

- [4] 中华人民共和国卫生部, 国家中医药管理局, 中国人民解放军总后勤部卫生部. 关于印发《医疗机构药事管理规定》的通知: 卫医政发[2011]11号[A/OL]. (2011-03-30)[2022-04-20]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s3593/201103/4119b5de252d45ac916d420e0d30fda7.shtml>.
- [5] 李庆南, 柯妙璇, 林晓吟, 等. 粤东地区医疗机构药事学科建设现状与对策[J]. 广东药科大学学报, 2020, 36(3): 397-402.
- [6] 国家卫生健康委员会办公厅, 国家中医药管理局办公室, 中央军委后勤保障部办公厅. 关于印发医疗机构处方审核规范的通知: 国卫办医发[2018]14号[A/OL]. (2018-07-10)[2022-04-20]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/201807/de5c7c9116b547af819f825b53741173.shtml>.
- [7] 黄贤亮. 药师在门诊处方点评中的作用[J]. 中医药管理杂志, 2018, 26(2): 72-74.
- [8] 刘永飞, 张海红, 张文辉, 等. 基层医疗机构药学人才队伍现状与分析[J]. 中国卫生产业, 2018, 15(32): 179-180, 183.
- [9] 中华人民共和国卫生部. 处方管理办法: 卫生部令(第53号)[A/OL]. (2007-05-01)[2022-04-20]. <http://www.nhc.gov.cn/fzs/s3576/201808/d71d4735f6c842158d2757fbaa553b80.shtml>.
- [10] 安徽省卫生健康委员会. 关于印发安徽省医疗机构麻醉药品和精神药品管理规定(2021年版)的通知: 皖卫医发[2021]7号[A/OL]. (2021-03-02)[2022-04-20]. <http://wjw.ah.gov.cn/public/7001/55575471.html>.
- [11] 郭佳茹, 商临萍. 抗菌药物滥用现状分析及管理对策[J]. 中国社会医学杂志, 2020, 37(5): 471-474.
- [12] 冯俊逸, 石慧. 医院开展重点监控药品管理的实践与成效[J]. 现代医院管理, 2020, 18(5): 83-86.
- [13] 闫妮. 基本药物制度对基层医疗卫生机构医务人员用药行为影响分析[D]. 济南: 山东大学, 2018.
- [14] 国务院办公厅. 关于进一步做好短缺药品保供稳价工作的意见: 国办发[2019]47号[A/OL]. (2019-10-11)[2022-04-20]. <http://www.nhc.gov.cn/bgt/gwywj/201910/7d2b39c6f68d46bd82f184731de80dec.shtml>.
- [15] 李晶泉. 社会办医经济运行监管机制研究[J]. 卫生经济研究, 2021, 38(5): 77-79.
- [16] 苏芳. 药剂科施行药事管理在医院管理工作的重要性分析[J]. 首都食品与医药, 2022, 29(2): 90-92.

(收稿日期: 2022-05-06, 修回日期: 2022-05-23)

引用本文: 汪秀秀, 邢亚群. 某医院重组人血小板生成素注射液应用合理性评价[J]. 安徽医药, 2022, 26(9): 1896-1899. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.09.047.

◇ 医院药学 ◇



## 某医院重组人血小板生成素注射液应用合理性评价

汪秀秀, 邢亚群

作者单位: 蚌埠医学院第二附属医院药剂科, 安徽 蚌埠 233040

通信作者: 邢亚群, 女, 主任药师, 硕士生导师, 研究方向为合理用药, Email: 17072530@qq.com

**摘要:** **目的** 了解某医院住院病人使用重组人血小板生成素注射液的合理性。**方法** 回顾性抽取2019年1月1日至12月31日蚌埠医学院第二附属医院使用重组人血小板生成素注射液的病人病历126份,从适应证、用法用量、使用疗程等方面进行合理性评价。**结果** 126份病历,56份病历不合理,不合理使用主要是超适应证用药(26例,20.63%)、剂量不适宜(123例,97.62%)和超疗程用药(30例,23.81%)。**结论** 该院重组人血小板生成素注射液临床应用存在超适应证用药、剂量不适宜、超疗程用药问题,需加强医务人员合理用药培训,加大监管和处罚力度,规范合理使用。

**关键词:** 血小板生成素; 细胞因子类; 处方不当; 重组人血小板生成素注射液; 合理性评价; 合理用药

### Rationality evaluation of recombinant human thrombopoietin injection in a hospital

WANG Xiuxiu, XING Yaquin

*Author Affiliation: Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233040, China*

**Abstract:** **Objective** To investigate the rationality of using recombinant human thrombopoietin injection among inpatients in a hospital. **Methods** A total of 126 patients who used recombinant human thrombopoietin injection in The Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical College from January 1, 2019 to December 31, 2019 were retrospectively selected, and the rationality was evaluated based on the aspects of indication, dosage and course of treatment. **Results** Among the 126 medical records, 56 cases were unreasonable. The irrational use mainly included over-indication (26 cases, 20.63%), inappropriate dosage (123 cases, 97.62%) and over-course of medication (30 cases, 23.81%). **Conclusion** Recombinant human thrombopoietin injection in the hospital is used unreasonably in clinical practice in the form of over-indication, inappropriate dosage, over-course of medication. Therefore, it is necessary to strengthen the training of medical personnel on rational drug use, strengthen supervision and punishment to standardize rational use of recombi-

nant human thrombopoietin injection.

**Key words:** Thrombopoietin; Cytokines; Inappropriate prescribing; Recombinant human thrombopoietin injection; Rationality evaluation; Rational drug use

重组人血小板生成素注射液(rhTPO)的主要成分是中国仓鼠卵巢细胞表达的全长糖基化rhTPO,可刺激巨核细胞生长及分化的内源性细胞因子,对巨核细胞增殖、成熟和分化至血小板的每一个环节全程调控,最终升高血小板数目<sup>[1-2]</sup>。目前被国家药品监督管理局批准的促血小板生成药物有注射用重组人白细胞介素-11(rhIL-11)和rhTPO<sup>[3]</sup>。rhTPO的适应证是实体瘤化疗后所致的血小板减少症病人和糖皮质激素治疗无效的特发性血小板减少性紫癜(ITP)病人<sup>[3-4]</sup>。近年来,蚌埠医学院第二附属医院rhTPO用量明显增加,2019年该药已进入该院重点监控药品目录。为促进rhTPO的合理使用,降低血小板减少症病人的药品费用,减轻病人经济负担,现对该院rhTPO的使用情况进行回顾性分析。

## 1 资料与方法

**1.1 资料来源** 使用医院信息系统(HIS系统)抽取蚌埠医学院第二附属医院2019年1月1日至12月31日使用rhTPO的全部住院病人病历126份。

**1.2 方法** 采用回顾性研究分析方法,统计病人的基本用药信息,包括住院号、姓名、性别、年龄、科室、诊断、用法用量、疗程等。依据rhTPO说明书(沈阳三生制药股份有限公司)、相关治疗指南和《医院处方点评管理规范》,从适应证、用法用量、疗程等方面进行合理性评价。并用Excel软件进行统计分析。

## 2 结果

**2.1 一般情况** 126例病人中,男46例,女80例;年龄(55.49±21.31)岁,范围为13~92岁。病历主要分布在血液内科(96份,76.19%);其余病历分布在肿瘤内科(7份)、呼吸内科(4份)、ICU(3份)、感染科(3份)、介入医学科(3份)、脑外科(3份)、妇科(2份)、胸外科(2份)、产科(1份)、普通外科(1份)、神经内科(1份)。

**2.2 适应证** 126例病人中,血小板减少的原因涉及的主要病种是ITP(42例)、血液肿瘤(49例)、实体瘤(18例),其他病种包括再生障碍性贫血、EB病毒感染等。详见表1,2。

说明书规定的适应证:适用对象为血小板低于 $50 \times 10^9/L$ 的实体瘤化疗后所致的血小板减少症病人;血小板低于 $20 \times 10^9/L$ 的糖皮质激素治疗失败(包括初始治疗无效、或有效后复发而再度治疗无效的未接受脾切除的病人)的ITP病人。血液肿瘤病人

化疗后使用重组人血小板生成素虽然属于超适应证用药,但本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。因此该院血液肿瘤化疗后血小板减少的病人使用rhTPO的标准与实体瘤化疗一致。126例病人中,超适应证用药的有26例。

表1 不合理用药情况分析

病种	例数	不合理例数	超适应证例数	疗程不适宜例数
特发性血小板减少性紫癜	42	28	8	20
血液肿瘤	49	7	0	7
实体瘤	18	4	1	3
再生障碍性贫血	3	3	3	0
伊文思综合征	1	1	1	0
EB病毒感染	2	2	2	0
妊娠相关血小板减少症	1	1	1	0
继发免疫性血小板减少症	1	1	1	0
消化道出血	1	1	1	0
凝血功能异常	1	1	1	0
不明原因	7	7	7	0
合计	126	56	26	30

表2 肿瘤具体病种情况

肿瘤类型	例数
血液肿瘤	49
急性髓系白血病	26
急性B淋巴细胞白血病	1
慢性粒细胞白血病	1
B细胞淋巴瘤	2
多发性骨髓瘤	5
骨髓增生异常综合征	14
实体瘤	18
肺癌	6
肝癌	1
肝胆管细胞癌	1
宫颈癌	3
卵巢癌	2
乳腺癌	1
食管腺癌	1
胃癌	1
直肠癌	2

**2.3 临床应用情况** 用法用量:126例病人都采用皮下注射给药,每日1次,1次1支(15 000 U)。病人质量(61±10)kg,范围为35~85 kg,说明书规定1日1次,1次300 U/kg,有3例病人质量是50 kg,符合说明书剂量给药;其余123例病人未按说明书规

定1次300 U/kg给药,不符合说明书要求。

用药疗程:126例病人中,rhTPO的用药疗程(9±4)d,范围为1~19 d;符合适应证用药的100例中,有30例是超疗程用药的,不符合说明书规定的“血小板升至 $100\times 10^9/L$ 以上(或肿瘤化疗,绝对值升高 $\geq 50\times 10^9/L$ )则停药或连用14 d,血小板没有改善应停药”要求。

### 3 讨论

**3.1 适应证** 目前,国内临床广泛认同的血小板计数正常范围是 $(100\sim 300)\times 10^9/L$ ,血小板计数 $<100\times 10^9/L$ 定义为血小板减少,血小板计数 $<50\times 10^9/L$ 定义为重度血小板减少。

**3.1.1 ITP** ITP也称为原发免疫性血小板减少症,是一种获得性自身免疫性出血性疾病,约占出血性疾病总数的1/3。该病主要发病机制是由于病人对自身抗原的免疫耐受,体液和细胞免疫介导血小板过度破坏,并导致巨核细胞数量和质量异常,从而抑制血小板生成。因此,阻止血小板过度破坏和促进血小板生成是治疗ITP重要的两个方面<sup>[3]</sup>。

根据《成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2016年版)》<sup>[4]</sup>、《儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗规范(2019年版)》<sup>[5]</sup>以及药品说明书可知:(1)糖皮质激素是治疗新诊断ITP病人的一线药物,当糖皮质激素治疗无效或病人不能耐受时,且血小板 $<20\times 10^9/L$ 伴有出血或出血风险增加的病人可使用二线治疗药物rhTPO。(2)重症ITP病人血小板 $<10\times 10^9/L$ 且就诊时存在需要治疗的出血症状或在常规治疗中出现新的严重出血症状,如胃肠道、泌尿生殖道、中枢神经系统或其他部位的活动性出血或需要急诊手术时,应迅速提高血小板计数至 $50\times 10^9/L$ 以上,可使用rhTPO<sup>[6-7]</sup>。

本研究结果显示,临床符合使用rhTPO的ITP病人有34例,其余8例不符合适应证要求,主要问题是:(1)该院新诊断ITP病人(非重症ITP)的初始治疗方案是联合使用rhTPO和大剂量地塞米松(40 mg/d,4 d)。根据资料<sup>[3,5]</sup>可知新诊断ITP病人的一线治疗应首选单药糖皮质激素;(2)部分慢性ITP病人(指血小板持续减少超过12个月的ITP病人)的初始血小板 $\geq 20\times 10^9/L$ 且无出血或出血风险,属于无适应证使用rhTPO。

**3.1.2 肿瘤化疗所致血小板减少症** 肿瘤化疗相关性血小板减少症(CIT)是指抗肿瘤化疗药物对骨髓巨核细胞产生抑制作用,导致血小板 $<100\times 10^9/L$ ,血小板减少是化疗常见的不良反应。容易导致CIT的常见化疗药物主要有吉西他滨、铂类、蒽环类和紫杉类等药物。CIT不仅增加病人出血风险,还会

推迟化疗时间、延长住院时间,甚至终止化疗进行<sup>[3,8]</sup>。

说明书规定的适应证是实体瘤化疗后所致的血小板减少症且血小板 $<50\times 10^9/L$ 的病人。但目前有不少文献<sup>[9-10]</sup>报道rhTPO对血液肿瘤化疗血小板减少的临床效果分析,结果显示rhTPO可显著提升血小板计数;《中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识(2019年版)》<sup>[11]</sup>和《急性白血病化疗所致血小板减少症诊疗中国专家共识》<sup>[12]</sup>均推荐rhTPO可用于血液肿瘤化疗所致血小板减少症。

血液肿瘤化疗后的骨髓抑制通常比实体瘤更加严重,CIT可能会达到3~4级(3级:血小板 $\geq 25\times 10^9/L$ 且 $<50\times 10^9/L$ ;4级:血小板 $<25\times 10^9/L$ )<sup>[11]</sup>。对血小板 $<20\times 10^9/L$ 且伴有出血的病人,输注血小板是最有效的治疗措施;对血小板 $<10\times 10^9/L$ 的病人,可预防输注血小板<sup>[13-14]</sup>。该院血液肿瘤病人较多,且血小板严重紧缺,根据rhTPO的说明书,血液肿瘤病人化疗后使用rhTPO属于超说明书用药。2018年12月初,临床药师请血液内科提供文献依据,并经药事管理委员会和伦理委员会批准备案,同时对病人要实行告知并签署超说明书用药知情同意书,方可使用rhTPO<sup>[15]</sup>。因此,临床药师点评血液肿瘤化疗后血小板减少的病人使用rhTPO的标准与实体瘤化疗一致。

结合专家共识<sup>[11-12]</sup>以及药品说明书,化疗病人应在血小板计数 $<50\times 10^9/L$ 时使用rhTPO,于化疗结束后6~24 h内使用。对接受高出血风险化疗方案的病人,既往化疗后发生过3~4级血小板减少,为防止本化疗周期再发生严重的血小板减少,本周期化疗后血小板减少(血小板 $\leq 100\times 10^9/L$ ),可在化疗结束后24 h内二级预防使用rhTPO,1次300 U/kg,连续使用14 d。本研究结果显示,临床使用符合rhTPO的肿瘤化疗血小板减少症的病人有66例,仅1例不符合适应证要求,该病人诊断为卵巢癌,初次化疗后血小板是 $68\times 10^9/L$ ,大于 $50\times 10^9/L$ ,属于无适应证使用rhTPO。

除了以上原因会引起血小板减少,还有如感染、妊娠、再生障碍性贫血、肝病、营养不良、等原因<sup>[16-19]</sup>。血小板减少症的治疗原则应首先治疗原发疾病,为避免因为血小板过低引起致命性出血,可采取血小板输注、药物治疗等方式。但妊娠相关血小板减少症是无需治疗的,妊娠期由于血容量增加会导致相对性血液稀释、血小板破坏加速等,血小板计数可能会下降;妊娠相关血小板减少症是妊娠期血小板减少的最主要原因,一般分娩1~2个月后面血小板计数会恢复正常,通常不需要治疗<sup>[17,20]</sup>。

**3.2 用法用量、疗程** 用法用量应严格按说明书规定使用,任何药品说明书外的用法用量应提供合理依据。rhTPO的说明书规定的用法用量:皮下注射给药,剂量为每日300 U/kg,每日1次,连续使用14 d。本研究中126例病人均采用每日1次,皮下注射方式给药,用法均符合要求;但存在剂量未按说明书给药,所有病人均是1次1支(15 000 U)给药;有3例病人体质量是50 kg,符合说明书剂量给药;其余123例病人未按说明书1次300 U/kg给药,不符合说明书要求。

对CIT和ITP病人,rhTPO的说明书均要求连续使用14 d,14 d后血小板计数不升者视为无效,应及时停药。CIT治疗过程中血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ 或较用药前升高 $50 \times 10^9/L$ 时,应及时停药<sup>[3]</sup>;ITP治疗过程中血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ 时,应及时停药<sup>[4]</sup>。本研究符合适应证用药的100例病人中,有30例病人是超疗程用药的,不符合说明书要求。rhTPO 1支1 120元,价格昂贵,超疗程用药不但没有升高血小板计数,而且还增加病人药品费用。因此足疗程或血小板升至正常值应停药。

**3.3 不良反应** 126例住院病人中,无病人病程中有记录因使用rhTPO所致不良反应。但血液内科有2例病人血小板升至 $500 \times 10^9/L$ 以上。过量使用rhTPO可能会使血小板计数升高到可导致并发血栓形成,因此在血小板升至正常值后应及时停药。

#### 4 结论

该院rhTPO的不合理用药主要是超适应证用药、用量不适宜、超疗程用药。临床使用药物过程中,应严格遵照药品说明书和依据相关指南使用。若在危及病人生命的情况下,无合理的可替代药品,需要超说明书用药,需提供有效的医学实践证据,并经医院药事管理委员会同意备案,并且病人需签署超说明书用药知情同意书。rhTPO在2019年版医保目录中被限制适应证使用,限实体瘤化疗后所致的严重血小板减少症或特发性血小板减少症,与说明书适应证一致。rhTPO价格昂贵,若超适应证用药和超疗程用药,会严重增加病人和医保部门的经济负担。下一步该院临床药师将面向医务人员开展rhTPO的合理应用培训,做好该药安全合理使用工作。

#### 参考文献

[1] ARAI S, SHIBAZAKI C, ADACHI M, et al. The non-glycosylated N-terminal domain of human thrombopoietin is a molten globule under native conditions[J]. FEBS J, 2019, 286(9): 1717-1733.  
[2] ZHANG X, CHUAI YH, NIE W, et al. Thrombopoietin receptor agonists for prevention and treatment of chemotherapy-induced

thrombocytopenia in patients with solid tumours[J/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 11(11): CD012035. DOI: 10.1002/14651858.CD012035.pub2.

- [3] 中国临床肿瘤学会肿瘤化疗所致血小板减少症共识专家委员会. 肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗中国专家共识(2018版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(9): 714-720.  
[4] 中华医学会血液学分会止血与血栓学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2016年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(2): 89-93.  
[5] 国家卫生健康委. 儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗规范(2019年版)[J]. 全科医学临床与教育, 2019, 17(12): 1059-1062.  
[6] SWINKELS M, RIJKERS M, VOORBERG J, et al. Emerging concepts in immune thrombocytopenia[J]. Front Immunol, 2018, 9: 880. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00880.  
[7] NEUNERT C, TERRELL DR, ARNOLD DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia[J]. Blood Adv, 2019, 3(23): 3829-3866.  
[8] 中国临床肿瘤学会(CSCO)抗淋巴瘤联盟, 中国临床肿瘤学会(CSCO)抗白血病联盟. 淋巴瘤化疗所致血小板减少症防治中国专家共识[J]. 白血病·淋巴瘤, 2020, 29(2): 65-72.  
[9] 张洁, 张培先, 邓磊, 等. 重组人血小板生成素治疗血液肿瘤化疗后血小板减少的临床效果分析[J]. 中国处方药, 2020, 18(3): 102-103.  
[10] 章亚威, 倪亚茹, 徐晓军, 等. 重组人促血小板生成素对白血病化疗后血小板减少症的疗效研究[J]. 血栓与止血学, 2020, 26(4): 558-560.  
[11] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识(2019版)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2020, 12(1): 51-58. DOI: 10.12037/YXQY.2020.01-07.  
[12] 中国临床肿瘤学会(CSCO)抗白血病联盟, 中国临床肿瘤学会(CSCO)抗淋巴瘤联盟. 急性白血病化疗所致血小板减少症诊疗中国专家共识[J]. 白血病·淋巴瘤, 2019, 28(4): 193-197.  
[13] KAUFMAN RM, DJULBEGOVIC B, GERNSHEIMER T, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB[J]. Ann Intern Med, 2015, 162(3): 205-213.  
[14] ALCAINA PS. Platelet transfusion: and update on challenges and outcomes[J]. J Blood Med, 2020, 11: 19-26.  
[15] 张镭, 谭玲, 陆进. 超说明书用药专家共识[J]. 药物不良反应杂志, 2015, 17(2): 101-103.  
[16] BAKCHOUL T, MARINI I. Drug-associated thrombocytopenia[J/OL]. Hematology Am Soc Hematol Educ Progra, 2018(1): 576-583. DOI: 10.1182/asheducation-2018.1.576.  
[17] CINES DB, LEVINE LD. Thrombocytopenia in pregnancy[J]. Blood, 2017, 130(21): 2271-2277.  
[18] SEYOUM M, ENAWGAW B, MELKU M. Human blood platelets and viruses: defense mechanism and role in the removal of viral pathogens[J]. Thromb J, 2018, 16: 16.  
[19] FRANCHINI M, VENERI D, LIPPI G. Thrombocytopenia and infections[J]. Expert Rev Hematol, 2017, 10(1): 99-106.  
[20] FOGERTY AE. Thrombocytopenia in pregnancy: mechanisms and management[J]. Transfus Med Rev, 2018, 32(4): 225-229.

(收稿日期:2020-08-27,修回日期:2020-11-02)