

中图分类号: R969.3; R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)08-0109-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.08.026



某院结核门诊 6 112 张保肝药处方专项点评*

程凯¹, 李娜², 徐建¹, 郭振勇¹, 穆晓攀^{1△}

(1. 北京市结核病胸部肿瘤研究所·首都医科大学附属北京胸科医院, 北京 101149; 2. 首都医科大学附属北京友谊医院, 北京 100050)

摘要:目的 为结核患者规范使用保肝药提供参考。方法 抽取首都医科大学附属北京胸科医院结核门诊 2020 年 4 月至 2021 年 12 月使用保肝药的处方 6 112 张, 根据《处方管理办法》《医院处方点评管理规范(试行)》《北京市医疗机构处方专项点评指南(试行)》中要求, 结合处方信息、患者门诊病历及各项检验结果, 查阅相关药品说明书、临床指南及专家共识等循证证据, 对抽取保肝药处方的适应证、用法与用量、联合用药、用药禁忌证等进行适宜性、规范性专项点评。结果 处方不合理率为 4.50%(275/6 112)。不合理类型主要为无高危因素预防性用药(104 张, 37.82%), 无适应证用药(57 张, 20.73%), 用法与用量不适宜(41 张, 14.91%), 联用 3 类保肝药(34 张, 12.36%)等。结论 该院仍存在结核患者不合理使用保肝药现象。临床药师应加强对医师的用药宣教, 重视保肝药的规范使用, 同时持续改进其专项处方点评制度, 促进临床合理、规范使用保肝药。

关键词: 结核; 门诊; 保肝药; 处方点评; 合理用药

Special Comments on 6 112 Prescriptions of Hepatoprotectors from the Tuberculosis Outpatient Clinics of a Hospital

CHENG Kai¹, LI Na², XU Jian¹, GUO Zhenyong¹, MU Xiaopan¹

(1. Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research Institute · Beijing Chest Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, China 101149; 2. Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, China 100050)

Abstract: Objective To provide a reference for the standardized use of hepatoprotectors in patients with tuberculosis. **Methods** A total of 6 112 prescriptions of hepatoprotectors were selected from the tuberculosis outpatient clinics of the Beijing Chest Hospital Affiliated to Capital Medical University from April 2020 to December 2021. According to the requirements of the *Prescription Management Measures, Management Practices of Hospital Prescription Comment (Trial)*, and *Guidelines for Prescription Special Comment in Beijing Medical Institution (Trial)*, combining prescription information, outpatient medical records, and various test results, referring to evidence-based evidence such as relevant package inserts of drugs, clinical guidelines, and expert consensus, special comments on the suitability and standardization of the indications, usage and dosage, combined medication, and medication contraindications of hepatoprotectors in the prescriptions were conducted. **Results** The rate of irrational prescription was 4.50% (275 / 6 112). The main types of irrational prescriptions were prophylactic medication without high-risk factors (104 cases, 37.82%), medication without indications (57 cases, 20.73%), inappropriate usage and dosage (41 cases, 14.91%), and combined use of three hepatoprotectors (34 cases, 12.36%). **Conclusion** There are still irrational use of hepatoprotectors in patients with tuberculosis in the hospital. Clinical pharmacists should strengthen physicians' drug use education, pay attention to the standardized use of hepatoprotectors, and continue to improve the special prescription comment system for hepatoprotectors to promote the rational and standardized use of hepatoprotectors in the clinic.

Key words: tuberculosis; outpatient clinics; hepatoprotectors; prescription comment; rational drug use

肝损伤为抗结核治疗中最常见的药品不良反应, 其中药物性肝损伤是常见类型之一, 危害性较大^[1]。保肝药是指能促进受损肝细胞再生修复、增强肝脏解毒功能及保护肝细胞避免或减轻损伤等作用的药物^[2]。其类型较多、作用机制各异, 结核科医师在其预防使用时机、品种选择及药物联用等方面还存在一定的盲区。在此, 对首都医科大学附属北京胸科医院结核门诊保肝

药处方进行专项点评, 为临床合理、规范选用保肝药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

为覆盖我院结核门诊所有出诊医师, 提取 2020 年 4 月至 2021 年 12 月我院处方管理系统中结核门诊的全部保肝药相关处方(每周抽取 1 d 的处方量, 共 6 112 张, 涉及结核病患者 6 112 例), 根据《处方管理办法》^[3]、

*基金项目: 北京市自然科学基金[7202029]。

第一作者: 程凯, 男, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为呼吸与结核临床药学, (电子信箱)bjkxyck@126.com。

△通信作者: 穆晓攀, 男, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为药事管理, (电子信箱)muxiaopan0515@sina.com。

《医院处方点评管理规范(试行)》^[4]及《北京市医疗机构处方专项点评指南(试行)》^[5],结合处方信息、患者门诊病历及各项检验结果,查阅相关药品说明书、临床指南及专家共识等循证证据^[1,2,6-14],对抽取处方的适应证、用法与用量、联合用药、用药禁忌证等进行适宜性、规范性的专项点评,分析处方不合理类型及其不合理率季度变化特点。

2 结果

2.1 患者基本资料

患者年龄13~91岁,结核病诊断包括肺结核和肺外结核两大类。详见表1。

表1 患者基本信息(n=6 112)

Tab. 1 Basic information of patients (n = 6 112)

项目	数值	项目	数值
年龄($\bar{X} \pm s$, 岁)	48.5 ± 3.2	肺外结核(例)	1 532
性别(男/女, 例)	3 296 / 2 816	淋巴结核	531
肺结核(例)	4 580	骨结核	398
继发性肺结核	3 146	关节结核	276
结核性胸膜炎	1 085	中枢神经系统结核	238
气管、支气管结核	349	泌尿生殖系统结核	55
		消化道结核	34

2.2 保肝药使用情况

共使用保肝药7 238次,按使用频次排序,排名前3的药物种类为抗氧化类(39.54%)、降酶类(26.40%)及抗炎类(23.17%);排名前3的具体药品为双环醇片、水飞蓟宾葡甲胺片及水飞蓟宾胶囊。详见表2。

表2 保肝药使用情况(n=7 238)

Tab. 2 Medication information of hepatoprotectors (n = 7 238)

保肝药种类	药品名称	药品规格	频次[次(%)]
抗氧化类	水飞蓟宾葡甲胺片	0.1 g	1 036(14.31)
	水飞蓟宾葡甲胺片	50 mg	851(11.76)
	水飞蓟宾胶囊	35 mg	975(13.47)
中药类	茵栀黄颗粒	3 g	38(0.53)
降酶类	双环醇片	25 mg	1 654(22.85)
	联苯双酯滴丸	1.5 mg	257(3.55)
抗炎类	复方甘草酸苷胶囊	25 mg	785(10.85)
	复方甘草酸苷片	25 mg	563(7.78)
	甘草酸二铵肠溶胶囊	50 mg	329(4.55)
解毒类	谷胱甘肽片	0.1 g	398(5.50)
	葡醛内酯片	50 mg	172(2.38)
利胆类	熊去氧胆酸胶囊	250 mg	134(1.85)
	丁二磺酸腺苷蛋氨酸肠溶片	0.5 g	46(0.64)

2.3 处方不合理类型

处方不合理率为4.50%(275/6 112),不合理类型及分布详见表3。同时发现,随着保肝药专项点评次数的增加(总体),各季度的保肝药处方不合理率(总体)

表3 处方不合理类型分布(n=275)

Tab. 3 Distribution of irrational types of prescriptions (n = 275)

不合理类型	处方数(张)	占比(%)	不合理类型	处方数(张)	占比(%)
无高危因素预防性用药	104	37.82	用法用量不适宜	41	14.91
使用2种保肝药	83	30.18	联用3类保肝药	34	12.36
使用1种保肝药	21	7.64	合并使用同类保肝药	28	10.18
无适应证用药	57	20.73	遴选药品不适宜	11	4.00

表4 处方不合理情况季度分布

Tab. 4 Change trend of irrational prescriptions in each quarter

年份	季度	不合理数(张)	抽取数(张)	不合理率(%)	年份	季度	不合理数(张)	抽取数(张)	不合理率(%)
2020年	二季度	28	406	6.90		二季度	34	915	3.72
	三季度	51	620	8.23		三季度	49	1 517	3.23
	四季度	42	846	4.96		四季度	38	1 078	3.53
2021年	一季度	33	730	4.52					

呈逐渐下降趋势。详见表4。

3 讨论

3.1 无高危因素预防性使用保肝药

目前公认的危险因素包括高龄、合并急慢性肝病、感染人类免疫缺陷病毒(HIV)、营养不良或联用其他致肝损伤的药物等^[1]。对于存在上述危险因素的结核病患者,建议预防性使用保肝药物,但不建议联合用药,同时建议使用口服剂型^[12,15]。目前,对于无高危因素的结核病患者是否需常规预防性使用保肝药治疗仍存在争议,钟洪兰^[15]发现,接受标准抗结核治疗方案(异烟肼/利福平/乙胺丁醇/吡嗪酰胺)患者中约20%仅在早期出现单纯的转氨酶升高,通常无需治疗即可自行恢复正常。WU等^[16]在中国结核病患者中开展的前瞻性队列研究中未观察到保肝药的预防作用。王超等^[17]的研究表明,对于初治结核病患者,预防性使用保肝药并无明显的肝脏保护效果;但对于低免疫力或存在高危因素的结核病患者,预防性使用保肝药能使其获益。本研究中无上述高危因素但预防性联用2种保肝药的不合理处方占比较高,排名前3的联用药为双环醇片+水飞蓟宾胶囊,双环醇片+水飞蓟宾葡甲胺片,谷胱甘肽片+复方甘草酸苷片。由于保肝药也经肝肾代谢,会出现药物相互作用、配伍禁忌以及导致药品不良反应发生率增加,甚至引起转氨酶反跳,因此,预防性使用保肝药应充分评估结核患者的危险因素^[18]。

3.2 无适应证用药

无适应证用药处方中有5.45%(15/275)在适应证中未填写肝功能异常的相关诊断(多为漏写诊断),其余处方中保肝药使用并不符合与其相适应的肝损伤类型。国际医学组织理事会根据受损靶细胞类型将肝损伤分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型、混合型及肝血管损

伤型,结核患者中以前3种较常见^[12]。毛敏等^[19]指出,大部分保肝药药品说明书中的适应证为肝功能异常,此描述易诱导临床医师使用保肝药治疗各个阶段的慢性肝病或肝功能异常,既不根据肝损伤类型选用保肝药,也忽略了保肝药本身可能引起的肝损伤。根据相关指南、共识等循证证据^[1-2,12],如丙氨酸氨基转移酶显著升高,肝损伤类型为急性肝细胞损伤型或混合型,优先选择异甘草酸镁;肝损伤类型为轻度至中度肝细胞损伤型或混合型,可选择双环醇、水飞蓟宾类及甘草酸制剂;胆汁淤积型肝损伤,建议选择熊去氧胆酸、腺苷蛋氨酸或茵栀黄等。

3.3 联用3种保肝药

根据《肝脏炎症及其防治专家共识》^[2]推荐的用药原则,多种保肝药(尤其是同类型的)不宜同时使用,以免增加肝脏负担和药物相互作用的发生;确需联合用药时,需要根据患者的不同病因及其肝损伤的严重程度,针对性选择保肝药。《药物性肝损伤诊治指南》^[12]中明确提出,不建议联用2种以上的保肝药,也不建议在无高危因素情况下预防性使用。吴丽芳等^[20]的研究也表明,2种以上的保肝药并未表现出对药物性肝损伤更好的疗效,且多数保肝药本身也具有肝毒性。因此,选择保肝药时,应选择1种具有多种作用机制的保肝药,既能多方位保护肝细胞,又不增加肝脏的代谢负担。如需联合用药,通常最多使用2种保肝药即可,以免加重肝脏负荷,引起其他相关不良反应。

3.4 重复用药

对于抗结核药物导致的肝损伤,目前临床常用保肝药种类包括:抗炎类(复方甘草酸苷、甘草酸二铵、异甘草酸镁等),解毒类(硫普罗宁、葡醛内酯、谷胱甘肽等),促肝细胞再生类(促肝细胞生长素、多烯磷脂酰胆碱等),利胆类(熊去氧胆酸、腺苷蛋氨酸、茵栀黄等),促进能量代谢类(维生素类、辅酶Q10、门冬氨酸钾镁等)及降酶类(联苯双酯、双环醇)等^[1-2,21]。其中前两类最易发生重复给药,复方甘草酸苷和甘草酸二铵均有较强的激素样抗炎作用,在改善肝功能的同时可起到保护肝细胞膜的作用。发生肝损伤的结核患者常伴炎症反应,故抗炎类保肝药在临床治疗抗结核药所致肝损伤时最常用,但应避免同时开具复方甘草酸苷和甘草酸二铵(属重复用药,类似的还有同为解毒保肝药的谷胱甘肽和葡醛内酯),并尽量选择不同作用机制和作用位点的药物进行合理搭配^[18]。本研究结果显示,联用同类型保肝药情况仍然存在,后续点评中需重点关注。

综上所述,本院结核门诊保肝药的临床应用基本合理。保肝药作为结核患者辅助治疗的主要药物,其应用的合理性已成为临床关注重点。保肝药种类多,作用机

制各不相同,合理使用既可最大限度发挥保护肝脏作用,又可减少临床非必需用药。使用时应综合考虑药物的保肝作用机制、肝损伤的类型及程度、临床表现、药物的经济性等因素。临床药师应加强对临床治疗中保肝药预防性使用合理性的监督,定期报告保肝药的不合理使用情况及纠正措施,同时应评估患者是否需要使用保肝药,协助医师做到个体化给药,确保用药安全、有效、合理。

参考文献

- [1] 中华医学会结核病学分会. 抗结核药物性肝损伤诊治指南(2019年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2019,42(5):343-356.
- [2] 中华医学会感染病学分会,肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会. 肝脏炎症及其防治专家共识[J]. 中华肝脏病杂志,2014,22(2):94-103.
- [3] 卫生部. 处方管理办法[A/OL]. (2007-02-14)[2022-07-26]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=29279>.
- [4] 卫生部. 关于印发《医院处方点评管理规范(试行)》的通知[A/OL]. (2010-02-10)[2022-07-26]. http://www.gov.cn/gzdt/2010-03/04/content_1547080.htm.
- [5] 卫生部办公厅. 关于转发《北京市医疗机构处方专项点评指南(试行)》的通知[A/OL]. (2012-12-26)[2022-07-26]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s3590/201212/93a34b9643bc47c5acf138228c69a60e.shtml>.
- [6] 中华医学会健康管理学分会,中华医学会肝病学会,中华医学会检验医学分会. 病毒性肝炎健康管理专家共识(2021年)[J]. 中华健康管理学杂志,2021,15(4):323-331.
- [7] 中国研究型医院学会肝病学会病毒性肝炎学组. 丙氨酸氨基转移酶持续正常的慢性乙型肝炎诊疗专家共识[J]. 中国研究型医院,2021,8(4):1-6.
- [8] 多烯磷脂酰胆碱肝病临床应用专家委员会. 多烯磷脂酰胆碱在肝病临床应用的专家共识[J]. 中国肝脏病杂志:电子版,2017,9(3):1-7.
- [9] 水飞蓟制剂肝病临床应用专家委员会. 水飞蓟制剂肝病临床应用专家共识[J]. 中国肝脏病杂志:电子版,2016,8(3):5-9.
- [10] 双环醇临床应用专家委员会. 双环醇临床应用专家共识——2020版[J]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2020,14(3):177-185.
- [11] 甘草酸制剂肝病临床应用专家委员会. 甘草酸制剂肝病临床应用专家共识[J]. 临床肝胆病杂志,2016,32(5):844-852.
- [12] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志,2015,23(11):810-820.
- [13] 中华医学会肝病学会,中华医学会消化病学分会,中华医学会感染病学分会. 胆汁淤积性肝病诊断和治疗共识(2015)[J]. 中华肝脏病杂志,2015,23(12):924-933.
- [14] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018年版)[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(1):38-44.
- [15] 钟洪兰. 抗结核药物致肝损伤的预防与治疗药物选择[J]. 实用医学杂志,2020,36(24):3307-3311.