

2014~2017年杭州地区12家医院 肺癌患者甘草酸制剂用药分析

辛文秀 孙娇 孔思思 陈凌亚 黄萍
(浙江省肿瘤医院药剂科 杭州 310022)

摘要 目的:了解肺癌患者甘草酸制剂的使用现状,分析其用药特点及趋势。**方法:**对2014~2017年杭州地区12家医院各种甘草酸制剂的用药金额、用药频度及限定日费用等数据进行统计分析。**结果:**2014~2017年肺癌患者甘草酸类护肝药物的用药总金额总体呈上升趋势,与2014年相比,2017年用药总金额上升了18.58%,其中用药金额最高的是异甘草酸镁注射液;用药频度居首位的是甘草酸二铵胶囊;序号比大于1的为甘草酸二铵胶囊和复方甘草酸苷片;限定日费用值与用药频度相反,甘草酸二铵胶囊的限定日费用最低,限定日费用最高的为异甘草酸镁注射液。**结论:**杭州地区12家医院2014~2017年肺癌患者甘草酸类护肝药物的用药金额逐年升高,安全有效、限定日费用较低的甘草酸类药物在临床使用中占优势。

关键词 甘草酸类;用药金额;用药频度;限定日费用;药物利用

中图分类号:F407.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2019)08-0535-04

Application Analysis of Glycyrrhizic Drugs in Patients with Lung Cancer in 12 Hospitals of Hangzhou from 2014 to 2017

Xin Wenxiu, Sun Jiao, Kong Sisi, Chen Lingya, Huang Ping

Department of Pharmacy, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China

ABSTRACT Objective: To study the medication characteristics and tendency of glycyrrhizic liver-protecting drugs through analyzing the utilization in 12 hospitals in Hangzhou area. **Methods:** The prescriptions data of lung cancer patients in 12 hospitals of Hangzhou from 2014 to 2017 were statistically analyzed, including the consumption, frequency of utilization and defined daily cost. **Results:** The consumption of lycyrrhizic liver-protecting drugs showed an overall upward trend. Compared with 2014, the total sales amount in 2017 increased by 18.58%, among which the highest sales was magnesium isoglycyrrhizinate injection; The frequency of utilization of diammonium glycyrrhizinate capsules ranked first; The agents with number ratio greater than 1 were diammonium glycyrrhizinate capsules and compand glycyrrhizin tablets. In contrast to frequency of utilization, diammonium glycyrrhizinate capsules had the lowest defined daily cost (DDC), the highest DDC was magnesium isoglycyrrhizinate injection. **Conclusion:** The consumption of glycyrrhizic liver-protecting drugs for lung cancer patients in 12 hospitals in Hangzhou area from 2014 to 2017 increased year by year. The glycyrrhizic drugs with safe and effective effect and lower DDC were dominant in clinical use.

KEY WORDS Glycyrrhizic drugs; Consumption; DDDs; Defined daily cost; Drug utilization

肺癌是全球癌症相关死亡人数最多的一类癌种^[1,2],其发病率和死亡率呈逐年递增趋势^[3]。多数肺癌患者在确诊时已处于晚期,丧失手术机会,因此化疗仍然是肺癌治疗的主要手段^[4,5]。研究报道,肿瘤治疗药物包括细胞毒类药物、激素类药物、分子靶向药物、生物反应调节剂以及中草药等均可能引起肝脏损伤^[6]。目前市场上常见的甘草酸制剂包括甘草酸单铵、甘草酸二铵、复方甘草酸苷及异甘草酸镁等多种形式。甘草酸制剂是抗炎保肝的一线药物之一,研究发现甘草酸类化合物对肺癌具有一定的防治作用,对部分肺癌化疗药物具有增效减毒的作

用^[7-10]。因此,本研究根据“医院处方分析”项目收集的杭州地区12家医院肺癌患者的用药信息,对肺癌患者甘草酸制剂的用药现状进行统计,分析其用药特点及趋势。

1 资料与方法

1.1 资料来源

数据来源于中国药学会医院药专业委员会“医院处方分析”课题组收集的杭州地区肺癌患者的处方用药信息。2014~2017年杭州地区共有12家医院(包括2所二级甲等综合性医院、1所三级甲等专科

医院和9所三级甲等综合性的医院)参与本课题。采用单纯随机抽样方法,根据“医院处方分析”项目的规定抽取相关资料:将每月每日的处方进行编号,每个季度从周一至周五抽取两周(10个工作日)定为抽样日期,每年共抽取40个工作日的用药数据。采集电子信息系统肺癌患者用药数据,包括地区、年份、处方编号、患者性别及年龄、药品商品名和通用名、规格、给药途径、用法用量、用药天数、用药金额等。

1.2 统计方法

采用 Microsoft Excel 2016 进行分类及统计分析。按照药品通用名统计甘草酸制剂口服及注射剂型的用药金额、用药频度(DDD_s)和限定日费用(DDC)。具体分析包括:①用药金额:统计杭州地区12家医院肺癌患者使用甘草酸制剂每年的用药总金额,并分析其变化趋势;②限定日剂量(DDD):采用WHO推荐的限定日剂量统计法,以《新编药理学》第17版和《中华人民共和国药典》2015年版规定的以治疗为目的成人平均日剂量为标准确定药品DDD值,未收载药品以药品说明书推荐的成人常规剂量为准;③DDD_s=某药物总消耗量/该药DDD值;DDD_s主要衡量药物使用频率,其值越大,表明该药使用频率越高,反之则越低;④DDC=某药用药总金额/该药DDD_s;DDC可作为药品经济费用方面的指标,反映患者使用该药的日均费用;⑤序号比=某药用药金额排序序号/DDD_s排序序号;序号比反映用药金额与DDD_s的同步性。

2 结果与分析

2.1 2014~2017年甘草酸制剂的用品种及金额

12家医院2014~2017年肺癌患者使用的甘草酸制剂共有5种(按通用名计,见表1),包括复方甘草酸单铵注射液、甘草酸二铵胶囊、复方甘草酸苷注射液、复方甘草酸苷片、异甘草酸镁注射液。近4年来,甘草酸制剂的用药总金额呈上升趋势。与2014年相比,2017年用药总金额上升了18.58%,由19156.54元上升至227147.26元。4年用药总金额占前2位的是异甘草酸镁注射液和复方甘草酸苷注射液,最低的是复方甘草酸苷片。

2.2 2014~2017年甘草酸制剂的DDD_s对比

12家医院肺癌患者使用甘草酸制剂的DDD_s、DDD_s占比、排序和序号比见表2。2014~2017年DDD_s居首位的是甘草酸二铵胶囊,每年DDD_s占比超过45%;2014年和2015年复方甘草酸单铵注射液的使用频率最低,2016年和2017年未再使用。复方甘草酸苷片和甘草酸二铵胶囊的序号比大于1,使用频率较高。

2.3 2014~2017年甘草酸制剂的DDC及排序

12家医院2014~2017年肺癌患者甘草酸制剂的DDC及排序见表3。使用的甘草酸制剂中,DDC最高的是异甘草酸镁注射液,范围91.68~110.61元;DDC最低的是甘草酸二铵胶囊,范围5.89~6.77元。

表1 2014~2017年肺癌患者使用甘草酸制剂的用药种类、金额及排序

药品名	2014年		2015年		2016年		2017年		合计(元)	百分比(%)	排序
	金额(元)	排序	金额(元)	排序	金额(元)	排序	金额(元)	排序			
异甘草酸镁注射液	95309.10	1	114203.10	1	131797.08	1	132905.44	1	474214.72	56.60	1
复方甘草酸苷注射液	50607.88	2	57185.29	2	53670.95	2	59338.34	2	220802.46	26.35	2
复方甘草酸苷片	6583.33	5	8740.72	4	10456.16	4	10308.93	4	36089.14	4.31	4
甘草酸二铵胶囊	20373.28	3	18331.18	3	20330.91	3	24594.55	3	83629.92	9.98	3
复方甘草酸单铵注射液	18687.95	4	4456.92	5	-	-	-	-	23144.87	2.76	5
总计	191561.54		202917.21		216255.1		227147.26		837881.11		100.00

表2 2014~2017年肺癌患者使用铂类药物的DDD_s、DDD_s占比、排序和序号比

药品名	2014年				2015年				2016年				2017年			
	DDD _s	占比(%)	排序	序号比	DDD _s	占比(%)	排序	序号比	DDD _s	占比(%)	排序	序号比	DDD _s	占比(%)	排序	序号比
异甘草酸镁注射液	861.67	14.49	4	0.25	1112.00	17.48	4	0.25	1383.67	19.10	3	0.33	1449.67	17.47	3	0.33
复方甘草酸苷注射液	926.67	15.58	2	1	1121.67	17.63	3	0.67	1085.33	14.98	4	0.5	1227.00	14.78	4	0.5
复方甘草酸苷片	879.17	14.78	3	1.67	1202.33	18.90	2	2	1471.00	20.31	2	2	1450.17	17.47	2	2
甘草酸二铵胶囊	3010.67	50.63	1	3	2862.33	44.98	1	3	3303.17	45.60	1	3	4173.33	50.28	1	3
复方甘草酸单铵注射液	268.50	4.52	5	0.8	64.75	1.02	5	1	-	-	-	-	-	-	-	-
总计	5946.67	100.00			6363.08	100.00			7243.17	100.00			8300.17	100.00		

表 3 2014~2017 年杭州地区 12 家医院肺癌患者使用甘草酸制剂的 DDC(元)及排序

药品名	2014 年		2015 年		2016 年		2017 年	
	DDC	排序	DDC	排序	DDC	排序	DDC	排序
异甘草酸镁注射液	110.61	1	102.70	1	95.25	1	91.68	1
复方甘草酸苷注射液	54.61	3	50.98	3	49.45	2	48.36	2
复方甘草酸苷片	7.49	4	7.27	4	7.11	3	7.11	3
甘草酸二铵胶囊	6.77	5	6.40	5	6.15	4	5.89	4
复方甘草酸单铵注射液	69.60	2	68.83	2	-	-	-	-

3 讨论

药物治疗是肿瘤患者常见的治疗手段之一,抗肿瘤药物引起的肝损伤是临床上常见的问题,受到越来越多的重视和关注。甘草酸(glycyrrhizic acid)为 1948 年从甘草中提取的一类五环三萜类化合物,分子式为 C₄₂H₆₂O₁₆。甘草酸以 18 α 和 18 β 两种立体异构体的形式存在^[11], β 甘草酸假性醛固酮症的发生率高于 α 甘草酸;不同种类的甘草酸制剂均具有抗炎、保肝、抗菌、解毒等作用,且作用机制相似, α 甘草酸制剂的抗毒、抗炎作用大于 β 型^[12~15]。20 世纪 70 年代起,甘草酸制剂在我国临床上广泛应用于各种疾病的治疗,尤其在肝病领域^[16]。本文统计分析杭州地区 12 家医院 2014~2017 年肺癌患者的用药医嘱数据。抽样调查显示,2014~2017 年杭州地区肺癌患者使用的甘草酸制剂共有 5 种(按照通用名计),包括异甘草酸镁注射液、甘草酸二铵胶囊、复方甘草酸苷注射液、复方甘草酸苷片和复方甘草酸单铵注射液。

2014~2017 年,杭州地区 12 家医院甘草酸制剂的用药总金额呈上升趋势。一方面是由于中国肺癌的发病率逐年提高^[2],住院患者增多,药物的使用量也不断增加;另一方面中国药物性肝损伤的发生增加^[17],反映出临床对其保肝疗效的认可及需求。用药总金额最高的是异甘草酸镁注射液。异甘草酸镁注射液为最新一代(第四代)的甘草酸制剂,具有亲脂性好、作用迅速、抗炎活性强和肝脏靶向性高等特点,消除半衰期长(23.10~24.60 h)且不良反应较少,有效性和安全性优于传统的甘草酸制剂^[18],目前已被广泛应用于多种肝脏疾病^[19,20]。国家药品监督管理局批准增加急性药物性肝损伤为异甘草酸镁的临床治疗适应证,《药物性肝损伤诊疗指南(2015 年

版)》^[21]推荐异甘草酸镁可用于治疗 ALT 明显升高的急性肝细胞型或混合型药物性肝损伤,且异甘草酸镁注射液单价(35.74 元)在几种甘草酸制剂中相对较高,这些均可能是异甘草酸镁注射液用药金额较高的原因。

2014~2017 年 DDDs 居首位的是甘草酸二铵胶囊,此药 DDC 值最低,且序号比大于 1,表明该药价格低廉,覆盖面广,经济效益较高,这可能与国家对药品金额的调控密切相关。DDC 值居第 2 位的是复方甘草酸单铵注射液,复方甘草酸单铵为二代甘草酸制剂,主要以 β 甘草酸为主,水钠潴留、假性醛固酮增多症等肾上腺皮质激素样不良反应的发生率相对较高,单价昂贵,且未进入国家医保目录,使其应用受到临床限制,从 2016 年开始杭州市不再使用复方甘草酸单铵注射液。

综上所述,杭州地区甘草酸制剂的使用以第 3 代、第 4 代制剂为主,不良反应较高且效果相对较低的第 2 代产品复方甘草酸单铵注射液在近 2 年内未再使用。因此,具有较好疗效、较小不良反应且较低价格、经济实惠的甘草酸制剂是临床医生及患者的优选药物,也是药品提高市场竞争力的有效手段。

参 考 文 献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30
- 2 Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132
- 3 Molina JR, Yang P, Cassivi SD, et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship[J]. Mayo Clin Proc, 2008, 83(5): 584-594
- 4 Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2) [J]. Lancet, 2015, 385(9972): 977-1010
- 5 Bradley PJD, Rebecca Paulus BS, Komaki PR, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage III_A or III_B non-small-cell lung cancer (RTOG 0617) [J]. Lancet Oncol, 2015, 16(2): 187-199
- 6 Ulcickas Yood M, Bortolini M, Casso D, et al. Incidence of liver injury among cancer patients receiving chemotherapy in an integrated health system [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2015, 24(4): 427-434

(下转第 552 页)

(上接第 537 页)

- 7 Moreno-Londoño AP, Bello-Alvarez C, Pedraza-Chaverri J. Isoliquiritigenin pretreatment attenuates cisplatin induced proximal tubular cells (LLC-PK1) death and enhances the toxicity induced by this drug in bladder cancer T24 cell line [J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 109(Pt 1): 143-154
- 8 Jung SK, Lee MH, Lim DY, et al. Isoliquiritigenin induces apoptosis and inhibits xenograft tumor growth of human lung cancer cells by targeting both wildtype and L858R/T790M mutant EGFR [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(52): 35839-35848
- 9 Kim KH, Yoon G, Cho JJ, et al. Licochalcone A induces apoptosis in malignant pleural mesothelioma through down-regulation of Sp1 and subsequent activation of mitochondria-related apoptotic pathway [J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(3): 1385-1392
- 10 Zhou Y, Ho WS. Combination of liquiritin, isoliquiritin and isoliquiritigenin induce apoptotic cell death through upregulating p53 and p21 in the A549 non-small cell lung cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2013, 31(1): 298-304
- 11 张轶华, 闫凯, 赫晓军, 等. HPLC 法同时测定甘草酸二铵原料中 18 α -甘草酸和 18 β -甘草酸的含量 [J]. *中国药师*, 2016, 19(7): 1397-1399
- 12 Wu X, Zhang L, Gurley E, et al. Prevention of free fatty acid-induced hepatic lipotoxicity by 18 β -glycyrrhetic acid through lysosomal and mitochondrial pathways [J]. *Hepatology*, 2008, 47(6): 1905-1915
- 13 Huang LR, Hao XJ, Li QJ, et al. 18 β -glycyrrhetic acid derivatives possessing a trihydroxylated a ring are potent gram-positive antibacterial agents [J]. *J Nat Prod*, 2016, 79(4): 721-31
- 14 Pastorino G, Cornara L, Soares S, et al. Liquorice (*Glycyrrhiza glabra*): A phytochemical and pharmacological review [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(12): 2323-2339
- 15 Yang R, Yuan BC, Ma YS, et al. The anti-inflammatory activity of licorice, a widely used Chinese herb [J]. *Pharm Biol*, 2017, 55(1): 5-18
- 16 戴雯. 甘草酸制剂最新研究进展 [J]. *中华医学信息导报*, 2015, 30(5): 14-14
- 17 Shen T, Liu Y, Shang J, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(8): 2230-2241
- 18 蒋彩虹, 王小红, 王煜. 异甘草酸镁治疗慢性乙型肝炎疗效观察 [J]. *中国现代医生*, 2011, 49(29): 69-70
- 19 Vincenzi B, Armento G, Spalato Ceruso M, et al. Drug-induced hepatotoxicity in cancer patients - implication for treatment [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15(9): 1219-1238
- 20 沈金芳, 逢晓云, 孙黎. 异甘草酸镁注射液人体内药动学研究 [J]. *中国药学杂志*, 2005, 40(10): 769-771
- 21 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南 [J]. *肝脏*, 2015, 23(10): 1752-1769

(2018-12-26 收稿 2019-05-10 修回)