

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.07.040

306例康艾注射液临床应用合理性评价*

苏君,石庆平[△],桑冉,许健

(蚌埠医学院第一附属医院药剂科,安徽 蚌埠 233004)

摘要:目的 调查住院患者使用康艾注射液的情况,为规范其合理使用提供参考。方法 采用医院信息系统(HIS)随机等间距抽取医院2018年1月1日至12月31日使用康艾注射液的住院患者病历306份,从使用康艾注射液的适应证、用法用量、用药疗程、溶剂选择、配伍禁忌、联合用药、不良反应等方面进行合理性评价。结果 临床使用中,康艾注射液用药频次、用法及用药疗程均合理,不合理使用主要为超适应证用药(114例,37.25%)、剂量过低(14例,4.57%)、溶剂选择不合理(3例,0.98%)、配伍不适宜(17例,5.56%)。结论 康艾注射液临床应用存在超适应证用药、剂量过低、溶剂选择不合理、配伍不适宜等问题,需采取干预措施规范其使用。

关键词:康艾注射液;临床应用;合理性评价;用药评价;合理用药

中图分类号:R932;R288

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)07-0138-04

Rationality Evaluation on the Clinical Application of Kang'ai Injection in 306 Cases

SU Jun, SHI Qingping, SANG Ran, XU Jian

(Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui, China 233004)

Abstract: **Objective** To investigate the application of Kang'ai Injection among inpatients and provide reference for rational and standardized use of this medicine. **Methods** A total of 306 inpatients who used Kang'ai injection from January 1, 2018 to December 31, 2018 were randomly and systematically sampled from a hospital. A rationality evaluation was carried out on the application of Kang'ai Injection in terms of its indications, dosage and administration, course of treatment, solvent selection, incompatibility, concomitant use and adverse reactions. **Results** Kang'ai Injection was rationally applied in terms of administration frequency, route of administration and course of treatment in clinical practice, while irrational use mainly occurred in the form of over-indication (114 cases, 37.25%), insufficient dosage (14 cases, 4.57%), irrational selection of solvent (3 cases, 0.98%) and incompatibility of medicines (17 cases, 5.56%). **Conclusion** Kang'ai Injection is still misused in clinical practice in the form of over-indication, insufficient dosage, irrational selection of solvent, incompatibility of medicines, etc. Intervention measures need to be adopted to standardize its use.

Key words: Kang'ai Injection; clinical application; rationality evaluation; drug evaluation; rational drug use

康艾注射液是由人参、黄芪、苦参素3味中药组方的复方中药注射剂,具有益气扶正、增强机体免疫的功效。该药适应证为原发性肝癌、肺癌、直肠癌、恶性淋巴瘤及妇科恶性肿瘤,也可用于治疗各种原因引起的白细胞低下及减少症和慢性乙型病毒性肝炎。近年来,我院康艾注射液使用量明显增长,2018年11月2日起该药已进入医院重点监控药品目录。为促进合理用药、降低药品费用,本研究中对我院康艾注射液使用的合理性进行了回顾性评价。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用医院信息系统(HIS)随机等间距抽取我院2018年1月1日至12月31日使用康艾注射液的住院患者病历306份。

1.2 方法

采用回顾性研究方法,用Excel软件录入患者的一般信息,包括住院号、姓名、性别、年龄、住院时间、临床

诊断,康艾注射液用法用量、溶剂、疗程、联合用药、不良反应等。用该软件进行数据排序、分类汇总和统计分析,点评住院患者康艾注射液使用的合理性。以康艾注射液药品说明书(长白山制药股份有限公司)、《中药注射剂临床合理使用技术规范(征求意见稿)》及《中成药临床应用指导原则》为标准,从适应证、用法用量、溶剂、疗程、配伍、联合用药等方面进行合理性评价。

2 结果

2.1 一般资料

详见表1。306例患者中,年龄12~89岁,平均 (55.71 ± 12.79) 岁;住院天数1~65 d,平均 (8.62 ± 8.25) d。

2.2 适应证

306例患者涉及肿瘤类型主要为乳腺癌、妇科恶性肿瘤、肺癌、胃癌,其中93例(30.39%)合并白细胞低下;其他部位肿瘤包括恶性黑色素瘤、前列腺癌、左肾盂鳞癌各2例,右甲状腺良性病变1例。详见表2。

*基金项目:蚌埠医学院自然科学基金重点项目[BYKY1828ZD]。

第一作者:苏君,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)429517060@qq.com。

[△]通信作者:石庆平,男,硕士研究生,硕士研究生导师,主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)sir_shi@126.com。

表1 患者一般资料($n=306$)

项目	例数	占比(%)	项目	例数	占比(%)
性别 男	98	32.03	住院天数 ≤ 7 d	196	64.05
女	208	67.97	8~14 d	71	23.20
年龄 ≤ 18 岁	4	1.31	15~29 d	31	10.13
19~40 岁	27	8.82	≥ 30 d	8	2.62
41~60 岁	159	51.96			
61~90 岁	116	37.91			

表2 康艾注射液临床使用适应证(合并白细胞低下)

病种	例数	占比(%)	病种	例数	占比(%)
肝癌	9(5)	2.94(1.63)	胃癌	19(7)	6.21(2.29)
肺癌	37(5)	12.10(1.63)	食管癌	11(3)	3.59(0.99)
直肠癌	13(5)	4.25(1.63)	鼻咽癌相关癌	9(4)	2.94(1.31)
恶性淋巴瘤	17(5)	5.55(1.63)	结肠癌	11(5)	3.59(1.63)
妇科恶性肿瘤	60(17)	19.61(5.55)	白血病、骨髓增生异常综合征	15(12)	4.90(3.92)
乳腺癌	98(24)	32.03(7.85)	其他	7(1)	2.29(0.33)

2.3 临床应用情况

用法用量:306例患者均采用静脉滴注给药,且每天给药1次,其中每次40 mL 34例(11.11%),50 mL 113例(36.93%),60 mL 145例(47.39%);但还有14例(4.57%)患者未按药品说明书给药,单次剂量过低,包括每次20 mL 5例(1.63%)和30 mL 9例(2.94%)。

用药疗程:306例患者中,康艾注射液的用药疗程为1~30 d,平均(5.34 $\pm$ 4.83)d。其中不超过7 d 253例(82.68%),8~14 d 36例(11.77%),15~30 d 17例(5.55%)。所有患者用药疗程均符合药品说明书中“30 d为1个疗程或遵医嘱”要求。

溶剂选择及中西药配伍:由表3可见,选择了转化糖注射液和转化糖电解质注射液的与药品说明书规定的溶剂不符,还有17例在葡萄糖注射液里加入胰岛素注射液。

表3 康艾注射液的溶剂选择及配伍情况

溶剂	例数	占比(%)
5%葡萄糖注射液 250 mL(+胰岛素 3~4 U)	228(16)	74.51(5.23)
5%葡萄糖注射液 500 mL(+胰岛素 6 U)	34(1)	11.11(0.33)
0.9%氯化钠注射液 250 mL	20	6.54
0.9%氯化钠注射液 500 mL	21	6.86
转化糖注射液 250 mL	2	0.65
转化糖电解质注射液 250 mL	1	0.33

联合用药:306例患者中,有44例联合其他抗肿瘤辅助中药,包括9例同时联合2种辅助中药。详见表4。

2.4 不良反应

调查中发现1例不良反应,女,50岁,诊断为乳腺恶性肿瘤,给予康艾注射液50 mL+5%葡萄糖注射液250 mL静脉滴注,用药第8天滴注约20 mL时出现前胸部及后背部瘙痒剧烈伴荨麻疹症状,立即更换输液及

表4 康艾注射液与其他抗肿瘤辅助中成药联用情况($n=306$)

药品	例数	占比(%)	药品	例数	占比(%)
地榆生白片	11	3.59	艾迪注射液	2	0.65
舒肝宁注射液	9	2.94	参芪扶正	1	0.33
十一味参芪片	7	2.29	参一胶囊	1	0.33
参麦注射液	6	1.96	苦黄注射液	1	0.33
槐耳颗粒	5	1.63	生脉注射液	1	0.33
河车大造胶囊	4	1.31	薄芝糖肽	1	0.33
复方苦参	2	0.65			

输液器,嘱卧床休息,遵医嘱予地塞米松10 mg静脉注射,异丙嗪25 mg肌肉注射,症状逐渐好转。

3 讨论

3.1 适应证

本研究结果显示,临床实际使用康艾注射液符合药品说明书规定的肿瘤有原发性肝癌、肺癌、直肠癌、恶性淋巴瘤、妇科恶性肿瘤共136例(44.45%)。结合《化疗后白细胞减少症中医药防治与评估专家共识2018年》,对于既往有化学治疗(简称化疗)后白细胞减少史或开始化疗前1周白细胞计数处于正常值的低线时,应在化疗前3 d开始应用中医药预防白细胞减少症;对于化疗后成人外周血白细胞数低于 $4.0 \times 10^9/L$ 和(或)中性粒细胞低于 $2.0 \times 10^9/L$ 时,可使用中药(汤剂或中成药)或其他干预措施与化疗方案同步实施,推荐药物有康艾注射液。故其余170例患者中有56例(18.30%)化疗后白细胞(含中性粒细胞)减少症也符合适应证。剩下114例(37.25%)患者既不符合药品说明书相关癌症,也无化疗后白细胞(含中性粒细胞)减少症,为超适应证用药,与文献^[1]报道基本一致。

3.2 用法用量、溶剂选择、中西药配伍

中药注射剂采用静脉给药方式时应严格按药品说明书规定用法用量使用,不能随意更改。任何药品说明书外的用法用量必须要有合理的治疗学逻辑、丰富的临床经验和密切的疗效监测,最好还应提供循证医学证据^[12]。康艾注射液药品说明书规定的用法用量为:缓慢静脉注射或滴注,每日1~2次,每日40~60 mL,临用前用5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液250~500 mL稀释。本研究中306例次使用康艾注射液的医嘱均采用每日1次静脉滴注方式给药,用法均符合要求;但存在剂量过低问题,14例(4.57%)患者日剂量小于40 mL。日剂量过低的患者中有1例是12岁的恶性淋巴瘤患者,其他均为成人。国家中医药管理局《中成药临床应用指导原则》(国中医药医政发[2010]30号)规定,儿童使用非儿童专用中成药时,应根据儿童年龄与体质量调整剂量,通常10岁以上儿童同成人量。故该14例患者均为用法用量不适宜中的剂量过低。

溶剂选择方面,本调查显示有3例选择转化糖及转化糖电解质注射液为溶剂,不符合药品说明书和中药注射剂相关要求,以往文献未见报道^[1,3-4]。转化糖注射液由等量的葡萄糖和果糖混合制成,偏酸性(pH 3.9~4.0),不适合与只有在碱性条件下才能稳定存在的药物配伍,如脑蛋白水解物、注射用炎琥宁、奥美拉唑、氨茶碱等,中药注射剂成分复杂,也不建议其作为中药注射剂溶剂^[5]。转化糖电解质注射液为含有氯化钠、氯化钾、氧化镁、果糖、葡萄糖等多种成分的高渗型输液,而这些 K^+ 、 Na^+ 、 Mg^{2+} 等多种金属离子对化学反应有催化作用。静脉滴注时,由于输注速率较慢,易催化溶液中某些成分而使其失效,产生肉眼不易察觉的颜色变化,或发生盐析作用,导致部分药物沉淀析出,影响用药安全^[6]。为避免药物间的相互作用,不可作为常规溶剂与其他药物同时输液。

渗透压问题经常被医护人员忽略。据调查,市面上大部分转化糖注射液均为高渗溶液,不适合作为其他药品(尤其是复方中药注射液)的溶剂^[7]。康艾注射液药品说明书标示的溶剂为5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液,均为等渗溶剂,故溶剂选择高渗型转化糖或转化糖电解质制剂均为不合理。此外,合理用药的原则除了安全、有效,还要经济^[8]。转化糖注射液每瓶250 mL、32.6元,转化糖电解质注射液每袋250 mL、44元,而同等规格的氯化钠或葡萄糖注射液每瓶仅3.65元,故从经济性考虑也不应选择转化糖注射液作为溶剂。如果是糖尿病患者,可直接使用药品说明书推荐的0.9%氯化钠注射液作为溶剂。

中药注射剂应单独使用,严禁配伍^[8]。中药注射剂有些成分如蛋白质等生物大分子具有抗原性或半抗原性,而胰岛素注射剂也是大分子蛋白质,两者联用后可能产生抗原性物质,这些物质与机体作用后可能会引起过敏反应,严重者危及生命;且静脉滴注的容器、输液管表面对胰岛素均有吸附性,易造成胰岛素含量损失^[9]。且普通胰岛素不能与偏酸性和偏碱性药物配伍,不能与含有巯基或亚硫酸盐的药物配伍,与抗感染药物、抗肿瘤药物、中药注射剂等多种药物存在配伍禁忌^[10]。康艾注射液药品说明书也明确要求单独使用,严禁混合配伍。故临床应重视康艾注射液与胰岛素的配伍,尽可能与胰岛素分开使用。

3.3 联合用药

本研究中,与康艾注射液联用排名前3位的药物分别为地榆升白片、舒肝宁注射液和十一味参芪片。康艾注射液联合十一味参芪片,由于2种制剂均存在人参、黄芪成分,属重复用药。2015年版《中国药典(一部)》规定十一味参芪片每片含人参以人参皂苷 Rg_1 ($C_{42}H_{72}O_{14}$)

和人参皂苷 Re ($C_{48}H_{82}O_{18}$)的总量计,不得少于0.12 mg^[11],其药品说明书用法每日3次,每次4片,人参皂苷每日不得少于1.44 mg。康艾注射液国家药品标准[WS-11222(ZD-1222)-2002]规定,每1 mL含人参以人参皂苷 Rg_1 ($C_{42}H_{72}O_{14}$)和 Re ($C_{48}H_{82}O_{18}$)的总量计,不得少于0.1 mg,此药说明书日剂量40~60 mL,人参皂苷每日剂量不得小于4~6 mg。人参皂苷对神经系统有保护作用,对肿瘤也有治疗和辅助治疗作用,但过量使用也有毒性表现,关于人参皂苷的毒性研究报道主要集中在人参皂苷的胚胎毒性和对新生大鼠的心脏毒性方面^[12]。动物毒性试验结果表明,1.0 mg/kg 黄芪甲苷(相当于0.17 mg/kg 人体剂量)对SD大鼠有一定毒性作用^[13],故含有重复成分的药品不建议联用。《中成药临床应用指导原则》规定,功能相同或基本相同的中成药原则上不宜叠加使用。大量同类药品的联合使用,不仅增加了不良反应的发生率,还会造成药物资源浪费,医疗费用提高,医院药占比增加。

3.4 不良反应

抽查的306例住院患者中,有1例患者病程中有记录因使用康艾注射液所致不良反应。为更安全地使用康艾注射液,要求加强医护人员对患者用药的观察,特别是开始用药的30 min内,若发现患者有不适等异常情况,须立即停药,及时救治;对于过敏体质或肝肾功能不全的患者,用药应慎重,并随时进行观察;并注意输液速率,老人、儿童每分钟20~40滴为宜,成人每分钟40~60滴为宜。

3.5 重视合理用药

该院康艾注射液的不合理用药主要为超适应证用药、剂量不足、溶剂选择不合理、中西药配伍、联合用药不适宜等。中药注射剂成分复杂,临床应用中要严格按照药品说明书和中药注射剂相关指导原则使用,对于临床需要超说明书用药的情况,需要有充分的循证医学依据,并报医院药事管理委员会备案。同时,药师在医嘱审核环节要切实发挥监督指导作用,对不合理用药及时进行干预,加强医务人员用药规范化培训,进一步做好抗肿瘤辅助药物的安全、合理使用。

参考文献:

- [1] 田云,杨玲,曹舫,等. 肿瘤患者使用康艾注射液的合理性分析[J]. 安徽医药,2016,20(10):1974-1976.
- [2] 金锐,王宇光,薛春苗,等. 中成药处方点评的标准与尺度探索(一):超说明书剂量用药[J]. 中国医院药学杂志,2015,35(6):473-477.
- [3] 万正兰,卓飞霞. 肿瘤患者使用康艾注射液的合理性分析[J]. 临床合理用药杂志,2014,7(15):6-7.
- [4] 鲁继光,丁双双,石柳柳. 178例康艾注射液临床应用合理性评价[J]. 医药前沿,2016,6(9):56-58.
- [5] 蒙忠,朱小英,许晶晶. 龙州县中医院转化糖注射液临床