

· 药物与临床 ·

多拉司琼药物利用评价标准的建立及应用

张 敏, 高宁舟, 张云轩, 周海峰 (复旦大学附属华东医院药剂科, 上海 200040)

【摘要】 目的 通过药物利用评价(DUE)方法评价复旦大学附属华东医院多拉司琼临床应用情况, 为促进临床合理使用多拉司琼提供参考。**方法** 随机抽取医院 2021 年 1 月至 2021 年 6 月使用多拉司琼的病例 794 例, 依据建立的 DUE 标准进行回顾性分析。**结果** 建立了多拉司琼 DUE 标准, 包括用药指征、用药过程、用药结果和管理指标 4 个部分。**结论** 建立的多拉司琼 DUE 标准具有较好的实用性, 在临床实践中可发现临床用药过程中存在的问题或不足, 对促进临床合理用药具有重要指导意义。

【关键词】 多拉司琼; 药物利用评价; 药物利用评价标准; 合理用药

【文章编号】 2097-2024(2023)06-0385-04 **【DOI】** 10.12206/j.issn.2097-2024.202202026

Establishment and application of DUE criteria of Dolasetron

ZHANG Min, GAO Ningzhou, ZHANG Yunxuan, ZHOU Haifeng (Department of Pharmacy, Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

【Abstract】 Objective To establish the drug use evaluation (DUE) of Dolasetron, evaluate the rationality of the clinical use of Dolasetron and provide a reference for the rationally clinical use of Dolasetron. **Methods** On the basis of Dolasetron DUE criteria, a retrospective analysis was made in 794 hospitalized patients from January 2021 to June 2021. **Results** The drug use evaluation criterion on Dolasetron consisted of drug indications, drug use process, the result of drug use and indication management. **Conclusion** There are some inappropriate medication problems in Dolasetron utilization in the hospital. The DUE criterion is very practical which could be used to standardize the clinical utilization of Dolasetron.

【Key words】 Dolasetron; drug use evolution; drug use evaluation criteria; rational use of drug

多拉司琼是第一代 5-HT₃ 受体拮抗剂, 可用于预防和治疗手术引起的恶心呕吐(PONV)和预防化学抗肿瘤治疗引起的恶心呕吐(CINV)。多拉司琼的代谢产物具有可阻滞钠通道和 5-HT₃ 受体的活性, 在手术和化疗过程中常作为预防和治疗恶心呕吐的主要药物, 指南中推荐根据抗肿瘤药物的致吐级别调整止吐用药的剂量和疗程^[1]。但是在临床使用过程中存在着不合理使用情况, 我们参照美国医院药师协会(ASHP)制定的药物利用评价(DUE)方法^[2-4], 建立多拉司琼药物利用评价标准, 对我院多拉司琼的使用情况进行回顾性分析, 以期规范多拉司琼的临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源收集

我院 2021 年 1 月至 2021 年 6 月使用多拉司

琼的出院患者共 2 382 例, 根据院内处方审核软件 SQL SERVER 2008 数据库自带随机生成数字序列随机抽取 900 例, 剔除患者信息及病历记录不全者, 共收集有效病例 794 例。其中男性 374 例(占比 47.1%); 女性 420 例(占比 52.9%); 特殊人群 235 例, 包括老年人 182 例, 肾功能不全患者 17 例, 肝功能不全 36 例。

1.2 方法

参照 ASHP 对 DUE 标准操作指南为标准基础, 根据多拉司琼药品说明书、《NCCN 止吐指南》(2020.V1 版)、《新编药理学》(2017 版)、《临床用药须知》(2010 版)及其它相关文献资料^[5-6] 草拟多拉司琼 DUE 标准及预期目标值, 经我院药事管理和药物治疗学委员会合理用药组成员(由高级职称的临床医生和药学专家组成)逐条从科学性、实用性、可行性方面进行讨论, 并结合医院实际情况修订后, 确立多拉司琼 DUE 标准。

多拉司琼 DUE 标准中的评价项目包括用药指征、用药过程、用药结果和管理指标等 4 个一级指标, 下设适应证、禁忌证、用法用量、给药时间、溶

【作者简介】 张 敏, 硕士, 主管药师, 研究方向: 抗肿瘤临床药学, Email: marylandie@163.com, Tel: (021)62483180

【通信作者】 周海峰, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 临床药理学和医院药学, Email: zhouhaifeng23@126.com, Tel: (021)62483180

媒、特殊人群、疗程、联合用药、相互作用、不良反应、疗效、病程记录等12个二级指标。本文中用于评价多拉司琼DUE评价标准的各因素均为相同重要,因此未予以权重比例的区分。多拉司琼DUE标准见表1。

2 结果

多拉司琼DUE评价结果(表2)显示,随机抽取的794例病例中,105例完全符合标准,占比13.23%。主要存在的不合理用药情况有:适应证不符24例(占比3.0%);用于治疗 and 预防PONV用法用量不符合标准要求258例,治疗和预防CINV用法用量不符合标准要求186例。794例全部选择使用0.9%氯化钠注射液,其中188例(23.7%)溶媒体积选择50 ml,符合标准。在调查期间,未见关于多拉司琼的不良反应报告,病历中也未有不良反应记录;无相互作用;治疗有效符合标准率100%;病程记录符合标准率68.0%。

2.1 用药指征

多拉司琼的适应证明确,794份病例中符合用药指征标准的有770例(占比为96.9%),不符合标准的24例中,有10例是手术日前两日开始使用多拉司琼1剂,9例患者是既未进行手术治疗也未进

行化疗便使用多拉司琼1剂,5例是手术后4d~5d使用多拉司琼1剂,且上述24例患者病程中均未记录恶性、呕吐症状。在抽取的病例中不存在禁忌证用药。

2.2 用药过程

在抽取的病例中,有113例用药过程完全符合标准,占比仅14.2%;在用法用量方面,258例用于术后治疗恶心呕吐的病例存在超剂量使用情况,标准剂量应为12.5 mg,56例使用25 mg,130例使用50 mg,72例使用100 mg;在预防和治疗CINV中,186例存在用药剂量不足的情况,标准剂量应为100 mg或是1.8 mg/kg,8例使用87.5 mg,17例使用62.5 mg,这25例患者体重均超过50 kg,161例使用50 mg;溶媒选择的标准符合率只有23.7%,其中33例选择250 ml 0.9%氯化钠注射液,566例选择100 ml 0.9%氯化钠注射液,均不符合要求;只有195例是选择加入50 ml 0.9%氯化钠注射液静脉输注或是直接静脉推注给药,符合要求;用药时间、特殊人群和相互作用的符合标准率是100%,联合用药符合标准率是86.6%,不符合联合用药标准的有105例,在化疗中预防和治疗CINV时,不仅使用多拉司琼,还联合使用8 mg昂丹司琼注射液。

表1 多拉司琼DUE标准

评价指标		标准内容	预期目标值(%)
一级指标	二级指标		
用药指征	适应证	适用于:①预防初次和重复使用致吐性肿瘤化疗(包括高剂量顺铂)引起的恶心和呕吐;②预防或治疗手术后恶心和/或呕吐。	100
	禁忌证	已知对本品过敏的患者禁用。	100
用药过程	用法用量	①预防和治疗化疗引起的恶心呕吐:1.8 mg/kg或是固定剂量100 mg;②预防或治疗手术后恶心和/或呕吐:12.5 mg。	80
	给药时间	①预防和治疗化疗引起的恶心呕吐:化疗前30 min给药;②预防手术后恶心和/或呕吐;麻醉停止前15 min;③治疗手术后恶心和/或呕吐:刚出现恶心、呕吐时。	100
	溶媒	预防和治疗化疗引起的恶心呕吐:溶于50 ml溶媒(0.9%氯化钠注射液或是5%葡萄糖注射液)静脉输注15 min以上。	80
	特殊人群	①儿童:尚无2岁以下患儿使用本品经验,2~17岁患儿耐受性好; ②妊娠期:尚缺乏在怀孕妇女中的充分的良好对照的研究; ③哺乳期:本品是否乳汁排泄尚不清楚,慎用; ④65岁以上患者不需要调整剂量,但用药仍须谨慎; ⑤肾功能不全:无需调整剂量; ⑥肝功能不全:无需调整剂量。	100
	疗程	化疗期间或是化疗后,存在恶心呕吐感即可。	100
	联合用药	单药不能控制的恶心呕吐,可联合使用激素地塞米松,严重的可再联合NK-1抑制剂阿瑞吡坦。	100
	相互作用	本品不能与其它药物混合使用,输注后要冲洗输液管道。	100
用药结果	不良反应	发生本品不良反应停用本品并对症处理,上报不良反应相关信息至ADR监测系统和药剂科。	100
	疗效	恶心呕吐次数减少或消失。	90
管理指标	病程记录	①病程录中有相关的用药指征; ②联合用药以及对患者恶心呕吐严重程度的描述。	90

表 2 多拉司琼 DUE 评价结果

评价指标		标准符合率%
一级指标	二级指标	
用药指征	适应证	96.9
	禁忌证	100.0
用药过程	用法用量	43.3
	给药时间	100.0
	溶媒	23.7
	特殊人群	100.0
	疗程	100.0
	联合用药	86.6
用药结果	相互作用	100.0
	不良反应	100.0
管理指标	疗效	100.0
	病程记录	68.0

2.3 用药结果

本研究中,使用多拉司琼症状好转的有效率为 100%,在这些病例的病史记录中,术后或是化疗后,在使用多拉司琼后未出现明显的恶心呕吐症状,并且也没有升级使用第二代 5-HT₃ 抑制剂或是神经激肽 1(NK-1)抑制剂。

在抽取的病例中,病程记录中未记录发生多拉司琼相关药品不良反应,也不排除有发生的不良反应未记录在病程记录中。在抽取病例期间,药剂科没有接收到该药品相关不良反应事件的上报信息。

2.4 管理指标

在抽取的病例中,不符合标准的病程记录 254 份,主要问题是没有写明是用于预防或是治疗 PONV 或是 CINV。

3 讨论

我院正在不断地加强药品合理使用管理,加强对辅助用药合理使用的评价。在对抽取病例进行评价中发现,我院在使用多拉司琼的临床治疗过程中存在多处不合理现象,包括用药指征中的无适应证用药、用药剂量不符等。在此次抽取病例中存在超剂量使用的情况中,尚未出现不良反应,但根据文献报道,超剂量使用多拉司琼后患者可出现 QT 间期延长的不良反应^[7]。在不足剂量使用的情况下,会影响药物的疗效,降低患者的生活质量,需要延长给药时间或是换用二代 5-HT₃ 抑制剂或是联合其他药理作用的止吐药物,这将会增加患者的经济负担和医保支出^[8]。

研究中发现的严重不合理用药问题,是联合使

用两种 5-HT₃ 拮抗剂,如多拉司琼联合昂丹司琼,两者同属第一代 5-HT₃ 拮抗剂,属于重复用药。在临床实际用药中,尤其是对于抗肿瘤治疗,存在单一的 5-HT₃ 拮抗剂不能有效控制的 CINV,临床上根据化疗方案的致吐级别和患者的耐受能力,联合使用其他药理作用机制的药物,如 NK-1 抑制剂阿瑞匹坦、地塞米松, PPI 制剂或是多巴胺受体拮抗剂甲氧氯普胺等。

其次的不合理问题是溶媒体积的选择。根据多拉司琼的药物动力学参数^[9],在手术麻醉结束前 15 min 或是化疗前 30 min 给药,可以较好的发挥止吐作用。一般建议静脉推注或是加入 50 ml 0.9% 氯化钠注射液静脉输注,输注时间为 10 min 左右。目前临床医生大多数选择 100 ml 的溶媒,主要是因为 100 ml 溶媒常规输注时间是 30 min,在多拉司琼注射结束后就可以更换至化疗药物输注,正好符合预防止吐药物在化疗前 30 min 使用的时间窗口。如果输液体积是 250 ml,则延长了 5 倍的输注时间,这就改变多拉司琼在体内的药动学特征,影响药物的疗效^[10]。

通过使用 DUE 合理用药标准,抽样分析点评多拉司琼的用药情况,掌握具体科室和医生的不合理用药情况,做到及时发现问题,分析问题,将问题反馈至临床和行政管理部门,可以针对性地进行沟通交流,更好地协调处理用药不合理问题,减少不合理用药的发生。将 DUE 作为一种用药评价模式,成为临床药师评价临床药物治疗的工具,分析并解决问题,提高临床用药合格率,以保证药物使用合理、安全和有效,减少患者不必要的经济负担和医保支出。目前住院系统药物医嘱审核存在滞后问题,是采用回顾性评价住院药物医嘱,根据药品使用数据异常筛查并针对性点评药品,根据药品点评结果和行政部门与临床使用科室进行沟通,后续对相同药品进行再次点评,复核整改效果。针对审核滞后问题。我院正在考虑上线实时住院医嘱审核,可将以上 DUE 标准转化至智能审核系统,将不合理用药情况在医生开具医嘱时进行提醒和拦截,提高药品的规范合理使用。但因受限于技术和人力原因,暂时未能上线。

临床药师作为临床药物治疗合理用药工作的成员之一,在使用该评价标准对多拉司琼进行评价分析时,存在疗效不能通过辅助检查的数字化指标量化对比分析的问题,只能将患者的疗效反馈通过病程记录的内容反馈在病历中,在以后的指标设计中,应采取更为可靠、客观的综合评价方法对指标

进行验证,设计更科学合理的评价方法,可以更好的推广药物合理使用评价标准的方法。

【参考文献】

- [1] 周海辉,张海霞,葛卫红.化疗致恶心呕吐的研究进展[J].*中国药师*,2018,21(7):1262-1265.
- [2] 袁浩宇,林勇,胡明,等.药物利用评价标准建立的方法探讨及实践[J].*中国药房*,2010,21(22):2101-2104.
- [3] 吕纹,徐珺,陈开盛,等.昂丹司琼临床应用的药物利用评价[J].*药物流行病学杂志*,1995,4(4):230-232.
- [4] 王东,赵云燕,朱虹,等.某三甲医院司琼类药物应用情况与用药合理性分析[J].*安徽医学*,2017,38(8):1001-1004.
- [5] 王桂凤,李雪芹,刘锐锋,等.某院替加环素药物利用评价标准的建立与应用分析[J].*中国药房*,2017,28(14):1892-1895.
- [6] 冯晓俊,邓明影,李宇,等.华法林药物利用评价标准的构建及运用研究[J].*安徽医药*,2018,22(11):2258-2262.
- [7] ROCHFORD M, KIERNAN T J, AZIZ A. Dolasetron overdose resulting in prolonged QTc interval and severe hypotension: a case report and literature review[J]. *Emerg Med J*, 2007, 24(7): 515-517.
- [8] 高胜男,刘国强.药物经济学在医药卫生领域的应用[J].*中国药物经济学*,2017,12(8):16-18.
- [9] DIMMITT D C, HUNT T L, SPALITTO A J, et al. Effect of infusion rate on the pharmacokinetics and tolerance of intravenous dolasetron mesylate[J]. *Ann Pharmacother*, 1998, 32(1): 39-44.
- [10] DIMMITT D C, SHAH A K, ARUMUGHAM T, et al. Pharmacokinetics of oral and intravenous dolasetron mesylate in patients with renal impairment[J]. *J Clin Pharmacol*, 1998, 38(9): 798-806.
- [收稿日期] 2022-02-14 [修回日期] 2022-05-21
[本文编辑] 崔俐俊
- ~~~~~
- (上接第 334 页)
- [43] KONG D X, HAN Y T, WANG C B, et al. Cytoprotective effects of oleanolic acid in human umbilical vascular endothelial cells is mediated via UCP₂/ROS/Cytochrome C/AIF pathway[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2016, 67(4): 344-350.
- [44] FÖRSTERMANN U, XIA N, LI H G. Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2017, 120(4): 713-735.
- [45] HE H, WANG L, QIAO Y, et al. Doxorubicin Induces Endothelial toxicity and Mitochondrial Dysfunction via ROS/eNOS/NO Pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 10: 1531.
- [46] AKHIGBE R, AJAYI A. The impact of reactive oxygen species in the development of cardiometabolic disorders: A review[J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20(1): 23.
- [47] SHAFIQUE E, TORINA A, REICHERT K, et al. Mitochondrial redox plays a critical role in the paradoxical effects of NADPH oxidase-derived ROS on coronary endothelium[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(2): 234-246.
- [48] CHEN X P, LI H W, WANG Z Q, et al. Quercetin protects the vascular endothelium against iron overload damages via ROS/ADMA/DDAH II/eNOS/NO pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 868: 172885.
- [49] RAO K N S, SHEN X G, PARDUE S, et al. Nicotinamide nucleotide transhydrogenase (NNT) regulates mitochondrial ROS and endothelial dysfunction in response to angiotensin II[J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101650.
- [50] GALKIN I I, PLETJUSHKINA O Y, ZINOVKIN R A, et al. Mitochondria-Targeted Antioxidant SkQR1 Reduces TNF-Induced Endothelial Permeability in vitro[J]. *Biochemistry (Moscow)*, 2016, 81(10): 1188-1197.
- [51] TSENG C Y, WANG J S, CHAO M W. Causation by diesel exhaust particles of endothelial dysfunctions in cytotoxicity, proinflammation, permeability, and apoptosis induced by ROS generation[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2017, 17(4): 384-392.
- [收稿日期] 2022-05-31 [修回日期] 2022-09-15
[本文编辑] 崔俐俊