



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.03.15

文章编号: 2095-1264(2023)03-0361-08

临床药师对恶性肿瘤合并肾功能不全患者的 干预效果观察[★]

魏 筱¹, 严文跃², 戴启刚³, 祁 峰¹, 蔡 黎¹, 卞海林¹, 张琳琳¹, 成 美^{1*}

(南京大学医学院附属盐城第一医院/盐城市第一人民医院¹药学部,²肿瘤科, 江苏 盐城, 224006;

³江苏省疾病预防控制中心, 江苏 南京, 210009)

摘要: **目的** 探讨临床药师在恶性肿瘤合并肾功能不全患者抗肿瘤治疗中的作用。**方法** 将110例恶性肿瘤合并肾功能不全患者按照随机分配原则纳入干预组和对照组,临床药师参与干预组患者抗肿瘤方案的制定,监测药物治疗过程,对不合理的治疗及时干预,避免药物不良反应及不良相互作用;对照组通过医院信息系统回顾性调查收集相关资料。**结果** 排除混杂因素的干扰后,干预组患者抗肿瘤治疗后肾功能较治疗前有显著改善,且与对照组治疗后相比亦有显著改善,差异有统计学意义($P<0.01$)。干预组平均住院费用显著低于对照组($P<0.05$),不良反应发生率及临床使用不合理率也显著低于对照组($P<0.05$)。临床用药合理性调查发现,未根据肾损害程度进行药物剂量调整是对照组存在的主要问题。**结论** 对于恶性肿瘤合并肾功能不全患者,科学合理地开展药学干预,可大大提高药物治疗的安全性、有效性及合理性,给患者带来更多获益。

关键词: 临床药师; 肾功能不全; 干预; 恶性肿瘤合并肾功能不全

中图分类号: R730.6 **文献标识码:** A

Intervention efficacy of clinical pharmacists on patients with malignant tumor and renal insufficiency[★]

WEI Xiao¹, YAN Wenyue², DAI Qigang³, QI Feng¹, CAI Li¹, BIAN Hailin¹, ZHANG Linlin¹, CHENG Mei^{1*}

(¹Department of Pharmacy, ²Department of Oncology, Yancheng First Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School/Yancheng No.1 People's Hospital, Yancheng, 224006, Jiangsu, China; ³Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing, 210009, Jiangsu, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the role of clinical pharmacists in the treatment of malignant tumor patients complicated with renal insufficiency. **Methods** A total of 110 patients with malignant tumors and renal insufficiency were selected and randomly allocated into the intervention group and the control group. For patients in the intervention group, clinical pharmacists drew up the anti-tumor medicinal plan, monitored the process of drug treatment, and intervened in time for unreasonable treatment, to avoid adverse drug reactions and adverse drug interactions. Data of patients in the control group were collected and analyzed retrospectively based on the hospital information system. **Results** After excluding the interference of confounding factors, the renal function of the intervention group after anti-tumor treatment was significantly improved as compared with that before treatment, and it was also significantly improved as compared with the control group after treatment, and the difference was statistically significant ($P<0.01$). The average hospitalization expenses of patients in the intervention group was markedly lower than that of the control group ($P<0.05$). Moreover, the incidence of adverse reactions and the rate of irra-

[★]基金项目:江苏省卫健委科研项目(M2020026);盐城市医学科技发展计划项目(YK2019016);江苏省药学会-奥赛康临床药学基金科研项目(A202034);江苏省药学会-恒瑞医院药学基金科研项目(H202048,H202141)。

作者简介:魏筱,女,硕士,主管中药师,研究方向:临床药学。

*通信作者:成美,女,副主任药师,研究方向:临床药学。

nal drug use in the intervention group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Investigations on the rationality of drug use found that the main problem in the control group was the irrational drug dose due to lacking consideration of renal insufficiency. **Conclusion** For patients with malignant tumor and renal insufficiency, rational pharmaceutical intervention in due time can help to promote the rationality, safety and effectiveness of drug use, and bringing more benefits to patients.

Keywords: Clinical pharmacist; Renal insufficiency; Intervention; Malignant tumor with renal insufficiency

前言

恶性肿瘤常与肾脏疾病相互影响。一方面,相较于正常人群,慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)患者继发恶性肿瘤的发病率较高^[1];另一方面,恶性肿瘤发生发展过程中也可导致慢性肾脏疾病的发生^[2]。化疗、靶向药物等作为恶性肿瘤最主要治疗手段,在延长患者生存期的同时,也易导致急、慢性肾损害的发生。因此,对于合并肾功能不全的恶性肿瘤患者,抗肿瘤治疗是否安全一直是临床所关注的问题。

临床药师在降低肾功能不全患者的用药风险中起重要作用,但目前的研究多集中于个案报道^[3-4],或从药物重整^[5]、医嘱优化^[6]等角度观察,缺乏多方面影响因素的综合观察及分析,以消除混杂因素造成的研究结果偏倚。本研究通过临床药师前期制定审核依据、现场参与查房和药学服务,对不合理用药及时干预,探讨临床药师干预对患者肾功能、住院费用、不良反应等方面的影响,同时分析不合理用药情况,为临床药师深入临床工作提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源 选择2020年1月1日至2020年12月31日在盐城市第一人民医院肿瘤科及血液科治疗的恶性肿瘤患者,纳入标准如下:(1)有明确病理诊断并进行抗肿瘤治疗的恶性肿瘤患者;(2)抗肿瘤治疗前肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) $< 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$;(3)排除因转院、转科、死亡等其它原因失访的患者。

1.2 研究方法 将同一病区医师管理床位分为干预组和对照组,将收治的恶性肿瘤合并肾功能不全患者随机分配入两组。临床药师对干预组患者治疗前常规监护一般情况,包括体能评分、血象、脏器功能、既往药物不良反应发生及恢复情况、合并用药等,除此之外重点评估患者肾功能,根据肾功能水平谨慎选择药物及剂量,加用肾脏保护剂;治疗中监护溶媒选择、给药顺序、给药速度、脏器功能以

及不良反应等,并对患者进行用药教育;治疗后监护肿瘤药物可能引起的骨髓毒性、肝肾毒性、心脏毒性、神经系统毒性等,对于毒性严重者及时反馈医师并进行干预。临床药师对干预组患者整个治疗过程中的不合理用药治疗进行干预,收集患者性别、年龄、诊断、分期、住院时间、住院费用及不良反应等资料,并计算患者治疗前后eGFR。对照组不进行临床药师干预,相关资料通过回顾性调查方法从医院信息系统收集。两组患者均由医师根据诊疗常规及患者具体情况进行常规放疗、化疗、辅助支持和对症治疗。本研究经我院医学伦理委员会审批实施。主要技术路线见图1。

根据肾损害病因将肿瘤合并肾功能不全患者分为肿瘤相关肾损害患者和非肿瘤相关肾损害患者^[7]。肿瘤相关肾损害^[8-9]包括肾前性因素,如消化道出血、化疗相关性恶心呕吐及腹泻;肾性因素,如多发性骨髓瘤、肾脏肿瘤致肾切除、肿瘤直接侵犯等;肾后性因素,如肿瘤压迫致输尿管梗阻。非肿瘤相关肾损害主要包括原发性肾病,如慢性肾小球肾炎、急性肾功能衰竭;继发性肾病,如糖尿病、高血压、血管炎、药物(非甾体类抗炎药、中药等)。

本研究将抗肿瘤治疗药物分为细胞毒类药物、非细胞毒类药物及抗肿瘤中成药。非细胞毒类药物主要包括靶向药物,抗肿瘤中成药根据《2021年国家基本医疗保险药品目录(中成药部分)》^[10]主要包括华蟾素注射液、艾迪注射液、鸦胆子油乳注射液等。

1.3 不同分期慢性肾脏病患者应用化疗药物的剂量调整 参考《中国药典》(2020年版)^[11]、《新编药理学》(第18版)^[12]、《实用肿瘤内科学》^[13]、国家药品监督管理局批准的药品说明书、相关指南及专家共识^[14-16]等,根据药物对肾脏的影响程度对本院常用的抗肿瘤药物进行剂量调整,形成审核依据,肌酐清除率(creatinine clearance, CrCl)采用 Cockcroft-Gault 公式计算(表1)。

1.4 观察指标 通过eGFR评价患者抗肿瘤治疗前后的肾功能。根据肾脏病膳食改良(modification of

diet in renal disease, MDRD)公式计算 $eGFR^{[16-17]}$, 结果经过患者实际体表面积校正。 $\Delta eGFR = eGFR_{\text{抗肿瘤治疗后}} - eGFR_{\text{抗肿瘤治疗前}}$, 可以反映患者肾功能变化情况。

不良反应根据常见不良反应事件评价标准(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE) 5.0 进行分级, 1~2 级为一般不良反应, 3~5 级为严重不良反应。

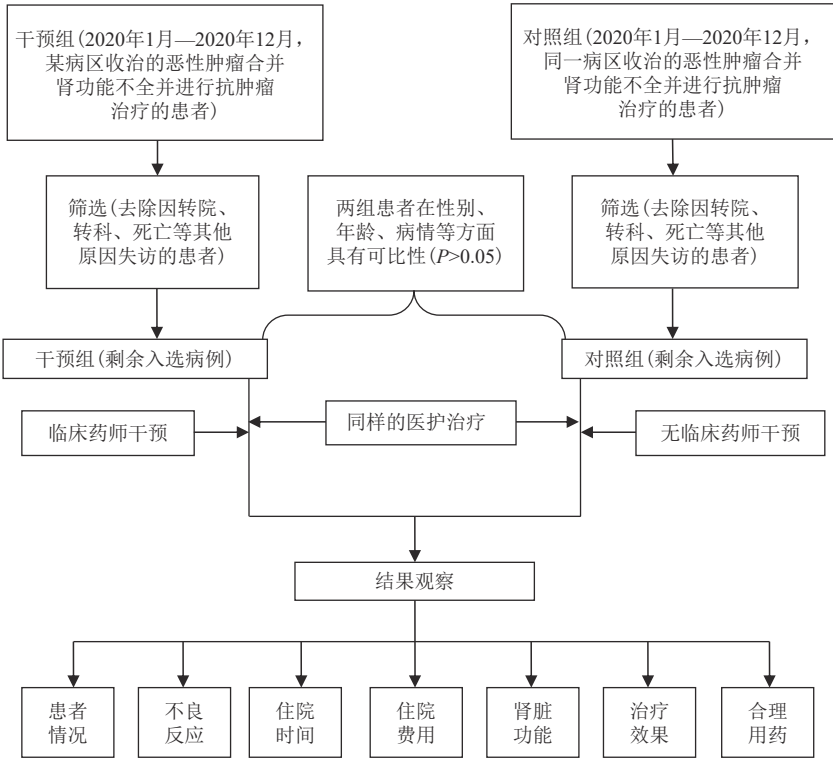


图 1 主要技术路线
Fig. 1 Main technical route

表 1 不同分期慢性肾脏病患者应用化疗药物的剂量调整

Tab. 1 Dose adjustment of chemotherapy drugs for patients with chronic kidney disease in different stages

药物分类	药物名称	CrCl			血液透析
		>60 mL·min ⁻¹	60~30 mL·min ⁻¹	<30 mL·min ⁻¹	
烷化剂	环磷酰胺	100%	75%	75%; <10 mL·min ⁻¹ : 50%	75%(透析后给药)
	异环磷酰胺	100%	≥40 mL·min ⁻¹ : 75%; <40 mL·min ⁻¹ : 50%	≥20 mL·min ⁻¹ : 50%; <10 mL·min ⁻¹ : 避免使用	50%(透析后给药)
	达卡巴嗪	100%	>45 mL·min ⁻¹ : 80%; ≤45 mL·min ⁻¹ : 75%	70%	100 mg·d ⁻¹ , 5 d/循环
	苯达莫司汀	100%	NA	避免使用	NA
	美法仑	100%	75%	75%; <10 mL·min ⁻¹ : 50%	50%(透析后给药)
	替莫唑胺	100%	100%	100%(密切监测)	NA
抗代谢药物	卡培他滨	100%	75%	避免使用	50%(透析后给药)
	阿糖胞苷	100%	≥45 mL·min ⁻¹ : 60%; <45 mL·min ⁻¹ : 50%	30% 或替代	30% 或替代
	培美曲塞	100%	≥45 mL·min ⁻¹ : 100%; <45 mL·min ⁻¹ : 避免使用	避免使用	NA
	甲氨蝶呤	100%; <80 mL·min ⁻¹ : 65%	≥40 mL·min ⁻¹ : 55%	避免使用	避免使用

续表 1

	氟尿嘧啶	100%	100%	减量使用(密切监测)	NA
	氟达拉滨	100% <70 mL·min ⁻¹ ;50%	50%	避免使用	50%(腹膜透析)
	克拉屈滨	100%	30~50 mL·min ⁻¹ ;75%	≥10 mL·min ⁻¹ ;75%; <10 mL·min ⁻¹ ;50%	50%(腹膜透析)
	雷替曲塞	>65 mL·min ⁻¹ ; 100%,3周方案;≤ 65 mL·min ⁻¹ ; 75%,4周方案	≥55 mL·min ⁻¹ ;75%,4周方案; <55 mL·min ⁻¹ ;50%,4周方案	≥25 mL·min ⁻¹ ;50%,4周方案; <25 mL·min ⁻¹ ;避免使用	NA
	替吉奥	100%	>50 mL·min ⁻¹ ;100%; ≤50 mL·min ⁻¹ ;67%	33%(除非获益大于风险, 否则避免使用)	NA
	羟基脲	100%	50%	≥10 mL·min ⁻¹ ;50%; <10 mL·min ⁻¹ ;避免使用	20%(透析后给药)
	喷司他丁	100%	50%~70%	50%	50%(透析前 1~2 h)
植物药	紫杉醇	100%	100%	100%(密切监测)	100%
	多西他赛	100%	100%	100%(密切监测)	减量使用(密切监测)
	长春新碱	100%	100%	100%(密切监测)	NA
	长春瑞滨	100%	100%	100%(密切监测)	减量使用(密切监测)
	依托泊苷	100%	≤50 mL·min ⁻¹ ;75%	≥15 mL·min ⁻¹ ;75%; <15 mL·min ⁻¹ ;50%	50%
	伊立替康	100%	NA	NA	避免使用
	托泊替康	100%	≥40 mL·min ⁻¹ ;100%; <40 mL·min ⁻¹ ;0.75 mg·m ⁻² ·d ⁻¹	≥20 mL·min ⁻¹ ;0.75 mg·m ⁻² ·d ⁻¹ ; <20 mL·min ⁻¹ ;避免使用	NA
	托泊替康 (口服)	100%	≥50 mL·min ⁻¹ ;100% <50 mL·min ⁻¹ ;1.5 mg·m ⁻² ·d ⁻¹	0.6 mg·m ⁻² ·d ⁻¹	避免使用
抗肿瘤 抗生素	多柔比星	100%	100%	100%(密切监测)	100%(透析后给药)
	表柔比星	100%	100%	减量(血肌酐>5 mg·dL ⁻¹)	100%(透析后给药)
	伊达比星	NA	避免使用(血肌酐>2 mg·dL ⁻¹)	避免使用(血肌酐>2 mg·dL ⁻¹)	NA
	柔红霉素	100%	50%(血肌酐>3 mg·dL ⁻¹)	50%(血肌酐>3 mg·dL ⁻¹)	NA
	博来霉素	100%	>50 mL·min ⁻¹ ;100%; 40~50 mL·min ⁻¹ ;70%; <40 mL·min ⁻¹ ;60%;	>20 mL·min ⁻¹ ;55%; 10~20 mL·min ⁻¹ ;45%; 5~<10 mL·min ⁻¹ ;40%	NA
铂类	顺铂	100%	>45 mL·min ⁻¹ ;75%; ≤45 mL·min ⁻¹ ;50%	50%	25%~50%(透析后给 药);50%(腹膜透析)
	卡铂	100%	>40 mL·min ⁻¹ ;250 mg·m ⁻² ; ≤40 mL·min ⁻¹ ;200 mg·m ⁻²	>15 mL·min ⁻¹ ;200 mg·m ⁻² ; ≤15 mL·min ⁻¹ ;避免使用	25×AUC(透析后给 药);25%(腹膜透析)
	奥沙利铂	100%	100%	75%	70%
其他	硼替佐米	100%	100%	100%	100%(透析后给药)
	伊沙佐米	100%	100%	75%	75%
免疫 调节剂	沙利度胺	100%	100%	100%(密切监测)	100%(密切监测)
	来那度胺	100%	40%(10 mg qd,d1~d21)	30%(15 mg qod,d1~d21)	20%(5 mg qd,d1~ d21,透析后给药)

注:NA表示无相关研究。

Note:NA means not available.

疗效评价采用 RECIST 标准,分为完全缓解
(complete remission, CR)、部分缓解(partial response,

PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(pro-
gressive disease, PD)。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 23.0 及 Excel 软件对研究数据进行统计学分析。在组间的均衡性比较中,“治疗药物”、“肾功能不全分级”及“疗效”的“例次”采用随机效应 Logistic 回归比较。对于符合正态分布的连续变量以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;对日期等不符合正态分布的连续变量以中位数(四分位数间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,比较采用秩和检验;计数资料以百分率表示,比较采用 χ^2 检验或精确概率法。本研究中,有部分患者多次入院治疗,每次入院均开展治疗前后 eGFR 评估,为控制个体观测的自相关,采用随机效应模型评估临床

药师干预对肾功能变化的影响。

2 结果

2.1 一般资料

本研究最终共纳入符合条件的患者 110 例,总共完成 197 次抗肿瘤治疗。干预组脱落 2 例转科患者,最终纳入 54 例患者,共完成 116 次抗肿瘤治疗。对照组 56 例患者,共完成 81 次抗肿瘤治疗。两组患者性别、年龄、肿瘤类型、治疗药物、肾功能不全分级、分期等各项基线指标均衡可比,组间差异均无统计学意义($P>0.05$)(表 2)。

表 2 两组患者一般资料比较

Tab. 2 Comparison of general data between the two groups

一般资料	分类	干预组	对照组	统计量	P
例数		54	56		
性别/例	男	30	38	$\chi^2=1.76$	0.18
	女	24	18		
年龄/岁		63.96 $\pm$ 11.12	67.27 $\pm$ 8.73	$t=-1.73$	0.09
肿瘤类型/例	血液系统肿瘤(多发性骨髓瘤)	16	22	$\chi^2=3.76$	0.44
	其它血液肿瘤	20	17		
	消化系统肿瘤	8	8		
	呼吸系统肿瘤	7	3		
	其它实体肿瘤	3	6		
治疗药物/例次	细胞毒类药物	44	27	$Z=-0.01$	0.99
	靶向药物	9	13		
	抗肿瘤中成药	6	10		
	细胞毒+靶向药物	28	11		
	细胞毒+抗肿瘤中成药	19	13		
	靶向+抗肿瘤中成药	1	5		
	细胞毒+靶向+抗肿瘤中成药	9	2		
肾功能不全分级 (eGFR)/例次	<15 mL $\cdot$ min $^{-1}$	7	5	$Z=0.39$	0.70
	15~29 mL $\cdot$ min $^{-1}$	18	20		
	30~59 mL $\cdot$ min $^{-1}$	65	42		
	60~89 mL $\cdot$ min $^{-1}$	26	14		
分期/例	I-III B 期	22	15	$\chi^2=0.07$	0.79
	III C-IV 期	14	11		
肾功能不全/例	肿瘤相关	33	35	$\chi^2=0.02$	0.88
	非肿瘤相关	21	21		
疗效/例次	CR+PR	30	17	$Z=-0.05$	0.96
	SD	69	50		
	PD	17	14		

2.2 临床药师干预对患者抗肿瘤治疗后肾功能的影响

干预组与对照组抗肿瘤治疗前 eGFR 无显著差

异($P>0.05$),提示两组 eGFR 均衡可比。治疗后干预组 eGFR 较治疗前升高(9.06 $\pm$ 14.92) mL $\cdot$ min $^{-1}$,并显著高于对照组($P<0.05$),提示临床药师干预可显

著改善患者肾功能(表3)。

表3 两组患者抗肿瘤治疗前后肾功能变化(mL·min⁻¹)
Tab. 3 Changes of renal function in two groups before and after anti-tumor treatment (mL·min⁻¹)

组别	例数	治疗前 eGFR	治疗后 eGFR	ΔeGFR
干预组	54	47.77±18.69	56.83±23.41	9.06±14.92
对照组	56	42.78±19.88	44.47±21.64	1.69±15.33
<i>t</i>		1.80	3.76	3.37
<i>P</i>		0.07	<0.01	<0.01

2.3 对ΔeGFR有影响的独立因素分析

2.3.1 单因素随机效应回归和分析 将组别、性别、年龄段等作为可能对治疗前后肾功能变化产生影响的独立影响因素纳入单因素随机效应回归模型,结果发现组别、肾功能分级和疗效对患者治疗前后肾功能变化有显著影响(*P*<0.05)(表4)。

2.3.2 多因素随机效应回归和分析 将单因素分析中*P*<0.2的影响因素纳入多因素随机效应线性回归模型,其中性别、是否肿瘤相关肾功能不全在分析过程中因*P*>0.05而被剔除,最终结果显示,在控制肾功能分级和疗效对患者肾功能的影响以后,组别对于患者治疗前后肾功能的变化仍然有显著影响,提示临床药师干预对患者肾功能的改善有显著影响(表5)。

2.4 临床药师干预对患者平均住院费用的影响

干预组患者无论是药品总费用还是住院总费用均明显低于对照组(*P*<0.05),而费用减少考虑更多地与临床药师全面干预临床不合理用药有关(表6)。

2.5 临床药师干预对患者住院天数的影响

两组患者抗肿瘤治疗前、治疗后住院天数及总住院天数均无显著差异(*P*>0.05),提示临床药师干预对肿瘤合并肾功能不全患者的住院天数无显著影响(表7)。

2.6 临床药师干预对患者不良反应发生的影响

干预组共完成116次抗肿瘤治疗,不良反应总发生率及一般不良反应发生率均明显低于对照组(*P*<0.05),提示临床药师干预可显著减少肿瘤合并肾功能不全患者的不良反应。两组严重不良反应发生率比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),可能与大多数严重不良反应属于B型不良反应,具有罕见、非预期、较严重等特点有关(表8)。

表4 患者肾功能影响因素的单因素分析
Tab. 4 Univariate analysis of influencing factors of renal function in patients

影响因素	回归系数	<i>Z</i>	<i>P</i>	95% <i>CI</i>
组别	-11.48	-3.39	<0.01	-18.11~-4.85
性别	6.58	1.82	0.07	-0.50~13.67
年龄段	-3.84	-1.08	0.28	-10.81~3.12
分期	0.36	0.28	0.78	-2.18~2.90
其它血液肿瘤 vs. 多发性骨髓瘤	3.53	0.81	0.42	-4.99~12.04
消化系统肿瘤 vs. 多发性骨髓瘤	-1.14	-0.20	0.84	-12.17~9.88
呼吸系统肿瘤 vs. 多发性骨髓瘤	2.12	0.31	0.75	-11.14~15.39
其它实体肿瘤 vs. 多发性骨髓瘤	-1.25	-0.18	0.86	-15.14~12.64
肾功能分级	-3.94	-3.09	<0.01	-6.44~-1.44
靶向药物 vs. 细胞毒类药物	-0.12	-0.04	0.97	-6.64~6.39
抗肿瘤中成药 vs. 细胞毒类药物	-0.33	-0.09	0.93	-7.36~6.69
细胞毒+靶向药物 vs. 细胞毒类药物	1.67	0.53	0.60	-4.50~7.84
细胞毒+抗肿瘤中成药 vs. 细胞毒类药物	0.47	0.19	0.85	-4.47~5.42
靶向+抗肿瘤中成药 vs. 细胞毒类药物	-2.41	-0.48	0.63	-12.20~7.39
细胞毒+靶向+抗肿瘤中成药 vs. 细胞毒类药物	4.46	1.11	0.27	-3.43~12.35
是否肿瘤相关肾功能不全	-6.93	-1.92	0.06	-14.02~0.16
疗效	-3.40	-2.35	0.02	-6.23~-0.57

表5 患者肾功能影响因素的多因素分析
Tab. 5 Multivariate analysis of influencing factors of renal function in patients

影响因素	回归系数	<i>Z</i>	<i>P</i>	95% <i>CI</i>
组别	-11.24	-3.32	<0.01	-17.88~-4.60
肾功能分级	-3.37	-2.68	<0.01	-5.84~-0.90
疗效	-2.94	-2.11	0.04	-5.68~-0.21

2.7 临床药师干预对临床用药合理性的影响

干预组临床用药总不合理率及抗肿瘤治疗方案不合理率均明显低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05),提示临床药师干预能显著减少临床不合

表 6 临床药师干预对平均住院费用的影响

Tab. 6 Effects of the intervention of clinical pharmacists on the average hospitalization expenses of patients

组别	例数	药品总费用/元	住院总费用/元
干预组	54	6 618.16±6 830.61	15 728.75±14 573.40
对照组	56	10 854.04±13 336.57	24 836.78±23 926.36
<i>t</i>		-2.63	-3.05
<i>P</i>		0.01	<0.01

表 7 临床药师干预对患者住院天数的影响

Tab. 7 Effects of the intervention of clinical pharmacists on the length of hospital stay [median]

组别	例数	住院天数[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]		
		治疗前/d	治疗后/d	总天数/d
干预组	54	2(1, 4)	1(1, 3)	13(6.25, 18)
对照组	56	3(2, 6)	2(0, 4)	13(9, 20.5)
<i>Z</i>		-1.50	-0.22	-1.61
<i>P</i>		0.13	0.82	0.11

理用药现象,使用药安全得到显著提高(表 9)。

2.8 对照组临床用药合理性调查

对对照组进行临床用药合理性调查发现,未根据肾功能损害程度进行药物剂量调整是对照组的主要问题,如重度肾功能不全患者来那度胺给药剂

表 8 临床药师干预对患者不良反应发生的影响[例(%)]

Tab. 8 Effects of the intervention of clinical pharmacists on the incidence of adverse reactions of patients [*n* (%)]

组别	治疗总次数	不良反应总例次	一般不良反应	严重不良反应
干预组	116	20(17.24)	17(14.66)	3(2.59)
对照组	81	29(35.80)	25(30.86)	4(4.94)
χ^2		5.18	4.75	0.71
<i>P</i>		0.02	0.03	0.40

表 9 临床药师干预对临床使用合理性的影响[例(%)]

Tab. 9 Effects of the intervention of clinical pharmacists on the rationality of drug use [*n* (%)]

组别	治疗总次数	抗肿瘤方案不适宜	不合理问题总数
干预组	116	0	4(3.45)
对照组	81	18(22.22)	36(44.44)
χ^2		23.02	31.78
<i>P</i>		<0.01	<0.01

量过高(25 mg qd d1~d21 po),应调整为 15 mg qod d1~d21 po;中度肾功能不全患者体表面积 1.8 m²,替吉奥给药剂量过高(60 mg bid po),应调整为 40 mg bid po;苯达莫司汀、伊达比星禁用于严重肾功能不全患者等;此外还存在中药注射剂、辅助药物使用不规范等问题(表 10)。

表 10 临床药师对临床用药合理性的调查

Tab. 10 Investigation on rationality of drug use by clinical pharmacists

评价指标	问题数	具体问题
用法用量不适宜	28	①未根据肾功能损害程度调整抗肿瘤药剂量,如环磷酰胺、来那度胺、阿糖胞苷、伊沙佐米、西达苯胺、羟基脲、替吉奥等;②香菇多糖及帕洛诺司琼使用频次不当;③中药注射剂使用疗程不适宜,如康莱特注射液、康艾注射液等;④辅助药物前列地尔使用时间过长
联合用药不适宜	3	①香菇多糖与核糖核酸、胸腺法新联合使用不适宜;②甘精胰岛素+精蛋白锌重组人胰岛素混合注射液联合使用不适宜
无指征使用	2	严重肾功能不全患者使用苯达莫司汀、伊达比星抗肿瘤治疗不适宜
给药途径不适宜	2	前列地尔静脉滴注不适宜
输液配伍不适宜	1	康艾注射液与胰岛素配伍不适宜

3 讨论

恶性肿瘤合并肾功能不全患者多具有病情危重、治疗药物毒性大等特点,治疗不当可能导致严重后果。对于此类患者,临床治疗中需慎重选择药物,并根据其肾功能状况调整给药剂量和给药频率,然而实际临床中很多临床医师并不能通过血清

肌酐及时注意到患者的肾功能下降。有两项队列研究显示,血清肌酐升高的检出率在癌症患者中较低(<10%),但 eGFR 下降的检出率相对较高(50%~53%),从而可能因药物蓄积导致毒性增加,进一步加重肾损害,增加治疗风险^[18-19]。此外,临床医师对药品不良反应欠缺足够重视,对于药品是否经肾脏排泄、剂量该作何调整、药物相互作用等缺乏了解;

而临床药师的监测及干预可弥补医师的疏漏及不足,还可在药物合理使用、相互作用和不良反应等方面协助医师,参与制订及调整用药方案、监护不良反应的发生,提高药物治疗的安全性、有效性与合理性。

本研究在临床药师的协助下监控干预组患者不良反应,对不合理药物治疗及时干预,并从单因素及多因素回归分析角度证实,在控制其它影响因素的干扰后,临床药师干预对患者肾功能的改善有显著影响。此外,临床药师的干预还明显降低了患者的平均住院费用。不良反应方面,干预组患者药品不良反应总发生率及一般不良反应发生率均显著低于对照组。

通过对两组患者临床用药合理性调查发现,干预组总不合理率 3.45%,明显低于对照组的 44.44%。对于临床药师指出的不合理问题,绝大多数临床医师予以采纳,部分问题因考虑角度不同未予采纳,主要集中于辅助药物的使用及中药注射剂的使用疗程,如临床药师认为盐酸帕洛诺司琼注射液应该静脉注射使用,但是部分患者存在静脉注射部位疼痛现象,故临床医师常规采用静脉滴注等。针对对照组的医嘱进行回顾性调查发现,药物剂量使用不当是其存在的主要问题,其次是中药注射剂的使用疗程不适宜、香菇多糖及帕洛诺司琼的使用频次不适宜等。由此可见,科学合理地开展药学干预能显著减少临床不合理用药现象,使用药安全性得到显著提高。

临床药师在安全用药方面的作用愈加凸显,而当前专职临床药师较少,药师与患者配比不均衡,难以面面俱到。因此,建议针对肿瘤患者拟定专科审核依据,规范信息系统审核医嘱流程,通过规范化信息系统推动肿瘤临床药师更好地履行用药指导职责,保障患者用药安全,这也更符合未来医疗行业的发展需求。

参考文献

- [1] 苗强,刘玲,蔡蓓,等.慢性肾脏病患者肾功能不全对血清 CA125 和 HE4 水平的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(8): 897-901. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.08.001.
- [2] PÉRON J, NEVEN A, COLLETTE L, et al. Impact of acute kidney injury on anticancer treatment dosage and long-term outcomes: a pooled analysis of European Organisation for Research and Treatment of Cancer trials [J]. Nephrol Dial Transplant, 2020; 36(7): 1263-1271. DOI: 10.1093/ndt/gfaa049.
- [3] 陈超,叶晓芬,金美玲,等.临床药师参与慢性肾功能不全患者抗结核方案的制定[J]. 中国药师, 2020, 23(12): 2437-2439. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2020.12.029.

- [4] 唐莲,陈芳,庄智伟,等.临床药师参与肾功能不全患者万古霉素持续静脉给药对连续性肾脏替代治疗的药学监护与用药分析[J]. 抗感染药学, 2021, 18(12): 1826-1830. DOI: 10.13493/j.issn.1672-7878.2021.12-028.
- [5] 吴淋淋,张新茹,侯继秋,等.临床药师在慢性肾功能不全患者中的药物重整实践[J]. 中国药房, 2017, 28(14): 2002-2005. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.14.37.
- [6] 曾韵夏,向超.临床药师对肾功能不全患者住院医嘱的优化干预效果分析[J]. 山西医药杂志, 2020, 49(16): 2194-2196. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2020.16.043.
- [7] 张威,袁伟杰.肿瘤-肾脏病学:肾脏病学的新领域[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2015, 24(5): 463-468.
- [8] 应红艳,林毅,陈书长.化疗对肾功能不全老年肿瘤患者肾功能的影响[J]. 癌症进展, 2010, 8(6): 607-612. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1535.2010.06.017.
- [9] 许慧莹,李月红.实体肿瘤相关性肾病[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(3): 148-150. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.03.002.
- [10] 国家医保局与人力资源社会保障部.关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2021 年)》的通知 [EB/OL]. [2021-11-24]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2021-12/03/content_5655651.htm.
- [11] 国家药典委员会.中国药典[M].北京:中国医药科技出版社, 2020: 1088.
- [12] 陈新谦,金有豫,汤光.陈新谦·新编药理学[M].第 18 版.北京:人民卫生出版社, 2018.
- [13] 周际昌.实用肿瘤内科治疗[M].北京:北京科学技术出版社, 2010.
- [14] 广东省药学会.铂类药物临床应用与不良反应管理专家共识[J]. 今日药学, 2019, 29(9): 577-586. DOI: 10.12048/j.issn.1674-229X.2019.09.001.
- [15] 姜玲,史天陆.肾功能不全患者治疗临床药师指导手册[M].北京:人民卫生出版社, 2014.
- [16] SPRANGERS B, ABUDAYYEH A, LATCHA S, et al. How to determine kidney function in cancer patients? [J]. Eur J Cancer, 2020, 132: 141-149. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.03.026.
- [17] CHANCHAROENTHANA W, WATTANATORN S, VADCHARAVIVAD S, et al. Agreement and precision analyses of various estimated glomerular filtration rate formulae in cancer patients [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 19356. DOI: 10.1038/s41598-019-55833-0.
- [18] LAUNAY-VACHER V, OUDARD S, JANUS N, et al. Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study [J]. Cancer, 2007, 110(6): 1376-1384. DOI: 10.1002/cncr.22904.
- [19] LAUNAY-VACHER V. Epidemiology of chronic kidney disease in cancer patients: lessons from the IRMA study group [J]. Semin Nephrol, 2010, 30(6): 548-556. DOI: 10.1016/j.seminephrol.2010.09.003.

校稿:李征 于静

本文引用格式: 魏筱,严文跃,戴启刚,等.临床药师对恶性肿瘤合并肾功能不全患者的干预效果观察[J]. 肿瘤药学, 2023, 13(3): 361-368. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.03.15.

Cite this article as: WEI Xiao, YAN Wenye, DAI Qigang, et al. Intervention efficacy of clinical pharmacists on patients with malignant tumor and renal insufficiency[J]. Anti-tumor Pharmacy, 2023, 13(3): 361-368. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.03.15.