

# 临床药师对1例肺癌伴脑膜转移患者的药学监护

王伟兰\*, 朱曼, 郭代红(解放军总医院药品保障中心, 北京 100853)

中图分类号 R969.2;R969.3 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)38-3647-02

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.38.35

**摘要** 目的:通过临床药师对1例肺癌伴脑膜转移患者的药学监护,探讨临床药师如何在临床治疗中发挥作用。方法:临床药师在1例肺癌伴脑膜转移患者的治疗过程中,监护患者用药全过程;分析患者肝功能异常和培美曲塞使用的关系;关注抗肿瘤药物与其他药物之间的相互作用,发现卡马西平与厄洛替尼合用对厄洛替尼血药浓度的影响;对鞘内注射抗肿瘤药尼妥单抗进行安全评估及监护有无中枢神经系统症状改变。结果:在临床药师参与下,临床医师调整治疗方案,使用叶酸和地塞米松后未再出现肝功能异常,未出现癫痫再次发作;该患者鞘内注射尼妥单抗耐受性良好,且脑转移症状缓解,患者顺利出院。结论:临床药师通过开展药学监护,可以协助医师保障患者用药安全、有效。

**关键词** 临床药师;肺癌;脑膜转移;药学服务

## Pharmaceutical Care for a Patient with Lung Cancer Complicating with Meningeal Metastasis by Clinical Pharmacist

WANG Wei-lan, ZHU Man, GUO Dai-hong (Medicine Supply Center, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To explore the role of clinical pharmacists in the clinical treatment by providing pharmaceutical care for a patient with lung cancer complicating with meningeal metastasis. METHODS: Clinical pharmacist monitored the entire treatment process of a patient with lung cancer complicating with meningeal metastasis; analyzed the relationship of liver function abnormality with the use of pemetrexed; paid attention to the interaction of antitumor drugs with other drugs; discovered relation of carbamazepine with the blood concentration of erlotinib the safety of intrathecal injection of antitumor drugs nimotuzumab was evaluated, and the changes of central nervous system symptom were monitored. RESULTS: Clinical pharmacist cooperated with physicians to adjust treatment protocols. The abnormality of hepatic function as well as epilepsy didn't appear again after treatment of folic acid and dexamethasone. The intrathecal injection of nimotuzumab is well tolerated, and meningeal metastasis was relieved. And then the patient discharged from hospital successfully. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists provide pharmaceutical care, which assist physicians to ensure the safety and effectiveness of drug use.

**KEY WORDS** Clinical pharmacists; Lung cancer; Meningeal metastasis; Pharmaceutical care

肺癌是人类恶性肿瘤中发病和死亡率最高的肿瘤之一,国内发病率为48/10万人,近年来发病率有上升趋势<sup>[1]</sup>。脑膜转移是恶性肿瘤的一种严重并发症,大约10%~26%的肺癌患者最终会出现脑膜转移<sup>[2]</sup>。肺癌伴发脑膜转移患者的疾病进展较快,行之有效的治疗策略较少。本文拟通过对1例肺癌伴脑膜转移患者的药学监护,探讨临床药师如何选择适宜的切入点,在临床治疗中发挥作用。

### 1 病例资料

患者,男性,55岁。2011年1月5日计算机断层扫描(CT)引导下肺内肿物穿刺提示:肺组织内见中分化腺癌浸润。1月13日正电子发射断层显像(PET)检查示:右下肺高代谢占位病变,伴纵隔、肺门多个淋巴结转移;多处骨质转移;肺内多发小结节,不排除肺内播散可能;两侧胸腔少量积液;右侧肾上腺可疑浓聚,不能除外转移可能。2011年1月17日-2月25日行2个周期DP方案(多西他赛+顺铂)化疗,疗效评价疾病稳定(SD)[基线病灶长径总和与有缩小但未达部分缓解(PR)或有增加但未达疾病进展(PD)]。2011年3月17日开始口服盐酸厄

洛替尼,1个月后疗效评价PR(基线病灶长径总和缩小 $\geq$ 30%),继续口服厄洛替尼,并定期复查。2012年5月9日复查胸部CT,疗效评价PD(基线病灶长径总和增加 $\geq$ 20%或出现新病灶)。应用厄洛替尼期间皮疹2级,肝功损伤0级。2012年5月17日-8月17日行4个周期PP方案(培美曲塞+顺铂)联合厄洛替尼,2个周期疗效评价PR,4个周期疗效评价SD;肝功损伤1级。2012年9月17日-10月22日行2个周期培美曲塞单药联合厄洛替尼治疗方案,具体用药:第1天,培美曲塞二钠800 mg, ivgtt;厄洛替尼150 mg, po, qd。肝功损伤2级。并在2012年11月2日发现脑膜转移。2012年11月9日为为进一步治疗入院。

患者有吸烟20年,平均20支/d。无基础疾病,否认药物食物过敏史。

入院查体:生命体征平稳,神志清晰,精神尚可,呼吸平稳,营养中等,但患者自诉复视、视物模糊。

实验室检查指标:肝功指标异常,丙氨酸氨基转移酶(ALT)347.3 U/L,天冬氨酸氨基转移酶(AST)151.6 U/L。血

方案的优化及干预[J]. 中国药房, 2012, 23(6): 569.

[6] 冯志芳. 荨麻疹患者临床特征及护理干预分析[J]. 中国医

\* 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 010-66937243。

E-mail: wangweilan50@sohu.com

药指南, 2012, 10(8): 611.

[7] 刘宪军. 临床药师参与全院会诊的实践和体会[J]. 中国药房, 2011, 22(42): 4 018.

(收稿日期: 2012-12-24 修回日期: 2013-03-21)

常规检查结果基本正常。

入院诊断:(1)右肺中叶腺癌(T2N2M1Ⅳ期);(2)右肺门、纵隔多发淋巴结转移;(3)胸腔积液;(4)双肺多发转移;(5)多发骨转移;(6)右侧肾上腺转移;(7)脑膜转移。

## 2 主要治疗经过与药学监护点

患者入院时肝功指标异常:ALT 347.3 U/L,AST 151.6 U/L,入院当天给予保肝药还原型谷胱甘肽钠和多烯磷脂酰胆碱对症处理。2012年11月16日复查肝功指标好转:ALT 140.8 U/L,AST 50.6 U/L。11月17日给予培美曲塞联合厄洛替尼治疗。11月22日复查肝功能:ALT 323.4 U/L,AST 95.5 U/L,继续给予保肝对症治疗。同日患者突然出现双眼上翻、伴有神志丧失、尿失禁,持续约40~50 s后缓解,考虑为脑转移引起癫痫发作,给予脱水及卡马西平抗癫痫治疗。11月27日、11月30日、12月5日、12月12日给予鞘内注射尼妥珠单抗,患者头晕、头痛症状缓解,12月10日复查肝功能:ALT 57.3 U/L,AST 22.0 U/L。12月11日再次给予培美曲塞化疗,化疗后多次复查肝功指标均正常。12月22日患者出院。

### 2.1 药学监护点1:肝功异常原因分析与防治

该患者为恶性肿瘤患者,既往无肝脏疾病,也没有出现肝脏转移。患者主要治疗药物为培美曲塞和厄洛替尼。培美曲塞和盐酸厄洛替尼均可导致肝功损伤<sup>[3-4]</sup>。结合患者的用药史了解到患者口服厄洛替尼维持治疗1年左右时间内,并未出现肝功能异常,但在联合培美曲塞治疗后患者出现Ⅱ度肝功损伤。综合以上因素临床药师认为该患者肝功能的异常和培美曲塞的使用有密切关系。

培美曲塞在治疗期间需要给予预服地塞米松4 mg, bid, 治疗前1 d、治疗当天以及治疗后1 d连用3 d以降低培美曲塞的皮疹发生率;服用低剂量叶酸和定期注射维生素B<sub>12</sub>以降低培美曲塞血液学和非血液学毒性反应。临床药师和患者沟通后了解到患者未按时每日服用叶酸,同时医师考虑到糖皮质激素的诸多不良反应,只在化疗前1天给予了地塞米松。地塞米松具有抗炎、抗过敏、抵制免疫及增强应激反应等作用,短期应用降酶利胆效果好,与护肝药合用可促进肝功能的恢复。可以肯定的是地塞米松对肝细胞是有保护作用的<sup>[5]</sup>。药师交待患者应按医嘱按时服用叶酸片,并与医师沟通糖皮质激素对保肝方面的作用。在采取了干预措施后,12月11日再次给予培美曲塞化疗后未再出现肝功异常。

### 2.2 药学监护点2:卡马西平与厄洛替尼的相互作用

卡马西平为抗癫痫药,对精神运动性发作最有效,对大发作、局限性发作和混合型癫痫也有效。但需注意卡马西平为细胞色素P<sub>450</sub>(CYP)3A4诱导剂,而盐酸厄洛替尼经肝药酶CYP3A4代谢,两药合用会使得厄洛替尼血药浓度明显降低,从而影响抗肿瘤药的疗效,说明书建议如有可能应避免两药的合用。临床药师将这种药物的相互作用告知临床医师,临床医师采纳意见,在患者病情平稳后停止卡马西平的使用,患者亦未出现癫痫再次发作。

### 2.3 药学监护点3:鞘内注射抗肿瘤药的安全性评估及监护

由于血脑屏障的存在,传统的全身静脉化疗方法无法在脑脊液中形成有效的抑癌浓度。经脑脊液途径给药可以避开血脑屏障,直接增加药物在患区的局部浓度,延长药物的作用时间,同时还能减少机体其他脏器与药物的接触,减轻全身性的毒副作用,是目前治疗上述肿瘤的一种有效途径<sup>[6]</sup>。但是脑脊液途径给药会造成药物与正常脑组织和脊髓组织的直接接触,从而可能产生新的或更加严重的毒性反应。目前已有脑室或鞘内注射长春新碱致死的报道<sup>[7]</sup>,因此对鞘内注射的安全性进行评估非常重要。说明书批准的鞘内注射药物仅有甲氨蝶呤及阿糖胞苷。经检索文献,吉西他滨、曲妥珠单抗、利妥

昔单抗等抗肿瘤药均有用于鞘内注射的临床报道,且耐受性较好,无明显不良反应发生<sup>[8-10]</sup>;而鞘内注射顺铂后则出现了脊髓的组织学改变<sup>[11]</sup>。

尼妥珠单抗为重组人源化抗人表皮生长因子受体单克隆抗体,对头颈部肿瘤有较好疗效,且完全人源化,相对其他单克隆抗体,其过敏等不良反应发生率低。但尼妥珠单抗鞘内给药为未批准给药途径,同时未见尼妥珠单抗鞘内注射的相关报道,因此使用该药鞘内注射存在无法预知的不良风险。药师在患者鞘内注射期间注意监护患者有无中枢神经系统症状改变,该患者鞘内注射尼妥珠单抗耐受性良好,且脑转移症状缓解。

## 3 讨论

本例男性晚期肺癌患者,在应用培美曲塞联合盐酸厄洛替尼后出现Ⅲ度肝功损伤[美国国立癌症研究所通用毒性标准(NCI-CTC)分级:(5.1~20.0)N为Ⅲ度肝功损伤],临床药师依据因果关系关联性评价标准考虑该患者肝功能的异常和培美曲塞的使用有密切关系,并分析原因,提出防治措施;厄洛替尼属于酪氨酸激酶抑制剂,在非小细胞肺癌的晚期治疗中占据重要地位,及时发现药物间潜在的相互作用,对保证厄洛替尼的疗效具有重要作用;此外,临床药师还对鞘内注射抗肿瘤药安全性进行了评估及监护。临床药师通过开展药学监护,在一定程度上降低了不良反应的发生风险,保证了患者的临床疗效<sup>[12]</sup>。

## 参考文献

- [1] 支修益.我国肺癌流行病学现状分析[J].中国处方药,2009(1):56.
- [2] Hammerer V, Pauli G, Quoix E. Retrospective study of a series of 26 carcinomatous meningitis secondary to lung cancer[J]. *Bull Cancer*, 2005, 92(11): 989.
- [3] 李华荣,孙立峰.厄洛替尼的严重不良反应及其防治措施[J]. *药物流行病学杂志*, 2010, 19(4): 232.
- [4] 李树婷,马飞,孙燕.抗肿瘤代谢新药:培美曲塞[J]. *癌症进展杂志*, 2005, 3(5): 471.
- [5] 蔡立红.地塞米松治疗抗结核药物性肝损伤疗效观察[J]. *临床肺科杂志*, 2011, 6(16): 956.
- [6] 兰世杰,孙伟建.抗肿瘤药物经脑脊液途径给药的研究进展[J]. *癌症进展*, 2007, 5(6): 553.
- [7] 唐静,王育琴.长春新碱误行鞘内注射致严重神经损害及预防[J]. *药物不良反应杂志*, 2007, 9(6): 404.
- [8] Chen YM, Chen MC, Tsai CM, et al. Intrathecal gemcitabine chemotherapy for non-small cell lung cancer patients with meningeal carcinomatosis: a case report [J]. *Lung Cancer*, 2003, 40(1): 99.
- [9] Platini C, Long J, Walter S. Meningeal carcinomatosis from breast cancer treated with intrathecal trastuzumab[J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(9): 778.
- [10] Hong SJ, Kim JS, Chang JH, et al. A Successful Treatment of relapsed primary CNS lymphoma patient with intraventricular rituximab followed by high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue [J]. *Yonsei Med J*, 2009, 50(2): 280.
- [11] Olivieri A, Gilbert M, Duncan KL, et al. Direct delivery of platinum-based antineoplastics to the central nervous system: a toxicity and ultrastructural study[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1993, 31(6): 449.
- [12] 钱南萍,魏润新,许静.临床药师对肿瘤科药物治疗的药学监护[J]. *中国药房*, 2011, 22(10): 954.

(收稿日期:2012-11-05 修回日期:2013-03-20)