

2014—2015 年南京市胸科医院门诊结核患者口服保肝药使用情况分析

吴 涓, 丁红梓, 王 洁*

东南大学医学院附属南京胸科医院 药学部, 江苏 南京 210029

摘要: **目的** 对东南大学医学院附属南京胸科医院(南京市胸科医院)门诊结核患者口服保肝药的使用情况和变化趋势进行分析, 为临床合理用药提供依据。**方法** 调取南京市胸科医院 2014 年 1 月—2015 年 12 月门诊结核患者的保肝药使用数据, 进行统计和分析。**结果** 2014—2015 年门诊结核患者口服保肝药销售总金额略有上升, 变化不大。各类保肝药构成比基本不变, 排序相同, 依次是保肝降酶药、其他保肝中成药、水飞蓟类、保肝抗炎药、保肝解毒药、肝细胞膜保护剂。而保肝降酶类药的销售金额几乎占了所有保肝药销售金额的一半。年增长率最高的是保肝抗炎药, 增长 30%。销售金额和使用例次排名前 6 位分别为双环醇片、水飞蓟宾葡甲胺片、水飞蓟宾胶囊、甘草酸二铵肠溶胶囊、复方甘草酸苷胶囊和九味肝泰胶囊, 而双环醇片的销售金额、使用例次和每例平均金额均排名第一。**结论** 南京市胸科医院保肝药的使用结构基本合理, 但尚存在某些药物销量异常的现象, 需进一步规范临床应用, 确保结核患者保肝药用药安全。

关键词: 保肝药; 结核患者; 用药分析

中图分类号: R975

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 5515(2016)11 - 1856 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.11.040

Analysis on use of liver protectants for outpatients with tuberculosis in Nanjing Chest Hospital from 2014 to 2015

WU Juan, Ding Hong-zi, WANG Jie

Department of Pharmacy, Nanjing Chest Hospital Affiliated to Medical College of Southeast University, Nanjing 210029, China

Abstract: **Objective** To analyze the use and tendency of liver protectants in outpatients with tuberculosis in Nanjing Chest Hospital Affiliated to Medical College of Southeast University (Nanjing Chest Hospital) so as to provide a reference for rational clinical use of these drugs. **Method** The data of liver protectants in Nanjing Chest Hospital from January 2014 to December 2015 were collected and analyzed statistically. **Results** From 2014 to 2015, the consumption sum of liver protectants increased slightly year by year. There was no significant change in the proportion of consumption sum of liver protectants each year, and the proportion rank (from high to low) were hepatoprotective enzyme reduction medicines, hepatoprotective Chinese patent medicines, silymarins, hepatoprotective anti-inflammatory drugs, hepatoprotective detoxification drugs, and liver cell membrane protective agents. The consumption sum of hepatoprotective enzyme reduction medicine accounted for almost half of all drug sales amounts. The annual growth rate of hepatoprotective anti-inflammatory drugs was the highest (30%). Both consumption sum and use case ranking from high to low were Bicyclol Tablets, Silybin Meglumine Tablets, Silymarin Capsules, GJyeyrrhizin Diamine Enteric-coated Capsules, Compound Glycyrrhizin Capsules, and Jiuwei Gantai Capsules. The consumption sum, use case ranking, and average cost per case of Bicyclol Tablets ranked first. **Conclusion** The utilization of liver protectants is basically reasonable in Nanjing Chest Hospital, but there are some degree phenomena of irrational, which still needs to be further standardized to ensure patient medication safety.

Key words: liver protectants; tuberculosis patients; drug analysis

结核病在全球蔓延,近年在我国更有回升趋势,使它成为严重影响人类健康的重要问题。在治疗结核病的同时,发现抗结核药物可以引起许多不良反

应,其中肝毒性的发生率居首位,对人体影响最大,据报道 80%~90%的患者在用药 8 周内发生^[1-2]。大多数抗结核药物是通过肝脏代谢的,具有潜在的肝

收稿日期: 2016-07-22

作者简介: 吴 涓,女,主管药师,药剂学硕士,研究方向: 新药研究和开发。Tel: 13913848676 E-mail: wjcj20050209@sina.com

*通信作者 王 洁,女,主任药师。E-mail: 13905165431@163.com

细胞毒性,抗结核治疗原则要求足量、联合,从而增加了肝损害的发生,如果处理不当将会直接影响患者对治疗的依从性,不能持续进行治疗,导致治疗失败,甚至引起肝功能衰竭而死亡^[3-4]。

保肝药是用于预防治疗肝脏疾患、减轻肝脏负担、解除对肝脏的毒性和损害、有利于肝组织和肝功能恢复的药物,又称肝脏辅助用药^[5]。如何在治疗过程中正确使用保肝药,预防抗结核药物所致的肝损,从而确保抗结核疗程的顺利完成,无疑是临床医师在工作中遇到的实际问题。但是,由于缺乏保肝药的应用标准和规范,在临床治疗中无客观的评价方法和指标,多以经验用药为主,导致治疗成本增加,而患者又并非真正获益。本文通过回顾性分析东南大学医学院附属南京胸科医院(南京市胸科医院)门诊结核患者口服保肝药的使用情况,旨在为保肝药的临床应用和评价提供参考,以期促进临床合理用药。

1 资料和方法

资料来源于南京市胸科医院“临床药学管理系统”中2014年1月—2015年12月门诊结核患者的

保肝药使用数据。依据药物种类和用药目的,将保肝药分成保肝降酶药、水飞蓟类、保肝抗炎药、保肝解毒药、肝细胞膜保护剂和其他保肝中成药6类。收集药品使用金额及其使用病例数。其中,药品通用名相同而商品名、生产厂家不同的药物合并计算其使用金额。同一患者一次门诊使用同一药品只记使用例次为1例。对全部药品分别按总金额、使用例次和每例平均金额进行排序。

每例平均金额=药品总金额/药品使用例次

2 结果和分析

2.1 各年度不同类别保肝药的销售金额、构成比、排序和增长率

2014—2015年门诊结核患者口服保肝药销售总金额略有上升,变化不大。各类保肝药构成比基本不变,排序相同,依次是保肝降酶药、其他保肝中成药、水飞蓟类、保肝抗炎药、保肝解毒药、肝细胞膜保护剂。而保肝降酶类药的销售金额几乎占了所有保肝药销售金额的一半。年增长率最高的是保肝抗炎药,增长30%;而水飞蓟类略有下降,下降2%。见表1。

表1 各年度不同类别保肝药的销售金额、构成比、排序和增长率

Table 1 Consumption sum, proportion, and annual incremental rate of various types of liver protectants from 2014 to 2015

类别	2014年			2015年			
	金额	构成比/%	排序	金额	构成比/%	排序	年增长率/%
保肝降酶药	4 479 103	43.74	1	5 220 990	45.55	1	17
保肝中成药	2 243 054	21.89	2	2 409 942	21.03	2	7
水飞蓟类	1 908 179	18.63	3	1 879 347	16.41	3	-2
保肝抗炎药	1 127 473	11.02	4	1 460 875	12.74	4	30
保肝解毒药	440 890	4.30	5	440 791	3.85	5	0
肝细胞膜保护剂	42 113	0.41	6	49 015	0.43	6	16
总计	10 240 813			11 460 960			

2.2 各年度各种保肝药的销售金额、构成比和排序

双环醇片在2014—2015年门诊结核患者口服保肝药销售总金额中一直保持遥遥领先,稳居第一位。虽然各年的每种保肝药构成比不同,但前6位都是双环醇片、水飞蓟宾葡甲胺片、水飞蓟宾胶囊、甘草酸二铵肠溶胶囊、复方甘草酸苷胶囊和九味肝泰胶囊,只是排序略有差异。见表2。

2.3 各年度各种保肝药的使用例次和排序

不论是2014年还是2015年,使用例次排名第

一的都是双环醇片;水飞蓟宾葡甲胺片、九味肝泰胶囊分别排在第2、3位。使用例次排在前6位的还有复方甘草酸苷胶囊、甘草酸二铵肠溶胶囊和水飞蓟宾胶囊,虽然顺序各年略有不同。见表3。

2.4 各年度各种保肝药的每例平均金额及排序

2014、2015年门诊结核患者使用保肝药每例平均金额前5位相同,依次是双环醇片、谷胱甘肽片、澳泰乐胶囊、九味肝泰胶囊、水飞蓟宾胶囊和硫普罗宁肠溶胶囊。见表4。

表2 各年度各种保肝药的销售金额、构成比和排序

Tab 2 Consumption sum, proportion, and annual incremental rate of various types of liver protectants in each year

药品	2014 年			2015 年		
	金额/元	构成比/%	排序	金额/元	构成比/%	排序
双环醇	4 479 103	43.74	1	5 220 990	45.55	1
九味肝泰胶囊	1 476 006	14.41	2	1 695 948	14.80	2
水飞蓟宾葡甲胺片	1 293 733	12.63	3	1 034 373	9.03	3
甘草酸二铵肠溶胶囊	486 208	4.75	5	818 550	7.14	4
水飞蓟宾胶囊	362 146	3.54	6	736 540	6.43	5
复方甘草酸苷胶囊	636 480	6.22	4	630 355	5.50	6
澳泰乐胶囊	291 060	2.84	7	342 206	2.99	7
硫普罗宁肠溶胶囊	235 950	2.30	9	227 714	1.99	8
谷胱甘肽片	101 844	0.99	13	136 292	1.19	9
当飞利肝宁胶囊	117 669	1.15	12	134 726	1.18	10
水飞蓟素片	252 300	2.46	8	108 434	0.95	11
五酯胶囊	143 861	1.40	11	95 075	0.83	12
肝苏胶囊	184 363	1.80	10	93 374	0.81	13
硫普罗宁肠溶片	103 096	1.01	14	76 784	0.67	14
多烯磷脂酰胆碱胶囊	42 113	0.41	15	49 015	0.43	15
复方益肝灵胶囊	30 095	0.29	16	48 614	0.42	16
甘草酸二铵胶囊	4 786	0.05	17	11 971	0.10	17
总计	10 240 812			11 460 961		

表3 各年度各种保肝药的使用例次和排序

Table 3 Ranking of use case of various types of liver protectants in each year from 2014 to 2015

药品	2014 年		2015 年	
	使用例次	排序	使用例次	排序
双环醇	9 662	1	11 465	1
水飞蓟宾葡甲胺片	7 891	2	6 537	2
九味肝泰胶囊	4 392	3	5 372	3
甘草酸二铵肠溶胶囊	2 166	5	3 433	4
复方甘草酸苷胶囊	2 485	4	2 449	5
水飞蓟宾胶囊	1 187	6	2 356	6
澳泰乐胶囊	814	10	980	7
硫普罗宁肠溶胶囊	870	9	859	8
当飞利肝宁胶囊	509	12	565	9
五酯胶囊	792	11	553	10
肝苏胶囊	928	8	499	11
水飞蓟素片	972	7	481	12
硫普罗宁肠溶片	467	13	343	13
谷胱甘肽片	280	14	308	14
多烯磷脂酰胆碱胶囊	193	15	217	15
复方益肝灵胶囊	117	16	197	16
甘草酸二铵胶囊	40	17	84	17

表4 各年度各种保肝药的每例平均金额及排序

Tab 4 Ranking of average cost per case of all kinds of drugs in each year from 2014—2015

药品	2014		2015	
	每例平均金额/元	排序	每例平均金额/元	排序
双环醇	463.6	1	455.4	1
谷胱甘肽片	363.7	2	442.5	2
澳泰乐胶囊	357.6	3	349.2	3
九味肝泰胶囊	336.1	4	315.7	4
水飞蓟宾胶囊	305.1	5	312.6	5
硫普罗宁肠溶胶囊	271.2	6	265.1	6
复方甘草酸苷胶囊	256.1	9	257.4	7
复方益肝灵胶囊	257.2	8	246.8	8
当飞利肝宁胶囊	231.2	10	238.5	9
甘草酸二铵肠溶胶囊	224.5	11	238.4	10
多烯磷脂酰胆碱胶囊	218.2	13	225.9	11
水飞蓟素片	259.6	7	225.4	12
硫普罗宁肠溶片	220.8	12	223.9	13
肝苏胶囊	198.7	14	187.1	14
五酯胶囊	181.6	15	171.9	15
水飞蓟宾葡甲胺片	164.0	16	158.2	16
甘草酸二铵胶囊	119.6	17	142.5	17

3 讨论

当前对因抗结核治疗致肝损害的患者处理方法,国内学者众说纷纭,有的主张抗结核药物减量或减少一种或几种药物或延长用药间隔时间、也有主张停用抗结核药等^[7]。这些方法对减少抗结核药物导致的肝损害无疑都是有效的,但却违背了活动性结核病抗结核治疗早期、足量、规则、联合、全程的治疗原则^[8],对抗结核治疗存在着诸多的不利影响。而初始治疗即加用保肝药在现有的抗结核治疗方案下,至少可以在抗结核治疗的初始阶段减少因抗结核药物致肝损害造成的抗结核治疗中断情况的发生,因此为最大限度治愈结核,减少耐药,减少因抗结核药物致肝损害造成的抗结核治疗中断情况的发生,建议在抗结核治疗时应预防性使用保肝药,以防止和减缓抗结核治疗中肝损害的发生。

3.1 保肝降酶药

本文的分析结果显示,双环醇片无论是销售金额、使用例次还是每例平均金额,在2014、2015年都稳居第一位,而且其销售金额几乎占了所有保

肝药销售金额的一半。双环醇片是我国首个上市的具有国际自主知识产权的治疗肝脏炎症的1.1类化学新药,于2001年11月在我国上市。其作用机制:可通过清除自由基、保护肝细胞膜和线粒体,使肝细胞核DNA免受损伤和减少细胞凋亡的发生,具有明显的肝细胞保护作用 and 一定的抗肝炎病毒作用。有学者发现双环醇对抗结核药物引发的肝损伤有明显改善作用,尤其是降低丙氨酸氨基转移酶方面^[9]。张青等^[10]研究发现初治肺结核患者在抗结核治疗同时口服双环醇片,药物性肝损伤和不规则化疗的发生率显著降低。虽然此类药物保肝作用确切、毒性小,但药物性肝损因人而异、因药而异,此类药物在本院用量过大,存在一定的不合理现象。因此,该类药物在南京市胸科医院的使用还需要根据专家共识加强管理与规范。

3.2 水飞蓟类药物

水飞蓟类保肝药中,水飞蓟宾葡甲胺片销售金额占此类总金额的50%以上,而且其销售金额、使用例次在所有保肝药中排名分别是第3、2位,但由于其单价便宜,每例平均金额却排在最后。水飞蓟宾葡甲胺片由水飞蓟宾与葡甲胺组成,易溶于水,吸收迅速,生物利用度高,可增高肝细胞的微粒体酶活性,加速肝的解毒能力,稳定各种肝脏毒物引起的各种类型的肝损伤的细胞膜,起到明显的肝脏保护作用。

3.3 保肝抗炎药

从表1可以看出,此类保肝药的销售金额虽然2014、2015年排位不变,都在第4位,但销售金额年增长率却高达30%,存在一定的不合理现象,临床使用中应加强管理,严格控制其适应证、用量和疗程。此类保肝药包括甘草酸二胺类和复方甘草酸苷类。大量研究证实甘草酸二铵具有较强的抗炎、保护肝细胞膜、改善胆红素代谢、抗肝纤维化等作用,对肝脏CYP2E1、CYP1E1和CYP3A活性有较强的抑制作用^[11]。但同时,由于甘草酸二铵与肝细胞类固醇代谢酶有较强的亲和力,阻碍皮质醇和醛固酮的灭活,产生明显的皮质激素样效应,如水钠潴留^[12]。而复方甘草酸苷作用虽与甘草酸二胺相似,但由于其含有甘氨酸,可抵消甘草酸水钠潴留的副作用,并能减少伪醛固酮作用^[13]。

3.4 保肝解毒药

保肝解毒药具有清除自由基、抗氧化、抗炎、解毒、促进胆酸代谢、保护肝细胞膜、改善肝脏功

能、减轻组织损伤和促进组织修复等功能。此类药物由于其单价较高,特别是谷胱甘肽片,虽然其销售金额和使用例次都比较靠后,但每例平均金额却排在第2位。

3.5 其他保肝中成药

保肝中成药销售金额无论是2014年还是2015年排位都较前,稳居第2位,且销售金额和使用例次都逐年增加,这与大众心理认为植物药的毒性小、不良反应少有关。而此类中,无论销售金额还是使用例次,九味肝泰胶囊都名列第一。九味肝泰胶囊由三七、郁金、蜈蚣(不去头足)、大黄(酒制)、黄芩、山药、蒺藜、姜黄、五味子组成,具有化瘀通络、疏肝健脾的功效,用于气滞血瘀兼肝郁脾虚所致的胁肋痛或刺痛,抑郁烦闷,食欲不振,食后腹胀脘痞,大便不调,或胁下痞块等。

虽然很多中成药在临床应用多年,其疗效和安全性均已得到临床验证。但是,该类药是否适用于所有结核病患者、其临床应用时机和疗程如何控制、怎样通过客观监测指标对其进行评价、临床效果特异性等问题仍存在争议,在应用中需要注意辨证论治,依据患者的“证”,辨别实和虚、阴和阳、正和邪,决定祛邪扶正的主次和地位。近年来中成药的不良反应也逐渐引起关注,从本院不良反应的报告中也发现中成药引起不良反应发生率的提高,而中药学的临床药师相对缺乏,造成目前中成药不合理使用现象,特别是未辨证施治的现象没有及时得到纠正。

综上所述,南京市胸科医院保肝药的使用结构基本合理,但尚存在某些药物销量异常的现象。我国保肝药品种较多,不同保肝药对抗结核药导致的药物性肝损伤的作用不同,主要表现在抗炎、解毒、肝细胞膜修复、自由基清除、抗氧化、免疫修复和改善抗结核疗效上^[14]。在缺乏化疗相关保肝药物治疗指南的情况下,应进一步规范保肝药物的应用,

促进用药更加安全、有效、经济。从药物的疗效、不良反应、价格方面综合考虑,同时结合患者的具体情况,制定个体化治疗方案,合理使用医疗资源。

参考文献

- [1] 谭永康. 药物性肝病 [J]. 中国防痨杂志, 2002, 24(3): 152-154.
- [2] 曲延文, 郭颖, 赵桂东, 等. 抗结核药物所致肝损害发生机制及防治 [J]. 中国防痨杂志, 2001, 23(1): 56-58.
- [3] 姜维苓, 刘世任. 75例药物性肝病病例分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2010, 19(8): 447-449.
- [4] 陈雅敏, 邹琛. 药物性肝损伤的因果评价方法 [J]. 药物流行病学杂志, 2011, 20(3): 152-155.
- [5] 刘蔚, 王德龙, 赵丽娜, 等. 1563例住院患者保肝药的使用调查 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2009, 9(9): 671-673.
- [6] 程书权. 抗结核药物性肝损害172例临床分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2004, 13(4): 195-198.
- [7] 董亚君, 张秋红, 乔东, 等. 抗结核治疗中保肝药的预防性应用分析 [J]. 中国药师, 2012, 15(9): 1308-1309.
- [8] 张丽祥. 抗结核治疗引起药物性肝炎56例临床分析 [J]. 疾病监测与控制杂志, 2012, 6(1): 49-50.
- [9] 刘佩英. 双环醇治疗抗结核药所致肝损害269例临床疗效观察 [J]. 中国社区医师: 医学专业, 2011, 13(22): 67.
- [10] 张青, 范林, 崔海燕. 双环醇片预防抗结核药物所致肝损害的疗效分析 [J]. 首都医药, 2011, 2(4): 40-41.
- [11] 傅祖红, 姚行齐, 胡振红, 等. 甘草酸二胺注射液治疗抗结核药物性肝损害的疗效观察 [J]. 中国医院药学杂志, 2003, 23(12): 749.
- [12] 吴萍, 王明丽, 邹素兰, 等. 甘草酸二铵肠溶胶囊致面部浮肿1例 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(10): 943-944.
- [13] 颜宁. 复方甘草酸苷治疗慢性乙型肝炎的临床疗效观察 [J]. 中国药房, 2004, 15(6): 355-356.
- [14] 陈品儒, 谭守勇. 不同种类保肝药物治疗对抗结核近期疗效的影响 [J]. 广东医学, 2014, 35(1): 138-140.