

小细胞肺癌并发真菌感染患者的药学服务切入点探讨^Δ

吴娇芬*, 周 华, 陆小儿(宁波市李惠利医院药剂科, 浙江 宁波 315040)

中图分类号 R969.3;R192.8;R979.1

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2015)17-2414-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.17.38

摘要 目的:探讨临床药师在小细胞肺癌并发真菌感染患者救治中实施药学服务的切入点。方法:分析临床药师在1例小细胞肺癌并发真菌感染患者救治中的作用。结果:临床药师从抗感染方面切入,选择氟康唑400 mg, qd(首剂加倍),使近平滑念珠菌感染得以控制;从抗肿瘤药物切入,为患者确定依托泊苷0.1 g, d1~d5单药治疗方案,减慢滴速预防渗出,减少患者的药品不良反应;从辅助药物切入,甘露醇宜在化疗前(2~3 h)滴注,提高甘露醇的温度(35~36 ℃),提升输液袋高度,增加抗肿瘤药物进入血脑屏障,降低其血管刺激性;从加强营养切入,纠正患者错误的饮食结构,将三大营养素的供能比例调整为碳水化合物(30%~45%)、脂肪(25%~40%)、蛋白质(25%~30%)。结论:临床药师可从抗感染药物剂量及疗程、化疗方案确定、辅助药物用法及营养支持方面展开药学监护,为医护人员安全合理用药提供建议,提高药物治疗效果,减轻药品不良反应,提升患者满意度。

关键词 临床药师;小细胞肺癌;真菌感染;药学服务

Exploration of the Entry Points of Pharmaceutical Care for Small-cell Lung Cancer Patient with Complicated Fungal Infection

WU Jiao-fen, ZHOU Hua, LU Xiao-er (Dept. of Pharmacy, Ningbo Lihuli Hospital, Zhejiang Ningbo 315040, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the entry points of clinical pharmacists provide pharmaceutical care in the treatment of small-cell lung cancer patients with complicated infection. METHODS: The effect of clinical pharmacists in the treatment process of one case of small-cell cancer patient with complicated infection was analyzed. RESULTS: For anti-infection, clinical pharmacists selected fluconazole 400 mg, qd (first dose doubling) to control the parapsilosis infection; anti-tumor was recommended for etoposide 0.1 g, monotherapy for d1-5 to prevent seepage and reduce the adverse drug reactions (ADR) by slowing dripping; considering adjuvant drugs, mannitol was instilled before chemotherapy (2-3 h) to increase the temperature (35-36 ℃) of mannitol, height of infusion bag and anti-tumor drugs into blood brain barrier and reduce the vascular stimulation; considering nutrition supplement, clinical pharmacists suggested to correct the wrong diet structure of patients and the supply ratio of 3 nutrients was adjusted to carbohydrates (30%-45%), fat (25%-40%) and protein (25%-30%). CONCLUSIONS: Pharmacists can offer pharmaceutical care (including dosage and course of antibiotics, decision of chemotherapy, usage of adjuvant drugs and nutrition supporting) to provide suggestions for the rational drug use by medical staff, improve the efficacy, reduce the ADR and improve the satisfaction of patients.

KEYWORDS Clinical pharmacist; Small-cell lung cancer; Fungal infection; Pharmaceutical care

- 张症诊治专家共识:2012年版[J].中华危重症医学杂志:电子版,2012,5(5):315.
- [10] 肖红红,沈萍,魏泽庆.Mohnarin 2011年度全国细菌耐药监测[J].中华医院感染学杂志,2012,22(22):4 946.
- [11] 陈晓,杨青,张伟丽,等.Mohnarin 2011年报告:西北地区细菌耐药监测[J].中华医院感染学杂志,2012,22(22):4 959.
- [12] 曾晓丹,贺兼斌.临床药师在呼吸内科干预抗生素应用的效果评价[J].中国药房,2014,25(10):881.
- [13] 毛小红,俞佳,祁金文,等.抗菌药物临床应用专项整治后呼吸内科抗菌药物使用分析[J].中华医院感染学杂志,2013,23(21):5 272.
- [14] 国家食品药品监督管理局药品不良反应监测中心.国家药品不良反应监测2013年度报告[R].2014-05-30.
- [15] 国家食品药品监督管理局药品不良反应监测中心.药品不良反应信息通报:第56期"警惕左氧氟沙星注射剂的严重不良反应"[R].2013-08-21.
- [19] 俞忻璐,方宇瑾,唐志华.46例左氧氟沙星致中枢神经系统不良反应文献分析[J].中国药房,2007,18(5):372.
- [17] 孙定人,齐平,靳颖华.药物不良反应[M].2版.北京:人民卫生出版社,2003:前言.
- [18] 蔡秀琳,黄旭慧,陈淑珠,等.我国医疗机构处理药品不良反应纠纷所面临的法律环境分析[J].海峡药学,2009,21(8):210.
- [19] 阎仲珩,黄登笑,黄淇敏,等.临床医师防范和应对药品不良反应纠纷的调查分析[J].上海交通大学学报:医学版,2011,31(1):84.

Δ 基金项目:浙江省药学会医院药学科研专项基金项目(No.2012ZYY30)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0574-87018814。
E-mail: xjtuwjf@163.com

(收稿日期:2014-12-05 修回日期:2014-12-31)
(编辑:钟秋月)

目前,我国每年新增小细胞肺癌(SCLC)患者5~6万例,占新发肺癌的20%^[1]。小细胞肺癌的特点是恶性程度高、倍增时间短、转移早而广泛,对化疗、放疗敏感,初治缓解率高,但极易发生继发性耐药,容易复发,其治疗以全身化疗为主。但经常化疗,易导致肿瘤患者免疫功能低下继发感染。本文就临床药师在1例小细胞肺癌并发真菌感染患者救治中的作用,探讨药学服务的切入点。

1 资料来源

男性患者,62岁,身高172 cm,体质量55 kg。确诊“小细胞肺癌”3月余,发热乏力于2014年6月20日入院。入院前2 h,患者无明显诱因出现发热,体温最高为40.5℃,伴四肢乏力,恶心呕吐,呕吐物为胃内容物,血压86/60 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa),昏迷。当地医院已予降温治疗。

入院检查:体温38.6℃,脉搏112次/min,呼吸20次/min,血压90/60 mm Hg,神志清,精神差,两肺呼吸音粗,左下肺闻及少量湿啰音,未闻及干啰音。辅助检查:血常规:白细胞(WBC)3.7×10⁹ L⁻¹,中性粒细胞百分比(N%)79.1%。全程C反应蛋白(CRP)67.8 mg/L。胸部CT示左肺病灶明显缩小,两侧纹理紊乱,散在纤维灶。入院诊断:小细胞肺癌、肺部感染。

既往病史:2014年3月1日患者因咳嗽、痰多,行胸部CT检查,发现左肺门及纵膈淋巴结肿大,左上肺见高密度阴影,予抗感染治疗2周,未见好转。3月15日行支气管镜检查,涂片病理检查提示涂片中找到多堆癌细胞(倾向小细胞癌)。免疫组化示CgA(±)、Syn(+),CD57(+)。3月18日头部行MRI示双侧大小脑半球多发占位。3月20日行头部放疗,左右对穿照射,共给DT 4 000 cgy/20 f。3月20日、4月22日、5月30日给予依托泊苷0.1 g, d1~d5+卡铂0.4 g, d1(EC方案)化疗。

2 治疗过程及药学监护要点

患者入院时体温38.6℃,结合入院时N%、CRP均偏高,给予静滴头孢哌酮/舒巴坦3.0, q8 h经验治疗;痰培养结果:白假丝酵母(++),血培养结果为近平滑念珠菌,改为氟康唑治疗,3 d后体温下降,10 d后CRP 0.905 mg/L,感染基本控制。随后给予依托泊苷抗肿瘤治疗。由于患者出现头晕、胃纳差、偶有抽搐等症状,给予甘油果糖、甘露醇降压;复方氨基酸营养支持;丙戊酸钠控制中枢症状。23 d后患者好转出院。

2.1 抗感染药物选择及疗程确定

患者入院时高热,查血常规:WBC 3.7×10⁹ L⁻¹, N% 79.1%, CRP 67.8 mg/L。虽然肿瘤可能会引起CRP升高,但结合患者病史及体征,CRP≥20 mg/L考虑存在细菌感染。送痰及血培养同时给予头孢哌酮/舒巴坦3.0, q8 h, ivgtt, 经验治疗。3 d后痰培养结果显示少许革兰阴性杆菌,白色念珠菌(++)。5 d的血培养显示为近平滑念珠菌感染。结合患者口腔黏膜溃疡、白斑及多次住院化疗等病史,给予抗真菌治疗,同时拔除深静脉置管。

对于近平滑念珠菌血症患者抗真菌药物的选择,根据《国家抗微生物治疗指南》,对于有深静脉置管,器官功能正常,30 d内未使用抗真菌药物,选用氟康唑^[2]。且患者血培养加药敏检查结果对5-氟胞嘧啶、两性霉素B、氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑均敏感。基于患者为血行感染,且肝肾功能可,临床药师

建议首剂氟康唑加量800 mg, ivgtt, qd。氟康唑敏感的近平滑念珠菌在其生物膜生成的早期对氟康唑是敏感的,随着生物膜逐渐成熟,耐药性逐步升高,在其生物膜生成12 h后,表现出对氟康唑的显著耐药[抑制半数细胞生长最低抑菌浓度(MIC₅₀)≥128 mg/L]^[3]。念珠菌生物膜一旦形成,对常用抗真菌药物(特别是唑类药物)表现出极强的耐药性,从而造成治疗困难,形成长期感染,甚至危及患者生命^[4-5]。医师接受首日加量的建议,给予400 mg, ivgtt, bid。临床药师指出氟康唑的半衰期为27~37 h,可每日1次,担心大剂量用药会引发不良反应,建议监护患者肝肾功能变化情况,同时监测丙戊酸钠的血药浓度。因为氟康唑具有抑制肝药酶作用,导致丙戊酸钠浓度升高,可能引起肝酶升高等不良反应。医师采纳。该患者在监护期间肝功能无明显异常。另外,氟康唑的使用需要坚持疗程至发热缓解及最后一次血培养阳性后2周。此外,还应加强患者健康教育,做好口腔卫生,指导其正确使用漱口液。3 d后患者体温正常,10 d后患者CRP 0.905 mg/L。

2.2 抗肿瘤治疗方案确定

患者确诊为小细胞肺癌广泛期,伴有脑转移,已不适合手术切除。根据《美国国立综合癌症网络(NCCN)指南》^[6],对该患者进行了全脑放疗及全身化疗。小细胞肺癌最常用的一线化疗方案是EP方案,卡铂和顺铂药效区别不大,其对小细胞肺癌有效率达70%,不良反应相对较少,亦是NCCN小细胞肺癌伴有脑转移患者的标准化疗方案。推荐4~6个疗程。

鉴于目前患者真菌感染病情控制可,但上次化疗后可能骨髓抑制较重,免疫力较差,诱发感染且患者功能状态(Performance status, PS)评分2分,根据NCCN指南在PS 0~2分,建议单药化疗。临床药师建议医师调整化疗方案,最后确定为依托泊苷0.1 g, d1~d5。

但该患者已拔除深静脉置管,因曾颈动脉穿刺留下阴影,坚决拒绝再穿。临床药师告知患者依托泊苷注入静脉可引起化学性静脉炎,使血管变硬、产生压痛等,如漏出或外渗到血管外,可引起局部皮下或深部组织红肿、灼痛甚至坏死。患者表示可接受。医护人员试着通过上臂静脉留置针静脉滴注依托泊苷。

临床药师提示依托泊苷如有外渗,应立即停止滴注,可用生理盐水5 ml+利多卡因5 mg环型封闭,冷敷。并可给予地塞米松阻止炎症介质释放,促进组织修复。另对患者进行宣教:为减少渗出可能,化疗前尽量排空大小便,绝对卧床,勿动,大小便均在床上进行。此外,不可随意调整药液滴速,依托泊苷静脉滴注时间需>30 min。在放疗后的2周特别需注意预防感染,如戴口罩,并应注意小心磕碰。因为依托泊苷开始应用的第d7~d14是N%的最低点,第d9~d16是血小板计数(PLT)的最低点。但N%与PLT一般20 d基本能恢复。

2.3 抗肿瘤辅助治疗药物的应用

由于血脑屏障的存在,化疗药物不能进入脑组织,如何通过化疗预防脑转移一直是SCLC治疗的临床难题。甘露醇高渗性溶液(20%)具有使组织脱水的作用,经远端静脉快速滴注后可使脑血管细胞脱水、皱缩,造成内皮细胞紧密连接放宽,暂时开放血脑屏障。有报道显示,在输入20%甘露醇后10 min内,血脑屏障可以开放^[7]。在此状态下,经血管输入的

药物对血脑屏障的通透量可以增加10倍。甘露醇暂时性开放血脑屏障在3~6 h后几乎消失。这种开放具有时间性和可逆性。当药物作用消失后,血脑屏障恢复原来的关闭状态。故临床药师建议:(1)甘露醇宜在化疗前(2~3 h)静脉滴注,使其作用达到高峰;(2)应用甘露醇的过程中适当补水和电解质,及时监测电解质、肾功能。如出现少尿、无尿或血尿及肾功能损伤,应及时停用甘露醇。

临床药师监护过程中患者的肾功能无明显变化,电解质基本正常。但用药期间,患者反映静脉滴注时常出现疼痛。临床药师查阅相关材料发现,加热的甘露醇可缓解血管痉挛,使血管扩张,加速血液流动速度,缩短甘露醇在局部的停留时间,从而减轻局部刺激;提高液体高度可提高压力差,可以增加输液速度也可以降低静脉壁的压力,从而减少液体外渗^[8]。建议护士提高甘露醇的温度至35~36℃,并提升输液袋高度。临床采纳执行后,患者反应疼痛有所缓解。

2.4 加强患者营养支持

尽管肿瘤患者的代谢情况差异较大,但是整体上肿瘤患者处于高代谢状态,所以肿瘤患者的能量需求高于正常人群^[9]。而在接受化疗放疗等治疗后,很多患者会食欲下降,进食减少。而营养不良会导致免疫功能降低,住院时间增长,增加发生感染的机会;降低对放疗和化疗的耐受性,而抗癌治疗并发症发生率和病死率都会相应增高。相反,营养状态良好的患者的存活期长,所以早期加强营养治疗,可以改善患者预后。而营养治疗往往被医师所忽略。该患者近期体质量下降明显,临床药师及时提醒医师并协助医师对患者进行整体营养状况主观(PG-SGA)评估,结果显示中度或存在可疑营养不良(B级),故应加强患者营养支持。

同时患者的饮食教育也非常重要。教育过程中,临床药师发现患者饮食上存在疑虑,仅食素食,拒绝其他食物,因为担心补充营养会促进癌细胞的生长。临床药师告知患者根据目前美国指南及国内专家共识,没有证据显示营养治疗会促进肿瘤生长^[10-11]。晚期肿瘤患者,即便不能正常进食,癌细胞也不会因禁食而停止生长,而是会继续消耗机体的肌肉和脂肪,破坏机体的免疫功能。不过对于三大营养物质的需求会有不同。

一般非荷瘤状态下三大营养素的供能比例为碳水化合物(50%~55%)、脂肪(25%~30%)、蛋白质(15%);荷瘤患者应该减少碳水化合物在总能量中的供能比例,调整为碳水化合物(30%~45%)、脂肪(25%~40%)、蛋白质(25%~30%)。肿瘤组织因缺乏分解脂肪酸的酶,从而不能很好利用脂肪,主要靠碳水化合物提供能量。而人体正常组织在脂肪利用方面没有此问题,可作为主要能量来源。而患者目前的饮食结构明显不合理,应指导纠正错误饮食结构及观念。

针对患者的味觉和嗅觉异常、口腔黏膜破坏、食欲较差,临床药师建议补充多种维生素和微量元素,如锌或善存片。一方面补充因进食减少的维生素,另一方面锌可以帮助患者改善味觉,提高食欲。此外,补锌还能够促进淋巴细胞增殖和活动,具有维持上皮和黏膜组织正常、防御细菌、病毒侵入、促进伤口愈合等皮肤病变的作用。患者接受临床药师建议。

3 讨论

对于合并感染的肿瘤患者,临床药师可从抗感染药物剂量及疗程、化疗方案确定、辅助药物用法及营养支持为切入点展开药学监护,为医护人员安全合理用药提供建议,提高药物治疗效果,减轻药品不良反应,提升患者满意度。临床药师不仅要做好医师的助手,护士的参谋,还要做患者的朋友。多“探视”患者并与其交流,了解患者需求,为患者做好个体化服务。如本病例,临床药师在与患者沟通时发现其存在饮食上的疑虑,通过应用自身专业知识为患者排除顾虑,取得了患者的信任。患者经常主动向临床药师反映碰到的问题,临床药师针对患者反映的问题采取相应干预措施减轻了患者的不适,提高了患者满意度。同时也提升了临床药师在患者心目中的形象,可见药学问诊也尤为重要^[12]。因此,临床药师应真正深入临床,服务于临床,促进临床安全、有效、合理用药。

参考文献

- [1] 王树兰,李龙芸,王孟昭,等.49例老年小细胞肺癌综合治疗的临床观察[J].癌症进展,2014,12(2):184.
- [2] 卫生部医政司,卫生部合理用药专家委员会.国家抗微生物治疗指南[S].北京:人民卫生出版社,2012:69.
- [3] 丁秀荣,苏建荣.氟康唑对近平滑念珠菌生物膜的影响[J].首都医科大学学报,2014,35(4):433.
- [4] 路秀文,张照亮,由军,等.念珠菌生物膜的检测及其耐药性分析[J].实用检验医师杂志,2010,2(2):96.
- [5] 曾昭瑛,苏建荣.抗念珠菌药物的耐药特性分析[J].首都医科大学学报,2012,33(2):169.
- [6] NCCN.NCCN clinical practice guidelines in Oncology: Small Cell Lung Cancer[EB/OL].[2014-02-07].http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- [7] 袁波,夏志民,杨明,等.甘露醇渗透性开放血脑屏障的时间窗对脑脊液中药物浓度的影响[J].中国医学创新,2009,6(32):1.
- [8] 何友云,许金娇,徐梅修,等.输注加热的甘露醇及腰部热敷对颅脑损伤病人肾功能的影响[J].护理研究,2012,26(5):1207.
- [9] 石汉平.肿瘤营养疗法[J].中国肿瘤临床,2014,41(18):1141.
- [10] August DA, Huhmann MB.A.S.P.E.N.clinical guidelines: Nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation[J].JPEN J Parenter Enteral Nutr,2009,33(5):472.
- [11] CSCO肿瘤营养治疗专家委员会.恶性肿瘤患者的营养治疗专家共识[J].临床肿瘤学杂志,2012,17(1):59.
- [12] 蔡艳,张抗怀,作文英,等.药学问诊在药物重整服务中的作用[J].中国药房,2014,25(38):3627.

(收稿日期:2015-03-13 修回日期:2015-04-27)

(编辑:钟秋月)