# 1例EGFR-TKI致间质性肺病合并艾滋病机会性感染肿瘤患者的药学服务Δ

冉拓耀[1*],李　超[2#](1.重庆市公共卫生医疗救治中心药学部,重庆　400036;2.重庆大学附属肿瘤医院药学部,重庆　400030)

**中图分类号**　R969.3;R512.91　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2024)10-1271-05
**DOI**　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.10.21

**摘　要　目的**　为艾滋病合并肿瘤患者的药物治疗及药学监护提供参考。**方法**　针对1例艾滋病合并肺腺癌患者靶向治疗过程中多次出现间质性肺病,且无法排除细菌、真菌感染的复杂病情,临床药师对该患者开展了用药监护、药物重整、不良反应监测等药学服务。**结果**　该患者使用阿美替尼与间质性肺病等不良反应的相关性为"很可能相关",临床药师建议暂停肿瘤靶向治疗药物,制定激素用药监护计划;针对有艾滋病机会性感染可能的病原菌,建议停用厄他培南、膦甲酸钠,监测伏立康唑血药浓度,随访伏立康唑安全性及抗真菌疗程;结合药物相互作用及患者自身状况,调整抗艾滋病药物为比克恩丙诺片;针对患者有肺孢子菌肺炎、血栓、胃黏膜损伤可能,建议予以复方磺胺甲噁唑、那屈肝素钙、艾司奥美拉唑等。医师均采纳临床药师建议。患者经治疗后转归良好,未见明显不良反应及药物相互作用,顺利出院。**结论**　艾滋病合并肿瘤患者病情复杂、治疗药物多,临床药师可通过开展药物重整、治疗药物监测等手段对这类患者开展药物治疗管理,为患者提供个体化药学服务,保障用药安全。

**关键词**　艾滋病机会性感染;间质性肺病;肺腺癌;表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂;药物重整;药物相互作用;药学监护

## Pharmaceutical care for a case of tumor patient with interstitial lung disease due to EGFR-TKI and AIDS opportunistic infection

RAN Tuoyao[1], LI Chao[2] (1. Dept. of Pharmacy, Chongqing Public Health Medical Center, Chongqing 400036, China; 2. Dept. of Pharmacy, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030, China)

**ABSTRACT　OBJECTIVE** To provide a reference for drug treatment and pharmaceutical care in AIDS patients with tumor. **METHODS** For a case of AIDS complicated with pulmonary adenocarcinoma, interstitial lung disease occurred repeatedly in the course of targeted therapy, and bacterial and fungal infections could not be ruled out. Clinical pharmacists provided pharmaceutical care such as medication monitoring, drug reconciliation, and adverse reaction monitoring for the patient. **RESULTS** The patient's use of Amivantamab is "highly likely related" to adverse reactions such as interstitial lung disease, and it is recommended by the clinical pharmacist that the targeted therapy drugs should be suspended, and hormone medication monitoring plans should be formulated. For the possible pathogens of AIDS opportunistic infection, it was recommended to stop ertapenem and foscarnet sodium, monitor voriconazole concentration in blood and follow up on the safety and antifungal course of voriconazole. According to the drug-drug interaction and the patient's condition, the anti-AIDS drug was adjusted to bictegravir sodium, emtricitabine and tenofovir alafenamide. For the possibility of *Pneumocystis carinii* pneumonia, thrombosis and gastric mucosal injury, preventive drugs such as Compound sulfamethoxazole, nadroparin calcium and esomeprazole were recommended. Physicians followed the advice of the clinical pharmacists. The patient made a good outcome after drug treatment without any significant adverse reactions or drug-drug interactions, and was discharged smoothly. **CONCLUSIONS** AIDS patients with tumor have complex disease condition and use many therapeutic drugs. Clinical pharmacists should conduct drug treatment management as drug reconciliation and medication monitoring and provide individual pharmaceutical care for these patients to guarantee the safety of drug use.

**KEYWORDS** AIDS opportunistic infection; interstitial lung disease; pulmonary adenocarcinoma; EGFR-TKI; drug reconciliation; drug-drug interaction; pharmaceutical care

艾滋病是影响公众健康的重要公共卫生问题之一,艾滋病相关肿瘤主要有非霍奇金淋巴瘤和卡波西肉瘤,而非艾滋病定义性肿瘤则包括肝癌、肺癌、肛周肿瘤等[1]。随着肺癌系列致癌驱动基因的相继确定,靶向治

Δ**基金项目**　重庆市科卫联合医学科研项目(No.2023QNXM041)
***第一作者**　主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:023-65500280。E-mail:rantuoyao@yeah.net
\#**通信作者**　主管药师,博士。研究方向:临床药学。电话:023-65317205。E-mail:lichaolucy@sina.com

疗在非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）治疗中逐渐占据更基础的地位。*EGFR*基因突变是最早发现的NSCLC驱动基因变异，也是NSCLC中最常见的驱动基因变异[2]；对于*EGFR*突变的NSCLC患者，可使用表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）-酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitors，TKIs）进行治疗，如吉非替尼、阿法替尼、奥希替尼、阿美替尼等。然而，EGFR-TKI导致的间质性肺病发生率可高达5.3%[3]，且在亚裔人群中可能更高[4]。当使用EGFR-TKI治疗的患者合并艾滋病时，由于其很可能发生艾滋病机会性感染，而使得EGFR-TKI致间质性肺病的临床鉴别难度加大；同时，多种治疗药物的相互作用和剂量调整问题更加复杂，致使患者的死亡风险显著上升。然而目前，艾滋病合并肿瘤用药的相关循证依据较为缺乏。本文报道了临床药师参与1例EGFR-TKI致间质性肺病合并艾滋病机会性感染肿瘤患者的诊治过程，旨在探讨临床药师如何结合患者病情变化进行艾滋病合并肿瘤患者的药物重整，并协助医师调整后续治疗方案，为此类患者的药物治疗及药学监护提供参考。

## 1 病例资料

患者，男，71岁，身高160 cm，体重60 kg。患者2020年10月体检发现人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）阳性，经当地医院确诊为艾滋病，开始规律使用拉米夫定+替诺福韦+依非韦伦抗HIV治疗。2022年11月，患者于当地医院确诊肺腺癌并多发骨转移，基因检测示*EGFR19*外显子缺失；12月2日开始口服奥希替尼80 mg，qd抗肿瘤治疗；2023年1月16日疗效评估为“部分缓解”。2月7日，患者因活动后出现气喘伴刺激性干咳、胸痛于当地医院就诊，考虑右肺腺癌、肺部真菌感染、重症细菌性肺炎、重症肺孢子菌肺炎（*Pneumocystis carinii* pneumonia，PCP），同时不除外间质性肺病。当地医院嘱其暂停奥希替尼，予伏立康唑抗真菌、头孢哌酮钠他唑巴坦钠抗细菌、复方磺胺甲噁唑抗PCP、甲泼尼龙抗炎等治疗后好转，双肺病灶较前吸收。2月12日，患者出院，继续口服奥希替尼80 mg，qd抗肿瘤治疗。3月4日，患者再次出现活动后喘累不适，精神差、纳差，复查胸部电子计算机断层扫描（CT）示肿瘤控制可，双肺多发渗出性改变，考虑肺部感染。当地医院予伏立康唑抗真菌、复方磺胺甲噁唑抗PCP、头孢哌酮舒巴坦抗细菌等治疗，但气促缓解不明显，考虑间质性肺病，故于3月13日停用奥希替尼。3月15日，患者因酸中毒更换抗HIV方案为艾博韦泰+多替拉韦钠；3月16日，调整抗肿瘤用药方案为口服阿美替尼110 mg，qd，但患者活动后喘累未改善。3月24日，患者复查胸部CT示双肺渗出性病灶增多，暂停阿美替尼。4月10日，患者再次复查胸部CT示双肺病灶仍有增多，患者活动后喘累无明显好转。4月13日，患者以“活动后喘累2月余，加重1周”为主诉入重庆市公共卫生医疗救治中心（以下简称“我院”）感染科。

入院查体：体温36.2 ℃，脉搏94次/min，呼吸21次/min，血压125/80 mmHg（1 mmHg＝0.133 kPa）。精神、食欲、睡眠差，平卧位感呼吸困难，活动后喘累不适，最快呼吸＞30次/min。无发热、胸痛、咯血等不适，阵发性咳嗽，以干咳为主。大、小便未见异常，体重较2个月前下降约5 kg。口腔黏膜无白斑。双肺闻及明显湿啰音及哮鸣音。

辅助检查：血小板计数$421\times10^9$ $L^{-1}$，白细胞计数$8.21\times10^9$ $L^{-1}$，中性粒细胞百分比76.80%，超敏C反应蛋白108.45 mg/L，降钙素原0.14 ng/mL；曲霉菌半乳甘露聚糖（galactomannan，GM）实验呈阴性；CD4细胞个数绝对值126 $\mu L^{-1}$，CD4/CD8 0.40；乳酸1.20 mmol/L，红细胞压积27.00%，动脉血氧分压/吸入氧比值221，pH值（体温修正）7.42，二氧化碳分压（体温修正）28 mmHg，氧分压（体温修正）73 mmHg；D-二聚体0.96 mg/L，纤维蛋白原7.63 g/L。结核基因16 kDa（抗体）、结核涂片（抗酸染色）、结核聚合酶链反应（polymerase chain reaction，PCR）、结核菌素纯蛋白衍生物试验（purified protein derivative，PPD）、结核潜伏感染均呈阴性；新型隐球菌抗原、肺炎五联（柯萨奇病毒抗体、合胞病毒抗体、腺病毒抗体、肺炎衣原体抗体、肺炎支原体抗体）检测、流感甲型/乙型/合胞病毒核酸检测、新型冠状病毒核酸检测均呈阴性。其余检查未见明显异常。气管镜示气管呈慢性炎症改变。

入院诊断：（1）肺真菌感染；（2）重症PCP；（3）肺腺癌；（4）呼吸衰竭；（5）艾滋病。

## 2 主要治疗经过

### 2.1 初始治疗方案

2023年4月13日，患者入我院感染科后，予以吸氧2 L/min仍喘累不适，遂予以湿化仪辅助通气（温度31 ℃，流量35 L/min，氧浓度50%），考虑艾滋病合并肺部真菌感染、重症PCP、肺腺癌，不排除肺部细菌感染。外院抗HIV方案为艾博韦泰320 mg，每周1次+多替拉韦钠50 mg，qd，入院后患者因艾博韦泰医保报销问题，拒绝使用该药物，继续口服多替拉韦钠50 mg，qd治疗。考虑到外院予以伏立康唑抗真菌治疗有效，入院后继续予以注射用伏立康唑200 mg，q12 h抗真菌，注射用厄他培南钠1 g，qd抗细菌，复方磺胺甲噁唑片1.44 g，qd抗PCP。入院前停用阿美替尼后复查胸部CT示双肺病灶仍有增多，医师考虑与肿瘤相关，且阿美替尼较奥希替尼的间质性肺病发生率低，因而继续予以甲磺酸阿美替尼片110 mg，qd抗肿瘤，氢化泼尼松注射液40 mg，q12 h抗炎，多索茶碱注射液0.3 g，qd平喘，注射用雷贝拉唑钠20 mg，bid护胃治疗。结合患者外院CT，医师考虑患者有合并巨细胞等疱疹感染激活可能，予以膦甲酸钠氯化钠注射液3 g，bid抗病毒治疗。

### 2.2 药物重整

2023年4月18日（入院第6天），临床药师联合查房发现患者胸部CT示机化性肺炎样改变，考虑双侧间质

性肺病，双肺感染，真菌感染可能性大不排除是阿美替尼所致。经诺氏药物不良反应评估量表评分为7分，提示阿类替尼与上述不良反应的相关性为“很可能相关”。复查血小板计数$439\times10^9$ $L^{-1}$，白细胞计数$8.39\times10^9$ $L^{-1}$，中性粒细胞百分比82.30%，超敏C反应蛋白11.20 mg/L，降钙素原0.05 ng/mL，真菌G实验、GM实验均呈阴性，D-二聚体2.41 mg/L，纤维蛋白原4.78 g/L；纤支镜灌洗液细菌培养、灌洗液靶向新一代高通量测序（next generation sequencing，NGS）、灌洗液分枝杆菌荧光染色、灌洗液彭氏夹层杯集菌（抗酸杆菌涂片镜检）、灌洗液结核分枝杆菌复合群DNA检测均呈阴性，灌洗液人类巨细胞病毒（cytomegalovirus，CMV）荧光定量$4.83\times10^2$ copies/mL，血CMV荧光定量$<4.00\times10^2$ copies/mL，提示CMV感染证据不足，临床药师建议停用膦甲酸钠氯化钠注射液。患者抗HIV治疗方案目前为单用多替拉韦钠，临床药师考虑单药治疗的有效性不足，结合患者医保覆盖范围、药物相互作用等问题，建议调整为口服比克恩丙诺片275 mg，qd。又因该患者抗感染、抗炎、平喘、护胃、预防血栓等用药复杂繁多，临床药师建议进行药物重整，随访巨细胞DNA检测，并监测伏立康唑血药谷浓度。医师采纳临床药师意见。药物重整后的治疗方案见表1。

**表1　临床药师进行药物重整后的治疗方案**

| 用药目的 | 药品名称 | 用法用量 | 用药起止时间 |
|---|---|---|---|
| 抗HIV | 比克恩丙诺片 | 275 mg，口服，qd | 4月18日－5月11日 |
| 抗真菌 | 注射用伏立康唑 | 200 mg，静脉滴注，q12 h | 4月13日 |
| 抗PCP | 复方磺胺甲噁唑片 | 0.96 g，口服，qd | 4月17日－5月11日 |
| 抗炎 | 氢化泼尼松注射液 | 40 mg，静脉滴注，q12 h | 4月13日－4月24日 |
| 护胃 | 艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊 | 40 mg，口服，qd | 4月18日－5月11日 |
| 预防血栓 | 注射用那屈肝素钙 | 3 075 IU，皮下注射，qd | 4月18日－5月11日 |
| 预防口腔真菌感染 | 碳酸氢钠片 | 1 g，含漱，tid | 4月13日－5月11日 |
| 平喘祛痰 | 多索茶碱注射液 | 0.3 g，静脉滴注，qd | 4月13日－4月27日 |
| | 吸入用布地奈德混悬液 | 1 mg，雾化吸入，bid | 4月14日－5月11日 |
| | 吸入用乙酰半胱氨酸溶液 | 0.3 g，雾化吸入，bid | 4月14日－4月24日 |

### 2.3　后续临床治疗及安全性监护

2023年4月21日（入院第9天），患者体内伏立康唑血药浓度检测示2.71 μg/mL，胸部CT与4月17日时比较，双肺病变吸收好转。4月24日（入院第12天），患者喘累较前好转，阵发性咳嗽，痰少不易咳出，无发热。因患者拒绝继续使用湿化仪，故予以暂停，继续高流量吸氧。临床药师建议当前激素的使用需调整为药物相关间质性肺病的治疗剂量，并随访血气分析，氢化泼尼松后续可逐渐减量。4月26日，复查血小板计数$274\times10^9$ $L^{-1}$，白细胞计数$10.31\times10^9$ $L^{-1}$，中性粒细胞百分比85.60%，超敏C反应蛋白2.06 mg/L，降钙素原0.11 ng/mL。

2023年5月2日（入院第20天），患者输注伏立康唑后情绪激动，出现幻觉，头晕不适，临床药师考虑为伏立康唑引起的神经系统异常药物不良反应，经诺氏药物不良反应评估量表评分为5分，伏立康唑与上述不良反应的相关性为“很可能相关”。由于抗真菌治疗效果可，临床药师认为伏立康唑疗程已足够，且患者拒绝再行伏立康唑血药浓度监测，故建议停用伏立康唑，嘱继续关注患者的神经系统异常等情况。医师采纳以上建议。

2023年5月4日（入院第22天），患者复查血小板计数$277\times10^9$ $L^{-1}$，白细胞计数$13.12\times10^9$ $L^{-1}$，中性粒细胞百分比88.30%，超敏C反应蛋白4.46 mg/L，降钙素原0.13 ng/mL；胸部CT与4月24日时比较，双肺部分病变略有吸收。5月9日，患者幻觉、头晕等不适消失，活动后喘累较前好转，偶有咳嗽，无明显咳痰，无发热。复查血小板计数$265\times10^9$ $L^{-1}$，白细胞计数$10.74\times10^9$ $L^{-1}$，中性粒细胞百分比84.70%，超敏C反应蛋白6.06 mg/L，降钙素原0.34 ng/mL，真菌G实验呈阴性。

2023年5月11日（入院第29天），患者病情较前好转，一般情况可，要求回当地医院继续抗肿瘤治疗，医师同意办理出院。临床药师嘱患者：继续使用比克恩丙诺片275 mg，qd；醋酸泼尼松片30 mg（6粒），qd，每周减量10 mg（2粒）直至停药；复方磺胺甲噁唑片0.96 g，qd至CD4细胞计数绝对值高于200 $\mu L^{-1}$并持续3个月以上时，可停药；不适随诊。

## 3　讨论

本例患者患有艾滋病合并肺腺癌，既往使用EGFR-TKI后出现间质性肺病，停药后缓解，因再次出现类似肺部症状入我院治疗。入院后，该患者的肺部症状无法明确病因，治疗过程中临床药师结合患者病情变化，同时考虑药物不良反应和药物相互作用，通过开展治疗药物监测和药物重整，协助医师调整用药方案，保障了患者的用药安全。

### 3.1　间质性肺病风险分析及处理

本研究中，该患者既往使用奥希替尼后出现间质性肺病，停药后缓解，经调整为阿美替尼后，3月24日胸部CT示双肺渗出性病灶再次增多，不排除阿美替尼致间质性肺病，故停用阿美替尼。4月10日，胸部CT再次示病灶较前增多，医师考虑药物不良反应可能性小，肿瘤进展可能性大。根据ADAURA、FLAURA和AURA系列研究结果，1 479例接受奥希替尼80 mg，qd的NSCLC患者中，间质性肺病发生率为3.7%，3级及以上不良反应发生率为1.1%，其中361例中国患者的间质性肺病发生率为1.4%，3级及以上不良反应发生率为0.8%[5]。一项基于美国FDA不良事件报告系统数据的分析结果显示，6 396例使用奥希替尼的患者中有345例出现间质性肺病[6]。阿美替尼的一项Ⅲ期随机对照多中心临床试验和一项Ⅰ/Ⅱ期联合设计的国际多中心临床试验数据显示，793例接受阿美替尼治疗的晚期NSCLC患者中，给药剂量为110 mg，qd的497例患者中有2例发生间质性肺病，严重程度均为2级[7]，相关间质性肺病等严重不良反应极为罕见[8]。医师认为阿美替尼致间质性肺病的发生风险相对较低，患者继续使用EGFR-TKI抗肿瘤的效果可能更佳[9]。虽然EGFR-TKI致间质性肺病的发生与剂量相关[3]，但目前仅有个案报道提示肿瘤患者可通过

下调阿美替尼剂量以降低间质性肺病的发生风险[10]，其循证医学证据等级较低，因而临床药师建议再次启用原剂量的阿美替尼进行抗肿瘤治疗。

4月18日，该患者胸部CT示机化性肺炎样改变，考虑双侧间质性肺病、双肺感染，真菌感染可能性大。此时仍然不排除是阿美替尼所致的肺部影像学改变，且间质性肺病在再次使用可疑药物后重复出现，诺氏药物不良反应评估量表评分为7分，提示阿美替尼与上述不良反应的相关性为“很可能相关”。临床药师根据美国临床肿瘤协会《免疫相关不良事件肺不良反应（肺炎）分级标准》[11]以及《常见不良事件评价标准（CTCAE）5.0版》，该患者的肺炎分级均为G3级，因此建议永久停用EGFR-TKI，同时予泼尼松1～2 mg/（kg·d）或等效药物持续治疗2～4周至症状体征恢复后再缓慢减量，总疗程至少8周。

间质性肺病的发病机制尚未完全明确，目前认为可能的机制为免疫介导的损伤[12]，但尚不清楚免疫治疗用于肺纤维化合并晚期肺癌是否安全，免疫相关的不良反应可能会限制这类患者使用免疫治疗[13]。此外，目前免疫治疗仅批准用于既往经EGFR-TKI治疗失败或进展的*EGFR*基因突变阳性患者，而本文中的患者使用免疫治疗较化疗的获益可能不会明显增多。因此，该患者后续抗肿瘤治疗可考虑调整为以化疗为主的全身治疗，化疗方案可根据患者自身情况选用含铂双药或者单药化疗；化疗前应充分评估其心肺等功能，且应待肺部感染控制后再进行抗肿瘤治疗。

### 3.2 艾滋病机会性感染风险分析及处理

本例患者住院期间均未出现发热，4月18日纤支镜灌洗液细菌培养呈阴性，降钙素原、白细胞介素-6、白细胞计数均正常，超敏C反应蛋白较前下降明显，提示其细菌性肺炎证据不足，因此临床药师建议停用厄他培南。CMV感染是艾滋病患者常见的疱疹病毒感染类型，可分为CMV血症和器官受累CMV病，CMV肺炎胸片也可表现为间质性改变，但CMV肺炎诊断较为困难，主要依靠临床症状、影像学改变及病理结果（肺组织或细胞中可见CMV包涵体），同时需排除其他常见病原体感染[1]。4月18日，该患者灌洗液CMV荧光定量$4.83\times10^2$ copies/mL，但血CMV荧光定量$<4.00\times10^2$ copies/mL，且无法排除其他感染，CMV感染证据不足，临床药师建议停用膦甲酸钠氯化钠注射液，随访巨细胞DNA检测。

该患者于2023年2月7日外院诊断为重症PCP后，已足疗程使用复方磺胺甲噁唑（21 d），但4月14日在我院行流式细胞术检测示CD4细胞个数绝对值126 $\mu L^{-1}$，仍低于200 $\mu L^{-1}$，提示重症PCP预防指征明确[1]，临床药师建议调整复方磺胺甲噁唑片为0.96 g，qd二级预防[14]。此外，入院时患者使用氢化泼尼松治疗PCP，而PCP预防无需使用激素[14]，加之该患者不排除药物相关间质性肺病（G3级），因此后续氢化泼尼松的使用剂量调整为治疗间质性肺病的剂量。

该患者在外院进行伏立康唑抗真菌治疗已接近1个月，其肺部CT仍示病灶增多且真菌感染可能性大，提示真菌感染控制不佳。临床药师考虑到伏立康唑经验性用药疗程视临床疗效及微生物学检测结果而定，建议可继续给予伏立康唑200 mg，q12 h，但需监测伏立康唑血药谷浓度[15]，并注意取血时间。

### 3.3 基于药物相互作用的抗HIV药物调整

所有抗反转录病毒治疗（antiretroviral therapy，ART）的一线治疗方案均包含3种抗病毒药物，其中2种核苷类反转录酶抑制剂为骨干药物，第3种药物为非核苷类反转录酶抑制剂/整合酶抑制剂/蛋白酶抑制剂。常见ART药物与多种药物均会产生相互作用[1]，但关于ART药物相互作用的研究目前仍局限于艾滋病机会性感染用药。抗肿瘤药物中，EGFR-TKI虽主要在肝脏代谢，但细胞色素P450介导的氧化代谢的影响可能微不足道[16]，大部分药动学研究仍停留在实验室或健康受试者研究水平。本例患者目前使用的药物中，肝药酶强抑制药伏立康唑涉及广泛的药物相互作用，在抗真菌治疗方案调整或疗程结束后，需尽量继续使用原ART方案，避免频繁更换ART药物[14]。因此，该患者抗HIV药物的调整以对伏立康唑影响较小且后期可继续延用为准，但依非韦伦（400 mg，qd）和利托那韦（400 mg，q12 h）与伏立康唑的相互作用明显，不建议同时使用[15]。临床药师结合患者用药依从性，考虑选择药物相互作用影响较小、联合用药可使用各自标准剂量的复方单片制剂比克恩丙诺片（丙酚替诺福韦/恩曲他滨/比克替拉韦）。

### 3.4 静脉血栓、胃黏膜损伤预防用药

本例患者的凝血功能存在异常，血小板计数$>350\times10^9$ $L^{-1}$，其血栓风险评估为高风险，且合并肿瘤，根据相关指南，此类患者住院期间应预防使用肿瘤相关静脉血栓栓塞药物，预防药物首选那屈肝素钙3 075 IU[17]。该患者接受湿化仪辅助通气，机械通气≥48 h，且联用抗凝药物、糖皮质激素，有预防性使用质子泵抑制剂指征（防止药物相关性胃黏膜损伤）[18]。临床药师建议将雷贝拉唑20 mg，静脉注射，bid调整为艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊40 mg，口服，qd。

### 3.5 治疗药物监测

该患者伏立康唑达到治疗有效血药浓度，但出现幻觉、头晕不适，临床药师考虑为伏立康唑引起的神经系统异常药物不良反应。诺氏药物不良反应评估量表评分5分，伏立康唑与上述不良反应的相关性为“很可能相关”，临床药师建议立即复查伏立康唑血药浓度，但患者拒绝。患者喘累较前好转，胸部CT示双肺病变吸收较前好转，多次G实验、GM实验均呈阴性，白细胞计数、中性粒细胞百分比升高需考虑与使用激素有关，加之抗真菌治疗疗程已足够，因此临床药师建议停用伏立康唑，继续关注患者神经系统异常等情况。

## 4 结语

艾滋病合并肿瘤患者并发症多，基础情况较差，用药复杂，治疗期间可能存在机会性感染、药物相关不良反应、药物相互作用等情况。临床药师在协助医师诊疗的过程中，通过分析患者疾病与药物的相关性、机会性感染的可能病原菌、静脉血栓风险等问题，梳理各种药物用药的必要性及安全性，开展全程药学服务，充分发挥了临床药师在合理用药、药物及其剂量调整、药物不良事件监测、风险评估、治疗药物监测等方面的重要作用，为患者提供了个体化的药学服务。

## 参考文献


[1] Acquired Immunodeficiency Syndrome and Hepatitis C Professional Group, Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association, Chinese Center for Disease Control and Prevention. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of human immunodeficiency virus infection/acquired immunodeficiency syndrome: 2021 edition[J]. Med J Peking Union Med Coll Hosp, 2022, 13(2): 203-226.

[2] RECONDO G, FACCHINETTI F, OLAUSSEN K A, et al. Making the first move in EGFR-driven or ALK-driven NSCLC: first-generation or next-generation TKI?[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15(11): 694-708.

[3] OHMORI T, YAMAOKA T, ANDO K, et al. Molecular and clinical features of EGFR-TKI-associated lung injury [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(2): 792.

[4] JOHKOH T, LEE K S, NISHINO M, et al. Chest CT diagnosis and clinical management of drug-related pneumonitis in patients receiving molecular targeting agents and immune checkpoint inhibitors: a position paper from the Fleischner Society[J]. Chest, 2021, 159(3): 1107-1125.

[5] CHENG Y, HE Y, LI W, et al. Osimertinib versus comparator EGFR TKI as first-line treatment for EGFR-mutated advanced NSCLC: FLAURA China, a randomized study[J]. Target Oncol, 2021, 16(2): 165-176.

[6] YIN Y C, SHU Y M, ZHU J R, et al. A real-world pharmacovigilance study of FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) events for osimertinib[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 19555.

[7] LU S, DONG X R, JIAN H, et al. AENEAS: a randomized phase Ⅲ trial of aumolertinib versus gefitinib as first-line therapy for locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer with EGFR exon 19 deletion or L858R mutations[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(27): 3162-3171.

[8] LU S, WANG Q M, ZHANG G J, et al. Efficacy of aumolertinib (HS-10296) in patients with advanced EGFR T790M+ NSCLC: updated post-national medical products administration approval results from the APOLLO registrational trial[J]. J Thorac Oncol, 2022, 17(3): 411-422.

[9] 陈永邦，万宁，王冰，等. 1例奥希替尼致间质性肺炎患者再用EGFR-TKI治疗的病例分析[J]. 中国药房，2023，34(5)：595-599.
CHEN Y B, WAN N, WANG B, et al. Case analysis of a patient with osimertinib-induced interstitial pneumonia who re-used EGFR-TKI therapy[J]. China Pharm, 2023, 34(5): 595-599.

[10] CHEN W Y, ZHANG L J, SHEN H, et al. Successful administration of low-dose almonertinib in a patient with lung adenocarcinoma after osimertinib-induced interstitial lung disease: a case report and literature review[J]. Anticancer Drugs, 2023, 34(3): 460-466.

[11] DAI H P, MA F, REN Y H, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of anticancer drug-induced interstitial lung disease[J]. Curr Med Sci, 2023, 43(1): 1-12.

[12] SHENDEROV K, COLLINS S L, POWELL J D, et al. Immune dysregulation as a driver of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. J Clin Invest, 2021, 131(2): e143226.

[13] DUCHEMANN B, DIDIER M, PAILLER M C, et al. Can nivolumab be used safely in idiopathic pulmonary fibrosis?[J]. Rev Mal Respir, 2019, 36(2): 209-213.

[14] 中华医学会热带病与寄生虫学分会艾滋病学组. 艾滋病合并侵袭性真菌病诊治专家共识[J]. 中华临床感染病杂志，2019，12(4)：253-267.
AIDS Division of Tropical Diseases and Parasites Branch of Chinese Medical Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of HIV infection combined with invasive fungal diseases[J]. Chin J Clin Infect Dis, 2019, 12(4): 253-267.

[15] TAKESUE Y, HANAI Y, ODA K, et al. Clinical practice guideline for the therapeutic drug monitoring of voriconazole in non-Asian and Asian adult patients: consensus review by the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring[J]. Clin Ther, 2022, 44(12): 1604-1623.

[16] ABOUREHAB M A S, ALQAHTANI A M, YOUSSIF B G M, et al. Globally approved EGFR inhibitors: insights into their syntheses, target kinases, biological activities, receptor interactions, and metabolism[J]. Molecules, 2021, 26(21): 6677.

[17] 徐蕾，张伟霞，许倍铭，等. 那屈肝素临床应用药学专家意见[J]. 上海医药，2022，43(21)：12-17.
XU L, ZHANG W X, XU B M, et al. Opinions of pharmaceutical experts on clinical application of nadroparin[J]. Shanghai Med Pharm J, 2022, 43(21): 12-17.

[18] 质子泵抑制剂预防性应用专家共识写作组. 质子泵抑制剂预防性应用专家共识：2018[J]. 中国医师杂志，2018，20(12)：1775-1781.
Expert Consensus Writing Group on the Prophylactic Application of Proton Pump Inhibitors. Expert consensus on the preventive application of proton pump inhibitors: 2018[J]. J Chin Physician, 2018, 20(12): 1775-1781.



（收稿日期：2023-12-20　修回日期：2024-04-18）

（编辑：孙　冰）