

高侧壁心肌呈缺血性改变,心脏彩色 B 超示左室舒张功能降低。初步诊断:冠心病。应用头孢哌酮舒巴坦预防感染。药师认为本例为冠心病患者,未合并感染,无应用抗生素的指征,应用抗生素是错误的,可增加机会性感染,增加患者的经济负担。通过与医生沟通,本例停用抗生素,患者深表感激。

4 多与患者交流

药师开始下临床时,不知道如何与患者交流,无从下手,不知道要获取什么信息,甚至是和患者交流的方式方法,都有许多要向临床医师学习的地方。笔者的交流从给《患者出院用药交代卡》开始,卡上有该患者的基本信息、出院诊断、出院后用药明细,包括药物名称、用法、用量、疗程及用药注意事项,包括饮食和其他药物的相互作用和药物可能引起的不良反应和解决措施,并附临床药师的电话号码可随时咨询。通过这张卡片,患者可了解自身的疾病状况及药物治疗方案,从而提高患者的依从性和自我管理的能力。有些患者有吸烟饮酒嗜好,对疾病的治疗不益,由于医生和护士劝导患者戒烟和戒酒的时间有限,临床药师可以协助医护人员劝导,宣教的同时又与患者建立起交流的平台,对患者的用药也可以进一步了解。临床药师是医师、护士、和患者之间的桥梁,是治疗团队中的一员,在治疗中既要发挥专业知识,保证患者用药安全、有效,又要协助医师、护士提高医疗水平,同时还要帮助患者提高依从性^[2]。笔者就曾经遇到一门诊患者,男,51岁。因咳嗽、咳痰 1周就诊。初步诊断:急性支气管炎。应用乙酰半胱氨酸祛痰,头孢氨苄抗感染。处方:乙酰半胱氨酸 0.2 g, tid, po, 头孢氨苄 0.5 g, tid, po。药

师发现后再三嘱咐患者两药应间隔 2~3 h 口服,因为乙酰半胱氨酸可减弱头孢氨苄的抗菌活性,其他口服头孢菌素(头孢羟氨苄等)与乙酰半胱氨酸也可发生类似相互作用。

5 收获与体会

笔者通过一年的系统培训,对临床药学工作有了进一步认识,对临床药师的培训和切入点有一些切身体会。首先,临床知识是药师的看家本领,因此临床药师对临床知识的掌握程度至关重要,对其掌握的越广泛越深入越好。再者,就算把医学知识学懂学通,而如果不精通药物最终还是成为不了药学专家,临床药师的最终目的是在领悟医学精神的基础上,通过自身精深的药学专业知识协助医生,保障患者用药安全、有效和经济。其次,医生有自己的专业特长,临床药师协助医生的专业特长是什么?笔者的感受是,熟悉临床,重点掌握药物代谢动力学知识、药物不良反应、药物对肝肾功能的影响以及药物与药物或食物之间的相互作用等。最后,临床药师要想有自己的话语权,就必须靠自己的本行来说服临床医生,要精通临床可能遇到的所有药物及其相关知识。

【参考文献】

- [1] 方洁,余自成,蔡卫民. 药师下临床的心得体会[J]. 中国临床药学杂志, 2008, 17(6): 382.
- [2] 冯四平,王治国. 临床药师深入呼吸内科的工作实践[J]. 中国误诊学杂志, 2009, 9(1): 245.

[收稿日期] 2009-11-13

[修回日期] 2010-01-13

临床药师对 1 例服用分子靶向药物吉非替尼的肿瘤患者的药学监护

官东秀,冯祚臻(广西玉林市红十字会医院,广西 玉林 537000)

【摘要】目的 通过临床药师对患者的药学监护,保障肿瘤患者使用药物的安全有效。方法 临床药师通过熟练掌握新药吉非替尼的药理作用、不良反应以及防范措施,对 1 例服用吉非替尼的患者进行药学监护。结果 临床药师在吉非替尼所致的胃肠道不良反应的处理及药物选择;对皮肤毒性反应的治疗方法;肝脏毒性的监测及防范中,与临床医生共同制定方案,使患者最终顺利完成治疗。结论 临床药师通过对患者的药学监护,可以协助临床避免不良事件的发生,使患者用药更加安全、有效和合理。

【关键词】 临床药师;吉非替尼;药学监护

【中图分类号】 R95

【文献标志码】 B

【文章编号】 1006-0111(2010)04-0310-03

抑制剂,主要用于治疗非小细胞肺泡癌、腺癌及鳞癌等,在治疗中最常见的不良反应是痤疮样皮疹及腹泻,但最严重的是间质性肺炎,为保证患者合理使用该药物,避免药物不良反应反生,对患者实施全程的药学监护成为临床药学工作的重要内容。笔者通过对 1 例肿瘤患者实施的药学监护实例,谈谈个人开展临床药学工作的体会。

1 病例概况

患者,男,56岁,因肺癌脑转移放疗后 9个月入院。此次入院查血常规、血生化正常,心电图正常。患者既往无药物过敏史,无心脏病史、高血压史、糖尿病史及慢性肾病史。入院诊断:肺癌 期脑转移。治疗方案:多靶点分子靶向治疗药物吉非替尼。

2 主要治疗经过和临床药学监护

患者 2008年 11月 13日开始服用吉非替尼片,用法:250 mg,口服,每日 1次。

2.1 药学监护点 1 食物与吉非替尼之间的相互作用:在患者服用吉非替尼当天,药师告诉患者在服药期间不要食用柚子和葡萄柚(汁)。因为柚子和葡萄柚(汁)是 CYP3A4 抑制剂,而吉非替尼主要在肝脏内通过细胞色素氧化酶 CYP3A4 介导的氧化作用分解,强 CYP3A4 抑制剂可增加吉非替尼的血药浓度,造成吉非替尼血药浓度升高发生不良反应。同时告诉患者在服药前后不要食用葡萄、茶叶、海带、天然绿藻类等强碱性食物,因吉非替尼与能引起胃 pH 持续升高,大于或等于 5 强碱性食物合用时,能使其血药浓度下降,从而降低疗效。

2.2 药学监护点 2 服用吉非替尼的最佳时间:该药说明书对于药品的服用时间没有严格的说明,但考虑到药物对于胃肠道的刺激,建议患者在饭后半小时内服用。

2.3 药学监护点 3 吉非替尼所致腹泻处理及药物选择:2008年 11月 18日,患者出现腹泻,每日 4 次。医生给予盐酸小檗碱止泻。Herbst 等^[1]报道服用吉非替尼中度腹泻发生率为 55%。药师教育患者服药期间患者应避免食用可加重腹泻的食物等。患者首次出现腹泻征兆时即应开始治疗,可采用洛哌丁胺,前者起始剂量为 4 mg,随后每 4 小时 2 mg,严重时起始剂量为 4 mg,随后每 2 小时 2 mg,但不应超过 48 h。因此,药师提出由吉非替尼引起的非感染性腹泻,用洛哌丁胺疗效更好。医生认为洛哌丁胺作用太强,先试用盐酸小檗碱治疗,如无好转可给予洛哌丁胺治疗。11月 20日患者出现腹泻加重,呈水样便,每日 5~6 次,医生给予洛哌丁胺 4

mg 止泻,症状很快缓解。因此,对吉非替尼引起的非感染性腹泻,药物选择为洛哌丁胺可能更为合适。

2.4 药学监护点 4 吉非替尼所致皮肤毒性反应的治疗:2008年 11月 25日,发现患者颈部出现散在性皮疹,考虑为吉非替尼所致的皮肤毒性反应,医生未给予特殊处理。许建萍等^[2]报道服用吉非替尼皮疹发生率为 50.9%。11月 26日患者后背及前胸部也出现散在性皮疹,药师提出给予口服氯苯那敏 4 mg 治疗, qd, 医生采纳临床药师的建议,3 d 后患者症状基本消失。

2.5 药学监护点 5 吉非替尼所致口腔黏膜溃疡的处理:2008年 12月 8日,患者口腔黏膜出现溃疡,考虑与吉非替尼所致的不良反应有关。医生给予朵贝氏液漱口治疗,每日 3 次,无好转。药师查房时建议用云南白药外敷口腔溃疡创面,每日 2 次,同时告诉患者不食用酸辣、过热、粗糙等刺激溃疡面的食物,以免刺激和进一步损伤黏膜,经采取以上措施后,患者 3 d 后症状痊愈。

2.6 药学监护点 6 吉非替尼所致谷氨酰胺转移酶升高的治疗:2008年 12月 9日,患者复查血生化结果,谷氨酰胺转移酶 114.6 U/L,考虑与吉非替尼所致的不良反应有关。医生给予联苯双酯、肝泰乐片治疗,药师查房时建议给予注射用还原型谷胱甘肽每日 60 mg 加强护肝治疗,5 d 后患者谷氨酰胺转移酶恢复至正常范围。

3 讨论

吉非替尼(gefitinib)是表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂,它能阻断肿瘤细胞的生长信号,使肿瘤细胞发生凋亡^[3]。吉非替尼是第一个获准上市治疗晚期非小细胞肺癌的分子靶向药物,多中心的研究显示了吉非替尼在晚期非小细胞肺癌治疗中的特点:东方人群、女性、非吸烟者、腺癌尤其是细支气管肺泡癌对吉非替尼有特别的疗效^[4]。由于临床经验少,医生对此药远不如其他化疗药物熟悉。患者的治疗方案确定后,临床药师通过详细检索吉非替尼的相关资料,针对吉非替尼的主要不良反应,制定了药学监护计划,包括:胃肠道不良反应的处理及药物选择;皮肤毒性反应的治疗方法;间质性肺炎的监测等。根据该患者的治疗经过,对该患者服用吉非替尼的临床表现、发生时间及如何预防和治疗做了总结,给临床医生提供一些治疗经验。对临床药师来说,应熟练掌握新药的药理作用、不良反应以及应采取的防范措施,做医生的好帮手,协助临床避免不良事件的发生。吉非替尼最严重的不良反应是间质性肺炎(LD),确切机制尚不明确,可能与抑制

上皮细胞分化、抑制肺血管形成、刺激纤维细胞增殖等有关。Takano等^[5]发现 LD与肺部基础疾病、既往肺纤维化、放疗史相关,伴肺纤维化者发生率高达 33%。LD主要症状为急性发作的呼吸困难,并有低热、咳嗽等症状。Okamoto等^[6]报道第 1例间质性肺炎病人,在服药后 8 d出现呼吸困难症状,X线及 CT证实肺内出现片状阴影,而排除感染等疾病,虽给予大剂量激素治疗,但于 13 d后死亡。所以如果病人在服药过程中出现进行性的呼吸困难,并有咳嗽及发热症状,应暂时停药观察,若诊断为间质性肺炎应立即停药,并给予相应处理。本例患者未发生 LD不良反应。

本文为临床药师如何在临床找到工作切入点提供了一定启示,供同行参考。

【参考文献】

- [1] Herbst RS, Maddox AM, Rothberg ML, *et al* Selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 is generally well-tolerated and has activity in non-small-cell lung

cancer and other solid tumors: results of a phase I trial[J]. Clin Oncol, 2002, 20 (18): 3815.

- [2] 许建萍,张湘茹.吉非替尼治疗晚期肺腺癌的疗效和毒副作用[J].肿瘤防治研究,2009,36(1):60.
- [3] Ritter CA, Arteaga CL. The epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase: a promising therapeutic target in solid tumors[J]. Semin Oncol, 2003, 30(1 Suppl 1): 3.
- [4] Thatcher N, Chang A, Parikh P, *et al* Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small cell lung cancer: results from a randomized, placebo-controlled, multicenter study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer)[J]. Lancet, 2005, 366 (9496): 1527.
- [5] Takano T, Ohe Y, Kusumoto M, *et al* Risk factors for interstitial lung disease and predictive factors for tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib[J]. Lung Cancer, 2004, 45(1): 93.
- [6] Okamoto I, Fujii K, Matsumoto M, *et al* Diffuse alveolar damage after ZD1839 therapy in a patient with non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2003, 40(3): 339.

[收稿日期] 2009-11-19

[修回日期] 2010-01-20

(上接第 298页)

我们考察了先导化合物和部分衍生物的体外抑酶作用。结果显示所有测试化合物均具有抑酶活性;尤其是化合物 3e和 3g,活性远远高于阳性对照品 TLCK。

化合物与靶酶作用模式及抑酶实验结果显示,化合物 3a取代基较短,其活性远不及化合物 3g,这提示了化合物 3位侧链的长短对抑酶活性有较大的影响:3位侧链短,与靶酶氢键作用少,则抑酶活性弱;3位侧链长,则与活性腔氨基酸残基有较多结合,活性大大增强。化合物与靶酶通过氢键作用,提示在 3位侧链引入羟基、氨基等氢键形成基团,能增加与靶酶氢键结合,将提高分子与靶酶的亲和力,有利于提高抑酶活性。此外,含有磺酰嘧啶基团形成环状胍结构的长链取代基活性较高,这也暗示侧链含环状胍结构的取代基能加强与靶酶的氢键结合作用。

本研究基于人精子顶体酶三维结构设计了喹唑啉酮类化合物,该类化合物主要与靶酶活性腔氨基酸残基以氢键、疏水作用产生抑酶活性。进一步对该类化合物结构优化,可发现高效、低毒的抑制人精子顶体酶活性的化合物。本研究为男性抗生育研究提供了新的结构类型。

【参考文献】

- [1] Sipilä P, Jalkanen J, Huhtaniemi II, *et al* Novel epididymal

proteins as targets for the development of post-testicular male contraception[J]. Reproduction, 2009, 137: 379.

- [2] Moreno RD, Alvarado CP. The mammalian acrosome as a secretory lysosome: new and old evidence[J]. Mol Reprod Dev, 2006, 73(11): 1430.
- [3] Rawe VY, Diaz ES, Chemes HE, *et al* The role of sperm proteasomes during sperm aster formation and early zygote development: implications for fertilization failure in humans[J]. Hum Reprod, 2008, 23(3): 573.
- [4] Mishra PK, Manivannan B, Pathak N, *et al* Status of spermatogenesis and sperm parameters in langur monkeys following long-term vas occlusion with styrene maleic anhydride[J]. Androl, 2004, 24(4): 501.
- [5] Jones R, Parry R, Leggio L, *et al* Inhibition of sperm-zona binding by suramin, a potential 'lead' compound for design of new anti-fertility agents[J]. Mol Human Reprod, 1996, 2: 597.
- [6] 吕加国,盛春泉,张珉,等.人顶体酶三维结构的同源建模及其与 KF950 的分子对接研究[J].化学学报,2006, 64(10): 1073.
- [7] Parkanyi C, Duran S. Synthesis of 5-chloro-2-methyl-3-(5-methylthiazol-2-yl)-4(3H)-quinazolinone and related compounds with potential biological activity[J]. Heterocyclic Chem, 2000, 37, 725.
- [8] Iannis K, Abdelhakim E, Elisabeth S, *et al* Rapid synthesis of 2,3-disubstituted-quinazolin-4-ones enhanced by microwave-assisted decomposition of formamide[J]. Tetrahedron Letters, 2007, 48: 6609.
- [9] 宋桂红,张珏,张晓梦,等.南德士抑制人精子顶体酶活性的实验研究[J].中华男科学杂志,2009, 15(8): 700.

[收稿日期] 2010-01-19

[修回日期] 2010-03-09