



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.03.15
文章编号: 2095-1264(2024)03-0368-05

我院新型抗肿瘤药物医嘱点评及用药分析

朱智云, 王德平, 张兴飞

(河西学院附属张掖人民医院 药学部, 甘肃 张掖, 734000)

摘要: **目的** 分析我院新型抗肿瘤药物的应用情况,促进合理用药。**方法** 利用医院信息系统(HIS)调取 2022 年 7 月—2023 年 6 月我院使用新型抗肿瘤药物的病历资料,进行分析和汇总。**结果** 共抽取 1 411 份医嘱,其中不合理医嘱 116 份,不合格率为 8.22%。不合理医嘱主要为超说明书用药(包括适应症、剂量及溶媒选择等应用不适宜)、未注明基因检测结果、预处理不到位和联合用药不适宜。**结论** 我院新型抗肿瘤药物的应用存在不合理情况,临床药师和医师需共同努力,促进新型抗肿瘤药物的合理使用。

关键词: 新型抗肿瘤药物; 医嘱点评; 合理用药

中图分类号: R979.1 **文献标识码:** A

Review of the prescriptions of novel anti-tumor drugs in a hospital and analysis of drug application

ZHU Zhiyun, WANG Deping, ZHANG Xingfei

(Department of Pharmacy, Zhangye People's Hospital Affiliated to Hexi University, Zhangye, 734000, Gansu, China)

Abstract: **Objective** To analyze the application of novel anti-tumor drugs in our hospital, so as to promote clinical rational use of drugs. **Methods** Patient medical records involving novel anticancer drug usage between July 2022 and June 2023 were retrieved from the hospital information system (HIS) for analysis and synthesis. **Results** A total of 1 411 prescriptions were retrieved, of which 116 were irrational, with an incidence rate of 8.22%. The main types for irrational prescriptions were exceeding the indications, dosage, and solvent selection specified in the drug label, failure to indicate the results of genetic testing, inadequate pretreatment, and inappropriate combination of drugs. **Conclusion** There are some irrational situations in the application of novel anti-cancer drugs in our hospital. Physicians and pharmacists should make joint efforts to promote the rational use of anti-tumor drugs in clinical practice.

Key words: Novel anti-tumor drug; Prescription review; Rational drug use

0 前言

肿瘤是目前危害人类健康的主要问题之一。根据 2020 年世界卫生组织的统计,全球约有 1 930 万癌症新增病例和 1 000 万癌症死亡病例^[1]。临床上,除了手术、放疗、细胞毒药物治疗外,新型抗肿瘤药物的应用也开始备受关注。随着生物学及纳米技术的不断发展,各类新型抗肿瘤药物应运而生^[2]。但新型抗肿瘤药物价格一般较贵,且因上市时间不长,用药相关资料及经验都不如传统细胞毒药物丰

富。因此,加强新型抗肿瘤药物合理用药的管控,无论从药效学角度还是药物经济学角度来讲,都具有重要意义。因此,本文抽查我院近 1 年使用新型抗肿瘤药物患者病历资料进行汇总分析,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

从河西学院附属张掖人民医院的医院信息系统(hospital information system, HIS)中抽取 2022 年 7

作者简介:朱智云,女,主管药师,研究方向:医院药学。

月—2023 年 6 月所有使用新型抗肿瘤药物的病历资料,进行逐一审核。抽样标准:《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2022 年版)》^[3]中新型抗肿瘤药物目录及我院药品字典库现有新型抗肿瘤药物目录(表 1)。

表 1 我院新型抗肿瘤药物目录
Tab. 1 List of novel anti-tumor drugs in our hospital

药品分类	药品名称
小分子靶向药	安罗替尼、索拉非尼、瑞戈非尼、舒尼替尼、阿昔替尼、阿帕替尼、泽布替尼、伊马替尼、厄洛替尼、埃克替尼、阿法替尼、奥希替尼、达沙替尼、尼洛替尼、阿美替尼、吡咯替尼、吉非替尼
	贝伐珠单抗、帕妥珠单抗、尼妥珠单抗、曲妥珠单抗、西妥昔单抗、利妥昔单抗、重组人血管内皮抑制素
免疫检查点抑制剂	替雷利珠单抗、信迪利单抗、特瑞普利单抗、卡瑞利珠单抗
抗体药物偶联物	恩美曲妥珠单抗、维迪西妥单抗

1.2 方法

根据《处方管理办法》^[4](卫生部令第 53 号)、《医院处方点评管理规范(试行)》^[5](卫医管发[2010]28 号)、《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2022 年版)》等有关规范细则和药品说明书,结合《中国国家处方集》^[6]及国内外抗肿瘤治疗相关临床诊疗指南、共识等,对新型抗肿瘤药物的适应证、用法用量、溶媒及溶媒量的选择、联合用药等进行点评分析,若存在用药情况与说明书描述不相符,判

断为超说明书用药。另参考广东省药学会发布的《医疗机构超说明书用药管理专家共识》^[7]对用药依据进行循证评价,最后根据证据级别的高低决定是否推荐备案使用。点评主要由我院抗肿瘤专业临床药师进行初审,对存在的问题与其他临床药师进行讨论后形成不合理用药分析,再与医生进行沟通。将反复出现的典型问题刊登于院内《质量期刊》及《药讯》,下发至临床各科室进行学习并改进。

2 结果

2.1 新型抗肿瘤药物不合理病历统计

在所抽取的 1 411 份使用新型抗肿瘤药物的病历中,合理医嘱 1 295 份,合格率 91.78%,不合理医嘱 116 份,不合格率 8.22%。不合理用药科室分布情况见表 2,不合理用药情况见表 3—表 5。

表 2 新型抗肿瘤药物不合理用药科室分布
Tab. 2 Department distribution of irrational use of novel anti-tumor drugs

科室	点评总例数	不合格例数	科室不合格例数占比/%	不合格例数总占比/%
妇科	40	3	7.50	2.59
感染科	34	5	14.71	4.31
普外科	169	21	12.43	18.10
泌尿外科	50	9	18.00	7.76
介入医学科	16	2	12.50	1.72
神经外科	26	4	15.38	3.45
全科医学科	11	2	18.18	1.72
肿瘤科	1 065	70	6.57	60.35
合计	1 411	116	8.22	100.00

表 3 新型抗肿瘤药物应用不合理医嘱类型
Tab. 3 Types of the irrational use of novel anti-tumor drugs

存在问题	超说明书用药			未注明基因检测结果	预处理不到位	联合用药不适宜	合计
	适应证不适宜	剂量不适宜	溶媒量不适宜				
病例/医嘱数	9	41	19	21	15	11	116
构成比/%	7.76	35.35	16.38	18.10	12.93	9.48	100.00

3 讨论

近年来,新型抗肿瘤药物不断发展,越来越多的品种被纳入国家医保目录。与传统抗肿瘤药物相比,此类药物具有不良反应低及安全性高的特点,因此我院新型抗肿瘤药物的使用量也逐年增加。我院新型抗肿瘤药物不合理问题相对较少,是

因为我院肿瘤患者的治疗方案是参照国内外最新相关指南、共识,由科室高年资医师指导、科室医师共同讨论确定的。然而,本次点评的病历除肿瘤科外,其他科室的不合格率均高于总不合格率,其原因可能是由于该类药物在我院使用时间较短,非专科临床医师用药经验不足,特别是在用法用量及溶媒选择方面,更多倾向于习惯性用药。因此,本次

表 4 新型抗肿瘤药物超说明书用药情况
Tab. 4 Off-label use of novel anti-tumor drugs

药品名称	超说明书内容			合计
	适应证	剂量范围	配伍浓度	
信迪利单抗	4	—	11	15
重组人血管内皮抑制素	1	—	—	1
特瑞普利单抗	3	—	—	3
西妥昔单抗	1	—	—	1
贝伐珠单抗	—	17	8	25
尼妥珠单抗	—	8	—	8
阿美替尼	—	5	—	5
吡咯替尼	—	6	—	6
阿帕替尼	—	5	—	5
合计	9	41	19	69
占超说明书用药比例/%	13.04	59.42	27.54	100.00

点评发现了较多用法用量等方面的问题。对此次点评中存在的问题分析讨论如下。

3.1 超说明书用药

超说明书用药一般指经国家药品监督管理部

门批准的药品说明书中未包含的药物使用方式^[10]。超说明书用药在恶性肿瘤的治疗中尤为常见,主要是因为药物开展临床试验困难且监管机构对新药的审批周期长^[11],故而在临床实践中不可避免^[12]。此次点评发现,我院超说明书用药情况不仅包括超适应证使用,还存在用法用量的超说明书使用。

3.1.1 信迪利单抗 本次点评发现,抽取的病例中有 5 例信迪利单抗超说明书用于胸膜间皮瘤及肾癌。根据 2022 年恶性胸膜间皮瘤诊治共识,对于不可手术切除的患者,一线治疗优先推荐使用纳武利尤单抗联合伊匹木单抗(强推荐, I 类证据)。而对于肾癌,国际多个指南均推荐舒尼替尼作为 I 类证据用于晚期肾癌的治疗^[13]。然而,信迪利单抗目前尚未在国外上市,故超说明书用药涉及的胸膜间皮瘤及肾癌这两个癌种均暂无国际相关指南推荐。在查阅国内各大数据库时,仅发现 1 篇阿昔替尼联合信迪利单抗治疗肾癌的个案报道,证据级别极低,因此不推荐备案使用。

表 5 新型抗肿瘤药物适应证超说明书用药情况
Tab. 5 Distribution of indications off-label for novel anti-tumor drugs

药品名称	超说明书内容	用药依据	分级			合理性分析
			有效等级	推荐等级	证据强度	
信迪利单抗	胸膜间皮瘤及肾癌	回顾性研究 ^[8]	II b	II b	C	不合理
重组人血管内皮抑制素	肝恶性肿瘤	无	III	III	D	不合理
特瑞普利单抗	结直肠癌	回顾性研究 ^[9]	II b	II b	C	不合理
西妥昔单抗	姑息治疗选择一线治疗方案但 RAS 基因突变	无	III	III	D	不合理

3.1.2 重组人血管内皮抑制素 重组人血管内皮抑制素药品说明书仅推荐用于非小细胞肺癌的治疗。抽取的病例中有 1 例超适应证用于诊断为肝恶性肿瘤的患者。《重组人血管内皮抑制素超说明书用药专家共识》^[14]未推荐该药用于原发性肝癌的治疗,也无其他高级别证据的指南或共识推荐。因此,对于肝恶性肿瘤,建议医师选择更高证据级别的标准治疗方案。

3.1.3 特瑞普利单抗 特瑞普利单抗药品说明书中未提及可用于结直肠癌的治疗。陈璐璐等^[9]研究发现,与呋喹替尼单药治疗相比,PD-1 抑制剂(卡瑞利珠单抗/信迪利单抗/帕博利珠单抗/特瑞普利单抗)联合呋喹替尼可使转移性结直肠癌患者的生存期延长,且严重不良反应发生率较低,是一种疗效

更好的治疗方案,但相关文献及指南推荐较少。对于结直肠癌,建议医师根据国内外权威指南推荐选择用药。

3.1.4 西妥昔单抗 西妥昔单抗适用于治疗 RAS 基因野生型的转移性结直肠癌。RAS 基因突变可激活 RAS 蛋白,进而独立激活表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)下游信号,导致结直肠癌患者不能从 EGFR 单克隆抗体的治疗中获益。因此,结直肠癌患者在使用抗 EGFR 靶向药物之前必须检测 RAS 基因是否发生突变^[15]。根据《CSCO 结直肠癌诊疗指南 2023》^[16],对于姑息治疗,一线方案 I 级推荐 FOLFOX、FOLFIRI±西妥昔单抗,且 RAS 和 BRAF 均为野生型,故治疗前先检测确定 RAS 基因为野生型是使用该药的前提条件。此

次点评中发现 1 例直肠癌恶性肿瘤姑息治疗患者的病历中明确记录患者为 KRAS/NRAS/BRAF 突变,仍使用西妥昔单抗治疗。

3.1.5 药物剂量不适宜 本次点评共计发现 41 例药物剂量不适宜问题,分别为贝伐珠单抗、尼妥珠单抗、阿美替尼、吡咯替尼和阿帕替尼使用剂量过高或过低。如贝伐珠单抗治疗转移性直肠癌患者每 3 周 1 次的治疗方案,药品说明书推荐的用药剂量为 $7.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$;而问题病例中有个别患者既往无严重骨髓抑制,无化疗禁忌,用药剂量仅为药品说明书推荐 60%。对于晚期胃癌患者,阿帕替尼药品说明书推荐的用药剂量为 850 mg,每日 1 次;而问题病例中每日剂量为 1 000 mg。吡咯替尼药品说明书推荐的用药剂量为 400 mg,每日 1 次;而问题病例中每日剂量为 800 mg。美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)指南^[17]对靶向药物治疗剂量的建议是:无论肥胖与否,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的靶向治疗药物信息适用于所有患者(证据质量:低,推荐强度:中)。因此,对于新型抗肿瘤药物的用药剂量,应按照药品说明书推荐并结合患者身体状况酌情调整,切勿随意减半或加倍应用。

3.1.6 药物配制溶媒量不适宜 贝伐珠单抗药品说明书推荐的配制浓度为 $1.4 \sim 16.5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,而所抽取病例中部分医嘱配制浓度为 $0.8 \sim 1.2 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,低于药品说明书推荐范围。根据信迪利单抗注射液药品说明书中的配制方法,其最终配制浓度为 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,而临床使用配制浓度多低于说明书推荐。抗肿瘤药物静脉用药过程中,其溶媒量的选择对药物含量变化、疗效或不良反应等有着显著影响^[18]。用法用量超说明书医嘱在此次点评中占比最大,考虑可能是医生更注重治疗方案的选择,对用法用量更倾向于习惯性用药,忽视了抗肿瘤药物的特殊性。药物剂量或配制浓度过高会增加药物不良反应的发生率及严重程度,剂量或配制浓度过低则会使疗效不佳甚至引起耐药,导致疾病进展。对于抗肿瘤药物的用法用量,建议医师根据药品说明书并结合患者实验室相关检查结果进行评估,切忌单凭临床经验随意调整。

3.2 未注明基因检测结果

根据药品说明书及《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2022 年版)》,对明确作用靶点的药物,患者需先进行相关靶点检测后方可评估是否适合后

续治疗,如吉非替尼用药前需先进行 EGFR 敏感突变检测,维迪西妥昔单抗治疗前应进行 HER2 检测,阿美替尼一线用药前必须进行 EGFR 19 外显子缺失突变或 21 外显子 L858R 置换突变检测等。此次点评病例中有个别病历病程无相关记录,无法判断患者应用该类药物是否合理有效。

3.3 预处理不到位

有些新型抗肿瘤药物可能会引起严重的不良反应,使患者的耐受性降低甚至后续治疗无法进行,故需在用药前通过预处理来降低此类风险的发生。如西妥昔单抗药品说明书记载,首次滴注前患者必须接受抗组胺药物和皮质类固醇类药物,来预防或降低不良反应。利妥昔单抗药品说明书记载,每次滴注前应预先使用解热镇痛药和抗组胺药,来降低患者的输液反应。而此次点评中,个别病例在使用以上药物时未进行预处理,或预处理用药不规范(如有些仅使用皮质类固醇类药物而未使用抗组胺药等)。此类不合理用药情况以非肿瘤科治疗为主,考虑与医师对新型抗肿瘤药物用药经验欠缺,对预处理未足够重视有关。

3.4 联合用药不适宜

3.4.1 信迪利单抗联合用药不适宜 信迪利单抗是程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)抑制剂。Arbour 等^[19]研究发现,皮质类固醇与 PD-1 抑制剂作用降低相关。信迪利单抗药品说明书中记载,应避免在使用前应用全身皮质类固醇及其他免疫抑制剂。此次点评发现多例使用信迪利单抗治疗前给予地塞米松等皮质类固醇药物的情况。信迪利单抗药品说明书中记载,如果确实发生相关不良反应,需要服用该类药物治疗的,建议医师在使用信迪利单抗后再使用。

3.4.2 伊马替尼、舒尼替尼等联合用药不适宜 伊马替尼、舒尼替尼等主要经 CYP3A4 代谢,而糖皮质激素属于 CYP3A 诱导剂^[20],与其联用可能会降低血药浓度,继而影响疗效,甚至造成肿瘤进展。此次点评中有个别医嘱在开具伊马替尼片当天给予氢化泼尼松注射液静脉滴注,应用氢化泼尼松可能是为防止药物不良反应,但医师未考虑到伊马替尼血药浓度会受糖皮质激素影响,导致患者治疗效果不佳。EGFR 酪氨酸激酶抑制剂等是经肝 P450 酶代谢的新型抗肿瘤药物^[21],而糖皮质激素在肿瘤患者的治疗(如止吐或预处理等)中不可或缺,临床医师易忽略二者之间的相互作用而影响治疗效果。故应

加强对临床药师的宣教, 尽量避免此类问题反复出现。

3.5 总结

通过查阅分析我院近 1 年使用新型抗肿瘤药物的医嘱发现, 不合理用药问题存在于多个科室, 提示临床药师的工作不应局限于医院肿瘤科, 除了要与临床医师建立良好沟通, 对用药问题早发现、早解决外, 必要时还应为医师提供用药培训, 进一步保障新型抗肿瘤药物在全院范围内合理使用。另外, 随着新型抗肿瘤药物的不断增多, 临床医师缺乏相关药物的用药经验, 甚至对该类药物的不良反应缺乏识别和处理能力, 这也意味着用药风险的增加。临床药师应不断提升自我, 积极学习此类药物的相关信息, 包括国内外新的指南及诊疗规范, 发挥抗肿瘤临床药师的专业优势, 既对患者进行用药指导, 又为医、护、患提供更优质、全面的药事服务。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] 王昕, 付洁, 严颐丹, 等. 新型抗肿瘤药物研究进展与临床应用[J]. 上海医药, 2022, 8(S02): 9–21.
- [3] 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(2022年版)的通知(国卫办医政函[2022]465号)[EB/OL].[2023-01-29]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202212/8df034c9afb44a9d95cd986d4e12fbd8.shtml>.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 中华人民共和国卫生部令第53号《处方管理办法》[EB/OL]. (2007-2-14) [2007-05-01]. https://www.gov.cn/zhengce/2007-02/14/content_5713779.htm.
- [5] 卫生部. 医院处方点评管理规范(试行)[J]. 中国药房, 2010, 21(12): 1060–1061.
- [6] 《中国国家处方集》编委会. 中国国家处方集: 化学药品与生物制品卷[M]. 2版. 北京: 科学出版社, 2020: 682–781.
- [7] 广东省药学会. 医疗机构超药品说明书用药管理专家共识[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(3): 436–438. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.03.031.
- [8] 杜羽, 斯璐, 毛丽丽, 等. 阿昔替尼联合信迪利单抗治疗中高危晚期肾癌的研究[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(10): 513–516. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2020.10.342.
- [9] 陈璐璐, 张利革, 李静文, 等. 程序性死亡受体1抑制剂联合呋喹替尼后线治疗转移性结直肠癌的临床疗效和安全性研究[J]. 中国全科医学, 2023, 26(18): 2262–2267. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0892.

- [10] 薛逸非, 李光耀, 张昭. 临床超说明书用药的分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(17): 2360–2363. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.17.028.
- [11] MASCOLO A, SCAVONE C, BERTINI M, et al. Safety of anti-cancer agents used in children: a focus on their off-label use through data from the spontaneous reporting system [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 621. DOI: 10.3389/fphar.2020.00621.
- [12] 杨敏, 劳海燕, 曾英彤. 医疗机构超药品说明书用药管理专家共识[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(3): 436–438. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.03.031.
- [13] 周莉, 盛锡楠. 晚期肾癌的治疗规范——《CSCO 肾癌诊疗指南 2020》解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2020, 6(4): 前插1. DOI: 10.12151/JMCM.2020.04-01.
- [14] 重组人血管内皮抑制素超说明书用药编写专家组. 重组人血管内皮抑制素超说明书用药专家共识[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(14): 1665–1673. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.14.001.
- [15] 刘晓娜. 结直肠癌患者血浆 KRAS、NRAS、BRAF 及 PIK3CA 基因联合检测的临床研究[D]. 长春: 吉林大学, 2020.
- [16] 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)结直肠癌诊疗指南-2023[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- [17] GRIGGS J J, BOHLKE K, BALABAN E P, et al. Appropriate systemic therapy dosing for obese adult patients with cancer: ASCO guideline update [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(18): 2037–2048. DOI: 10.1200/JCO.21.00471.
- [18] 吕元庆, 杨志叶, 邢李斌, 等. 2016—2018年芜湖市第二人民医院静脉药物配置中心抗肿瘤药物不合理医嘱分析[J]. 现代药物与临床, 2019, 5(11): 3456–3460.
- [19] ARBOUR K C, MEZQUITA L, LONG N, et al. Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 and programmed death-ligand 1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(28): 2872–2878. DOI: 10.1200/JCO.2018.79.0006.
- [20] 周红, 黄潇, 张鹏, 等. 《胃肠间质瘤靶向药物的治疗药物监测中国专家共识》解读[J]. 医药导报, 2023, 42(8): 1098–1103. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2023.08.002.
- [21] 柳迎华, 赵丽艳, 付青姐. P450酶介导的 EGFR-TKIs 药物与其他药物的相互作用[J]. 中国药业, 2022, 31(2): 128–133. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2022.02.035.

校稿: 董珊珊 李征

本文引用格式: 朱智云, 王德平, 张兴飞. 我院新型抗肿瘤药物医嘱点评及用药分析[J]. 肿瘤药学, 2024, 14(3): 368–372. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.03.15.

Cite this article as: ZHU Zhiyun, WANG Deping, ZHANG Xingfei. Review of the prescriptions of novel anti-tumor drugs in a hospital and analysis of drug application[J]. Anti-tumor Pharmacy, 2024, 14(3): 368–372. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.03.15.