

4种口服保肝药治疗药物性肝损害的疗效与经济学分析

王素平^{1*},刘红艳²,狄小园³,脱鸣富^{3#}(1.河北承德县食品药品监督管理局,河北承德 067400;2.河北承德县医院,河北承德 067400;3.平凉市人民医院,甘肃平凉 744000)

中图分类号 R956;R975⁺.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)42-3937-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.42.01

摘要 目的:对4种口服保肝药治疗药物性肝损害的临床疗效与经济学进行分析,为临床合理用药提供参考。方法:回顾性研究2011—2012年在某医院门诊就诊的药物性肝损害患者211例,按口服保肝药的类别分为4组,分别为A组(甘草酸二铵胶囊150 mg, po, tid)、B组(水飞蓟宾胶囊140 mg, po, tid)、C组(硫普罗宁肠溶片200 mg, po, tid)、D组(还原型谷胱甘肽片400 mg, po, tid),疗程均为4周。观察各组的临床治疗效果和不良反应,并以最小成本法分析4种治疗方案的经济性。结果:A、B、C、D组总有效率分别为89.06%、91.49%、87.27%、91.11%,两两比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗成本分别为517.92、916.92、606.12、1 131.96元。A组的治疗成本最低,D组的最高,但C组与A组比较差异无统计学意义($P>0.05$);A组与B组、D组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:4种药物中,甘草酸二铵胶囊和硫普罗宁肠溶片较水飞蓟宾胶囊、还原型谷胱甘肽片治疗成本更低。

关键词 甘草酸二铵胶囊;水飞蓟宾胶囊;硫普罗宁肠溶片;还原型谷胱甘肽片;药物性肝损害;最小成本分析

Therapeutic Efficacy and Economic Analysis of 4 Kinds of Oral Hepatoprotective Drugs in the Treatment of Drug-induced Liver Injury

WANG Su-ping¹, LIU Hong-yan², DI Xiao-yuan³, TUO Ming-fu³(1. Chengde County Food and Drug Administration of Hebei Province, Hebei Chengde 067400, China; 2. Chengde County Hospital of Hebei Province, Hebei Chengde 067400, China; 3. Pingliang Municipal People's Hospital, Gansu Pingliang 744000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To analyze clinical efficacy and economics of 4 kinds of oral hepatoprotective drugs in the treatment of drug-induced liver injury, and to provide reference for rational drug use in the clinic. **METHODS:** By retrospective study, 211 cases of drug-induced liver disease from 2011 to 2012 in outpatient department of a hospital were divided into 4 groups according to oral hepatoprotective drug categories, i.e. group A (Diammonium glycyrrhizinate capsule 150 mg, p.o., tid), group B (Silibinin capsules 140 mg, p.o., tid), group C (Tiopronin enteric-coated tablets 200 mg, p.o., tid) and group D (Reduced glutathione tablets 400 mg, p.o., tid). The treatment course lasted for 4 weeks. Minimum cost method was used to analyze the economics of 4 kinds of regimens. **RESULTS:** The total effective rates of 4 groups were 89.06%, 91.49%, 87.27% and 91.11%, respectively; there was no statistical significance ($P>0.05$). Treatment costs of them were 517.92 yuan, 916.92 yuan, 606.12 yuan and 1 131.96 yuan. Treatment cost of group A was the lowest while that of group D was the highest; there was no statistical significance between group A and group D ($P>0.05$); there were statistical significance between group A and group B or group D ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** Among 4 kinds of drugs, the treatment costs of Diammonium glycyrrhizinate capsules and Tiopronin enteric-coated tablets are lower than those of Silibinin capsules and Reduced glutathione tablets.

KEY WORDS Diammonium glycyrrhizinate capsule; Silibinin capsules; Tiopronin enteric-coated tablets; Reduced glutathione tablets; Drug-induced liver injury; Cost-minimization analysis

药物性肝损害是指在应用药物治疗过程中,由于药物或其代谢产物引起的肝细胞毒性损害或肝脏对药物及其代谢产物的过敏反应所致的疾病。临床常表现为不规则发热、乏力、

恶心等消化道症状和肝区疼痛等,实验室检查表现为丙氨酸氨基转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、血清胆红素(SB)升高^[1]。临床一般除采用立即停用与肝损害有关或可疑的药物外,还给予相应保肝药治疗。目前,在我国上市的口服类保肝药有几十种,在同一医疗机构中甚

本栏目协办

南京正大天晴制药有限公司

地址:江苏省南京市玄武区长江路188号德基大厦22层
电话:025-86816983 邮编:210018

* 主管药师。研究方向:药物不良反应监测。电话:0314-3116698。E-mail:951898347@qq.com

通信作者:主管药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail:tuo-mingfu@sohu.com

至也有多种保肝药,各药间价格差异较大。在临床中应用较广的保肝药为甘草酸类、水飞蓟宾类、中药制剂(如护肝片、护肝宁等)、葡醛内酯、联苯双酯、硫普罗宁、还原型谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱类等。其中葡醛内酯在临床中多与中药制剂或联苯双酯等联用;多烯磷脂酰胆碱为进口药,价格较高,临床用量较小^[2-3]。因此,本文利用药物经济学原理,选用在临床用药频度较大,且在甘肃平凉市人民医院使用的甘草酸二铵胶囊、水飞蓟宾胶囊、硫普罗宁肠溶片和还原型谷胱甘肽这4种口服保肝药,对其治疗药物性肝损害的临床有效性、安全性和经济性进行分析,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例来源

回顾性研究2011—2012年在该院门诊就诊的药物性肝炎患者211例,根据使用口服保肝药的类别分为4组,A组64例中,男性31例,女性33例,年龄21~75岁;B组47例中,男性25例,女性22例,年龄19~78岁;C组55例中,男性29例,女性26例,年龄20~74岁;D组45例中,男性22例,女性23例,年龄20~76岁。4组患者性别、年龄、病情程度等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 病例纳入标准

入选患者诊断均按照《1990年巴黎国际会议达成的有关药物性肝损害诊断标准的共识》:在缺乏组织学检查依据的情况下,ALT或结合胆红素升高达正常值上限(ULN)2倍以上,或AST、ALP和总胆红素(TBIL)联合升高,且其中之一升高达正常上限2倍以上^[4-5]。除外病毒性肝炎、酒精性肝炎和自身免疫性肝炎。肝损害的严重程度按照文献标准^[6]分级。轻度肝损害:ALT异常伴 $1\times ULN<TBIL\leq 5\times ULN$,患者无症状或仅有轻微症状;重度肝损害:ALT $\geq 10\times ULN$,伴 $5\times ULN<TBIL\leq 10\times ULN$,患者出现明显肝损害症状和体征;肝衰竭:①②为必要条件,即①胆红素平均每天上升 $17\mu\text{mol/L}$ 或总数 $>10\times ULN$;②凝血酶原活动度 $<40\%$;③症状进行性加重,极度乏力、厌食、呕吐;④出现各种严重并发症,包括腹水、上消化道出血、肝性脑病、肝肾综合征等。

1.3 给药方法

A组口服甘草酸二铵胶囊(江苏正大天晴药业有限公司,50 mg/粒)150 mg, tid; B组口服水飞蓟宾胶囊(天津天士力制药股份有限公司,35 mg/粒)140 mg, tid; C组口服硫普罗宁肠溶片(河南新谊药业股份有限公司,100 mg/片)200 mg, tid; D组口服还原型谷胱甘肽片(重庆药友制药有限责任公司,100 mg/片)400 mg, tid。疗程均为4周,4周后若临床体征和肝功能实验室检查指标无明显改变者更换其他药物。

1.4 观察项目

症状和体征:乏力、消化道症状(纳差、恶心、腹胀)、肝区不适;生化检查:治疗前、治疗后4周检验血中ALT、AST、SB等水平;治疗过程中出现的不良反应。

1.5 疗效判定

按照文献报道的疗效判定标准,治愈:临床症状体征完全消失或明显改善,胆红素、转氨酶、 γ -谷氨酰转肽酶、ALP等肝功能指标降至正常范围;好转:临床症状好转,肝功能指标较治疗前下降,并低于ULN 2倍以下;无效:症状体征无改善,

肝功能指标改善不明显或病情加重。总有效率=(治愈例数+好转例数)/总例数 $\times 100\%$ ^[7]。

1.6 不良反应评价

不良反应按与药物有关、很可能有关、可能有关、可能无关和无关5级评定。前三者合计为不良反应,依次计算不良反应率。

1.7 统计学方法

采用SPSS 16.0统计软件进行处理。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验进行统计学分析;计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验进行统计学分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 引起药物性肝损害的类别

引起肝损害的药物类别依次为中成药(48例,22.75%),抗生素类(42例,19.91%),化学抗肿瘤药(35例,16.59%),抗结核药(31例,14.69%),解热镇痛药(28例,13.27%),心血管药物(25例,11.85%),激素类药(20例,9.48%)和抗精神类药物(16例,7.58%)。在具体药物中异烟肼+利福平+乙胺丁醇的三联用药、左氧氟沙星、卡莫司汀和华佗再造丸致肝损害较多(分别为18例、15例、13例和13例),具体详见表1(表1中,G代表甘草酸二铵胶囊;S代表水飞蓟宾胶囊;L代表硫普罗宁肠溶片;H代表还原型谷胱甘肽片;临床疗效例数=治愈例数+好转例数)。所用各种药物的剂量均在说明书所规定用量范围之内。

表1 致药物性肝损害的药物种类、严重程度与保肝药疗效(前20位)

Tab 1 Drug types and severity of drug-induced liver injury and therapeutic efficacy of hepatoprotective drug (top 20)

致肝损害药物	n	严重程度(n)	口服保肝药(n)	临床疗效(n)
异烟肼+利福平+乙胺丁醇	18	轻度(14),重度(4)	G(3),S(6),L(4),H(5)	G(3),S(5),L(3),H(4)
左氧氟沙星	15	轻度(11),重度(4)	G(6),L(6),H(3)	G(5),L(5),H(3)
卡莫司汀	13	轻度(12),重度(1)	G(2),S(5),L(2),H(4)	G(2),S(4),L(2),H(3)
华佗再造丸	13	轻度(11),重度(2)	G(5),S(3),L(1),H(4)	G(4),S(3),L(1),H(3)
环磷酰胺	10	轻度(9),重度(1)	G(1),S(3),L(2),H(4)	G(1),S(3),L(2),H(3)
复方青黛胶囊	10	轻度(9),重度(1)	G(7),L(2),H(1)	G(6),L(2),H(1)
罗红霉素+氨苄西林	9	轻度(9)	G(4),S(1),L(3),H(1)	G(4),S(1),L(2),H(1)
酒石酸美托洛尔	8	轻度(6),重度(2)	G(2),S(5),L(1)	G(2),S(5),L(1)
阿奇霉素	8	轻度(8)	G(2),S(3),L(1),H(2)	G(2),S(2),L(1),H(2)
双氯芬酸钠	8	轻度(8)	G(4),S(3),H(1)	G(3),S(3),H(1)
甲泼尼龙	7	轻度(7)	G(3),L(2),H(2)	G(3),L(2),H(2)
消渴丸	6	轻度(6)	G(1),S(2),L(3)	G(1),S(2),L(3)
对乙酰氨基酚	6	轻度(5),重度(1)	S(3),L(1),H(2)	S(3),L(1),H(2)
利福喷丁	5	轻度(5)	G(3),L(2)	G(2),L(2)
二甲双胍	5	轻度(5)	G(2),S(2),L(1)	G(2),S(2),L(1)
他巴唑	4	轻度(4)	L(1),H(3)	L(1),H(2)
卡马西平	4	轻度(4)	G(2),L(2)	G(2),L(2)
复方降压片	4	轻度(4)	G(3),S(1)	G(3),S(1)
大活络丸	3	轻度(3)	G(1),L(2)	G(1),L(1)
丙戊酸钠	3	轻度(3)	S(1),H(2)	S(1),H(2)

2.2 肝功能改善情况

本次研究结果显示,治疗后4组患者的临床总有效率均在87%以上,两两比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表2。

2.3 不良反应

表2 4组患者肝功能改善情况比较

Tab 2 Comparison of liver function improvement among 4 groups

组别	例数	治愈	好转	无效	总有效率, %
A组	64	36	21	7	89.06
B组	47	26	17	4	91.49
C组	55	28	20	7	87.27
D组	45	22	19	4	91.11

211份病例中共发生不良反应6例(2.84%),其中A组和D组各2例,B组和C组各1例。主要为胃肠道反应、头痛头晕等不适,以上不良反应均为轻度,减量和停药可以使不良反应消失,能耐受治疗,无严重不良反应。4组间不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 治疗成本的确定^[9]

按照经济学原理,治疗成本包括直接成本、间接成本和隐性成本。由于间接成本和隐性成本较难预测,所以本研究未予以考虑。本研究只考虑直接成本,主要包括药品费、检查费、治疗费等。因所有检查均在同一医院进行,且都为口服给药,因此除药品费用外,4组的检查费和治疗费基本相同,分别为267元和72元。总费用=药品费用+检查费+治疗费。4组患者总治疗成本详见表3。

表3 4组患者药品的总治疗成本

Tab 3 Total treatment cost of 4 groups

组别	单价,元/片或粒	平均每日用量,片或粒	每日成本,元	用药总量,片或粒	药品费用,元	检查费,元	治疗费,元	总费用,元
A组	0.71	9	6.39	252	178.92	267	72	517.92
B组	1.72	12	20.64	336	577.92	267	72	916.92
C组	1.59	6	9.54	168	267.12	267	72	606.12
D组	2.36	12	28.32	336	792.96	267	72	1131.96

2.5 最小成本分析

本研究中4种药物治疗药物性肝损害的临床有效性差异无统计学意义,因此采用最小成本分析法,直接比较4种治疗方案的成本大小。A组的治疗成本最低,D组的最高,但C组与A组比较差异无统计学意义($P>0.05$);A组与B组、D组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

目前,比较公认的药物引起肝损害的发病机制为^[1]:(1)药物损害肝细胞的亚微结构;(2)药物的毒性代谢物与肝细胞的大分子结合造成肝细胞坏死;(3)药物在分子水平上干扰肝细胞的代谢;(4)药物造成过敏反应或干扰肝细胞的供血;(5)药物加重原有的潜在疾病。甘草酸二铵为中药甘草有效成分的第3代提取物,具有较强的抗炎、保护肝细胞膜及改善肝功能的作用。水飞蓟宾能够稳定肝细胞膜,保护肝细胞的酶系统,清除肝细胞内的活性氧自由基,从而提高肝脏的解毒能力,避免肝细胞长期接触毒物。硫普罗宁对TAA(硫代乙酰胺)、CCl₄(四氯化碳)所造成动物急性肝损伤模型中血清AST、ALT升高有降低作用,对慢性肝损伤模型引起的甘油三酯蓄积有抑制作用。还原型谷胱甘肽是含有巯基(SH)的三肽类化合

物,在人体内具有活化氧化还原系统,激活SH酶、解毒作用等生理活性。本研究结果显示,4种药物治疗药物性肝损害的临床有效率分别为89.06%、91.49%、87.27%和91.11%,基本可达到临床用药目的;同时两两比较4种药物的临床有效率和不良反应发生率,差异均无统计学意义($P>0.05$),说明4种药物的临床有效性和安全性相当。

药物经济学是一门将经济学原理和方法应用于评价临床药物治疗过程的学科,在优化治疗方案、指导临床合理用药等方面具有重要作用^[9]。4种药物治疗药物性肝损害的总有效率差异无统计学意义,因此采用最小成本法对4种用药方案进行经济性分析。结果显示,甘草酸二铵胶囊的成本最小(517.92元),还原型谷胱甘肽片最高(1136.96元)。但甘草酸二铵胶囊与硫普罗宁肠溶片比较差异无统计学意义($P>0.05$);与水飞蓟宾胶囊、还原型谷胱甘肽片比较差异均有统计学意义($P<0.05$),说明在4种药物中,甘草酸二铵胶囊和硫普罗宁肠溶片相对于水飞蓟宾胶囊、还原型谷胱甘肽片,是治疗药物性肝损害较经济的治疗方案。

临床治疗方案在保证药疗安全、高效的基础上,应用药物经济学原理对同一药物的不同来源(国产、进口)、不同剂型、不同给药途径,同类药物的不同品种及不同药物配伍方案等进行比较分析,从中选择比较合理的药物治疗方案,最大限度为患者提供质价比最好的药品,有效降低治疗成本,使临床用药更加合理,避免了医药资源浪费^[10]。

参考文献

- [1] 杨冰华,张轶婷,张春艳.药物性肝损害[J].临床和实验医学杂志,2003,2(1):62.
- [2] 穆晓攀,杜晓明,靳海龙.我院2006—2010年门诊患者保肝药应用分析[J].中国药师,2012,15(2):253.
- [3] 葛文再.我院2004年护肝类药物应用频度分析[J].中国药物滥用防治杂志,2006,12(2):123.
- [4] 刘莹,贾继东.药物性肝损害的发生机制及诊断发展[J].临床肝胆病杂志,2006,22(2):150.
- [5] Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting[J]. *J Hepatol*, 1990,11(2):272.
- [6] 广东药品不良反应监测信息.关于发布《常见严重药品不良反应技术规范及评价标准》的通知[S].2010-09-05.
- [7] 秦敏,白文元,谭莉莉.回顾性分析临床药物性肝病109例[J].世界华人消化杂志,2007,15(28):3041.
- [8] 卢莹璐,孙利华.3种抗菌药物治疗急性结石性胆囊炎的成本-效果分析[J].中国药房,2010,21(24):2271.
- [9] 吴金艳,邓伟生,谢敬东.药物经济学在指导临床合理用药中的运用[J].国际医药卫生导报,2006,12(17):133.
- [10] 王奉德,杨中云.药物经济学及其在药品费用控制中的作用[J].时珍国医国药,2005,16(7):58.

(收稿日期:2013-06-20 修回日期:2013-09-17)

《中国药房》杂志——《中国科学引文数据库》(CSCD)来源期刊,欢迎投稿、订阅