

- [12] 农志芳,覃玲莉.PDCA在减少门诊药房调配内差错管理中的应用[J].现代医学与健康研究,2018,2(3):189.
- [13] 冉婧,彭立.PDCA循环法在降低我院门诊西药房处方调剂差错率中的应用[J].海峡药学,2017,29(7):283-285.
- [14] 冯俊逸,石慧.PDCA循环管理在降低门诊药房调剂差错中的应用[J].现代医院管理,2017,15(2):53-55.
- [15] 郑永萍,陈丽清.PDCA循环在减少门诊药房调剂差错的应用[J].中国现代药物应用,2014,8(9):234-235.
- (收稿日期:2018-03-12,修回日期:2018-05-14)

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.10.048

◇ 医院药学 ◇

某医院重组人粒细胞刺激因子注射液的临床应用分析

张永娜^a,贺宝霞^a,赵秀莉^a,张振鑫^b,张文周^a作者单位:郑州大学附属肿瘤医院,^a药学部,^b信息中心,河南 郑州 450008

通信作者:贺宝霞,女,副主任药师,硕士生导师,研究方向为临床药学,E-mail:hbxberry@sina.com

摘要:目的 对某医院重组人粒细胞刺激因子(rhG-CSF)注射液的使用情况进行调查分析与点评,为临床合理用药提供参考。方法 简单随机抽样法抽取郑州大学附属肿瘤医院2017年1月至2018年1月应用rhG-CSF注射液的住院病人病历1 203份进行回顾性调查,统计其相关用药信息,并对其临床应用合理性进行分析。结果 在抽取的1 203份病历中,不合理病例有438份,占总病例数的36.4%,其中主要集中在适应证、用药时机、用药剂量及疗程等方面。结论 该医院rhG-CSF注射液临床应用存在不合理现象,临床药师要与临床医师共同促进rhG-CSF注射液的规范使用。

关键词:粒细胞集落刺激因子; 重组蛋白质类; 处方不当; 重组人粒细胞刺激因子

Clinical application analysis of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor injection in a hospital

ZHANG Yongna^a, HE Baoxia^a, ZHAO Xiuli^a, ZHANG Zhenxin^b, ZHANG Wenzhou^a

Author Affiliation: ^aDepartment of Pharmacy, ^bInformation Centre, Affiliated Tumor Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450008, China

Abstract: Objective To analyze and evaluate the use of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) injection in a hospital and provide references for rational clinical use. **Methods** The medical records of 1 203 hospitalized patients who used rhG-CSF injection in Affiliated Tumor Hospital of Zhengzhou University from January 2017 to January 2018 were selected in a simple random sampling for retrospective investigation, relevant drug information was collected, and its clinical application rationality was analyzed. **Results** In the extraction of 1 203 patient cases, the irrational cases was 438, accounting for 36.4%, which mainly focuses on indications, time of administration, dosage and course of treatment. **Conclusion** The clinical application of rhG-CSF injection in this hospital was irrational, clinical pharmacists should work with clinicians to promote the standardized use of rhG-CSF injection.

Key words: Granulocyte colony-stimulating factor; Recombinant proteins; Inappropriate prescribing; Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor

化疗是目前治疗恶性肿瘤的主要手段之一^[1],但中性粒细胞减少症是细胞毒类化疗药物主要的剂量限制性毒性作用,与很多临床转归相关,其中包括中性粒细胞减少性发热(febrile neutropenia, FN)、感染、败血症等相关并发症,最终导致病人死亡风险的增加^[2]。重组人粒细胞集落刺

激因子(rhG-CSF)选择性作用于骨髓粒系造血祖细胞,促进其增殖与分化,并可增加粒系终末未分化细胞的功能,rhG-CSF的应用降低了化疗药物引起严重骨髓抑制的风险,保证了化疗的顺利进行^[3]。但是目前rhG-CSF药品种类繁多,有长效聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子(pegylated recom-

binant human granulocyte colony-stimulating factor, PEG-rhG-CSF)注射液与短效rhG-CSF注射液,规格不一,目前国内缺乏高质量的循证指南,各医院对于rhG-CSF的具体用法比较盲目与混乱^[4],因此在临床应用的过程中可能会存在不合理使用的现象。本研究旨在通过对肿瘤病人放化疗间歇期使用rhG-CSF注射液的情况进行调查分析,对其应用的合理性进行评估,以确保临床使用的安全性与有效性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用回顾性分析的方法,通过郑州大学附属肿瘤医院电子病历系统采用简单随机抽样法提取2017年1月至2018年1月使用rhG-CSF注射液的住院病人病历1 203份。病例抽取标准包括:有rhG-CSF注射液使用记录;病人的基本信息记录完整;rhG-CSF注射液的用法用量、用药时间及疗程均有详细记录。其中rhG-CSF注射液品种与规格包括:短效rhG-CSF注射液75 µg、100 µg、150 µg、200 µg、300 µg,长效PEG-rhG-CSF注射液3 mg。

1.2 方法 依据美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)髓细胞生长因子指南(2016, V2)^[5]、rhG-CSF注射液的说明书及病人放化疗间歇期的中性粒细胞绝对计数(absolute neutrophil count, ANC),对该院肿瘤放化疗病人rhG-CSF注射液的应用情况进行点评,采用Excel软件对数据进行汇总分析。rhG-CSF注射液具体评价标准参考表1^[6]。

2 结果

2.1 rhG-CSF注射液应用的基本情况 抽取的1 203份病例中,男性508例,占42.2%,女性695例,占57.8%。病人的平均年龄为50.5岁。根据指南^[3]推荐,病例集中的这些化疗方案主要为FN高度风险与中度风险的方案。使用长效PEG-rhG-CSF注射液与短效rhG-CSF注射液的比例分别为30.1%与69.9%,具体情况见表2。

2.2 点评结果分析 根据设定的rhG-CSF注射液

合理使用的点评标准,所抽取的1 203份病历中,合理病历355份、基本合理病历410份、不合理病历438份,分别占抽取总病历的29.5%、34.1%和36.4%。不合理情况主要集中在适应证控制不严、用药时机不当、用药剂量不适宜及用药疗程不规范等方面,具体情况及科室分布见表3、4。

表2 应用重组人粒细胞刺激因子(rhG-CSF)1 203例
基本情况

点评项目	例数	构成比/%	点评项目	例数	构成比/%
病人性别			化疗方案		
男	508	42.2	TAC方案	221	18.4
女	695	57.8	DCF方案	66	5.5
病人年龄			DP方案	122	10.1
<18岁	151	12.5	FOLFOX方案	46	3.8
18~60岁	619	51.5	多西他赛	54	4.5
>60岁	433	36.0	TP方案	136	11.3
肿瘤类型			EP方案	128	10.6
乳腺恶性肿瘤	328	27.3	AC方案	185	15.4
肺部恶性肿瘤	203	16.9	GP方案	98	8.2
妇科恶性肿瘤	165	13.7	CHOP方案	111	9.2
血液恶性肿瘤	216	18.0	其他	36	3.0
胃肠道恶性肿瘤	124	10.3	rhG-CSF注射液		
鼻咽恶性肿瘤	56	4.6	长效	362	30.1
食管恶性肿瘤	84	7.0	短效	841	69.9
其他	27	2.2			

注:TAC为多西他赛+多柔比星+环磷酰胺;DCF为多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶;DP为多西他赛+顺铂;FOLFOX为氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂;TP为紫杉醇+顺铂;EP为依托泊苷+顺铂;AC为阿霉素+环磷酰胺;GP为吉西他滨+顺铂;CHOP为环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松

表3 应用重组人粒细胞刺激因子(rhG-CSF)1 203例
用药不合理情况汇总

评价项目	病例数	占比/%
适应证控制不严	135	30.8
用药时机不当	72	16.4
用药剂量不适宜	131	29.9
用药疗程不规范	44	10.1
重复用药	56	12.8

表1 rhG-CSF注射液应用的具体评价标准

指标	合理	基本合理	不合理
适应证	ANC < 4×10 ⁹ /L	化疗后ANC未下降	ANC≥4×10 ⁹ /L,未行化疗
用药时机	ANC < 4×10 ⁹ /L即用	ANC < 2×10 ⁹ /L即用	ANC < 1×10 ⁹ /L未用
用药剂量	符合用药说明书相关规定	个体化适当加减剂量	无明显指征用药剂量过大
停药时间	ANC≥4×10 ⁹ /L, < 10×10 ⁹ /L	ANC < 4×10 ⁹ /L停药	ANC > 4×10 ⁹ /L未停药
用药疗程	3~14 d	> 14 d, < 30 d,预防性升白 < 3 d	> 30 d仍继续使用

注:干细胞动员除外,如遇病人主观放弃治疗或者要求出院者,按合理计算;rhG-CSF为重组人粒细胞集落刺激因子,ANC为中性粒细胞绝对计数

表4 应用重组人粒细胞刺激因子(rhG-CSF)1 203例
存在用药不合理情况的科室分布/例(%)

科室	用药病例数 (占科室总数比)	用药不合理病例数 (占用药不合理总病例比)
外科	416(34.6)	156(37.5)
内科	348(28.9)	134(38.5)
放疗科	96(8.0)	32(33.3)
血液科	233(19.4)	83(35.6)
介入科	25(2.1)	5(20.0)
中西医科	82(6.8)	28(34.1)
ICU	3(0.2)	0(0.0)
合计	1 203(100.0)	438(36.4)

3 讨论

3.1 rhG-CSF注射液使用情况 从分析结果来看,该院rhG-CSF注射液的使用主要集中在外科、内科、血液科等科室,肿瘤类型主要集中在乳腺、肺部、血液及妇科等,化疗方案主要集中在TAC、DP、TP、EP、AC等。这与该院专科肿瘤医院的性质相匹配,病人化疗主要集中在以上重点科室,而且乳腺癌、肺癌、恶性血液病及宫颈癌等是高发的肿瘤疾病,指南所推荐的化疗方案大多是FN高度风险与中度风险的方案,因此也是rhG-CSF注射液集中使用的科室和病种。

3.2 不合理用药情况分析

3.2.1 适应证控制不严 中性粒细胞减少是肿瘤放化疗中常见的不良反应,继而引起的FN可致感染,是肿瘤危重急症之一,有高达7%~11%的死亡率^[7]。20世纪90年代初,rhG-CSF的问世及在临床的普遍应用,显著降低了肿瘤病人感染相关死亡的风险^[8-9]。然而,rhG-CSF注射液也是一把双刃剑,它在保证肿瘤治疗顺利进行的同时,亦会带来不良的影响,如rhG-CSF注射液促进血管内皮细胞生成的作用^[10]可能给机体带来不利影响,其不合理使用可能导致脾破裂及骨髓增生异常综合征等风险的升高^[11]。因此应严格把握rhG-CSF注射液的适应证,避免出现不必要的不良反应。

在本次调查中,无指征用药有135例,占不合理用药总数的30.8%。主要集中在未检查血常规,在未根据化疗方案FN风险评估值及病人自身的危险因素进行初步评估的情况下,化疗后就预防性使用rhG-CSF注射液,或化疗后血常规显示白细胞、中性粒细胞并未下降到Ⅱ度骨髓抑制程度就开始使用rhG-CSF注射液。肿瘤病人预防性应用rhG-CSF注射液的限制性因素诸多,其中包括化疗方案及周期、基础疾病、身体状况及病人的肝肾功能。临床

上使用的rhG-CSF注射液价格不菲,并非所有化疗病人都可以负担。美国ASCO(美国临床肿瘤协会)指南、NCCN指南及欧洲EORTC(欧洲癌症研究与治疗组织)指南均推荐^[5,12-13],当化疗相关性FN风险>20%时,不论治疗目的是治愈还是延长病人的生存时间,或者是缓解症状,均应预防性使用rhG-CSF,当FN风险介于10%~20%时,若合并有危险因素也应该考虑预防性使用rhG-CSF。因此,选择FN发生风险较大的病人预防性使用rhG-CSF注射液,不但能减轻病人的经济负担,还可以避免rhG-CSF注射液不规范使用带来的不利影响,获得更好的经济效益比^[11]。

3.2.2 用药时机不当 在本次数据分析中,有72例用药时机不当,占不合理用药的16.4%,典型病例中1例非小细胞肺癌晚期病人化疗后第3天血常规显示ANC<1×10⁹/L,而医师是在化疗后第5天才开始使用短效rhG-CSF注射液,病程记录中也没有注明原因,因此我们判定其用药时机不当。其它71例病人均为没有按照rhG-CSF注射液说明书及相关使用指南推荐在化疗药物给药结束后24~48 h开始使用,而是12例在化疗或者放疗前24 h使用,20例在化疗结束的同一天使用,39例在化疗后的24 h内使用,与指南、说明书严重不符。因为如果rhG-CSF注射液与化疗药同用,造血细胞的迅速分化将导致机体对化疗药的敏感性增加,进而影响rhG-CSF注射液的应用效果^[14]。放化疗前即开始给予rhG-CSF注射液,如果与放化疗时间的间隔未超过24 h,骨髓池中大量的中性粒细胞过早释放入外周血,那么当放化疗开始时就会杀灭大量的中性粒细胞,这样不但使病人骨髓存储能力下降,也不利于化疗后血象恢复^[6]。

3.2.3 用药剂量不适宜 在本次病例点评中,用药剂量不适宜主要集中在预防性使用不足与过度两方面。根据指南^[5],1例左乳腺癌切除术后首次化疗病人,行TAC方案,该化疗方案为FN高风险化疗方案,但医师并未预防性使用rhG-CSF注射液,结果化疗后第5天病人出现了Ⅳ度骨髓抑制,导致住院时间延长及化疗周期推迟。对于FN低危风险(<10%)的病人,一般不使用rhG-CSF注射液。因此预防性使用rhG-CSF注射液时,不仅要考虑病人的化疗方案,还应该结合病人自身的情况及前一化疗周期是否出现过骨髓抑制来综合评定。

3.2.4 用药疗程不规范 根据制定的点评标准,rhG-CSF注射液使用3~14 d合理,14 d<疗程<30 d算基本合理,但是超过30 d视为用药不合理。在本

次调查中并无发现 rhG-CSF 注射液使用超过 30 d 的病人,但是发现内科 1 例晚期乳腺癌伴肺转移病人,连续使用 rhG-CSF 注射液长达 26 d,病程上有记录,因此我们也判定其合理。同时发现外科一些病人都是化疗后第 3 天皮下注射 1 次 rhG-CSF 注射液,随后出院。根据指南^[5],化疗间歇期应该每周监测血常规 2 次,特别是中性粒细胞计数变化的情况,给药后中性粒细胞计数第 1 次出现上升高峰时不宜停药,待降低后再次持续使用 rhG-CSF 注射液至中性粒细胞计数逐渐上升至 $2 \times 10^9/L$ 后可停药。如果病程记录中有嘱病人回当地定期复查血常规字样的,我们视为其合理,否则我们视为不合理用药情况。

3.2.5 重复用药 重复给药是常见的不合理用药之一,一般有 3 种情况:不同剂型 1 种药物联用;药理作用相同的药物重复使用;含有相同主要成分的复方制剂联用^[15]。在本次调查中,共发现有 56 例存在重复用药的情况。典型病例:内科 1 例胃癌病人在 1 次化疗后第 3 天同时使用了长效 PEG-rhG-CSF 注射液(新瑞白, 3 mg)与短效 rhG-CSF 注射液(立生素, 150 μg),但血常规结果显示病人的白细胞并没有下降至 II 度骨髓抑制,因此同时使用短效 rhG-CSF 注射液,属于重复用药。rhG-CSF 注射液使用后纵然没有出现明显的不良反应,但可能会因骨痛等不良反应影响病人对化疗的依从性,并且存在的严重反应风险不仅不利于病人的病情,还会增加病人的经济负担^[16]。

本次调查分析结果显示,该院 rhG-CSF 注射液的使用存在一定的不合理用药现象,一方面可能是由于医师与护士对于目前关于骨髓生长因子相关指南的内容不了解,导致医嘱与执行过程中存在不规范使用药品的现象。另一方面是本研究是采用回顾性分析的方法,电子病历中病人的病程记录存在不完整与不准确的情况,因此我们的点评也可能存在一定的误差。最后是临床药师的监管力度不够。

参考文献

- [1] 李杨,唐慕菲.某院 1 200 份肿瘤住院患者用药医嘱点评及分析[J].安徽医药,2017,21(11):2120-2123.
- [2] 陈燕妮,黄新艳,许银燕,等.粒细胞集落刺激因子在乳腺癌化疗中预防性应用分析[J].中国医院药学杂志,2018,38(8):854-858.
- [3] 李娇,张晟,张瑾.重组人粒细胞集落刺激因子预防乳腺癌化疗后骨髓抑制的疗效分析[J].中国癌症杂志,2014,24(12):925-930.
- [4] 林万龙,陈瑶,杨剑辉.重组人粒细胞集落刺激因子用于乳腺癌化疗后辅助治疗专项点评[J].中国现代应用药学,2018,35(6):900-904.
- [5] NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. Myeloid growth factors v2.2016[EB/OL]. (2016-07-27) [2018-07-10]. <http://guide.medlive.cn>.
- [6] 朱欢,张鹏,罗娇.重组人粒细胞集落刺激因子临床应用合理性调查分析[J].四川医学,2016,37(6):661-664.
- [7] 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):439-445.
- [8] OSMANI AH, ANSARI TZ, MASOOD N, et al. Outcome of febrile neutropenic patients on granulocyte colony stimulating factor in a tertiary care hospital[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(6): 2523-2526.
- [9] SILVESTRIS N, DEL RE M, AZZARITI A, et al. Optimized granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis in adult cancer patients: from biological principles to clinical guidelines[J]. Expert Opin Ther Targets, 2012, 16(sup2): S111-S117.
- [10] IWATA Y, FUJIMOTO Y, MORINO T, et al. Effects of stem cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor on endothelial function after sirolimus-eluting stent implantation: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial[J]. Am Heart J, 2013, 165(3):408-414.
- [11] 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):2027-2032.
- [12] 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):3187-3205.
- [13] 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):8-32.
- [14] 陆晓和.实用临床用药监护[M].北京:人民卫生出版社,2003:386-387.
- [15] 倪鸿昌,盛玉青,凌芳.某院原发性肺癌化疗方案中抗肿瘤药及抗肿瘤治疗辅助药医嘱评价[J].安徽医药,2017,21(10):1933-1935.
- [16] 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):177-180.

(收稿日期:2018-08-01,修回日期:2018-09-19)