

临床药师在厄罗替尼致间质性肺炎患者药物治疗中的作用

李义秀^{1*}, 娄艳^{2#}, 章新晶¹, 熊爱珍¹(1.南昌大学第二附属医院药剂科, 南昌 330006; 2.南方医科大学南方医院药剂科, 广州 510515)

中图分类号 R734.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)17-2431-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.17.44

摘要 目的:探讨临床药师在厄罗替尼致间质性肺炎(ILD)患者药物治疗中的作用。方法:临床药师参与1例肺癌患者胸、腰椎放疗后续厄罗替尼靶向治疗中出现ILD的药物治疗,分析ILD的发生原因,并根据患者实验室检查指标和症状先后建议停用亚胺培南西司他丁钠、氟康唑、厄罗替尼;停用甲基强的松龙,改予泼尼松30 mg, po, qd抗炎;调整泼尼松剂量至40 mg/d,加用羧甲司坦口服液10 ml, tid改善呼吸道症状;将哌拉西林钠舒巴坦钠改为帕尼培南倍他米隆1 g, ivgtt, bid。结果:医师采纳临床药师建议,患者气促、双肺炎症好转,出院带药方案为厄罗替尼150 mg, po, qd。结论:有既往放疗史的患者使用厄罗替尼易发生ILD,临床应用需谨慎。临床药师参与药物治疗,促进了临床安全、合理的用药。

关键词 厄罗替尼;间质性肺炎;放疗;临床药师

Role of Clinical Pharmacists in Therapy for Patient with Interstitial Lung Disease Induced by Erlotinib

LI Yixiu¹, LOU Yan², ZHANG Xinjing¹, XIONG Aizhen¹(1.Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China; 2.Dept. of Pharmacy, Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the role of clinical pharmacists in therapy for patient with interstitial lung disease (ILD) induced by erlotinib. METHODS: Clinical pharmacists participated in the therapy for ILD in a patient receiving erlotinib target treatment after thoracic vertebra and lumbar radiation, analyzed the cause of ILD and suggested to stop taking imipenem and cilastatin sodium, fluconazol and erlotinib according to lab indexes and patient's symptom; took prednisone 30 mg, po, qd, for anti-inflammation instead of methylprednisolone; adjusted the dose of prednisone to 40 mg/d, and additionally took Carbocisteine oral solution 10 ml, tid, for improving respiratory symptom; panipenem betamipron 1 g, ivgtt, bid, instead of piperacillin sodium and sulbactam sodium. RESULTS: Physicians adopted the suggestions of clinical pharmacists, and the symptom of anhelation and double pneumonia recovered; discharged medication plan was erlotinib 150 mg, po, qd. CONCLUSIONS: The patient with radiation history easily suffers from ILD when using erlotinib, and should use erlotinib carefully in the clinic. Clinical pharmacists participated in drug therapy and promote safe and rational use of drugs in the clinic.

KEYWORDS Erlotinib; Interstitial lung disease; Radiation therapy; Clinical pharmacist

间质性肺炎(Interstitial lung disease, ILD)是以弥散性肺实质、肺泡炎和间质纤维化为病理基本病变,以活动性呼吸困难、X射线胸片示弥散浸润阴影、限制性通气障碍、弥散功能降低和低氧血症为临床表现的不同疾病群构成的临床病理实体的总称。ILD病因复杂,包括吸入无机粉尘、吸入有机粉尘、微生物感染、药物、癌性淋巴管炎、放疗等因素,发病率及病死率呈逐年升高趋势,发病机制尚未明确,理想的治疗方法较为有限。厄罗替尼单药适用于2个或2个以上化疗方案失败的局部晚期或转移的非小细胞肺癌的三线治疗,药品不良反应包括肺毒性、腹泻、皮疹、肾衰、心肌梗死/缺血等。本文通过临床药师参与1例肺癌患者胸、腰椎放疗后续厄罗替尼靶向治疗中出现ILD的药学监护,分析患者ILD的发生原因、再次用药的可行性及防范措施,探讨临床药师参与药学监护的方法和作用。

1 病例资料

患者男性,50岁。既往病史:高血压史2年,服用中药控制血压可;3年前行痔疮环切术。于2014年3月确诊为“右肺中叶低分化腺癌”,肺癌表皮生长因子受体(EGFR)基因突变检

* 主管药师,博士。研究方向:临床药学。电话:0791-86303184。E-mail: tjmyixiu@163.com

通信作者:主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:020-62787235。E-mail: bluedoll0473@qq.com

测示19号外显子靶位突变。2个月行1周期培美曲塞联合奈达铂化疗,因出现胸椎T₉、T₁₀和腰椎L₃、L₄以及左侧附件骨转移,伴腰部进行性疼痛加重,于2014年11月转院行胸、腰椎放疗。2015年1月开始规律服用厄罗替尼150 mg, po, qd, 2个月无明显诱因出现发热、咳嗽、伴白色黏痰、气促、右侧胸痛,肺部CT示双上肺毛玻璃样影,有纤维状渗出物,双下肺可见充气的支气管影。予抗感染、化痰等对症治疗后无明显好转,出现急性呼吸衰竭,予哌拉西林钠舒巴坦钠+左氧氟沙星抗感染,无创呼吸机辅助通气、化痰等,反复发热,与南方医科大学南方医院(以下简称“我院”)专家会诊后将治疗方案改为亚胺培南西司他丁钠1 g, ivgtt, q8 h+莫西沙星0.4 g, ivgtt, qd+氟康唑0.4 g, ivgtt, qd+磷酸奥司他韦75 mg, po, bid+甲基强的松龙40 mg, ivgtt, qd, 体温(T)和气促明显好转。于3月10日以“肺癌”转入我院,入院后继续原会诊方案药物治疗,但停用磷酸奥司他韦,鼻导管持续给氧。

入院查体:T 37.2 °C, 脉搏(P) 70次/min, 呼吸(R) 22次/min, 血压(BP) 116/77 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。神志清楚,双肺呼吸音粗,双下肺呼吸音弱,未闻及湿性啰音。入院诊断:(1)右肺中叶低分化腺癌;(2)骨转移;(3)肺部感染;(4)高血压病Ⅱ级。

2 治疗过程

入院第2天,患者气促、咳嗽、咳痰较前好转,降钙素原(PCT)2.6 ng/ml, C反应蛋白(CRP)0.121 mg/L,均无明显升高,临床药师建议停用亚胺培南西司他丁钠、氟康唑、厄罗替尼。第3天,患者活动时仍有气促感,加用乳果糖通便。胸部CT示:(1)右肺中叶周围性肺癌,范围较前缩小;(2)双肺多发炎症,以双下肺为主。会诊综合考虑:患者双下肺放射性肺炎,双上肺疑为革兰阴性细菌性感染,支原体、病毒感染?第6天,试停氧3 min后即气促, T 37.8 °C;实验室检查示总蛋白(TP)50.5 g/L,白蛋白(Alb)26.0 g/L; PCT 9.82 ng/ml, CRP 0.096 mg/L。临床药师建议停用甲基强的松龙,改予泼尼松30 mg, po, qd 抗炎; Alb 值偏低,故给予补充人血白蛋白。第9天,气促未改善,临床药师建议泼尼松剂量增至40 mg/d,加用羧甲司坦口服液10 ml, tid 改善呼吸道症状。第11天, TP 54.2 g/L, Alb 28.5 g/L,故停用白蛋白。第13天, T 37.9 °C,气促未改善,需持续供氧,考虑肺部感染控制不佳,临床药师建议将哌拉西林钠舒巴坦钠改为帕尼培南倍他米隆1 g, ivgtt, bid。第16天,无发热,气促好转,胸部CT复查示双肺多发炎症较前稍吸收,停用帕尼培南倍他米隆、莫西沙星。第19天,给予出院,带药治疗方案为厄罗替尼150 mg, po, qd。

3 药学监护

3.1 ILD 原因分析

厄罗替尼为小分子EGFR酪氨酸激酶抑制剂(TKI),可抑制EGFR的信号传导途径,是表皮生长因子信号传导通路的关键组成部分,在多种肿瘤细胞的形成和生长中起重要作用,临床用于EGFR基因突变的肺腺癌的一线治疗和晚期非小细胞肺癌的二线、三线及维持治疗。厄罗替尼致ILD比较罕见,一旦出現较为危急。

Johkoh T等^[1]的II期临床试验显示,非小细胞肺癌患者因厄罗替尼致ILD的发生率为2.2%~6.5%,病死率为1.9%。吴小玲等^[2]研究显示,厄罗替尼致肺损伤的发生率为0.8%。厄罗替尼致ILD常发生在治疗后5 d~9个月,中位时间为47 d。临床主要表现为干咳、呼吸困难;肺功能检查为限制性通气功能障碍及弥散功能衰减,伴低氧血症;影像学检查表现为毛玻璃样改变、多灶性肺实质病变、片状或弥散性分布的毛玻璃样阴影、肺实质病变伴牵拉性支气管扩张等。

目前,尚缺乏厄罗替尼致ILD的统一诊断标准,主要依据患者服药史、症状、体征、相关辅助检查和肺部影像学改变进行诊断,需排除充血性心脏衰竭、感染、癌性淋巴管炎,与肺泡蛋白沉着症、变应性支气管肺曲菌病、肺结缔组织疾病等进行区别,其诊断要点可归纳为以下4项内容^[3]:①出现进行性呼吸困难,或伴咳嗽、发烧;②缺乏感染的证据;③X射线示与药物性诱导ILD一致;④获得一致的病理结果。大部分ILD患者病情进展迅速、危重,不能耐受支气管肺泡灌洗和肺穿刺活检获得病理结果,缺乏排他性确诊依据。厄罗替尼致ILD的发生机制不明,但多因素分析显示,男性、吸烟、合并ILD和有肺纤维化、化疗、放疗等既往病史等均为高危因素。Johkoh T等^[1]研究显示,厄罗替尼致ILD的高危因素为既往存在ILD和接受过X射线;危险因素和预后不良的高危因素为残余正常肺量≤50%。

本例患者临床表现为咳嗽、伴白色黏痰、气促、右侧胸痛,血气分析示低氧血症,出现呼吸衰竭,需给予连续供氧才能维持血氧饱和度>95%,结合影像学检查、病情进展等,基本判断为ILD,距厄罗替尼起始给药2个月,距放疗结束4个月,与药物和放疗致ILD的时间均符合。患者放疗照射野为T₉、T₁₀及其附件处,与双下肺炎出现位置一致,不能排除存在放射性肺损伤,但放疗后并无影像学资料可供查看。李林涛等^[4]对放射性肺损伤的影像学分析显示,放疗致ILD的严重程度与放疗的疗程和剂量成正相关。该患者为姑息性放疗,疗程一般

为10次,放射剂量较低,故放疗致ILD的可能性较低,或程度较轻,既往放疗史仅能构成厄罗替尼致ILD或ILD进展的危险因素,而本例ILD发生于厄罗替尼使用过程中,厄罗替尼是更为直接的诱导因素。因此,临床药师考虑该患者出现ILD与厄罗替尼使用相关性更大,既往放疗史则作为高危因素存在。

3.2 厄罗替尼致ILD的处理措施

厄罗替尼致ILD的处理措施主要为支持治疗,包括立即停止或减量给药,根据病情选择糖皮质激素、预防感染以及给氧、机械通气等^[5]。Namba T等^[6]研究提出一种新方法,胃肠道溃疡抑制剂替普瑞酮在小鼠体内能阻滞TKI药物诱导ILD的过程,从而阻止ILD发生。该患者以“肺炎以及放射性肺炎”制订起始治疗方案,给予抗感染、激素冲击、供氧等对症支持治疗,未给予停用或减量使用厄罗替尼,后因病情控制不佳停用。

3.3 厄罗替尼再次使用与预防ILD再次发生的措施

出現药物致ILD后能否再次使用该种或者同类型的TKI药物,目前尚无指导意见。我院临床药师查阅近年来国内、外相关文献,搜索出类似病例12例,其中8例为吉非替尼致ILD,4例为厄罗替尼致ILD。对服用吉非替尼致ILD的患者换用厄罗替尼来延缓疾病进展,均未再次诱发ILD^[6]。Bugés C等^[7]报道的1例服用厄罗替尼50 mg/d致严重ILD的患者,后因肿瘤进展、一般情况差无法耐受化疗,减量应用厄罗替尼以延缓疾病进展,并给予小剂量糖皮质激素甲基强的松龙2~3 mg/(kg·d)预防ILD再次发生,结果显示预防措施有效,未再次发生ILD。

厄罗替尼对晚期非小细胞肺癌患者的临床获益胜过厄罗替尼致ILD的风险,但此类患者普遍存在免疫力低下,一旦出現ILD则病情危重,死亡率极高,故医师应对厄罗替尼等药物致ILD提高警惕。厄罗替尼的临床剂量通常为最大耐受剂量,应尽量避免药物相互作用,以减少厄罗替尼的暴露剂量。目前,厄罗替尼药物相互作用的报道中,厄罗替尼的溶解度受pH影响的报道较多,其溶解度随pH升高而降低;厄罗替尼联用质子泵抑制剂奥美拉唑与单用比较,厄罗替尼药-时曲线下面积(AUC)和最大浓度(c_{max})分别降低46%和61%,提示应避免与质子泵抑制剂同时服用^[8]。Chu MP等^[9]研究显示,厄罗替尼的疗效受到抑制胃反流性食管炎药物影响,使用厄罗替尼时增加抑制胃酸药物(AS)与不使用AS的肺非小细胞肺癌患者的总生存率(OS)分别为12.9、16.8个月。厄罗替尼空腹口服生物利用度为60%,与食物同时服用时,其生物利用度几乎达到100%,可能增加药品不良反应发生几率,故建议厄洛替尼在餐前>1 h或餐后>2 h服用^[9]。

该患者再次使用厄罗替尼时按原剂量给药,其为癌症晚期患者,接受多次治疗,体质较差,后期可供选择的治疗方案有限,临床药师考虑既往厄罗替尼靶向治疗效果可,再次使用厄罗替尼具有可行性,但存在一定风险,故用药期间严格监测患者肺部情况,包括定期复查胸片、CT,监测肺功能等。建议有条件的医疗机构可监测患者的厄罗替尼血药浓度,确保药物的最佳暴露剂量3.62 μg/ml^[10];或者初始方案选择小剂量厄罗替尼,同时服用少量激素防止ILD发生。此外,临床药师应对患者进行用药教育,避免厄罗替尼与食物同用,要求餐前>1 h或餐后>2 h服用。

4 结语

该患者胸、腰椎放疗后续厄罗替尼靶向治疗中发生ILD,临床药师考虑与厄罗替尼使用有关,既往放疗史为其高危因素,处理措施、厄罗替尼再次使用和预防ILD再次发生的措施均合理。临床药师作为医疗团队的成员,运用药学知识和临床经验,查阅相关文献,对临床药物治疗中出现的药学问题提出专业的分析及合理建议,其药学作用得以凸显,发挥了其在

临床药师参与436例次临床会诊情况分析

于丽^{1*}, 赵智峰², 李晋宝²(1.郑州市第七人民医院药学部, 郑州 450000; 2.黄河三门峡医院, 河南三门峡 472000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)17-2433-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.17.45

摘要 目的:评价临床药师参与临床会诊的效果,为临床药师参与临床药学实践提供参考。方法:对2012—2015年郑州市第七人民医院临床药师参与的436例次临床会诊进行统计、分析。结果:2012—2015年,该院临床会诊数量呈增长趋势,申请会诊的科室共23个,排前5位的科室为内分泌科、妇科、神经外科、神经内科和骨科。会诊原因主要为制订抗感染治疗方案(430例次,占97.95%)。会诊意见主要为调整药物品种(303例次,占69.17%)。会诊意见被临床全部采纳405例次(92.89%)。疾病转归为有效307例次,有效率75.80%(307/405)。结论:临床药师通过参与临床会诊,优化药物治疗方案,对提高疗效、保障患者用药安全起着积极作用。临床药师应加强临床医学知识和药理学专业知识的学习,通过临床实践总结经验,提高会诊质量。

关键词 临床药师;临床会诊;抗菌药物

Analysis of Clinical Pharmacists Participating in 436 Cases/Times of Clinical Consultation

YU Li¹, ZHAO Zhifeng², LI Jinbao²(1.Dept. of Pharmacy, Zhengzhou Seventh People's Hospital, Zhengzhou 450000, China; 2.Yellow River Sanmenxia Hospital, Henan Sanmenxia 472000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the effects of clinical pharmacist participating in clinical consultation, and to provide reference for clinical pharmacists participating in clinical practice. METHODS: 436 cases/times of clinical consultation in which clinical pharmacists participated in Zhengzhou Seventh People's Hospital from 2012 to 2015 were analyzed statistically. RESULTS: 2012-2015, the number of clinical consultation in the hospital showed rising tendency; 23 departments applied the consultation, among which top 5 were endocrinology department, gynaecology department, neurosurgery department, neurology department and orthopedics department. The reasons for consultation mainly were the formulation of therapy plan (430 cases/times, accounting for 97.95%). The consultation suggestions were adjusting drug types (303 cases/times, 69.17%). Consultation suggestions were adopted completely in 405 cases/times (92.89%). There were 307 cases/times of effective outcome, with effective rate of 75.80% (307/405). CONCLUSIONS: Clinical pharmacists participated in clinical consultation is helpful to optimize therapy plan, play a positive play on the safety of drug use. Clinical pharmacists should further learn clinical medical and pharmaceutical knowledge and summarize the experience of clinical practice to improve the quality of consultation.

KEYWORDS Clinical pharmacist; Clinical consultation; Antibiotics

医疗团队中的协同作用,促进了临床更加安全、合理的用药。

参考文献

- [1] Johkoh T, Sakai F, Kusumoto M, et al. Association between baseline pulmonary status and interstitial lung disease in patients with non-small-cell lung cancer treated with erlotinib: a cohort study[J]. *Clin Lung Cancer*, 2014, 15(5):448.
- [2] 吴小玲,高广辉,任胜祥,等.厄罗替尼致间质性肺病4例并文献复习[J]. *中国肺癌杂志*, 2012, 15(8):494.
- [3] Min JH, Lee HY, Lim H, et al. Drug-induced interstitial lung disease in tyrosine kinase inhibitor therapy for non-small cell lung cancer: a review on current insight[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 68(5):1 099.
- [4] 李林涛,索文华.放射性肺损伤的影像学分析[J]. *包头医学院学报*, 2008, 24(5):510.
- [5] Namba T, Tanaka K, Hoshino T, et al. Suppression of expression of heat shock protein 70 by gefitinib and its contribution to pulmonary fibrosis[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11):1.
- [6] Tian Q, Chen LA. Erlotinib achieved partial response in a non-small cell lung cancer patient with gefitinib-induced interstitial lung disease[J]. *Case Rep Oncol*, 2011, 4(3):464.
- [7] Bugés C, Carcereny E, Moran T, et al. Interstitial lung disease arising from erlotinib treatment in a caucasian patient[J]. *Clin Lung Cancer*, 2015, 16(2):1.
- [8] 张鉴,雒琪.临床药物治疗案例解析丛书:肿瘤[M].北京:人民卫生出版社,2012:76.
- [9] Chu MP, Ghosh S, Chambers CR, et al. Gastric acid suppression is associated with decreased erlotinib efficacy in non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2015, 16(1):33.
- [10] ter Heine R, van den Bosch RT, Schaefer-Prokop CM, et al. Fatal interstitial lung disease associated with high erlotinib and metabolite levels: a case report and a review of the literature[J]. *Lung Cancer*, 2012, 75(3):391.

(收稿日期:2015-07-22 修回日期:2016-03-28)

(编辑:陶婷婷)

*副主任药师。研究方向:临床药学。电话:0371-60609878。E-mail:yuli2008101@126.com