

肿瘤患者使用重组人粒细胞集落刺激因子DUE标准的建立与应用^A

晏妮*, 吴胜林, 杜霞, 王懿睿, 王霞(武汉市第五医院药学部, 武汉 430050)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)29-4050-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.29.05

摘要 目的:为肿瘤患者合理使用重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)提供参考。方法:参考国内外rhG-CSF临床应用指南,结合专家咨询法,建立肿瘤患者使用rhG-CSF的药物利用评估(DUE)标准;设计患者使用rhG-CSF调查表,评价某“三甲”医院220份使用了rhG-CSF的病历资料。结果:肿瘤患者rhG-CSF的DUE标准包括用药指征、用药过程和用药结果三部分,共14条内容。运用建立的DUE标准对220份病历进行回顾性评估,结果发现该院rhG-CSF应用在符合用药指征、无禁忌证、每周至少监测2次血常规和药物相互作用方面达到了标准预期目标值,但尚存在一些不合理情况。结论:建立的肿瘤患者使用rhG-CSF DUE标准具有评价内容明确、针对性强、实用性好等优点,可为医师和临床药师开展工作提供参考。

关键词 药物利用评价;肿瘤患者;重组人粒细胞集落刺激因子;药物利用评估标准;合理用药

Establishment and Application of the Drug Use Evaluation Criteria on Recombinant Human Granulocyte-colony Stimulating Factor for Cancer Patients

YAN Ni, WU Shenglin, DU Xia, WANG Yirui, WANG Xia (Dept. of Pharmacy, Wuhan No.5 Hospital, Wuhan 430050, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for rational use of recombinant human granulocyte-colony stimulating factor (rhG-CSF) in cancer patients. METHODS: Referring to the expert advice and guideline of clinical application of rhG-CSF at home and abroad, DUE criteria on rhG-CSF for cancer patients was established; questionnaire was designed, and the medical records of rhG-CSF in a third grade class A hospital was evaluated. RESULTS: The DUE criterion on rhG-CSF for cancer patients included 3 parts, such as drug indications, the course of medication and medication results, 14 items in total. Through the implementation of DUE, retrospective evaluation of 220 medical records showed that the application of rhG-CSF was up to the standard in respects of drug indications, no contraindication, routine blood test and drug interaction monitoring at least twice every week, there still was irrational phenomenon. CONCLUSIONS: The established DUE criterion on rhG-CSF for cancer patients is with the characteristics of definite content, target and paracticability, which can provide reference for the work development of clinical pharmacists.

KEYWORDS Drug use evaluation; Cancer patients; Recombinant human granulocyte-colony stimulating factor; Drug use evaluation criteria; Rational drug use

重组人粒细胞集落刺激因子(Recombinant human granulocyte-colony stimulating factor, rhG-CSF)主要用于抗肿瘤治疗后出现的中性粒细胞减少,对癌症患者来说是重要的支持治疗^[1]。rhG-CSF是通过将粒细胞集落刺激因子的基因克隆和蛋白质重组技术合成。到目前为止,已有3种rhG-CSF被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于临床。近年来,随着rhG-CSF在

临床的广泛应用,肿瘤化疗和放疗中常见的毒副反应——中性粒细胞减少性发热(Febrile neutropenia, FN)的感染相关死亡风险已显著降低^[2]。笔者结合肿瘤患者临床的具体情况,参考美国、欧洲相关指南以及rhG-CSF药品说明书,借鉴美国医院药师学会制定的药物利用评价(Drug use evaluation, DUE)标准,尝试建立肿瘤患者使用rhG-CSF的DUE标准,并用于评

- [4] 中华医学会呼吸病学分会. 医院获得性肺炎诊断和治疗指南:草案[S]. 中华结核和呼吸杂志, 1999, 22(4): 201.
- [5] 郭宏杰, 李庆洁, 宋娜, 等. 慢性阻塞性肺疾病呼吸衰竭患者呼吸道感染病原菌分布与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(8): 1 719.
- [6] 陈佰义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(2): 76.
- [7] 叶丹, 李常安, 梁素媚, 等. 我院鲍曼不动杆菌耐药性与

- 抗菌药物使用强度相关性分析[J]. 中国药房, 2016, 27(2): 189.
- [8] Lima AL, Oliveira PR, Paula AP, *et al.* Carbapenem stewardship: positive impact on hospital ecology[J]. *Braz J Infect Dis*, 2011, 15(1): 1.
- [9] 杨梅, 卜一珊, 李长秀, 等. 碳青霉烯类抗菌药物致老年机械通气患者癫痫发作2例[J]. 中国药物警戒, 2015, 12(3): 188.
- [10] 卜跃华. 碳青霉烯类抗生素与丙戊酸的相互作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(6): 469.

^A 基金项目: 武汉药学会医院药学科研基金生物药学项目 (No.20150226)

* 主管药师。研究方向: 临床药学。电话: 027-84466605。E-mail: 51nini@163.com

(收稿日期: 2015-12-15 修回日期: 2016-02-15)
(编辑: 晏妮)

价某“三甲”医院rhG-CSF的临床使用情况,以期为临床合理使用rhG-CSF提供参考。

1 DUE标准的建立

1.1 文献研究法拟定DUE标准草稿

参考美国国立综合癌症网络(NCCN)2014年发布的《骨髓细胞生长因子指南》^[3]、欧洲癌症治疗与研究组织(EORTC)2011年发布的《淋巴增殖性疾病及实体肿瘤患者化疗所致中性粒细胞减少使用rhG-CSF的指南》^[4]、美国临床肿瘤学会(ASCO)2006年发布的《白细胞生长因子使用指南》^[5]、我国rhG-CSF药品说明书以及有关临床诊疗指南等,以美国医院药师学会制定的DUE标准操作指南为基础^[6-7],结合实践医院的实际情况,拟定肿瘤患者使用rhG-CSF的DUE标准草稿。

1.2 组织专家讨论、修订、确定DUE标准

邀请肿瘤学和临床药学专家,根据拟定的肿瘤患者使用rhG-CSF的DUE标准草稿的具体指标,逐项从实用性、有效性、操作性和安全性等方面进行讨论,并对标准草稿进行修订,同时征求实践医院肿瘤科的意见,确定可用于临床的肿瘤患者使用rhG-CSF的DUE标准。本DUE标准中rhG-CSF仅包括每日使用的rhG-CSF。

2 DUE标准的应用

2.1 资料来源

病例资料为2015年1月—2015年6月某“三甲”医院肿瘤科住院患者病历,病例纳入标准:①有使用rhG-CSF的记录;②有基本情况的记录;③有用药时间、用法用量和用药疗程的记录;④有完整的病程记录。

2.2 方法

参照确定的肿瘤患者使用rhG-CSF的DUE标准,设计《rhG-CSF使用情况调查表》,主要内容包括:患者的性别、年龄、体质量、诊断、肿瘤类型及分期、放疗方案、化疗方案和自身危险因素等基本情况,既往放、化疗情况,既往出现FN的具体情况,药品不良反应(ADR)的监测情况,rhG-CSF用药时间、用法用量和用药疗程。将每份病例的主要内容录入调查表中,进行统计、分析和评价。

3 结果

3.1 建立的DUE标准

建立的rhG-CSF的DUE标准主要由用药指征、用药过程、用药结果3部分组成,共14条内容,并对DUE标准中每个具体项目都设定了相应的预期目标值,以百分比表示。如一级预防使用的预期目标设定为90%,即预期90%的患者符合一级预防使用该标准。肿瘤患者使用rhG-CSF的DUE标准见表1。

表1 肿瘤患者使用rhG-CSF的DUE标准

Tab 1 The DUE criteria on rhG-CSF for cancer patients

项目名称	标准内容	预期目标值/%
用药指征	1.主要用于预防与治疗恶性肿瘤放疗和化疗引起的白细胞减少及其并发的感染。	100
	2.一级预防使用 ^[3-5] :	90
	a.初始化疗前,根据所患疾病、化疗方案(高剂量化疗、密集化疗、标准剂量化疗)、患者危险因素和治疗目的(根治性、延长生存或控制症状)进行FN风险评估;	
	b.对于FN高度风险(>20%)的患者,推荐预防使用rhG-CSF;	
	c.对于FN中度风险(10%~20%)的患者,个体化分析发生FN的可能性及医疗后果,权衡利弊后考虑是否使用rhG-CSF;	
	d.对于FN低危风险(<10%)的患者,一般不常规使用rhG-CSF。但是,若患者一旦发生FN容易引起死亡等严重的医疗后果,考虑使用rhG-CSF。	
	3.二级预防使用 ^[3-5] :	95
	a.在进行第2次或之后的化疗周期前对患者进行评估;	
	b.如果患者当前使用的化疗方案与之前的化疗方案相同,患者既往发生过FN或剂量限制性中性粒细胞减少症,但未使用过rhG-CSF,在此次化疗时选择二级预防使用rhG-CSF;如果患者之前使用rhG-CSF后仍发生FN或剂量限制性中性粒细胞减少症,建议在此次化疗时降低化疗剂量或更改化疗方案;	
	c.如果患者未曾出现这些事件,并且在化疗中受益,那么就重复之前的方案继续化疗,并在以后的化疗周期中继续评价。	
	4.治疗性使用 ^[3-5] :	100
	a.患者预防使用rhG-CSF,此次化疗期间发生FN,继续使用rhG-CSF;	
	b.患者未预防使用rhG-CSF,此次化疗期间发生FN,同时存在高危因素时应使用rhG-CSF;	
	c.高危因素主要包括:①脓毒血症;②年龄>65岁;③严重的中性粒细胞减少(中性粒细胞计数<0.1×10 ⁹ L ⁻¹);④中性粒细胞减少持续时间较长(>10d);⑤肺炎;⑥侵袭性真菌感染;⑦其他临床上有记录的感染;⑧入院后出现发热;⑨既往发生过FN。	
5.在放疗过程中,对于单纯放疗的患者,如果预期可能因为中性粒细胞减少而拖延治疗,可考虑使用rhG-CSF;对于接受联合放疗的患者应避免使用rhG-CSF,特别是放疗部位包括纵隔时 ^[3,8] 。	100	
6.禁用对于rhG-CSF过敏者以及对大肠杆菌表达的其他制剂过敏者,严重肝、肾、心、肺功能障碍者。	100	
7.每周监测血常规2次,特别是中性粒细胞计数变化的情况。	90	
8.在骨髓毒性药物化疗后24~72h开始使用 ^[3-5] 。	100	
9.在大剂量化疗后24~120h开始使用 ^[5] 。	100	
10.用法用量:成人5μg/(kg·d)皮下注射或静脉注射。	100	
11.给药疗程 ^[3-5] :给药后中性粒细胞计数第一次出现上升高峰时不宜停药,待降低后再次持续使用rhG-CSF至中性粒细胞计数逐渐上升至2×10 ⁹ L ⁻¹ 后可停药。	100	
12.药物相互作用:促进白细胞释放的药物(如锂剂)应慎用。	100	
13.中性粒细胞计数达2×10 ⁹ ~3×10 ⁹ L ⁻¹ 以上 ^[9] 。	100	
14.采取有效手段处理ADR,填写ADR报告表并上报药学部。ADR包括:肌肉酸痛、腰痛、骨痛、胸痛,食欲不振,发热、头疼、乏力 and 皮疹,丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)升高,碱性磷酸酶(ALP)、乳酸脱氢酶(LDH)升高。极少数患者会出现间质性肺炎、休克、幼稚细胞增加或成人呼吸窘迫综合征。	90	

3.2 病例资料的统计结果

共纳入有效病历220份,涉及139例放、化疗患者,其中男

性65例,女性74例;年龄19~88岁,以中老年患者为主。220份病历包括化疗149份,放疗42份,同步放、化疗29份。患者

的肿瘤类型见表2,化疗方案及风险情况见表3。

表2 患者的肿瘤类型(n=139)

Tab 2 Tumor type of patients (n=139)

肿瘤类型	例数	比例, %	肿瘤类型	例数	比例, %
肺癌	30	21.58	膀胱癌	2	1.44
乳腺癌	20	14.39	非霍奇金淋巴瘤	2	1.44
胃癌	15	10.79	宫颈癌	2	1.44
结肠癌	13	9.35	脑癌	2	1.44
卵巢癌	11	7.91	贲门癌	1	0.72
肝癌	10	7.19	喉癌	1	0.72
食管癌	10	7.19	会厌癌	1	0.72
鼻咽癌	7	5.04	皮肤癌	1	0.72
子宫内膜癌	6	4.32	输尿管癌	1	0.72
直肠癌	3	2.16	胰头癌	1	0.72

表3 患者的FN风险程度及化疗方案(n=178)

Tab 3 FN risk and chemotherapy regimen of patients (n=178)

风险程度	份数	化疗方案	份数
FN 高度风险	9	TAC方案(多西他赛+多柔比星+环磷酰胺)	6
		DCF方案(多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶)	3
		EP方案(依托泊苷+顺铂)	49
FN 中度风险	129	FOLFOX方案(氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂)	32
		多西他赛	23
		TP方案(紫杉醇+顺铂)	10
		EP方案(依托泊苷+顺铂)	8
		AC方案(阿霉素+环磷酰胺)	7
		XELOX方案(奥沙利铂+卡培他滨)	16
		GP方案(吉西他滨+顺铂)	13
FN 低度风险	40	FOLFIRI(伊立替康+5-氟尿嘧啶+亚叶酸)	5
		吉西他滨	5
		CHOP(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)	1

3.3 DUE标准的应用

运用“3.1”项下的DUE标准,对抽取的病例资料实施回顾性评价,结果见表4。

表4 DUE标准应用结果(% , n=220)

Tab 4 Application of DUE criterion (% , n=220)

项目名称	标准内容	符合标准率	预期目标值
用药指征	符合用药指征中任何一项	100	100
	符合一级预防使用	0	90
	符合二级预防使用	40	95
	符合治疗性使用	40	100
	符合放疗患者使用	55	100
	无禁忌证	100	100
用药过程	每周至少监测2次血常规	91	90
	用药时机符合标准	86	100
	用法、用量符合标准	61	100
	用药疗程符合标准	95	100
	药物相互作用符合标准	100	100
用药结果	使用rhG-CSF后中性粒细胞计数达 $2 \times 10^9 \sim 3 \times 10^9 L^{-1}$ 以上	95	100
	ADR监测符合标准	0	90

3.4 DUE报告

由表4可见,该院肿瘤患者使用rhG-CSF在以下几方面做得较好:①所有患者均符合用药指征,无禁忌证;②大多数患者在使用rhG-CSF后每周至少监测2次血常规(91%);③用药疗程符合标准(95%);④药物相互作用均符合标准(100%)。但也存在一些不合理使用情况:①对于治疗性使用,部分患者未接受过rhG-CSF治疗,且无高危因素,应避免使用rhG-CSF;虽使用后未发生严重的ADR,但有40多例患者因骨痛、关节

痛和肌肉酸痛等流感样症状而延迟化疗,增加住院天数的同时也增加了治疗费用。②对于预防使用,应该预防使用rhG-CSF而没有使用的现象比较严重,这部分患者有极高出现FN并感染的风险,可能导致化疗推迟或取消,甚至有生命危险^[9]。一方面医师对相关指南的认识不足,忽视rhG-CSF的临床使用指征;另一方面,患者依从性差,尚未发生中性粒细胞减少的情况时往往不愿意接受rhG-CSF的治疗。而医师对骨髓抑制风险的准确评估以及合理选择rhG-CSF的应用策略远比被动地等待中性粒细胞减少后再去治疗更有意义。③部分接受联合放、化疗的患者(放疗部位为纵隔)仍使用rhG-CSF。④存在rhG-CSF与化疗同一天使用的情况。⑤rhG-CSF的实际使用剂量与标准剂量不相符,其中6.8%超过标准剂量,31.8%低于标准剂量,可能与调查医院现有的rhG-CSF规格有关,在实际使用中,不能规范地按照患者的体质量计算日剂量,只能使用相近的剂量,最终导致剂量偏高或不足,造成与标准剂量之间存在差异。⑥在ADR监测方面,虽未发生严重的ADR,但发生的ADR均未上报,与该院报告流程较烦琐以及医师上报ADR意识不强、积极性不高有很大关系。

4 讨论

DUE是美国医院药师学会于1987年提出的概念,是指“进行有组织的、持续的并经授权的质量保证方案设计,用于确保药物使用安全”^[10]。药品说明书、指南、诊疗规范均只能评价用药的部分过程,而DUE标准的建立,可以使以上内容相结合,从而全面地评估给药的实际情况,并评价治疗结果。DUE不仅提供了一种鉴别药物使用的方法,同时也提供了纠正问题的方法。在美国,DUE已经发展成保证药品使用正确性和有效性的必要程序;而我国DUE尚处于研究初探阶段。近几年,国内陆续开展了一些DUE研究,主要以抗菌药物DUE的研究居多,截至投稿时,作者尚未查阅到rhG-CSF的DUE详细标准。

从肿瘤患者使用rhG-CSF的DUE标准的应用结果及分析报告可见,该院肿瘤患者使用rhG-CSF的情况在用药适应症、给药剂量、ADR监测等方面存在一定不合理现象。通过开展实施DUE标准,可找到问题并分析其原因,提出具体改进措施。针对本研究报告情况,课题组提出如下具体措施和建议:(1)加强rhG-CSF合理性使用的专项培训,强化rhG-CSF的使用原则、用药过程的注意事项等,提高医师对rhG-CSF规范使用的认识;(2)充分发挥临床药师的临床干预功能,在审核医嘱时根据DUE标准及时进行干预;(3)为了保证临床药师干预的及时性和有效性,药学部需要医院行政部门的行政干预支持以及监督检查等组织工作的协调,使rhG-CSF的临床使用更加合理;(4)加强ADR相关知识培训的同时,简化ADR上报流程,要求医师遇到新的、严重的ADR及时上报临床药理学,杜绝漏报。

由上可见,通过制定肿瘤患者使用rhG-CSF的DUE标准,对rhG-CSF临床使用情况进行合理性评价,以便有针对性地对医师进行rhG-CSF合理使用的专项培训,及时纠正临床存在的合理使用现象,有助于规范医师的用药行为;同时,本研究建立的rhG-CSF的DUE标准具有评价内容明确、针对性强、实用性较好等优点,可以初步规范rhG-CSF的临床使用,进一步提升医院合理用药水平。同其他DUE标准^[10]一样,该DUE标准是针对具体医疗机构进行的药物利用评价,因此所制定的DUE标准需在具体的DUE实施医疗机构应用,其他医疗机构的DUE标准可能有所不同,仅供相近状况的医疗机构借鉴参考。

我院儿童抗感冒复方制剂说明书及不合理用药处方分析

李根*,郭文玫,梁华,王玉兰(成都市妇女儿童中心医院药学部,成都 610091)

中图分类号 R969.3;R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)29-4053-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.29.06

摘要 目的:了解儿童抗感冒复方制剂现状,为临床合理用药提供参考。方法:收集我院使用的儿童抗感冒复方制剂说明书,对其组分、规格、剂型、用量等进行统计;同时列举2015年6—12月典型的不合理用药处方进行分析。结果与结论:我院共有40种儿童抗感冒药在用,包括14种化学药和26种中成药,其中15种药品说明书中未标明儿童用量,占37.5%。抗感冒复方制剂种类多,规格、用量差异大,相同年龄/体质量儿童按照说明书服用不同药品,同一组分含量相差较大,表明说明书中儿童用法用量需进一步完善。我院尚存在重复用药、配伍禁忌、用量不适宜等不合理用药现象。

关键词 儿童;抗感冒药;复方制剂;说明书

Analysis of Drug Instruction and Irrational Prescription of Anti-cold Compound Preparations for Children in Our Hospital

LI Gen, GUO Wenmei, LIANG Hua, WANG Yulan(Dept. of Pharmacy, Chengdu Women & Children's Central Hospital, Chengdu 610091, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the situation of anti-cold compound preparations for children, and provide reference for clinical rational drug use. METHODS: The drug instructions of anti-cold compound preparations for children were collected from our hospital and analyzed statistically in respects of drug components, specifications, formulations and dosages of those preparations; typical irrational prescriptions from Jan. to May 2015 were also analyzed. RESULTS & CONCLUSIONS: 40 kinds of anti-cold compound preparations for children were currently used in our hospital, including 14 chemical drugs and 26 Chinese medicine, in which, 15 were not specified in the drug instructions for pediatric dosage (accounting for 37.5%). Anti-cold compound preparations had many kinds, varied largely in specifications and dosages. The children with same constitution and age take different drugs according to the drug instructions, the dosages of the same component are greatly different, the child dosages in the drug instructions need to be further improved. There are problems of irrational drug use in our hospital, such as repeated medication, medicine incompatibility, in appropriate dose.

KEYWORDS Children; Anti-cold medicines; Compound preparations; Drug instruction

感冒为临床常见的一种疾病,多数情况为病毒引起的急性上呼吸道感染。感冒患者的临床表现主要为咳嗽、头痛和鼻塞等。我院为市三级甲等妇女儿童中心医院,医院信息系

统(HIS)显示,2015年我院儿科日均就诊4 446人次,其中诊断为“(急性)上呼吸道感染”的日均657人次,占儿科就诊总人次的14.8%。抗感冒药多为复方制剂,由多种成分组成。美国一

参考文献

- [1] 莫红楠,石远凯,孙燕.重组人粒细胞集落刺激因子在肿瘤化疗中应用20年回顾[J].中国新药杂志,2013,22(17):2 027.
- [2] 张菁,于世英.临床肿瘤学医师对G-CSF使用的认识及化疗和放疗患者使用G-CSF的现状调查[J].肿瘤,2013,33(5):439.
- [3] National Comprehensive Cancer Network. Myeloid growth factors v1.2014.[EB/OL]. (2014-09-20) [2015-10-10]. <http://education.nccn.org>.
- [4] Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours[J]. *Eur J Cancer*, 2011,47(1):8.

- [5] Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2006,24(19):3 187.
- [6] Phillips MS, Gayman JE, Todd MW. ASHP guidelines on medication-use evaluation[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 1996,53(16):1 953.
- [7] 蒋学华.药物现代评价方法[M].北京:人民卫生出版社,2008:407-426.
- [8] 陈宇,陈勤奋.白细胞生长因子的合理应用:美国临床肿瘤学会白细胞生长因子应用指南简介及体会[J].上海医药,2009,30(9):391.
- [9] 顾玉兰.粒细胞集落刺激因子在化疗患者中的应用调查[J].中国癌症防治杂志,2014,6(2):177.
- [10] 袁浩宇,易红,胡明,等.头孢吡肟DUE标准的建立[J].中国药房,2010,21(26):2 479.

*副主任药师。研究方向:医院药学。电话:028-87461791。E-mail:627045226@qq.com

(收稿日期:2015-11-03 修回日期:2016-03-02)
(编辑:晏妮)