the primary cause.

Key words: type 2 diabetes mellitus; liraglutide; reasons for discontinuation; associated factors

国际糖尿病联盟调查结果显示,2021年中国糖尿病成人(20~79岁)患者数超1.4亿,排名全球第一^[1]。2型糖尿病(T2DM)是糖尿病患者的主要人群,通常多病共存^[2-4],包括高血压、肥胖、动脉粥样硬化性心血管病(ASCVD)、慢性肾脏病(CKD)、脑卒中等。糖尿病患者的合并症是影响药物治疗的重要因素^[5-6]。利拉鲁肽属长效胰高糖素样肽受体激动剂,通过增强胰岛素分泌,抑制胰高糖素分泌,延缓胃排空,抑制食欲等机制降低血糖。其不仅降糖效果显著,还具有减重、降压、改善血脂等作用^[7-8]。有研究表明,利拉鲁肽有明确的心血管保护作用,可改善T2DM并ASCVD、心力衰竭或CKD患者的治疗结局^[9],故国内外指南^[10-11]均推荐以上疾病患者,不论其糖化血红蛋白是否达标,只要无禁忌证均应加用利拉鲁肽等胰高血糖素样肽-1(GLP-1)

受体激动剂或钠葡萄糖转运体抑制剂进行治疗。虽然利拉鲁肽具有上述潜在益处,但作为需要每天使用的注射剂型,且胃肠道反应较明显^[12],给患者的长期用药带来了不确定性。本研究中以2020年至2022年首都医科大学宣武医院(以下简称医院)内分泌科收治的T2DM且首次接受利拉鲁肽治疗的患者为研究对象,调查患者1年内的停药率、停药原因及停药相关因素,分析停药患者的特征,探讨降低利拉鲁肽停药率的策略。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入标准:入院诊断或出院诊断包括T2DM;本次住院期间初次使用利拉鲁肽(通过入院记录和门诊处方系统确认)。本研究经医院医学伦理委员会批准(批

*基金项目:首都医科大学本科生科研创新项目[XSKY2022230]。

第一作者:厉泉汝,女,硕士研究生,研究方向为临床药学,(电子信箱)liqr1999@163.com。

△通信作者:曾艳,女,硕士研究生,主任药师,副教授,研究方向为临床药学,(电子信箱)zengyan@xwhosp.org。

件号:临研审[2023]184号),患者签署知情同意书。

排除标准:电子病历系统信息不完整。

剔除标准:失访;拒绝或无法接受调研。

病例选择与分组:选取医院内分泌科2020年1月1日至2022年12月31日收治的T2DM且首次接受利拉鲁肽治疗的患者,按是否停用利拉鲁肽分为停药组和未停药组。

1.2 方法

资料收集:通过医院电子病历系统,收集患者的一般信息,包括年龄、性别、身高、体质量、糖尿病病程、使用药品、合并疾病等。对于住院期间停用利拉鲁肽的患者,从电子病历系统中调取停药时间、停药时的剂量及停药原因。对于带利拉鲁肽出院的患者,通过门诊处方系统查询患者出院后是否规律在门诊取药,对于终止取药超过2个月的患者,电话随访是否停药,如已停药,询问停药时间、停药时的剂量及停药原因。本研究以探索性地观察停药率及其潜在的影响因素为主要目的,样本量计算以保证停药率的估计精度为主要目标,假设停药率为60%(预试验结果),则要保证停药率的95%置信区间(CI)宽度不超过20%(即±10%范围内)需要纳入至少100例受试者。

数据分析:停药组患者在住院期间即停用利拉鲁肽或1年内在院外停药,未停药组患者带利拉鲁肽出院,并在1年内于本院或外院继续规律使用利拉鲁肽。分析以下因素对是否停用利拉鲁肽的影响:收治年份,性别,年龄,体质量指数(BMI),糖尿病病程,糖尿病用药种类数,并发症种类,是否联用胰岛素,是否合并胃肠道疾病、ASCVD或CKD。将患者的停药原因归为药物原因、系统原因、患者行为原因3类^[13],由2名研究者分别进行分类,如意见不一致,由两人商议后取得一致意见。

数据处理:采用SPSS 26.0统计学软件分析。计量资料符合正态分布时以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行t检验;反之以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,行Mann-Whitney U检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,采用二元单因素Logistic回归进行单因素分析,采用二元多因素Logistic回归进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本信息及停药情况

纳入患者174例,其中失访15例,拒绝随访2例,最终纳入患者157例;停药97例(61.78%),未停药60例(38.22%)。

2.2 停药时间及停药时剂量

157例患者的中位停药时间为105.00 d,其中50例(31.85%)在开始用药后14 d内停药。生存曲线见图1。

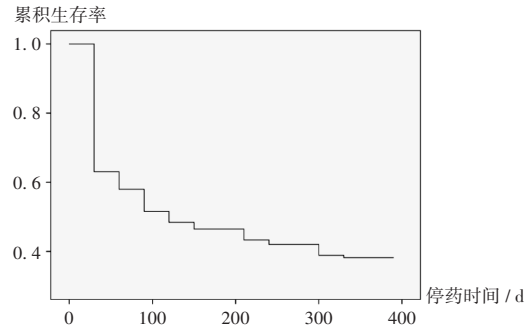


图1 生存曲线

Fig.1 Survival curve

97例停药患者中,45例(46.39%)停药时的剂量为0.6 mg/d,22例(22.68%)为1.2 mg/d,30例(30.93%)为1.8 mg/d。

2.3 停药原因

97例停药患者中,85例(87.63%)因1项因素停药,4例(4.12%)因2项因素停药,8例(8.25%)因记忆等原因不能描述停药原因。停药原因以药物原因为主(80.90%),其中42例(47.19%)因药品不良反应停药。详见表2。

表1 停药原因分析(n=89)

Tab.1 Analysis of discontinuation reasons (n=89)

原因分类	分布[例(%)]	举例说明
药物 (n=72)	药品不良反应 42(47.19)	恶心、呕吐、腹泻;过敏反应
	药物疗效 7(7.86)	控制血糖效果欠佳
	针剂操作 13(13.48)	出院后自己注射药物感到头晕,恶心
	处方变化 10(11.24)	根据患者血糖监测结果及化验检查,调整降糖方案
系统 (n=12)	经济基础 4(4.49)	药物价格昂贵
	获取困难 8(8.99)	当地医院无药物;医院距离较远,取药不便
患者行为 (n=9)	用药依从性差 4(4.49)	忘记用药
	主观认知不足 5(5.62)	认为会有副作用,对身体不好,所以不用

2.4 停药相关因素分析

单因素分析:结果见表2。可见,两组收治年份比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

多因素分析:以是否停药为因变量,将患者收治年份、性别、年龄、BMI、T2DM病程、降糖药种数(≤ 3 种赋值为1,4~5种赋值为2, ≥ 6 种赋值为3),用药总数(≤ 6 种赋值为1,7~12种赋值为2, ≥ 13 种赋值为3),是否联用胰岛素,是否合并胃肠道疾病、ASCVD或CKD作为自变量,纳入Logistic回归分析。结果显示,收治年份、降糖药种数、用药总数对是否停药均有显著影响($P < 0.05$)。详见表3。

3 讨论

3.1 停药情况

本研究结果显示,初次使用利拉鲁肽的T2DM患者使用利拉鲁肽1年内的停药率较高。PALANCA等^[14]的研

表2 单因素分析结果

Tab. 2 Univariate analysis results

基本信息	停药组(n=97)	未停药组(n=60)	$\chi^2/t/Z$ 值	P值
收治年份	2020年 27(27.83)	10(16.67)	4.314	0.040
[例(%)]	2021年 42(43.30)	24(40.00)		
	2022年 28(27.87)	26(43.33)		
性别[例(%)]	男 63(64.95)	34(56.67)	1.077	0.300
	女 34(35.05)	26(43.33)		
年龄($\bar{X} \pm s$, 岁)	55.44 ± 13.09	54.93 ± 12.33	-0.243	0.807
体质指数[M(P_{25}, P_{75}), kg/m ²]	29.32(27.71, 31.68)	29.58(27.74, 33.13)	-0.963	0.433
糖尿病病程[M(P_{25}, P_{75}), 年]	10.00(5.00, 20.00)	10.00(6.00, 18.00)	-0.382	0.636
用药总数	≤6种 13(13.40)	11(18.33)	1.764	0.191
[例(%)]	7~12种 60(61.85)	39(65.00)		
	≥13种 24(24.74)	10(16.67)		
降糖药种数	≤3种 29(29.90)	14(23.33)	1.485	0.232
[例(%)]	4~5种 56(57.73)	35(58.33)		
	≥6种 12(12.37)	11(18.33)		
是否联用胰岛素	是 37(38.14)	21(35.00)	0.157	0.692
[例(%)]	否 60(61.86)	39(65.00)		
是否合并胃肠道	是 9(9.28)	2(3.33)	2.011	0.174
疾病[例(%)]	否 88(90.72)	58(96.67)		
是否合并ASCVD	是 33(34.02)	20(33.33)	0.008	0.929
[例(%)]	否 64(65.98)	40(66.67)		
是否合并CKD	是 15(15.46)	8(13.33)	0.135	0.714
[例(%)]	否 82(84.53)	52(86.67)		

表3 多因素分析结果

Tab. 3 Multivariate analysis results

相关因素	OR(95%CI)	P值
收治年份	0.548(0.341, 0.882)	0.013
用药总数	1.918(1.046, 3.519)	0.035
降糖药种数	0.535(0.298, 0.961)	0.036

研究中也发现,相较于其他降糖药,患者使用GLP-1受体激动剂治疗持久性更差。T2DM作为一种需要终身用药的慢性病,患者血糖控制欠佳与缺乏治疗持久性密切相关^[15],更好的治疗持久性通常与更低的血管结局发生率、住院率和医疗支出相关^[16]。但GLP-1受体激动剂的持久性治疗可有效改善血糖^[17],并使患者心肾获益^[7-9]。

3.2 停药相关因素

考虑到单因素分析中混杂因素的影响,鉴于多因素分析的独立预测性。本研究最终采取了单因素分析与多因素分析平行操作的方案。结果显示,收治年份与停药风险显著相关。利拉鲁肽2011年在中国上市,2017年进入我国医保目录,2020年《中国2型糖尿病防治指南》将利拉鲁肽等GLP-1受体激动剂作为合并ASCVD、心力衰竭、CKD等高危因素T2DM患者的一线治疗药物,随着时间的延长,患者对这种药物越来

越熟悉,优势越来越了解,停药率有下降趋势。研究结果还显示,患者用药总数越多,利拉鲁肽1年内越容易停药;降糖药种数越多,利拉鲁肽1年内停药的概率反而降低。多项研究显示,用药依从性与患者的服药品种数显著相关,服药品种越多,常越容易停药^[18-19]。本研究中,随着降糖药品种数的增加,停药率反而降低原因可能为,T2DM的治疗方案是随疾病进展逐步演进的,病程越长,往往用药种类越多。而在患者降糖药品种较少时,可选择的其他降糖药物品种多。利拉鲁肽需每日注射给药,研究表明,有口服药物可替代时,注射恐惧及操作简便度使得患者更倾向于选择停用注射剂型^[20]。

3.3 患者停药原因及停药时间

本研究中31.85%的患者在用药后14d内停药,停药的原因主要是胃肠道反应。利拉鲁肽的使用安全性较高^[21-22],药品不良反应主要为胃肠道反应,且主要出现在开始使用1~2周内,常表现为恶心、呕吐、食欲减退,严重程度一般为轻至中度,呈剂量依赖性;严重程度随治疗时间延长而减轻,一般4周后发生率和严重程度均会下降。另外,GLP-1受体激动剂的胃肠道反应,可以通过给予调整生活方式来减轻^[23]。本研究中发现,利拉鲁肽药品说明书建议临床使用应以每周为单位逐步加量,临床中有部分患者在开始使用利拉鲁肽3d内就加量,从而因加量过快,导致因胃肠道反应而停药。所以促进利拉鲁肽临床的合理使用,也可能降低利拉鲁肽的停药率。

本研究中发现,药物原因中的针剂操作也是主要停药原因,具体原因包括上班或出差每天注射不便,抵触注射剂的使用或不会使用注射装置。注射恐惧是注射剂型应用时普遍存在的问题,注射剂引发的痛感和使用的简便性会影响患者对GLP-1受体激动剂注射装置的接受满意度,从而影响患者的初始用药选择和后续T2DM进展的控制管理^[24]。目前,利拉鲁肽注射装置设计较简单,但对于某些特殊人群,如高龄、文化程度较低的患者,使用仍存在一定困难。因此,临床药师对利拉鲁肽正确注射方法的宣教,不仅可减少注射的痛感,提高患者对使用方法的认知度,还可一定程度减少利拉鲁肽的停用率。但目前司美格鲁肽和度拉糖肽等GLP-1受体激动剂的周制剂已进入临床,且同样显示了对于心血管系统^[25]、肾脏^[26]等的益处。随着这些GLP-1激动剂的周制剂在临床更广泛的使用,利拉鲁肽的使用可能会进一步受到影响。

对利拉鲁肽的认知不足也是患者停用利拉鲁肽的原因之一。部分患者在认为自己血糖控制良好就自行停用利拉鲁肽,还有患者对于使用利拉鲁肽的获益认知不足。临床药师可通过提高患者对利拉鲁肽临床

获益的认知来降低停药率。有研究表明,药学服务可很好地提高患者使用利拉鲁肽的依从性,降低停药率^[27]。

3.4 小结

患者使用利拉鲁肽1年内的停药率较高。收治年份越早,用药总数越多,降糖药种数越少,患者停用利拉鲁肽的可能性越大。导致患者停药的主要原因为药物因素。药师可能通过对临床进行干预,加强对患者用药教育等促进利拉鲁肽的合理使用,降低其停药率。

参考文献

- [1] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country - level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119.
- [2] MAGNAN EM, BOLT DM, GREENLEE RT, et al. Stratifying Patients with Diabetes into Clinically Relevant Groups by Combination of Chronic Conditions to Identify Gaps in Quality of Care [J]. *Health Serv Res*, 2018, 53(1): 450 - 468.
- [3] 王伽婷, 王紫荆, 武扶群, 等. 北京地区 115 万 2 型糖尿病患者常见共患疾病的流行情况及特点 [J]. *第三军医大学学报*, 2021, 43(12): 1126 - 1132.
- [4] PIETTE JD, KERR EA. The impact of comorbid chronic conditions on diabetes care [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(3): 725 - 731.
- [5] 张雪. 老年 2 型糖尿病患者服药依从性常见影响因素调查 [J]. *中国老年保健医学*, 2018, 16(5): 141 - 142.
- [6] 苏钰, 刘思彤, 李梦琳, 等. 2 型糖尿病合并其他慢性病患者服药依从性调查 [J]. *华南预防医学*, 2023, 49(12): 1517 - 1520.
- [7] 李莹, 高杉, 张荣, 等. 利拉鲁肽的临床应用及其作用机制的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2022, 37(1): 197 - 202.
- [8] 李斐, 张岳. 利拉鲁肽注射剂治疗糖尿病的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(7): 780 - 782.
- [9] 母义明, 朱大龙, 肖新华, 等. 胰高糖素样肽 - 1 (GLP - 1) 受体激动剂用于治疗 2 型糖尿病的临床专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(11): 836 - 846.
- [10] 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]. *国际内分泌代谢杂志*, 2021, 41(5): 482 - 548.
- [11] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes - 2022 [J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(Suppl 1): S125 - S143.
- [12] 刘艳鑫, 邹剑, 董长江, 等. 基于 FAERS 的胰高血糖素样肽 - 1 受体激动剂不良事件信号挖掘 [J]. *医药导报*, 2022, 41(7): 975 - 982.
- [13] UNGER ZD, GOLUB SA, BORGES C, et al. Reasons for PrEP Discontinuation After Navigation at Sexual Health Clinics: Interactions Among Systemic Barriers, Behavioral Relevance, and Medication Concerns [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2022, 90(3): 316 - 324.
- [14] PALANCA A, AMPUDIA - BLASCO FJ, CALDERON JM, et al. Real - World Evaluation of GLP - 1 Receptor Agonist Therapy Persistence, Adherence and Therapeutic Inertia Among Obese Adults with Type 2 Diabetes [J]. *Diabetes Ther*, 2023, 14(4): 723 - 736.
- [15] POLONSKY WH, HENRY RR. Poor medication adherence in type 2 diabetes: recognizing the scope of the problem and its key contributors [J]. *Patient Prefer Adherence*, 2016, 10: 1299 - 1307.
- [16] EVANS M, ENGBERG S, FAURBY M, et al. Adherence to and persistence with antidiabetic medications and associations with clinical and economic outcomes in people with type 2 diabetes mellitus: A systematic literature review [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24(3): 377 - 390.
- [17] MELZER - COHEN C, CHODICK G, HUSEMOEN LLN, et al. A Retrospective Database Study of Liraglutide Persistence Associated with Glycemic and Body Weight Control in Patients with Type 2 Diabetes [J]. *Diabetes Ther*, 2019, 10(2): 683 - 696.
- [18] 薛文俊, 牛晓丹, 王艳红. 老年 2 型糖尿病患者医院 - 家庭过渡期用药偏差的调查研究 [J]. *中华护理杂志*, 2021, 56(2): 225 - 232.
- [19] 王剑, 马陈芳, 丁嘉寅, 等. 老年高血压合并糖尿病患者服药依从性的影响因素 [J]. *中华高血压杂志*, 2022, 30(11): 1085 - 1089.
- [20] BOYE K, ROSS M, MODY R, et al. Patients' preferences for once - daily oral versus once - weekly injectable diabetes medications: The REVISE study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(2): 508 - 519.
- [21] 季欢欢, 霍本念, 张妮, 等. 基于比值失衡法对利拉鲁肽上市安全信号的检测与评价 [J]. *医药导报*, 2022, 41(1): 48 - 53.
- [22] 翟所迪, 陈忻. 利拉鲁肽临床安全性分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2012, 32(7): 546 - 548.
- [23] GORGOJO - MARTINEZ JJ, MEZQUITA - RAYA P, CARR-ETERO - GOMEZ J, et al. Clinical Recommendations to Manage Gastrointestinal Adverse Events in Patients Treated with Glp - 1 Receptor Agonists: A Multidisciplinary Expert Consensus [J]. *J Clin Med*, 2022, 12(1): 145.
- [24] 周岩, 姬秋和. 最新指南解读: 起始注射治疗的选择? [J]. *药品评价*, 2020, 17(S1): 19 - 22.
- [25] 柯志强, 马倩倩, 李丹, 等. GLP - 1 受体激动剂对心血管作用的研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2024, 40(3): 426 - 430.
- [26] 黄林川, 冯胜刚. GLP - 1 受体激动剂治疗 2 型糖尿病肾病的研究进展 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2021, 22(10): 935 - 937.
- [27] 饶惠珍, 计成, 李俐. 药学服务对使用利拉鲁肽注射液的 2 型糖尿病患者依从性及血糖控制效果的影响 [J]. *中南药学*, 2022, 20(3): 672 - 677.

(收稿日期: 2024 - 05 - 21; 修回日期: 2025 - 02 - 13)