

临床药师基于循证方法对1例晚期肺癌脑转移患者的药学监护

寇 温^{1,2*}, 武新安², 孙路路¹, 谢铮铮^{1#} (1. 首都医科大学附属北京世纪坛医院药剂科, 北京 100038; 2. 兰州大学第一医院药剂科, 兰州 730000)

中图分类号 R979.1; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)46-4413-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.46.33

摘要 目的: 通过临床药师基于循证方法对1例肺癌伴脑转移患者实施药学监护, 探讨临床药师如何应用文献证据为临床提供治疗建议, 更好地发挥临床药师的作用。方法: 临床药师在1例肺癌伴脑转移患者的药学监护过程中, 在充分评估患者情况后, 通过检索PubMed、CNKI数据库, 选择高证据等级的文献作为评价患者用药方案的依据。首先评估了患者使用吉非替尼靶向治疗方案的预期收益; 其次依据癌症支持治疗多国协会(MASCC)指南就吉非替尼可能出现的不良反应提出了预防措施; 再次通过各类药学检索工具发现和预防了利培酮和昂丹司琼合用可能发生的不良反应。结果: 医师在靶向药物选择、不良反应预防以及用药方案调整等方面均采纳了临床药师的建议, 避免了抗精神病药与止吐药合用出现的严重不良反应; 积极采取预防措施, 使吉非替尼引发皮疹的严重程度大幅减少, 从而保证了患者治疗过程顺利; 患者脑转移症状最终得以控制, 顺利出院。结论: 以循证药学为基础的药学监护, 使药师和医师在药物治疗方面更容易达成共识, 同时也保证了药学监护工作的科学性和可靠性。

关键词 循证药学; 药学监护; 肺癌; 脑转移; 药品不良反应

Pharmaceutical Care for a Patient with Advanced Lung Cancer Complicating with Brain Metastasis by Clinical Pharmacists with Evidenced-based Method

KOU Wen^{1,2}, WU Xin-an², SUN Lu-lu¹, XIE Zheng-zheng¹ (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100038, China; 2. Dept. of Pharmacy, Lanzhou University First Hospital, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the way to provide suggestion for clinical treatment by clinical pharmacists using documentary evidence so as to play the role of clinical pharmacists, by providing evidenced-based pharmaceutical care for a patient with lung cancer complicating with brain metastasis. **METHODS:** Clinical pharmacists monitored the whole treatment process of a patient with lung cancer complicating with brain metastasis; after evaluating the condition of patient, retrieved from PubMed and CNKI periodical database, high-level evidence literature were selected for the evaluation evidence of medical scheme. Firstly, the expected revenue of gefitinib targeted treatment was evaluated; secondly, the prevention measures of gefitinib-induced ADR were put forward according to MASCC; thirdly, potential ADR of risperidone combined with ondansetron were found and prevented by various pharmacy retrieval tools. **RESULTS:** The physicians took the advice of clinical pharmacist in selection of targeted drug, ADR prevention and the adjustment of drug therapy, to avoid severe ADR using antipsychotic drug combined with antimetic drug. Prevention measures were adopted actively to relieve the gefitinib-induced rash greatly and guarantee the treatment of patients. The brain metastasis was relieved and then the patient was discharged from hospital successfully. **CONCLUSIONS:** The evidence-based pharmaceutical care assists physicians and pharmacist to formulate an agreement on drug treatment, and guarantee the scientificity and reliability of pharmaceutical care.

KEYWORDS Evidenced-based pharmacy; Pharmaceutical care; Lung cancer; Brain metastasis; ADR

肺癌脑转移是肺癌最常见的并发症, 约20%~50%的肺癌患者伴有脑转移。而在转移性脑肿瘤中来源于肺者占18%~64%^[1]。肺癌脑转移临床表现以神经系统症状为首发的占46%, 临床主要表现为颅内高压及头痛或局部神经异常等症^[2]。目前, 肺癌脑转移的治疗实质上均属于姑息性治疗而不是根治性治疗, 主要以延长生存期、提高患者的生活质量为目标^[3]。现结合1例晚期肺癌脑转移患者姑息治疗过程中化

* 药师, 硕士。研究方向: 临床药学肿瘤方向。电话: 0931-8356579。E-mail: kouwen1224@126.com

通信作者: 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学肿瘤方向。电话: 010-63926036。E-mail: xie_zhengzheng@126.com

疗方案的优化、药品不良反应及药物间的相互作用等需要药学监护的方面进行讨论, 为临床药师参与晚期癌症患者姑息治疗的临床实践提供参考。

1 病例资料

患者, 女性, 74岁, 18年前行左乳癌根治术, 术后行CMF(环磷酰胺+甲氨蝶呤+氟尿嘧啶)化疗12次, 化疗后口服三苯氧胺10 mg, bid, 共5年。2012年9月行PET-CT示肺内多发转移, 肝转移, 右肱骨头、左侧骶骨及坐骨转移。2012年10-12月先后行TG(紫杉醇+吉西他滨)方案化疗4个周期, 2013年1月行紫杉醇+贝伐珠单抗3个周期化疗方案。2013年5月给予DC-CIK(树突细胞-细胞因子诱导的杀伤细胞)细胞静脉回输

治疗。2013年5月行贝伐珠单抗+依西美坦治疗4个周期。2013年8月复查示肝内病灶较以前增大,新增病灶。考虑疾病进展,化疗改为吉西他滨第1天、第8天1600 mg。于2013年11月1日病理检查结果显示:肺恶性肿瘤,复查头颅磁共振成像(MRI)示脑转移,脑膜转移。今为行进一步治疗来首都医科大学附属北京世纪坛医院就诊。

既往史:高血压病史40年,口服替米沙坦治疗80 mg、qd,苯磺酸氨氯地平1片、qd,血压控制较好。甲状腺炎10年,口服左甲状腺素片。

入院后检查:白细胞 $73\,000\text{ mm}^{-3}$,中性粒细胞计数66%,血红蛋白11.9 g/dl,血细胞比容29.2%,血小板 $251\,000\text{ mm}^{-3}$,血生化未见异常。

入院诊断:(1)乳腺恶性肿瘤肺转移、肝转移、脑转移、脑膜转移;(2)高血压史。

2 病情评估及临床药学监护点

患者入院后经完善各项检查(血、尿常规、生化指标、肿瘤标志物、胸、头颅加强MRI),确诊为肺腺癌、脑转移、脑膜转移、肝转移,属于晚期肺癌IV期,表皮生长因子受体(EGFR)基因检测结果回报外显子21突变。患者目前精神差、进食少,自诉头晕、头痛,功能状态评分(ZPS)评分为4分,暂不支持化疗。

医师根据患者目前的状况及检查结果,给予患者头部放疗(放疗当量50 Gy)联合吉非替尼靶向治疗方案,辅以止吐、止痛、肠外营养等对症支持治疗。初始用药方案如下:吉非替尼250 mg、qd、po;昂丹司琼4 mg、bid、po;甲氧氯普胺注射液10 mg、入壶;盐酸羟考酮缓释片10 mg、qd、po;复方氨基酸注射液250 ml、qd、ivgtt;甘露醇注射液250 ml、qd、ivgtt。

药师分析初始治疗方案,提出目前需解决的问题是:(1)患者为肺癌IV期伴脑转移、脑膜转移、肝转移,一般状况差,能否从昂贵的靶向治疗中获益?(2)给予靶向治疗后有哪些严重的不良反应,应采取怎样的预防措施?(3)患者为同时合并高血压史的老年患者,在众多的合并用药中有哪些严重的药物相互作用?

3 药物治疗计划及建议

3.1 吉非替尼化疗方案的评价

根据《2012 NCCN 非小细胞肺癌指南》推荐,功能状态评分(PS)3~4分的任何年龄的患者都不能从化疗(细胞毒药物治疗)中获益,这类患者若EGFR突变可以选择吉非替尼治疗(1类)。进一步检索PubMed(2000-2013)、CNKI(2000-2013),检索策略及结果见表1。

检索后,对检索到的文献经查重、阅读摘要及进一步阅读全文后,对文献的真实性、实用性进行评价,主要指标为是否随机、是否采用双盲法和是否进行了随机分配隐藏。筛选出与临床疗效有关的大型随机对照试验RCT 1篇、回顾性研究1篇、临床观察2篇。

一项质量较高、提出的研究问题明确、有明确的纳入和排除标准、样本量大的国际临床研究(ISEL),共纳入了1692名

表1 吉非替尼化疗方案检索策略及结果

Tab 1 Searching strategy and results of gefitinib scheme

资料来源	检索词	检索结果
PubMed	Lung cancer with brain metastases and gefitinib	2篇随机对照试验(RCT)
	Advanced NSCLC and gefitinib	11篇Meta分析;47篇RCT
CNKI	吉非替尼、肺癌脑转移	23篇文献

肺癌化疗后复发或是对一线化疗方案不敏感的患者,随机分为吉非替尼组和安慰剂组进行对照研究,以中位生存时间为主要观察指标。结果显示,与安慰剂组相比,吉非替尼组中非吸烟患者的中位生存时间明显高于吸烟组 $[n=375; 0.67(0.49-0.92), P=0.012]$;中位生存时间8.9月 vs 6.1月],东方人的中位生存时间明显高于其他人种 $[n=342; 0.66(0.48-0.91), P=0.01]$;中位生存时间9.5月 vs 5.5月^[4]。这种试验结果可能与EGFR基因突变有关^[5]。同时有文献报道,中国台湾地区及中国大陆EGFR基因突变率研究发现,中国人群中的EGFR基因突变率在30%左右,而非吸烟者的突变率高于吸烟者的突变率^[6-7]。另有临床观察报道,吉非替尼因为分子量较低,可以透过血脑屏障,在发生脑转移或脑膜转移后,肿瘤新生血管的不完整性、肿瘤水肿等因素可能导致血脑屏障的破坏,有助于吉非替尼的通过,从而增加脑脊液中吉非替尼的浓度^[8]。在2011年的美国临床肿瘤学会(ASCO)年会上,有报道吉非替尼在中国患者脑脊液中的浓度为 $(6.2 \pm 4.6)\text{ ng/ml}$,血清中的浓度为 $(491.8 \pm 184.2)\text{ ng/ml}$,并且吉非替尼在颅内转移患者脑脊液中的通透率高于无颅内转移者 $(1.5\% \text{ vs. } 0.9\%, P=0.010)$ ^[9]。基于以上证据,以及患者为亚洲女性、无吸烟史、且出现脑转移的特点,药师认为患者可以从吉非替尼的靶向治疗中获益。

3.2 吉非替尼的不良反应及预防措施

针对患者在使用吉非替尼后可能出现哪些严重的不良反应及应采取何种预防措施,临床药师采用吉非替尼(Gefitinib)、非小细胞肺癌(NSCLC)、不良反应(Side effect, Adverse drug reaction)、皮疹(Skin rash)为检索词,检索了PubMed(2000-2013)、CNKI(2000-2013),对获得的文献进行评价后筛选出证据等级较高的随机对照试验1篇、回顾性调查研究1篇。

一篇发表在Lancet杂志上的III期随机对照试验^[10],纳入24个国家1466例进展期NSCLC患者。其中治疗组的723例患者接受吉非替尼治疗,每天250 mg,对照组710例患者接受多西紫杉醇 75 mg/m^2 、ivgtt,3周1次。结果发现吉非替尼的副反应主要是皮疹 $[360(49\%) \text{ vs. } 73(10\%)]$ 和腹泻 $[255(35\%) \text{ vs. } 177(25\%)]$ 。在开始吉非替尼治疗的数周到数月内,皮疹都是其不良反应中最为严重的一种,表现为皮肤瘙痒以及红斑样的丘疹和脓疮,多发于身体皮脂腺分泌旺盛的部位,如头皮、面部、胸部及背部。这种皮疹的发生严重影响了患者的生活质量,还易引起继发感染,进而影响到吉非替尼的剂量。有一项回顾性的调查研究显示:有32%的患者因为吉非替尼引发的严重皮疹中止了吉非替尼的治疗,有76%的患者调整了

吉非替尼的剂量^[11]。因此临床药师认为采取有效的预防措施来预防吉非替尼引发的皮疹非常重要。

以多国癌症支持治疗协会(MASCC)推出的EGFR抑制剂的皮疹处理指南(MESTT)作为参考。MESTT作为MASCC皮肤指南,是以大量随机对照试验为依据,由多国多学科的专家作出的关于预防和治疗EGFR抑制剂引发的皮肤毒性的推荐措施。EGFR抑制剂诱发的皮疹通常可分为斑丘样皮疹和痤疮样皮疹,基于EGFR抑制剂诱发皮疹的高发性以及在最初治疗的2~4周皮疹的持续出现,指南推荐所有使用EGFR抑制剂的患者应预防皮疹的发生,除非预防措施与患者其他的用药之间有禁忌。MESTT指南对于两种皮疹均推荐预防性使用1%的氢化可的松软膏加保湿剂(例如凡士林软膏),外出时涂抹防晒指数(SPF)>15的防晒霜,证据等级为II a, MESTT推荐等级为C类(C is for levels II, III or IV evidence with generally consistent findings);同时也推荐在治疗的前6周口服米诺环素100 mg、每日1次,或多西环素100 mg、每日2次作为预防措施,证据等级为II a, MESTT推荐等级为A类^[12]。

基于以上文献证据和指南的推荐,临床药师建议医师及时采取预防措施(在皮疹的多发部位涂抹1%的氢化可的松软膏)预防皮疹的发生。

3.3 利培酮与昂丹司琼合用的风险

患者入院后第20天出现意识障碍等精神症状,考虑主要与肺癌脑转移有关,医师给予利培酮口服控制其精神症状。首先我们通过查阅Medscape,在药物相互作用查询中将患者所用药物输入,发现利培酮与昂丹司琼合用有引起QT间期延长的不良反应;药物相互作用信息提示:两药合用时应替换其中一种药物。患者已服用昂丹司琼片4 mg、每日2次控制放疗后出现的恶心呕吐,这两种药物都报道有严重的可引起QT间期延长的风险。为此,我们进一步检索PubMed(1980—2013)、CNKI(1980—2013),检索策略及结果见表2,按上述文献筛选及纳入高质量的RCT,证明两药合用的风险。

表2 利培酮与昂丹司琼检索策略及结果

Tab 2 Searching strategy and results of Risperidone and Ondansetron

资料来源	检索词	检索结果
PubMed	Risperidone QT prolongation	2篇RCT, 5篇Meta分析
	ondansetron QT prolongation	5篇RCT
CNKI	利培酮 QT间期	20篇
	昂丹司琼 QT间期	7篇

有一项纳入64项随机、双盲临床对照试验,共11 096名患者的系统评价,评价了利培酮的心血管风险。结果表明,服用利培酮组QT间期延长的发生率为1.8%,对照组中QT间期延长的发生率为0.9%。与安慰剂组相比,服用利培酮组心动过速的发生率明显高于安慰剂组[OR=2.4, 95% CI (1.5, 3.6)]。心血管不良反应的发生率主要与以下因素有关:年龄、有无心血管病史。高龄和有心血管病史的患者不良反应的发生率明显高于其他患者^[13]。

美国FDA在2012年12月4日宣布,32 mg单次静脉注射剂型的止吐药盐酸昂丹司琼将停止销售,原因是其可能带来严重心脏风险;并且警告因其诱发QT间期延长的风险会进一步增加,所以任何单次静脉注射剂都不得超过16 mg。这表明昂丹司琼有明显引起QT间期延长的不良反应。基于以上证据,药师认为,利培酮和昂丹司琼合用风险太大,且患者高龄合并有高血压史,进一步增加了不良反应发生的风险;考虑到患者需在放疗期间长期服用止吐药,给予昂丹司琼片患者依从性较高,且本院无其他口服5-羟色胺(HT)₃拮抗药,可继续给予昂丹司琼片,药师建议可换用其他药物控制患者精神症状,建议使用吩噻嗪类药物。医师采纳建议,遂请精神科会诊确定下一步治疗方案。

患者精神症状控制后继续进行放疗,各项症状缓解,偶有癌痛,给予盐酸羟考酮缓释片按时服用,建议患者预防使用大便软化剂防止便秘。入院35 d后患者症状体征逐渐改善,放疗结束后予以出院回家休养。

4 结语

这是临床药师遇到的1例乳腺癌术后多发转移的患者,入院后确诊为原发肺癌、脑转移、脑膜转移、肝转移,属于肺癌IV期。患者ZPS评分为4级,不支持化疗。入院后选择了靶向治疗药物吉非替尼单药化疗,同时进行头部放疗的治疗方案。药师根据患者目前身体状况,通过查阅文献,评价了使用吉非替尼靶向治疗的有效性;针对吉非替尼可能出现的不良反应提出了预防措施;有效地预防了患者可能出现的不良反应,保证了靶向治疗的顺利进行;针对患者合并用药过多的情况,通过查阅相关药物信息及文献,分析了可能出现风险的药物合用,建议医师更换或停用其中一种药物,保证了患者用药的安全性与合理性。在患者整个治疗过程中,药师以循证药学为基础,为医师提供了有循证药学支持的用药建议,使药师和医师在药物治疗方面更容易达成共识,同时也保证了药学监护工作的科学性和可靠性。

参考文献

- [1] Tasdemiroglu E, Kaya AH, Bek S, *et al.* Neurologic complications of cancer: part 1: central nervous system metastasis[J]. *Neurosurgery Quarterly*, 2004, 14(2):71.
- [2] 刘信基, 吴爱珍, 史玉泉. 肺癌脑转移[J]. *临床神经外科杂志*, 2006, 3(2):94.
- [3] 贺卫超, 王鸣池. 肺癌脑转移治疗进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2011, 13(3):200.
- [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 randomised, placebo-controlled, multicenter study (iresa survival evaluation in lung Cancer) [J]. *Lancet*, 2005, 366(9 496):1 527.
- [5] Paez JG, Janne PA, Lee JC, *et al.* EGFR mutations in lung

- cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy[J]. *Science*, 2004, 304(5 676): 1 497.
- [6] Huang SF, Liu HP, Li LH, *et al.* High frequency of epidermal growth factor receptor mutations with complex patterns in non-small cell lung cancers related to gefitinib responsiveness in Taiwan[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(24): 8 195.
- [7] 潘振奎, 张力, 张星, 等. 中国非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体突变的研究[J]. *癌症*, 2005, 24(8): 919.
- [8] 王峰, 王琳, 秦叔逵, 等. 吉非替尼治疗非小细胞肺癌脑转移的临床观察[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18(6): 515.
- [9] Wang M, Jing Z, Minjiang C. Cerebral penetration of gefitinib in patients with lung adenocarcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29: a7 608.
- [10] Kim ES, Hirsh V, Mok T, *et al.* Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial[J]. *Lancet*, 2008, 372(9 652): 1 809.
- [11] Hassel JC, Kripp M, Al-Batran S, *et al.* Treatment of epidermal growth factor receptor antagonist-induced skin rash: results of a survey among German oncologists[J]. *Onkologie*, 2008, 33(3): 94.
- [12] Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, *et al.* Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities[J]. *Support Care Cancer*, 2011, 19(8): 1 079.
- [13] Gopal S, Hough D, Karcher K, *et al.* Risk of cardiovascular morbidity with risperidone or paliperidone treatment [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2013, 33(2): 157.
- (收稿日期: 2014-01-02 修回日期: 2014-08-15)

2014年全国卫生计生系统对口支援新疆工作会议在乌鲁木齐召开

本刊讯 2014年11月4日,为贯彻落实第二次中央新疆工作座谈会精神,研究部署卫生计生援疆工作,国家卫生和计划生育委员会在新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市召开2014年全国卫生计生系统对口支援新疆工作会议。中共中央政治局委员、新疆维吾尔自治区党委书记、新疆生产建设兵团第一政委张春贤,国家卫生和计划生育委员会主任李斌出席会议并作重要讲话。新疆维吾尔自治区党委常委、政府副主席艾尔肯·吐尼亚孜,新疆生产建设兵团党委常委、副司令员宋建业分别致辞,国家卫生和计划生育委员会副主任陈啸宏主持会议。

会议指出,卫生计生工作直接关系到人民群众的切身利益,是重要的民生工程。做好新疆卫生计生工作,对于促进新疆社会稳定和长治久安具有十分重要作用。全国卫生计生系统要认真学习领会第二次中央新疆工作座谈会精神,切实将思想认识统一到中央新疆工作的决策部署上来,紧紧围绕新时期新疆工作社会稳定和长治久安这个总目标,准确把握卫生计生援疆工作的着力点,全面落实国家卫生和计划生育委员会提出的11个方面任务和47条措施,加大卫生计生援疆工作的推进和落实力度,解决当前新疆卫生计生事业发展存在的突出困难和问题,推进新疆卫生计生事业科学发展。

李斌强调,卫生计生援疆工作要立足新疆实际,以规划为抓手、人才为重点、改革为动力,切实发挥对口支援省市、委直属和联系单位的作用,采取政策、项目、措施等综合措施,全面提升新疆卫生计生事业自我发展能力。一是坚持规划先行,进一步加强卫生计生服务体系建设。二是坚持人才援疆,全面提升基层卫生计生服务能力和水平。三是坚持基本国策,切实做好计划生育工作。实施“单独两孩”政策,逐步推进生育政策的调整和完善。四是坚持因地制宜,积极扶持中医药和民族医药发展。加强县级民族医院标准化建设,支持新疆民族医药的申报和审批,加强专科(专病)能力建设。五是坚

持惠民利民,努力提高各族群众健康水平。继续实施重大公共卫生项目,加强传染病、地方病防治工作,建立对口援疆医疗服务队,进一步加强医疗援疆工作,提升各族群众健康水平。

张春贤充分肯定了卫生计生援疆工作取得的成效。要求卫生计生援疆工作进一步夯实卫生计生基层基础,加快公共卫生服务体系建设和对计划生育工作的指导和帮助,支持新疆打造丝绸之路经济带区域性医疗服务中心,推动新疆卫生计生事业迈上新的台阶。

2010年以来,中央安排财政专项资金189亿元,重点支持自治区和兵团推进深化医药卫生体制改革和加强计划生育各项重点工作,国家卫生和计划生育委员会协调安排19个委预算单位和医疗卫生单位建立了21个对口支援关系,实现对口支援工作的全覆盖。19个对口支援省(市)实施卫生援疆专项规划项目299个,落实资金35亿元,支持新疆卫生计生机构基础设施建设、医疗设备购置、卫生计生人才培养、卫生信息化建设等;共派出援疆管理干部和卫生技术人员3 582人,接收新疆挂职干部688人,举办培训班4 155期,培训卫生计生人员16万人次,共派出援疆医疗队202批次、3 503人次,诊疗156万人次、开展各类手术13万余例。

会上,浙江省卫生和计划生育委员会、中国疾病预防控制中心、哈密地区、兵团六师作了交流发言。会议采取视频形式,主会场设在乌鲁木齐市,分会场设在新疆维吾尔自治区各地州市。国家卫生和计划生育委员会有关司局负责同志,19个对口援疆省市卫生和计划生育委员会负责同志,13个承担对口援疆任务单位的负责人,新疆维吾尔自治区卫生和计划生育委员会主要负责人,新疆生产建设兵团卫生局、人口和计划生育委员会主要负责人参加会议。中央新疆工作协调小组办公室、国家民委、国务院扶贫办有关司局负责同志出席会议。