

临床药师利用证据质量评价方法制订我院疏血通注射液临床应用规范的实践[△]

邓紫薇^{1,2*}, 邓 晔^{1,2}, 金远香^{1,2}, 仇成凤^{1,2}, 王宏强^{1,2}, 谭力铭², 史志华^{1,2#}(1.怀化市第一人民医院临床药学研究室, 湖南 怀化 418000; 2.怀化市循证医学与临床研究中心, 湖南 怀化 418000)

中图分类号 R969.3;R932 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)11-1551-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.11.22

摘要 目的:为加强重点监控药物的临床使用管理和促进临床合理用药提供参考。方法:介绍怀化市第一人民医院(简称我院)临床药师以循证医学为基础,以重点监控药物疏血通注射液为例,全面检索其在国内外临床研究中的临床证据,将纳入文献参照GRADE证据质量分级和推荐强度系统进行分级,评价疏血通注射液各适应证的循证医学证据,制订我院疏血通注射液的临床应用规范的实践。结果:我院制订的疏血通注射液临床应用规范的主要内容为用于急性缺血性脑梗死时有A级证据支持,但为弱推荐,仅用于辅助治疗;用于抗凝(预防深部静脉血栓形成)、糖尿病周围神经病变时有B级证据支持,为弱推荐;用于其他适应证时只有C级或D级证据支持,为反对使用的强推荐。结论:临床药师通过证据质量评价方法制订药物的临床应用规范,可为重点监控药物的临床使用管理提供参考,可在临床合理用药中发挥重要作用。

关键词 重点监控药物;疏血通注射液;临床药师;证据质量评价;临床用药规范

Formulation of Criterion for Clinical Application of Shuxuetong Injection by Clinical Pharmacists in Our Hospital Based on Evidence Quality Evaluation Method

DENG Ziwei^{1,2}, DENG Ye^{1,2}, JIN Yuanxiang^{1,2}, QIU Chengfeng^{1,2}, WANG Hongqiang^{1,2}, TAN Liming², SHI Zhihua^{1,2}(1.Dept. of Clinical Pharmacy, Huaihua First People's Hospital, Hunan Huaihua 418000, China; 2. Huaihua Center for Evidence-based Medicine and Clinical Research, Hunan Huaihua 418000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for strengthening clinical application of key monitoring drugs and promoting rational drug use in clinic. METHODS: Based on evidence-based medicine, taking key monitoring drugs Shuxuetong injection as example, clinical evidence of domestic and foreign clinical studies were collected. The included literatures were graded according to the quality of GRADE evidence and recommended strength system. Evidence-based medicine evidence for the indications of Shuxuetong injection were evaluated, and criterion for clinical use of Shuxuetong injection was formulated in Huaihua First People's Hospital (our hospital). RESULTS: The main content of criterion for clinical application of Shuxuetong injection formulated by our hospital was that there was A-level evidence support for acute ischemic cerebral infarction, but it was weakly recommended and only used for adjuvant therapy; there was B-level evidence support for anticoagulation (for preventing DVT), diabetic peripheral nerve lesion, but it was weakly recommended; there was only C-level or D-level evidence support for other indications, it was strongly recommendation against use. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists formulate the criterion for clinical application of Shuxuetong injection by evidence quality evaluation method, provide reference for clinical application management of key monitoring drug and play an important effect on rational drug use in clinic.

KEYWORDS Key monitoring drugs; Shuxuetong injection; Clinical pharmacist; Evidence quality evaluation; Criterion for clinical medication

2017年1月13日,原国家卫生和计划生育委员会发

△基金项目:湖南省自然科学基金青年基金资助项目(No.2017-JJ3025);湖南省卫生和计划生育委员会科研计划项目(No.B20191164)

* 主管药师。研究方向:循证药学、抗感染药物合理使用。E-mail: hjqdwm@163.com

通信作者:副主任药师。研究方向:循证药学、临床药学。E-mail: Hyshizh88@163.com

布《2017年卫生计生工作要点》^[1],要求“建立重点监控目录,规范诊疗和用药行为”;紧接着,国务院办公厅于2017年2月9日发布了《国务院办公厅关于进一步改革完善药品生产流通使用政策的若干意见》^[2],进一步要求“落实处方点评制度,落实抗生素、辅助用药、营养性用药的跟踪监控制度”。随着国家、省市各项规定的出台,

辅助性药物成为了医院合理用药的管控重点^[3]。

怀化市第一人民医院(简称我院)临床药师充分利用循证医学方法将用量较大的10余种重点监控药物通过文献收集、整理后对其证据质量进行评价,形成临床应用规范,以辅助临床合理用药。其中,疏血通注射液为评价期间我院使用量最大的重点监控药物,故我院首先以其为例分别对疏血通注射液药物从基本信息、适应证两方面进行全面综合分析,并借鉴国外指南的制订经验,制订出疏血通注射液的临床应用规范,为我院临床合理应用该药及其他辅助药的管理提供参考和依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索

首先,我院药师检索了疏血通注射液用于相关疾病的循证医学文献,中文检索式为“疏血通”AND“临床研究”,英文检索词为“shuxuetong injection”;检索数据库包括中国知网、万方医学网、PubMed、UPTODATE等数据库,以及药品说明书。

1.2 临床应用规范中的证据水平及推荐级别的确定

疏血通注射液的临床应用规范经过3次内部会议,确定了其整体框架和主要内容,并对相关问题进行全面的证据检索,将纳入文献参照GRADE(Grades of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)证据质量分级和推荐强度系统(以下简称GRADE系统)进行分级^[4-7],评价疏血通注射液各适应证的使用是否有循证医学证据的支持。GRADE系统将证据水平高低分为A、B、C、D级,按其可靠程度分为“支持使用某项干预措施的强推荐”“支持使用某项干预措施的弱推荐”“反对使用某项干预措施的弱推荐”“反对使用某项干预措施的强推荐”,表达符号分别为“↑↑/1”、“↑?/2”、“↓↓/1”、“↓?/2”。一般来讲,证据等级越高,推荐级别也越高,但证据等级和推荐级别并不完全对应,还需要权衡患者意愿或医保是否报销等实际问题决定,参考文献[5]总结的导致证据质量升级及降级的因素见表1。

1.3 临床应用规范的建立

对搜索到的证据进行等级评价后,根据证据支持制订临床应用规范。在临床应用规范初步形成后,临床药师在此基础上进一步建立相应的点评及管理制度,为合理使用疏血通注射液提供制度支持,同时为重点监控药物的管理提供思路。

2 结果

2.1 疏血通注射液临床研究证据总结

以“疏血通”AND“临床研究”为检索式搜索中国知网、万方医学网等,共检索到文献186篇;以“shuxuetong injection”为关键词在PubMed、UPTODATE中检索,无相关文献;列出各适应证及相关的文献(由于186篇文献不

表1 GRADE系统证据降级和升级因素详情

Tab 1 Downgrade and upgrade factors of GRADE system evidence

分类	项目	具体描述	表示方法
可能降低证据质量的因素	研究的局限性	无	/
		严重	减1分
		及其严重	减2分
	研究结果不一致	无	/
		严重	减1分
		及其严重	减2分
		不能确定是否为直接证据	直接证据
	精确度不够或可信区间较宽	部分	减1分
		精确	/
		严重	减1分
存在发表偏倚		极其严重	减2分
未检测到		/	
强烈怀疑		加1分	
可能增加证据质量等级的因素	效应量	不影响	/
	大:2个或2个以上研究的证据一致显示RR>2或RR<0.5,且几乎无混杂因素	很大,直接证据显示RR>5或RR<0.2,且不影响其真实性	加1分
		可能的混杂因素会改变疗效	无
	剂量-效应关系	效应性增加:RR接近于1	加1分
		效应降低:RR远大于1或远小于1	加2分
		无	/
		药物剂量及其效应大小有明显关联	加1分

注:RR.相对危险度

Note: RR. relative risk degree

能一一列出,故当既有系统评价或Meta分析又有临床原始研究的相应适应证时仅列出系统评价或Meta分析;若无系统评价或Meta分析但有随机对照研究(RCT)的相应适应证时仅列出RCT;若无RCT的相应适应证时则列出其他类型的原始研究;另外由于部分原始文献质量过低,故均未列出相对应的适应证及文献)。对检索到的证据进行等级评价。对于有A级证据“急性缺血性脑梗死”的适应证,我院点评其为合理,在疏血通注射液的药品说明书中也明确提及了该适应证;但由于中药在进行临床研究时通常缺乏统一规范的诊断及疗效评价,且缺乏严谨合理的设计和严格的操作规范,缺乏严格的质量控制标准^[8],另外急性脑梗死有明确的一线用药,故此适应证推荐级别仅为弱推荐。最终确定疏血通注射液仅作为急性脑梗死的辅助用药,推荐级别为弱推荐。对于其他只有B级证据的适应证,虽然点评为合理,但同时提醒医师该适应证属于医保不报销的情况,是否开具此医嘱需慎重。对于只有C级及D级证据的适应证,则点评为不合理,不能使用。各文献证据^[9-17]具体情况见表2。

2.2 疏血通注射液临床应用规范的最终形成

2.2.1 适应证 对文献、药品说明书、相关政策调研结果及科内讨论结果进行总结,疏血通注射液的适应证总结如下:1)急性缺血性脑梗死(A, ↑?/2,仅用于辅助治

表2 疏血通注射液各适应证的GRADE系统评分及分级情况

Tab 2 GRADE system scoring and grading of Shuxuetong injection for each indication

适应证	GRADE系统评分	GRADE系统证据分级	纳入原始研究类型	备注
急性缺血性脑梗塞	0分	高级证据(A级)	有相对高质量的RCT研究(纳入5篇Meta分析/系统评价, 纳入的大部分原始文献均为RCT, 且有相对明确的随机方法, 有提及盲法, 有提及随访) ¹³	该适应证是在说明书中明确提出的, 同时医保药品目录(2017年版)指出: 该药限二级及以上医疗机构并有明确的缺血性脑血管疾病急性期患者使用, 推荐级别: 弱推荐↑? /2
抗凝(预防深部静脉血栓形成(DVT))	-1分	中级证据(B级)	有质量降低一级的RCT研究(纳入1篇Meta分析, 包括16篇原始研究, 均为RCT, 其中8篇提及具体随机方法且采用盲法, 2篇有随访) ¹⁴	推荐级别: 弱推荐↑? /2
糖尿病周围神经病变	-1分	中级证据(B级)	有质量降低一级的RCT研究(纳入2篇Meta分析/系统评价, 包括23篇原始研究, 均为RCT, 其中2篇提及具体随机方法且采用盲法, JADAD评分为4分, 其余原始研究无具体随机方法, 是否采取盲法不清) ¹⁵⁻¹⁶	推荐级别: 弱推荐↑? /2
不稳定型心绞痛	-2分	低级证据(C级)	有质量降低二级的RCT研究(纳入1篇Meta分析, 包括13个RCT研究, 有随机分组, 但具体随机方法不详, 未提及盲法) ¹⁷	推荐级别: 反对使用的弱推荐↓? /2
糖尿病肾病	-2分	低级证据(C级)	有质量降低二级的RCT(共纳入5篇原始研究, 为RCT, 有随机分组, 但具体随机方法不详, 未提及盲法)	推荐级别: 反对使用的弱推荐↓? /2
慢性肾病	-2分	低级证据(C级)	有质量降低一级的RCT研究(共纳入3篇原始研究, 为RCT, 有随机分组, 但具体随机方法不详, 是否分配隐藏不清, 未提及盲法)	推荐级别: 反对使用的弱推荐
抗凝(急性冠状动脉综合征(ACS))	-2分	低级证据(C级)	有质量降低一级的RCT研究(共纳入3篇原始研究, 为RCT, 有随机分组, 但具体随机方法不详, 是否分配隐藏不清, 未提及盲法)	推荐级别: 反对使用的弱推荐↓? /2
脑血栓	≤-3分	极低级证据(D级)	有质量降低一级的观察性研究(共纳入2篇原始研究, 为回顾性研究)	推荐级别: 反对使用的强推荐↓ /1
慢性脑供血不足	≤-3分	极低级证据(D级)	有质量降低一级的观察性研究(共纳入2篇原始研究, 为回顾性研究)	推荐级别: 反对使用的强推荐↓ /1
胰腺炎	≤-3分	极低级证据(D级)	有质量降低一级的观察性研究(共纳入2篇原始研究, 为回顾性研究)	推荐级别: 反对使用的强推荐↓ /1
心肌梗死	≤-3分	极低级证据(D级)	有质量降低一级的观察性研究(共纳入2篇原始研究, 为回顾性研究)	推荐级别: 反对使用的强推荐↓ /1

疗);2)抗凝(预防DVT)及糖尿病周围神经病变(根据临床需要可适当选用, B, ↑? /2);3)不稳定型心绞痛(C, ↓? /2)、糖尿病肾病(C, ↓? /2)、慢性肾病(C, ↓? /2)、抗凝(ACS)(C, ↓? /2)、脑血栓(C, ↓? /1)、慢性脑供血不足(D, ↓ ↓ /1)、胰腺炎(D, ↓ ↓ /1)、心肌梗死(D, ↓ ↓ /1), 不能使用。

2.2.2 用法用量 静脉滴注, 每次6 mL, 每日1次。此内容为药品说明书中明确提及的内容。

2.2.3 溶剂 可使用5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液250~500 mL, 缓慢滴入。有文献^[18]提到: 疏血通注射液与5%葡萄糖氯化钠注射液配伍后的溶液中不溶性微粒数有所升高, 与10%葡萄糖注射液配伍后的溶液中次黄嘌呤(疏血通注射液的一种化学成分)的含量有所下降, 在文献中未查到其与果糖注射液、木糖醇注射液的配伍稳定性相关信息, 但果糖与葡萄糖为同分异构体, 且我院现有的果糖注射液浓度为10%, 为保证中药注射剂的使用安全性, 不建议糖尿病患者使用果糖注射液或木糖醇注射液作为溶剂。

2.2.4 疗程 不超过15 d(所有临床研究涉及的疗程均在15 d内), 若需延长疗程使用, 需在一定时间间隔后才能使用。

2.2.5 配伍 需单独使用, 使用后需用5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液冲管。

2.2.6 疏血通注射液临床应用规范的最终内容 疏血通注射液临床应用规范的具体内容见表3。

3 讨论

疏血通注射液的主要成分为水蛭和地龙, 现代药理

表3 疏血通注射液临床应用规范

Tab 3 Criterion for clinical application of Shuxuetong injection

项目	内容
成分	水蛭、地龙
功效	活血化痰、通经活络
适应证	急性缺血性脑梗死(A级, 弱推荐, 仅用于辅助治疗)、抗凝(预防DVT)(B级, 弱推荐)、糖尿病周围神经病变(B级, 弱推荐)
给药途径(说明书中内容)	静脉滴注
疗程(说明书中内容)	不超过15 d
溶剂(说明书中内容)	0.9%氯化钠注射液, 5%葡萄糖注射液250~500 mL
用法用量(说明书中内容)	静脉滴注, 每次6 mL, 每日1次
配伍(说明书中内容)	需单独使用, 使用后需用5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液冲管
禁忌(说明书中内容)	(1)有过敏史及过敏性疾病史者禁用;(2)孕妇禁用;(3)无凝血证者禁用;(4)有出血倾向者禁用

学研究表明, 这2味虫类中药能促进纤溶, 具有抑制血小板聚集、抑制血栓形成、溶解血栓、增加动脉血流量的作用^[11]。现有证据^[8-12]表明, 疏血通注射液治疗脑梗死在短期改善总有效率、降低神经功能缺损评分值及改善血流动力学等指标上优于对照组药物。相对于其他适应证, 疏血通注射液说明书中标明的适应证“急性脑梗塞”共有69篇临床原始研究、5篇系统评价支持, 其文献数量为其他适应证的5倍以上, 同时这些文献在随机分组、盲法以及随访方面亦优于其他适应证相关的文献质量, 故将疏血通注射液用于“急性脑梗塞”列为有A级证据支持的适应证。但由于目前我国中药的临床研究存在种种问题, 国际权威医学界也难以认同中国的中药临床研究结论, 同时由于急性脑梗死的治疗另有疗效更为明确的其他药物选择, 故经过临床专家讨论后仅将其列为弱推荐, 只能作为急性脑梗死的辅助治疗。2017年, 由我

国学者第一个牵头制订的中医药临床试验报告规范的出台,其中首次认可中医诊断,这意味着今后我国的中医药临床研究可以被世界所关注,也相信在这个规范之下完成的中医药临床研究对临床的指导作用会有所提高^[19]。

其他B级适应证为抗凝(预防DVT)以及糖尿病周围神经病变,通过查阅文献发现此2种适应证证据质量弱于急性脑梗塞,但高于其他适应证,仍将其证据等级列为B级。也就是说如果临床医师在这两种情况下使用了疏血通注射液则点评结果应视为合理,同时也明确在我院用药规范的备注栏中告知:医保药品目录(2017年版)指出:该药限二级及以上医疗机构并有明确的缺血性脑血管疾病急性期患者使用。故提醒临床医师若将其用于B级证据支持的适应证,很可能面临被医保拒付。

其他临床使用情况由于证据质量较低,均被列入C级或D级,若一旦使用均视为不合理。

在以往的病例点评中,临床药师仅以药品说明书作为点评标准,临床相关科室对点评结果不服,总会拿出一些小样本临床研究来进行申诉。今年我院临床药学研究室以疏血通注射液为代表制订了10余种重点监控药物的使用规范,其临床使用不仅需要证据的支持,同时需与我院的实际情况相结合,在此规范框架下的病例点评才能使临床医师信服。临床药师利用循证医学优势,通过对已有文献进行证据分级,梳理疏血通注射液的临床应用规则,最终在医务部组织及与相关临床专家探讨下,制订出院内疏血通注射液的临床应用规范。这种基于循证的药物院内临床应用规范的制订,不但得到了临床医师的认可,而且更利于重点监控药物在临床应用上的管控,可减少临床不合理用药现象,也提高了临床医师对临床药师在合理用药中的认可度。

参考文献

[1] 国家卫生和计划生育委员会. 2017年卫生计生工作要点[S]. 2017-01-13.

[2] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于进一步改革完善药品生产流通使用政策的若干意见[S]. 2017-02-09.

[3] 聂娟,潘洁. 我院重点监控品种使用分析及管控对策思考[J]. 中南药学杂志, 2018, 16(2): 247-250.

[4] 曾宪涛,冷卫东,李胜,等. 如何正确理解及使用GRADE系统[J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(9): 985-990.

[5] 罗杰,冷卫东. 系统评价/Meta分析理论与实践[M]. 北京:

军事医学科学出版社, 2014: 160-165.

[6] 邓紫薇,金远香,王宏强,等. 证据质量评价方法在我院临床药学实践工作中的应用[J]. 中国药房, 2018, 29(15): 2109-2113.

[7] GUYATT GH, OXMAN AD, VIST GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2008, 336(7650): 924-926.

[8] 杜宝俊,谢志敏. 中药新药临床疗效评价中常见问题分析及对策[J]. 中医杂志, 2009, 50(12): 1075-1078.

[9] 刘为民,刘保延,谢雁鸣,等. 疏血通注射液治疗脑梗塞的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2006, 6(4): 261-266.

[10] 张越伦,廖星,吕志国,等. 疏血通注射液治疗进展性脑梗死的Meta评价[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18): 2274-2278.

[11] 李洁,陈赫军,董维森,等. 疏血通注射液治疗急性脑梗死临床疗效和安全性的系统评价[J]. 药物评价研究, 2017, 40(10): 1488-1494.

[12] 丁玉峰,胡敦梅,徐传新. 疏血通注射液治疗急性脑梗死的系统评价[J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(22): 1846-1850.

[13] 苏娜,徐珽,唐尧. 疏血通联合依达拉奉治疗急性脑梗死的系统评价[J]. 中国药房, 2010, 21(36): 3426-3429.

[14] 何杏仪,陈丽敏,陈棉智,等. 疏血通注射液预防骨科术后深静脉血栓的有效性级安全性Meta分析[J]. 广西中医药杂志, 2017, 40(6): 45-49.

[15] 赵锡丽,李生兵,徐秋,等. 疏血通注射液治疗糖尿病外周神经病变疗效的Meta分析[J]. 重庆医科大学学报, 2009, 34(7): 930-933.

[16] 孙心怡,缪黎黎,王丽娟,等. 疏血通联合硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的Meta分析[J]. 世界中医药杂志, 2016, 11(10): 2138-2144.

[17] 李学远,杜芬,程文林,等. 疏血通治疗不稳定型心绞痛随机对照试验的系统评价[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(18): 2231-2233.

[18] 严叶霞. 疏血通注射液与4种溶媒配伍稳定性考察[J]. 中国药师, 2013, 16(7): 1084-1085.

[19] 吴泰相,卞兆祥,商洪才,等. 从中药复方临床随机对照试验报告规范2017: CONSORT声明的扩展、说明与详述的正式发表谈我国临床试验的变革[J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17(9): 993-998.

(收稿日期:2018-12-07 修回日期:2019-01-24)

(编辑:刘萍)