

细胞毒药物给药操作的药学干预

周绮妮, 陈青华, 潘佩佩(台州市中心医院, 浙江 台州 318000)

摘要: 目的 通过对细胞毒药物的给药操作进行药学干预, 确保细胞毒药物的安全、合理使用。方法 依据药品说明书、相关文献内容对医护人员进行相关知识培训, 并借助信息平台对细胞毒药物的给药操作进行药学干预。结果 通过对处方合理性、给药顺序、输注时间、输注途径、输注条件等问题进行干预, 使细胞毒药物得以安全、合理使用。结论 药师应积极主动参与干预临床护理给药操作, 为药物的安全、合理使用提供全程用药指导。

关键词: 细胞毒药物; 药学干预

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2016)09-1199-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.09.024

Pharmaceutical Intervention in Cytotoxic Drugs Administration

ZHOU Qini, CHEN Qinghua, PAN Peipei(Taizhou Central Hospital, Taizhou 31800, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To ensure the safe and rational use of cytotoxic drugs by take a pharmaceutical intervention in the administration of cytotoxic drugs. **METHODS** The medical staff were trained according to the drug instruction and the related literature content, and the pharmaceutically intervene was taken in the administration of cytotoxic drugs with the help of a information platform. **RESULTS** Intervention was taken in the rationality of prescription, the order of infusion, the velocity of infusion, the intravenous infusion route and the infusion condition for safe and rational use of cytotoxic drugs. **CONCLUSION** Pharmacists should actively participate in pharmaceutical intervention in the clinical administration of cytotoxic drugs for the safe and rational usage.

KEY WORDS: cytotoxic drugs; pharmaceutical intervention

中国肿瘤发病率从 1989 年的 184.81/10 万上升到 2008 年的 286.69/10 万^[1], 而且每年以 200 万人的速度递增, 大量细胞毒药物应用于临床。用药过程中, 需要药师在药物治疗全程进行干预、监控, 以保证药物应用的安全有效、准确合理。

1 干预措施

根据药品说明书、《中华人民共和国药典-临床用药须知》(2010 年版)、《新编药物学》(第 17 版)、《静脉用药集中调配质量管理规范与使用指南》等内容, 编写细胞毒药物使用手册, 对医护人员进行宣教、培训; 利用信息系统实行标签可视化管理; 并借助临床药师查房的机会进行检查、监督等。

1.1 干预处方的合理性

在审方中发现, 细胞毒药物处方不合理主要集中在溶媒选择^[2]及浓度上。干预措施是嵌入合理的用药软件, 加强药师审方, 对出现的不合理处方及时联系医师进行更正, 处方修改后正确率达到 100%。现将说明书中指定唯一溶媒的常用细胞毒药物及稀释浓度列表, 具体见表 1。

表 1 部分细胞毒药物的溶媒选择及稀释浓度

Tab. 1 Solvent selection and dilute concentrations of part of cytotoxic drugs

药物名称	溶媒选择	稀释浓度
伊达比星	0.9%NS	--
奈达铂	0.9%NS	500 mL
吉西他滨	0.9%NS	100~250 mL
培美曲塞二钠	0.9%NS	稀释至 100 mL 以上
氟达拉滨	0.9%NS	100 mL
长春瑞滨	0.9%NS	125 mL
依托泊苷	0.9%NS	$\leq 0.25 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$
高三尖杉酯碱	5%GS	250~500 mL
奥沙利铂	5%GS	250~500 mL
吡柔比星	5%GS	--
紫杉醇	--	$0.3 \sim 1.2 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$
卡铂	--	250~500 mL
地西他滨	--	$0.1 \sim 1.0 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$
表柔比星	--	$\leq 2 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$
多西他赛	--	$\leq 0.9 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$

1.2 干预给药顺序

临床治疗中联合应用细胞毒药物时, 正确地序贯使用, 可明显增效或减少不良反应, 反之,

作者简介: 周绮妮, 女, 主管药师 Tel: 13566886940 E-mail: zqn1116@163.com

错误的用药顺序可能导致严重的不良反应或降低疗效或产生拮抗作用。但是由于细胞毒药物复杂的药理学特性，许多联合治疗方案中的给药顺序仍停留在动物细胞研究阶段，且相同的联合化疗方案在不同肿瘤治疗中的作用机制并非完全相同^[3]，因此仍有待研究，但也有已经证实的可靠的联合化疗序贯用法均已收入药品说明书。常见的细胞毒药物给药顺序见表2。

另外，按外渗后对组织损伤程度来看，应先

输入非发泡性药物，如均为发泡性药物，则应先输入稀释量最少的一种；又根据药物的配伍原则，如两药有配伍禁忌，2次给药间以0.9%氯化钠或5%葡萄糖注射液冲管^[4]。如先后使用奥沙利铂和氟尿嘧啶、阿糖胞苷和氟尿嘧啶，用5%葡萄糖注射液冲管；长春瑞滨和顺铂先后使用时，用0.9%氯化钠注射液冲管。对已经明确的序贯用药方案，本研究的药学干预方法为审方时确定不同的用药批次，并按先后批次冲配输液。

表2 常见细胞毒药物给药顺序

Tab. 2 The infusion order of common cytotoxic drugs

给药顺序	理论基础
紫杉醇→顺铂	顺铂降低紫杉醇的清除率，如先用顺铂可能导致更严重的骨髓抑制
多西他赛→顺铂	
环磷酰胺(异环磷酰胺)→顺铂	若先用顺铂，可加重环磷酰胺(异环磷酰胺)的骨髓抑制、神经毒性和肾毒性
甲氨蝶呤→氟尿嘧啶	顺序相反，则产生拮抗作用，用甲氨蝶呤后4~6h再用氟尿嘧啶可产生协同作用
亚叶酸钙→氟尿嘧啶	可增加氟尿嘧啶疗效
顺铂→氟尿嘧啶	顺铂作用于细胞膜，阻碍细胞内外源性蛋氨酸的进入，促进细胞内蛋氨酸生成，结果增强活性型叶酸的生成，此时给予氟尿嘧啶，能更好地发挥疗效
多柔比星(表柔比星)→紫杉醇	如先用紫杉醇，杀灭了G2和M期，而S期还会有肿瘤细胞分裂而来；紫杉醇会减少表柔比星清除率，增加表柔比星心脏毒性和黏膜炎 ^[5]
环磷酰胺→甲氨蝶呤	周期非特异性药物环磷酰胺杀伤增殖细胞后，使G0期细胞进入增殖期，继用周期特异性药物甲氨蝶呤杀伤进入增殖期的癌细胞 ^[6]
长春新碱→环磷酰胺	同步化作用。长春新碱使细胞停止于M期，后经6~24h，使癌细胞同步进入G1期，再用环磷酰胺提高疗效
阿糖胞苷→甲氨蝶呤	若先给甲氨蝶呤则疗效降低

1.3 干预药物输注时间

部分细胞毒药物对输注时间有严格要求。干预方法采用标签可视化管理。药库药品信息员负责药品信息维护，对说明书中有输注时间要求的药物，输入准确信息，在自动生成的输液标签备注栏上标注，内容有输液稳定时间、输注时间等，以便护士执行。有输注时间要求的细胞毒药物，见表3。

1.4 干预药物输注途径

恶性肿瘤患者，由于抗肿瘤药物的反复使用和长期静脉穿刺给药，易引起静脉炎及药物外渗。据文献报道，外周静脉化疗渗漏率为0.1%~6%，实际的发生率可能更高^[7]。一旦发生外渗，会给患者造成极大的痛苦，甚至造成终生残疾，同时造成医疗纠纷，影响医护人员的工作及情绪。因此选择合适的静脉输注途径至关重要。

干预方法为药剂科根据细胞毒药物的理化性质，提供细胞毒药物分类目录，协同护理部起草，通过医务处下发《高危药品输液血管通道选择的

表3 部分细胞毒药物的输注时间

Tab. 3 Infusion time for cytotoxic drugs

类别	药物名称	输注时间
铂类抗肿瘤药	奥沙利铂	2~6 h
	奈达铂	>1 h
抗代谢药物	吉西他滨	30 min
	培美曲塞二钠	>10 min
	氟达拉滨	30 min
	长春瑞滨	15~20 min
抗肿瘤植物药	依托泊苷	≥30 min
	伊立替康	30~90 min
	紫杉醇	>3 h
	替尼泊苷	30~60 min
	高三尖杉酯碱	>3 h
	多西他赛	1 h
其他	米托蒽醌	≥30 min
	达卡巴嗪	>30 min

临床护理路径》并进行全员培训，干预输注途径，规范护士给药操作。其中经外周静脉穿刺中心静脉置管(PICC)与植入式静脉输液港(VPA)依靠中心静脉大流量、高流速血液，迅速稀释和播散药

物,防止细胞毒药物损伤血管内膜,故广泛用于临床。VPA 虽然植入的费用及手术费用比 PICC 高,但维护操作时间少于 PICC 且间隔时间长,置管期间并发症发生率低于 PICC,患者感觉比 PICC 舒适^[8]而受到重视。临床上可以根据病情、疗程及静脉自身情况选择 PICC、VPA 途径。静脉输液治疗团队负责指导、检查、监督。细胞毒药物外渗后对局部组织的刺激程度分类及选择合适的输注途径,见表 4。输注细胞毒药物的护士应接受专门训练。中心静脉置管必须由具备一定资质,完成医院规定的规范化培训与考核,成绩合格的医师或护士(输液小组成员)操作。

表 4 细胞毒药物分类及合适的输注途径

Tab. 4 Classification of cytotoxic drugs

分 类	药物名称	选择输注途径
发泡性 药物	多柔比星、表柔比星、吡柔比星、柔红霉素、阿柔比星、伊达比星、丝裂霉素、米托蒽醌、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨、放线菌素 D	必须中心静脉给药
刺激性 药物	达卡巴嗪、依托泊苷、替尼泊苷、奥沙利铂、米托蒽醌、紫杉醇、异环磷酰胺、	强烈建议中心静脉给药
非发泡性 药物	环磷酰胺、甲氨蝶呤、博来霉素、氟尿嘧啶、顺铂、吉西他滨、阿糖胞苷	建议中心静脉给药

1.5 干预药物输注条件

有些药物冲配后光线可影响其稳定性,使药效降低或不良反应增加,因此需要避光输注。对输注过程中需要避光的药物,利用信息支持,在标签上标注“避光”字样,静配中心发药时附上特制避光袋。输注过程需避光的细胞毒药物,见表 5。

表 5 需避光的细胞毒药物

Tab. 5 Cytotoxic drugs kept out of light

类 别	药物名称	要 求
抗肿瘤抗菌药物	阿柔比星	保存和使用均应避光
	放线菌素 D	调配和使用过程需避光
铂类抗肿瘤药	顺铂	静滴时需避光
	卡铂	保存及滴注时需避光
抗代谢药物	甲氨蝶呤	静滴时需避光,以免药物分解
抗肿瘤植物药	长春新碱	给药时应避免日光直接照射
其他类	达卡巴嗪	调配和使用时需避光

2 干预成效

通过以上的干预措施,细胞毒药物在临床给药环节中的不规范、不合理现象基本消失。加强审方,拦截不合理处方,使药物配伍、输液浓度、

批次合理,为输注速度、输注顺序的合理性提供前提保障;利用信息支持,在标签上标注输注时间,便于护士遵照执行,解决了输注速度问题;通过医务处下发《高危药品输液血管通道选择的临床护理路径》并进行全员培训,干预输注途径,规范了护士的给药路径操作。利用信息支持,在标签上标注避光字样及随药配发避光袋,解决了输注过程的避光问题;通过医院安全(不良)事件自愿报告系统(AERS)上报的有关细胞毒药物不良事件从干预前每年 13 例降低为每年 2 例。经静脉输液治疗团队实地检查及病历回顾性分析统计,细胞毒药物给药操作的药学干预前后比较,见表 6,结果显示干预成效明显。

表 6 细胞毒药物给药操作的药学干预前后比较

Tab. 6 The comparison of administration of pharmaceutical intervention for cytotoxic drugs(before and after)

项 目	干预措施	干预前		干预后	
		抽检	正确率/%	抽检	正确率/%
处方合理性	审方标签标注	3 000	90.2	3 000	99.8
给药顺序	审方确定用药批次	3 000	81.0	3 000	100.0
输注时间	标签标注	3 000	82.3	3 000	97.3
输注途径	培训	1 000	85.2	1 000	100.0
输注条件	标签标注	3 000	72.6	3 000	100.0

注:上表中列输注途径干预数据来自发泡性药物。

Note: the data in the table above of infusion pathway intervention comes from blister drugs.

3 讨论

合理用药的核心内容为安全、有效、经济。细胞毒药物由于具有致畸、致癌、致突变,并在杀伤癌细胞的同时对机体的正常细胞也具有杀伤或抑制作用的特点^[9],其安全使用尤其需要医务人员重点关注。台州市中心医院细胞毒药物实行集中配置,以往药师工作重点是药物的储存,处方的审核,调配,输液的冲配,对输液成品出了静配中心以后的给药环节缺少足够的关注,导致因为给药不当而造成多起不良事件的发生。而在临床药物治疗过程中,给药是很重要的环节,因为护士可能对药物的理化性质不是很了解,在执行医嘱过程中难免有不规范之处,此时,为护理人员提供必要的、及时的药学服务,既可以彰显药师的专业价值,也可以提高药师在医疗团队里的地位。

REFERENCES

- [1] CHEN W Q, ZHENG R S, ZENG H M, et al. Trend analysis and projection of cancer incidence in China between 1989 and 2008 [J]. Chin J Oncol(中华肿瘤杂志), 2012, 34(7): 517-524.
- [2] HE W, ZHANG Z M, ZHOU Q, et al. Analysis of the irrational drug use of intravenous antineoplastic agents [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2009, (3): 252-255.
- [3] 刘燕湘. 细胞毒药物的给药时序应遵循的四原则[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(5): 92.
- [4] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 11-15.
- [5] GUO J C, ZHANG P. Questions and analysis on the irrational use of antitumor drugs in PIVAS [J]. Chin J Clin Rational Drug Use(临床合理用药杂志), 2014, 7(5): 3-4.
- [6] 李俊. 临床药理学[M]. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 383.
- [7] 王哲海, 孔莉, 于金明. 肿瘤化疗不良反应与对策[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2002: 43-51.
- [8] TANG P L, CHEN L F, CHENG S Z, et al. The maintenance comparison of applying PICC and VPA among cancer patients undergoing chemotherapy [J]. Chin Nurs Manage(中国护理管理), 2014, 14(4): 420-422.
- [9] 江会, 李武平, 付菊芳. 抗癌药物对护士职业性危害及防护研究进展[J]. 护理学杂志, 2004, 19(19): 77-78.

收稿日期: 2016-01-28

1 例丙戊酸钠所致高血氨脑病的案例分析

张玲娣¹, 戴海斌^{2*} (1.浙江萧山医院, 杭州 311201; 2.浙江大学医学院附属第二医院, 杭州 310009)

摘要: 目的 探讨丙戊酸钠引起高血氨脑病的机制、危险因素以及防治措施, 为临床用药提供建议。方法 临床药师参与并总结 1 例丙戊酸钠所致高血氨脑病患者的诊治。结果 丙戊酸钠在与苯巴比妥、托吡酯等药物联用时可能会增加高血氨脑病的风险。结论 临床上需要避免苯巴比妥等药物和丙戊酸钠的联用, 对于有意识状态改变使用丙戊酸钠的患者及时监测血氨。

关键词: 丙戊酸钠; 高血氨脑病; 危险因素

中图分类号: R994.11

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)09-1202-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.09.025

A Case Report of Valproate-induced Hyperammonemic Encephalopathy

ZHANG Lingdi¹, DAI Haibin^{2*} (1.Department of Pharmacy, Zhejiang Xiaoshan Hospital, Hangzhou 311201, China; 2.Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the mechanism, risk factors and management of valproate-induced hyperammonemic encephalopathy(VHE), provide suggestions for clinical medication. **METHODS** Clinical pharmacists had involved the treatment of a case of VHE. **RESULTS** While valproate was combined with some drugs, such as phenobarbital or topiramate, the risk of high blood ammonia encephalopathy may be enhanced. **CONCLUSION** It is necessary to avoid the usage of valproate combined with phenobarbital clinically, meanwhile to timely monitor ammonia of the patients who are taking valproate due to the decreased consciousness.

KEY WORDS: valproate; valproate-induced hyperammonemic encephalopathy; risk factors

丙戊酸钠是一线广谱的抗癫痫药物, 同时也可以用于双向障碍等精神疾病, 在临床中被广泛应用。丙戊酸钠在临床治疗过程中常见的不良反应有肝功能损伤、血小板减少等, 而其诱导的高血氨脑病(valproate-induced hyperammonemic encephalopathy, VHE)在临床十分罕见, 很容易被

忽视, 但是后果却十分严重。目前国内外也有丙戊酸钠诱发高血氨脑病的案例报道^[1-3], 多由临床医师发现, 重点在丙戊酸钠诱导高血氨脑病临床表现与治疗, 而本研究通过临床药师参与诊治 1 例 VHE, 探讨 VHE 发生机制、危险因素以及对此的预防措施, 从药学的思维去思考临床实际问题,

作者简介: 张玲娣, 女, 主管药师 Tel: (0571)83865938 E-mail: kristylao@163.com
(0571)87713891 E-mail: haibindai@163.com

*通信作者: 戴海斌, 男, 博士, 主任药师 Tel: