

· 药事管理 ·

1 例晚期小细胞肺癌合并肾功能不全患者的药学监护

李 萌,雷嘉川,戎佩佩,杨 健,宋金春(武汉大学人民医院药学部,湖北 武汉 430060)

[摘要] 目的 监护肾功能不全晚期肺癌患者的用药过程。方法 利用药学经验和查阅文献,针对患者肾功能个体化情况,为其提供药学监护、干预和用药教育。结果 患者未出现不良反应,顺利完成本次化疗。结论 临床药师需要完善知识储备,积极参与临床一线治疗;医、药、护精诚合作才能促进以患者为中心的医院药学服务模式的建立,提高临床合理用药水平。

[关键词] 临床药师;药学服务;肾功能不全;合理用药;小细胞肺癌

[中图分类号] R979.1;R969

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2016)01-0090-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.01.024

Pharmaceutical care for advanced small cell lung cancer patient associated with renal insufficiency

LI Meng, LEI Jiachuan, RONG Peipei, YANG Jian, SONG Jinchun (Department of Pharmacy, Wuhan University, Renmin Hospital, Wuhan 430060, China)

[Abstract] **Objective** To monitor the medication process of advanced lung cancer patients with renal insufficiency. **Methods** Pharmaceutical care, pharmaceutical intervention and medication were offered according to the individual condition of patient with renal function based on pharmaceutical experience and related literature. **Results** The patient finished chemotherapy successfully without adverse reaction. **Conclusion** Clinical pharmacists should keep improving their knowledge and participating in first-line clinical treatment activities; the patient-centered hospital pharmacy service will be founded and the level of rational medication will be improved when doctors, pharmacists and nurses could cooperate sincerely.

[Key words] clinical pharmacist; pharmaceutical services; renal insufficiency; rational drug use; small cell lung cancer

我国第一批临床药师培训试点基地即包括了抗肿瘤药物专业。我院抗肿瘤药物专业临床药师工作开展已有4年,作为一名临床药师,笔者运用药学专业知识对晚期肺癌合并慢性肾功能不全患者进行了个体化药学服务,提高了用药安全和患者的顺应性。

1 入院情况摘要

患者,男,61岁,身高177 cm,体重77 kg,体表面积 1.94 m^2 。因“小细胞肺癌综合治疗2年余”于2013年1月9日收治。患者2010年6月因咳嗽就诊,纤支镜活检示:小细胞肺癌,诊断为“左肺小细胞肺癌局限期”,2010年7月起行依托泊苷化疗3周期,2010年10月行胸部放疗DT45Gy/30F,放疗后出现Ⅲ度放射性食管炎,处理后缓解,其后行4周期

伊立替康化疗,后出现Ⅲ度放射性肺炎,处理后缓解。2011年2月行头部MRI发现右额叶、左额叶及左侧小脑半球多发异常信号灶,行全脑放疗。其后行拓扑替康化疗4周期,发现肝及肾上腺转移,改行紫杉醇化疗1周期,吉西他滨化疗2周期,洛铂化疗1周期。因效果不佳,2012年2—3月行依托泊苷化疗3周期,5月行依托泊苷+洛铂化疗1周期,6月PET-CT示肾上腺病灶增大,改行伊立替康化疗1周期,因出现下肢乏力、脑水肿、标志物升高,9月改拓扑替康化疗1周期,10月起伊立替康化疗1周期。自2011年起,血肌酐值异常增高。无特殊不良嗜好,否认特殊病史、家族史及药物过敏史。自上次化疗以来,患者睡眠、精神、食欲可,二便正常,体力、体重较前明显下降。体格检查:无特殊,肿瘤专科评分:60%。入院查血:血常规、肝功能无特殊,肌酐 $185 \mu\text{mol/L} \uparrow$,尿酸 $555 \mu\text{mol/L} \uparrow$,碳酸氢根 $20 \text{ mmol/L} \downarrow$ 。

入院诊断:左肺小细胞肺癌广泛期(脑、肝、肾上腺);肾功能中度损害。

[作者简介] 李 萌,硕士研究生,研究方向:肿瘤专科临床药学.E-mail:wylimeng@126.com

[通讯作者] 宋金春,教授,主任药师,硕士生导师,研究方向:中药学、药事管理.Tel:(027)88047471;E-mail:songjie1234@126.com

第5日(9月13日)腹部彩超回报:肝内多发实质性占位病变(转移癌可能),双侧肾上腺区实质性肿块较前明显增大,考虑肿瘤进展。

第6日,一般情况良好,改行长春新碱(VCR)+吡柔比星(THP)化疗。THP 97 mg溶于生理盐水50 ml静脉滴注。生理盐水100 ml滴入静脉后,VCR 2 mg+生理盐水50 ml静脉滴注。化疗前2 h给予奥美拉唑钠40 mg+100 ml生理盐水中静脉滴注。化疗前40 min地塞米松注射液5 mg静脉推入,化疗前30 min给予盐酸托烷司琼6 mg+生理盐水100 ml静脉滴注预防呕吐。

第7日,诉腹泻1次,予洛哌丁胺胶囊2 mg;诉咳嗽痰,予盐酸氨溴索片30 mg口服,每日3次;诉腰部疼痛1次,评分为4,予塞来昔布胶囊125 mg口服1次,可缓解。复方 α -酮酸片600 mg \times 4片口服,每日3次,活性炭片300 mg \times 5片口服,每日3次治疗肾功能损害。患者本次化疗结束,无恶心、呕吐、肢体麻木等反应。准予明日出院。出院带药:余下88片复方 α -酮酸片,余下85片活性炭片,服药方法同上。

2 药学监护要点

2.1 化疗方案审核与剂量调整 患者属小细胞肺癌广泛期,目前不适宜放疗,本次无明显禁忌,可行姑息化疗。体表面积 1.94 m^2 ,根据Cockcroft-Gault公式计算肌酐清除率(creatinine clearance rate, Ccr)为 40 ml/min ,临床药师提醒患者体表面积较大,应用1.73校正后^[1]的Ccr 35 ml/min 。患者为小细胞肺癌广泛期,超过中位生存期,且肾脏功能中度损害,本次入院第5日腹部彩超回报评估为肿瘤进展,复发时间小于6个月。根据《NCCN小细胞肺癌临床实践指南》^[2],可以选择环磷酰胺(CTX)、阿霉素(ADM)和长春新碱(VCR)联合化疗方案(CAV方案)。

患者本次入院腹部彩超和肿瘤标志物皆提示病情进展,医师询问临床药师CAV方案可否调整为只用吡柔比星和长春新碱。药师从药动学角度探讨:肾功能不全时,需调整给药剂量或间隔。给药剂量按照下列公式计算: $X_0 \times Fd, Fd = F \times Ccr / (120 + 1 - F)$ ^[3]。THP和VCR主要在肝脏代谢,THP经肾排出9%, $Fd = 0.93$;VCR主要随胆汁排出,粪便排泄70%,尿中排泄5%~16%, $Fd = 0.96 \sim 0.88$;环磷酰胺50%~70%在48 h内通过肾脏排泄, $Fd = 0.65 \sim 0.5$ 。一项综合了6 194例蒽环类药物充血性心力衰竭(CHF)的比较发现,吡柔比星、表阿霉

素、阿霉素在累积剂量 $< 500\text{ mg/m}^2$ 时,CHF发生率分别为0.00%、0.09%、1.68%;累积剂量 $< 1\ 000\text{ mg/m}^2$ 时,CHF发生率分别为0.10%、0.32%、未做^[4]。三者终生累积剂量分别为 $900 \sim 1\ 000\text{ mg/m}^2$ 、 700 mg/m^2 、 550 mg/m^2 。因此,采用心脏毒性最低、累积剂量最高的吡柔比星;国际老年肿瘤学会建议,长春新碱可以用于Ccr $< 30\text{ ml/min}$ 的肾衰病人且不需调整剂量^[5]。

2.2 监护可能的不良反应 消化系统:长春新碱为轻微催吐危险,呕吐发生率 $< 10\%$,吡柔比星的催吐潜在在表中^[6]未列出,但阿霉素和表阿霉素均为中度催吐危险药物,本次地塞米松+托烷司琼预防呕吐用药合理,治疗过程中未出现呕吐现象。

心脏:蒽醌类剂量限制性毒性为骨髓抑制;慢性心脏毒性呈剂量累积性,THP终生累积剂量不得大于 $900 \sim 1\ 000\text{ mg/m}^2$ ^[4]。查阅电子病历与询问患者,皆无蒽环类的用药史。告知护士THP只能用5%葡萄糖溶液或注射用水溶解,以免因pH改变而出现变浑浊或影响效价。

肾脏:生理性的前列腺素可以维持肾血流量,查阅塞来昔布说明书,肾毒性的高危人群是:肾功能受损、心力衰竭、肝功能异常,使用利尿剂、血管紧张素I转化酶抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂及老年患者。患者若联用一些经肾小管主动分泌药物时应警惕塞来昔布抑制前列腺素的合成,使肾血流量减少,阻碍药物排泄。

造血系统:吡柔比星的剂量限值性毒性为骨髓抑制。主要为粒细胞减少,平均最低值在第14日。长春新碱引起骨髓抑制的程度较轻,关注体温。

神经系统:长春新碱的剂量限制性毒性为神经系统毒性,主要引起外周神经损害,如足趾麻木、腱反射迟钝或消失;自主神经损害,如腹痛、便秘,麻痹性肠梗阻偶见;颅神经损害,如运动神经、感觉神经和脑神经也可受到破坏。常发生于40岁以上患者与累积量有关。入院第7日患者诉腰部疼痛,评分为4,医师开具塞来昔布胶囊,符合世界卫生组织癌痛三阶梯止痛治疗指南中的轻度疼痛,采用非甾体抗炎类药物,此时疼痛可以缓解。告诉医生,塞来昔布用于镇痛日最大剂量400 mg,疗程不得超过7 d^[7]。

3 干预措施及评价

医生采纳药师的将体表面积校正后的肌酐清除率用于给药剂量计算。综合考虑风险收益比,药师建议环磷酰胺可以不用(不必按照公式所算的50%

左右给药)、吡柔比星可给93%的量、长春新碱可给90%左右的量,医生采纳。

患者既往无应激性胃溃疡等胃部疾病,奥美拉唑只抑制胃酸分泌,不形成保护层,不具有胃黏膜保护作用;干扰了消化酶发挥作用的pH状态,可能造成患者纳差。文献报道门静脉注射5-FU化疗与静脉注射5-FU化疗的大肠癌术后病人,从胃管抽取胃液,两种方式化疗后基础胃酸皆比化疗前降低,化疗不会增加胃酸分泌^[8]。另一项针对肿瘤伴幽门螺旋杆菌感染患者的止吐药物观察发现^[9]:应用托烷司琼的基础上,加用奥美拉唑、克拉霉素、替硝唑可以显著减少I~II度、III~IV度呕吐的发生率。与医师讨论,除非有进一步的循证医学研究,胃功能正常的化疗病人不推荐常规预防性使用质子泵抑制剂。

询问患者有无磺胺过敏史,因为塞来昔布含有苯磺酰胺基,可与之有交叉过敏反应。关注塞来昔布使用期间避免合用经过肾脏主动分泌的药物,防止肾血流量减少而导致此类药物中毒。塞来昔布主要经CYP2C9代谢,若患者长期住院出现真菌感染时,CYP2C9抑制剂氟康唑能升高其血药浓度,若要合用,需调整剂量。关注患者疼痛状况,塞来昔布疗程接近7日时,询问患者疼痛评分,试着停药。长春新碱对光敏感,嘱输液前后拉上窗帘,避免长时间的日晒,避免冷水刺激。洛哌丁胺胶囊,每次泻后口服2mg,日剂量不超过16mg。复方 α -酮酸片可以提供赖氨酸、苏氨酸、色氨酸、组氨酸和酪氨酸这五种必需氨基酸,配合低蛋白饮食(一日蛋白质摄入量小于40g),可提供每日所需氨基酸,且不增加氮负荷。活性炭具有物理吸附作用,避免与患者出院带的其它口服药物同服。

4 总结

广泛期小细胞肺癌,单独化疗可以缓解大部分

病人的临床症状和延长生存^[2]。晚期癌症病人大多已经历放、化疗,身体基本情况较差。对化疗药物品种和剂量的要求更为精细化,治疗过程中药物相互作用也需要被考虑。临床药师对本例患者实施药学监护,将药学知识运用于临床个体化给药建议中,融入医生、护士的治疗团队,体现了从实验室到病床边的转化医学理念。后续临床药学工作中,更要在做好本职工作的基础上深入临床、认真归纳,在实践中凝练问题,实现病床边问题到实验室解决的升华。

【参考文献】

- [1] 杨宏云,徐国宾,李海霞. 经体表面积校正后的肌酐清除率与实测值的差异性研究[J]. 中国医刊, 2006, 41(12): 41.
- [2] National Comprehensive Cancer Network. Small Cell Lung Cancer (Version 1.2013). [EB/OL]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf; SCL-C. 2012-06-26/2013-08-06.
- [3] 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]. 北京:人民军医出版社, 2010: 15.
- [4] Mathe G, Umezawa H, Umezawa K, et al. Minimal cardiotoxicity of THP-Adriamycin (Pirarubicin) in hamsters and in cancer patients, its greater cardiac tolerance compared to other anthracyclines [C]. Landsberg/Lech; Ecomed, 1988: 35-46.
- [5] Lichtman SM, Wildiers H, Launay-Vacher V, et al. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency [J]. Eur J Cancer, 2007, 43(1): 24.
- [6] 邹燕梅,于世英. NCCN止吐临床指引[J]. 循证医学, 2006, 6(1): 57-60.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知(化学药和生物制品卷)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005: 720.
- [8] 黎杰,林宇宁,黎仲然,等. 门静脉注药化疗对胃酸分泌的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2000, 8(特刊8): 84.
- [9] 朴瑛,刘兆喆,丁震宇,等. 抗幽门螺杆菌治疗在肿瘤化疗止吐中的作用研究[J]. 中国肿瘤临床杂志, 2012, 39(22): 1832.

[收稿日期] 2014-03-20 [修回日期] 2014-10-10

[本文编辑] 陈静

(上接第82页)

- [8] 谢微波,王永红,张明军,等. 重庆市9528名体检人群高尿酸血症现状及脂代谢异常、高血压、体重超标关系的研究[J]. 重庆医科大学学报, 2008, 33(7): 843-846.
- [9] 陆祯. 高尿酸血症与代谢综合征的相关性研究[J]. 中国医药指南, 2012, 10(28): 125-126.
- [10] 丁立新,贺妮利,吉漩. 降低血清尿酸水平对胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能影响的研究[J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5

(11): 28-29.

- [11] 杨保林. 高尿酸血症中医论治已见[J]. 中国中医药, 2012, 8(9): 20-21.
- [12] 田素英,陈周全. 山慈菇中秋水仙碱醇提工艺的优选[J]. 中草药, 2002, 33(8): 708-710.

[收稿日期] 2015-04-24 [修回日期] 2015-09-23

[本文编辑] 李睿旻