

肿瘤专科临床药师在多学科协作诊疗模式中的作用研究进展[△]

毛棉^{1*}, 杜姗², 蒋刚^{1#} (1. 四川省肿瘤医院药学部, 成都 610041; 2. 四川省人民医院药学部, 成都 610072)

中图分类号 R95; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)06-0857-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.06.28

摘要 目的: 了解肿瘤专科临床药师在多学科协作(MDT)诊疗模式中的作用, 为MDT的进一步开展提供参考。方法: 以“肿瘤”“临床药师”“药师”“多学科协作”“Tumor”“Cancer”“Pharmacist”“Clinical pharmacist”“MDT”“Multidisciplinary team”“Multidisciplinary treatment”等为检索词, 对Web of Science、Embase、PubMed、中国知网、万方、维普等数据库中收录的文献进行组合检索, 检索时限均为建库起至2018年1月。就国内外肿瘤专科临床药师参与肿瘤MDT诊疗及其作用的研究进展进行归纳与总结。结果与结论: 共检索到相关文献142篇, 其中有效文献34篇。在MDT诊疗模式中, 肿瘤专科临床药师借助自身药学专业优势, 通过药学干预、个体化用药等方式参与住院患者的药物治疗, 通过药物重整、用药教育、协助开展肿瘤姑息治疗门诊、口服化疗药物管理等方式参与院外患者的药物治疗, 以提高患者的用药依从性; 同时, 肿瘤专科临床药师还通过参与建立计算机医嘱录入系统、参与制订和推广院内相关标准/指南、参与细胞免疫治疗临床试验、进行不良反应监测等方式来提高处方审核的效率以及用药的合理性。

关键词 肿瘤专科; 临床药师; 多学科团队; 多学科诊疗模式; 作用; 研究进展

随着研究者对恶性肿瘤分子生物学机制的不断探索, 其临床诊断和治疗取得了极大进展, 有效促进了恶性肿瘤临床的个体化治疗。由于肿瘤发病机制的复杂性, 需要多个学科共同参与制订针对患者的个体化治疗方案, 故多学科协作(Multidisciplinary team, MDT)诊疗模式已经逐渐成国际公认的肿瘤诊疗模式^[1-3]。2016年3月, 国家卫生计生委发布了《关于加强肿瘤规范化诊疗管理工作的通知》, 提出了“加强肿瘤专科临床药师培训, 增强其抗肿瘤药物和辅助用药的审方、点评、调剂能力, 指导临床用药”的明确要求^[4]。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)老年肿瘤患者相关指南指出, 肿瘤专科临床药师应对抗肿瘤治疗药物进行全面系统地回顾、梳理, 以提高患者依从性和临床用药合理性^[5]。肿瘤专科临床药师作为医疗团队的一员, 如何参与肿瘤MDT诊疗, 发挥其在全面回顾药物、评估药物相互作用、降低药品不良反应等方面的优势^[6], 值得深入探索。为此, 笔者以“肿瘤”“临床药师”“药师”“多学科协作”“Tumor”“Cancer”“Pharmacist”“Clinical pharmacist”“MDT”“Multidisciplinary team”“Multidisciplinary treatment”等为检索词, 对Web of Science、Embase、PubMed、中国知网、万方、维普等数据库中收录的文献进行组合检索, 检索时限均为建库起至2018年1月。结果, 共检索到相关文献142篇, 其中有效文献34篇。现就国内外肿瘤专科临床药师参与肿瘤MDT诊疗及其作用的研究进展进行归纳与总结, 以期

为肿瘤MDT诊疗的进一步开展提供参考。

1 MDT概述

英国卫生部有关MDT的定义为: 能够独立为某一特定患者提供诊治意见的不同学科/专业专家在特定时间(可在同一地点、或通过电视或电话会议形式)共同讨论其诊治方向^[7]。现普遍认为, MDT诊疗模式是指由来自两个以上不同学科的专家组成的固定工作组针对某种疾病进行定期、定时、定址的临床讨论, 最终提出临床诊疗方案的模式^[8]。在MDT实际运转过程中, 团队人员构架不仅仅包括核心成员和一般专业成员, 还包括在临床、实验、基础、循证等方面的相关专家成员、专业护理及健康指导人员、MDT工作组人员及志愿辅助人员等^[9], 从诊断、治疗、护理、随访等多个方面对肿瘤患者进行全程化管理^[10]。

2 肿瘤专科临床药师在MDT诊疗模式中的作用

美国临床药学会(American College of Clinical Pharmacy, ACCP)作为国际权威性临床药专业学术组织, 在临床药学教育、临床药师培训、临床药学实践和研究领域始终发挥着行业引领作用。2011年6—7月, ACCP血液肿瘤学分会发起了一项有关如何对院外患者进行抗肿瘤治疗的电子问卷调查, 该问卷覆盖了共281个医疗机构的342位药师、肿瘤专科临床药师和肿瘤机构管理者, 共有93个医疗机构完成了该问卷调查。结果发现, 72%的医疗机构有药师或包含药师的团队专门从事抗肿瘤治疗的工作以确保治疗决策的合理性, 有95%的药师参与了患者院外抗肿瘤治疗管理。但药师如何更好地融入临床路径值得深入研讨^[11]。随后, ACCP血液肿瘤学实践与研究网络小组又发起了另一项调查研究(共含70项条目), 对肿瘤专科临床药师参与口服化疗药物

△ 基金项目: 四川省科技计划项目(No.2017JY0309)

* 药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 028-85420311。E-mail: maokefei_0703@163.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 医院药学。电话: 028-85420311。E-mail: 13981963379@139.com

管理、药物治疗管理(Medication Therapy Management, MTM)和合作实践协议(Collaboration-protocol Agreement, CPA)的情况展开问卷调查,仅有约10%(81/795)的肿瘤专科临床药师回复了该问卷。结果显示,参与口服化疗药物管理的肿瘤专科临床药师占47%(33/70),其中有42%(14/33)的肿瘤专科临床药师记录了患者的结局指标,且只有6位肿瘤专科临床药师发表了相关论文;参与MTM的肿瘤专科临床药师占35%(28/81),其中有12位肿瘤专科临床药师是参照CPA的相关要求来实施管理的,有6位肿瘤专科临床药师报告了其MTM服务的质量评估结果,有3位肿瘤专科临床药师发表了相关论文^[12]。上述调查均发现,肿瘤专科临床药师最主要的工作包括抗肿瘤药物剂量调整,实验室检查的开具、解释和监测,药物治疗策略的制订和患者教育,而治疗保险费用的计算等则较为鲜见。此外,就现有调查数据显示,美国大部分肿瘤专科临床药师均参与了临床工作,但工作方式不一、工作成果发表较少。

2.1 参与住院患者药物治疗

2.1.1 药学干预 药学干预可以减少医疗错误,使用药更加合理,是临床药师对患者实施药学监护最直接的佐证。巴基斯坦一家医院启动了一项前后对照研究来评价经MDT团队讨论后肿瘤专科临床药师实施药学干预的临床接受情况。该研究分两阶段进行:第一阶段为回顾性分析,结果显示肿瘤专科临床药师共进行了2 649次药学干预,临床接受率为91%;通过讨论、相关临床指标分析结果显示,部分被医师拒绝的药学干预是正确的。第二阶段为前瞻性研究,是在肿瘤专科临床药师实施药学干预的基础上,对MDT团队的干预效果进行评价,并通过系统提示的方式进行循环干预。结果显示,肿瘤专科临床药师共实施了3 064次药学干预,临床接受率提高到了96%。该研究同时列举了3个涉及抗肿瘤药物选择、药物相互作用的个案,以支持肿瘤专科临床药师对临床药物治疗方案的优化。由此可见,有肿瘤专科临床药师参与的MDT干预可有助于治疗药物的优化、用药合理性的提高和患者治疗结局的改善^[13]。

西班牙一家三级医院的肿瘤科开展了一项有肿瘤专科临床药师参与的MDT干预研究。在3个月内,肿瘤专科临床药师基于Lexi-interact和Botplus两个数据库进行分析,寻找具有临床意义的药物相互作用,并提出有针对性的建议。研究发现在75例患者中,有31例(占41%)发生了具临床意义的药物相互作用,且大多数药物相互作用存在于患者的常规治疗中,涉及的主要药品包括细胞生长抑制剂、止吐药和抗抑郁药;肿瘤专科临床药师针对上述问题对极其严重的药物相互作用进行了20次干预,有95%的干预被医师接受。这些干预集中在修改处方(45%)或停用某些药物(40%)等方面^[14]。这提示肿瘤专科临床药师作为MDT团队的一员,可通过审核治疗处方、查找药物相互作用等手段来优化患者

临床治疗方案。

一项以1 311例患者为对象、为期2年的前瞻性队列研究分析了在计算机药物治疗系统支持下的MDT团队对肿瘤及血液病患者用药差错的干预情况。该团队由医师、肿瘤专科临床药师、护士和临床辅助人员等组成,其在计算机药物治疗系统的支持下,共发现了225例患者(平均疗程为10 d)存在276次用药差错,其中约82%的用药差错具有临床意义,具体表现为处方开具(75.7%)、药物准备(21.0%)、药物调剂(1.8%)、药物服用(1.1%)和随访(0.4%)等;该团队对约68%的用药差错进行了干预,且主要集中在处方开具阶段^[15];同时该研究结果还显示,肿瘤专科临床药师参与的MDT干预有助于减少患者用药差错、提高药物治疗效果。

解放军总医院药品保障中心采用肿瘤专科临床药师与医护团队合作的MDT诊疗模式,通过开展医嘱审核、用药咨询、专题讲座、编写相关材料(如《肿瘤科常用药物实用手册》)等措施,积极开展药学干预工作,建立起药房与病区沟通的桥梁。通过6年的团队协作,逐步获得了医护人员和患者的认可与肯定^[16]。

2.1.2 个体化用药 肿瘤患者的妊娠期用药也是肿瘤专科临床药师发挥自身价值的切入点之一。有文献报道了1例被诊断为霍奇金淋巴瘤的24岁非裔美国患者的治疗过程。该患者在接受了6个周期多柔比星+博来霉素+长春新碱+达卡巴嗪(ABVD)的联合化疗以及30.6 Gy的放疗后,获得了完全缓解;2年后复发,在接受了2个周期依托泊苷+甲泼尼龙+高剂量阿糖胞苷+顺铂(ESHAP)联合化疗后,继续以依托泊苷+异环磷酰胺进行维持化疗,并接受了自体骨髓移植,但在移植后出现了巨细胞病毒、肺曲霉感染以及充血性心力衰竭等症状,此时该患者已妊娠5周并坚决要求继续妊娠,临床遂建立了1个包括心脏病专家、肿瘤学家、产科医师、肿瘤专科临床药师、护士和社会服务人员的MDT团队对其开展个体化诊治。肿瘤专科临床药师在审核抗肿瘤药物处方的基础上,参考药物妊娠危险分级推荐,建议使用卡维地洛和呋塞米进行抗心力衰竭治疗,医师采纳该建议。患者于妊娠39周产下健康男婴,且心脏彩超示该患者左室射血分数稳定^[17]。该研究表明,肿瘤专科临床药师可通过评估药物对胎儿生长发育的影响,对妊娠期患者提供个体化用药参考。

2.2 参与患者院外药物治疗

2.2.1 参与门诊患者治疗 有两位肿瘤专科临床药师于2010年1月—2010年6月在某异基因造血干细胞移植诊所进行轮转,每周1次,参与分析该所门诊35例就诊患者的药物治疗情况,并进行100次随访。其主要工作包括药物重整、发现并解决药物治疗相关问题、提供用药教育、为其他人员提供药物信息等。在此过程中,肿瘤专科临床药师共进行了50次药物重整,覆盖了49%的患者;共解决了66%的患者的药物治疗相关问题

(共70次),其中包括20次非刻意用药差错,此外还有7次未公开的、可避免的用药差错被证明具有临床意义;满意度调查结果显示,患者(13名)及其他员工(7名)对于肿瘤专科临床药师的参与持积极态度,满意度评分分别为4.8和4.6分(满分5分)^[18]。该研究指出,肿瘤专科临床药师作为MDT团队的一员,及时发现并解决药物治疗相关问题,有助于提高该基因造血干细胞移植诊所门诊患者的药物治疗安全性。

随着疾病进展,肿瘤患者通常伴有明显的临床症状和心理负担,为缓解上述症状,姑息治疗或支持治疗得以迅速发展。St. Luke医院姑息治疗中心建立了由护士领导的包括护士、肿瘤专科临床药师、营养师和社会服务人员的MDT小组,开展肿瘤姑息治疗门诊。在第1年的运营过程中,该门诊共接待了75例患者,肿瘤专科临床药师采用了标准化的药学服务(包括医嘱重整和用药教育)对患者进行评估,并对重复治疗、药物相互作用、不良反应、疗效欠佳和未进行治疗等情况进行了干预,分别涉及35、33、56、71、55例患者;所有干预措施均经MDT小组讨论并实施。有研究者对部分患者进行了随访调查,结果显示,患者均认为肿瘤专科临床药师的介入有益于其对药物的正确理解和使用,其中77%的患者的满意度为“优秀”,其余为“好”^[19]。这提示在终末期肿瘤姑息治疗中,肿瘤专科临床药师可通过医嘱重整、用药教育等方式来参与MDT诊疗,以优化药物使用、改善患者治疗体验。

2.2.2 口服化疗药物管理 口服化疗药物因其方便、有效,应用逐渐增多。尽管是口服给药,但其与静脉化疗一样都存在很高的风险,特别是个体吸收和代谢的差异所致的药物相互作用以及长期用药所致的药物-食物相互作用等^[20]。2013年5月,美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)联合肿瘤护理协会(Oncology Nursing Society, ONS)更新了包括口服抗肿瘤药物在内的化疗安全性标准^[21]。为了落实该标准,宾州大学阿博拉姆逊癌症中心成立了一个由两位肿瘤专科临床药师、一位护士组成的MDT团队来推进口服化疗药物的临床管理。该团队首先运用鱼骨图分析了口服化疗药物使用过程中缺少药师审核的原因;然后与信息技术团队沟通合作,建立了药师审核系统,以保证肿瘤专科临床药师可以随时查看口服化疗药物患者的相关信息;与此同时,该团队还建立了2 013条口服化疗药物使用的安全性标准,并进行药学干预。在2014年1—8月,该中心肿瘤专科临床药师参照上述安全性标准,借助药师审核系统,从45例患者的63条自动化建议中筛选出了22建议,包括药物剂量调整(1条)、因药物相互作用建议停用(9条)、必要的相关检查(12条)等内容,具体包括:对肝功能不全的患者进行威罗非尼剂量调整,对使用曲美替尼的患者进行超声心动图监测,对联合使用决奈达隆和威罗非尼的患者进行心电图监测,

对同时使用厄洛替尼、达拉非尼和质子泵抑制剂的患者进行相关处方调整等。除1条建议外,其余全部被医师采纳^[22]。由此可见,肿瘤专科临床药师通过直接参与口服化疗药物的处方审核与管理,提出了具有临床意义的干预,并获得了临床的认可。

慢性粒细胞性白血病患者不规律服用伊马替尼是治疗失败的主要原因之一^[23]。有研究回顾性分析了肿瘤专科临床药师参与口服化疗药物治疗计划对慢性粒细胞性白血病患者依从性的影响。在2009年1月1日—2014年12月31日,与接受伊马替尼治疗的常规组(245例,无肿瘤专科临床药师干预)患者比较,观察组患者(45例,同样接受伊马替尼治疗,但有肿瘤专科临床药师干预)有更好的用药依从性(依从率:65.8% vs.88.6%, $P=0.0046$);在此期间,肿瘤专科临床药师共进行了3 432次随访,并实施了567次药学干预,干预的主要内容包括不良反应的监测管理(干预95次,占16.8%)、药学相互作用监测(干预109次,占19.2%)、药物剂量调整(干预82次,占14.5%)、实验室指标监测(干预200次,占35.3%)、相关抗肿瘤药物的选择(干预74次,占13.1%)和医保费用评估(干预7次,占1.2%),每位患者平均干预12.6次^[24]。该研究指出,肿瘤专科临床药师通过经常性的电话、邮件随访与患者及家属建立良好且亲密的联系,有助于提高慢性粒细胞性白血病患者服用伊马替尼的依从性。

口服化疗药物已经成为转移性前列腺癌和肾细胞癌患者的常规治疗方案,虽然服药方便,但仍需实时监测药物的毒性、相互作用以及患者的依从性以保证临床最大获益^[25]。有研究建立了由取得肿瘤专科临床药师执照的药师与医师合作的MDT小组,共同开展了口服化疗药物的监测项目。其中,药师提供患者用药教育,并完成治疗药物管理、患者依从性监测、毒性等不良反应监测与处理、支持治疗方案推荐等工作。2012年12月—2014年5月,药师对20例患者(包括转移性前列腺癌17例、肾细胞癌3例)进行了123次随访共计315次评估。相关评估中,药物治疗相关问题占25%,主要包括药物不良反应(40%)、不恰当治疗(20%)、依从性问题(18%)等;此外,药师还提出了相应的治疗推荐,主要包括监测实验室指标(25%)、提出肿瘤治疗药物或非肿瘤治疗药物治疗意见(12%)、停药(7%)、提供非肿瘤治疗药物的相关信息(30%)等^[26]。由此可见,基于MDT的口服化疗药物监测管理可有助于发现一些潜在的具有临床意义的用药相关问题,肿瘤专科临床药师的介入是有价值的。

有学者在含719张床位的医疗机构中开展了一项前后对列研究,建立了一个以药学部门主管领导的,由医师(7位)、肿瘤专科护士(4位)、肿瘤专科临床药师(4位)和质量控制专家(1位)组成的MDT团队,该团队结合前期肿瘤专科临床药师处方审核的经验和成果,建立

了口服化疗药物的计算机医嘱录入系统,并将其应用于临床。与未使用该系统时相比,门诊处方差错率降低了69%,差异有统计学意义($P=0.023$)。该研究证实,通过MDT团队所建立的计算机医嘱录入系统可有效地减少口服化疗药物的处方差错,是完善临床口服化疗药物管理的重要环节^[27]。

2.3 参与院内指南制定

指南作为循证医学证据,可为临床实践指明方向,因此根据本国、本地区甚至本院的具体情况,基于循证医学证据制定相关指南具有重要的意义^[28]。

恶心呕吐是化疗药物最常见的不良反应,70%~80%的肿瘤患者的恶心呕吐可通过有循证医学证据或指南推荐的止吐方案来进行预防^[29]。卡塔尔多哈国家癌症护理和研究中心的肿瘤专科临床药师对该中心25例肿瘤患者预防化疗所致恶心呕吐的处方进行审核,发现其与已公布的指南[包括ASCO、NCCN、癌症支持治疗多国协会(Multinational Association of Supportive Care in Cancer, MASCC)]的一致性为0。为此,该中心成立了一个包括肿瘤学家、肿瘤专科临床药师在内的MDT团队,根据已发布的指南和循证医学评价研究结果,综合考虑该中心治疗药物的可及性,共同建立了符合该中心实际情况的预防化疗所致恶心呕吐的相关指南,并通过培训教育、袖珍卡片制作、学术推广、药师干预等方式在中心内推广应用。随着该指南的逐步实施,该中心预防化疗所致恶心呕吐药物治疗方法与相关指南的一致性从2008年6月的0(涉及25例肿瘤患者的多种方案)上升至2010年12月60.006%(涉及331例肿瘤患者的多种方案),随后进一步提升至2013年12月的94.382%(涉及792例肿瘤患者的多种方案)。虽然进展缓慢,但肿瘤专科临床药师的积极参与有助于该中心抗肿瘤药物(包括新药阿瑞匹坦)使用合理性的提高和相关指南的完善^[30]。腹泻是化疗药物另一常见的不良反应,而现有指南的循证依据不强,常会忽略化疗所致腹泻的生理学描述^[31]。为此,英国8家医院的肿瘤学家、营养师、胃肠病学家、护士、肿瘤专科临床药师及外科医师共同组成了一个MDT团队,参考文献检索结果,采用循证医学评价方法,建立了涉及化疗药物或其他联用药物所致腹泻及其可能机制、对于肿瘤治疗的获益、患者自我管理、临床评估、处理等方面的推荐意见^[32],但其具体的实施效果尚未发布,仍有待进一步评价。

2.4 参与细胞免疫治疗临床试验

细胞免疫治疗的临床试验也有MDT团队的参与,肿瘤专科临床药师是其中重要的一员。嵌合抗原受体T细胞(Chimeric antigen receptor-T cells, CAR-T)疗法是一种新的细胞免疫疗法,通过从患者的血液中提取免疫T细胞,借助基因工程技术给T细胞加入一个可识别肿瘤细胞并且可同时激活T细胞表达的嵌合抗体,经体外培养扩增后,即得CAR-T,将其回输至患者体内,以直接

抵抗患者体内的肿瘤细胞^[33]。McGuirk J等^[34]介绍了CAR-T疗法治疗B细胞淋巴瘤临床试验的开展情况。在该临床试验中,医师、肿瘤专科临床药师、护士及其他医院工作人员共同组成了MDT团队,并定期举行MDT会议。肿瘤专科临床药师每周均参与该会议,并积极参与CAR-T制备过程中的各项工作,其工作内容主要包括准备淋巴细胞清除性化疗、白细胞分离、必要时的抗细胞因子治疗等,同时还需要在治疗过程中密切监护相关不良反应(细胞因子释放综合征和神经毒性等)的发生情况,是临床研究中必不可少的人员。

3 结语

综上所述,在MDT诊疗模式中,肿瘤专科临床药师借助自身药学专业优势,通过药学干预、个体化用药等方式参与住院患者的药物治疗,通过药物重整、用药教育、协助开展肿瘤姑息治疗门诊、口服化疗药物管理等方式参与院外患者的药物治疗,以提高患者的用药依从性;同时,肿瘤专科临床药师还通过参与建立计算机医嘱录入系统、参与制订和推广院内相关指南、参与细胞免疫治疗临床试验、进行不良反应监测等方式来提高处方审核的效率以及用药的合理性。现有文献提示,英美等发达国家基于较为成熟的药师培养体系,更加注重肿瘤专科临床药师直面患者的用药教育、沟通、随访等内容,而较少提及医师干预接受度、患者疗效等信息,发表的文献也较为有限。而卡塔尔、巴基斯坦、西班牙等国家的肿瘤专科临床药师则更多参与医嘱审核、干预等方面的工作。MDT诊疗模式需要各个学科在所构建的平台内相互沟通、共同协作,最终使患者临床获益。肿瘤专科临床药师可以依托专业优势,根据实际情况融入MDT诊疗团队,为其他成员提供咨询信息,以保证用药的合理、规范、安全、有效。

参考文献

- [1] LAMB BW, TAYLOR C, LAMB JN, et al. Facilitators and barriers to teamworking and patient centeredness in multidisciplinary cancer teams: findings of a national study[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(5):1408-1416.
- [2] SONG P, WU Q, HUANG Y. Multidisciplinary team and team oncology medicine research and development in China[J]. *Biosci Trends*, 2010, 4(4):151-160.
- [3] LAMB BW, JALIL RT, SEVDALIS N, et al. Strategies to improve the efficiency and utility of multidisciplinary team meetings in urology cancer care: a survey study[J]. *BMC Health Serv Res*, 2014. DOI: 10.1186/1472-6963-14-377.
- [4] 国家卫生和计划生育委员会.关于加强肿瘤规范化诊疗管理工作的通知[EB/OL].(2016-03-22)[2018-07-24]. <http://www.nhfp.gov.cn/zyygj/s2911/201603/6ab1c14963acceb5d1f37540df.shtml>.
- [5] National Comprehensive Cancer Network. *Clinical practice guidelines in oncology.older adult oncology, version 1:*

- 2018[EB/OL]. (2018-06-11) [2018-07-24].https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#senior.
- [6] AVERY M, WILLIAMS F. The importance of pharmacist providing patient education in oncology[J]. *J Pharm Pract*, 2015, 28(1):26-30.
- [7] TAYLOR C, BROWN K, LAMB B, et al. Developing and testing TEAM (team evaluation and assessment measure), a self-assessment tool to improve cancer multidisciplinary teamwork[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19 (13) : 4019-4027.
- [8] Minsky BD. Multidisciplinary case teams: an approach to the future management of advanced colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 1998, 77(2) :1-4.
- [9] 汪晓东, 李立. 结直肠癌肿瘤多学科协作诊治模式下人员构架的探索与实践[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2007, 14 (2) :235-238.
- [10] 邢沫, 王凤玲, 王丹. 我院建立肿瘤多学科诊疗模式的探讨[J]. *中国医院管理*, 2015, 35(6) :29-31.
- [11] LI E, SCHLEIF R, EDELEN B. Hospital management of outpatient oncology treatment decisions: a survey to identify strategies and concerns[J]. *J Oncol Pract*, 2013, 9(5) : e248-e254.
- [12] HOLLE LM, HARRIS CS, CHAN A, et al. Pharmacists' roles in oncology pharmacy services: results of a global survey[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2017, 23(3) :185-194.
- [13] AZIZ MT, REHMAN TU, QURESHI S, et al. Effects of multidisciplinary teams and an integrated follow-up electronic system on clinical pharmacist interventions in a cancer hospital[J]. *Int J Clin Pharm*, 2017, 39 (6) : 1175-1184.
- [14] LOPEZ-MARTIN C, GARRIDO SILES M, ALCAIDE-GARCIA J, et al. Role of clinical pharmacists to prevent drug interactions in cancer outpatients: a single-centre experience[J]. *Int J Clin Pharm*, 2014, 36(6) :1251-1259.
- [15] SERRANO-FABIÁ A, ALBERT-MARÍ A, ALMENAR-CUBELLS D, et al. Multidisciplinary system for detecting medication errors in antineoplastic chemotherapy[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2010, 16(2) :105-112.
- [16] 王伟兰, 郭代红, 朱曼, 等. 肿瘤专科临床药师与医护团队协作模式探讨[J]. *药学服务与研究*, 2013, 13(3) :213-215.
- [17] FADOL AP, LECH T, BICKFORD C, et al. Pregnancy in a patient with cancer and heart failure: challenges and complexities[J]. *J Adv Pract Oncol*, 2012, 3(2) :85-93.
- [18] HO L, AKADA K, MESSNER H, et al. Pharmacist's role in improving medication safety for patients in an allogeneic hematopoietic cell transplant ambulatory clinic[J]. *Can J Hosp Pharm*, 2013, 66(2) :110-117.
- [19] MANCINI R. Implementing a standardized pharmacist assessment and evaluating the role of a pharmacist in a multidisciplinary supportive oncology clinic[J]. *J Support Oncol*, 2012, 10(3) :99-106.
- [20] CARCELERO E, ANGLADA H, TUSET M, et al. Interactions between oral antineoplastic agents and concomitant medication: a systematic review[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2013, 12(3) :403-420.
- [21] NEUSS MN, POLOVICH M, MCNIFF K, et al. 2013 updated American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society chemotherapy administration safety standards including standards for the safe administration and management of oral chemotherapy[J]. *J Oncol Pract*, 2013, 9(2 Suppl) :5s-13s.
- [22] SHAH NN, CASELLA E, CAPOZZI D, et al. Improving the safety of oral chemotherapy at an academic medical center[J]. *J Oncol Practice*, 2016, 12(1) :e71-e76.
- [23] MARIN D, BAZEOS A, MAHON FX, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(14) : 2381-2388.
- [24] LAM MS, CHEUNG N. Impact of oncology pharmacist-managed oral anticancer therapy in patients with chronic myelogenous leukemia[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2016, 22 (6) :741-748.
- [25] ZERILLO JA, GOLDENBERG BA, KOTECHA RR, et al. Interventions to improve oral chemotherapy safety and quality: a systematic review[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(1) : 105-117.
- [26] HOLLE LM, PURI S, CLEMENT JM. Physician-pharmacist collaboration for oral chemotherapy monitoring: Insights from an academic genitourinary oncology practice [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2016, 22(3) :511-516.
- [27] COLLINS CM, ELSAID KA. Using an enhanced oral chemotherapy computerized provider order entry system to reduce prescribing errors and improve safety[J]. *Int J Qual Health Care*, 2011, 23(1) :36-43.
- [28] AKAZA H. What is the Asian consensus statement on NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN-ACS)? [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2016, 46(4) :299-302.
- [29] PERWITASARI DAI, GELDERBLOM H, Atthobari J, et al. Anti-emetic drugs in oncology: pharmacology and individualization by pharmacogenetics[J]. *Int J Clin Pharm*, 2011, 33(1) :33-43.
- [30] ZAIDAN M, SOUFI L, HAFEEZ M, et al. Assessing prescribing patterns for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in the national center for cancer care and research[J]. *Saudi Pharma J*, 2015, 23 (4) : 381-387.
- [31] ANDREYEV HJ, DAVIDSON SE, GILLESPIE C, et al. Practice guidance on the management of acute and chronic gastrointestinal problems arising as a result of treatment for cancer[J]. *Gut*, 2012, 61(2) :179-192.
- [32] ANDREYEV J, ROSS P, DONNELLAN C, et al. Guid-

阿托品滴眼液用于减缓儿童近视的超说明书用药合理性的研究进展

白志玲*, 吴 晖#(昆明医科大学第一附属医院药剂科, 昆明 650032)

中图分类号 R988.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)06-0862-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.06.29

摘要 目的:了解阿托品滴眼液用于减缓儿童近视的超说明书用药合理性的研究进展,为其临床合理用药提供参考。方法:以“阿托品”“滴眼液”“近视”“儿童”“Atropine”“Eyedrops”“ Myopia”“ Children”等为检索词,在PubMed、万方数据库等数据库中组合查询发表于2000年—2018年4月的相关文献,对阿托品滴眼液用于减缓儿童近视的超说明书用药合理性的研究进行分析与总结。结果与结论:共检索到相关文献727篇,其中有效文献22篇。阿托品滴眼液可有效减缓儿童近视的进展,控制其屈光度和眼轴长度的变化,但作用机制尚未明确;阿托品滴眼液用于减缓儿童近视进展的疗效可随其浓度的增加而增加,但低浓度(低于0.02%)时的不良反应发生风险更低,且停药后反弹现象较高浓度时不明显。由于阿托品滴眼液用于减缓儿童近视属于超说明书用药,且部分不良反应尚未明确,故后续仍需更多大样本、基于严格设计的临床随机对照试验加以证实。

关键词 阿托品滴眼液;超说明书用药;儿童;减缓近视;研究进展

近视是一种最常见的眼部疾病,是指眼在调节松弛状态下,平行光线经眼球的屈光系统折射后焦点落在视网膜之前的一种屈光状态,全世界约有14.5亿人患有近视,发病率高达22%^[1],尤以亚洲人近视发病率最高,中国、新加坡和澳大利亚多项研究均提示华裔学生的近视发病率已位居世界首位^[2-4]。近视的发生与年龄、性别、种族及环境等因素有关。流行性调查显示,我国及其他亚洲国家儿童和青少年近视的发生年龄不仅提前,而且发生率呈逐年上升趋势,已经成为严重的公共卫生问题^[5-6]。目前,治疗近视的方法主要为手术疗法(激光膜屈光手术、眼内屈光手术)和非手术疗法(OK镜和药物治疗)。但由于儿童视力发育未完全,无法进行常规手术治疗,且手术对患者自身条件也有一定的要求,加之术后复发难以再次手术等问题使得近视的临床治疗成为一大难题。

阿托品滴眼液为典型的高选择性M胆碱受体(毒蕈碱受体)拮抗药,近年来临床常用于减缓近视进展,但将其用于减缓近视进展属于超说明书用药。虽然目前尚无全国范围内超说明书用药情况的调查数据,但在临床实际用药过程中超说明书用药现象非常普遍。2010年3月,广东省药学会印发了《药品未注册用法专家共识(以下简称“《共识》”)^[7],首次对药品未注册用法(即超药品说明书用药)作出了定义。该《共识》是我国首次由专

业学/协会发布的涉及超药品说明书用药的规范,其指出使用药品未注册用法时,必须充分考虑药品不良反应、禁忌证、注意事项,以保证该用法是最佳方案。为更充分地了解阿托品滴眼液用于减缓儿童近视的应用情况,笔者以“阿托品”“滴眼液”“近视”“儿童”“Atropine”“Eyedrops”“ Myopia”“ Children”等为检索词,在PubMed、万方数据库等数据库中组合查询发表于2000年—2018年4月的相关文献,对阿托品滴眼液用于减缓儿童近视的超说明书用药合理性的研究进行分析与总结。结果,共检索到相关文献727篇,其中有效文献22篇。现就阿托品滴眼液用于减缓儿童近视的超说明书用药合理性的研究进行分析与总结,以期为该药的临床应用提供参考。

1 阿托品滴眼液用于减缓儿童近视的作用机制

目前,阿托品滴眼液用于减缓儿童近视进展的作用机制尚未明确。Fan DS等^[8]研究认为,近视的发生可用离焦学说解释,成像聚焦在视网膜之前被称为近视性离焦,成像聚焦在视网膜之后被称为远视性离焦。在正视眼和轻度远视眼的人群中,周边视网膜呈相对远视屈光状态者比周边视网膜呈相对近视屈光状态者更易发展为近视,其原因可能为周边视网膜的远视性离焦可刺激眼球增长,从而使眼轴长度增加,最终导致近视度数增加^[9]。有研究认为,M胆碱受体拮抗药能通过阻断眼

ance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(10):e447-e460.

[33] MUHAMMAD N, MAO Q, XIA H. CAR T-cells for can-

* 药师。研究方向:医院药学。电话:0871-65324888 转外科药房。E-mail:jane_bzl@163.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:医院药学。E-mail:369396494@qq.com

cer therapy[J]. *Biotechnol Genet Eng Rev*, 2017, 33(2): 190-226.

[34] MCGUIRK J, WALLER EK, QAYED M, et al. Building blocks for institutional preparation of CTL019 delivery[J]. *Cytotherapy*, 2017, 19(9):1015-1024.

(收稿日期:2018-04-22 修回日期:2018-11-15)

(编辑:张元媛)