

· 药事管理 ·

## 抗肿瘤药物和全静脉营养液不合理医嘱干预及防范措施

周瑾,葛继芸,孙慧慧,黄弥娜,付振贺,黄玉凤(第二军医大学附属东方肝胆外科医院药材科,上海200438)

**[摘要]** 目的 收集并分析第二军医大学附属东方肝胆外科医院静脉药物配置中心(PIVAS)的不合理医嘱,为临床合理用药提供参考。方法 采用回顾性分析方法,对本院2016年1月—12月PIVAS的不合理医嘱进行统计分析。结果 2016年1月—12月本院PIVAS共处理医嘱39 948条,其中抗肿瘤药的不合理医嘱134条(0.33%),肠外营养液(TPN)的不合理医嘱222条(0.56%)。对不合理医嘱按原因分类:溶媒用量不合理、营养液成分配比不合理、药物剂量不合理、配伍禁忌、溶媒选择不合理,分别为19、222、95、12、8例,发生率分别为5.34%、62.36%、26.69%、3.37%、2.24%。结论 通过药师对临床不合理医嘱的干预和防范,大大降低了临床用药的风险,从而保证临床用药的安全性和有效性。

**[关键词]** 静脉药物配置;不合理医嘱;合理性分析

**[中图分类号]** R95 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1006-0111(2017)05-0475-04

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.05.023

## Intervention and prevention against irrational medication orders on antineoplastic drugs and total parenteral nutrition solution

ZHOU Jin, GE Jiyun, SUN Huihui, HUANG Mina, FU Zhenhe, HUANG Yufeng (Department of Pharmacy, Eastern Hepato-biliary Surgery Hospital Affiliated to Second Military Medical University, Shanghai 200438, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the irrational intravenous (IV) medication orders and promote rational medication applications. **Methods** A retrospective analysis was conducted to analyze the irrational prescriptions from January to December 2016. **Results** Among 39 948 IV medication orders reviewed, there were 134 irrational prescriptions of cytotoxic drugs (0.33%) and 222 irrational prescriptions of total parenteral nutrition (TPN) (0.56%). Within 356 irrational prescriptions, 19 had improper amount of diluent (5.34%), 95 inappropriate dosage (26.69%), 12 drug incompatibility (3.37%), 8 wrong diluent (2.24%) and 222 inappropriate TPN orders (62.36%). **Conclusion** The interventions of the clinical pharmacists are needed to reduce medication errors and improve the drug safety and effectiveness.

**[Key words]** pharmacy intravenous admixture service; irrational prescriptions; rational analysis

静脉药物配置中心(pharmacy intravenous admixture service, PIVAS)是在符合GMP标准、依据药物特性设计的操作环境下,由受培训的药学技术人员,严格按照操作程序,进行包括全静脉营养液、细胞毒性药物的静脉用药配置,为临床药物治疗与合理用药服务<sup>[1]</sup>。通过对第二军医大学附属东方肝胆外科医院PIVAS不合理医嘱的统计分析,归纳出不合理医嘱的类型及对应的处理措施,同时药师参与临床医嘱干预后,有效减少了不合理用药的现象,从而进一步提高了临床用药的安全性和有效性。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集2016年1月—12月之间本院PIVAS的抗肿瘤药物及肠外营养调配医嘱,进行处方分析。

**1.2 方法** 采用回顾性分析方法对不合理医嘱进行统计、分类和分析,发现不合理医嘱356条,依据药品说明书、《中华人民共和国药典》(临床用药须知)、《临床静脉用药调配与使用指南》及其他参考文献等资料对不合理医嘱进行统计分析。不合理用药的类型主要包括:溶媒用量不当、营养液成分比例不合适、药物剂量不合理、药物配伍禁忌、溶媒选择不当等。

### 2 结果

**2.1 不合理医嘱比例** 通过对39 948条医嘱的审

**[作者简介]** 周瑾,本科,药师,Email:aglie@126.com

**[通讯作者]** 黄玉凤,本科,主管药师,研究方向:临床药学,Email:huangyufeng2013@126.com

核,共发现不合理医嘱 356 条,占总医嘱的 0.89%,其中抗肿瘤药物不合理医嘱 134 条,占不合理医嘱的 37.64%,肠外营养液(TPN)不合理医嘱 222 条,占 62.36%。具体不合理医嘱类型见表 1、表 2。

表 1 抗肿瘤药物不合理医嘱统计

不合理项目	数量(条)	占比(%)
溶媒用量不当	19	14.18
药物剂量不合理	95	70.90
药物配伍禁忌	12	8.95
溶媒选择不当	8	5.97
合计	134	100.00

表 2 肠外营养液不合理医嘱统计

不合理项目	数量(条)	占比(%)
TPN 总容量不合理	20	9.00
糖脂比例不当	30	13.51
药品配伍不合理	33	14.86
超剂量用药	32	14.41
葡萄糖与胰岛素比例不适宜	43	19.37
电解质比例不适宜	64	28.83
合计	222	100.00

## 2.2 不合理医嘱占调配医嘱比例的季度变化趋势

356 条不合理医嘱 2016 年一至四季度占调配医嘱的比例分别为 0.28%、0.22%、0.20%、0.19%,呈小幅下降趋势。

## 3 分析

### 3.1 抗肿瘤药物不合理医嘱

**3.1.1 溶媒用量不当** 医嘱一:西妥昔单抗注射液(20 ml/瓶)800 mg 加入 0.9% 氯化钠注射液(500 ml/袋)500 ml 中。不合理原因:西妥昔单抗注射液 20 ml/瓶,共加 8 支(160 ml),500 ml 的 0.9% 氯化钠注射液中剩余液体空间无法再容纳 160 ml 的液体。建议:在药物含量合理的情况下,将溶媒用量改为 340 ml。0.9% 氯化钠注射液(500 ml/袋)的剩余空间已不足纳入 160 ml 的药物,且西妥昔单抗注射液说明书提及的药物用量是根据患者体表面积计算而得,故减少溶媒用量。

医嘱二:注射用盐酸吉西他滨(200 mg/支)1 800 mg 加入 0.9% 氯化钠溶液 500 ml 中。不合理原因:说明书上提到注射用盐酸吉西他滨输注时间过长会增加毒性,所以需要 30 min 内输注完毕,500 ml 的液体量无法在 30 min 内输完<sup>[2]</sup>。建议:将 0.9% 氯化钠溶液 500 ml 改为 100 ml。正常人的静滴速度是 4~5 ml/min,如需在 30 min 内完成输注,

液体总量不得超过 150 ml。

**3.1.2 药物剂量不合理** 医嘱一:奥沙利铂(50 mg/瓶)250 mg 加入 5% 葡萄糖注射液(500 ml/袋)500 ml 中。不合理原因:药师与医生沟通后得知,该患者的治疗方案是 FOLFOX4,即奥沙利铂、亚叶酸钙、氟尿嘧啶联合化疗,每 2 周为 1 个周期,运用此方案时,奥沙利铂的剂量是 85 mg/m<sup>2</sup>。患者的身高、体重分别是 160 cm,65 kg,按照肿瘤药物体表面积计算,得出结果为 1.685 m<sup>2</sup>,奥沙利铂的剂量应为 143.3 mg。建议:将奥沙利铂的剂量改为 140 mg。

医嘱二:雷替曲塞(2 mg/瓶)6 mg 加入 0.9% 氯化钠注射液(100 ml/袋)100 ml 中。不合理原因:说明书中雷替曲塞的治疗剂量为 3 mg/m<sup>2</sup>,增加剂量会致使危及生命或致死性毒性反应的发生率升高,所以不推荐剂量大于 3 mg/m<sup>2</sup>。与医生沟通后得知,患者的身高、体重分别是 174 cm,63 kg,按照肿瘤药物体表面积计算,得出结果为 1.715 m<sup>2</sup>,故该患者使用雷替曲塞的最大剂量为 5.145 mg。建议:若肿瘤药物剂量超量,会对患者造成毒副作用,并且实际操作时难以将剂量精确到 0.145 mg,故应将雷替曲塞的剂量改为 5 mg。

**3.1.3 药物配伍禁忌** 医嘱:注射用顺铂(20 mg/瓶)与 500 mg 氟尿嘧啶注射液一起加入 250 ml 0.9% 氯化钠注射液中。不合理原因:因顺铂与氟尿嘧啶存在配伍禁忌,如将两者加入同一个输液袋中,氟尿嘧啶会加速顺铂的降解<sup>[8]</sup>。建议:顺铂与氟尿嘧啶分两袋溶媒进行配置。

**3.1.4 溶媒选择不当** 医嘱一:榄香稀注射液(艾利能 0.2 g/支)0.4 g 加入 5% 葡萄糖注射液(500 ml/袋)500 ml 中。不合理原因:说明书中规定榄香稀注射液的溶媒是 10% 葡萄糖注射液,用浓度不足的溶媒会产生沉淀。建议:改用 10% 葡萄糖注射液 500 ml。

医嘱二:注射用盐酸吉西他滨(200 mg/支)1 800 mg 加入 5% 葡萄糖溶液 100 ml。不合理原因:药品说明书中写明吉西他滨的溶媒是 0.9% 氯化钠注射液。建议:将 5% 葡萄糖溶液 100 ml 改为 0.9% 氯化钠注射液 100 ml。

医嘱三:奥沙利铂(50 mg/瓶)150 mg 加入 0.9% 氯化钠注射液(500 ml/袋)500 ml 中。不合理原因:奥沙利铂与氯化钠或碱性溶液之间存在配伍禁忌。建议:将 0.9% 氯化钠注射液改为 5% 葡萄糖溶液。

### 3.2 TPN 不合理医嘱

**3.2.1 TPN 总容量不合理** 医嘱:50% 葡萄糖溶

液 200 ml, 10% 葡萄糖溶液 250 ml, 氨基酸溶液 500 ml, 液体总体积为 0.95 L。不合理原因: 为了保证 TPN 的质量安全, 营养液的总容量至少为 1.5 L, 而本例不足 1.5 L。建议: 将 50% 葡萄糖溶液改为 300 ml, 10% 葡萄糖溶液改为 300 ml, 氨基酸溶液改为 1 000 ml。

**3.2.2 糖脂比例不当** 医嘱: 10% 葡萄糖溶液 500 ml, 液体总体积为 1 750 ml, 混合液中葡萄糖的最终浓度为 2.9%。不合理原因: TPN 中含葡萄糖 5%~23% 时, 脂肪乳至少在 24 h 内不会引起凝聚、沉淀, 颗粒表层不受破坏, 稳定性较强<sup>[3]</sup>。本例浓度过低。建议: 在确保提供足够非蛋白热量供应的情况下, 将 10% 葡萄糖溶液 500 ml 改为 50% 葡萄糖溶液 500 ml。

**3.2.3 药品配伍不合理** 医嘱: 配置 TPN 时, 加入 10%  $\omega$ -3 鱼油脂肪乳注射液 100 ml。不合理原因: 10%  $\omega$ -3 鱼油脂肪乳注射液是纯鱼油制剂, 使用时应与其他脂肪乳同时使用, 不得单独使用。建议: 根据患者的需求, 在原医嘱基础上再加入 20% 中长链脂肪乳 250 ml。

**3.2.4 超剂量用药** 医嘱一: 配置 TPN 时加入 2 支注射用 12 种复合维生素(卫美佳)。不合理原因: 成人及 11 岁以上儿童每日维生素的需求量是 1 支, 过大的剂量可能会导致摄入维生素 A 过多, 从而引起急性中毒症状。建议: 将注射用 12 种复合维生素(卫美佳)剂量改为 1 支。

医嘱二: 配置 TPN 时加入 2 支脂溶性维生素 II (达维欣, 规格: 10 ml/支)<sup>[4]</sup>。不合理原因: 成人及 11 岁以上儿童每日维生素的需求量是 10 ml, 过多的维生素会引起不良反应。建议: 将脂溶性维生素 II 的剂量改为 10 ml。

医嘱三: 配置 TPN 时加入 N(2)-L-丙氨酰-L-谷氨酰氨 30 g(150 ml)。不合理原因: N(2)-L-丙氨酰-L-谷氨酰氨每日最大剂量是 0.4 g/kg。患者体重 50 kg, 添加的剂量最大不得超过 20 g(100 ml)<sup>[5]</sup>。建议: 减少 N(2)-L-丙氨酰-L-谷氨酰氨的剂量。

**3.2.5 葡萄糖与胰岛素比例不适宜** 医嘱: 50% 葡萄糖溶液 300 ml, 加胰岛素 60 IU。不合理原因: 对于创伤应激和糖尿病患者行 TPN 时需加用外源性胰岛素, 一般用量为 4~20 g 葡萄糖加入 1 IU 胰岛素, 若加入的胰岛素剂量过大, 则可能导致低血糖。建议: 将胰岛素剂量改为 38 IU。

**3.2.6 电解质比例不适宜** 医嘱一: 配置 TPN 时加入硫酸镁注射液(2.5 g/支)2.5 g, 液体总体积为 1.5 L。不合理原因: 混合营养液(TNA)中阳离子的离子价越高, 中和负电荷的能力就越强, 越容易造

成脂粒凝聚, 故阳离子( $Mg^{2+}$ )应 $<3.4\text{ mmol/L}$ <sup>[6]</sup>, 1.5 L 液体中最多加入 1.125 g 硫酸镁。建议: 减少硫酸镁注射液的剂量。

医嘱二: 配置 TPN 时加入浓氯化钠注射液(1 g/支)12 g, 液体总体积为 1.5 L。不合理原因: TNA 液中电解质的阳离子达到一定浓度时, 可中和脂粒表面的负电荷, 减除其相互间的排斥力, 促使脂粒凝结, 故阳离子( $Na^+$ )应 $<100\text{ mmol/L}$ <sup>[7]</sup>, 1.5 L 液体中最多加入 9 g 氯化钠注射液。建议: 减少浓氯化钠的剂量。

## 4 防范措施

**4.1 有效沟通** 对于不合理医嘱采取直接电话方式与病区管床医生联系, 将医嘱中不合理的部分与临床医师沟通, 根据每位患者的特殊病情制订个性化的合理用药方案, 可有效提高药学服务质量。

**4.2 处方点评** 每月对抗肿瘤药和 TPN 的不合理医嘱进行处方点评, 统计分析不合理医嘱的原因及类型。药师及时与医生沟通探讨不合理医嘱, 提出合理的用药建议。

**4.3 药学监测** 每周收集各个病区不良反应监测报告, 对收集到的不良反应进行病例分析, 探讨临床用药的合理性, 并及时上报相关信息, 从而进一步减少药源性疾病的发生率和致死率, 确保临床药物治疗的有效性。

## 5 改进建议

**5.1 加快信息系统建设步伐** 由于医院信息系统(HIS)新增“审方”界面, 系统调试还有待完善。HIS 和 PIVAS 系统是 2 个独立的系统, 医嘱审核和打印注射液标签在 2 个系统中分别进行, 步骤烦琐。审核医嘱界面操作不便、可获得的患者信息有限等原因限制了医嘱审核的速度和全面性, 建议在原有界面的基础上增加患者的体重、身高、年龄、性别及相关的生化检查结果, 药师在此基础上可以更加清楚地了解患者病情, 据此审核临床医师所开医嘱的合理性将更为准确。

**5.2 加强临床沟通** 定期将统计整理的不合理医嘱与各病区的医生进行面对面沟通, 指出常见的不合理医嘱的类型, 尽可能减少医嘱出错。

**5.3 更新药品说明书** 有许多抗肿瘤药物的说明书写得过于简单, 内容只提到了溶媒和给药剂量, 没有提及配伍禁忌、药物间的相互作用等。一份清楚的药品说明书有助于临床治疗和患者用药, 希望药企可以改进并及时更新说明书的内容。

## 6 讨论

抗肿瘤药物有其独特的两面性,既能杀灭肿瘤细胞、控制肿瘤症状的发展,同时也无选择性地损伤正常细胞导致如脱发、恶心呕吐、粒细胞减少、骨髓抑制等不良反应。为了确保临床用药的安全、有效,临床药师应明确掌握药物的治疗方案,尤其对溶媒用量、成分配比、药物剂量、药品配伍禁忌、药品溶媒选择等方面应严格按照药品说明书和相关用药指导守则执行。本院药师通过 PIVAS 这个平台对不合理医嘱进行干预,发现问题及时与医生联系,建议修改医嘱并协助医师选择合理的用药方法,有效减少了不合理医嘱的数量,医生的医嘱也逐渐规范,二、三、四季度的不合理医嘱占比明显下降,彰显了药师在医疗诊治中的价值。

### 【参考文献】

[1] 刘新春,高海青.静脉药物配置中心与静脉药物治疗[M].北京:人民卫生出版社,2016,129-131.

- [2] 王育琴,李玉珍,甄健存.医院药师基本技能与实践[M].北京:人民卫生出版社,2013,93-94.
- [3] Driscoll DF. Stability and compatibility assessment techniques for total parenteral nutrition admixtures: setting the bar according to pharmacopeial standards [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2005, 8(3):297-299.
- [4] 刘绍德,莫永生,潘秋荣,等.590份全肠外营养液应用分析[J].*中国医院用药评价与分析*, 2009, 9(1):47-48.
- [5] 陈文禅,许鸣.我院肿瘤药物和全静脉营养液不合理医嘱原因分析[J].*海峡药学*, 2014, 9(26):122-124.
- [6] 郑妮,杜延琪,林敬明.广东省某三甲医院抗肿瘤药物和全静脉营养液不合理用药分析[J].*中国临床药理学杂志*, 2012, 21(4):258-260.
- [7] Telessy I G, Balogh J, Turmezei J, et al. Stability assessment of o/w parenteral nutrition emulsions in the presence of high glucose and calcium concentrations [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2011, 56(2):159-164.
- [8] 杜志强,武希强,牛慧云,等.顺铂、氟尿嘧啶混合配置于0.9%氯化钠注射液中的稳定性研究[J].*包头医学院学报*, 2014, 30(2):13-14.

[收稿日期] 2017-05-19 [修回日期] 2017-07-14

[本文编辑] 顾文华

(上接第474页)

可给予 ACEI,占 61.6%。经过临床药师的不断提醒,医师对使用 ACEI 必要性的认知程度不断加深,ACEI 使用百分比由干预前的 80.1% 显著提高至干预后的 98.9%。对老年人、心衰、肾功能不全等患者,根据 ACEI 使用合理性评判标准,起始剂量偏大的百分比达 21.4% (干预前),主要风险是引发低血压,可加重心肌缺血,使急性心肌梗死、急性冠脉综合征等进一步恶化,还可能引发脑梗死。经临床药师干预后下降至 0.9%,可能因此而显著降低心脑血管事件发生的风险。根据 ACEI 使用合理性评判标准,应在患者能耐受的情况下逐渐增加 ACEI 剂量至足量。干预前 ACEI 剂量不足百分比为 4.7%,可能使患者病情得不到改善。经临床药师干预后降至 0.5%,可使患者获益<sup>[9]</sup>。

CCU 病区患者流动性较大,当患者病情缓解后即转到普通心内科病区。对暂时没有条件使用 ACEI 的患者,待病情缓解,血压恢复正常,高钾血症、肾功能不全等得到纠正后,应提醒医师给予 ACEI,但这通常是在患者被转出 CCU 之后。另外,应根据患者病情的变化,及时提醒医师将 ACEI 剂量调整为适量,以使患者获得最大收益,并显著减少与 ACEI 相关的不良事件。

### 【参考文献】

[1] 陈盛新,栾智鹏.药物治疗与病人保健[J].*药学实践杂志*,

2009, 27(1):73-77.

- [2] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.慢性收缩性心力衰竭治疗建议[J].*中华心血管病杂志*, 2002, 30(1):7-23.
- [3] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会,中国循环杂志编辑委员会.急性心肌梗死诊断和治疗指南[J].*中华心血管病杂志*, 2001, 29(12):710-725.
- [4] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report [J]. *JAMA*, 2003, 289(19):2560-2572.
- [5] Cheng J, Zhang W, Zhang X, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis [J]. *JAMA Intern Med*, 2014, 174(5):773-85.
- [6] Sandra SA, Elizabeth L, Lopez C. Intervention to improve adherence to ACC/AHA recommended adjunctive medications for the management of patients with an acute myocardial infarction [J]. *Clin Cardiol*, 2001, 24:114-118.
- [7] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.血管紧张素转化酶抑制剂在心血管病中应用中国专家共识[J].*中华心血管病杂志*, 2007, 35(2):97-106.
- [8] 翟晓波,朱珺.智能化和精确化用药监测软件的研发及应用[J].*中国现代应用药学*. 2010, 27(4):361-366.
- [9] 张晓炎,张四喜,周微,等.肾内科临床药师在药物整合服务中的实践探索[J].*药学实践杂志*, 2015, 33(1):88-90.

[收稿日期] 2016-06-02 [修回日期] 2017-05-17

[本文编辑] 顾文华