

2012—2016 年淄博市中心医院静脉用药调配中心抗肿瘤药物的不合理用药分析

高 婕, 王岩岩*, 齐 雷, 吕飞飞

淄博市中心医院 静脉用药调配中心, 山东 淄博 255036

摘 要: **目的** 了解 2012—2016 年淄博市中心医院静脉用药调配中心 (PIVAS) 抗肿瘤药物的不合理使用情况, 为临床合理用药提供参考。 **方法** 选取 2012 年 11 月—2016 年 12 月淄博市中心医院 PIVAS 记录的不合理医嘱 3 655 张, 对不合理用药情况进行回顾性分析。 **结果** 2012 年 11 月—2016 年 12 月, 抗肿瘤药物的不合理医嘱共计 909 条, 其中不合理原因主要分为溶媒选择不合理、溶媒用量不合理、给药剂量不合理、给药途径不合理和其他 5 种类型; 以溶媒选择不合理为主, 占不合理医嘱的 58.30%; 注射用卡铂和注射用奥沙利铂的溶媒选择不合理医嘱的构成比分别为 12.26%、10.57%; 注射用吉西他滨和注射用奈达铂的溶媒用量不合理医嘱的构成比分别为 17.26%、16.37%; 艾迪注射液、鸦胆子油乳注射液和复方苦参注射液给药剂量不合理医嘱的构成比分别为 31.25%、27.68%、24.11%。 **结论** 淄博市中心医院 PIVAS 对抗肿瘤药物审核及干预效果显著, 有效减少不合理用药, 促进临床合理用药。

关键词: 抗肿瘤药物; 静脉用药配置中心; 不合理医嘱

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 5515(2017)12 - 2500 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.12.047

Analysis of unreasonable use of antitumor drugs in Pharmacy Intravenous Admixture Service in Central Hospital of Zibo from 2012 to 2016

GAO Jie, WANG Yan-yan, QI Lei, LU Fei-fei

Pharmacy Intravenous Admixture Service, Central Hospital of Zibo, Zibo 255036, China

Abstract: Objective To investigate the unreasonable use of antitumor drugs in Pharmacy Intravenous Admixture Service (PIVAS) in Central Hospital of Zibo from 2012 to 2016, and to provide reference for rational drug use. **Methods** Irrational medication orders (3 655 cases) in PIVAS in Central Hospital of Zibo from November 2012 to December 2016 were checked, and the irrational medication orders were evaluated and analyzed. **Results** 909 Cases of antitumor drug orders were irrational from November 2012 to December 2016, which mainly included unreasonable solvent selection, inappropriate solvent dosage, improper administration dosage, irrational administration route, and others. Most was unreasonable solvent selection, accounting for 58.30%, in which the ratio of Carboplatin for injection and Oxaliplatin for injection was 12.26% and 10.57%, respectively. In terms of inappropriate solvent dosage, the ratio of Gemcitabine Hydrochloride for injection and Nedaplatin for injection was 17.26% and 16.37%, respectively. In terms of improper administration dosage, the ratio of Aidi Injection, Yadanzi Oil Emulsion Injection, and Compound Kushen Injection was 31.25%, 27.68%, and 24.11%, respectively. **Conclusion** The auditing and intervention on the use of antitumor drugs in PIVAS in Central Hospital of Zibo has good effect, and can reduce irrational use of drugs, and promote rational use of drugs in clinic.

Key words: antitumor drugs; PIVAS; irrational medication orders

静脉药物集中配置是在符合 GMP 标准、依据药物特性设计的洁净条件下, 由受过专门培训的药学技术人员 (包括护理人员), 严格按照操作流程进行全静脉营养液、细胞毒性药物和抗生素等药物配

置, 是现代医院药学服务的重要内容^[1]。2012 年 11 月, 淄博市中心医院静脉用药调配中心 (PIVAS) 正式运行, 目前对全院 47 个病区的静脉用药集中调配, 包括几乎所有长期、临时医嘱, 每日配置量很

收稿日期: 2017-06-26

作者简介: 高 婕 (1972—), 女, 本科, 主管药师, 研究方向为静脉用药医嘱审核。Tel: (0533)2365122 E-mail: 1261229633@qq.com

*通信作者 王岩岩 (1983—), 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为静脉用药医嘱审核。Tel: (0533)2365122 E-mail: wyanyanabc@163.com

大,抗肿瘤药的配置是其中很重要的一部分内容。抗肿瘤药物具有致癌、致畸和生殖毒性等毒副作用,加强抗肿瘤药物医嘱的审核分析,尽可能减少和避免不良反应的发生,促进临床合理用药。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2012 年 11 月—2016 年 12 月淄博市中心医院 PIVAS 记录的不合理医嘱 3 655 条。

1.2 方法

采用回顾性研究方法,依据《中华人民共和国药典临床用药须知(2010 版)》^[2]、《新编药理学》(第 17 版)^[3]、《静配用药调配与使用指南》^[4]、《459 种中西药注射剂配伍变化及临床应用检索表》^[5]、药品说明书及相关参考文献等结合药师处方审核经验,对不合理医嘱进行整理汇总、统计分析,了解不合理医嘱变化趋势。

2 结果

2.1 不合理医嘱总体情况

2013—2016 年,不合理医嘱数和抗肿瘤药物的不合理医嘱数均逐年降低,且 2016 年全年抗肿瘤药物的不合理医嘱数少于 2012 年成立之初两个月的数量。2012 年,抗肿瘤药物不合理医嘱数的构成比最高,为 34.88%,以后逐年降低,见表 1。

2.2 不合理医嘱分类情况

2012 年 11 月—2016 年 12 月,抗肿瘤药物的不合理医嘱共计 909 条,其中不合理原因主要分为溶媒选择不合理、溶媒用量不合理、给药剂量不合理、给药途径不合理和其他 5 种类型。不合理医嘱中以

溶媒选择不合理为主,占不合理医嘱的 58.30%。见表 2。

2.3 溶媒用量不合理

226 条溶媒选择不合理的医嘱中,注射用吉西他滨和注射用奈达铂的溶媒用量不合理医嘱分别为 39、37 条,构成比分别为 17.26%、16.37%。其中注射用吉西他滨的溶媒用量过多,注射用奈达铂的溶媒用量过少,见表 3。

表 1 不合理医嘱的总体情况

Table 1 Total condition of non-rational prescriptions

年份	不合理医嘱/条	抗肿瘤药不合理医嘱/条	构成比/%
2012 年	301	105	34.88
2013 年	1 109	331	29.84
2014 年	1 002	243	24.25
2015 年	836	168	20.10
2016 年	407	62	15.23
合计	3 655	909	24.87

表 2 不合理医嘱的分类情况

Table 2 Class condition of non-rational prescriptions

不合理项目	数量/条	构成比/%
溶媒选择不合理	530	58.30
溶媒用量不合理	226	24.86
给药剂量不合理	112	12.32
给药途径不合理	25	2.75
其他	16	1.76
合计	909	100.00

表 3 溶媒用量不合理

Table 3 Irrationality of solvent dosage

药物名称	错误溶媒量/mL	正确溶媒量/mL	滴注时间	数量/条	构成比/%
注射用吉西他滨	NS 250	NS 100 或 150	≤30 min	39	17.26
注射用奈达铂	NS 250	NS 500	滴注不少于 1h	37	16.37
注射用卡铂	5% GS 100	5% GS 250~500		26	11.50
注射用环磷酰胺	NS 500	NS 100		25	11.06
高三尖杉酯碱注射液	5% GS 100	5% GS 250	3 h 以上	23	10.18
注射用达卡巴嗪	5% GS 500	5% GS 250	>30 min, 配好后 2 h 内稳定	23	10.18
多西他赛注射液	NS 500	NS 250	滴注 1 h	21	9.29
替加氟注射液	5% GS 200	5% GS 500		20	8.85
其他				12	5.31
合计				226	100.00

2.4 溶媒选择不合理

530 条溶媒选择不合理的医嘱中, 注射用卡铂和注射用奥沙利铂的溶媒选择不合理医嘱分别为 65、56 条, 构成比分别为 12.26%、10.57%, 均是使用 0.9%氯化钠注射液(NS)作为溶媒, 正确溶媒为 5%葡萄糖注射液(5% GS), 见表 4。

2.5 给药剂量不合理

112 例给药剂量不合理的医嘱中, 艾迪注射液、鸦胆子油乳注射液和复方苦参注射液的给药剂量不合理医嘱分别为 35、31、27 条, 构成比分别为 31.25%、27.68%、24.11%, 均为给药剂量过大, 见表 5。

表 4 溶媒选择不合理

Table 4 Irrationality of solvent selection

药物名称	错误溶媒	正确溶媒	不合理原因	数量/条	构成比/%
注射用卡铂	NS	5% GS	氯离子会置换部分草酸基团, 使之转换为顺铂, 降低疗效	65	12.26
注射用奥沙利铂	NS	5% GS	与氯离子结合成螯合物失去活性	56	10.57
注射用奈达铂	5% GS	NS	不宜使用氨基酸、pH<5 的酸性溶液	52	9.81
鸦胆子油乳注射液	5% GS	NS	避免静脉炎的发生	47	8.87
复方苦参注射液	5% GS	NS	水解或生物活性降低 ^[6]	43	8.11
注射用顺铂	5% GS	NS	用 NS 稀释和水化可通过高氯化物抑制顺铂在肾小管水解达到保护肾脏、降低毒性的作用	39	7.36
注射用吡柔比星	NS	5% GS	因 pH 值变化影响效价或出现浑浊	35	6.60
注射用环磷酰胺	5% GS	NS	在 5% GS 中宜水解, 且不易溶解	34	6.42
消癌平注射液	NS	5% GS	稳定性下降	29	5.47
注射用紫杉醇脂质体	NS	5% GS	发生脂质体聚集	26	4.91
依托泊苷注射液	5% GS	NS	在 5% GS 中不稳定, 可形成细微沉淀	26	4.91
华蟾素注射液	NS	5% GS	稳定性下降	25	4.72
高三尖杉酯碱注射液	NS	5% GS	使致敏物质增加而引起变态反应 ^[7]	21	3.96
注射用氟达拉滨	5% GS	NS	产生沉淀	20	3.77
其他				12	2.26
合计				530	100.00

表 5 给药剂量不合理

Table 5 Irrationality of administration dosage

药物	错误剂量/mL	溶媒量/mL	正确剂量/mL	数量/条	构成比/%
艾迪注射液	60	NS 250	50	35	31.25
鸦胆子油乳注射液	40	NS 250	30	31	27.68
复方苦参注射液	25	NS 250	20	27	24.11
其他				19	16.96
合计				112	100.00

3 讨论

3.1 不合理医嘱总体情况

2012 年 11 月—2016 年 12 月, PIVAS 共审核医嘱 1 074 368 条, 登记不合理医嘱 3 655 条, 占总医嘱 0.34%, 其中抗肿瘤药物不合理医嘱 909 条, 占不合理医嘱 24.87%, 药师发现不合理医嘱后积极干

预, 干预后抗肿瘤药物不合理医嘱比例逐年下降, 且 2016 全年抗肿瘤药物的不合理医嘱数少于 2012 年成立之初两个月的数量。

3.2 溶媒用量不合理

合理的溶媒用量保证抗肿瘤药物的浓度在治疗范围之内。溶媒量过大, 药物浓度低, 达不到治疗

作用;溶媒量过少,药物浓度高,会造成输液反应或不良反应,还会增加对血管或器官的刺激性。根据药物性质选择合理的滴注时间,对溶媒量也提出一定要求。溶媒用量选择不合理占抗肿瘤药物不合理医嘱的24.86%,有些药物说明书明确规定了溶媒用量,还有些药物说明书未直接规定,而是对配置后最终浓度、输注时间、稳定性等作出要求,应进行换算后选择溶媒用量。

3.2.1 对配置后最终浓度有要求的药品 有些药物的使用有浓度的规定,如多西他赛注射液(江苏奥赛康药业股份有限公司)120 mg加入NS 50 mL中,说明书要求终浓度不超过0.9 mg/mL,浓度过大,毒性反应增加,应加大溶媒用量,同时说明书要求滴注1 h左右,故一般选择250 mL液体。

3.2.2 对输注时间有特殊要求的药物 高三尖杉酯碱注射液加入5% GS 100 mL静脉滴注,说明书要求滴注大于3 h,这就要求溶媒量最少250 mL,滴注速度过快可产生急性心脏毒性。

3.2.3 配置后稳定性差的药物 有些药物与输液混合后稳定性差,需现配现用,如注射用达卡巴嗪配好后2 h使用,注射用环磷酰胺室温避光仅稳定2~3 h,这就要求控制药物的溶媒量。

3.3 溶媒选择不合理

抗肿瘤药物溶媒的选择非常重要,溶媒选择不当可导致主药结构发生变化、生理活性失去或改变等,增加不良反应发生率,给患者造成痛苦。溶媒选择不合理最常见,占抗肿瘤药不合理医嘱58.30%,如注射用顺铂用NS做溶媒,因为顺铂在低氧或无氧的环境中不稳定;细胞外液氯离子浓度偏低,将有一部分顺铂分子中的氯离子代谢形成顺铂二聚体复合物,增加肾小管的损伤。输入高氯液体可使细胞外形成高氯环境,减少顺铂二聚体复合物形成,减轻肾小管损伤^[8]。如注射用紫杉醇脂质体只能用5% GS溶解和稀释,以免发生脂质体聚集。

注射用奥沙利铂宜用5% GS做溶媒,文献报道注射用奥沙利铂与5% GS、10% GS、5%果糖、10%果糖配伍后,在8 h内含量均大于95.0%^[9];与木糖醇配伍后,2 h含量即小于95%,因此注射用奥沙利铂可以用5% GS、10% GS、5%果糖、10%果糖配制,输液尽可能8 h内应用,由此认为糖尿病患者可选用果糖做溶媒。

文献报道氟尿嘧啶注射液与8种常用输液(5%或10% GS、5% GNS、10% GNS、NS、乳酸钠林

格液、复方氯化钠注射液、木糖醇注射液)的配伍溶液在24 h内性状及含量、无明显变化^[10]。因此合并有糖尿病的肿瘤患者选用木糖醇注射液作为溶媒认为是合理的。

3.4 给药剂量不合理

药物剂量大小和效应强弱有关,当剂量超过一定限度时会发生中毒反应,给药剂量过小,达不到有效的治疗效果,反而增加药物不良反应的发生。因此选用合适的给药剂量十分重要。

3.4.1 剂量过大 艾迪注射液说明书提示50~100 mL艾迪注射液需以400~450 mL的溶媒稀释,60 mL艾迪注射液加入到250 mL液体中,以说明书中最高剂量100 mL可以加入到450 mL溶媒中进行浓度推算,50 mL艾迪注射液加入到250 mL溶媒中使用,其浓度没有超出最高浓度,但60 mL加入250 mL中超出最高浓度范围,使用剂量过大。

3.4.2 剂量过大,但有文献支持 薄芝糖肽注射液静脉滴注,4 mL/d,用NS或5% GS 250 mL稀释。文献支持8 mL加入到250 mL液体中滴注^[11],对于乳腺癌化疗患者,治疗组除给予药物化疗外每日给予薄芝糖肽注射液8 mL加入到5% GS 250 mL中静脉滴注。对照组仅给予药物化疗,3周为1个疗程。结果表明薄芝糖肽注射液在化疗期间应用可以减少化疗患者的胃肠道毒性及血液毒性,并且可以缓解患者化疗后的免疫力下降水平,提高患者化疗期间的生活质量。

3.4.3 剂量过小,但有文献报道 注射用奈达铂40 mg加入NS 500 mL中是否合理?注射用奈达铂为第2代铂类药物,通过生成核苷-铂结合物与DNA结合,破坏DNA的结构与功能,抑制DNA复制,从而杀伤肿瘤细胞。说明书推荐给药剂量是每次80~100 mg/m²,1次/4周,主要剂量限制性毒性为血小板减少,文献报道实验组静脉滴注注射用奈达铂20 mg/m²,连用5 d,对照组静脉滴注注射用奈达铂100 mg/m²,用药1 d,同时都联用5-氟尿嘧啶,两组均治疗21 d,结果证实采用注射用奈达铂分次小剂量给药的总有效率不低于常规剂量组,但血液学毒性发生率明显低于对照组,且多为轻度,经治疗后能很快恢复^[12]。

3.5 给药途径不合理

目前临床常用抗肿瘤药物的给药途径有静脉给药、肌肉注射、动脉注射、口服、腔内注射、肿瘤内注射等途径,其中最常用途径为静脉给药。静脉

化疗给药的方法取决于药物对血管的损伤作用及细胞增殖动力学原理,静脉推注法用于刺激性药物如蒽醌类抗生素、植物碱类等药物,如注射用柔红霉素因对静脉有刺激,可致血栓性静脉炎,所以不建议静脉滴注,确需滴注时,用NS 250 mL稀释,应在1 h内滴注完毕,随后用NS冲洗血管。静脉滴注注射用长春瑞滨,40 mg加入NS 100 mL,静脉用药外渗可引起局部皮肤红肿甚至坏死,对静脉刺激也很大,所以建议静脉推注15~20 min,然后再静脉滴注NS冲洗静脉。静脉滴注适用于铂类、抗代谢类药物等,如5-氟尿嘧啶、注射用奥沙利铂等需将药物稀释后加入溶媒中静脉滴注。注射用奥沙利铂说明书要求滴注2~6 h,减慢滴注速度,延长输注时间至5~6 h,可有效降低外周感觉神经毒性^[13]。

3.6 其他

超出溶媒体积,氟尿嘧啶注射液使用化疗泵方法:在无菌操作下,将氟尿嘧啶注射液加入溶媒至275 mL,摇匀,药液注入泵内,拧紧帽盖装置。处方氟尿嘧啶注射液2.5 g加入5% GS 250 mL中,2.5 g氟尿嘧啶注射液体积为100 mL,再加入250 mL溶媒中,超过化疗泵最大剂量275 mL,应减少溶媒量。录入错误,由于医生或护士粗心导致的错误,如长春地辛4 mg输成0.4 mg,通知病区后及时修改。

3.7 干预措施

药师加强自身学习,不断更新说明书知识,阅读专业书籍及参考文献,科室每月进行专业知识及感染培训,对每种抗肿瘤药物适应症、溶媒选择、用法用量、给药途径和注意事项等知识进行学习,对常见错误进行回顾分析,增强药师审核处方水平。药师对发现的不合格医嘱及时电话反馈科室,说明不合理原因,医师及时修改医嘱,做好记录。药师每周去临床科室调研,针对科室常见不合理医嘱,当面宣教,确保医嘱的正确性,科室对有疑问的药物对药师咨询,药师当面或书面给予答复,得到医护人员的认可。对超说明书用药,有证据支持的,科室书写超说明书用药申请书后应用。药师还要学习与临床医护沟通的艺术,以患者为中心,为临床提供优质的药学服务。药师通过不断努力使抗肿瘤药不合格处方率逐年下降,从2012年的34.88%下

降到2016年的15.23%,工作初见成效。

综上所述,抗肿瘤药物由于具有特殊性,对于静脉输注要求更加严格。如执行不合理医嘱不但影响患者的治疗效果,而且具有较强的不良反应。药师以静脉用药调配中心为平台,不断学习和更新自身知识,不断优化抗肿瘤药物医嘱审核环节,提高综合素质,达到以患者为中心的药学服务转变,促进临床合理规范用药,全面提升医院的医疗服务质量。

参考文献

- [1] 甘丽,何素珍. 静脉药物配置中心不合理用药处方回顾性分析[J]. 临床合理用药, 2014, 7(3B): 27-28.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知化学药和生物制品卷[M]. 2010版. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 872-965.
- [3] 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药理学[M]. 第17版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 721-773.
- [4] 吴永佩,焦雅辉. 临床静脉用药调配与使用指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 412-454.
- [5] 张石革,崔嵘,袁英,等. 459种中西药注射剂配伍变化及临床应用检索表[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2010: 1.
- [6] 黄玉宇,秦媛媛,宋如,等. 静脉用药调配中心抗肿瘤药物的不合理应用分析[J]. 中成药, 2013, 35(8): 1824-1827.
- [7] 肖若媚,郭锡华,林艳,等. 静脉药物配置中心医嘱抗肿瘤药不合理应用分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15(3): 369-371.
- [8] 朱爱江. 浅谈我院静脉用药调配中心细胞毒药物调配和安全使用[J]. 天津药学, 2016, 28(6): 27-30.
- [9] 杜洪全,方英立. 抗肿瘤药物配制后稳定性探讨[J]. 药品评价, 2014, 11(16): 31-33.
- [10] 周陈西,刘孟娟. 化疗药物配置的溶媒选择及稳定性研究[J]. 中国药房, 2012, 23(14): 1319-1321.
- [11] 孙宇,邹燕鹏,尹宝娇,等. 薄芝糖肽对乳腺癌化疗患者的免疫增强、减毒作用[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(2): 242-245.
- [12] 朱亚军,潘迎英,钱伟华,等. 分次小剂量奈达铂联合氟尿嘧啶治疗晚期食管癌的临床观察[J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(12): 2534-2536.
- [13] 李国珍,徐萍. 奥沙利铂化疗致喉痉挛的抢救及护理[J]. 中国中医急救, 2010, 19(2): 357.