

追踪评价新型抗肿瘤药物用药的适宜性、有效性和安全性

李小东^a, 孙桢^b, 王芳^a, 许静语^a(淮北市人民医院, a.药学部, b.肿瘤内科, 安徽 淮北 235000)

摘要: 目的 追踪评价新型抗肿瘤药物用药的适宜性、有效性和安全性, 完善药品供应, 保障患者用药的可及性和连续性, 促进临床合理用药经验的积累。方法 参考药品使用说明书建立新型抗肿瘤药物用前适应证审核标准; 参考《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则》和药品说明书建立追踪评价标准; 采用追踪方法学评价实施新型抗肿瘤药物用前审核制度以来通过审核的患者用药的适宜性、有效性和安全性。结果 2018 年度共审核通过 41 例新型抗肿瘤药物用药患者, 适宜性评价结果为 3 例不符合用药指征, 2 例不符合给药方法。有效性评价结果为客观有效率 53.7%(22/41), 疾病控制率 80.5%(33/41); 追踪时间截至 2020 年 5 月, 24 例无进展生存期>12 个月, 占比 58.5%(24/41), 14 例患者死亡, 占比 34.1%(14/41)。安全性评价结果为 7 例使用贝伐珠单抗未检测尿常规, 4 例使用曲妥珠单抗未检查心脏超声; 可能由新型抗肿瘤药物引起的不良反应, 包括 4 例使用曲妥珠单抗发生心脏不良反应, 2 例使用索拉菲尼或奥西替尼发生皮肤及皮下组织不良反应, 1 例使用贝伐珠单抗发生出血不良反应, 不良反应发生率 17.1%(7/41)。结论 实施新型抗肿瘤药物用前审核制度可以保障患者用药的可及性和连续性, 临床药师应积极实施新型抗肿瘤药物的药物重整、药学监护和用药教育, 提高患者用药的适宜性、有效性和安全性。

关键词: 新型抗肿瘤药物; 追踪评价; 合理用药; 不良反应

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2021)08-0997-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.08.017

引用本文: 李小东, 孙桢, 王芳, 等. 追踪评价新型抗肿瘤药物用药的适宜性、有效性和安全性[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(8): 997-1001.

Follow-up Evaluation of the Suitability, Efficacy and Safety of New Antineoplastic Drugs

LI Xiaodong^a, SUN Zhen^b, WANG Fang^a, XU Jingyu^a(Huabei People's Hospital, a.Department of Pharmacy, b.Department of Medical Oncology, Huabei 235000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To follow up and evaluate the suitability, effectiveness and safety of new antineoplastic drugs, so as to accumulate experience for improving drug supply, ensuring patient access and continuity of drug use, and promoting clinical rational drug use. **METHODS** Established the examination standards of pre-use indication of new antineoplastic drugs with reference to the instructions for the use of drugs. With reference to the *Guiding Principles for Clinical Application of New Antineoplastic Drugs* and Drug Instructions, a follow-up evaluation standard was established. The follow-up methodology was used to evaluate the suitability, effectiveness and safety of patients who had passed the review since the implementation of the pre-use review system of new antineoplastic drugs. **RESULTS** A total of 41 patients with new antineoplastic drugs were approved in 2018, and the results of suitability evaluation showed that 3 cases did not meet the indication of drug use and 2 cases did not meet the method of administration. The results of effectiveness evaluation showed that the objective response rate was 53.7%(22/41), and the disease control rate was 80.5%(33/41). As of May 2020, 24 patients had a progression-free survival period of more than 12 months, accounting for 58.5%(24/41), and 14 patients died, accounting for 34.1%(14/41). The results of safety evaluation showed that 7 cases did not test urine routine with bevacizumab and 4 cases did not check cardiac ultrasound with trastuzumab. Adverse reactions that may be caused by new antineoplastic drugs include: cardiac adverse reactions in 4 cases with trastuzumab, skin and subcutaneous tissue adverse reactions in 2 cases with sorafenib or oxetinin, and bleeding adverse reactions in 1 case with bevacizumab. The incidence of adverse reactions was 17.1%(7/41). **CONCLUSION** The implementation of the pre-use review system of new antineoplastic drugs can ensure the accessibility and continuity of drug use for patients. Clinical pharmacists should actively implement drug reorganization, pharmaceutical care and drug use education of new antineoplastic drugs to improve the suitability, effectiveness and safety of drug use for patients.

KEYWORDS: new antineoplastic drugs; follow-up evaluation; rational drug use; adverse reactions

基金项目: 淮北市科技攻关计划项目(RJ201813)

作者简介: 李小东, 男, 副主任药师

Tel: (0561)3054082

E-mail: ahhblxd@163.com

肿瘤分子靶向治疗与激素治疗、免疫治疗和细胞毒化疗共同构成了现代肿瘤药物治疗的主要治疗手段^[1]。自首个肿瘤分子靶向药物利妥昔单抗于 1997 年被美国 FDA 批准上市以来, 新型抗肿瘤药物的研发总体呈现递增的趋势。2017 年实施国家谈判药品惠民政策以后, 新型抗肿瘤药物医保结算可参照门诊特殊病进行结算, 导致淮北市人民医院此类药品大多由门诊处方开具。由于国家谈判降价、纳入医保报销和用药患者数量增加等多方面原因, 2018 年度笔者所在医院新型抗肿瘤药物使用量逐渐增大并出现供应紧张情况。因此, 本研究采用追踪方法学评价通过审核的患者用药的适宜性、有效性和安全性, 完善药品供应, 保障患者用药的可及性和连续性, 促进临床合理用药积累经验。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集笔者所在医院 2018 年度实施用前适应证审核制度以来使用新型抗肿瘤药物的全部患者资料, 并根据患者姓名、年龄信息查找全部住院病历和门诊处方, 记录患者基本信息、治疗方案、疾病转归、药物不良反应(adverse drug reactions, ADR)等。

1.2 评价标准

1.2.1 用前审核和追踪评价标准 参考药品使用说明书建立新型抗肿瘤药物用前适应证审核标准; 参考《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2019 年版)》^[2]和药品说明书建立新型抗肿瘤药物追踪评价标准。

1.2.2 疗效及安全性评价标准 实体瘤近期疗效根据 RECIST1.1 标准^[3]评价并至少维持 4 周, 分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD)。以 TN 表示总例数, $(CR+PR) \times TN^{-1} \times 100\%$ 计算客观有效率(objective response rate, ORR), $(CR+PR+SD) \times TN^{-1} \times 100\%$ 计算疾病控制率(disease control rate, DCR)。无进展生存期(progression-free survival, PFS)以初次使用本研究的新型抗肿瘤药物治疗之日起至 PD 或死亡或未次追踪评价时间, 如治疗无效 PFS 时间为 0。不良反应严重程度依据美国国家癌症研究所常见毒性分级标准 v5.0 版(NCI-CTCAEv5.0)^[4]评价。

1.3 追踪方法

以患者姓名、年龄为关键信息, 通过电子病历查找其全部住院病历和门诊处方, 采取向前追踪患者发病时间、首次采用审核药物治疗时间、治疗方案和 ADR 等; 向后追踪患者审核药物方案调整、疗效评价、PFS 和 ADR 等; 连续 2 个月及以上无住院或门诊就诊记录的患者采用电话随访确认患者生存状态。按照追踪记录及电话随访的患者信息综合评价患者用药的适宜性、有效性和安全性。

2 结果

2.1 新型抗肿瘤药物追踪评价标准

2018 年度审核通过的患者共使用曲妥珠单抗、贝伐珠单抗、利妥昔单抗、索拉非尼、奥希替尼 5 种新型抗肿瘤药物。追踪评价标准包括用药指征、用法用量、不良反应、用药监护和联合用药等, 新型抗肿瘤药物追踪评价标准见表 1。

2.2 追踪病例基本情况

2018 年度共审核通过 41 名患者, 年龄 38~89 岁, 平均 (57.93 ± 12.99) 岁, 其中男性 15 例, 女性 26 例, 截至 2020 年 5 月, 最早追踪时间为 2006 年 1 月。41 例患者主要疾病种类包括: 乳腺癌 16 例、结直肠癌 11 例、肾癌 3 例、肝癌 2 例、肺癌 2 例、宫颈癌 1 例、卵巢癌 1 例, 其中除 13 例乳腺癌术后未发生复发或转移, 其余 23 例患者均已发生转移; B 细胞淋巴瘤 4 例、滤泡性淋巴瘤 1 例, 其中 3 例诊断为 III 期及以上。

2.3 新型抗肿瘤药物用药的适宜性

41 例患者有 3 例不符合贝伐珠单抗用药指征, 包括: 转移性乳腺癌 1 例, 转移性宫颈癌 1 例, 转移性卵巢癌 1 例, 追踪使用科室超说明书用药原因是与患者沟通后同意自费使用该药品治疗; 2 例利妥昔单抗给药方法不正确, 利妥昔单抗初次滴注起始速度应为 $50 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$, 病历记录显示该患者初次滴注起始速度 $100 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$ 。给药途径、给药剂量和联合用药等均符合标准规定。

2.4 新型抗肿瘤药物用药的有效性

追踪时间截至 2020 年 5 月, 新型抗肿瘤药物治疗患者客观有效率 53.7%(22/41), 疾病控制率 80.5%(33/41); 24 例 PFS>12 个月, 占比 58.5%(24/41), 14 例患者死亡, 占比 34.1%(14/41)。有效性评价结果见表 2~3。

2.5 新型抗肿瘤药物用药的安全性

安全性评价结果为 7 例使用贝伐珠单抗未检

表 1 新型抗肿瘤药物追踪评价标准

Tab. 1 New antitumor drug tracking evaluation criteria

药品名称	评价要点
曲妥珠单抗	用药指征: HER2 阳性的转移性胃癌患者; HER2 阳性转移性乳腺癌; HER2 阳性乳腺癌的辅助治疗 用法用量: 用配送的稀释液复溶, 使其浓度为 $21 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 取所需量的复溶液, 用 $0.9\% \text{NaCl}$ 注射液 250 mL 稀释; ivgtt, 初次负荷量 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 维持剂量 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, qw; ivgtt, 初始负荷量 $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 维持用量 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, q3w; 疗程: 乳腺癌患者术后使用曲妥珠单抗辅助治疗时间为 1 年; 首次输注时间 90 min, 耐受良好, 30 min 不良反应: 常见发热、恶心、呕吐、输注反应、腹泻、感染、咳嗽加重、头痛、乏力、呼吸困难、皮疹、中性粒细胞减少症、贫血和肌痛 用药监护: ①密切监测左室射血分数, 低于正常范围且较治疗前下降 $\geq 10\%$ 暂停治疗, $<10\%$ 恢复使用; $\geq 15\%$, 或 >8 周持续下降, 或 >3 次因心脏病而停止治疗, 永久停用; ②严重的输注反应和肺部反应中断或停止治疗; ③感染、腹泻和发热性中性粒细胞减少症停止治疗 联合用药: 联合卡培他滨或 5-氟尿嘧啶和顺铂治疗未接受过针对转移性疾病治疗的胃腺癌或胃食管交界腺癌; 单药用于已接受过多个化疗方案的转移性乳腺癌; 顺铂和氟尿嘧啶类进展, 可以联合其他化疗药物; 联合紫杉醇或多西他赛等用于未接受化疗的转移性乳腺癌患者; 联合紫杉类及其他(环磷酰胺、卡铂等)化疗药物或内分泌治疗药物用于乳腺癌辅助治疗; 谨慎同期应用意环类药物, 应序贯使用或分别使用
贝伐珠单抗	用药指征: 用于不可切除的晚期、转移性或复发性非鳞状细胞非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinoma, NSCLC)患者的一线治疗; 转移性结直肠癌患者的一、二线治疗 用法用量: $0.9\% \text{NaCl}$ 稀释浓度 $1.4 \sim 16.5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$; ivgtt, $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 或 $7.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, q3w; 联合 FOLFOX/FOLFIRI 化疗方案时, $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, q2w; 联合 XELOX 化疗方案时, $7.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, q3w; 首次输注时间 90 min, 耐受良好, 第 2 次 60 min, 耐受良好, 30 min 不良反应: 胃肠道穿孔、出血、动脉血栓栓塞、高血压、疲劳或乏力、腹泻和腹痛、充血性心力衰竭、伤口愈合不良、蛋白尿、超敏反应、输液反应、感染等 用药监护: 严重出血或者近期曾有咯血、肿瘤侵犯大血管的患者禁用。以下情况暂停: ①择期手术前 4~6 周; ②药物控制不良的重度高血压; ③中度到重度的蛋白尿需要进一步评估; ④重度输液反应。以下情况停用: ①胃肠道穿孔(胃肠道穿孔、胃肠道瘘形成、腹腔脓肿), 内脏瘘形成; ②需要干预治疗的伤口裂开以及伤口愈合并发症; ③重度出血(例如需要干预治疗); ④重度动脉血栓事件; ⑤危及生命(4 级)的静脉血栓栓塞事件, 包括肺栓塞; ⑥高血压危象或高血压脑病; ⑦可逆性后部脑病综合征; ⑧肾综合征 联合用药: 联合以 5-氟尿嘧啶为基础的化疗适用于转移性结直肠癌患者; 一线使用贝伐珠单抗病情控制后, 贝伐珠单抗+氟尿嘧啶类药物维持治疗直至病情进展; 一线使用贝伐珠单抗病情进展, 二线转换化疗方案可继续使用贝伐珠单抗; 联合卡铂和紫杉醇最多 6 个周期, 随后单药治疗, 直至疾病进展或毒性不可耐受
利妥昔单抗	用药指征: 有治疗指征的滤泡性非霍奇金淋巴瘤; CD20+弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤; 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤; CD20+的非霍奇金淋巴瘤 用法用量: $0.9\% \text{NaCl}$ 或 $5\% \text{GS}$ 稀释浓度为 $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$; ivgtt, 成人 $375 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$(体表面积), 滤泡性非霍奇金淋巴瘤 qw, 初始治疗 8 疗程, 复发连续 4 周; 弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤每个化疗周期的第 1 天使用; 初次滴注起始速度 $50 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$, 60 min 后, 可每 30 min 增加 $50 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$, 直至 $400 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$; 以后的滴注开始速度 $100 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$, 每 30 min 增加 $100 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$, 直至最大速度 $400 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$ 不良反应: 感染、血液学事件、心血管事件、恶心、瘙痒、发热、风疹/皮疹、畏寒、寒战、喷嚏、血管神经性水肿、咽喉刺激、咳嗽和支气管痉挛, 同时伴有或不伴有与药物治疗相关的低血压或高血压 用药监护: ①预先使用抗过敏药物、解热镇痛药和糖皮质激素; ②筛查乙肝病毒; ③禁用于严重活动性感染或免疫应答严重损伤及严重心衰患者; ④严格遵循说明书用法用量, 注意起始滴速的控制; ⑤监测细胞因子释放综合征及肿瘤溶解综合征; ⑥肺功能不全或肿瘤肺浸润进行胸部影像学检查; 出现严重反应特别是严重呼吸困难, 支气管痉挛和低氧血症立即停药 联合用药: 先前未经治疗的 CD20+III~IV 期滤泡性非霍奇金淋巴瘤, 患者应与化疗联合使用; CD20 阳性弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤与标准 CHOP 化疗联合治疗; 妊娠期间禁止利妥昔单抗与甲氨蝶呤联合用药
索拉非尼	用药指征: 治疗无法手术或远处转移的肝细胞癌; 转移性肾癌; 治疗局部复发或转移的进展性的放射性碘难治性分化型甲状腺癌 用法用量: 空腹 Po, 0.4 g, bid 不良反应: 腹泻、乏力、脱发、感染、手足皮肤反应、皮疹 用药监护: ①严重过敏症状禁用; ②持续治疗至不能临床受益或出现不可耐受的毒性反应; ③存在可疑的 ADR 时, 暂停或减少用量; ④对于可能有肾损害危险的患者, 监测体液平衡和电解质平衡; ⑤与华法林合用时应定期检测 INR 值 联合用药: 避免联用 CYP3A4 强效抑制剂和强效诱导剂; 谨慎联用伊立替康、多西他赛; 与新霉素联合应用可导致索拉非尼的暴露量下降
奥希替尼	用药指征: 具有 EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21(L858R)置换突变的局部晚期或转移性 NSCLC 成人患者的一线治疗; 既往经 EGFR-TKI 治疗时或治疗后出现疾病进展, 并且经检测确认存在 EGFR-T790M 突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 成人患者的治疗; EGFR 突变阳性的脑转移或脑膜转移患者优先使用奥希替尼 用法用量: 进餐或空腹时 Po, 80 mg, qd, 直至疾病进展或出现无法耐受的毒性; 漏服 1 次, 距离下次服药时间 $>12 \text{ h}$ 应补服; 可暂停用药或减量, 可减至 40 mg, qd; 无法吞咽药物, 溶于 50 mL 不含碳酸盐的水中直接搅拌至分散后迅速吞服, 再加入半杯水随后迅速饮用 不良反应: 皮肤反应、腹泻, 间质性肺炎 用药监护: ①对活性成分或任何辅料过敏禁用; ②用药期间必须注意常见的皮肤反应和腹泻, 应特别注意间质性肺炎的发生; ③每日相同的时间整片服用; ④轻度肝功能损害慎用本品, 不建议中重度肝功能损害患者使用; ⑤重度或终末期肾功能损害的患者慎用; ⑥心血管风险及存在可能影响左室射血分数情况的患者, 需要考虑监测心脏功能 联合用药: 避免与 CYP3A4 强诱导剂联合使用

表 2 41 例患者的近期疗效评价

Tab. 2 Evaluation of the short-term curative effect of 41 patients

例

药品名称	CR	PR	SD	PD	CR+PR	CR+PR+SD
曲妥珠单抗	10	2	1	2	12	13
贝伐珠单抗	1	3	6	5	4	10
利妥昔单抗	4	1	0	0	5	5
索拉非尼	0	1	3	1	1	4
奥希替尼	0	0	1	0	0	1
合计	15	7	11	8	22	33

表 3 41 例患者的无进展生存期

Tab. 3 Progression-free survival of 41 patients

例

疾病名称	药物名称	治疗后 PFS						合计	死亡
		<3 月	3~6 月	6~12 月	12~18 月	18~24 月	≥24 月		
乳腺癌	曲妥珠单抗	0	0	1	0	5	6	12	1
转移性乳腺癌	曲妥珠单抗	0	1	0	0	1	1	3	0
转移性乳腺癌	贝伐珠单抗	0	0	1	0	0	0	1	1
转移性宫颈癌	贝伐珠单抗	1	0	0	0	0	0	1	1
转移性卵巢癌	贝伐珠单抗	1	0	0	0	0	0	1	1
转移性结直肠癌	贝伐珠单抗	2	2	3	3	0	1	11	8
转移性肺癌	贝伐珠单抗	0	1	0	0	0	0	1	1
转移性肺癌	奥希替尼	0	0	1	0	0	0	1	0
B 细胞淋巴瘤	利妥昔单抗	0	0	0	0	3	1	4	0
滤泡性淋巴瘤	利妥昔单抗	0	0	0	0	1	0	1	0
转移性肾癌	索拉非尼	0	0	1	1	0	1	3	1
转移性肝癌	索拉非尼	1	0	1	0	0	0	2	0
合计		5	4	8	4	10	10	41	14

测尿常规, 4 例使用曲妥珠单抗未检查心脏超声; 可能由新型抗肿瘤药物引起的不良反应, 包括 4 例使用曲妥珠单抗发生心脏不良反应, 2 例使用索拉非尼或奥希替尼发生皮肤及皮下组织不良反应, 1 例使用贝伐珠单抗发生出血不良反应, 不良反应发生率 17.1%(7/41)。4 例使用曲妥珠单抗发生心脏不良反应均无临床症状, 仅超声心动图和(或)心电图表现为短期异常或一过性异常, 未进行医学干预均能够自行恢复正常, 经评价均为 1 级不良反应; 1 例使用索拉非尼因发生斑丘疹和手足症候综合征无法耐受而入院治疗, 经评价为 3 级不良反应; 1 例使用奥希替尼发生轻度口腔溃疡和皮疹, 经评价为 1 级不良反应; 1 例使用贝伐珠单抗发生阴道出血, 经评价为 2 级不良反应。上述不良反应经关联性评价为“很可能”。

3 讨论

追踪方法是医疗行业近几年来推行的一种创新型医院评审评价工具^[5], 本研究采用追踪方法学评价新型抗肿瘤药物用药的适宜性、有效性和安全性。新型抗肿瘤药物国家谈判降价和纳入医保报销初期, 由于临床存在超说明书用药现象造成该类药品供应紧张, 为保障患者用药的可及性和连续性, 笔者所在医院于 2018 年初探索实施新

型抗肿瘤药物用前审核制度。实施用前审核制度以来, 一方面用药适应证的把控保障了该类药品的合理选用和临床科研工作的可持续性, 另一方面保障了符合适应证患者用药的可及性和连续性。

曲妥珠单抗通过抑制可导致肿瘤形成的 HER-2 通路异常激活发挥抗肿瘤作用, 但该通路在维持心肌细胞存活、心脏稳态和应激反应方面具有重要作用, 故曲妥珠单抗可导致心肌损伤, 导致心脏毒性, 但与累积剂量无关, 极少引起心肌细胞凋亡且大多可逆^[6]。据一项为期 11 年的早期 HER-2 阳性乳腺癌随访研究数据显示, 曲妥珠单抗致心脏毒性多数出现于患者用药期间, 未见迟发性毒性^[7]。贝伐珠单抗是第一个用于临床的可与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)结合的靶向药物, 能够阻止 VEGF 与其受体结合, 从而抑制内皮细胞增殖及新血管生成, 发挥抗肿瘤作用。贝伐珠单抗曾用来治疗乳腺癌, 但临床试验发现其总生存期的不获益和不良反应发生率增加, 于 2011 年 11 月被美国 FDA 撤销了在乳腺癌治疗方面的批准^[8]。由于贝伐珠单抗可抑制正常组织 VEGF 信号通路, 导致了相关不良反应的发生, 包括高血压、出血、伤口愈合障碍、血栓形成、中性粒细胞减少和蛋白尿等, 甚至引

起致死性胃肠道穿孔^[9-10]。利妥昔单抗是一种人鼠嵌合型基因重组单克隆抗体,能够与 CD20 抗原特异性结合,引发 B 细胞溶解。利妥昔单抗能够提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,有效率较高,安全性良好,不良反应较少,但可引起常见的心血管系统不良反应,包括外周水肿、高血压、低血压和罕见而严重的心肌梗死^[11-12]。索拉菲尼是小分子多激酶抑制剂,能够选择性抑制丝氨酸/苏氨酸激酶 Raf 及受体酪氨酸激酶,包括血管内皮生长因子受体 2 和 3、血小板衍生生长因子β受体、fms 样酪氨酸激酶 3 和干细胞生长因子受体等的活性,多靶点抑制肿瘤细胞增殖和新生血管生成^[13-14]。索拉菲尼常见 ADR 为皮肤不良反应,大部分患者反应较轻可以耐受,但皮肤不良反应可导致患者生活质量下降,严重不良反应可导致调整药物剂量甚至停药。奥西替尼是第 3 代表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂,用于治疗接受 EGFR-TKI 治疗后 EGFR L858R/T790M 突变阳性的非小细胞肺癌,奥西替尼能够可逆地结合 EGFR 的突变形式(19 外显子缺失、L858R、T790M),通过与 EGFR 激酶区 ATP 结合域的半胱氨酸-797 残基不可逆共价结合,抑制其下游信号通路,从而发挥抑制肿瘤增殖的作用,同时具有靶向性高、不良反应低的优点^[15]。

笔者所在医院临床药师主要参与新型抗肿瘤药物适应证审核和癌痛规范化治疗,鉴于新型抗肿瘤药物可引起严重不良反应,临床药师在以后的工作中应转变思路,以药物重整、药学监护和用药教育为重点,做好以下工作:①做好药物重整工作,认真核对药物遗漏、重复用药、用法用量错误、用药禁忌、药物相互作用等可能存在的用药问题,降低 ADR 的发生;②在曲妥珠单抗使用前、使用期间和治疗完成后监测和评估心脏毒性的风险,特别是加强控制高血压等心血管事件高危因素;③在贝伐珠单抗使用过程中,做好药学监护和患者用药教育,使患者认识用药过程中的风险,特别是发生腹部疼痛、压痛等症状,应及时通知医师;④在利妥昔单抗使用的各个阶段,密切监护患者是否出现胸痛和呼吸困难,高度警惕是否发生心梗;⑤对于口服用药,因患者多数时间在家服药,临床药师应加强患者的用药教育,一旦发生不良反应应及时就医。

综上所述,笔者所在医院新型抗肿瘤药物用

前审核制度仅限于用药指征的初步把关,用药的适宜性、有效性和安全性仍然需要关注。实施新型抗肿瘤药物用前审核制度可以保障患者用药的可及性和连续性,临床药师应积极实施新型抗肿瘤药物的药物重整、药学监护和用药教育,提高用药的适宜性、有效性和安全性。

REFERENCES

- [1] HU H X, WANG X Q, ZHANG H, et al. Mechanism and clinical progress of molecular targeted cancer therapy[J]. Acta Pharm Sin(药理学学报), 2015, 50(10): 1232-1239.
- [2] National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for clinical application of new anti-tumor drugs(2019 edition)[J]. J Multidiscip Cancer Manag: Electron Version(肿瘤综合治疗电子杂志), 2020, 6(1): 16-47.
- [3] YAO X S, YAN D, LIU D Z, et al. A comparison of the mRECIST and RECIST criteria in the efficacy assessment of TACE combined with sorafenib in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Hepatobiliary Surg(中华肝胆外科杂志), 2013, 19(5): 332-336.
- [4] NCI. Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0(CTCAE)[DB/OL]. (2017-11-27). https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50.
- [5] PAN C P, FENG J Y, DONG T T. Application of standardized patient tracking methods to hospital self-evaluation and quality improvement[J]. Chin Hosp(中国医院), 2020, 24(7): 74-75.
- [6] 胡志强, 余文韬, 姚文秀, 等. 抗肿瘤药物致心脏毒性及其防治措施的研究进展[J]. 中国药房, 2020, 31(2): 250-256.
- [7] CAMERON D, PICCART-GEHBART M J, GELBER R D, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: Final analysis of the Herceptin Adjuvant(HERA) trial[J]. Lancet, 2017, 389(10075): 1195-1205.
- [8] FU T T, SONG K. Research progress of molecular targeted antitumor drugs[J]. J Pharm Res(药学研究), 2016, 35(7): 412-415, 424.
- [9] MIAO Q L, LI Y Y, LI Y J, et al. Case analysis of literature on bevacizumab-induced proteinuria[J]. Chin Hosp Pharm J(中国医院药学杂志), 2019, 39(5): 508-511.
- [10] 苗秋丽, 徐东升, 闫荟羽, 等. 贝伐珠单抗致胃肠道穿孔的文献分析[J]. 医药导报, 2020, 39(1): 112-116.
- [11] WANG Y, PAN M, HUANG J X, et al. Clinical trial of rituximab in diffuse large B cell lymphoma chemotherapy patients[J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2019, 35(20): 2551-2554.
- [12] 李树鹏, 刘永. 利妥昔单抗致心肌梗死 14 例文献分析[J]. 医药导报, 2019, 38(5): 669-671.
- [13] XIA J X. Research progression on cutaneous adverse events of Sorafenib[J]. Fudan Univ J Med Sci(复旦学报: 医学版), 2019, 46(4): 551-555, 561.
- [14] LI Z, JI Y, HOU G Q, et al. Comparison of the effects of sorafenib and sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2019, 39(16): 1665-1667, 1674.
- [15] LI P, WANG L, JIA L C. Research situation of the third generation epidermal growth factor receptor inhibitor, osimertinib[J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2017, 33(14): 1371-1373.

收稿日期: 2020-05-05

(本文责编: 沈倩)