

# 临床药师参与1例晚期肺腺癌患者的药学监护

吴小红<sup>1\*</sup>, 辜雅莉<sup>1</sup>, 毛乾泰<sup>1</sup>, 黄馨莹<sup>2</sup>, 林孟志<sup>3#</sup>(1. 厦门长庚医院药剂科, 福建 厦门 361028; 2. 厦门长庚医院呼吸内科, 福建 厦门 361028; 3. 高雄长庚医院呼吸内科, 台湾 高雄 83341)

中图分类号 R979.1; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)22-2110-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.22.35

**摘要** 目的: 探讨临床药师参与肿瘤患者化疗方案的制订及化疗过程的监护。方法: 临床药师参与1例晚期肺腺癌患者的药学监护, 完善化疗前评估, 根据患者病情以21 d为1周期、共4周期的培美曲塞(第1天, 500 mg/m<sup>2</sup>) + 顺铂(第2~4天, 20 mg/m<sup>2</sup>) 方案化疗, 同时进行不良反应的监护和营养支持。结果: 完成4周期化疗及4周期胸膜粘连术后, 患者出现骨转移及心包积液, 病情进展, 体力状态较差, 较难进行进一步的处置, 采取安宁照护。结论: 肺癌进展速度快和病死率较高, 对于晚期非小细胞肺癌治疗的目标是减少治疗毒性和延长患者生存期。临床药师通过协助医师制订安全、有效的治疗方案, 在药物治疗过程中, 提供及时的药学监护, 可有效地减少药品不良反应的发生。

**关键词** 临床药师; 肺腺癌; 不良反应

## Pharmaceutical Care for a Patient with Advanced Lung Adenocarcinoma by Clinical Pharmacists

WU Xiao-hong<sup>1</sup>, GU Ya-li<sup>1</sup>, MAO Chien-tai<sup>1</sup>, HUANG Xin-ying<sup>2</sup>, LIN Meng-chih<sup>3</sup>(1. Dept. of Pharmacy, Xiamen Chang Gung Hospital, Fujian Xiamen 361028, China; 2. Dept. of Respiratory Medicine, Xiamen Chang Gung Hospital, Fujian Xiamen 361028, China; 3. Dept. of Respiratory Medicine, Gaoxiong Chang Gung Hospital, Taiwan Gaoxiong 83341, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate clinical pharmacists participating in the formulation of chemotherapy regimens and monitoring for cancer patients. METHODS: Clinical pharmacists participated in pharmaceutical care for a patient with advanced lung adenocarcinoma, improved pre-chemotherapy evaluation and provided chemotherapy plan according to the disease condition of patient, i.e. pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>, on the first day) + cisplatin (20 mg/m<sup>2</sup>, on the second to fourth day) for 4 treatment courses, 21 d as a treatment course. ADR monitoring and nutritional support were carried out at the same time. RESULTS: After 4 courses of chemotherapy and 4 course of pleural adhesion, the patient suffered from osseous metastasis and pericardial effusion; further proposal is difficult to develop because of poor physical condition; hospice care was suitable under this condition. CONCLUSIONS: Lung cancer develops rapidly with high mortality. The therapy purpose of advanced non-small-cell lung cancer is to reduce toxicity and prolong life cycle. Clinical pharmacists can assist physicians to formulate safe and effective therapy plan and provide pharmaceutical care timely during treatment so as to reduce the occurrence of ADR.

**KEYWORDS** Clinical pharmacist; Lung adenocarcinoma; ADR

肺癌是全世界最为常见的癌症, 2012年美国估计新增肺癌22.6万病例和16万死亡病例<sup>[1]</sup>。2010年卫生统计年鉴显示, 2005年肺癌死亡率占我国恶性肿瘤死亡率的第1位。其中非小细胞肺癌(NSCLC)约占肺癌的85%<sup>[2]</sup>, 该类患者60%~70%确诊时已为晚期, 患者平均生存期7~9个月, 5年生存率不足5%<sup>[3]</sup>。肺腺癌是NSCLC中最常见的病理类型。Ⅲb~Ⅳ期NSCLC的治疗以化疗为主。本文通过临床药师参与1例晚期肺腺癌患者的治疗监护, 对病例进行分析与讨论。

### 1 病例资料

患者, 男性, 42岁, 体质量56.9 kg。入院前2个月无明显诱因出现咳嗽咳痰, 量中、色白, 伴活动后感气喘, 休息后可缓解, 无胸闷、胸痛, 无恶心、呕吐, 无畏冷、发热等不适。求诊当地医院, 予口服药物治疗(具体不详), 症状反复。1个月前就

诊于厦门市中医院, 行CT: 左上肺周围型肺癌并纵隔、肺门、双肺、左侧胸膜转移, 双侧胸腔积液。头颅未见转移。行骨扫描: 未见骨转移。予行颈部淋巴结活检, 病理: 左颈淋巴结转移性低分化癌, 倾向于低分化腺癌, 考虑肺来源, 予行胸腔穿刺抽液治疗。未予肿瘤专科治疗。之后转入厦门市第二医院, 行胸部CT: (1) 左侧胸腔大量积液, 部分包裹; 左肺完全不开。(2) 右肺多发炎性改变并结节。(3) 右肺门增大并纵膈多发肿大淋巴结。诊断为: “左上肺腺癌, 纵隔、左肺门、左颈部淋巴结转移, 双肺多发转移, 左侧胸膜转移, (T<sub>4</sub>N<sub>3</sub>M<sub>1</sub> IV期)”, 因患者气喘明显, 一般情况差, 予口服厄洛替尼治疗, 并予胸腔穿刺抽液治疗, 口服厄洛替尼3周后患者胸腔积液仍较多, 复查CT无改善, 转诊我院门诊。入院后完善相关检查, 如肝功能、肾功能、肿瘤标志物等。血气分析氧分压[p(O<sub>2</sub>)]: 59.8 mm

合理用药, 2008, 1(1): 52.

\* 主管药师。研究方向: 临床药学。电话: 0592-6202840。E-mail: yidianhong8866@163.com

# 通信作者: 主任医师, 副教授。研究方向: 肺部重症。电话: +886-7-7317123-8199。E-mail: mengchih@adm.cgmh.org.tw

[4] 叶庆, 贺建卫. 活血化瘀法治疗慢性阻塞性肺病[J]. 中外健康文摘, 2009, 6(22): 226.

[5] 黄春林, 朱晓新. 中药药理与临床手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 27-132.

(收稿日期: 2014-02-21 修回日期: 2014-03-14)

Hg;碳酸氢根(HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>):29.2 mmol/L;二氧化碳总量[T(CO<sub>2</sub>)]:30.4 mmol/L(见表1),给予吸氧2~3 L/min,因患者进食量少给予复方氨基酸注射液(18AA)250 ml/12.5 g、2剂、ivgtt、qd和脂

肪乳注射液10% 500 ml、1剂、ivgtt、qd营养支持。患者水肿明显,白蛋白偏低,给予呋塞米注射液20 mg、iv、qd和人血白蛋白5 g、ivgtt、qd,提高血浆胶体渗透压,减少组织间隙液体。

表1 实验室检验值

Tab 1 Laboratory test value

检验项目	参考值	第1天	第11天	第20天	第44天	第58天	第69天	第91天	第98天	第110天
高敏C反应蛋白(HS-CRP),mg/L	<5.0	112.6	30.9	69.1	47.5	30.9	102.8	166.8	139.3	72.4
尿素氮(BUN),mmol/L	2.1~7.5	4.5	3.5	4.8	4.3	3.4	2.1	2.8	4.6	3.9
肌酐(Cr),μmol/L	48~122	90.9	49.7	52.1	35.1	50.1	43.9	48.4	45.4	32.6
白蛋白(Alb),g/L	35~55	25.7	23.6	24.0	25.1	23.5		22.4	28.8	
碱性磷酸酶(ALK-P),U/L	29~116	140	132	163	162	108	115	132		
乳酸脱氢酶(LDH),U/L	125~215	240.9		303.5						
白细胞(WBC),10 <sup>9</sup> L <sup>-1</sup>	3.9~10.6	28.5	29.1	33.0	13.4	12.5	13.1	15.8	20.4	18.0
血小板(PLT),10 <sup>9</sup> L <sup>-1</sup>	150~350	289	300	181	375	362	162	204	89	118
分叶核粒细胞(Segment),%	42~74	83.0	86.0	91.5	71.4	75.0	75.0	83.0	92.0	80.0
钠(Na),mmol/L	134~148	135.7	133.0	131.1	133.5	130.3	128.3	130.7	127.7	128.6
钾(K),mmol/L	3.5~5.0	4.3	4.2	4.2	3.6	3.6	3.9	3.7	3.3	4.7
氯(Cl),mmol/L	101~109	95.8	94.4	92.1	95.8	86.2	85.0	87.3	84.7	
钙(Ca),mmol/L	2.1~2.5	2.2	2.2	2.1		2.1	2.1		2.1	

入院第11天,患者一般情况好转,无下肢水肿,实验检查相关指标下降,氧气使用频率减少,因表皮生长因子受体(EGFR)基因检测为野生型,预计采用培美曲塞+顺铂化疗方案,开始给予叶酸片5 mg、po、qd,甲钴胺注射液0.5 mg、im、qd,使用至化疗结束。第15天,完善化疗前评估,以21天为1周期共4周期的培美曲塞(第1天,500 mg/m<sup>2</sup>)+顺铂(第2~4天,20 mg/

m<sup>2</sup>)方案化疗[见表2。其中体力状态(PS)0分:正常活动;1分:症状轻,生活自在,能从事轻度体力活动;2分:能耐受肿瘤的症状,生活自理,但白天卧床时间不超过50%;3分:肿瘤的症状严重,白天卧床时间超过50%,但还能起床站立,部分生活自理;4分:病重卧床不起;5分:死亡]。

2周期化疗后,病情好转,PS:0~1,可在病房走动,无需吸

表2 化疗方案

Tab 2 Chemotherapy regimen

药物/周期	1周期(第15天)	2周期(第37天)	3周期(第59天)	4周期(第93天)
体质量,kg	56.9	51.0	49.1	49.2
身高,cm	163.3	162.4	162.6	163.0
体表面积(BSA),m <sup>2</sup>	1.6	1.5	1.5	1.5
体力状态(PS)	1~2	0~1	1~2	2~3
培美曲塞,mg	810	760	750	745
顺铂,mg	30	30	30	30

氧,化疗评价为疾病稳定(SD)。3周期化疗后,胸水持续渗出,治疗效果下降,患者一般情况差,血钙经纠正后为2.6 mmol/L,较正常值高,且患者有腰背部疼痛。完成4周期化疗后,骨扫描结果示全身骨骼多处骨代谢异常增高灶伴部分溶骨性病灶,心脏彩超提示心包积液中等量(100~300 ml),病情进展,告知家属,采取安宁照护。

## 2 讨论

### 2.1 化疗方案的确定

案例中患者诊断为:左上肺腺癌,纵隔、左肺门、左颈部淋巴结转移,双肺多发转移,左侧胸膜转移,T<sub>1</sub>N<sub>3</sub>M<sub>1</sub> IV期,基因检测表皮生长因子受体(EGFR)为野生型。对于体力虚弱患者(PS 2或KPS 60~70),分子敏化无异常的,选择细胞毒素化疗而非射靶疗法<sup>[4]</sup>。Scagliotti GV等Ⅲ期临床试验中研究1 725例Ⅲb或Ⅳ NSCLC患者接受培美曲塞与吉西他滨分别联合顺铂化疗。结果显示,生存中值无差异(两组10.3个月),但是,847位腺癌患者接受培美曲塞联合顺铂,生存期较吉西他滨联合顺铂延长(中位数12.6个月 vs. 10.9个月),473位鳞状细胞癌患者相反,吉西他滨联合顺铂优于培美曲塞联合顺铂方案(中位数10.8个月 vs. 9.4个月)。基于这些研究,FDA批准培美曲塞限制用于非鳞状NSCLC患者<sup>[5]</sup>。另一Ⅱ期临床研究中国NSCLC患者使用培美曲塞/顺铂化疗,结果显示使用培

美曲塞/顺铂总生存率和耐受性优于吉西他滨/顺铂<sup>[6]</sup>。

2013年美国国立综合癌症网络(NCCN,英文版)指南,对于肺腺癌转移患者,进行EGFR突变实验(1类推荐)和间变性淋巴瘤激酶(ALK)实验,如果EGFR突变和ALK阴性,PS 0~1推荐一线治疗:双重化疗(1类,见PS2化疗方案);或贝伐单抗+化疗(非鳞状NSCLC和近期无咯血史);或顺铂/培美曲塞(1类);或西妥昔单抗/长春瑞滨/顺铂(2B类)。PS 0~2推荐二线治疗,包括:多西他赛;或培美曲塞(非鳞状细胞);或厄洛替尼或铂类±贝伐单抗(如果一线治疗使用厄洛替尼或克唑替尼和非鳞状细胞)。因此,结合案例中患者EGFR为野生型,PS2,入院前于外院使用厄洛替尼3周治疗效果不佳,与医师讨论后建议可采用培美曲塞/顺铂化疗方案。因患者入院时咳嗽、咳痰、气喘明显,双下肢凹陷性浮肿,住院后给予营养补充、止咳、平喘、利尿等对症疗法,病情有所好转,但考虑患者对于化疗的耐受性,调整化疗剂量,标准化疗方案由培美曲塞(第1天,500 mg/m<sup>2</sup>、iv)+顺铂(第1天,75 mg/m<sup>2</sup>、iv)更改为培美曲塞(第1天,500 mg/m<sup>2</sup>、iv)+顺铂(第2~4天,20 mg/m<sup>2</sup>、iv)。

### 2.2 化疗副作用监护

培美曲塞显著的副作用包括:贫血(15%~19%);白细胞减少(6%~12%);中性粒细胞减少(5%~11%);血小板减少(1%~8%)。相关皮肤副作用(CARs)常被定义为“皮疹”,单

独使用培美曲塞CARs发生率为17%，培美曲塞-顺铂联合治疗CARs发生率为22%。大量临床试验结果表明，培美曲塞的毒性与患者的叶酸及维生素B<sub>12</sub>水平有关。在化疗前1周开始口服叶酸直至化疗结束和每3周肌肉注射维生素B<sub>12</sub>，可减少这些毒性和药物相关致命的骨髓抑制，地塞米松在培美曲塞使用前后给予也可预防副作用<sup>[7]</sup>。因甲钴胺是一种内源性的辅酶B<sub>12</sub>，为维生素B<sub>12</sub>体内代谢活性物质，单次肌肉注射(0.9±0.1)h达到最高血清总维生素B<sub>12</sub>浓度，起效较快。因此，拟订化疗方案后，建议医师于化疗前1周给予患者叶酸片5 mg、po、qd，甲钴胺注射液0.5 mg、im、qd，以减少培美曲塞的毒性。

顺铂常见的毒性为急性/延迟性恶心、呕吐，根据2013年NCCN指南(英文版)的化疗催吐潜能分类，顺铂为高度催吐危险(呕吐发生率>90%)。化疗前治疗推荐：5-HT<sub>3</sub>受体拮抗药(如：第1天，格拉司琼2 mg、po、qd或1 mg、po、bid或0.01 mg/kg、iv，不超过1 mg)+激素类(如：地塞米松第1天，12 mg、po或iv；第2~4天，8 mg、po、qd)+神经激肽1拮抗药(如：阿瑞吡坦第1天，125 mg、po；第2~3天，80 mg、po)，伴或不伴劳拉西泮/H<sub>2</sub>受体阻滞药/质子泵抑制剂(PPI)；或使用包含奥氮平药物(第1~4天，奥氮平10 mg、po；第1天，帕洛诺司琼0.25 mg、iv；第1天，地塞米松20 mg、iv)，伴或不伴劳拉西泮/H<sub>2</sub>受体阻滞药/PPI。因此，患者在化疗前，与医师拟订止吐方案，第1天苯海拉明20 mg、iv，地塞米松12 mg、iv；第2~4天格拉司琼1 mg配合顺铂使用前给药、iv，地塞米松20 mg+0.9% NS 50 ml、ivgtt，10 min，予顺铂使用前给药。因我院无神经激肽1拮抗药，故给予第1~4天劳拉西泮2 mg、po。

第1周期化疗过程患者出现轻度恶心，无呕吐，腹泻共3次，略稀便，行便常规及隐血试验化验未见异常。因患者症状较轻，暂未予药物治疗，密切观察患者临床表现，化疗结束后恶心感减轻，未再出现腹泻。

第3周期化疗，患者出现轻度恶心、未吐，腹胀，建议医师给予甲氧氯普胺改善患者胃肠道不适，医师采纳建议，给予盐酸甲氧氯普胺注射液10 mg、q6h、iv。第2天查房，患者诉恶心感及腹胀症状减轻，进食量增加。因胸部彩超检查，见左侧胸腔第7~9肋间少量液性暗区，较深处约1.8 cm，右侧胸腔第8~10肋间可见极少量液性暗区，较深处约0.8 cm，查房后与医师讨论给予右侧胸膜局部化疗粘连术：顺铂25 mg+0.9% NS 80 ml+利多卡因20 ml，右侧胸腔灌注。使用顺铂进行胸膜粘连术，对于顺铂引起的肾毒性是不容忽视的。它主要通过管状上皮细胞毒性、肾脏微血管收缩、促炎症反应等引起肾脏损伤，表现为低镁血症、消瘦、范康尼样综合征、贫血等，提醒医师监测患者肾功能指标。3 d后患者出现轻度胸闷、咳嗽、恶心，建议医师给予泮托拉唑钠肠溶片40 mg、qd，改善患者胃部不适及右美沙芬愈创木酚甘油醚片15 mg/100 mg、2粒、tid，缓解患者咳嗽症状，医师采纳建议。用药5 d患者症状好转，进行第2次及第3次胸膜粘连术，未出现明显不适。

第4周期化疗，复查血常规，血小板减少至 $89 \times 10^9 L^{-1}$ ，即时循证医学(UpToDate)<sup>[8]</sup>提示顺铂引起血小板减少发生率约25%~30%，在用药第18天至第23天出现最低值，第39天恢复，呈剂量相关性，培美曲塞也可引起血小板减少(1%~8%)。密切监测血象，必要时给予注射用重组人白介素11。因患者胸水引流量增多，引流量为210 ml，医师拟再次行胸膜粘连术。考虑患者血小板偏低，建议医师待患者血细胞回升、体力好转后再进行，医师采纳建议。入院第110天，复查血象：血小板 $118 \times 10^9 L^{-1}$ ，患者精神状态可，行第4次胸膜粘连术。

完成4周期化疗及4周期胸膜粘连术后，患者出现骨转移及心包积液，病情进展，患者体力状态较差，较难进行进一步的处置，采取安宁照护。

### 2.3 肿瘤患者营养支持

2012年恶性肿瘤患者的营养治疗专家共识推荐<sup>[9]</sup>，当化疗患者每日摄入能量低于每日能量消耗60%的情况超过10 d时，或者预计患者将有7 d或者以上不能进食时，或者患者体质量下降时，应开始营养治疗，以补足实际摄入与理论摄入之间的差额(2A类)。为了降低感染风险，推荐首选肠内营养(2A类)，如果患者因为治疗产生了胃肠道黏膜损伤，可以采用短期的肠外营养(2A类)。因患者气喘明显、进食困难，考虑短期给予肠外营养，以复方氨基酸注射液(18AA)每日0.1~0.2 g氮/kg，脂肪乳不超过每日2 g三酰甘油/kg，非蛋白热卡之比为120~150:1，糖脂比(葡萄糖用量与脂肪乳用量热量的比值)1:1~3:1。结合患者饮食摄入情况，给予复方氨基酸注射液(18AA)250 ml/12.5 g、2剂、ivgtt、qd和脂肪乳注射液10% 500 ml、1剂、ivf、qd。使用10 d后，患者气喘改善，进食增加，停止肠外营养补充。

### 3 结语

肺癌进展速度快和病死率较高，对于晚期NSCLC治疗的目标是减少治疗毒性和延长患者生存期。临床药师通过协助医师制订安全、有效的治疗方案，在药物治疗过程中，提供及时的药学监护，有效地减少了药品不良反应的发生<sup>[10]</sup>。

### 参考文献

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics; 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62(1): 10.
- [2] 郑小卫, 程斌, 王增, 等. 培美曲塞二线治疗非小细胞肺癌的疗效评价[J]. *中国药房*, 2012, 23(22): 2 078.
- [3] 兰国翠, 伍定辉. 培美曲塞治疗晚期肺癌13例临床观察[J]. *青海医药杂志*, 2012, 2(42): 17.
- [4] Lilenbaum RC, Jett JR, Ross ME. Systemic therapy for poor performance status patients with advanced non-small cell lung cancer[EB/OL]. [2011-06-16]. <http://www.utdol.com/application/topic>.
- [5] Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(21): 3 543.
- [6] Zhang XJ, Lu J, Xu J, et al. Pemetrexed plus platinum or gemcitabine plus platinum for advanced non-small cell lung cancer: final survival analysis from a multicentre randomized phase II trial in the East Asia region and a meta-analysis[J]. *Respirology*, 2013, 18(1): 131.
- [7] Piérard-Franchimont C, Quatresooz P, Reginster MA, et al. Revisiting cutaneous adverse reactions to pemetrexed[J]. *Oncol Lett*, 2011, 2(5): 769.
- [8] Portilla D, Safar AM, Shannon ML. Cisplatin nephrotoxicity[EB/OL]. (2013-09-20) [2013-09-26]. <http://www.utdol.com/application/topic>.
- [9] 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.
- [10] 陈伦, 祁佳, 李莉霞. 临床药师参与1例空肠癌患者术后辅助化疗中感染发热的治疗实践[J]. *中国药房*, 2013, 24(14): 1 342.

(收稿日期:2013-07-24 修回日期:2013-09-27)