

372 例患者新型抗肿瘤药物使用合理性分析[△]

施嫣嫣*, 黄玉宇#(南京中医药大学附属苏州市中医医院药学部, 江苏 苏州 215009)

中图分类号 R979.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)02-0220-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.02.020



摘要 目的:探讨该院新型抗肿瘤药物临床应用合理性。方法:采用回顾性调查分析方法,通过医院信息系统(HIS)汇总2022年1月1日至2024年1月1日该院使用新型抗肿瘤药物患者的用药信息,评价用药合理性,分析用药特征。结果:共纳入372例患者,使用新型抗肿瘤药物共1473例次,其中192例次存在不合理,不合理率为13.03%。主要表现为未完善基因检测(75例次,占5.09%)、无循证医学证据超适应证使用新型抗肿瘤药物(34例次,占2.31%)、用法与用量不适宜(45例次,占3.05%)及联合用药不适宜(38例次,占2.58%)。结论:该院新型抗肿瘤药物的临床应用存在部分不合理,医院应健全规章制度、定期组织专项培训,临床医师应规范处方行为,药师应加强处方审核干预等,提高新型抗肿瘤药物的临床应用合理性。

关键词 新型抗肿瘤药物; 用药合理性; 基因检测; 超适应证

Application Rationality of Novel Antitumor Drugs in 372 Patients[△]

SHI Yanyan, HUANG Yuyu (Dept. of Pharmacy, Suzhou Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Suzhou 215009, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the rationality of clinical application of novel antitumor drugs in the hospital. **METHODS:** Retrospective investigation and analysis were conducted to summarize the drug application characteristics of patients with novel antitumor drugs in the hospital from Jan. 1st, 2022 to Jan. 1st, 2024 through hospital information system (HIS) system, the rationality and drug application characteristics were evaluated and analyzed. **RESULTS:** A total of 372 patients were enrolled, and 1473 cases of novel antitumor drugs were used, among which 192 cases were irrational, and the irrational rate was 13.03%. The main manifestations were incomplete gene detection (75 cases, 5.09%), application of novel antitumor drugs without evidence-based medical evidence (34 cases, 2.31%), inappropriate usage and dosage (45 cases, 3.05%) and improper drug combination (38 cases, 2.58%). **CONCLUSIONS:** The clinical application of novel antitumor drugs in the hospital is partly irrational. The hospital should establish regulations and regularly organize special training for clinicians to standardize the prescription behavior and for pharmacists to strengthen the prescription review and intervention, so as to improve the rational application of novel antitumor drugs in clinical practice.

KEYWORDS Novel antitumor drugs; Drug application rationality; Genetic testing; Off-label indications

根据《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2023年版)》,新型抗肿瘤药物是指小分子靶向药物和大分子单克隆抗体类药物^[1]。相比传统细胞毒类抗肿瘤药物,新型抗肿瘤药物具有特异性强、效率高、不良反应小及患者依从性高等特点,是目前肿瘤治疗的热门领域^[2]。为提高抗肿瘤药物临床应用水平,保障医疗质量和医疗安全,国家卫生健康委员会制定了《抗肿瘤药物临床应用管理办法(试行)》,要求医疗机构每半年至少开展1次专项处方点评,评价抗肿瘤药物处方的适宜性、合理性^[3]。因此,我院开展了新型抗肿瘤药物处方的专项

点评工作,对存在的问题进行分析总结,以促进临床合理用药。

1 资料与方法

1.1 资料来源

搜集医院管理信息系统(HIS)中2022年1月1日至2024年1月1日我院临床使用新型抗肿瘤药物的出院患者病历。目前,我院新型抗肿瘤药物目录见表1。

1.2 方法

应用回顾性分析方法,汇总患者的基本信息,主要围绕是否有组织、细胞或特殊分子病理诊断,是否有相关基因检测,是否严格按照适应证,以及用法与用量、联合用药、给药时间、配伍禁忌、重复用药等开展点评。点评依据包括药品说明书、《抗肿瘤药物临床应用管理办法(试行)》^[3]、《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2023年版)》^[1],以及国内外有关肿瘤诊

[△] 基金项目:国家中医药管理局“十二五”重点专科培育项目(No.苏中中医政[2012]13号)

* 副主任中医师。研究方向:抗肿瘤临床中药学。E-mail: 317409095@qq.com

通信作者:主任中医师。研究方向:中药学。E-mail: yuyuhuang-sz@163.com

表 1 我院新型抗肿瘤药物目录

药物类别	具体药品
小分子靶向药	安罗替尼、尼拉帕利、奥希替尼、阿帕替尼、吡咯替尼、埃克替尼、阿美替尼、吉非替尼、瑞戈非尼、仑伐替尼、克唑替尼、奥拉帕利
大分子单克隆抗体	贝伐珠单抗、西妥昔单抗、维迪西妥单抗、利妥昔单抗、曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、卡瑞利珠单抗、帕博利珠单抗、替雷利珠单抗、信迪利单抗、特瑞普利单抗

疗指南或共识。

2 结果

2.1 患者的基线特征

2022年1月1日至2024年1月1日,我院使用新型抗肿瘤药物的患者共有372例,平均年龄为(57.92±9.69)岁;男性、女性的比例为1.14:1;卡诺夫斯凯评分为80分的患者居多,为154例,占41.40%;TNM分期方面,Ⅳ期患者占65.32%(243例),Ⅲ期患者占28.49%(106例),Ⅱ期患者占3.23%(12例),Ⅰ期患者占2.96%(11例)。

2.2 用药情况

2.2.1 不合理情况:372例患者使用新型抗肿瘤药物1473例次,其中192例次存在不合理,不合理率为13.03%,主要表现为未完善基因检测、无循证医学证据超适应证使用新型抗肿瘤药物、用法与用量不适宜及联合用药不适宜,见表2。

表 2 新型抗肿瘤药物不合理用药情况 (n=1473)

不合理类型	例次数	不合理率/%
未完善基因检测	75	5.09
无循证医学证据超适应证用药	34	2.31
用法用量不适宜	45	3.05
联合用药不适宜	38	2.58
合计	192	13.03

2.2.2 未完善基因检测:本研究中,需要进行靶点检测后方

表 5 新型抗肿瘤药物用法与用量不适宜情况 (n=1473)

药品	不适宜情况	例次数	占总例次数的比例/%	存在的问题
安罗替尼	未选用药品说明书推荐剂量	12	0.81	药品说明书中推荐安罗替尼初始剂量为12mg,1日1次;而医师使用初始剂量10或8mg,未说明理由
安罗替尼、奥希替尼	减量/停药不合理	23	1.56	①肺癌晚期患者使用安罗替尼期间出现3—4级高血压及蛋白尿的不良反应,医师未暂停使用药物,而选择下调剂量;②肺癌患者使用奥希替尼期间出现3级血小板减少的不良反应,医师未停止使用药物
贝伐珠单抗	减量、停药不合理	6	0.41	贝伐珠单抗400mg使用0.9%氯化钠注射液500mL作为溶剂,浓度偏低
安罗替尼、吉非替尼	服药时间不合理	4	0.27	安罗替尼应早餐前口服,吉非替尼应空腹或与食物同服,医师医嘱未交待

2.2.5 联合用药不适宜:本研究中,联合用药不适宜的有38例次,表现为新型抗肿瘤药物与注射用兰索拉唑、注射用奥美拉唑、注射用地塞米松的联合应用存在不适宜,见表6。

表 6 新型抗肿瘤药物联合用药不适宜情况 (n=1473)

药品	合用药品	例次数	占总例次数的比例/%
奥希替尼	注射用兰索拉唑、注射用奥美拉唑、地塞米松注射液	21	1.43
安罗替尼		10	0.68
吉非替尼		7	0.48

3 讨论

3.1 未完善基因检测

根据《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2023年版)》,对于明确作用靶点的药物,须进行靶点检测后方可使用,病历中均需注明靶点检测结果^[1]。本研究中,部分病例存在未注明基因检测突变的情况,临床药师应及时与医师沟通,完善基

可使用新型抗肿瘤药物的共734例次,其中75例次未注明靶点检测结果,涉及药品为西妥昔单抗、曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、利妥昔单抗、维迪西妥单抗,见表3。

表 3 使用新型抗肿瘤药物未完善基因检测情况 (n=734)

药品	是否需要检测靶点	基因检测		
		完善/例次	未完善/例次	未完善基因检测例次数占比/%
西妥昔单抗	需要	130	37	5.04
曲妥珠单抗	需要	61	15	2.04
帕妥珠单抗	需要	45	13	1.77
利妥昔单抗	需要	37	8	1.09
维迪西妥单抗	需要	15	2	0.27

2.2.3 无循证医学证据超适应证使用新型抗肿瘤药物:本研究中,无循证医学证据超适应证使用新型抗肿瘤药物的患者共34例次,涉及药品为安罗替尼、阿帕替尼,见表4。

表 4 无循证医学证据超适应证使用新型抗肿瘤药物情况 (n=1473)

药品	疾病类型	例次数	占总例次数的比例/%	是否有循证医学证据		
				药品说明书	指南	专家共识、规范
安罗替尼	非小细胞肺癌	174	11.81	是	是	是
	肉瘤	35	2.38	是	是	是
	乳腺癌	29	1.97	否	是	是
	肾癌	20	1.36	否	否	是
	直肠癌	15	1.02	否	否	否
阿帕替尼	胆管癌	10	0.68	否	否	否
	胃癌	16	1.09	是	是	是
	肝癌	20	1.36	是	是	是
	结肠癌	9	0.61	否	否	是
	卵巢癌	6	0.41	否	否	是
	胰腺癌	9	0.61	否	否	否

注:“药品说明书”“指南”和“专家共识、规范”3项均为“否”,属于无循证医学证据。

2.2.4 用法与用量不适宜:用法与用量不适宜共45例次,包括首次使用剂量不合理、减量停药不合理、药物浓度偏低及服用时间不合理,见表5。

因检测结果。

3.2 无循证医学证据超适应证用药

本研究中,阿帕替尼被广泛用于胃癌、肝癌、结肠癌、胰腺癌和卵巢癌。阿帕替尼的药品说明书中适应证为单药用于既往至少接受过2种系统化疗后进展或复发的晚期胃腺癌或胃-食管结合部腺癌患者、单药用于既往接受过至少一线系统性治疗后失败或不可耐受的晚期肝细胞癌患者。结合指南、共识等,阿帕替尼对甲状腺肿瘤、骨肉瘤、消化道肿瘤以及卵巢癌有一定的治疗效果^[4-7];但目前没有循证医学证据证明阿帕替尼对胰腺癌有效^[8]。目前,安罗替尼已获批应用于非小细胞肺癌、小细胞肺癌、软组织肉瘤以及甲状腺样癌,根据《安罗替尼超说明书用药专家共识》,安罗替尼在肾癌、食管癌、宫颈癌、乳腺癌、唾液腺癌及骨恶性肿瘤中,均为Ⅱ或Ⅲ级推荐^[9]。本研究中,安罗替尼还被用于结肠、胆管恶性肿瘤,属于超适应证用药。

阿帕替尼和安罗替尼均为抗血管生成的小分子酪氨酸激酶抑制剂,其超适应证用药与小分子靶向药不断扩大适应证范围密切相关^[10]。抗血管生成治疗已在多种肿瘤中显示出临床潜力,对于多线治疗后的肿瘤患者,目前尚无有效的治疗策略,可综合现有的临床研究证据,无其他可替代药物且充分权衡利弊,确认该方案是患者最佳选择,保障患者利益最大化,并尊重患者的知情权,告知患者可能出现的及不可预测的危险^[11]。

3.3 用法与用量不适宜

研究结果显示,安罗替尼(12 mg,第1—14日,1日1次,每21 d给药1次)在一线化疗状态稳定患者的维持治疗中,上述患者的中位进展无生存期(mPFS)和中位缓解持续时间(mDOR)已确定(mPFS:252 d,95%CI=217.782~286.218 d;mDOR:126 d,95%CI=98.899~153.101 d),取得了较好的疗效及可管理的安全性^[12]。本研究中,有12例患者使用安罗替尼未按照药品说明书推荐的初始剂量(12 mg),而直接选择8或10 mg,无理由降低药物剂量会影响药物疗效。有患者的奥希替尼剂量用至160 mg,有文献报道,对于孤立性脑进展患者,奥希替尼剂量从80 mg递增至160 mg是有益的,且患者能耐受,因此使用160 mg的剂量是合理的^[13]。另外,患者使用奥希替尼过程中发生3级血小板减少的不良反应,医师更改奥西替尼剂量为40 mg。奥西替尼的药品说明书中规定,出现3级或以上不良反应,应暂停使用本品;如果暂停达3周后,3级或以上的不良反应改善至2级,则可按原剂量(80 mg)或减量(40 mg)服用本品。贝伐珠单抗的药品说明书中要求使用0.9%氯化钠注射液稀释,并使浓度保持在1.4~16 mg/mL,常用剂量的贝伐珠单抗使用0.9%氯化钠注射液100 mL基本可使溶液终浓度保持在规定浓度范围内^[14]。

3.4 联合用药不适宜

有38例次患者使用安罗替尼、奥希替尼或吉非替尼的同时使用了兰索拉唑、奥美拉唑、地塞米松及莫西沙星。兰索拉唑、奥美拉唑、地塞米松为肝药酶诱导剂,会加快安罗替尼、奥希替尼及吉非替尼的半衰期、清除率,从而降低药物的生物利用度,降低药物疗效^[15-16]。大多数靶向药物都是通过肝药酶进行代谢,因此在使用时应避免与上述药物同时使用。

综上所述,本研究是针对新型抗肿瘤药物的回顾性研究,在一定程度上反映了新型抗肿瘤药物的临床使用特点。新型抗肿瘤药物在临床上使用广泛,且存在部分用药不合理情况,主要原因包括医院监管制度不健全、部分医护人员缺乏坚实的药物知识,以及医师与药师之间缺乏沟通意识等。因此,医院及相关部门应加强新型抗肿瘤药物临床应用合理性的监管,定期组织专项培训;特别是临床药师,应提供有效的用药监护,不断深入学习,为临床提供专业、合理的用药意见,保障患者用药安全。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委员会医政司. 国家卫生健康委办公厅关于印发新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2023年版)的通知: 国卫办医政函[2024]1号[EB/OL]. (2024-01-03)[2024-06-20]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/202401/48be6030a029446c93b852bfd4a5fd66.shtml>.
- [2] 胡立宏. 肿瘤靶向药物的前沿与进展[J]. 药学进展, 2023, 47(9): 641-643.
- [3] 国家卫生健康委员会医政医管局. 国家卫生健康委关于印发抗肿瘤药物临床应用管理办法(试行)的通知: 国卫医函[2020]487号[EB/OL]. (2020-12-28)[2024-06-20]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/202012/a7600740bed44d1db7015ca5a1be2cc0.shtml>.

(下转第226页)

(上接第219页)

- [31] BENTLEY-LEWIS R, AGUILAR D, RIDDLE M C, et al. Rationale, design, and baseline characteristics in Evaluation of LIXisenatide in Acute Coronary Syndrome, a long-term cardiovascular end point trial of lixisenatide versus placebo[J]. Am Heart J, 2015, 169(5): 631-638. e7.
- [32] NAUCK M A, QUAST D R. Cardiovascular safety and benefits of semaglutide in patients with type 2 diabetes: findings from SUSTAIN 6 and PIONEER 6[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 645566.
- [33] WILLIAMS T C, STEWART E. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2017, 376(9): 891.
- [34] SMITS M M, VAN RAALTE D H. Safety of semaglutide[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 645563.
- [35] HAUSNER H, DERVING KARSBØL J, HOLST A G, et al. Effect of semaglutide on the pharmacokinetics of metformin, warfarin, atorvastatin and digoxin in healthy subjects [J]. Clin Pharmacokinet, 2017, 56(11): 1391-1401.
- [36] 曾英彤, 王妍, 张宏亮. 胰高血糖素样肽-1受体激动剂(GLP-1RA)临床应用医药专家共识[J]. 今日药学, 2024, 34(10): 721-735.
- [37] 司海娇, 肇丽梅, 蔡爽, 等. 胰高血糖素样肽1受体激动剂类药物

用药指导(2023版)[J]. 中国药房, 2023, 34(11): 1281-1292.

- [38] 金岩, 林武, 郑焱, 等. 司美格鲁肽临床应用浅谈[J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(Z1): 35-37.
- [39] 吕晓希, 窦京涛. 从药理学角度看胰高糖素样肽-1受体激动剂的心血管保护作用机制[J]. 中华糖尿病杂志, 2023, 15(5): 383-386.
- [40] KAKU K, YAMADA Y, WATADA H, et al. Safety and efficacy of once-weekly semaglutide vs additional oral antidiabetic drugs in Japanese people with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(5): 1202-1212.
- [41] STAFFORD S, BECH P G, FRIDHAMMAR A, et al. Cost-effectiveness of once-weekly semaglutide 1 mg versus canagliflozin 300 mg in patients with type 2 diabetes mellitus in a Canadian setting [J]. Appl Health Econ Health Policy, 2022, 20(4): 543-555.
- [42] RUAN Z, UNG C O L, SHEN Y, et al. Long-term cost-effectiveness analysis of once-weekly semaglutide versus dulaglutide in patients with type 2 diabetes with inadequate glycemic control in China[J]. Diabetes Ther, 2022, 13(10): 1737-1753.
- [43] RUAN Z, YANG L S, SHI H H, et al. The cost-effectiveness of once-weekly semaglutide compared with other GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a systematic literature review [J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2021, 21(2): 221-233.

(收稿日期:2024-03-04 修回日期:2024-05-14)