

• 医院药学 •

2014—2016 年北京大学深圳医院曲美他嗪处方的使用情况分析

段丽芳

北京大学深圳医院 药剂科, 广东 深圳 518036

摘要: 目的 分析 2014—2016 年北京大学深圳医院曲美他嗪处方的使用情况, 为促进临床合理用药提供依据。方法 抽取 2014—2016 年北京大学深圳医院使用曲美他嗪的处方, 并进行回顾性分析。结果 2015 年处方量变化不大, 但 2016 年处方量明显下降。2014—2016 年开具曲美他嗪处方的科室类别和排名变化不大, 主要是心血管内科、特诊老年病科。2016 年超适应症用药处方量明显减少, 但禁忌症使用人次明显高于 2014、2015 年。结论 曲美他嗪在临床上仍然存在不合理用药情况, 需要更多的研究以助于科学地评估和分析效益-风险比。

关键词: 曲美他嗪; 适应症; 超适应症; 禁忌症; 合理用药

中图分类号: R972

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)03-0514-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.03.037

Analysis on usage of trimetazidine prescription in Peking University Shenzhen Hospital from 2014 to 2016

DUAN Li-fang

Department of Pharmacy, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, China

Abstracts: **Objective** To analyze the utilization of trimetazidine prescription in Peking University Shenzhen Hospital from 2014 to 2016. **Methods** Trimetazidine prescription in Peking University Shenzhen Hospital from 2014 to 2016 was extracted and analyzed retrospectively. **Results** The quantity of trimetazidine prescription in 2015 was near to that in 2014, but the amount of prescriptions was obviously decreased in 2016. The category and rank of department had little change from 2014 to 2016, and the trimetazidine prescription was chiefly prescribed by the departments of cardiovascular medicine and special clinic geriatrics. The prescription amount of off-label use was obviously decreased in 2016, while the number of contraindication was obviously higher than that in 2014 and 2015. **Conclusions** There is still some irrational drug use in clinic, therefore more researches are needed for evaluation on benefit-risk balance.

Key words: trimetazidine; indication; off-label use; contraindication; rational drug use

曲美他嗪化学名 1-(2,3,4-三甲氧苄基)哌嗪盐酸盐, 具有对抗肾上腺素、去甲肾上腺素和加压素的作用, 能降低血管阻力, 增加冠脉及循环血流量, 促进心肌代谢及心肌能量的产生, 同时能降低心肌耗氧量, 从而改善心肌氧的供需平衡, 同时不影响血液动力学, 无负性肌力作用^[1-2]。其属于心血管系统药物, 临床常用于心绞痛发作的预防性治疗和眩晕、耳鸣的辅助性对症治疗。2014 年 8 月 4 日, 国家食品药品监督管理总局建议曲美他嗪仅用于对一线抗心绞痛疗法控制不佳或无法耐受的稳定性心绞痛患者的对症

治疗, 不再用于耳鸣、眩晕的治疗; 帕金森病等运动障碍禁用和严重肾功能损害患者禁用^[3]。北京大学深圳医院是一所三甲综合医院, 编制病床 1 600 张, 年门诊量约 300 万人次, 曲美他嗪门诊每月用量约 3 000 盒。本研究对 2014—2016 年北京大学深圳医院曲美他嗪处方的使用情况进行评估和分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过北京大学深圳医院 HIS 系统分别抽取 2014 年 1 月、2015 年 1 月以及 2016 年 1 月使用曲美他

收稿日期: 2016-10-10

作者简介: 段丽芳, 女, 研究方向为临床药学。E-mail: fang8294@aliyun.com

嗪的处方。

1.2 方法

参考药品不良反应信息通报(第 62 期)^[3]、国家食品药品监管总局办公厅关于修订盐酸曲美他嗪片及胶囊说明书的通知^[4]和曲美他嗪说明书,适应症:“曲美他嗪适用于在成年人中作为附加疗法对一线抗心绞痛疗法控制不佳或无法耐受的稳定性心绞痛患者进行对症治疗”,禁用:“对药品任一组分过敏者禁用;帕金森病、帕金森综合征、震颤、不宁腿综合征以及其他相关的运动障碍者禁用;严重肾功能损害者(肌酐清除率 $<30\text{ mL/min}$)禁用”。

评估标准^[5]: (1) 如诊断中有冠心病或心绞痛评估为“适应症适宜”,反之为“超适应症用药”; (2) 如诊断中含有帕金森、震颤、不宁腿等运动障碍、严重肾功能损害(由于门诊处方中无法显示具体肌酐清除率数值,以诊断包含肾功能不全,肾衰竭、腹膜透析、血液透析、尿毒症等判定为严重肾功能衰竭),无论是否属于“适应症适宜”或“超适应症用药”,均评估为“禁忌症应用”。

2 结果

2.1 曲美他嗪处方的整体情况

2014—2016 年曲美他嗪的处方量分别为 1 234、1 385、852 张,2015 年处方量变化不大,但 2016 年处方量明显下降。同时,2014、2015 年开具处方的科室均有 21 个,2016 年开具处方的科室减少至

17 个,见表 1。

表 1 曲美他嗪处方的整体情况

Table 1 Whole condition of trimetazidine prescription

年份	处方量/张	科室/个
2014	1 234	21
2015	1 385	21
2016	852	17

2.2 曲美他嗪处方量前 10 名的科室分布

2014—2016 年开具曲美他嗪处方的科室类别和排名变化不大。开具曲美他嗪的科室主要是心血管内科、特诊老年病科,其次是特诊门诊、综合门诊等。2016 年各科室曲美他嗪处方量普遍下降,其中以心血管内科处方量下降幅度最大,神经内科、肾内科的处方量稍有上升,但总处方量不大,其他科室变化不大,见表 2。

2.3 曲美他嗪处方的超适应症用药情况

2014—2016 年曲美他嗪超适应症用药的处方量分别为 484、580、259 张,2016 年超适应症用药处方量明显减少,其中以心血管内科减少为主,见表 3。

2.4 曲美他嗪处方的禁忌症应用情况

2014—2016 年曲美他嗪处方的禁忌症使用人次分别为 32、31、47 例,2016 年显著高于 2014、2015 年。见表 4。

表 2 2014—2016 年曲美他嗪处方量前 10 名的科室分布

Table 2 Department distribution of top 10 trimetazidine prescriptions during 2014 — 2016

排序	2014 年 1 月			2015 年 1 月			2016 年 1 月		
	科室	处方量/张	构成比/%	科室	处方量/张	构成比/%	科室	处方量/张	构成比/%
1	心血管内科	858	69.53	心血管内科	1 074	77.55	心血管内科	521	61.15
2	特诊老年病科	95	7.70	特诊老年病科	96	6.93	特诊老年病科	93	10.92
3	特诊科门诊	87	7.05	综合门诊	69	4.98	综合门诊	77	9.04
4	综合门诊	83	6.73	特诊科门诊	45	3.25	特诊科门诊	68	7.98
5	肾内科	19	1.54	内分泌科	36	2.60	肾内科	31	3.64
6	中医科门诊	18	1.46	肾内科	19	1.37	神经内科	19	2.23
7	神经内科	18	1.46	心外科	10	0.72	心外科	11	1.29
8	内分泌科	15	1.22	血透中心	7	0.51	血透中心	9	1.06
9	心外科	12	0.97	中医科门诊	6	0.43	呼吸内科	8	0.94
10	血透中心	9	0.73	神经内科	5	0.36	内分泌科	4	0.47
	合计	1 214	98.38	合计	1 367	98.70	合计	841	98.71

表 3 曲美他嗪处方的超适应症用药情况

Table 3 Off-label use of trimetazidine prescription

2014 年 1 月			2015 年 1 月			2016 年 1 月		
科室	处方量/张	构成比/%	科室	处方量/张	构成比/%	科室	处方量/张	构成比/%
心血管内科	348	71.90	心血管内科	473	81.55	心血管内科	145	55.98
特诊科门诊	54	11.16	内分泌	29	5.00	特诊门诊	43	16.60
特诊老年病科	25	5.17	特诊门诊	23	3.97	特诊老年病科	21	8.11
神经内科	14	2.89	特诊老年病科	20	3.45	综合门诊	16	6.18
综合门诊	11	2.27	综合门诊	13	2.24	神经内科	13	5.02
内分泌科	10	2.07	心外科	5	0.86	呼吸内科	8	3.09
中医科门诊	6	1.24	耳鼻喉	4	0.69	内分泌	3	1.16
消化内科	4	0.83	神经内科	3	0.52	肾内科	3	1.16
呼吸内科	2	0.41	核医学	2	0.34	心外科	3	1.16
脑外科	2	0.41	中医科	2	0.34	微创介入	2	0.77
肾内科	2	0.41	风湿免疫	1	0.17	风湿免疫	1	0.39
心外科	2	0.41	妇科	1	0.17	胃肠外科	1	0.39
风湿免疫科	1	0.21	腔镜外科	1	0.17			
急诊科	1	0.21	肾内科	1	0.17			
手显微外科	1	0.21	消化内科	1	0.17			
胸外科	1	0.21	血液内科	1	0.17			
血液内科	1	0.21						
合计	484	100.00		580	100.00		259	100.00

表 4 曲美他嗪处方的禁忌症应用情况

Table 4 Contraindication of trimetazidine prescription

时间	肾功能衰竭/例	帕金森/例	合计/例	构成比/%
2014 年	30	2	32	2.59
2015 年	31	0	31	2.24
2016 年	43	4	47	5.52

3 讨论

2012 年 6 月 22 日, 欧洲药品管理局 (EMA) 发布信息, 建议限制使用含曲美他嗪的药物, 仅将其作为心绞痛治疗的二线用药和辅助治疗^[6]。2014 年国家食品药品监管总局办公厅修改说明书限制。本研究对北京大学深圳医院曲美他嗪处方的使用情况进行评估和分析。

3.1 曲美他嗪处方的整体情况

从北京大学深圳医院的曲美他嗪处方量和超适应症用药来看, 在限制适应症后初期, 2015 年处方量和超适应症用药情况没有明显变化, 2016 年处方量和超适应症用药情况显著减少, 主要体现在心血管内科, 这可能与曲美他嗪主要用于心血管疾病有

关, 心血管医师相比其他专科医师能更及时更新曲美他嗪相关信息。

3.2 曲美他嗪处方量前 10 名的科室分布

2014—2016 年开具曲美他嗪处方的科室类别和排名变化不大, 主要是由于限制曲美他嗪在耳鸣、眩晕等应用, 曲美他嗪主要药理作用的应用并没有被限制。

3.3 曲美他嗪处方的超适应症用药情况

曲美他嗪的超适应症主要用于高血压病、心脏病、心力衰竭、心肌炎以及心律失常等。这可能与目前不断有研究认为曲美他嗪有助于进一步改善高血压左心室收缩功能及逆转左心室肥厚, 改善心律失常, 保护心功能等有关^[12-16, 19]。因为曲美他嗪引起的运动障碍等安全性风险, 因此限制其在耳鸣、眩晕的治疗, 同时对用于眩晕、耳鸣以及脑供血不足方面治疗的研究在 2013 年后罕有发表。因此超适应症用于耳鸣、眩晕的处方量较少。但仍需对超适应症用药进行科学地评估, 分析效益-风险比, 避免出现不必要的药物不良事件, 采取有效措施最大限度地保障患者的用药安全。

3.4 曲美他嗪处方的禁忌症应用情况

曲美他嗪对于帕金森病等运动障碍和严重肾功能损害患者是禁用的, 主要出现在神经内科、血透中心等科室。由于肾功能降低使得曲美他嗪暴露量增加, 具有较高曲美他嗪血浆药物浓度, 发生严重不良事件的频率更高 (Emeriau PK 研究^[3, 6]), 因此曲美他嗪类药品应禁用于严重肾功能不全患者 (肌酐清除率 $<30\text{ mL/min}$)^[1]。2016 年存在禁忌症使用的人次和处方比例显著高于 2014、2015 年, 原因可能是目前仍不断研究发表认为曲美他嗪可以改善维持性血液透析患者的抗氧化能力, 提高机体氧化应激防御能力^[7], 可以改善尿毒症性心脏病患者的心肌重构及心功能^[8-10], Nadkarni 等^[11]研究提示曲美他嗪可以降低慢性肾病患者造影剂相关性肾病的发生率。鉴于曲美他嗪在透析患者的药动学研究缺乏, 根据曲美他嗪的药动学特点, 相对分子质量小 (339.3), 蛋白结合率低 (16%), 虽然分布容积大 (4.8 L/kg), 理论上应该可以通过血透或血滤部分清除, 但是上述研究^[7-11]中研究人群无论是何种透析方式, 曲美他嗪的剂量都是 60 mg/d, 与正常人群相同, 因此这个剂量是否在透析人群中都能达到有效治疗浓度? 或是否会增加严重不良事件的频率值得进一步研究。同时 2016 年 5 月 Cavar 等^[12]的研究显示曲美他嗪并不能改变这类治疗人群的氧化应激状态, 因此严重肾功能不全和透析患者是否能使用值得商榷。

本研究中由于门诊处方上一般不会记录具体肌酐清除率数值, 诊断中缺乏慢性肾衰竭的分期, 因此在对于严重肾功能不全的判定, 本研究采用从严标准, 凡是诊断包含肾衰竭, 一律判定为“严重肾功能不全”因此可能造成在“禁忌症应用”中的统计数量过高。

有多例运动障碍不良反应的报道^[3, 18-20], 且目前无相关研究支持帕金森病、帕金森综合征、震颤、不宁腿综合征、以及其他相关的运动障碍等人群使用曲美他嗪, 因此医院除了对处方医生进行用药信息的教育和更新外, 还应利用信息化手段禁止该类诊断患者使用曲美他嗪。同时并将用药风险及时告知医务人员和患者, 及时更新用药信息, 加强药品不良反应监测工作, 并对超适应症用药进行科学地评估, 分析效益-风险比, 避免出现不必要的药物不良事件, 采取有效措施最大限度地保障患者的用药安全。

参考文献

- [1] Onay-Besikci A, Ozkan S A. Trimetazidine revisited: a comprehensive review of the pharmacological effects and analytical techniques for the determination of trimetazidine [J]. *Cardiovasc Ther*, 2008, 26(2): 147-165.
- [2] 罗先虎, 罗 勇. 曲美他嗪的临床应用与研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2009, 17(12): 1114-1117.
- [3] 国家食品药品监督管理总局. 药品不良反应信息通报 (第 62 期): 限制曲美他嗪适应症并警惕其引起的运动障碍等安全性风险 [OL]. [2016-10-10]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0078/102614.html>.
- [4] 食品药品监管总局办公厅关于修订盐酸曲美他嗪片及胶囊说明书的通知[食药监办药化管 (2014) 152 号] [OL]. [2016-10-10]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0844/104634.html>
- [5] 葛军波, 徐永健. 内科学 [M]. 第 8 版. 北京: 人民出版社, 2013: 227.
- [6] European Medicines Agency Science Medicines Health. Questions and answers on the review of medicines containing trimetazidine (20 mg tablets, 35 mg modified release tablet and 20 mg/ml oral solution) [OL]. (2012-06-22) [2016-10-10]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Trimetazidine_31/WC500129195.pdf.
- [7] 张黎明, 郭碧波, 唐 琦, 等. 曲美他嗪对维持性血液透析患者氧化应激状态的影响 [J]. 中国综合临床, 2010, 26(3): 242-245.
- [8] 熊 燕, 赵 毅, 顾少华, 等. 曲美他嗪治疗尿毒症性心脏病 30 例 [J]. 实用医学杂志, 2014, 30(4): 620-622.
- [9] 周进超. 曲美他嗪治疗尿毒症性心脏病患者的疗效观察 [J]. 河南医学研究, 2015, 24(7): 82-83.
- [10] 郭碧波, 张黎明, 梅长林, 等. 左卡尼汀和曲美他嗪联合治疗对维持性血液透析患者左心室重塑的影响 [J]. 中国医师进修杂志, 2010, 33(16): 8-12.
- [11] Nadkarni G N, Konstantinidis I, Patel A, et al. Trimetazidine decreases risk of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2015, 20(6): 539-546.
- [12] Cavar M, Ljubkovic M, Bulat C, et al. Trimetazidine does not alter metabolic substrate oxidation in cardiac mitochondria of target patient population [J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(9): 1529-1540.
- [13] 宋丽芬, 皮林, 赵晓静, 等. 扩张型心脏病心衰患者采用曲美他嗪治疗对改善 LVEF、LVEDD、CO 水平的作用 [J]. 中国医药导刊, 2016, 18(2): 183-185.
- [14] 王前军. 曲美他嗪联合黄芪注射液治疗急性病毒性心肌炎的临床疗效及安全性 [J]. 临床合理用药杂志,

- 2016, 9(9): 8-9.
- [15] 仲伟智. 宁心宝胶囊联合曲美他嗪治疗老年缓慢型心律失常的临床效果分析 [J]. 中国医药指南, 2016, 14(4): 182-183.
- [16] 张 照, 张保健. 观察曲美他嗪对慢性心力衰竭患者血管内皮功能及心功能的影响 [J]. 中国医药指南, 2016, 14(4): 5-6.
- [17] 张裕文, 钟瑩华, 徐艺坚, 等. 缺血性心肌病心力衰竭应用曲美他嗪治疗的临床疗效观察 [J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(12): 2814-2815.
- [18] Martí Massó J F, Martí I, Carrera N, *et al.* Trimetazidine induces parkinsonism, gait disorders and tremor [J]. *Thérapie*, 2005, 60(4): 419-422.
- [19] Masmoudi K, Masson H, Gras V, *et al.* Extrapyrarnidal adverse drug reactions associated with trimetazidine: a series of 21 cases [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2012, 26(2): 198-203.
- [20] Dézsi C A. Trimetazidine in practice: review of the clinical and experimental evidence [J]. *Am J Ther*, 2016, 23(3): e871-e879.