

1 例晚期肾癌术后并发感染患者治疗的用药监护

王明媚, 周亮, 张鑫, 王心慧, 卫晋菲, 刘皈阳

(解放军总医院第一附属医院药剂药理科, 北京 100048)

【摘要】 目的: 总结临床药师对1例晚期肾癌术后合并感染的患者进行用药监护的经验。**方法:** 阐述临床药师对1例肾癌术后并发感染患者实施药学监护的全过程。根据患者的个体情况, 临床药师与医生协商制定了抗感染治疗方案, 并就治疗过程中出现的骨髓抑制、肾脏毒性反应给出了相应的解决方案。**结果:** 临床药师熟练掌握药物作用机制和不良反应相关知识, 与临床医生协作, 根据患者疗效及时调整用药, 最终顺利完成周期治疗。**结论:** 临床药师应熟悉药物作用机制和不良反应相关知识, 与临床医生协作, 做好患者的药学服务工作。

【关键词】 肾癌; 化疗; 感染; 不良反应; 药学监护

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2016)06-0081-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.06.019

Case report of pharmaceutical care of a renal cell carcinoma patient with postoperative infection

WANG Ming-mei, ZHOU Liang, ZHANG Xin, WANG Xin-hui, WEI Jin-fei, LIU Gui-yang

(Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of PLA General Hospital, Beijing 100048, China)

【Abstract】 Objective: To summarize the pharmaceutical care experience from a patient with advanced renal cell carcinoma complicated with postoperative infection. **Methods:** The whole process of pharmaceutical care on the renal cell carcinoma patient with postoperative infection was expounded. Based on the patient's individual condition, the clinical pharmacist discussed the anti-infection therapy regimen with clinicians and an appropriate medication was developed. Moreover, the adjuvant medication was applied to alleviate the adverse reactions, such as bone marrow suppression and renal toxicity. **Results:** The medication was timely adjusted based on the therapy efficacy. At last, the patient successfully completed the cycle of chemotherapy. **Conclusion:** Clinical pharmacist should be familiar with mechanisms of drug action and adverse reactions, so that provide better pharmaceutical care service.

【Key words】 renal cell carcinoma; chemotherapy; infection; adverse reactions; pharmaceutical care

肾癌又称肾细胞癌, 其发病率约占全身肿瘤的3%, 在泌尿生殖系统中发病率仅次于膀胱癌。肾癌早期可进行根治性肾切除手术, 效果良好, 但肾脏位于腹膜后, 被腹腔内脏器和腰背肌肉所包绕, 因此肾癌往往缺乏早期表现。目前城市居民因体检日趋频繁, 肾癌检出率增加, 晚期肾癌减少, 而医疗条件差的偏远地区居民发病时则多为晚期。肾癌可通过直接浸润、淋巴途径和血液转移, 肺和骨骼是常见的转移部位, 晚期肾癌诊断时约30%患者已无法通过手术进行根治, 因此术后辅助治疗就显

得尤为重要^[1-2]。肾癌对多种化疗药物不敏感, 疗效不佳, 故常采用联合化疗或者化疗联合生物治疗的方法。但无论是化疗还是生物治疗, 在抑制和杀伤肿瘤细胞的同时, 也对机体的正常细胞有毒副作用, 导致骨髓抑制、感染等不良反应, 影响治疗的顺利进行, 严重时甚至危及患者生命。以合理用药为核心的临床药学工作是患者安全用药的关键, 笔者通过介绍1例肾癌术后治疗并发肺部感染患者的药学监护实践, 并对药物治疗过程进行分析总结, 以此来探讨临床药师如何开展药学服务工作。

【收稿日期】 2016-05-20

【作者简介】 王明媚, 女, 主管药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)66848409; E-mail: 304cp@sina.com

【通信作者】 *周亮, 女, 副主任药师; 研究方向: 医院药学, 临床药学; Tel: (010)66867081; E-mail: zhoul304@163.com

1 病历资料

患者,男,56岁,身高167 cm,体重52 kg,体表面积1.53 m²。2012年3月发现左下腹一包块。2012年4月9日在全麻下行“左肾切除术”,术后病理:左肾细胞癌,约12×7.5×3 cm大小。术后给予干扰素(300万单位、皮下注射、隔日1次)治疗2个半月,之后定期复查,病情稳定。2015年2月20日无明显诱因感腹胀、进食差、排便困难,行全身PET-CT示:①左侧肿瘤切除术后改变;左肾缺如,左侧中下腹、盆腔膀胱直肠陷凹、脐下腹壁、腹主动脉左侧多发大小等囊实性肿块,首先考虑转移灶;CT示肝脏IV段低密度灶;余全身(包括脑)PET显像未见FDG代谢明显异常增高灶;②右肾小结石;前列腺钙化。2015年3月5日行剖腹探查+腹腔内肿块切除术,术中见脐周腹壁下一囊性肿块,直径约7 cm,左肾窝一囊性肿块,直径约10 cm,完整切除肿块,探查腹腔,见肿瘤腹腔内广泛转移,完整切除肿块。病理结果:(腹腔)符合肾细胞癌浸润;(脐部)腺癌浸润或转移。病理描述:结合病史及免疫组化肾细胞癌来源可能性大。2015年3月17日开始口服舒尼替尼(50 mg po、每日1次)治疗,2015年4月2日给予重组人干扰素 α 2b(300万单位、皮下注射),白介素-2(100万单位、皮下注射)间隔使用,第2天出现鲜红色血便,发热,体温最高40.2℃,使用5 d后因不良反应大停药,给予胸腺肽 α 1(1.6 mg、皮下注射)每周2次治疗。2015年4月30日复查肺转移,给予化疗联合靶向治疗2周期,方案为吉西他滨(1.4 g, ivgtt, d1、d8)+贝伐珠单抗(300 mg, ivgtt, d1、d14),同时给予舒尼替尼治疗,第1周期出现Ⅲ度骨髓抑制,第2周期出现Ⅰ度骨髓抑制,均在升白治疗后白细胞恢复正常。2015年6月8日入解放军总医院第一附属医院,入院查体:一般情况尚可,近半年体重减轻约7 Kg,血象基本正常,肝肾功能基本正常。入院诊断:左肾细胞癌术后T1NXM0,现腹腔转移。

2 主要治疗经过

2015年6月11日,解放军总医院第一附属医院决定给予第3周期化疗联合靶向治疗控制全身病情,方案为:吉西他滨(1.4 g, ivgtt, d1、d8)+培美曲塞二钠(0.5 g, ivgtt, d2、d9)+贝伐珠单

抗(300 mg, ivgtt, d8)。治疗第5天,患者出现Ⅰ度骨髓抑制,给予人粒细胞刺激因子升白治疗。治疗第8天出现Ⅳ度骨髓抑制,故推后化疗药物,于开始治疗第11天给予第8天的吉西他滨。

2015年7月9日开始第4周期化疗联合靶向治疗,方案同前。患者出现Ⅳ度骨髓抑制,继续给予升白、升血小板、输血小板及血浆等治疗,治疗后好转。2015年7月22日患者出现咳嗽,咳白色黏痰。2015年7月24日患者间断出现发热,体温最高39.2℃,无寒战。给予亚胺培南-西司他丁钠抗感染治疗,同时进行痰培养。痰培养结果毛霉菌感染(药敏结果提示两性霉素敏感),故改用两性霉素B脂质体抗真菌治疗。患者使用两性霉素B脂质体2日,均在输入中途出现寒战。停用两性霉素B脂质体,于2015年8月2日改用伏立康唑抗真菌治疗。2015年8月5日患者持续发热,行胸部CT检查,发现双肺感染较重(胸廓对称,双肺门结构清晰。双肺内可见多发片状模糊影及实变影,局部可见小空洞状改变。双肺纹理增多紊乱。影像结论:双肺感染,曲霉菌感染?建议治疗后复查),故加用万古霉素。2015年8月9日患者Ⅰ型呼吸衰竭,肺部感染重,肺功能差,再次行胸部CT检查病情无明显好转,不能排除肺部卡氏肺孢子虫肺炎(影像结论:双肺感染,曲霉菌感染可能,较2015年8月5日加重)。停用伏立康唑,改用卡泊芬净加复方磺胺甲噁唑,同时停用万古霉素,改用亚胺培南/西司他丁。2015年8月11日患者经抗感染治疗效果良好,肺部感染较前好转。2015年8月17日复查胸部CT结果显示双肺感染控制好,对比2015年8月9日片双肺感染灶明显吸收,停用复方磺胺甲噁唑注射液改用口服复方磺胺甲噁唑片。2015年8月30日肺部感染控制好,停用抗感染药物,患者肝肾功能无明显变化。

3 药学监护

患者住院期间,临床药师跟踪病情进展,积极参与治疗过程,主要从以下几个方面给予充分药学监护,有利于保障患者平稳治疗。

3.1 全面、合理的抗感染治疗

发热性中性粒细胞减少在接受化疗的患者中发生率为25%~40%,其严重程度取决于化疗方案的剂量、患者放化疗病史和并发其他疾病等^[3],常

伴有呼吸道、皮肤黏膜、肛周及各种导管引流管部位的感染,是肿瘤患者死亡的主要原因之一。中性粒细胞减少时的大部分原发性感染由细菌引起,革兰阳性菌约占60%~70%,其次是真菌,主要是曲霉菌和接合菌^[2]。发热性中性粒细胞减少初期难以与非感染性发热鉴别,治疗原则主要有发热开始即需经验治疗,不发热的患者若存在感染症状时也应及时处理;对于高危患者不鼓励早期中止抗生素治疗;应仔细查找潜在的感染源并依据临床或微生物学证据更换抗生素;增加经验性抗真菌治疗;行胸部CT检查寻找侵袭性真菌疾病^[4]。本例患者在行第4周期化疗联合靶向治疗后出现Ⅳ度骨髓抑制,并伴有间断性发热,最高39.2℃。考虑患者的免疫功能低下,为及早控制感染,防止病情恶化,临床药师根据上述治疗原则,结合美国传染病学会的《中性粒细胞减少肿瘤患者抗菌药物应用临床实践指南》和《中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南》,建议先行给予碳青霉烯类抗生素经验性单药治疗,可有效覆盖可能的病原菌(主要有肺炎链球菌、肺炎克雷伯菌、化脓性链球菌、金黄色葡萄球菌等),同时考虑减少患者的肾脏毒性^[5]。医生采纳了上述建议,选用亚胺培南-西司他丁钠,亚胺培南抗菌谱较广,对革兰阳性、阴性的需氧和厌氧菌具有抗菌作用,西司他丁可减少亚胺培南的排泄并减轻其肾毒性。

此外及时进行痰培养,结果显示毛霉菌感染,针对性使用对毛霉菌敏感的两性霉素B,但是两性霉素B使患者发生寒战等反应,改用抗菌谱较广、不良反应较小的伏立康唑。后此患者发热不退,呼吸衰竭,胸部CT检查双肺感染,曲霉菌感染可能性大,不能排除卡氏肺孢子虫肺炎。卡氏肺孢子虫肺炎是由卡氏肺孢子虫引起的呼吸系统机会感染,属真菌性疾病,卡氏肺孢子虫可长期潜伏于宿主体内,健康人感染本虫多数为隐性感染,无症状,当宿主免疫力低下时,处于潜伏状态的卡氏肺孢子虫即进行大量繁殖,并在肺组织内扩散导致肺炎。故卡氏肺孢子虫肺炎多发生于免疫功能缺陷或长期接受免疫抑制剂治疗者,最常见于AIDS、肿瘤化疗以及器官移植患者。卡氏肺孢子虫肺炎痰液阳性检出率低,而支气管肺泡灌洗和经支气管肺活检敏感率高。但是由于肿瘤患者化疗后骨髓抑制,多数存在极度血小板减少,不能进行纤维支气管镜检查、

肺泡灌洗及经皮肺穿刺活检,无法获得病理学诊断依据^[6-7]。所以卡氏肺孢子虫肺炎的诊断多依赖于宿主因素、临床表现、血气分析、影像学检查等进行临床拟诊,给予经验性治疗。本例患者出现Ⅳ度骨髓抑制,无法获取病理,根据CT检查结果,临床药师提示不能排除卡氏肺孢子虫肺炎,及时对症经验性治疗,研究表明^[8-9],卡泊芬净联合复方磺胺甲噁唑治疗卡氏肺孢子虫肺炎有协同作用,疗效较理想且副作用小。患者经此方案治疗双肺感染控制好,20d左右已可停用抗感染药物。

3.2 不良反应监护

肿瘤患者尤其是经过多疗程化学治疗的患者,同时使用抗感染药物,肝肾功能都会受到损害,临床药师需密切关注药物之间的相互作用和药物不良反应,并加强监护。此患者是肾癌术后,应密切关注使用的药物对肾脏的损伤。患者使用的药物中,易引起肾功能损伤的主要有:贝伐珠单抗,可见肾病综合征,主要表现为蛋白尿,还可出现尿频、尿急。吉西他滨,可见轻度蛋白尿和血尿,极少伴有临床症状和血清肌酐等变化,尚有不明原因的肾衰竭。两性霉素B,有直接肾毒性,还可使肾血流减少,使用期间需定期监测肾功能,同时给予钙离子拮抗剂以减轻其毒性。万古霉素,主要是损伤肾小管,其机制尚不清楚,因大剂量万古霉素与肾毒性增加直接相关,所以肾功能不良者可减小用药剂量,密切监测血药浓度,连续用药时间不超过2周,合并使用两性霉素B等药时要慎重。复方磺胺甲噁唑,其结晶导致的尿酸结晶引起尿路结石,造成梗阻性肾病,病变持续存在可出现慢性肾功能不全,为防止长期服用磺胺可能造成的结晶,需同时加用碳酸氢钠碱化尿液。伏立康唑可引起肝功能异常、氨基转移酶升高,急性肾损伤^[10-13]。临床药师提示,对药物所致肾损伤的预防有如下原则:对老年人及原有肾脏疾病患者调整剂量;避免与其他具有肾毒性的药物合用;出现肾功能损伤时,要积极水化、利尿,保持日尿量在2 000~3 000 mL,给予钙离子拮抗剂;避免长时间用药;密切监测患者肾功能,及时停药或根据肌酐清除率调整用药剂量。故本例患者用药期间密切监测肾脏功能,治疗过程肾功能正常,肌酐、尿素氮基本在正常范围。患者肝功能出现一过性氨基转移酶升高,数值升高不多。

此外,该患者化疗联合靶向治疗的不良反应主

要是吉西他滨及贝伐珠单抗的血液系统毒性,可见中度骨髓抑制,多为中性粒细胞减少,血小板减少也较常见。临床药师建议用药前后及治疗期间,患者都应检查血常规,密切观察血像变化,血像有问题时应立即停药,同时用药期间对症支持治疗,及时提醒医生调整集落刺激因子用药,采取预防感染或出血等措施。靶向治疗还会产生一些消化道和心血管毒性反应,临床药师提示,发生呕吐患者可常规处理,如少量饮水和进食调整,进流质,同时医生适当给予止吐治疗,密切关注患者血压,个别情况下,靶向治疗引起恶性高血压可能危及患者生命,需要进行监控与管理,治疗方面均可以使用常用的抗高血压药物治疗^[14]。

临床药师提供的服务主要在于实现个体化给药,通过药物作用特点选择合适的药物,减少药物不良反应等,其核心内容仍然是药学知识的临床应用。临床药师不仅需要丰富的药学知识,还要掌握临床医学相关知识,以及与医护人员和患者沟通的技巧和高度的主观能动性。总之,临床药师应以改善患者的生活质量为己任,针对患者情况及时发现问题,捕捉药学监护切入点,协同临床进行给药方案的调整从而切实发挥临床药师的专业优势。

【参考文献】

- [1] 郭长城,顾闻宇,郑军华. 2015年欧洲泌尿外科学会年会热点:肾细胞癌的研究进展[J]. 上海医学, 2015, 38(7):607-610.
- [2] 潘宏铭,徐农. 肿瘤内科疾病临床治疗与合理用药[M]. 北京:科学技术文献出版社, 2007:265-271.
- [3] Aapro M S, Bohlius J, Cameron D A, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours[J]. Eur J Cancer, 2011, 47(1): 8-32.
- [4] 范少东. 老年肿瘤患者医院肺部感染危险因素与预防对策[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(4):784-786.
- [5] 中华医学会血液学分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(8):693-696.
- [6] 刘长民,张雁. 艾滋病并发卡氏肺孢子菌肺炎二例[J]. 中华实验和临床感染病杂志, 2014, 8(6):854-855.
- [7] 刘亮,许庆宏. 艾滋病病人卡氏肺囊虫肺炎的CT表现[J]. 世界最新医学信息文摘, 2014, 14(27):187-188.
- [8] 魏月霞,相巧丽,姚彦芬,等. 卡泊芬净联合胸腺肽及小剂量复方新诺明治疗肺孢子菌肺炎 25 例体会[J]. 临床合理用药, 2015, 8(10A):162-163.
- [9] 李爱新,王莉琳,画伟,等. 卡泊芬净联合复方磺胺甲噁唑治疗艾滋病合并中重度肺孢子菌肺炎 9 例报告[J]. 北京医学, 2015, 37(9):892-894.
- [10] 王俊锋. 2007-2014年我国药物性急性肾损伤文献调查与分析[J]. 临床误诊误治, 2014, 27(10):54-57.
- [11] 季泽俊. 抗感染药物导致的急性肾损伤[J]. 中国实用医药, 2015, 10(34):176-177.
- [12] 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药理学[M]. 17版. 北京:人民卫生出版社, 2011:85-167.
- [13] 蔡然,张杰根,刘晓蒙. 伏立康唑的严重不良反应及防治措施[J]. 临床药物治疗杂志, 2013, 11(3):43-47.
- [14] 王清海,石冰冰,李永强. 肾细胞癌新辅助靶向治疗的不良反应及其防治[J]. 临床药物治疗杂志, 2013, 11(2):41-47.