化疗患者5-羟色胺3受体拮抗剂路径化管理模式的建立与应用Δ

高　璐*，李　静，周　晓，黄　元，虞　琳，宋慧珠，杨钰华#（南京医科大学附属无锡市人民医院药学部，江苏 无锡　214023）

中图分类号　R95；R975+.4　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）04-0493-04
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.04.21

摘　要　目的　建立化疗患者5-羟色胺3受体拮抗剂（5-HT_3RA）路径化管理模式，提高化疗患者用药合理性。**方法**　制定5-HT_3RA规范化用药管控规则，并借助医疗智能及决策支持（MINDS）系统，以信息抓取结合医嘱前置审核的形式对使用5-HT_3RA的化疗患者开展路径化管理，对用药指征、用法用量、疗程等实施全程化干预。通过比较实施路径化管理前后5-HT_3RA无指征用药、用法用量不合理、重复用药、疗程不合理的变化情况以及5-HT_3RA人均药费变化情况，对干预效果进行分析。**结果**　共纳入9 181例患者，实施路径化管理后，无指征用药率降低0.48%，单次剂量、给药频次、重复用药、疗程（化疗结束后3 d仍使用5-HT_3RA）的不合理率分别降低10.48%、0.65%、1.33%、0.34%，5-HT_3RA人均药费降低13.72元，以上差异均有统计学意义（$P<0.05$）。**结论**　我院建立的化疗患者5-HT_3RA路径化管理模式有效提高了用药合理性，为临床合理用药提供了新思路。

关键词　5-羟色胺3受体拮抗剂；化疗患者；路径化管理；信息化

Establishment and application of path-based management mode of 5-HT_3 receptor antagonists in chemotherapy patients

GAO Lu, LI Jing, ZHOU Xiao, HUANG Yuan, YU Lin, SONG Huizhu, YANG Yuhua (Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Jiangsu Wuxi 214023, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To establish the path-based management mode of 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist (5-HT_3RA) in chemotherapy patients, and to improve the rationality of medication in chemotherapy patients. **METHODS** 5-HT_3RA standardized drug use control rules were formulated, with the help of medical intelligence and decision support (MINDS) system, path-based management was carried out for chemotherapy patients using 5-HT_3RA in the form of whole-process information capture and prescription pre-review, and whole-process intervention was implemented on medication indications, usage and dosage, course of treatment, etc. The intervention effect was analyzed by comparing the changes in the use of 5-HT_3RA without indication, unreasonable usage and dosage, repeated medication, unreasonable course of treatment, and per capita drug cost before and after the implementation of path-based management. **RESULTS** A total of 9 181 patients were included. After the implementation of path-based management, the proportion of unindicated drugs decreased by 0.48%, and the rate of unreasonable single dosage, unreasonable frequency, repeated medication, unreasonable treatment course (5-HT_3RA still used 3 days after chemotherapy) decreased by 10.48%, 0.65%, 1.33% and 0.34%; per capita cost of 5-HT_3RA decreased by 13.72 yuan; there were statistical significance ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** 5-HT_3RA path-based management mode effectively improves the rationality of medication and provides a new idea for rational clinical drug use.

KEYWORDS　5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist; chemotherapy patients; path-based management; informatization

化学疗法（下文简称“化疗”）是恶性肿瘤综合治疗措施中的重要治疗方式之一，化疗所致的恶心呕吐（chemotherapy-induced nausea and vomiting，CINV）是化疗过程中最常见的不良反应[1]。近年来，由于致吐机制的深入研究和5-羟色胺3受体拮抗剂（5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist，5-HT_3RA）等止吐药物的合理应用，CINV得到了有效控制[2]。5-HT_3RA通过与5-HT_3受体高选择性结合，阻断外周迷走神经末梢和中枢化学感受区中的5-HT_3受体，从而发挥双重止吐作用，该药物已被国内外权威组织推荐为CINV的一线用药[3-4]。但其临床使用不合理现象较为突出，经回顾性研究发现，有15.84%～55.50%的5-HT_3RA医嘱属于不合理用药，不合理现象包括无指征用药、用法用量不适宜、重复用药、超疗程用药、止吐强度过低等[5-8]。针对5-HT_3RA用药指征、禁忌证、用法用量、重复使用及超疗程使用这五

Δ**基金项目**　江苏省药学会-奥赛康医院药学基金科研课题（No.苏药会字〔2020〕126号）

＊**第一作者**　药师，硕士。研究方向：临床药学。电话：0510-85351288。E-mail：gaolu08@126.com

＃**通信作者**　药师。研究方向：临床药学。电话：0510-85351288。E-mail：864979802@qq.com

大管理重点，我院建立了化疗患者5-HT$_3$RA路径化管理模式，实施个性化、精细化的用药管控规则，取得了较好的成效，现报道如下，期望为更多医疗机构开展此项目提供参考。

1　5-HT$_3$RA路径化管理模式的建立

1.1　路径化管理模式

参考我院共5个品种7个规格5-HT$_3$RA的药品说明书、《美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network，NCCN）肿瘤临床实践指南：止吐（2021.V1）》[3]、《中国临床肿瘤学会（Chinese Society of Clinical Oncology，CSCO）抗肿瘤治疗相关恶心呕吐预防和治疗指南2019》[4]，并结合我院化疗药物目录，我院制定了《无锡市人民医院5-HT$_3$受体拮抗剂临床应用指导意见》（以下简称“5-HT$_3$RA指导意见”），从用药指征判别规则、各品种5-HT$_3$RA用法用量、特殊人群5-HT$_3$RA用法用量与疗程等方面进行详细推荐。

基于5-HT$_3$RA指导意见，我院自2021年10月借助医疗智能及决策支持（medical intelligence and decision support，MINDS）系统建立了化疗患者5-HT$_3$RA路径化管理模式，利用规则自定义工具制定规范化用药管控规则，并与医院信息系统（hospital information system，HIS）对接，利用HIS的医嘱功能，收集、储存及抓取恶性肿瘤患者整个住院周期所开具的化疗药物医嘱、5-HT$_3$RA医嘱、病程记录及影像学检查等信息。MINDS系统通过建立智能规则模型，评估化疗方案的致吐风险，评估患者使用5-HT$_3$RA用药指征、禁忌证、用法用量、重复用药、疗程等方面的合理性，实现5-HT$_3$RA动态化事前用药监控和事中监测预警，并对问题医嘱发出提示、预警信号，以及反馈至HIS。5-HT$_3$RA路径化管理模式流程如图1所示。

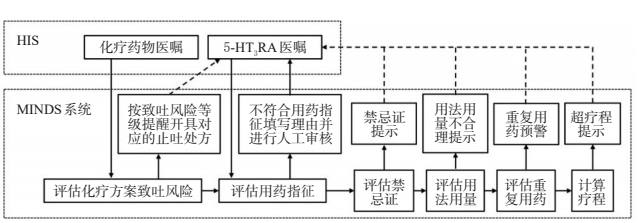


图1　5-HT$_3$RA路径化管理模式流程

1.2　用药指征管控

无指征用药表现为给接受轻微致吐风险化疗药物的患者或有药物禁忌证的患者开具5-HT$_3$RA。过度使用止吐药将导致不必要的开支，增加患者发生潜在不良反应的风险。参考5-HT$_3$RA指导意见，我院将注射剂型化疗药物的致吐风险划分为高度、中度、低度、轻微4个等级，口服剂型化疗药物的致吐风险划分为中-高度、轻微-低度2个等级，如表1所示。根据化疗患者在住院期间接受的化疗方案致吐等级对5-HT$_3$RA用药指征进行管控，具体规则如下：在一个住院周期内，医师通过HIS开具5-HT$_3$RA时，MINDS系统自动抓取医嘱中所有标记为化疗药物的医嘱，评估化疗方案的致吐风险等级，当联合使用2种及2种以上化疗药物时，致吐风险等级由组合中风险最高的药物决定，以此判断是否有使用5-HT$_3$RA的指征；若不符合系统预设的用药指征，则在医生工作站跳出提示、预警界面；如特殊情况下确实需使用5-HT$_3$RA，医师可填写用药理由后进行人工审核。

表1　我院化疗药物致吐风险等级划分及5-HT$_3$RA用药管控规则

化疗药物剂型	致吐风险等级	化疗药物示例	5-HT$_3$RA用药指征	5-HT$_3$RA可用方法	用药管控规则
注射剂型	高度	顺铂、达卡巴嗪等	有指征	静脉、口服	通过
	中度	奈达铂、伊立替康、阿扎胞苷等	有指征	静脉、口服	通过
	低度	多西他赛、5-氟尿嘧啶、米托蒽醌等	有指征	静脉、口服	通过
	轻微	地西他滨、长春瑞滨、培门冬酶等	无指征		填写理由并进行人工审核后下达
口服剂型	中-高度	洛莫司汀、依托泊苷等	有指征	口服	口服途径通过；静脉途径禁止下达，填写理由并进行人工审核后下达
	轻微-低度	卡培他滨、替吉奥等	无指征		

1.3　禁忌证管控

当医师开具5-HT$_3$RA时，MINDS系统自动抓取患者病程记录及影像学检查等相关项目的关键词，根据预先设置的禁忌证管控规则（示例见表2）进行监控。MINDS系统进行5-HT$_3$RA管控时也会出现系统误判的情况，例如绝大部分入院时诊断为肠梗阻的患者经过治疗后，在开具化疗药物及5-HT$_3$RA时肠梗阻症状已解除，但MINDS系统仍然会跳出提示界面（示例见图2），这个时候就需要医师填写用药理由后进行人工审核。

表2　5-HT$_3$RA禁忌证管控规则示例

5-HT$_3$RA	注意事项/禁忌证	用药管控规则
昂丹司琼	胃肠道梗阻者禁用	填写理由并进行人工审核后下达
托烷司琼	高血压患者慎用	填写理由并进行人工审核后下达
阿扎司琼	胃肠道梗阻者禁用	填写理由并进行人工审核后下达
多拉司琼	心律异常或潜在心脏疾病患者慎用	填写理由并进行人工审核后下达
帕洛诺司琼	QT间期延长心律异常者慎用	填写理由并进行人工审核后下达



图2　5-HT$_3$RA禁忌证管控提示界面示例

1.4　用法用量管控

5-HT$_3$RA用法用量设置管控规则参考药品说明书及相关指南[9]，肝肾功能正常人群和肝肾功能不全的特殊人群用法用量根据表3进行设置。利用MINDS系统

抓取患者本次住院周期内“肝功能不全”“肝损害”等诊断关键字及肝功能Child分级结果，筛查是否为肝功能不全并判断严重级别；抓取“肾功能不全”诊断关键字并及时获取住院化疗患者最近一次血肌酐值，筛查是否为肾功能不全。MINDS系统发现医嘱中5-HT$_3$RA用法用量存在不合理的情况时会弹出拦截界面（示例见图3），由医师修改正确的用法用量后方可下达医嘱。

表3　肝肾功能正常人群和肝肾功能不全的特殊人群的5-HT$_3$RA用法用量示例

5-HT$_3$RA	肝肾功能正常人群	肝肾功能不全的特殊人群
昂丹司琼	CINV急性期：16～24 mg口服1次	肾功能不全无需调整，中重度肝功能不全（Child B级、C级）不超过8 mg/d
	CINV延迟期：8 mg bid/16 mg qd口服	
托烷司琼	5 mg qd静脉注射/静脉滴注	无需调整
阿扎司琼	10 mg qd静脉滴注	肾功能不全减量至5 mg qd
多拉司琼	100 mg qd静脉注射/静脉滴注	无需调整
帕洛诺司琼	不超过3 d的化疗方案：0.25 mg静脉注射1次	无需调整
	3 d及3 d以上的化疗方案：0.25 mg qod静脉注射	



图3　肾功能不全患者5-HT$_3$RA用法用量管控拦截界面示例

1.5　重复用药管控

由于作用机制相同，两种不同的5-HT$_3$RA不提倡联合使用，因为联用并不能明显增加防治恶心呕吐的疗效，反而会增加药品的不良反应，如引起患者便秘、头晕等[10]。我院规定在同一天内仅限使用1种5-HT$_3$RA。MINDS系统发现医嘱有第2种的5-HT$_3$RA时会弹出“禁止下达”的拦截界面。

1.6　疗程管控

预防CINV应于化疗药使用前进行干预，接受高、中度致吐风险化疗药物及多药方案化疗的患者，疗程可用至整个风险期（末剂化疗后2～3 d）[9]，故我院MINDS系统设定化疗药物医嘱停止3 d以上时不应再预防性使用5-HT$_3$RA。MINDS系统自动抓取化疗患者同一住院周期内化疗医嘱停止时间，若已停药超过3 d仍在使用5-HT$_3$RA，则弹出超疗程使用提示界面。

另外我院托烷司琼注射液和昂丹司琼片药品说明书中有疗程推荐，用于预防CINV的疗程分别为6 d和5 d，故在MINDS系统设定相应的最长使用天数。MINDS系统根据5-HT$_3$RA医嘱开具时间自动计算用药疗程，当托烷司琼注射液或昂丹司琼片超过推荐疗程使用时会弹出提示界面。

2　应用效果

笔者分别对我院2021年第二季度至第三季度、2022年第一季度至第二季度处方5-HT$_3$RA用于防治CINV的4 869份和4 312份病历进行回顾性点评，前者作为实施路径化管理前组，后者作为实施路径化管理后组，合计9 181例患者。比较实施路径化管理前后5-HT$_3$RA无指征用药、用法用量不合理、重复用药、疗程不合理的变化情况以及5-HT$_3$RA人均药费变化情况。采用SPSS 25.0统计软件处理数据，计数资料采用χ^2检验，检验水准$\alpha=0.05$。

2.1　无指征用药率降低，药费降低

如表4所示，与实施路径化管理前组比较，实施路径化管理后组5-HT$_3$RA的无指征用药率降低了0.48%，人均药费降低13.72元，差异均有统计学意义（$P<0.001$）。

表4　实施路径化管理前后5-HT$_3$RA无指征用药情况和人均药费比较

5-HT$_3$RA使用情况	实施路径化管理前组（n=4 869）	实施路径化管理后组（n=4 312）	χ^2	P
无指征用药患者/例（率）	31（0.64%）	7（0.16%）	12.483	<0.001
人均药费/元	85.71	71.99	6.757	<0.001

2.2　用法用量不合理率降低

本研究共监测5-HT$_3$RA医嘱13 743条（同一患者可能有多条医嘱），包括实施路径化管理前7 497条和实施路径化管理后6 246条。如表5所示，与实施路径化管理前组比较，实施路径化管理后组单次剂量及给药频次不合理率分别降低10.48%、0.65%，差异均有统计学意义（$P<0.001$）。

表5　实施路径化管理前后5-HT$_3$RA用法用量不合理医嘱数量比较

用法用量不合理	实施路径化管理前组（n=7 497）	实施路径化管理后组（n=6 246）	χ^2	P
单次剂量不合理/条（率）	841（11.22%）	46（0.74%）	619.977	<0.001
给药频次不合理/条（率）	49（0.65%）	0（0）	40.970	<0.001

2.3　重复用药率下降

与实施路径化管理前组比较，实施路径化管理后组同一天开具第2种5-HT$_3$RA的患者数明显减少，由68例（1.40%）降至3例（0.07%），差异有统计学意义（$\chi^2=52.479$，$P<0.001$）。

2.4　用药疗程缩短

实施路径化管理后，患者5-HT$_3$RA平均用药疗程由2.02 d缩短至1.97 d。如表6所示，与实施路径化管理前组比较，实施路径化管理后组在化疗结束后3 d仍使用5-HT$_3$RA的患者数明显减少，不合理率降低0.34%；托烷司琼总疗程超6 d或昂丹司琼总疗程超5 d的患者数也明显减少，不合理率降低0.70%，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。

表6　实施路径化管理前后5-HT_3RA用药疗程比较

用药疗程	实施路径化管理前组（n=4 869）	实施路径化管理后组（n=4 312）	χ^2	P
化疗结束后3 d仍使用5-HT_3RA的患者/例(率)	38(0.78%)	19(0.44%)	4.280	0.039
托烷司琼总疗程超6 d或昂丹司琼总疗程超5 d的患者/例(率)	69(1.42%)	31(0.72%)	10.348	<0.001

3　讨论

我院5-HT_3RA共5个品种，7个规格，其中口服剂型1个品规，注射剂型共6个品规。2018－2020年，5-HT_3RA消耗总量分别为72 298、77 461、125 361瓶/支/片，消耗总金额分别为778.92万、847.61万、870.20万元，消耗量和消耗金额逐年递增。整合各项系统数据、构建智能知识库、形成一体化的智能决策平台、建立智慧药学服务模式，可推动医院运营管理的科学化、规范化、精细化[11]。MINDS系统是一套通过获取并分析临床数据信息、抽象业务模型，可帮助医院实现智能化合理用药管控。我院药学部从2018年开始筹备基于MINDS系统的前置审方工作，并于2019年8月正式上线启用，是无锡市首家上线合理用药系统的医疗单位[12]。随着对药事管理工作的不断深入，我院借助MINDS系统已开发了针对围术期手术预防用抗菌药物[13]、β-内酰胺酶抑制剂复合制剂[14]、质子泵抑制剂[15]、抗凝药物[16]的个性化管控规则库，以保障临床合理用药。

规则设定是MINDS系统实现医嘱审核的核心部分，也是体现合理用药软件个性化特点的功能。系统内部的智能引擎无需信息化人员支持，药师可以根据在用药监管中发现的问题，结合医院管理需求，从循证的角度查找分析文献资料，并及时与医护沟通以了解临床需求，通过系统提供的导航式自定义功能，设置并完善各类用药管控规则，实现可持续改进的闭环监管。我院利用MINDS系统开放的框架建立5-HT_3RA用于CINV的路径化管理模式，借助信息化、智能化的规则自定义工具制定了更加个性化、精细化的用药管控规则，让临床干预、预警、评价贴近临床实际。化疗患者路径化管理模式的建立与应用不仅提升了使用5-HT_3RA的审方效率，还提高了5-HT_3RA用药合理率，降低了人均药费，充分体现了药师的专业技术价值和药学服务的转型成果。

但本研究也存在一定不足，如路径中对于超疗程使用的问题尚待进一步优化，考虑目前通过系统设置的疗程主要基于指南及药品说明书推荐，缺乏对患者呕吐情况的具体评估，有待进一步在病程记录中完善并关联MINDS系统维护相应判断规则，以进一步提升疗程管理的精细化程度。

参考文献

[1] 郭芷君，徐峰. 化学治疗所致恶心呕吐分类与药物治疗的研究进展[J]. 中国药业，2020，29(22)：1-6.

[2] JAHN F，WÖRMANN B，BRANDT J，et al. The prevention and treatment of nausea and vomiting during tumor therapy[J].Dtsch Arztebl Int，2022，119(21)：382-392.

[3] NCCN. NCCN clinical practice guidelines in oncology，antiemesis：version 1. 2021[EB/OL].(2020-12-23)[2022-09-01]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf.

[4] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会(CSCO)抗肿瘤治疗相关恶心呕吐预防和治疗指南2019[M]. 北京：人民卫生出版社，2019：39-43.

[5] 刘祖祥，屠文莲，曹玮. 我院2017－2019年司琼类药物临床应用分析[J]. 大理大学学报，2021，6(8)：39-43.

[6] 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.

[7] 刘中秋，展冠军. 我院288例5-HT_3受体拮抗剂用药分析[J]. 中国药物应用与监测，2022，19(1)：47-50.

[8] 钟海英，张亮，黄凌莉，等. 某院5-HT_3受体拮抗剂防治CINV的合理性评价[J]. 中国医院药学杂志，2018，38(8)：865-868.

[9] 中国药学会医院药学专业委员会，《化疗所致恶心呕吐的药物防治指南》编写组，张玉. 化疗所致恶心呕吐的药物防治指南[J]. 中国医院药学杂志，2022，42(5)：457-473.

[10] 徐永华，周佳琦，周莎莎，等. 化疗止吐方案的指南依从性分析[J]. 中国药业，2021，30(24)：125-127.

[11] 董屹，张琳，张永勤，等. 北京某医院精细化管理创新与实践路径[J]. 中国医院，2022，26(9)：80-81.

[12] 吴雪玉，周晓. 我院处方前置审核系统在住院医嘱审核中的应用[J/OL]. 临床医药文献电子杂志，2020，7(53)：191-192[2022-09-01].http://dx.doi.org/10.16281/j.cnki.jocml.2020.53.132.

[13] 马红燕，周晓，虞琳，等. 医嘱前置审核系统精细化管理效果评价[J]. 世界临床药物，2022，43(6)：806-810.

[14] 李静，宋惠珠，周晓，等. 借助处方前置审核系统实施含β-内酰胺酶抑制剂复合制剂精细化管理[J]. 医药导报，2020，39(9)：1230-1233.

[15] 虞琳，周晓，李静，等. 借助处方前置审核系统实施质子泵抑制剂预防性使用管理[J]. 药学与临床研究，2021，29(2)：131-134.

[16] 李静，周晓，宋惠珠，等. 房颤患者抗凝治疗信息化药学监护路径的探索与实践[J]. 中国药房，2022，33(17)：2162-2166.

（收稿日期：2022-09-02　修回日期：2023-01-25）

（编辑：邹丽娟）