

2016—2018年芜湖市第二人民医院静脉药物配置中心抗肿瘤药物不合理医嘱分析

吕元庆, 杨志叶, 邢李斌, 张少楠

芜湖市第二人民医院 药剂科, 安徽 芜湖 241000

摘要: **目的** 了解芜湖市第二人民医院静脉药物配置中心抗肿瘤药物的不合理医嘱情况, 促进临床合理用药。**方法** 提取芜湖市第二人民医院 2016 年 1 月—2018 年 12 月静脉药物配置中心抗肿瘤药物的不合理医嘱, 分析不合理用药原因并进行归类汇总和分析。**结果** 临床科室存在抗肿瘤药物不合理使用现象, 肿瘤介入科的构成比 (51.58%) 最高, 其次为血液科 (15.44%)。在审核的 33 261 份抗肿瘤药物医嘱中, 不合理用药 285 份, 构成比为 0.86%; 不合理用药主要表现在浓度与溶媒量不适宜 (54.74%)、给药顺序不适宜 (18.24%)、溶媒选择不适宜 (17.89%)、给药剂量不适宜 (6.32%)、给药途径不适宜 (2.81%)。**结论** 药师应对抗肿瘤药物不合理医嘱进行及时干预, 提高临床合理用药水平, 减少不良事件的发生。

关键词: 抗肿瘤药物; 不合理医嘱; 合理用药

中图分类号: R969.3; R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)11-3456-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.11.056

Analysis on irrational medical orders of antineoplastic drugs in pharmacy intravenous admixture services in Second People's Hospital of Wuhu from 2016 to 2018

LÜ Yuan-qing, YANG Zhi-ye, XING Li-bin, ZHANG Shao-nan

Department of Pharmacy, Second People's Hospital of Wuhu, Wuhu 241000, China

Abstract: Objective To analyze the irrational medical orders of antineoplastic drugs in pharmacy intravenous admixture services in Second People's Hospital of Wuhu, and to promote rational drug use. **Methods** The irrational medical orders of antineoplastic drugs were collected in pharmacy intravenous admixture services in Second People's Hospital of Wuhu from January 2016 to December 2018, and the reasons of irrational drug use were analyzed and classified. **Results** The irrational use of antineoplastic drugs were observed in the clinical departments. Department of Oncology had the highest proportion (51.58%), followed by Department of Hematology (15.44%). Among the 33 261 examined antineoplastic drug orders, 285 pieces (0.86%) was unreasonable. The irrational drug use mainly included improper concentration and solvent volume (54.74%), improper sequence of administration (18.24%), improper solvent selection (17.89%), improper dosage (6.32%), and improper route of administration (2.81%). **Conclusion** Pharmacists should intervene timely the irrational medical orders of antineoplastic drugs to improve the level of rational use, and reduce the occurrence of adverse events.

Key words: antineoplastic drugs; irrational medical orders; rational use of drugs

近年来我国恶性肿瘤发病率不断上升, 但早期检出率低, 发现时大多处于中晚期, 化疗仍是目前临床治疗肿瘤的主要手段之一, 抗肿瘤药物选择性低、毒副反应大、联合用药多, 如果临床医护人员未严格把握适应症及用法用量等, 可导致疗效不佳、不良反应增加甚至用药错误的情况发生, 抗肿瘤药物一旦发生用药错误, 更容易引发严重的后果^[1]。

因此及时干预抗肿瘤药物的不合理使用具有重要的意义。建立静脉药物配置中心来集中审核与调配用药医嘱可以有效干预临床抗肿瘤药物的不合理使用, 防范潜在用药错误的发生。芜湖市第二人民医院为一家综合型三甲医院, 其中肿瘤介入科为市临床重点学科, 收治的患者以晚期肿瘤患者为主, 且住院患者使用化疗药物比率较高。目前本院静脉药

收稿日期: 2019-04-14

作者简介: 吕元庆, 主管药师, 硕士, 研究方向为临床药学。E-mail: lyqah76@hotmail.com

物配置中心接受全院非胃肠道给药抗肿瘤药物的全部长期医嘱与临时医嘱,药师对用药医嘱进行适宜性审核,为临床提供药学服务,提高了本院抗肿瘤药物使用的合理性与安全性。本文对芜湖市第二人民医院 2016 年 1 月—2018 年 12 月静脉药物配置中心审核出的抗肿瘤药物不合理医嘱进行统计分析,为促进临床合理使用抗肿瘤药物提供理论参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

利用医院信息系统(HIS)提取芜湖市第二人民医院静脉药物配置中心 2016 年 1 月—2018 年 12 月抗肿瘤药物用药医嘱共计 33 261 份。经审核后,记录为不合格医嘱 285 份,占总医嘱的 0.86%。

1.2 方法

依据药品说明书、《抗肿瘤药临床应用指导原则(征求意见稿)》^[2]、国家卫生健康委员会颁布的 18 个肿瘤诊疗规范(2018 版)^[3]、医疗机构处方审核规范^[4]以及相关文献对不合理用药医嘱进行分类统计,分析发生原因并进行合理性评价。

2 结果

2.1 不合理医嘱的科室分布

经静脉药物配置中心药师审核后的抗肿瘤药物不合理用药医嘱共 285 份,涉及 9 个临床科室,其中最多的为肿瘤介入科,占总不合格医嘱的 51.58%,其次为血液科,占 15.44%。见表 1。

2.2 不合理医嘱的类型分布

不合理医嘱的主要类型依次为浓度与溶媒量不适宜、给药顺序不适宜、溶媒选择不适宜、给药剂量不适宜、给药途径不适宜,构成比分别为 54.74%、18.24%、17.89%、6.32%、2.81%。见表 2。

表 1 不合理医嘱的科室分布

Table 1 Department distribution of irrational medical orders

科室	n/份	构成比/%
肿瘤介入科	147	51.58
血液科	44	15.44
乳腺科	28	9.82
泌尿外科	22	7.72
胸外科	16	5.61
妇科	11	3.86
胃肠外科	7	2.46
呼吸内科	7	2.46
肝胆外科	3	1.05
总计	285	100.00

表 2 不合理医嘱的类型分布

Table 2 Types distribution of irrational medical orders

不合理类型	n/份	构成比/%
浓度与溶媒量不适宜	156	54.74
给药顺序不适宜	52	18.24
溶媒选择不适宜	51	17.89
给药剂量不适宜	18	6.32
给药途径不适宜	8	2.81
合计	285	100.00

2.3 浓度与溶媒量不适宜

156 份浓度与溶媒量不适宜的不合理医嘱中,紫杉醇注射液与注射用吉西他滨分别为 45、29 份,构成比分别为 28.85%、18.59%,其中紫杉醇注射液为浓度过低,注射用吉西他滨为溶媒量过大。浓度与溶媒量不适宜见表 3。

表 3 浓度与溶媒量不适宜

Table 3 Improper concentration and solvent volume

药物名称	不适宜浓度或溶媒量	适宜浓度或溶媒量	滴注时间/min	不适宜原因	n/份	构成比/%
紫杉醇注射液	<0.3 mg/mL	0.3~1.2 mg/mL	>3 h	药效降低	45	28.85
注射用吉西他滨	250~500 mL	100 mL	≤30	药物毒性增加	29	18.59
依托泊苷注射液	>0.25 mg/mL	≤0.25 mg/mL	≥30	产生沉淀与毒副反应增加	21	13.46
注射用表柔比星	>2 mg/mL	≤2 mg/mL	30	析出沉淀	19	12.18
多西他赛注射液	>0.9 mg/mL	≤0.9 mg/mL	≤60	毒副反应增加	15	9.61
注射用伊立替康	500 mL	250 mL	30~90	药效降低 ^[5]	9	5.77
顺铂注射液	100 mL	500 mL	90~120	肾毒性增加	7	4.49
注射用环磷酰胺	500 mL	100~250 mL	30~60	药物稳定性下降 ^[6]	6	3.85
其他					5	3.20
合计					156	100.00

2.4 给药顺序不适宜

给药顺序不适宜的方案有伊立替康+顺铂(IP)、阿霉素+环磷酰胺(AC)、环磷酰胺+多柔比星+长春新碱(CAV)、吉西他滨+顺铂(GP)和紫杉醇+顺铂(TP), IP方案与AC方案分别为18、15份, 构成比分别为34.61%、28.85%, 其中IP方案化疗时先给予伊立替康, AC方案化疗时先使用环磷酰胺。见表4。

2.5 溶媒选择不适宜

51份溶媒选择不适宜的医嘱中, 注射用奥沙利铂、卡铂注射液的溶媒选择不适宜分别为15、12份, 构成比分别为29.41%、23.53%。其中注射用奥沙利铂使用木糖醇注射液作溶媒, 卡铂注射液使用0.9%氯化钠注射液(NS)溶解, 两者的正确溶媒均为5%葡萄糖注射液(5%GS)。溶媒选择不适宜见表5。

表4 给药顺序不适宜

Table 4 Improper sequence of administration

化疗方案	不适宜顺序	正确给药顺序	不适宜原因	n/份	构成比/%
IP	先伊立替康后顺铂	先顺铂后伊立替康	协同效应降低, 伊立替康毒性增大	18	34.61
AC	先环磷酰胺后阿霉素	先阿霉素后环磷酰胺	阿霉素清除率下降, 心脏毒性增加	15	28.85
CAV	三者同一天给药	第1天先长春新碱后环磷酰胺, 第2天给予多柔比星	药效降低 ^[7]	10	19.23
GP	先顺铂后吉西他滨	先吉西他滨后顺铂	粒细胞减少发生率增加 ^[8]	6	11.54
TP	先顺铂后紫杉醇	先紫杉醇后顺铂	紫杉醇清除率下降, 骨髓抑制加重 ^[9]	3	5.77
合计				52	100.00

表5 溶媒选择不适宜

Table 5 Improper solvent selection

药物名称	不适宜溶媒	适宜溶媒	不适宜原因	n/份	构成比/%
注射用奥沙利铂	木糖醇注射液	5%GS	稳定性降低, 含量减少	15	29.41
卡铂注射液	NS	5%GS	不稳定, 可形成结晶	12	23.53
注射用吡柔比星	NS	5%GS	出现浑浊	8	15.69
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 ^[10]	6	11.77
依托泊苷注射液	5%GS	NS	产生细微沉淀	4	7.84
注射用环磷酰胺	5%GS	NS	稳定性下降, 药效降低	3	5.88
其他				3	5.88
合计				51	100.00

3 讨论

3.1 浓度与溶媒量不适宜

此类不合理医嘱最为普遍, 主要由于临床医师往往更注重治疗药物的选择, 而忽视抗肿瘤药物的理化性质、稳定性与安全性。临床药师应通过对配置后药物终浓度或滴注时间长短的要求来限制溶媒用量。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, 使得药物浓度低于有效血药浓度而无法充分发挥疗效, 同时增加肿瘤细胞耐药可能性; 溶媒量过少会导致药物浓度过高增加药物的刺激性, 使不良反应发生率增加。同时根据

药物性质选择合理的滴注时间, 对溶媒量也提出一定要求。临床采用紫杉醇注射液每周给药方案时其单次剂量为80 mg/m²^[11], 溶解于500 mL溶媒中时浓度经常小于0.3 mg/mL, 药师建议临床相应减少溶媒量, 以免影响疗效。注射用吉西他滨一般选择0.9%氯化钠注射液100 mL, 输注时间控制在约30 min, 如果溶媒量过大, 容易导致滴注时间延长而加重骨髓抑制毒性。依托泊苷注射液稀释后浓度不能超过0.25 mg/mL, 浓度过高可能会导致药物晶体析出, 其滴注时间应不少于30 min, 否则易引起低血压、喉痉挛等过敏反应^[12]。注射用表柔比星溶解后其药

液浓度大于 2 mg/mL 可能会发生药物溶解不全、析出沉淀,因此表柔比星使用浓度不超过 2 mg/mL^[13]。

3.2 给药顺序不适宜

此类不合理医嘱也较普遍,主要是由于临床医师对于序贯给药的顺序影响治疗效果和相互作用的关注相对不足,目前临床抗肿瘤治疗时联合化疗较普遍,因此药师在审核抗肿瘤药物之间给药顺序时应给予更多关注。为提高抗肿瘤疗效,临床上多采用两种或两种以上药物联合的化疗方案,然而联合用药方案在提高疗效的同时可能会因为抗肿瘤药物间相互作用、细胞周期特异性与局部刺激性对化疗疗效和毒性产生影响,因此正确的给药顺序是促进抗肿瘤药物合理用药的重要组成部分。临床使用 IP 方案化疗时如果先用伊立替康,可使伊立替康的活性代谢产物 SN-38 清除率减少,严重的腹泻、中性粒细胞减少等不良反应发生率增加,化疗有效率降低。因此两者联用时应先给予顺铂^[14]。环磷酰胺是主要通过细胞色素 P450 氧化酶系 CYP2B6 直接催化的前药,而阿霉素也是该酶的中效抑制剂,由于环磷酰胺代谢导致多柔比星清除率下降,从而增加多柔比星的心脏毒性。因此建议临床使用 AC 方案化疗时应先用多柔比星^[15]。

3.3 溶媒选择不适宜

此类不合理医嘱较常见,抗肿瘤药物在静脉用药过程中其理化性质受多种因素的影响,其中溶媒的选择对药物含量变化、疗效或药物不良反应等有着显著影响,临床医师在临床用药时忽略了抗肿瘤药物的理化性质与溶媒的相容性,导致溶媒选择错误。临床上抗肿瘤药物多以静脉用药为主,科学地针对不同药物选择适当的溶媒,对保持药物的稳定性、酸碱度和降低不良反应有显著的作用。对于伴有糖尿病的肿瘤患者使用含奥沙利铂的化疗方案治疗时,不宜单独使用 5%葡萄糖注射液做溶媒,可将 5%葡萄糖注射液与奥沙利铂和胰岛素配伍^[16],但是不宜用木糖醇注射液稀释,可导致溶液 pH 值与含量降低^[17]。国产卡铂注射液在 5%葡萄糖注射液中的稳定性高于 0.9%氯化钠注射液,因此建议卡铂使用 5%葡萄糖注射液溶解^[18-19]。而依托泊苷注射液只能与 0.9%氯化钠注射液配伍,若使用 5%葡萄糖注射液稀释,则导致药物不稳定,形成微细沉淀等^[20]。

3.4 给药剂量不适宜

通常临床医师根据患者体表面积或体质量,参

照药品说明书或治疗指南的推荐剂量范围来确定化疗药物剂量,临床针对不同的肿瘤患者化疗药物剂量可有明显的差异,因此有效的化疗方案必须要有合理的给药剂量才能达到预期的疗效。若剂量偏小,可能会出现疗效不明显甚至化疗失败,剂量过大可导致患者严重骨髓抑制、消化道反应或重要脏器功能异常,甚至增加患者的死亡率。针对急性髓系非早幼粒细胞白血病患者进行诱导缓解时可选择标准剂量 100~200 mg/m²,1 次/d 或中大剂量 1.0~2.0 g/m²,1 次/12 h 的阿糖胞苷联合蒽环类药物或高三尖杉酯碱^[3],但临床医师使用阿糖胞苷 750 mg,静脉滴注 1 次/12 h,其使用剂量处于标准剂量与中大剂量之间,不符合诊疗规范推荐,使用后可导致疗效降低,骨髓抑制等不良反应增加。临床采用伊立替康联合顺铂化疗方案治疗小细胞肺癌患者时,诊疗规范推荐伊立替康剂量为 65 mg/m²的 3 周方案或 60 mg/m²的 4 周方案^[3],而临床医师使用伊立替康 320 mg (180 mg/m²),该使用剂量为治疗晚期结直肠癌所推荐的剂量,使用该剂量治疗小细胞肺癌患者易产生严重腹泻与中性粒细胞减少等毒性反应。因此该用药剂量不合理。

3.5 给药途径不适宜

临床一般根据肿瘤所在部位,并结合抗肿瘤药物的性质来确定具体的给药途径,最常见的给药途径如静脉滴注、静脉注射,为了提高肿瘤局部的药物浓度也可以针对性地选择特殊的给药途径如腹腔灌注、胸腔灌注、膀胱灌注、鞘内注射、动脉灌注等。临床医师采用环磷酰胺联合表柔比星动脉灌注治疗乳腺癌肝转移,但环磷酰胺在体外无抗肿瘤活性,进入体内后先在肝脏经微粒体氧化酶转化成醛磷酰胺,而醛磷酰胺不稳定,在肿瘤细胞内分解成磷酰胺氮芥及丙烯醛,磷酰胺氮芥对肿瘤细胞有细胞毒作用,而动脉灌注环磷酰胺后几乎不经肝脏转化,故环磷酰胺不宜用于介入灌注化疗^[21],同理异环磷酰胺也不能用于动脉灌注治疗。

综上所述,芜湖市第二人民医院静脉药物配置中心审核出的不合理医嘱中,浓度与溶媒量不适宜所占比例最高。选择合适的溶媒量、保持合理的配置后终浓度与相应的滴注时长对维持抗肿瘤药物有效的血药浓度和治疗效果有重要意义。药师依托静脉药物配置中心平台对抗肿瘤药物浓度与溶媒量、联合化疗给药顺序、溶媒选择、给药剂量及给药途径进行适宜性审核,发现不合理用药时,及时与临

床医护人员沟通,提出修改不合理医嘱建议,最后需经医师更正后方可调配^[22]。药师完善抗肿瘤药物合理使用评价体系与医嘱点评方法,确保审核结果的一致性,并定期对不合理医嘱进行统计,阶段性分析不合理医嘱干预效果,以达到对抗肿瘤药物不合理使用的有效干预,减少抗肿瘤药物不合理使用事件的发生。

参考文献

- [1] 朱 忱,崔 璨,李晓玲,等. 281 例抗肿瘤药物用药错误分析 [J]. 中国药物警戒, 2017, 14(1): 40-44.
- [2] 于世英,王 平,石远凯. 抗肿瘤药物临床应用指导原则(征求意见稿) [M]. 北京: 卫生部医政司, 2010.
- [3] 国家卫生健康委办公厅. 关于印发原发性肺癌等 18 个肿瘤诊疗规范(2018 版)的通知 [EB/OL]. (2018-12-13). <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/201812/b21802b199814ab7b1219b87de0cae51.shtml>.
- [4] 国家卫生健康委办公厅. 关于印发医疗机构处方审核规范的通知 [EB/OL]. (2018-06-29). <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/201807/de5c7c9116b547af819f825b53741173.shtml>.
- [5] 祁英杰,刘广宣,黎 苏,等. 我院静脉药物配置中心抗肿瘤药物常见不合理医嘱分析 [J]. 中南药学, 2018, 16(1): 135-138.
- [6] 王 超,刘亚萍,李 丹. 静脉用药调配中心对细胞毒类抗肿瘤药物使用干预的效果分析 [J]. 临床合理用药, 2015, 8(11B): 24-25.
- [7] 王程程,彭 媛,陈芙蓉,等. 肿瘤联合化疗与用药顺序 [J]. 中国药房, 2013, 24(26): 2470-2471.
- [8] Kroep J R, Peters G J, van Moorsel C J, et al. Gemcitabine-cisplatin: a schedule finding study [J]. *Ann Oncol*, 1999, 10(12): 1503-1510.
- [9] Kennedy M J, Zahurak M L, Donehower R C, et al. Phase I and pharmacologic study of sequences of paclitaxel and cyclophosphamide supported by granulocyte colony-stimulating factor in women with previously treated metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 1996, 14(3): 783-791.
- [10] 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.
- [11] Sparano J, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(16): 1663-1671.
- [12] 王春晖,吴 薇,吕迁洲. 临床药师在静脉药物配置中心抗肿瘤药物合理应用中的作用 [J]. 上海医药, 2017, 38(7): 65-71.
- [13] 张 舒,方英立,陈本宏,等. 注射用盐酸表柔比星在不同浓度氯化钠溶液中渗透压及溶血率考察 [J]. 中国新药与临床杂志, 2012, 31(8): 477-479.
- [14] Han J Y, Lim H S, Lee D H, et al. Randomized phase II study of two opposite administration sequences of irinotecan and cisplatin in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma [J]. *Cancer*, 2006, 106(4): 873-880.
- [15] Silva A A D, Carlotto J, Rotta I. Standardization of the infusion sequence of antineoplastic drugs used in the treatment of breast and colorectal cancers [J]. *Einstein (Sao Paulo)*, 2018, 16(2): 1-9.
- [16] 邱 澜,吕景燕,庄 茜. 肿瘤伴糖尿病患者使用的奥沙利铂与两种输液配伍稳定性试验 [J]. 中国药业, 2010, 19(8): 26-27.
- [17] 孙坚彤,沈云玉,任 鹏,等. 注射用奥沙利铂与不同输液配伍的稳定性 [J]. 抗感染药学, 2005, 2(2): 41-42.
- [18] 高 婕,王岩岩,齐 雷,等. 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 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(12): 2500-2504.
- [19] 穆 薇,闵 婕,李诗草,等. 两种卡铂注射液与输液的配伍稳定性考察 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(20): 2093-2096.
- [20] 马小花,郭小冬,刘兰萍,等. 我院 2012 年 12 月—2013 年 6 月住院患者抗肿瘤药物静脉配置不合理用药医嘱分析 [J]. 中国药房, 2014, 25(22): 2037-2039.
- [21] 中国抗癌协会肿瘤介入专业委员会. 《经导管动脉灌注化疗药物应用原则—中国肿瘤介入专家共识》 [J]. 介入放射学杂志, 2017, 26(11): 963-970.
- [22] 惠培业,禹志霞,李 霞. 依托静脉药物配置中心充分发挥临床药师的作用 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(3): 402-404.