

我院门诊雷公藤多苷片的使用分析[△]

柳芳*,鞠海,苗颖,张相林[#](中日友好医院,北京 100029)

中图分类号 R282.7;R288 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)23-3173-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.23.02

摘要 目的:为临床合理使用雷公藤多苷片提供参考。方法:从医院信息系统收集我院门诊2012年6月—2014年5月雷公藤多苷片使用数据,利用Excel软件对雷公藤多苷片的处方情况、患者年龄、科室分布及诊断进行分类整理。结果:我院门诊雷公藤多苷片自2012年6月以来使用比较稳定,平均每年有4 600张处方,患者年龄跨度较大(11~90岁以上),主要在风湿免疫科使用,构成为52.11%,其次是中医风湿科(20.62%)、皮肤病与性病科(18.15%)、肾内科(3.52%)和中西医结合心内科(1.77%),主要用于类风湿性关节炎、干燥综合征、风湿性多肌痛、骨质疏松和肾病综合征的治疗。结论:雷公藤多苷片作为免疫抑制剂临床使用广泛,患者年龄跨度较大,但其安全范围较窄,应密切关注其不良反应。

关键词 雷公藤多苷片;合理用药;安全性

Analysis of the Utilization of Tripterygium Glycosides Tablet in Outpatient Department of Our Hospital

LIU Fang, JU Hai, MIAO Yin, ZHANG Xiang-lin (China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide for rational use of Tripterygium glycosides tablet clinically. METHODS: The utilization of Tripterygium glycosides tablet were collected from hospital information system (HIS) in our hospital during Jun. 2012-Jun. 2014. Then the data about the basic information, patients' age, departments and diagnosis, were analyzed by the Excel. RESULTS: The application of Tripterygium glycosides tablet remained stable since Jun. 2012. There were 4 600 prescriptions in average every year, and the age of patients was distributed from 11 to 90. Tripterygium glycosides tablet was mainly used in rheumatology department (52.11%), followed by TCM rheumatology department (20.62%), skin disease and venereal disease department (18.15%), nephrology department (3.52%) and integrated traditional and western medicine cardiology department (1.77%). It was mainly used to treat rheumatoid arthritis, Sjogren's syndrome, polymyalgia rheumatica, osteoporosis and nephrotic syndrome. CONCLUSIONS: The application of Tripterygium glycosides tablet as immunosuppressant is widely used, but the age of patient is with wide distribution; the narrow gap exists between minimum effective dose and minimum lethal dose; so ADR should be concerned closely.

KEYWORDS Tripterygium glycosides tablet; Reasonable drug use; Safety

雷公藤多苷片的主要成分为雷公藤多苷,是从卫矛科植物雷公藤(*Tripterygium wilfordii* Hook. f.)去皮的根中提取精制而成,由二萜内酯、生物碱、三萜等多种成分组成的一种极性较大的脂溶性成分混合物。其具有祛风解毒、除湿消肿、舒经通络等功效,临床用于治疗风湿热痹、毒邪阻滞所致的类风湿性关节炎、肾病综合征、白塞病、麻风反应、自身免疫性肝炎等,疗效显著。但近年来有关雷公藤多苷片的临床不良反应报道较多,如消化系统的纳差、恶心,皮肤黏膜的溃烂,心血管系统的心悸、胸闷,肝功能异常,膀胱刺激征,造血功能异常,头晕,失眠以及生殖障碍等^[1-2]。临床资料显示,雷公藤治疗安全范围较窄,即有效治疗量与最小中毒量比较接近,具有明显的量效毒关系^[3]。因此,笔者对我院门诊雷公藤多苷片使用情况进行统计和分析,旨在促进临床合理用药,最大限度发挥药物的治疗作用和克服其不良反应。

1 资料与方法

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81302843)

* 药师,博士。研究方向:抗肿瘤药物。电话:010-84205382。E-mail:liufang117117@126.com

通信作者:主任药师,硕士生导师。研究方向:治疗药物监测。电话:010-84205370。E-mail:zryhyzxl@126.com

1.1 资料来源

查询我院医院信息系统(HIS)2012年6月—2014年5月雷公藤多苷片的门诊处方数据,包括药品名称、规格、数量、金额、用药频次、诊断、处方科室、处方号、患者ID等。

1.2 方法

采用Office Excel软件进行数据处理与统计。

2 结果

我院门诊雷公藤多苷片自2012年6月以来使用比较稳定,平均每年有4 600张处方,使用金额在12.03万元左右。使用雷公藤多苷片的患者年龄跨度较大(11~90岁以上),性别差异较大。患者年龄主要分布于41~80岁,平均占每年度的81.83%。女性患者较多,占全部患者人数的69.91%,平均年龄为59岁。使用雷公藤多苷片最多的是风湿免疫科,分别占两个时间段的53.40%、50.82%,排名前5位的还有中医风湿科、皮肤病与性病科、肾内科、中西医结合心内科。主要用于治疗类风湿性关节炎、干燥综合征、骨质疏松、风湿性多肌痛、成人Still's病、白塞病、斑秃、慢性肾功能不全、肾病综合征、光过敏等疾病,具体数据见表1~表3。

3 讨论

3.1 雷公藤多苷片在门诊使用适应证的合理性

表1 我院门诊2012年6月—2014年5月雷公藤多苷片处方基本情况和患者分布统计($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 The basic information of Tripterygium glycosides tablet prescription and patients distribution in outpatient department of our hospital between 2012/6 and 2014/5($\bar{x} \pm s$)

项目	2012年6月—2013年5月	2013年6月—2014年5月
总销售金额,元	122 021.90	118 634.81
处方数	4 451	4 750
患者例数	1 063	1 218
男性	378	300
女性	685	918
平均年龄,岁		
男性	59 ± 17	59 ± 17
女性	59 ± 14	58 ± 14
年龄分布,例(%)		
<10岁	0(0)	0(0)
11~20岁	6(0.56)	4(0.33)
21~30岁	31(2.92)	35(2.87)
31~40岁	87(8.18)	102(8.37)
41~50岁	180(16.93)	226(18.56)
51~60岁	265(24.93)	320(26.27)
61~70岁	225(21.17)	240(19.70)
71~80岁	196(18.44)	215(17.65)
81~90岁	67(6.30)	70(5.75)
>90岁	6(0.56)	6(0.49)

表2 我院门诊雷公藤多苷片处方科室分布统计[例(%)]

Tab 2 Department distribution of Tripterygium glycosides tablet prescription between [case (%)]

科室	2012年6月—2013年5月	2013年6月—2014年5月	平均构成比
风湿免疫科	2 377(53.40)	2 414(50.82)	52.11
中医风湿病科	858(19.28)	1 043(21.96)	20.62
皮肤病与性病科	820(18.42)	849(17.88)	18.15
肾内科	123(2.76)	203(4.28)	3.52
中西医结合心内科	86(1.93)	76(1.60)	1.77
普内科(高干)	51(1.15)	37(0.78)	0.96
老年医学科	24(0.54)	24(0.51)	0.52
泌尿外科	18(0.40)	28(0.59)	0.50
医务室(门)	23(0.52)	21(0.44)	0.48
中医老年病科	20(0.45)	0(0)	0.22
血液科	3(0.07)	12(0.25)	0.16
内分泌科	1(0.02)	11(0.23)	0.13
中医糖尿病科	11(0.25)	0(0)	0.12
神经内科	6(0.13)	2(0.04)	0.09
疼痛科	5(0.11)	3(0.06)	0.09
呼吸内科	0(0)	8(0.17)	0.09
中医肺病科	1(0.02)	6(0.13)	0.08
中医内科	4(0.09)	2(0.04)	0.06
急诊科	5(0.11)	0(0)	0.06
门诊部	4(0.09)	0(0)	0.04
中医消化科	2(0.04)	2(0.04)	0.04
中医妇科	0(0)	4(0.08)	0.04
骨科	2(0.04)	1(0.02)	0.03
整形外科	2(0.04)	1(0.02)	0.03
耳鼻喉科	2(0.04)	0(0)	0.02
消化内科	2(0.04)	0(0)	0.02
心内科	1(0.02)	1(0.02)	0.02
其他	0(0)	2(0.04)	0.02

表3 我院门诊使用雷公藤多苷片排名前5位科室的诊断分布情况(例)

Tab 3 Diagnosis distribution of Tripterygium glycosides tablet prescriptions in top 5 departments between (case)

科室	诊断	2012年6月—2013年5月	2013年6月—2014年5月	平均
风湿免疫科	类风湿性关节炎	1 213	1 229	1 221
	干燥综合征	192	224	208
	风湿性多肌痛	120	81	101
	成人Still's病	30	35	33
	白塞病	12	5	9
中医风湿科	其他	10	4	7
	类风湿性关节炎	637	733	685
	骨质疏松症	439	521	480
	干燥综合征	129	210	170
	光过敏	81	129	105
皮肤病与性病科	风湿性多肌痛	33	40	37
	其他	9	8	9
	斑秃	36	44	40
	湿疹	35	33	34
	脂溢性皮炎	21	16	19
肾内科	系统性红斑狼疮	15	2	9
	毛囊炎	11	10	11
	其他	5	5	5
	高脂血症	67	107	87
	骨质疏松症	41	44	43
中西医结合心内科	慢性肾功能不全	39	22	31
	IgA肾病	26	20	23
	慢性肾炎	15	78	47
	其他	6	7	7
	肾病综合征	20	20	20
其他	高尿酸血症	19	12	16
	慢性肾炎	12	26	19
	干燥综合征	7	0	4
	甲状腺功能异常	5	1	3
	其他	3	3	3

雷公藤多苷片说明书中适应证为风湿热痹、毒邪阻滞所致的类风湿性关节炎、肾病综合征、白塞病、麻风反应、自身免疫性肝炎等。根据表3的统计数据,我院门诊雷公藤多苷片主要用于治疗类风湿性关节炎、骨质疏松、干燥综合征、风湿性多肌痛和肾病综合征等。其中,类风湿性关节炎、风湿性多肌痛和肾病综合征在说明书适应证范围内,而骨质疏松和干燥综合征属于说明书之外用药,但有文献支持其有效。雷公藤多苷片的主要有效成分为雷公藤甲素,雷公藤甲素可抑制骨转化率,减少骨量丢失,增加骨密度,有显著的预防骨质疏松作用^[4]。由于雷公藤多苷片有免疫抑制和抗炎作用,所以临床有用于治疗自身免疫性疾病干燥综合征。21例干燥综合征患者口服雷公藤多苷片20 mg、tid,使用3个月后所有患者的干眼评分均有不同程度下降,口干症状明显改善^[5]。郭云柯等^[6]对雷公藤多苷片治疗原发性干燥综合征高球蛋白血症的疗效进行分析,45例患者经12周治疗后红细胞沉降率(ESR)、C反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)、球蛋白、IgG等指标均较治疗前有所下降,表明雷公藤多苷片对原发性干燥综合征高球蛋白血症有一定疗效。综上所述,雷公藤多苷片在我院门诊用药基本合理,但对于个别患者诊断已有肝功能异常或肾功能不全者,建议停药观察,或者联合用药以减轻其不良反应。

3.2 雷公藤多苷片用于类风湿性关节炎的药效学及药动学研究

Lv QW 等^[7]进行了一项严格的前瞻性、随机、对照临床研究,将 207 例活动性类风湿性关节炎患者随机分为 3 组,分别为单纯雷公藤多苷片组、甲氨蝶呤组和雷公藤与甲氨蝶呤联合用药组。经过 24 周治疗后,单用雷公藤多苷片组的治疗有效率为 55.1%,高于单用甲氨蝶呤组的 46.4%,而甲氨蝶呤与雷公藤联合用药的有效率为 76.8%。潘祝平等^[9]观察了雷公藤多苷片联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的短期疗效,将 40 例活动期类风湿性关节炎患者随机分为甲氨蝶呤联合雷公藤多苷片组和甲氨蝶呤联合来氟米特组。治疗 12 周后,两组患者关节疼痛程度、晨僵时间、关节肿胀数等症状与治疗前比较均有明显改善($P < 0.01$),但是两组之间临床指标差异无统计学意义($P > 0.05$),表明雷公藤多苷片联合甲氨蝶呤疗效和不良反应发生率与甲氨蝶呤联合来氟米特方案相当,可作为类风湿性关节炎治疗的一种安全有效的方案。其作用机制可能与雷公藤多苷片具有抑制 T 细胞活化、增殖和分泌,影响 T 细胞亚型,诱导活化 T 细胞凋亡,抑制炎症介质肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-1、IL-2R、前列腺素 E_2 (PGE $_2$)的产生和表达,抑制血管新生,抑制软骨降解酶活性从而起到新的软骨保护作用^[9-12]有关。对于雷公藤多苷片的药动学研究目前文献报道较少。李颖等^[13]对 3 例类风湿性关节炎患者口服雷公藤多苷片后雷公藤甲素的血清浓度和药动学进行了研究,结果表明雷公藤甲素在胃肠道吸收迅速, t_{max} 约为 1.33 h,消除半衰期平均 7.51 h,药动学符合二室模型,个体之间存在差异。雷公藤多苷片治疗类风湿性关节炎的有效性已被临床认可,但由于其治疗安全范围较窄,有效血药浓度和安全血药浓度范围未见报道,药动学研究较少,故有待大样本量的进一步研究。

3.3 使用雷公藤多苷片的不良反应

统计我院 2012 年 6 月以来的药品不良反应数据,内分泌代谢病中心报告了 1 例雷公藤多苷片合并用药出现的不良反应。患者为女性,59 岁,3 年前诊断为干燥综合征、系统性硬化症,口服激素泼尼松和雷公藤多苷片治疗。患者自诉,服用雷公藤多苷片后,反复出现光照、日晒后脸颊部和双下肢出现瘙痒、红斑,停药后 2~3 d 好转。目前临床报道的雷公藤多苷片不良反应可累及多个系统,主要有血液系统、胃肠道系统、肝胆系统、生殖系统和泌尿系统等,主要表现为白细胞或中性粒细胞减少、腹泻、药物性肝损伤、尿液改变、肾功能损伤、月经紊乱、闭经、性欲减退和红斑等^[1-14]。雷公藤多苷片的不良反应与给药剂量、用药时间、患者年龄和中医辨证有关,建议小剂量维持治疗,最好选用于湿热瘀阻型类风湿性关节炎,肝肾阴虚型应联合用药以减少不良反应,同时应密切监测雷公藤多苷片的有效性和安全性^[15]。

雷公藤多苷片作为免疫抑制剂,在我院风湿免疫科、中医风湿科、皮肤病与性病科、肾内科和中西医结合心内科等科室较为广泛使用,其用法、用量和用药频次基本合理,但尚存在剂量过大、疗程过长和惧用等现象。而且雷公藤多苷片治疗安全范围较窄,用药人群年龄跨度较大,其药动学参数存在个

体差异,因此在临床使用过程中应严格掌握其适应证和禁忌证,密切监测雷公藤多苷片的有效性和安全性,大样本量研究雷公藤多苷片的有效血药浓度范围,建立治疗药物监测方法,从而指导临床合理用药,最大限度的发挥其治疗作用,减少不良反应。

参考文献

- [1] 印成霞. 55 例雷公藤多甙片/雷公藤多苷片致不良反应文献分析[J]. 中国药物警戒, 2013, 10(8): 478.
- [2] 黄真, 毛庆秋. 雷公藤多苷的临床应用, 不良反应及预防[J]. 药品评价, 2005, 2(2): 125.
- [3] 李瑞林. 雷公藤临床安全合理运用经验[J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(8): 567.
- [4] 吴俊华, 祝根飞, 郑阳, 等. 雷公藤甲素的抗骨质疏松新用途: 中国, CN102772421A[P]. 2012-11-14.
- [5] 柯晓云, 张汗承. 口服雷公藤多苷治疗 Sjogren 综合征的疗效观察[J]. 中国实用眼科杂志, 2007, 25(3): 315.
- [6] 郭云柯, 马成功, 纪伟. 雷公藤多苷片治疗原发性干燥综合征球蛋白血症的疗效分析[J]. 浙江中医药大学学报, 2012, 36(7): 770.
- [7] Lv QW, Zhang W, Shi Q, et al. Comparison of Tripterygium wilfordii Hook F with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis (TRIFRA): a randomised, controlled clinical trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204807.
- [8] 潘祝平, 林顺平, 林旋. 雷公藤多苷联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎短期疗效观察[J]. 风湿病与关节炎, 2014, 3(3): 17.
- [9] 李莉霞, 金若敏, 李仪奎, 等. 雷公藤多苷抗炎作用的安全范围及抗炎机制[J]. 中国新药与临床杂志, 2006, 25(2): 91.
- [10] 张秋萍, 田振, 刘志宏, 等. 雷公藤多苷片的抗炎作用及体内药效动力学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(6): 122.
- [11] 姜青峰, 薛涣洲, 钱海鑫, 等. 雷公藤多苷对大鼠原位肝移植急性排斥反应中 IL-2、IL-2R 活性的影响及肝细胞作用[J]. 中国血液流变学杂志, 2007, 17(3): 345.
- [12] 刘春芳, 林娜. 雷公藤甲素抗类风湿性关节炎机制研究进展[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(19): 1 575.
- [13] 李颖, 汪永忠, 罗欢, 等. 类风湿性关节炎患者雷公藤甲素血清浓度测定及其药动学研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(1): 85.
- [14] 张玉萌, 朱雨萍. 雷公藤制剂致肝毒性、生殖毒性和血液系统毒性不良反应回顾性分析[J]. 中国药物应用与监测, 2014, 11(3): 173.
- [15] 周嘉陵, 朱琦, 杨晓凌, 等. 雷公藤制剂副作用的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 12(2): 77.

(收稿日期: 2015-03-11 修回日期: 2015-05-08)

(编辑: 晏 妮)