

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.02.028

保肝药预防抗肿瘤药物肝损伤用药合理性评价

吴丽芳, 卓双塔, 林 涛

(厦门医学院附属第二医院药学部, 福建 厦门 361021)

摘要:目的 促进临床合理使用保肝药。方法 选取 2017 年 3 月至 6 月临床药师干预前的肿瘤化学治疗(简称化疗)住院患者 156 例作为对照组,另选取 2017 年 8 月至 11 月临床药师干预后的肿瘤化疗住院患者 112 例作为干预组。对比两组患者的一般资料及保肝药不合理预防性使用情况。结果 干预组保肝药不合理预防性使用率为 27.68%,明显低于对照组的 56.41% ($P < 0.05$),且干预组各项不合理情况均显著少于对照组 ($P < 0.05$);两组患者肝损伤发生率相当(13.46% 比 19.64%, $P > 0.05$)。结论 保肝药无明显预防抗肿瘤药物肝损伤作用,临床应慎重预防性使用。

关键词:临床药师;合理用药;保肝药;预防;抗肿瘤药物;肝损伤;药学干预

中图分类号:R969.3;R975+.5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)02-0088-03

Evaluation on Rationality of Hepatoprotective Drugs for Preventing Liver Injury Caused by Antitumor Drugs

WU Lifang, ZHUO Shuangta, LIN Tao

(Department of Pharmacy, The Second Hospital of Xiamen Medical College, Xiamen, Fujian, China 361021)

Abstract: Objective To promote the rational use of hepatoprotective drugs in clinic. **Methods** Totally 156 in-patients undergoing cancer chemotherapy before intervention by clinical pharmacists from March to June in 2017 were selected as the control group, and 112 in-patients undergoing cancer chemotherapy after intervention by clinical pharmacists from August to November in 2017 were selected as the intervention group. The general informations of the patients and the irrational preventive use of hepatoprotective drugs in the two groups were compared. **Results** The irrational preventive use rate of hepatoprotective drugs in the intervention group was 27.68%, which was significantly lower than 56.41% in the control group ($P < 0.05$), and all the irrational situations of intervention group were significantly few than those of the control group ($P < 0.05$). The incidence rate of liver injury caused by chemotherapy was similar between the two groups (13.46% vs. 19.64%, $P > 0.05$). **Conclusion** Hepatoprotective drugs have no obvious effect on preventing liver injury caused by antitumor drugs, so they should be used cautiously in clinic.

Key words: clinical pharmacists; rational drug use; hepatoprotective drugs; prevention; antitumor drugs; liver injury; pharmaceutical intervention

世界卫生组织(WHO)统计结果表明,全球因肝病导致的死亡病例中,药物性肝损伤(DILI)占比已上升至第 5 位^[1],而抗肿瘤药物引起的肝损伤占 DILI 的 20%~25%^[2-3],防治 DILI 早已成为研究重点。治疗 DILI 可使用复方甘草酸苷、多烯磷脂酰胆碱等保肝药改善肝功能^[4-5]。临床医师为预防化学治疗(简称化疗)药导致的肝损伤可能会常规给予保肝药,这不仅增加了药品毒副作用和患者的经济负担,还可能干扰化疗药的疗效。本研究中回顾性分析临床药师干预前后的保肝药使用情况,以促进保肝药的合理使用。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:年龄大于 18 岁;已确诊为肿瘤并在住院期间进行化疗;住院期间使用保肝药。

排除标准:保肝药用于治疗中毒性肝炎等适应证或防治非化疗性肝损伤。

病例选择与分组:住院病历均来源于某院医院信息

系统(HIS),分别选取临床药师干预前(2017 年 3 月至 6 月)和干预后(2017 年 8 月至 11 月)肿瘤科使用保肝药的相关住院患者 156 例和 112 例,分别纳入对照组和干预组。对照组中,男 89 例,女 67 例,平均年龄 59 岁;干预组中,男 66 例,女 46 例,平均年龄 57 岁。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。统计两组患者的基本信息,以及抗肿瘤药物/保肝药(包括复方甘草酸苷片、胶囊、注射液,异甘草酸镁注射液,多烯磷脂酰胆碱注射液,还原型谷胱甘肽注射液,注射用腺苷蛋氨酸,双环醇片)用药品种、用药原因、给药方法、疗程、费用;是否有肝脏疾病,观察抗肿瘤药物使用前后的肝功能变化。

1.2 方法

制订用药标准:根据《药物性肝损伤诊治指南》(2015 年版)^[6]、《肿瘤药物相关性肝损伤防治专家共识》(2014 版)^[2]、《福建省恶性肿瘤辅助治疗临床用药指导原则(试行)》、《新编药理学》(第 17 版)及保肝药说

说明书,并结合美国医学文献数据库检索“保肝药”及我国科技期刊的相关文献,制订肿瘤科合理预防性使用保肝药的标准。

开展合理使用保肝药培训:分析对照组患者的病历发现,保肝药不合理使用主要类型为适应证不适宜、用法用量错误及联合用药不适宜等方面,针对发现的不合理用药情况,对肿瘤科医护人员进行保肝药药效学、药代动力学、用法用量、药理毒理及不良反应等方面的基础知识培训,并对临床出现的典型不合理用药和不良反应案例进行详细分析。

审核医嘱及查房干预:临床药师及时审核医嘱,并通过查房详细了解患者的病情及生理状态,及时与医师沟通,协助医师调整治疗方案。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 16.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,符合正态分布行 t 检验;计数资料用率(%)表示,组间比较行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 1 和表 2。

表 1 两组患者不合理用药情况比较[例(%)]

组别	适应证不适宜	用法用量错误	联合用药不适宜
对照组($n=156$)	43(27.56)	27(17.31)	18(11.54)
干预组($n=112$)	18(16.07)	8(7.14)	5(4.46)
χ^2 值	4.90	5.93	4.16
P 值	0.026	0.014	0.041

表 2 两组患者肝损伤类别比较[例(%)]

组别	肝细胞 损伤型	胆汁淤 积型	混合型	肝血管 损伤型	合计
对照组($n=156$)	5(3.21)	5(3.21)	7(4.49)	4(2.56)	21(13.46)
干预组($n=112$)	6(5.36)	6(5.36)	6(5.36)	4(3.57)	22(19.64)*

注:与对照组比较, $\chi^2=1.85$, $*P=0.174 > 0.05$ 。

3 讨论

3.1 药学干预的必要性及效果

临床医师习惯性给予化疗患者保肝药以预防可能出现的肝损伤,可能会忽略药物本身的副作用及联合用药对机体的影响。如房澍名等^[7]指出,甘草酸对体内代谢有较大影响,长期大量应用有可能引起高血压、低血钾、浮肿、高血糖、恶心、腹泻及头痛等不良反应。因此,临床药师应积极干预保肝药的使用。

本研究中,临床药师通过审核医嘱、查房干预和开展合理使用保肝药培训,使预防性应用保肝药的合理性不断提高。干预组预防性使用保肝药的比例明显较对照组低,但化疗药引起的肝损伤并未明显增多($P > 0.05$),这与相关文献报道的抗肿瘤药联合化疗中保肝药无法

降低转氨酶等肝功能指标一致^[8-9]。可见,预防性使用保肝药对减缓或制止因化疗而导致的肝损伤无意义,临床应慎重使用。

3.2 不规范用药类型

适应证不适宜:毛敏等^[10]指出,由于保肝药说明书过于强调“改善肝功能异常”,临床医师常误认为保肝药可以“广泛用于各种原因导致的肝功能异常”,忽略了药品本身带来的药物性肝损伤。对于药物性肝损伤,我国首部《药物性肝损伤诊治指南》^[6]和相应专家共识^[12-3]均指出,无高危因素患者不主张预防用药。因此,临床医师应正确评估风险,进而合理用药。参照《福建省恶性肿瘤辅助治疗临床用药指导原则(试行)》,结合专家共识,制订抗肿瘤患者可预防性使用护肝类药物的范围为存在以下至少一项危险因素,包括有慢性肝病史,既往化疗发生肝功能损害,接受可能会导致肝功能损害的药物,化疗前已有肝功能异常。

用法用量错误:药物的限定日剂量应参考《中华人民共和国药典·临床用药须知》(2015 年版)^[11]和《新编药理学》(第 17 版)^[12]推荐的常用日剂量,结合保肝药说明书,如复方甘草酸苷注射液的治疗剂量应为每日 1 次,每次 20~80 mL。在担心药物本身毒副作用或干扰化疗药作用的情况下,存在用量少于正常剂量(如 15 mL)的现象。

联合用药不适宜:临床为预防化疗性肝损伤,普遍存在联用保肝药的现象。但有研究表明,2 种以上的保肝药对 DILI 未显示更好的疗效,且大部分保肝药本身也存在肝毒性,故《药物性肝损伤诊治指南》(2015 年版)建议,不可使用 3 种及以上保肝药预防 DILI。监测中发现 3 种以上保肝药联合使用现象,临床药师从不同保肝药的作用机制分析,建议临床在应对使用抗肿瘤药物引起的急性肝损伤时,使用抗炎药+解毒护肝药即可。

3.3 合理用药建议

应以我国专家共识、药品说明书为准,参考相关文献资料,制订我院医护人员使用的《保肝药临床预防性使用规范手册》,为临床医师合理预防性使用保肝药提供准则;临床药师应加强监督保肝药预防性使用的合理性,减少不合理使用给患者带来的危害及经济负担;定时通报保肝药的不合理使用现象及改正措施;临床药师应对是否使用保肝药进行评估,协助医师做到用药个体化,保证用药的合理性、安全性、有效性。

临床药师可通过合理用药的讲座、简报及《药讯》等方式,深度宣传保肝药预防性使用的目的、意义及不合理使用危害;通过审核医嘱、临床查房、开展合理使用保肝药培训等措施,有效提高保肝药预防性使用合理性。