

## 我院左卡尼汀口服液使用分析

唐彦<sup>a</sup>, 梅丹<sup>a\*</sup>, 马莲<sup>b</sup> (中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 a. 药剂科 b. 信息处; 北京 100730)

**摘要:**目的 对我院门诊左卡尼汀口服液使用情况进行统计和分析,促进临床合理用药。**方法** 从我院信息系统调取2010~2012年左卡尼汀口服液使用数据,利用Excel软件进行分类整理。**结果** 左卡尼汀口服液在泌尿外科使用广泛,其次是神经科、消化内科、内科、儿科。主要用于男性不育症、精索静脉曲张、男性性腺功能低下、代谢性肌病、线粒体病、脂肪肝、有机酸血症等疾病的治疗。**结论** 结果显示,左卡尼汀口服液可用于各种原因引起的左卡尼汀缺乏的治疗。用于泌尿外科的治疗属于说明书之外的用法,应关注其安全性和有效性。

**关键词:** 左卡尼汀口服液; 临床应用; 安全性

doi: 10.11669/cpj.2014.02.020 中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1001-2494(2014)02-0160-03

### Evaluation of the Oral L-carnitine in Our Hospital

TANG Yan<sup>a</sup>, MEI Dan<sup>a\*</sup>, MA Lian<sup>b</sup> (a. Department of Pharmacy, b. Department of Information, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To investigate and statistics the application of the oral L-carnitine in the outpatient departments of our hospital and to promote clinically rational drug use. **METHODS** A total of prescriptions were collected from the information system in our hospital during 2010-2012, then the software of excel was employed to statistically analyze the data. **RESULTS** The application of the oral L-carnitine in urology was the most widely, followed by the department of neurology, gastroenterology, medical and pediatrics. The oral L-carnitine was mainly used to treat the disease of male infertility, varicocele, male hypogonadism, metabolic myopathy, mitochondrial disease, fatty liver, organic acidemia and other diseases. **CONCLUSION** The oral L-carnitine is widely used to treat the diseases which induced by carnitine deficiency. The off-label indications of the oral L-carnitine existed in the department of urology, so the safety and effectiveness should be concerned.

**KEY WORDS:** oral L-carnitine; clinical application; safety

左卡尼汀(L-carnitine)也称左旋肉碱,是一种广泛存在于机体组织内的特殊氨基酸,作为人体中的一个内源性物质,对机体正常代谢起着很重要的作用<sup>[1-3]</sup>。我国左卡尼汀说明书主要用于慢性肾衰长期血透病人因继发肉碱缺乏产生的一系列并发症,临床表现如心肌病、骨骼肌病、心律失常、高脂血症以及低血压和透析中肌痉挛等<sup>[4-7]</sup>。而FDA批准的适应证包括原发性左卡尼汀缺乏以及左卡尼汀缺乏引起的先天性代谢异常、末期肾病的血液透析。目前临床应用的剂型主要有注射液和口服液2种,国外还有片剂。对我院左卡尼汀口服液的用药分析发现,超适应证用药比例远远大于说明书适应证。笔者针对这一现象,对我院门诊三年使用左卡尼汀口服液的全部处方进行统计与分析。

### 1 资料与方法

#### 1.1 资料来源

调取我院医院信息系统(HIS)2010年1月~2012年12月左卡尼汀口服液的处方数据,包括药品名称、剂型、规格、

数量、金额、用药频次、处方科室、处方号、患者ID等。

#### 1.2 方法

选用Office Excel软件进行数据处理与统计。

### 2 结果分析

左卡尼汀口服液自2010年至2012年在我院的使用量比较稳定,2010年、2011年、2012年分别有1 086、1 157、1 036使用左卡尼汀口服液,共使用金额为378万元。使用左卡尼汀口服液的患者年龄跨度较大(0岁~80岁以上),但主要分布于21~40岁的患者分别占各年度的85.45%、84.53%、82.05%。使用左卡尼汀口服液的性别差异较大,男性占到全部人数的95.7%,男性使用的平均年龄为33岁。使用左卡尼汀口服液最多的是泌尿外科,分别占各年度的90.61%、91.18%、89.58%。排名前五位的还有神经科、消化内科、内科、儿科。主要用于男性不育症、精索静脉曲张、男性性腺功能低下、代谢性肌病、线粒体病、脂肪肝以及儿科有机酸血症、先天性肌病、早产儿、Prader-willi综合征等疾病,数据见表1~3。

作者简介:唐彦,女,主管药师 研究方向:医院药学 \* 通讯作者:梅丹,女,主任药师 研究方向:医院药学 Tel/Fax: (010) 69156527 E-mail: meidanpumch@163.com

表1 我院左卡尼汀口服液处方基本情况和患者分布统计

项目	2010年	2011年	2012年
总销售金额/万元	125.57	135.95	116.48
处方医嘱/条	1 786	1 907	1 836
患者例数/n	1 086	1 157	1 036
男性	1 048	1 102	990
女性	38	55	46
平均年龄/岁			
男性	32 ± 8	33 ± 8	33 ± 8
女性	47 ± 16	39 ± 19	30 ± 19
年龄分布/(n/人数)			
<1岁	2	2	0
1~10岁	4	8	23
11~20岁	13	16	19
21~30岁	437	442	376
31~40岁	491	536	474
41~50岁	99	102	113
51~60岁	24	31	21
61~70岁	12	12	5
71~80岁	4	7	4
>80岁	0	1	1

表2 2010~2012年我院门诊左卡尼汀口服液处方科室分布统计(n,%)

科室	2010年	2011年	2012年	平均
泌尿科门诊	90.61	91.18	89.58	90.46
神经科门诊	2.30	5.27	4.63	4.07
消化内科门诊	3.78	0.43	0.19	1.47
内科门诊	1.38	0.78	0.68	0.95
儿科门诊	0.28	0.35	2.22	0.95
肠外肠内营养科门诊	0.37	0.17	0.29	0.28
肾内科门诊	0.37	0.35	0.10	0.27
妇科门诊	0.18	0.09	0.19	0.15
基本外科门诊	0.18	0.17	0.10	0.15
营养咨询门诊	0.09	0.35	0.00	0.15
老年综合门诊	0.00	0.09	0.29	0.13
皮肤科门诊	0.00	0.09	0.29	0.13
免疫科门诊	0.00	0.17	0.10	0.09
内分泌门诊	0.00	0.00	0.29	0.10
中医科门诊	0.00	0.09	0.19	0.09
骨科门诊	0.18	0.00	0.00	0.06
呼吸内科门诊	0.00	0.00	0.19	0.06
口腔科门诊	0.00	0.00	0.19	0.06
心内科门诊	0.00	0.17	0.00	0.06
胸外科门诊	0.00	0.09	0.10	0.06
变态反应科门诊	0.09	0.00	0.00	0.03
国际医疗部门诊	0.00	0.00	0.10	0.03
急诊留观室	0.00	0.00	0.10	0.03
介入治疗门诊(放射科)	0.00	0.00	0.10	0.03
卫干门诊部	0.00	0.09	0.00	0.03
心理医学科门诊	0.00	0.09	0.00	0.03
心外科	0.00	0.00	0.10	0.03
血液科门诊	0.09	0.00	0.00	0.03
眼科门诊	0.09	0.00	0.00	0.03

### 3 讨论

#### 3.1 左卡尼汀口服液在门诊使用适应证的合理性

根据表3的统计数据,左卡尼汀口服液用于男性不育症以及性功能低下等男科疾病占到了全院门诊使用率的90%,年使用超过10例的适应证有:男性不育症、精索静脉曲张、

表3 2010~2012年我院使用左卡尼汀口服液排名前5位科室的诊断分布情况(n,人数)

科室	诊断	2010年	2011年	2012年
泌尿科门诊	男性不育症	895	918	824
	精索静脉曲张	49	61	45
	男性性功能低下	19	32	14
	阴茎海绵体硬结症	12	11	13
	慢性前列腺炎	4	16	20
神经科门诊	其他	5	17	12
	代谢性肌病	17	37	20
	线粒体病	3	2	8
	运动神经元病	1	6	0
	脂质沉积性肌病	2	2	3
消化内科门诊	肌病待查	0	1	4
	其他	2	13	13
	脂肪肝	29	3	1
	高脂血症	3	1	0
	肝区痛	2	0	0
内科门诊	肝炎	1	1	0
	肝损害	2	0	0
	其他	4	0	1
	高脂血症	2	3	1
	扩张型心肌病	3	0	0
儿科门诊	不孕症	0	1	1
	肌无力	1	0	1
	脂质沉积性肌病	1	0	1
	其他	9	4	3
	有机酸血症	2	2	3
其他	Prader-willi综合征	0	0	6
	早产儿	0	0	6
	先天性肌病	1	0	5
	代谢性酸中毒原因待查	0	0	1
	其他	0	2	2

男性性功能低下、阴茎海绵体硬结症、慢性前列腺炎、代谢性肌病、脂肪肝。我国左卡尼汀口服液说明书中的适应证为用于防治左卡尼汀缺乏。我院所用代谢性肌病、脂肪肝属于左卡尼汀缺乏引起的疾病,其他如男性不育症、精索静脉曲张、男性性功能低下、阴茎海绵体硬结症、慢性前列腺炎属于说明书之外用药。在Micromedex美国临床暨循证医学数据库中,对于左卡尼汀口服液用于男性不育症等泌尿外科疾病、代谢性肌病、脂肪肝等左卡尼汀缺乏引起的先天性代谢异常,推荐等级为III类证据,即在一部分病例中推荐,只是在一小部分试验及治疗案例中证明药物治疗可能会有效。另外,我院左卡尼汀口服液年使用例数小于10例的一些疾病如线粒体病、以及儿科有机酸血症、Prader-willi综合征等在Micromedex美国临床暨循证医学数据库中属于不推荐使用的。综上,左卡尼汀口服液在我院门诊超过90%使用属于超适应证用药,但有文献及循证医学证据证明其有效性,对于个别适应证是不推荐使用的。对于超适应证以及特殊人群使用,更应关注其安全及有效性<sup>[8]</sup>。

#### 3.2 左卡尼汀口服液用于男性不育症的药效学及药动学基础

左卡尼汀口服液在我院泌尿外科的使用率尤为突出,占到全部科室的90%,门诊年平均使用人数为989人次。文献报道其机制为不仅可以作为脂肪酸的重要辅助因子参与精子的成熟及代谢过程<sup>[9]</sup>,还可以提高精子的质量而改善男性

不育症。Vicari 等<sup>[10]</sup>对左卡尼汀在治疗不孕症的疗效观察中发现,服用左卡尼汀口服液每日 1 g,三周后患者前向运动精子百分率由 14% 提高到 28%,明显高于对照组。周欣等<sup>[11]</sup>对左卡尼汀治疗男性不育症疗效的荟萃分析发现与安慰剂组相比,左卡尼汀能够有效提高妊娠率 [OR = 4.10, 95% CI(2.08-8.08),  $P < 0.0001$ ],明显改善男性不育患者总精子活力 [WMD = 7.43, 95% CI(1.72, 13.14),  $P = 0.04$ ],正向精子活力 [WMD = 11.83, 95% CI(0.49, 23.16),  $P = 0.04$ ]和非典型精子细胞 [WMD = -5.72, 95% CI(-7.89, -3.56),  $P < 0.0001$ ]。而其精子浓度 [WMD = 5.69, 95% CI(-4.47, 15.84),  $P = 0.27$ ]和精液量 [WMD = 0.28, 95% CI(-0.02, 0.58),  $P = 0.07$ ]无显著性差异。通过对数据的总结得出结论:左卡尼汀可有效提高妊娠率和男性不育患者的精子动力学特征,而对男性不育症的疗效确切,需要进一步调查证实。我院使用左卡尼汀口服液的用法大多为每日一次,一次 1~2 支。Harper 等<sup>[12]</sup>对左卡尼汀口服液及注射液单剂量给药的半衰期研究表明,小剂量(2 g)给药比大剂量(6 g)给药的消除半衰期延长一倍;且小剂量给药的口服生物利用度要优于大剂量给药;进一步研究发现,大、小剂量给药对表观分布容积没有明显的影响。因此,我院左卡尼汀口服液的超适应证用药都是有循证医学支持的,用法用量基本合理。

### 3.3 左卡尼汀口服液说明书适应证用药的药理学及药理学基础

左卡尼汀口服液为说明书适应证在我院例数超过 10 例主要为代谢性肌病和脂肪肝。机制为:通过增加能量产生而提高组织器官的供能,尤其是心肌细胞、脑、肾等许多依靠脂肪酸氧化供能的组织器官<sup>[9]</sup>;此外还能维持膜的稳定,具有抗氧化、清除体内自由基作用,可促进肝脏产生酮体,增加体内氮滞留,促进蛋白质合成等功能。

### 3.4 使用左卡尼汀口服液不合理的适应证

新生儿和幼儿较其他人群更容易发生左卡尼汀缺乏或不足,主要原因为新生儿出生后左卡尼汀的主要来源依靠母体,而一些疾病也会导致左卡尼汀水平低下,从而造成新生儿一系列的能量代谢紊乱。我院儿科,左卡尼汀口服液主要用于有机酸血症、Prader-willi 综合征、早产儿、先天性肌病的治疗。左卡尼汀用于先天性左卡尼汀缺乏引起代谢异常为 FDA 批准的适应证,而儿科的其他适应证(包括:血液病、贫血、早产儿呼吸暂停、多动症、小儿充血性心脏衰竭、异戊酰辅酶 A 脱氢酶缺乏症、Rett 氏症)在 Micromedex 美国临床循证药理学数据库中证据级别为 III 类。为避免儿童用药的不良反应,左卡尼汀的补充量要合适,一般每日给予 0.5 g,且由 3 年的数据可以看出,左卡尼汀口服液在我院儿科门诊的使用量逐年增加。因此,关注左卡尼汀口服液的安全性是非常有必要的。

### 3.5 使用左卡尼汀口服液的药物不良反应

统计我院 2010 年~2012 年不良反应数据,外科门诊有一例左卡尼汀口服液合并用药出现的不良反应。患者男性

因治疗不育症使用了左卡尼汀口服液、甲磺酸多沙唑啉片、十一酸睾酮酯丸。用药后出现了头疼、腹痛等症状,停药后缓解。现有的临床试验表明,左卡尼汀口服液的不良反应主要累及的器官包括胃肠道系统、心血管系统、内分泌系统、皮肤及血液系统。由于左卡尼汀代谢会产生三甲胺,因此服药后会产生鱼腥样臭味,会产生腹泻、胃肠道不适、乏力等不良反应。左卡尼汀口服液在我院门诊说明书之外的病症,其有效性与安全性仍需关注。

## 4 小结

左卡尼汀口服液作为防治左卡尼汀缺乏的补充剂,在我院泌尿外科、神经内科、消化内科、儿科、肾内科、基本外科、肠内肠外营养科、心血管科等有着较为广泛的应用。其给药途径、给药剂量、给药频次基本合理,不良反应报告较少。但由于左卡尼汀口服液的具体作用机制需进一步科学研究来证实,且用药人群年龄范围大,因此在临床使用过程中仍需密切监测左卡尼汀口服液的有效性及其安全性。

## REFERENCES

- [1] PEKALA J, PATKOWSKA-SOKOLA B, BODKOWSKI R, et al. L-carnitine-metabolic functions and meaning in humans life [J]. *Curr Drug Metab*, 2011, 12(7): 667-678.
- [2] FLANAGAN J L, SIMMONS P A, VEHIGE J, et al. review Role of carnitine in disease [J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2010, 7(30): 1-14.
- [3] CHENG G, ZHU R H, LI M T, et al. Determination of levocarnitine in human plasma by HPLC-MS/ESI [J]. *Chin Pharm J (中国药理学杂志)*, 2009, 44(20): 1571-1574.
- [4] BIOLO G, STULLE M, BIANCO F, et al. Insulin action on glucose and protein metabolism during L-carnitine supplementation in maintenance haemodialysis patients [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(3): 991-997.
- [5] PALERMO V, FALCONE C, CALVANI M, et al. Acetyl-L-carnitine protects yeast cells from apoptosis and aging and inhibits mitochondrial fission [J]. *Aging Cell*, 2010, 9(4): 570-579.
- [6] MALAGUARNERA M, BELLA R, VACANTE M, et al. Acetyl-L-carnitine reduces depression and improves quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2011, 46(6): 750-759.
- [7] CAO Y, HAO C, WANG C, et al. Urinary excretion of L-carnitine, acetyl-L-carnitine, propionyl-L-carnitine and their antioxidant activities after single dose administration of L-carnitine in healthy subjects [J]. *Braz J Pharm Sci*, 2013, 49(1): 185-191.
- [8] LIU G Y, WANG X H, CHEN Z H. Analysis and considerations of off-label use of drugs [J]. *Chin J Drug Appl Moni (中国药物应用与监测)*, 2013, 10(3): 123-127.
- [9] REN X L, LI Z Z, ZHANG H Y. Investigation and analysis of the off-label indications in our hospital [J]. *Chin New Drugs J (中国新药杂志)*, 2012, 21(12): 1431-1435.
- [10] VICARI E, CALOGERO A E. Effects of treatment with carnitines in infertile patients with prostatic-vesiculo-epididymitis [J]. *Hum Reprod*, 2001, 16(11): 2338-2342.
- [11] ZHOU X, LIU F, ZHAI S. Effect of L-carnitine and/or L-acetyl-carnitine in nutrition treatment for male infertility: A systematic [J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2007, 16(1): 383-390.
- [12] HARPER P, ELWIN C E, CEDERBLAD G. Pharmacokinetics of intravenous and oral bolus doses of L-carnitine in healthy subjects [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1988, 35(5): 555-562.

(收稿日期: 2013-06-08)