

临床药师对肿瘤内科保肝药物合理使用的干预作用

马玉琴^a, 刘叶芳^a, 张蕾^b(山西大同煤矿集团有限责任公司总医院, a.药学部, b.肿瘤内科, 山西 大同 037003)

摘要: **目的** 探讨临床药师对于促进肿瘤内科保肝药物合理使用发挥的作用。**方法** 通过专科临床药师药学干预和专项点评工作, 分析比较 2015 年 4 月—2016 年 3 月(干预前)、2016 年 4 月到 2017 年 3 月(干预后)肿瘤内科化疗患者保肝药物的合理应用情况。**结果** 在恰当合适的药学干预下, 肿瘤内科保肝药物在品种选择、使用指征、使用疗程、药物联用、用法用量等方面的不适宜情况明显减少($P<0.05$)。**结论** 经过临床药师的干预, 可以显著提高临床保肝药物使用的合理利用率, 保障患者用药安全、有效, 最大程度降低药物的不良反应和患者的经济负担。

关键词: 临床药师; 保肝药物; 肿瘤内科; 合理用药

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2018)03-0426-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.03.027

引用本文: 马玉琴, 刘叶芳, 张蕾. 临床药师对肿瘤内科保肝药物合理使用的干预作用[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(3): 426-430.

Analyzing the Intervening Effect of Clinical Pharmacist for Rational Use of Hepatoprotective Drugs in Medical Oncology

MA Yuqin^a, LIU Yefang^a, ZHANG Lei^b(General Hospital of Datong Coal Mine Group Co., Ltd., a.Department of Pharmacy, b.Internal Medicine-Oncology, Datong 037003, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the role of clinical pharmacists play in promoting the rational use of hepatoprotective drugs. **METHODS** Through pharmaceutical intervention and special commentary work of specialized clinical pharmacists, we analyzed and compared the rational use of hepatoprotective drugs on chemotherapy patients in medical oncology with April 2015 to March 2016 (before intervention) and April 2016 to March 2017 (after intervention). **RESULTS** Under the appropriate pharmaceutical intervention, species selection, drug use indications, the period of treatment, drug combination, dosage of hepatoprotective drugs in medical oncology were significantly reduced($P<0.05$). **CONCLUSION** After the intervention of clinical pharmacists, it can significantly improve the reasonable usage rate of hepatoprotective drugs, protect patients' drug safety and effectivity, also can reduce adverse drug reactions and the economic burden of patients.

KEY WORDS: clinical pharmacists; hepatoprotective drugs; medical oncology; rational use of drugs

抗肿瘤药物因作用靶点选择性低, 在杀死肿瘤细胞的同时, 对人体正常组织细胞也具有杀伤作用, 其中大部分化疗药物都会在肝脏进行代谢, 会对肝脏造成损害^[1]。一方面, 肝脏的病理状态可以影响药物在肝内的代谢过程, 从而影响疗效和引起不良反应; 另一方面, 药物本身或其代谢产物又可影响肝脏的结构和功能, 造成肝脏的损害和病变, 严重者甚至导致死亡^[2-3]。为了将化疗过程中药物对肝脏的损伤程度降到最低, 在化疗前可以预防性使用保肝药物^[4]。目前市场上保肝药物种类繁多令临床医师难以选择, 而且不合理应用现象比比皆是。临床药师应充分发挥对药物作用机制和药理学了解的优势, 深入临床, 对医师的用药进行干预和指导, 并点评保肝药物专项用药医嘱, 从

而促进保肝药物的正确合理使用, 更好地为临床肿瘤患者服务, 提高患者的生存质量, 降低患者的痛苦, 为延长患者的生存期做出最大的努力。

目前市场上常见的保肝药物种类与品种有①解毒类: 葡醛内酯片、注射用还原性谷胱甘肽、注射用硫普罗宁、青霉胺片; ②肝细胞膜保护类: 多烯磷脂酰胆碱注射液(胶囊)、门冬氨酸钾镁注射液、注射用门冬氨酸鸟氨酸; ③抗炎类: 复方甘草酸苷注射液、异甘草酸镁注射液、甘草酸二胺胶囊、甘草酸二胺肠溶胶囊; ④生物制剂: 促肝细胞生长素、注射用肝水解肽; ⑤降酶类: 联苯双酯片(滴丸)、双环醇片; ⑥利胆类: 注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸胶囊、茵三硫片; ⑦植物药及中成药: 水飞蓟宾胶囊、茵栀黄口服

作者简介: 马玉琴, 女, 硕士, 主管药师 Tel: 18636844868

E-mail: 1044308530@qq.com

液、护肝宁片、齐墩果酸片、清肝利胆胶囊、消炎利胆胶囊、大豆磷脂散、胰胆舒颗粒等；⑧维生素及辅酶类：各种水溶性维生素，如维生素 C、维生素 B 及辅酶 A、肌酐氯化钠注射液等。

笔者于 2016 年 3 月进入肿瘤内科成为临床药师，实际工作中发现保肝药物在肿瘤内科使用较广泛，但不合理应用比例较高，迫切需要临床药师深入临床指导与干预。同时近两年来我国很多省市将保肝药物列为辅助药物加强管理，综合以上因素，2016 年 4 月笔者所在医院将使用排名前十的保肝药物列为重点监控药品，开展专项点评工作。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2015 年 4 月—2016 年 3 月(对照组，干预前)及 2016 年 4 月—2017 年 3 月(干预组，干预后)期间经影像学、细胞学等手段被确诊为恶性肿瘤，且在笔者所在医院肿瘤内科住院使用化疗方案进行治疗，并且使用保肝药物的患者。同一患者因多次化疗重复入院，每一次出入院视为 1 份病历。

1.2 研究方法

药师通过参与日常医嘱审核和药学查房，适当运用处方点评软件，从品种选择、使用指征、使用疗程、药物联用、用法用量等方面评价保肝药物在临床应用中的合理性。并对 2015 年 4 月—2016 年 3 月肿瘤内科进行化疗的住院病历进行回顾性分析，将发现的用药问题采用《不合理处方、

医嘱沟通反馈单》与处方医师直接沟通；同时对肿瘤内科使用保肝药物的运行病历进行专项点评。

使用医院信息系统(HIS)，收集纳入病历分析患者的一般资料(性别、年龄、原发肿瘤部位、是否有转移、是否连续进行化疗等)、使用的化疗方案、使用保肝药的种类及时间、使用药物前后肝功能化验相关指标[如谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、谷氨酰转移酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、胆红素系列等]。参考各种保肝药物的说明书、《肿瘤药物相关性肝损伤防治专家共识》^[5]、《药物性肝损伤诊治指南(2017 版)》^[6]、《中华人民共和国临床用药须知》^[7]、《中国国家处方集》^[8]等，针对肿瘤内科经常使用的保肝药物及使用数量、金额排名情况，制定药物合理性评价标准，见表 1，对临床用药合理性进行评价和分析。

保肝药物的使用疗程，治疗性使用一般≤4 周，预防性使用不宜>2 周。对于重度肝功能损伤患者，多项肝功能指标异常，或某一项指标严重异常(≥正常值上限 5 倍)时[如血清 ALT 和/或 ALP 升高，TBIL≥5 倍正常值上限(85.5 μmol·L⁻¹)，伴或不伴 INR≥1.5，同时伴或不伴严重黄疸]，可以将不同作用机制的保肝药物联合使用。若药物使用不符合上述评价标准，则视为使用不合理。

1.3 统计方法

使用 SPSS 21.0 软件分析数据，对计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 *T* 检验进行分析，对计数资料采用频次及百分比表示，采用 χ^2 检验进行分析。*P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

表 1 保肝药物使用的合理性评价标准

Tab. 1 Reasonable evaluation criteria for use of hepatoprotective drugs

作用机制	使用指征	笔者所在医院药品品种	用法用量
解毒类	改善急慢性肝炎的肝功能；脂肪肝、酒精肝、药物性肝损伤及重金属的解毒；化疗、放疗患者，病毒性、药物毒性、化学物质毒性引起的肝脏损害。可用于预防和缓解化疗药物对机体产生的毒性	注射用还原性谷胱甘肽 注射用硫普罗宁	1 日 1 次，1 次 1.2~2.4 g，疗程为 4 周。 1 次 0.2 g，1 日 1 次，连续 4 周，溶于 250~500 mL 溶媒中。
肝细胞膜保护类(应用广谱)	各种类型的肝病(肝炎、肝坏死、肝硬化等)	多烯磷脂酰胆碱注射液	可用至 1~4 安瓿，用葡萄糖溶液做稀释剂，严禁用电解质溶液稀释。
抗炎类	肾上腺皮质激素样作用，抑制免疫，抗过敏作用。用于改善肝功能异常，用于谷丙氨基转移酶升高的急性慢性肝炎	复方甘草酸苷注射液 甘草酸二胺肠溶胶囊	1 日 1 次，每次最大量为 200 mg。 1 次 3 粒(150 mg)，1 日 3 次。
降酶类	用于氨基转移酶(ALT)升高的患者。ALT、AST 值 ≥3 倍正常值上限	双环醇片 联苯双酯滴丸	1 日 3 次，1 次 1 片(25 mg)。 1 日 3 次，1 次 5 粒(7.5 mg)。
利胆类	用于胆汁淤积性肝病。胆红素系列指标 ≥3 倍正常值上限(TBI ≥60 μmol·L ⁻¹)	注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸 熊去氧胆酸胶囊	每天 500~1 000 mg，共 2 周。 1 日 2~3 次，1 次 1 粒。
植物药	急性慢性肝炎、脂肪肝的肝功能异常	水飞蓟宾胶囊	1 日 3 次，1 次 2~4 粒。

2 结果

2.1 患者基本资料及一般情况

对照组患者年龄最小为 33 岁, 最大为 86 岁, 平均年龄为(66.37±18.40)岁; 干预组患者的年龄最小为 35 岁, 最大为 85 岁, 平均年龄为(65.34±17.09)岁。组间差异没有统计学意义。结果见表 2。

对原发肿瘤疾病进行统计, 对照组患者呼吸系统肿瘤患者 186 例(肺腺癌 52 例, 小细胞肺癌 65 例, 非小细胞肺癌 69 例), 消化系统肿瘤患者 209 例(胃癌 64 例, 直肠癌 48 例, 结肠癌 97 例), 乳腺癌 83 例, 前列腺癌 48 例。有 407 例患者伴随着多系统转移, 如骨转移、脑转移、淋巴结转移、胸膜转移等(因单纯骨继发恶性肿瘤使用唑来磷酸注射液、脑继发患者采取放疗手段, 治疗过程中未使用保肝药物, 不计入统计)。干预组患者呼吸系统肿瘤患者 201 例(肺腺癌 59 例, 小细胞肺癌 65 例, 非小细胞肺癌 77 例), 消化系统肿瘤患者 249 例(胃癌 73 例, 直肠癌 61 例, 结肠癌 115 例), 乳腺癌 81 例, 前列腺癌 41 例。有 388 例患者伴随着多系统转移。

表 2 使用保肝药物患者的一般情况

Tab. 2 The general situation of patients that using hepatoprotective drugs

组别	n/例	性别/例		年龄/岁	原发肿瘤部位/例				保肝药物联用/例(%)		
		男	女		呼吸系统	消化系统	乳腺	前列腺	单药	两药联用	三药联用
对照组	526	279	247	66.37±18.40	186	209	83	48	188(35.7)	293(55.7)	45(8.6)
干预组	572	295	277	65.34±17.09	201	249	81	41	451(78.9)	118(20.6)	3(0.5) ¹⁾

注: 与对照组相比, ¹⁾P<0.01。

Note: Compared with the control group, ¹⁾P<0.01.

表 3 肝功能指标情况对比

Tab. 3 Comparison of liver function index

肝功能指标	对照组		干预组	
	入院时	停用保肝药后	入院时	停用保肝药后
ALT/U·L ⁻¹	47.24±22.35	37.59±19.61	45.96±23.18	35.58±14.02
AST/U·L ⁻¹	31.45±18.70	24.76±11.23	30.33±19.02	22.14±8.93
GGT/U·L ⁻¹	46.73±25.02	41.55±17.06	47.31±23.02	39.98±16.18
ALP/U·L ⁻¹	94.52±34.62	64.95±12.68	73.80±21.84	62.64±13.72
TBIL/μmol·L ⁻¹	38.14±12.03	18.26±5.33	42.07±8.52	16.51±4.82

表 4 药师干预前后保肝药物使用不适宜情况对比

Tab. 4 The comparison of inappropriate usage situation of hepatoprotective drugs before and after pharmacist's intervention

比较项目	品种选择/例(%)	使用指征/例(%)	使用疗程/例(%)	药物联用/例(%)	用法用量/例(%)	合计/例(%)
干预前	26(4.94)	29(5.51)	6(1.14)	9(1.71)	11(2.09)	81(15.39)
干预后	4(0.70) ¹⁾	0(0) ¹⁾	1(0.17) ²⁾	0(0) ¹⁾	0(0) ¹⁾	5(0.87) ¹⁾

注: 与干预前相比, ¹⁾P<0.01, ²⁾P<0.05。

Note: Compared with the data before pharmacist's intervention, ¹⁾P<0.01, ²⁾P<0.05.

对照组单药使用率仅为 35.7%, 而两药联用比率达到 55.7%; 经过药师干预后, 干预组的单药使用率达到 78.9%, 两药联用比率下降至 20.6%, 而三药联用比率仅为 0.5%。

2.2 药师干预前后患者肝功能指标的情况

患者刚入院未用药时的肝功能指标与停用保肝药物之后肝功能指标情况见表 3。经过药师干预, 停用保肝药物之后患者的肝功能指标恢复良好, 较对照组总体略有下降; 但经统计证明, 结果与对照组没有统计学差异。结果见表 3。

2.3 保肝药物使用不适宜情况对比

通过对药师干预前后保肝药物使用不合理情况进行对比分析发现, 药师的干预对于促进药物的合理使用是有效的(P<0.05)。结果见表 4。

2.4 保肝药物使用不合理情况分析

通过药师对 2016 年 4 月前的医嘱进行回顾性点评, 发现药物使用不合理的情况主要有药物品种选择不适宜, 药物使用指征不强, 药物使用疗程不适宜, 同类型药物联用, 药物用法用量不适宜这几种。具体见表 5。

表 5 药师干预前肿瘤内科保肝药物使用不合理的情况
Tab. 5 The irrational usage situation of hepatoprotective drugs before pharmacist's intervention

不合理用药类型	情况分析
药物品种选择不适宜	胆红素系列指标异常该使用利胆类而使用解毒类药 ALT、AST 增高未使用降酶类而使用利胆类药
药物使用指征不强	口服卡培他滨片化疗且肝功能指标一直正常而静脉给予多烯磷脂酰胆碱数天 ALT 略偏低使用甘草酸二胺肠溶胶囊
药物使用疗程不适宜	化疗后肝功能指标正常而继续输注硫普罗宁若干天
同类型药物联用	解毒类保肝药硫普罗宁与还原型谷胱甘肽合用 抗炎类甘草酸苷注射液与肠溶胶囊合用
药物用法用量不适宜	ALT 指标高数倍而增加双环醇片的使用剂量 水飞蓟宾胶囊开具剂量偏大

3 讨论

3.1 药师对保肝药物使用的干预效果分析

药师干预前后肝功能指标的变化并不显著，可能的原因如下：患者病情严重并持续进展，肝功能指标持续恶化。保肝药物的正确使用可以在一定程度上减少化疗药物对肝脏的损害作用，延缓肝功能的恶化进程，逆转肝功能并将指标恢复正常的可能性不大。

肿瘤内科专职临床药师为肿瘤科医护人员进行了一次全员保肝药物合理使用的宣讲，并利用药学查房重点关注该科保肝药物的医嘱应用，随时随地进行用药指导，旨在规范保肝药物的合理应用，为药物的选择提供更好的参考依据。之前医师对保肝药物相关药学知识不熟悉，会发生同种类型作用机制的药品联用或选药不恰当、用法用量疗程错误的情况，通过药师的讲解，了解每种保肝药物的特点，杜绝临床不合理用药，从而更最大限度地发挥保肝药的功，避免和减少药品不良反应的发生。

临床药师通过用药咨询、药学查房、病历点评等一系列药学干预工作，保肝药物品种选择上，不适宜的比例由 4.94% 下降至 0.7%，差异具有统计学意义。某肺小细胞肺癌伴肝转移患者，化疗期间胆红素指标异常升高，同时伴有重度黄疸。除了使用解毒类硫普罗宁，医师并未给患者输注利胆类药物。医师认为胆红素值异常不会对疾病造成影响，先以原发疾病化疗为主。研究表明^[9]，胆红素高是病情进展严重的标志，常提示肝细胞大量坏死、损伤、肝细胞再生受抑制，干扰其他

组织细胞代谢，会进一步加重病情；且其临床病程长，黄疸消退缓慢。降低胆红素水平与患者的治疗和预后息息相关。干预后医师对患者胆红素指标异常引起了重视，对利胆类保肝药的选用更加规范。

与此同时，保肝药物单药使用率显著提升，而三药联用率明显下降，药物联用不适宜的比例由 1.71% 下降到 0，差异具有统计学意义；而且符合联用条件的病历联用适宜，患者的肝功能普遍控制良好，证明药师的干预是有效的。干预前医师有将复方甘草酸苷注射液与甘草酸二胺肠溶胶囊联用的情况。医师认为患者肝功能较差，将注射液与口服药联用可以增强效果，强效改善肝功能。《药物性肝损伤诊治指南》中明确提出，不推荐 2 种以上保肝抗炎药物联合应用，也不推荐预防性用药来减少药物性肝损伤的发生^[6]。干预后这种不合理联用情况已经杜绝。

经过临床药师的一系列干预措施，加强了对合理用药的监管，肿瘤内科保肝药物不合理使用的各项指标均得到了显著改善。在品种选择、使用指征、用法用量、使用疗程、药物联用方面，不合理用药例数与比率明显下降，干预前后的差异具有统计学意义。证明药师的干预是有效的。

3.2 药师通过药学查房干预的实例

一结肠癌重度肝转移伴肝硬化患者，入院时化验胆红素系列比正常值升高近 25 倍，并在入院后持续升高，皮肤眼角重度黄染。患者使用熊去氧胆酸胶囊 3 d 后效果不佳。药师认为可以将口服药物换用静脉用药，建议医师选用注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸。此利胆药成分存在于人体所有组织和体液中的一种生理活性分子，在肝内调节肝脏细胞膜的流动性，促进解毒过程中硫化产物的合成，有助于防止胆汁淤积；可治疗非梗阻性肝内胆汁淤积性肝炎，退黄作用显著，同时有促进肝功能恢复的作用^[10]。医师采纳了药师的建议，患者在输注药物 3 d 后复查肝功能指标，胆红素系列显著下降。

一肺癌患者化疗前肝功能正常，给予化疗方案治疗后 AST、ALT、ALP 等肝功能指标突然升高，且体温有所升高。药师建议急性期除使用解毒类保肝药硫普罗宁外，可再加用一种抗炎类保肝药治疗，待血清生化指标稳定或好转，可以改为抗炎类+必需磷脂类药物，需要待肝脏生化

指标恢复方可开始下一周期化疗^[11]。医师接受了药师的建议,后患者肝功能指标逐渐下降。

肿瘤科患者化疗过程中静脉预防性使用保肝药物的疗程一般为5 d。有肝功能重度异常者可以适当延长使用时间。一结肠癌化疗患者,化疗后肝功能指标正常后又继续使用保肝药11 d而医师未及时停药。药师通过及时审核运行病历,提醒医师及时停止保肝药物的长期医嘱,医师接受了建议。有调查显示,大多数患者经保肝治疗2周内即可治愈,总有效率(显效率+有效率)达89.91%,保肝治疗一般只需要2周即可^[12]。

以上病例中,医师均采纳了药师关于选用保肝药物的建议。用药之后,患者的肝功能指标均显著好转,未见不良反应,减轻了患者的经济负担。证明药师对于医师的干预是有效的。

3.3 总结

保肝药不是护肝药,其大部分经过肝脏代谢,过量使用、不合理使用非但不会保护肝脏,反而会加重肝脏代谢的负担,造成肝功能损害的加重。同时,长期应用多种保肝药物,也会给患者增加经济负担^[11]。临床药师应当充分发挥作用,积极进行合理用药宣教,对医嘱进行实时审核,及时发现并干预不适宜医嘱,从而促进药物的合理使用,降低患者医疗费用的同时最大限度提高治疗效果。

REFERENCES

- [1] ZHAO D H, ZENG W Q, CHEN J, et al. Peri-chemotherapy pharmaceutical monitoring on cancer patients [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2017, 34(3): 427-431.
- [2] 姜相君, 高玉强. 药物性肝病的合理用药[J]. *中国医刊*, 2010, 45(3): 16-20.
- [3] LI D. Drug-induced hepatic injury: literature analysis of 156 case [J]. *Eval Anal Drug Hosp China*(中国医院用药评价与分析), 2012, 12(2): 162-165.
- [4] 周艳刚, 刘朝敏, 姜鹤群, 等. 多西紫杉醇致持续肝损害 1 例[J]. *四川医学*, 2013, 34(5): 786.
- [5] 于世英, 姚阳. 肿瘤药物相关性肝损伤防治专家共识[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2014: 1-54.
- [6] 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]. *实用肝脏病杂志*, 2017, 20(2): 1-18.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国临床用药须知[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [8] 中国国家处方集编委会. 中国国家处方集[M]. 北京: 人民军医出版社, 2010.
- [9] CHEN X C, SHI G Y, FAN X T, et al. Clinical observation of S-adenosylmethionine, ademetonine ursodeoxycholic acid, and combination of the two drugs in treatment of hyperbilirubinemia [J]. *China J Mod Med*(中国现代医学杂志), 2013, 23(24): 79-83.
- [10] 魏京霞. 丁二磺酸腺苷蛋氨酸在治疗妊娠肝内胆汁淤积症中的应用[J]. *现代医药卫生*, 2010, 26(7): 1035-1036.
- [11] 刘美岑, 郭丽珍, 沈洁, 等. 恶性肿瘤化疗药物性肝损伤 109 例临床特点分析[J]. *福建医药杂志*, 2014, 36(1): 24-26.
- [12] WANG W H, LIU L P, ZHU H H, et al. Clinical observation of hepatoprotective agents for prevention of liver injury during initial chemotherapy of patients with acute myeloid leukemia [J]. *Chin Pharm J*(中国药理学杂志), 2017, 52(1): 72-74.

收稿日期: 2017-05-05

(本文责编: 李艳芳)