

曲美他嗪临床应用合理性与规范分析*

梁丽丽, 谢旭斐, 谢立勇

(广东省广州市红十字会医院中心药房, 广东 广州 510220)

摘要:目的 分析医院曲美他嗪(TMZ)药物使用合理性。方法 回顾性分析2017年6月至2018年6月就诊并口服TMZ的住院患者3352例的临床资料,统计患者姓名、性别、年龄、体质量、临床诊断、血清肌酐(SCr)水平、TMZ服用剂量、服药频次、服药方法等信息,评价其使用的合理性。结果 3352例患者,平均年龄(63.00 ± 12.03)岁;男性占69.39%,女性占30.61%;疾病诊断主要以冠状动脉粥样硬化性心脏病(84.76%)、心律失常(41.59%)、高血压性心脏病(15.24%)为主,主要使用科室是心血管内科(63.01%)、呼吸科(8.44%)及综合科(7.85%);使用合理者1982例(59.13%),不合理者1370例(40.87%);不合理用药主要表现在禁忌证用药(132例、占3.94%)、超适应证用药(997例、占29.74%)和用法用量不适宜(241例、占7.19%)。结论 TMZ药品使用存在不合理现象,建议医师加强药理作用及不良反应学习,严格按药品说明书指导用药,同时医院应加强对药品使用规范的相关培训,促进合理用药。

关键词:曲美他嗪;合理性评价;禁忌证;适应证;合理用药

中图分类号:R969.3;R972

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)21-0092-04

Clinical Rationality and Standard of the Use of Trimetazidine

LIANG Lili, XIE Xufei, XIE Liyong

(Central Pharmacy, Guangzhou Red Cross Hospital, Guangzhou, Guangdong, China 510220)

Abstract: Objective To analyze the rationality of the use of trimetazidine(TMZ) in our hospital. **Methods** The clinical data of 3352 inpatients treated with TMZ in our hospital from June 2017 to June 2018 were retrospectively analyzed. The patient's name, sex, age, body weight, clinical diagnosis, serum creatinine(SCr) level, dosage of TMZ, frequency of medication, medication method and other information were recorded to evaluate the rationality of the use of trimetazidine. **Results** The age of 3352 patients ranged from 40 to 80 years old, with an average of (63.00 ± 12.03) years old, 69.39% of male patients and 30.61% of female patients. The diagnosis of disease was mainly coronary heart disease(84.76%), arrhythmia(41.59%) and hypertensive heart disease(15.24%). Cardiovascular department(63.01%), respiratory department(8.44%) and general department(7.85%) were the main departments for TMZ use. Totally 1982 cases(59.13%) used TMZ rationally, while 1370 cases(40.87%) used TMZ irrationally. The irrational medication was mainly reflected in contraindications(132 cases, 3.94%), off-indication medication(997 cases, 29.74%) and inappropriate usage and dosage(241 cases, 7.19%). **Conclusion** There are unreasonable phenomena in the use of TMZ. It is suggested that physicians should strengthen the study of pharmacological effects and adverse reactions, strictly guide the use of the drugs according to drug instructions, and the hospital should strengthen the relevant training of drug-using standards to promote rational drug use.

Key words: trimetazidine; rationality evaluation; contraindications; indications; rational drug use

心肌细胞能量代谢是影响冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)患者心功能的重要因素^[1]。盐酸曲美他嗪(TMZ)作为调节心肌能量代谢的药物^[2],可通过减慢血清中游离脂肪酸的氧化速度,降低线粒体内钙离子聚集速率,改善心肌细胞膜两侧电位分布,影响心肌细胞电活动,使心肌细胞内氧自由基产生减少,从而起到抗氧化应激、保护线粒体等作用^[3-4];同时,可维持心肌细胞持续产生三磷酸腺苷(ATP),改善缺血部位受损心肌细胞的能量代谢,是目前临床治疗冠心病、心力衰竭及冠心病合并其他慢性疾病的药物^[5]。近年来,其临床应用不断增多,用药安全性问题不容忽视,药品不良反应逐渐增多,给临床使用带来困扰^[6]。本研究中对本院就诊患者TMZ药物的使用情况、血药浓度监测及临床疗效进行分析,为临床规范、合理性使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院2017年6月至2018年6月就诊并口服TMZ的住院患者3352例,回顾性分析临床资料,统计患者姓名、性别、年龄、体质量、临床诊断、血清肌酐(SCr)水平、入院时间、出院时间等基本信息,以及TMZ的生产厂家、剂量、服药频次、服药方法、服药时间等。

1.2 方法

根据医院信息系统(HIS)提取服用盐酸曲美他嗪片(Les Laboratoires Servier, 国药准字H20120477,规格为每片20mg)的患者病历,按公式肌酐清除率($CCr = (140 - \text{年龄}) \times \text{体质量}(\text{kg}) / 72 \times \text{SCr}(\text{mg/dL})$)^[7]计算。参考文献[8]及TMZ药品说明书中使用适应证、禁忌证、用法用量及相关注意事项等规定对使用的合理性进

*基金项目:2017年广东省科技创新战略专项项目[2017A030312107]。

第一作者:梁丽丽,女,大学本科,药师,研究方向为药理学,(电子信箱)lli1201@126.com。

行评价。1)适应证:成年人中对冠心病心绞痛一线药物治疗症状控制欠佳或无法耐受的患者,可作为预防性治疗,也可用于眩晕和耳鸣的辅助性对症治疗。2)禁忌证:对药品任一组分过敏;患有帕金森病、帕金森综合征、自主性震颤及其他相关运动障碍;合并严重肾功能衰竭($CCr < 30 \text{ mL/min}$);哺乳期通常不推荐使用。3)用法用量:每24 h 60 mg,每日3次,每次1片,三餐时服用。合并中度肾功能损伤患者($30 \text{ mL/min} \leq CCr \leq 60 \text{ mL/min}$)服用剂量为每24 h 40 mg,每日2次,每次1片,三餐时服用。4)注意事项:不作为心绞痛发作时的对症治疗用药,也不适用于不稳定型心绞痛或心肌梗死的初始治疗。心绞痛发作时,对冠状动脉病况应重新评估,并调整治疗方案(药物治疗和可能的血运重建)。

根据病历临床诊断及 CCr 水平采用逐级递进方法评价。1)禁忌证用药:凡病历中出现“帕金森病”“帕金森综合征”“自主性震颤”等疾病诊断者,或根据公式计算得出 CCr 水平 $< 30 \text{ mL/min}$ 者,或处于哺乳期的妇女服药者;2)适应证用药:在排除“禁忌证用药”后,再次查看诊断,若诊断中有“冠状动脉粥样硬化性心脏病”“心绞痛”“眩晕综合征”“耳鸣”等则判定;3)用法用量适宜:查看病历,根据 CCr 水平判断,若 $CCr > 60 \text{ mL/min}$,TMZ口服,每日3次,每次1片,若 $30 \text{ mL/min} \leq CCr \leq 60 \text{ mL/min}$,TMZ口服,每日2次,每次1片,则判定。

结果评价:患者用药排除了“禁忌证用药”,且同时满足“适应证用药”“用法用量适宜”3项者评价为“合理用药”,否则为“不合理用药”。

1.3 统计学处理

采用Excel 2013软件进行数据统计和分析。

2 结果

2.1 一般情况

患者性别、年龄、临床诊断及使用量排名前10位的科室等资料统计结果见表1至表3。

表1 入选患者性别和年龄情况($n = 3\,352$)

年龄	男性		女性		总例数	构成比(%)
	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)		
<18岁	17	0.51	12	0.36	29	0.87
18~40岁	179	5.34	119	3.55	298	8.89
41~59岁	843	25.15	363	10.83	1\,206	35.98
60~80岁	1\,026	30.61	453	13.51	1\,479	44.12
>80岁	261	7.79	79	2.36	340	10.14
合计	2\,326	69.39	1\,026	30.61	3\,352	100.00

2.2 TMZ使用合理性评价

3\,352例患者中,TMZ使用合理者1\,982例(59.13%),使用不合理者1\,370例(40.87%)。

禁忌证用药:有132例存在禁忌证用药,占总例

表2 入选患者入院诊断情况($n = 3\,352$)

临床诊断	男性		女性		总例数	构成比(%)
	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)		
冠心病(心绞痛、心肌梗死)	1\,633	48.72	1\,208	36.04	2\,841	84.76
各型心律失常	823	24.55	571	17.03	1\,394	41.59
病毒性心肌炎	188	5.61	132	3.94	320	9.55
先天性心脏病	38	1.13	21	0.63	59	1.76
心肌病(扩张型、肥厚型)	76	2.27	47	1.40	123	3.67
高血压性心脏病	232	6.92	279	8.32	511	15.24
糖尿病	9	0.27	7	0.21	16	0.48
眩晕综合征	161	4.80	93	2.77	254	7.58
耳鸣待查	77	2.30	59	1.76	136	4.06

表3 入选患者科室分布情况($n = 3\,352$)

科室	男性		女性		总例数	构成比(%)
	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)		
心血管内科	1\,381	41.20	731	21.81	2\,112	63.01
呼吸科	192	5.73	91	2.71	283	8.44
综合科	146	4.36	117	3.49	263	7.85
中医科	109	3.25	85	2.54	194	5.79
消化内科	79	2.36	52	1.55	131	3.91
内分泌科	77	2.30	42	1.25	119	3.55
神经内科	49	1.46	39	1.16	88	2.63
肿瘤内科	48	1.43	21	0.63	69	2.06
肾内科	31	0.92	20	0.60	51	1.52
血液科	12	0.36	9	0.27	21	0.62

数的3.94%,占不合理用药例数的5.95%。其中以 $CCr < 30 \text{ mL/min}$ 时服用TMZ最多,占3.19%。详见表4。

表4 入选患者禁忌证用药情况

禁忌证	男性		女性		总例数	构成比(%)
	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)		
帕金森病	4	0.12	2	0.06	6	0.18
帕金森综合征	2	0.06	1	0.03	3	0.09
自主性震颤	6	0.18	7	0.21	13	0.39
$CCr < 30 \text{ mL/min}$	65	1.94	42	1.25	107	3.19
哺乳期妇女	0	0	3	0.09	3	0.09
合计	77	2.30	55	1.64	132	3.94

超适应证用药:997例存在超适应证用药,占总例数的29.74%,占不合理用药的72.78%。其中以高血压性心脏病和心律失常超适应证用药占比最高,分别为5.25%和16.23%。详见表5。

用法用量不适宜:241例为用药时间不适宜,占总例数的7.19%,占不合理用药的10.86%。详见表6。

3 讨论

生理情况下,心脏的收缩功能有赖于心肌细胞的代谢产生ATP,维持正常电生理活动,而心肌细胞代谢则需要氧气参与下于线粒体内进行有氧糖酵解而产生

表5 入选患者超适应证用药情况

超适应证用药	男性		女性		总例数	构成比(%)
	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)		
心律失常	325	9.70	219	6.53	544	16.23
心肌病	39	1.16	23	0.69	62	1.85
高血压性心脏病	97	2.89	79	2.36	176	5.25
先天性心脏病	27	0.81	11	0.33	38	1.13
病毒性心肌炎	89	2.66	83	2.48	172	5.13
糖尿病	3	0.09	2	0.06	5	0.15
合计	580	17.31	417	12.44	997	29.75

表6 入选患者用法用量不适宜情况

类型	CCr > 60 mL/min		30 mL/min ≤ CCr ≤ 60 mL/min		总例数	构成比(%)
	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)		
单次剂量不适宜	25	0.75	33	0.98	58	1.73
服药频次不适宜	36	1.07	147	4.39	183	5.46
合计	61	1.82	180	5.37	241	7.19

能量^[9]。但在大多数动脉粥样硬化性心脏病中,由于冠状动脉发生粥样硬化性病变,导致心肌局部供血减少,心肌细胞氧供不足,不能维持正常功能,导致患者频繁出现胸闷、心悸、气短等不适症状^[10]。因此,降低冠脉粥样硬化性病变下的心肌细胞氧耗,是冠心病药物研发的作用机制之一。曲美他嗪能通过将心肌细胞的氧化底物脂肪酸转化成为葡萄糖而释放ATP,从而降低心肌细胞外源氧耗,故被认为是具有优化心肌能量代谢的药物^[11]。

TMZ化学名称为1-(2,3,4-三甲氧基苯甲基)哌嗪二盐酸盐,可通过保护细胞在缺氧或缺血情况下的能量代谢,阻止细胞内ATP水平下降,从而保证细胞膜上离子泵的正常功能和Na⁺-K⁺流的正常运转,维持细胞内环境的稳定^[12]。动物试验研究显示,TMZ能帮助维持心脏和神经感觉器官在缺血和缺氧情况下的能量代谢,降低细胞内的酸中毒和由缺血引起的透膜离子流的变化,减少缺血时和心肌再灌注时出现的多核中性粒细胞的移动和浸润,还会缩小试验性心肌梗死的面积,且在产生这种作用的同时对血流动力学无明显影响^[13-14]。临床试验发现,TMZ可增加冠脉血流储备,第15天起能延迟运动诱发的缺血的发生,能限制血压的快速波动,但对心率无明显影响,能显著降低心绞痛发作的频率^[15]。本研究结果显示,3352例患者有TMZ口服用药史,年龄分布在40~80岁,男性多于女性,且疾病诊断中以冠心病诊断最多,心力衰竭次之。随着社会发展和生活方式的改变,冠心病的发病人群逐渐呈现年轻化趋势,40~60岁人群中发病率逐年上升,这与本研究结果相符。同时,冠心病发病的性别比例显示,男性人群高发于女性人群,也与本研究结果一致。均提示TMZ广泛应

用于中老年人群冠心病等心脏疾病。

TMZ主要通过肾脏代谢,但因中老年人群生理机能的减退,加上罹患多种疾病,常会导致肾功能降低,甚至出现肾功能损害,肾小球滤过率降低,肾脏对药物的代谢能力下降,TMZ的不合理应用就会对肾脏造成负担^[16]。因此,临床以CCr < 30 mL/min作为应用TMZ时肾功能的判定标准是有意义的。本研究结果显示,3.19%的患者在CCr < 30 mL/min时仍口服用药,共有241例因用法用量问题而导致不合理用药,且其中以30 mL/min ≤ CCr ≤ 60 mL/min时服药频次错误常见,多数患者在肾功能出现损伤时仍每日口服3次,增加了肾脏负担,长期会造成肾损害。口服TMZ后出现肢体震颤等运动障碍性不良反应也较多见,目前已有多项研究证实,不合理服用TMZ会出现帕金森症状或不宁腿综合征^[17-18]。入选患者中仍有13例合并有不自主性震颤,有6例有帕金森病,均为TMZ使用的禁忌证,属不合理用药。考虑原因,一方面与患者缺乏对该药的全面认识有关,另一方面与医师的疏忽及对患者服药指导不到位有关。因此,临床医师应加强对药物应用规范的掌握,以及对患者的服药方法宣教,指导合理用药。

TMZ除了应用于药品说明书规定的冠心病、心绞痛等适应证外,临床也用于心律失常、心力衰竭、心肌病、高血压性心脏病等,但目前关于TMZ是否能应用于上述疾病的报道并不一致。张莹等^[19]的研究显示,TMZ可应用于心力衰竭,考虑与其可降低心血管事件发生率,增加左室射血分数及减少左室舒末期内径有关。同时也有研究称,TMZ可用于糖尿病合并冠心病的治疗^[20]。但尚缺乏大规模的临床研究证实,故不推荐长期使用。本研究结果显示,278例存在用药时间不适宜情况,即在入院初就口服TMZ,这与药品说明书相悖。TMZ非冠心病治疗一线药物,因此临床应用要严格掌握用药时机,不可盲目使用。

综上所述,我院TMZ仍存在不合理用药现象,突出表现在禁忌证用药、超适应证用药、服药时机不适宜和用法用量不规范等方面。建议临床医师加强对该药药理作用及不良反应的学习,严格按药品说明书指导用药,同时,医院应加强对药品使用规范的相关培训,促进合理用药。

参考文献:

- [1] QIN Y, GAO M, LI A, et al. Mitoflash lights single mitochondrial dynamics events in mature cardiomyocytes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 503(2): 729-736.
- [2] 毕进. 盐酸曲美他嗪治疗冠心病稳定型心绞痛的临床治疗疗效[J]. 中国医药指南, 2018, 16(6): 93.
- [3] ZHANG L, DING W, WANG Z, et al. Early administration of trimetazidine attenuates diabetic cardiomyopathy in rats by alle-