

## 2型糖尿病处方合理性评价标准的建立

李全志<sup>a</sup>, 张威<sup>a</sup>, 邓微<sup>b</sup>, 甄健存<sup>a\*</sup>

(北京积水潭医院 a. 药学部; b. 内分泌科, 北京 100035)

**【摘要】目的:** 建立2型糖尿病处方合理性评价标准, 为不同医疗机构的药师提供统一的点评依据。**方法:** 随机抽取北京市22家医院2017年6月5日—9日的门急诊全部处方, 利用处方点评软件对其中的32 682张2型糖尿病处方进行分析, 针对典型问题设计标准架构, 参考说明书和指南建立处方合理性评价标准。**结果:** 2型糖尿病处方的不合理问题主要涉及药物的适应证、人群、用法用量、禁忌证和相互作用。本研究建立了非胰岛素降糖药物、胰岛素、糖尿病并发症用药三类药物的处方评价标准。**结论:** 2型糖尿病处方合理性评价标准可以为药师提供一个基于说明书和指南的简洁、凝练的处方评价体系, 保持点评尺度的统一性, 保证点评标准的时效性, 提高处方评价工作的效率。

**【关键词】** 2型糖尿病; 处方点评; 合理性评价; 标准

**【中图分类号】** R587.1; R969.3

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2019)09-0033-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.09.008

## Establishment of rationality evaluation criteria for prescriptions of type 2 diabetes mellitus

LI Quan-zhi<sup>a</sup>, ZHANG Wei<sup>a</sup>, DENG Wei<sup>b</sup>, ZHEN Jian-cun<sup>a\*</sup>

(a. Department of Pharmacy; b. Department of Endocrinology, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China)

**【Abstract】 Objective:** To establish criteria for evaluating rationality of prescriptions for type 2 diabetes mellitus, and provide a unified basis for pharmacists in different medical institutions. **Methods:** All outpatient and emergency prescriptions of 22 hospitals in Beijing from June 5 to 9, 2017 were randomly selected. 32 682 prescriptions of type 2 diabetes mellitus were analyzed by prescription evaluation software, standard framework for typical problems was designed, standard framework for typical problems was designed, and the evaluation criteria of rationality for prescription was formulated referring to package inserts and guidelines. **Results:** The irrational items in the prescriptions of type 2 diabetes mellitus mainly involved indication, population, usage, contraindication and drug interactions. This study established the prescription evaluation criteria for non-insulin hypoglycemic drugs, insulin and drugs for diabetic complications. **Conclusion:** The criteria for evaluating the rationality of prescriptions for type 2 diabetes mellitus provides a concise prescription evaluation system for pharmacists based on package inserts and guidelines, which can improve the efficiency of prescription evaluation, maintain the uniformity of evaluation criteria, and ensure the timeliness of evaluation criteria.

**【Key words】** type 2 diabetes mellitus; prescription review; rationality evaluation; criteria

《医院处方点评管理规范(试行)》(以下简称《点评规范》)对处方点评做出了明确定义:处方点评是根据相关法规、技术规范,对处方书写的规范性及药物临床使用的适宜性进行评价,发现存在或潜在的问题,制定并实施干预和改进措施,促进临床药物合理应用的过程<sup>[1]</sup>。

《点评规范》特别提到了处方点评应当标准化。

然而,在处方点评实际工作中,存在着缺乏标准化的现象。林平等<sup>[2]</sup>将8家医疗机构的处方点评人员随机分为4组,对同一批样本处方进行点评,最终判断结果一致的处方百分率仅为44.5%,表明不同处方点评人员对于处方的评价尺度存在较大差异,可能导致点评结果相左,影响患者用药结局。标准是为了在一定的范围内获得最佳秩序,经协商一致

[收稿日期] 2019-06-09

[作者简介] 李全志,男,硕士,主管药师;研究方向:临床药学;Tel:(010)58398003;E-mail: lqz\_930@126.com

[通信作者] \*甄健存,女,大学本科,主任药师,硕士生导师;研究方向:临床药学,医院药学与药事管理;Tel:(010)58516003;E-mail: zhenjiancun@163.com

制定,为各种活动或其结果提供规则的一种文件<sup>[3]</sup>。因此,建立处方点评的标准,保证处方点评工作的系统化、标准化和可持续改进性很有必要。

糖尿病是当前威胁全球人类健康的重要慢性病之一。2013年我国成人糖尿病患病率为10.4%,患者人数约1亿<sup>[4]</sup>。据中华医学会糖尿病学分会(Chinese Diabetes Society, CDS)发布的研究数据,我国因糖尿病导致的直接医疗开支达1734亿元人民币,占全国医疗总开支的13%。在糖尿病患者中加强药品合理使用管理,对于保障医疗安全,提高全民生活质量,节约个人及社会医疗成本具有重要意义<sup>[5]</sup>。

本研究以2型糖尿病处方为研究对象,根据北京地区医疗机构处方集中点评工作数据,分析2型糖尿病处方点评中存在的问题,旨在多层次构建及完善2型糖尿病处方合理性评价标准(以下简称为评价标准)。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

**1.1.1 国家已有标准** 在“全国标准信息公共服务平台”以“糖尿病”为关键词检索,共检索到9篇标准,无糖尿病处方相关标准。

**1.1.2 标准拟评价的药物** 参考《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》<sup>[4]</sup>,将糖尿病相关药物分为三类,即非胰岛素降糖药、胰岛素、糖尿病并发症用药。见表1。

### 1.2 方法

**1.2.1 不适宜处方评价角度** 《点评规范》将用药不适宜处方分为9种情况:①适应证不适宜;②遴选的药品不适宜;③药品剂型或给药途径不适宜;④无正当理由不首选国家基本药物;⑤用法、用量不适宜;⑥联合用药不适宜;⑦重复给药;⑧有配伍禁忌或者不良相互作用;⑨其他用药不适宜情况。

**1.2.2 北京市处方基础调研** 为明确标准的评价角度,对北京市糖尿病处方进行基础调研。随机抽取北京市22家医院2017年6月5日—9日共5d的全部门急诊处方,利用处方点评软件对其中的32682张糖尿病相关处方进行点评,结果点评出不合理处方665张,不合理率为2.03%。见表2。

**1.2.3 文献检索** 在中文科技期刊全文数据库(CNKI)和万方数据库中以“糖尿病、处方、合理性、降糖药”等为关键词检索文献,共检索到40篇文献,逐一阅读,大部分是分析糖尿病药物品种、使用率。最后筛选出2篇讨论处方合理性的文献。王志宏等<sup>[6]</sup>报道,三甲医院糖尿病处方主要不合理问题从高至低依次为药物相互作用、遴选药品不适宜、用法用量不适宜。范焕琼等<sup>[7]</sup>报道,基层医疗机构糖尿病处方主要不合理问题从高至低依次为联合用药不适宜、临床诊断书写不全、遴选药品不适宜、用法用量不适宜。

表1 2型糖尿病处方合理性评价标准中纳入的药物目录

分类	药品名称
非胰岛素降糖药	
双胍类	二甲双胍
磺脲类	格列本脲,格列喹酮,格列吡嗪,格列齐特,格列美脲
格列奈类	瑞格列奈,那格列奈,米格列奈
噻唑烷二酮类	罗格列酮,吡格列酮
α糖苷酶抑制剂	阿卡波糖,伏格列波糖,米格列醇
DPP-IV酶抑制剂	西格列汀,沙格列汀,维格列汀,利格列汀,阿格列汀
GLP-1类似物	利拉鲁肽,艾塞那肽
胰岛素	
人胰岛素	常规胰岛素,中效胰岛素,预混人胰岛素
胰岛素类似物	速效胰岛素类似物,长效胰岛素类似物,预混胰岛素类似物
并发症用药	
糖尿病肾病	复方α酮酸
糖尿病视网膜病变	羟苯磺酸钙
糖尿病神经病变	贝前列素钠,西洛他唑,甲钴胺,依帕司他,硫辛酸,胰激肽原酶,普瑞巴林,卡马西平,加巴喷丁,丙戊酸钠,度洛西汀
下肢血管病变	阿司匹林,氯吡格雷,贝前列素钠,西洛他唑,盐酸沙格雷酯,胰激肽原酶

表 2 北京市 22 家医院糖尿病处方不合理类型

不合理类型	不合理处方数(张)	占不合理问题比例(%)
适应证不适宜	219	32.9
用法用量不适宜	394	59.2
禁忌证	46	6.9
重复用药	6	0.9
用药人群不适宜	0	0
相互作用	0	0
总计	665	100

**1.2.4 确定标准的评价角度** 综合考虑《点评规范》、基础调研和文献报道,确定标准中单个药物的评价角度为适应证、人群、用法用量、禁忌证、相互作用。

**1.2.5 确定标准采纳的评价依据** ①药品说明书:药品说明书是国家审批的用药依据,具有最高的法律效力。本研究通过多版说明书采集相关信息,对于有进口原研药的药品,至少收集原研药和 2 种仿制药的说明书。②药物治疗指南:指南是专业学会依据最新循证证据制定的药品使用指导原则,能够体现最新的药物治疗水平。针对糖尿病药物,国内外均有相关指南,但对于同一问题的结论可能不一致。如二甲双胍在肾功能不全患者中的禁用标准,国内指南规定:二甲双胍禁用于  $\text{eGFR} < 45 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$  的患者<sup>[8]</sup>,国外指南规定:二甲双胍禁用于  $\text{eGFR} < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$  的患者<sup>[9]</sup>。根据定义,标准是“为了在一定的范围内获得最佳秩序”而制定的,本标准拟在国内使用,故本研究仅参考国内的糖尿病相关指南。

**1.2.6 指南检索方法** 以“糖尿病、胰岛素、口服降糖药、指南、专家共识”等为关键词在 CNKI、万方数据库进行检索,检索时间为 2010 年 1 月至 2018 年 2 月。共检索到 56 篇指南或专家共识。

### 1.3 制定标准的原则

根据药品分类分别制定处方评价标准。每种药品制定评价标准时的原则如下。

**1.3.1 适应证** 只描述药品的糖尿病相关适应证。优先按照说明书制定,其次参考指南。如卡马西平的糖尿病相关适应证为指南中的“痛性糖尿病神经

病变”<sup>[4]</sup>。

**1.3.2 用法用量** 分为用量、用法两部分。用量按照“最大单次剂量、最大日剂量、最大频次”描述;用法描述药品的给药方法和服用时间。例如:格列喹酮,用量:单次最大 60 mg,单日最大 180 mg,日最大次数 3 次;用法:餐前半小时口服。

**1.3.3 人群** 纳入妊娠期女性、哺乳期女性和儿童。根据说明书描述,将药品分为“可以使用,不宜使用,不可使用”3 种情况。例如:赖脯胰岛素注射液,孕妇可以使用本品;伏格列波糖片,孕妇不宜使用本品;贝前列素钠片,孕妇不可使用本品。

**1.3.4 禁忌证** 说明书禁忌证及说明书其他部分(如注意事项)表示禁用的情况均纳入。对于说明书未禁用,但最新指南已表明禁用的情况也纳入。例如:罗格列酮说明书的注意事项中描述了服用罗格列酮的女性骨折率增高,但未要求骨质疏松人群禁用,而指南明确要求严重骨质疏松和有骨折病史的患者应禁用噻唑烷二酮类药物<sup>[4]</sup>,故标准将骨质疏松列为罗格列酮禁忌证。

**1.3.5 相互作用** 仅纳入说明书中有意义的相互作用。对于说明书描述 2 种药物联用无影响,或虽然会影响药动学参数,但无临床意义的,均不纳入。

## 2 结果

本研究建立了三类药物的处方评价标准,分别是《非胰岛素降糖药处方合理性评价标准》《胰岛素处方合理性评价标准》《2 型糖尿病并发症用药处方合理性评价标准》。在建立过程中针对一些较复杂的临床问题,标准给出了解决方案。

### 2.1 适应证

根据指南,阿司匹林的糖尿病相关适应证为糖尿病合并动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)<sup>[4]</sup>,但 ASCVD 并不是处方常用的诊断方式,且 ASCVD 包括多种临床情况。查询指南:ASCVD 包括冠心病、动脉粥样硬化性卒中和外周血管疾病<sup>[10]</sup>。再结合处方常用诊断,给出阿司匹林适应证的解释为糖尿病+心肌梗死、冠状动脉粥样硬化性心脏病、短暂性脑缺血

发作、缺血性脑卒中、脑梗塞、下肢动脉粥样硬化性病变、下肢动脉狭窄、下肢动脉闭塞中至少一种。此解释有助于药师理解指南，对方剂进行快速、准确评价。

## 2.2 人群

妊娠期糖尿病可以使用的药物仅有胰岛素。但具体哪些胰岛素可用于孕妇，相关药品在说明书妊娠用药部分有些描述比较模糊。查找相关指南，明确可以用于孕妇的胰岛素有：所有的人胰岛素（包括短效、中效及预混的人胰岛素），门冬胰岛素和赖脯胰岛素，以及地特胰岛素<sup>[4,11]</sup>。

## 2.3 用法用量

临床存在药物处方剂量超出说明书最大剂量的情况，但少数医生以说明书中“可依据临床经验酌情增减剂量”为理由，认为此处方行为合理。本研究通过查找相关指南给出了相应的评价标准。例如：甲钴胺片说明书用法用量为“通常成人一次0.5 mg，每日3次，可根据年龄、症状酌情增减”，医生据此常处方甲钴胺片1 mg tid。查找相关指南，未提供甲钴胺片剂量大于0.5 mg tid的循证证据<sup>[4,12]</sup>，故标准规定甲钴胺片最大剂量为0.5 mg tid。

## 2.4 禁忌证

许多口服降糖药在肾功能不全的患者中不能使用，但说明书禁忌证的描述与临床诊断常常难以对应，例如：说明书描述禁用情况为需要进行血液透析的终末期肾病、严重肾功能损害、严重肾功能不全等，而处方常用诊断为糖尿病肾病、慢性肾脏病、肾衰竭及尿毒症等。标准参考相关指南，利用常用处方诊断对说明书描述进行解释。例如：格列吡嗪片说明书的禁忌证描述为“严重肾功能不全禁用本品”，标准根据指南和肾功能分级定义描述为：诊断为慢性肾脏病4期、慢性肾脏病5期、肾衰竭、尿毒症患者，不可使用格列吡嗪<sup>[13]</sup>。

## 2.5 相互作用

临床中存在胰岛素促泌剂（包括磺脲类、格列奈类）和胰岛素联用的情况，而说明书中大多没有提及两者是否可以联用。通过查找相关指南，给出评价标准：赖脯胰岛素可以与长效的口服磺脲类药物联合使用，但不推荐与中、短效磺脲类或格列奈类药物联用；磺脲类药物可以联合基础胰岛素治

疗<sup>[14]</sup>；当预混胰岛素调整为每日2次或每日3次治疗时，不建议同时使用胰岛素促泌剂<sup>[15]</sup>。

## 3 讨论

### 3.1 标准有精简提炼说明书的作用

说明书内容详尽而复杂，药师寻找信息需要花费较多时间。标准在制定时提炼出其中的核心内容，既保证药师审方需要，又节省了时间。例如：西格列汀片的说明书，相互作用部分有700字，但所列药品与西格列汀均无相互作用，故标准中其相互作用简化为无。

### 3.2 标准有解释说明书的作用

说明书部分描述与处方诊断对应关系不明确，药师难以评价处方合理性。而标准利用常用处方诊断对说明书内容进行释义，使处方评价具有可操作性。例如：二甲双胍说明书规定严重感染禁用，但并未说明严重感染包括哪些情况。根据药理作用，二甲双胍会增加基础状态下糖的无氧酵解，产生乳酸，乳酸分解需要有氧气参与，故可能导致缺氧的感染应禁用。标准给出释义：下尿路感染、皮肤软组织感染等局部感染可以使用。重症呼吸道感染、全身感染（如败血症）应禁用。

### 3.3 标准有补充说明书的作用

有些临床问题说明书未给出答案，标准会从指南中寻找依据，如前文中标准对哪些胰岛素可用于妊娠患者，以及胰岛素促泌剂是否可与胰岛素合用的描述。此外针对一些临床问题，说明书略显陈旧。例如：部分二甲双胍说明书要求男性血肌酐 $\geq 1.5 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 或女性血肌酐 $\geq 1.4 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 禁用，对于50岁男性相当于 $\text{eGFR} < 54 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 就不可使用。而根据最新指南，二甲双胍可以用于 $\text{eGFR} > 45 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 的患者，对此问题标准采纳了指南的建议<sup>[7]</sup>。

### 3.4 标准是对多部指南的证据汇总

处方的合理性判断需要依靠指南，一种药物不同问题的答案往往分散在多个指南中。标准在制定过程中检索了目前国内最新的相关指南，采集相关证据纳入其中，保证药师可以用最新证据评价处方，且节省了检索文献的时间。

### 3.5 标准具有持续更新的能力

标准的制定参考了说明书和指南。随着说明书

和指南的更新,标准也可以将最新的规则和证据纳入其中,保证药师对处方的评价始终与临床治疗规范保持一致。例如:在标准制定初期,参考了甘精胰岛素注射液的旧版说明书,当时未批准甘精胰岛素用于儿童。但是在标准制定完毕后,新版说明书中甘精胰岛素注射液已被批准用于6岁及以上儿童和青少年,于是标准根据说明书的变化进行了及时更新。

综上,本标准制定的目的是依据最权威的用药依据建立一套简洁、凝练的处方评价体系,使药师可以利用本标准对糖尿病处方做出快速、准确的评价。随着说明书、指南等用药依据的更新,本标准会持续进行内容的更新和拓展,保证药师对糖尿病处方的评价与临床治疗规范保持一致。本研究建立的标准,在协助药师审核处方的实用性方面优于说明书和指南,且标准对于临床问题给出的循证处理方法,也有其独特之处。

#### 【参考文献】

- [1] 中华人民共和国卫生部. 卫医管发〔2010〕28号. 医院处方点评管理规范(试行)[S]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2010.
- [2] 林平, 吴雪, 赵怀全, 等. 点评人员对处方点评结果的影响研究[J]. 中国药房, 2012, 23(45): 4313-4314.
- [3] 质量技术监督行业职业技能鉴定指导中心. 质量技术监督基础[M]. 2版. 北京: 中国标准出版社, 2014.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [5] International Diabetes Federation. 全球糖尿病概览第八版[DB/OL]. <https://diabetesatlas.org/>, 2017.
- [6] 王志宏, 谢婧, 谭玲, 等. 2013年北京医院老年患者门诊降糖药处方的合理性分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15(2): 184-186.
- [7] 范焕琼, 梁凤彩, 潘小青, 等. 佛山地区基层医疗机构2型糖尿病患者门诊用药处方的调查与评价[J]. 抗感染药学, 2018, 15(5): 772-775.
- [8] 母义明, 纪立农, 宁光, 等. 二甲双胍临床应用专家共识(2016年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(10): 871-884.
- [9] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2019[J]. Diabetes Care, 2019, 42(Suppl): S1-S193.
- [10] 廖玉华, 程翔, 黄恺, 等. ASCVD患者逆转斑块他汀治疗专家共识[J]. 临床心血管病杂志, 2015, 31(1): 1-5.
- [11] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(8): 561-569.
- [12] 中华医学会神经病学分会肌电图与临床神经电生理学组, 中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组. 糖尿病周围神经病诊断和治疗共识[J]. 中华神经科杂志, 2013, 46(11): 787-789.
- [13] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 2型糖尿病合并慢性肾脏病口服降糖药用药原则中国专家共识(2015年更新版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(6): 455-460.
- [14] 母义明, 杨文英, 朱大龙, 等. 磺脲类药物临床应用专家共识(2016年版)[J]. 药品评价, 2017, 14(1): 5-12.
- [15] 中华医学会内分泌学分会. 预混胰岛素临床应用专家共识(2016年版)[J]. 药品评价, 2016, 13(9): 5-11.

(本文编辑:任洁)