

【参考文献】

[1] Providência R, Marijon E, Boveda S, *et al.* Meta-analysis of the influence of chronic kidney disease on the risk of thromboembolism among patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114(4):646-653.

[2] Friberg L, Benson L, Lip G Y. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure; the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(5):297-306.

[3] January C T, Wann L S, Alpert J S, *et al.* 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. *Circulation*, 2014, 130(23):e199-e267.

[4] Bautista J, Bella A, Chaudhari A, *et al.* Advanced chronic kidney disease in non-valvular atrial fibrillation; extending the utility of R₂CHADS₂ to patients with advanced renal failure[J]. *Clin Kidney J*, 2015, 8(2):226-231.

[5] Schwartzberg S, Lev E I, Sagie A, *et al.* The quandary of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease[J]. *Am J Cardiol*, 2016, 117(3):477-482.

[6] 马文芳, 梁 岩. 心房颤动抗凝出血风险评估进展[J]. *心血管*

病学进展, 2017, 38(6):639-643.

MA Wenfang, LIANG Yan. Bleeding risk scores for anticoagulated patients with atrial fibrillation[J]. *Adv Cardiovasc Dis*, 2017, 38(6):639-643. In Chinese with English abstract.

[7] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016, 50(5):e1-e88

[8] Olesen J B, Lip G Y, Kamper A L, *et al.* Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(7):625-635.

[9] Sakaan S A, Hudson J Q, Oliphant C S, *et al.* Evaluation of warfarin dose requirements in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease[J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(7):695-702.

[10] Agewall S, Cattaneo M, Collet J P, *et al.* Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(23):1708-1713, 1713a-1713b.

[11] Naganuma M, Shiga T, Nishikata K, *et al.* Role of desethylamiodarone in the anticoagulant effect of concurrent amiodarone and warfarin therapy[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2001, 6(4):363-367.

〔收稿日期〕 2018-03-01

〔修回日期〕 2019-01-22

〔本文编辑〕 阳凌燕

• 短篇报道 •

一例帕唑帕尼治疗肾肉瘤样细胞癌病人疑似致间质性肺炎的病例分析

白 荣¹, 马雅斌¹, 翟晓波¹, 柳迎华², 孙习鹏^{3*}

(1. 同济大学附属东方医院药学部, 上海 200120; 2. 解放军第九一七医院药剂科, 山东青岛 266071; 3. 上海交通大学附属第六人民医院药剂科, 上海 200032)

〔关键词〕 帕唑帕尼; 间质性肺炎; 药物副反应报告系统; 临床药师

〔中国分类号〕 R994.11, R979.1

〔文献标志码〕 B

〔文章编号〕 1671-2838(2019)01-0076-03

DOI:10.5428/pcar20190119

血液供应是肿瘤生长的必要条件, 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是血管生成的重要因素。帕唑帕尼(pazopanib)于2009-10-19在美国批准上市, 为新型的口服多靶点酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI), 能特异性抑制血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR-1、2、3)、干细胞因子受体(c-kit)及血小板源性生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR- α 、 β)^[1]。帕唑帕尼目前主要用于肾细胞癌、软组织肉瘤、子宫颈癌及甲状腺癌

等恶性肿瘤的治疗^[2-4], 最常见的药品不良反应(ADRs)是高血压、乏力、肝酶升高、出血、蛋白尿等^[3,4], 而帕唑帕尼引起的间质性肺炎(interstitial lung disease, ILD)国内尚无相关报道。本文报道一例帕唑帕尼治疗转移性右肾肉瘤样细胞癌病人疑似引起ILD的鉴别及治疗, 并分析和总结原因, 以期临床安全用药提供参考。

1 病例资料

病人, 男, 62岁。2016年2月无意间发现右下腹一6 cm×4 cm无痛性肿块, 2016-07-05全麻下行经腹开放右肾根治性切除术, 术后病理示右肾巨大的含有大梁骨肉瘤和软骨肉瘤成分的梭形细胞恶性肿瘤, 术后未行放化疗。2017年7月, 随访时发现左侧胸壁、右肺下叶、膀胱、肝脏多发转移, 转移成分为骨肉瘤, 左侧第8前肋、右侧髂骨及坐骨骨质

作者简介 白 荣(女), 硕士, 主管药师。

E-mail: bairong78848671@163.com

* 通信作者 (Corresponding author): 孙习鹏, E-mail: sunxipeng@hotmail.com

破坏。2017-08-17 及 2017-09-10 行吡柔比星 20 mg 第 1 天(d 1)~d 3 联合顺铂(50 mg, d 1~d 3)方案化疗两周期。2017-09-28 复查胸部 CT 提示肺部病灶进展, 予以口服单药帕唑帕尼 400 mg, qd 治疗。2017-10-14 胸部 CT 提示双侧胸腔积液, 行左侧胸腔穿刺引流缓解胸闷, 胸腔注射博来霉素 4.5 万 U 控制胸水生成, 同时改变治疗方案为低剂量多西他赛(60 mg, 共 1 d)联合帕唑帕尼治疗。2017-11-13 胸部 CT 提示双侧胸腔积液, 心包少量积液, 较之前有吸收。2017-11-14 行第二周期多西他赛(100 mg, 共 1 d)联合帕唑帕尼方案治疗, 病人出现头发及眉毛多处毛发变白。2017-12-11 入住上海交通大学附属第六人民医院进一步治疗。

2 治疗过程

入院 d 2 病人出现发热(38.7℃), 咳嗽, 伴白色黏痰、气促, 予头孢哌酮钠/舒巴坦钠 3 g, q 12 h+左氧氟沙星 500 mg, qd, ivgtt 抗感染治疗 2 d, 症状无明显好转。胸部 CT 示两肺多发 ILD, 结合病人正在口服帕唑帕尼, 考虑可能为帕唑帕尼引起的药物相关性 ILD, 停用帕唑帕尼, 加用甲泼尼龙 250 mg, qd, ivgtt 冲击治疗, 3 d 后序贯沙利度胺 100 mg, qn, po 维持治疗。治疗 3 d 后病人体温正常, 乏力好转。排除化疗禁忌, 2017-12-17 予多西他赛 60 mg, 共 1 d 单药化疗, 过程顺利。出院后予沙利度胺 100 mg, qn, po 维持治疗 ILD。2018-01-20 病人复查胸部 CT 示双肺间质增生, 炎症较老片吸收。随访 2 个月未再出现发热、咳嗽、咳痰等症状。

3 分析和讨论

3.1 ADRs 关联性评价 ILD 是以弥散性肺实质、肺炎炎和间质纤维化为病理基本病变, 以活动性呼吸困难、X 射线胸片示弥散浸润阴影、限制性通气障碍、弥散功能降低和低氧血症为临床表现的、不同疾病群构成的临床病理实体的总称。ILD 是一种与分子靶向治疗相关的严重副作用, 特别是在使用表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)治疗时易出现^[5]。Ide 等^[6]报道了一例由帕唑帕尼引起的 ILD, 该病人在服用帕唑帕尼 64 d 后出现 ILD 的相关症状。目前尚缺乏药物诱导相关性 ILD 的统一诊断标准, 主要依据病人服药史、症状、体征、相关辅助检查和肺部影像学改变进行诊断。

本例病人为 62 岁老年男性, 既往无呼吸道疾病史, 此次入院病人出现咳嗽、发热、伴白色黏痰、气促, 白细胞计数、中性粒细胞百分比、降钙素原值均正常, 抗菌药物治疗 2 d 后无明显疗效, 缺乏肺部感染的证据, 后结合胸部 CT 诊断为 ILD, 予停用帕唑帕尼, 使用大剂量激素冲击 3 d, 及沙利度胺序贯治疗后情况好转, 炎症较前吸收。出现 ILD 距帕唑帕尼起始用药 76 d, 用药与 ADRs 有合理的时间关系。多西他赛未见有致 ILD 的 ADRs 报道。病人未自行服用其他药品或保健品。博来霉素有致肺间质纤维化的报道^[7], 但病人胸腔注射博来霉素后近一个月的胸部 CT 未提示出现 ILD,

因此既往博来霉素胸部注射化疗史仅能构成 ILD 或 ILD 进展的危险因素, 而帕唑帕尼是更为直接的诱导因素, 因此判断该病例出现的 ILD 可能为帕唑帕尼所致。

3.2 导致 ILD 的原因及治疗措施分析 虽然抑制 EGFR 磷酸化而引起的肺泡修复机制受损可能会引起肺间质损伤^[5,8], 但目前帕唑帕尼等 TKI 类药物引起 ILD 的机制尚不明确。有研究认为, EGFR-TKI 上调 IL-6 水平可能是导致 ILD 的重要原因^[9]。也有研究认为是 TKI 类药物引起机体免疫炎症反应失控导致超敏反应, 从而加重肺损伤。TKI 类药物相关性 ILD 的危险因素包括高龄、男性、吸烟、ILD 史和长时间用药等^[10]。本例病人为 62 岁老年男性, 有 30 年吸烟史, 长时间服用帕唑帕尼, 既往胸部大量胸水, 予博来霉素胸腔注射两次, 肺泡有损伤, 这些可能是帕唑帕尼引发 ILD 的高风险因素。

治疗帕唑帕尼所致的 ILD 尚无明确的指南依据, 临床常经验性治疗。当确诊帕唑帕尼致 ILD 后, 应立即停药或减量给药, 及时给予糖皮质激素, 抑制 ILD 向肺纤维化转变, 或可考虑使用免疫抑制剂或细胞毒性药物治疗, 同时给予抗感染、止咳化痰、扩张支气管、纠正电解质紊乱、免疫支持等对症治疗, 必要时给予气管插管辅助呼吸。Seto 等^[11]报道了应用大剂量糖皮质激素治疗吉非替尼致 ILD 的个案: 初期为全身大剂量甲泼尼龙冲击疗法, 后为口服泼尼松序贯治疗的长期疗法。可根据病情严重程度选择激素的初始治疗剂量, 症状较轻者可口服地塞米松、泼尼松等, 对症状较重的病人应静脉滴注大剂量甲泼尼龙。

沙利度胺具有强效的免疫调节、抗炎、抗血管新生和抑制胶原合成作用。其机制可能是通过降低 ILD 病人肺泡灌洗液中 IL-6、TNF- α 、TGF- β_1 的表达, 从而改善病人的肺功能及临床症状, 延缓病程的进展^[12]。美国进行的一项随机对照临床试验结果表明, 沙利度胺可以改善 ILD 病人的生活质量^[13]。国内进行的一项临床研究显示, 沙利度胺联合泼尼松治疗老年肺间质纤维化的临床总有效率、胸部病变吸收率、肺功能相关指标等均优于单用泼尼松治疗^[14]。本例病人治疗 ILD 使用大剂量糖皮质激素冲击 3 d 后序贯服用沙利度胺, 处理措施合理, 随访 2 个月未见 ILD 复发。

3.3 TKI 类药物致 ILD 后能否再次使用 对于曾出现药物性 ILD 的病人是否可以再次使用 TKI 类药物, 目前尚无具体指导意见。有研究报道, 11 例伊马替尼导致 ILD 病人, 在 ILD 好转后再次服用减量的伊马替尼, 其中 4 例再次出现肺毒性^[15]。4 例影像学异常改善后再次减量服用达沙替尼(dasatinib)治疗的病人中, 1 例出现了复发, 表现为双侧胸腔积液, 但是无肺实质改变^[16]。1 例厄洛替尼(erlotinib)致 ILD 的病人, 减量服用厄洛替尼并给予小剂量泼尼松以预防 ILD 再次发生, 未再次发生 ILD, 结果提示预防措施有效^[17]。以上研究显示, 出现 ILD 后再次减量服用 TKI 类药物并不一定会引起肺损伤复发, 若没有其他可行的治疗选择方案而只能再次服用 TKI 类药物时, 应严格监测病人肺部情况, 包括定期复查胸部 CT、监测肺功能等, 同时服用小剂量激素预防 ILD 发生。

综上所述,针对使用 TKI 类靶向药的肿瘤病人,临床药师应首先评估病人的身体状况、年龄、性别、有无吸烟史、是否长时间用药或有无纤维化肺病史等。在开展药学监护时,除了常见 ADRs 的监护外,应特别注意 TKI 类药物相关 ILD 的发生,加强对病人呼吸情况的观察,并告知病人一旦出现咳嗽、发热及呼吸困难等症状应及时告知医师,及早进行胸部 CT、肺功能及血气分析的检查,以便早诊断、早治疗。积极的对症治疗对改善 ILD 病人的预后及降低帕唑帕尼等 TKI 类药物相关性 ILD 的病死率有重要意义。

【参考文献】

- [1] QI Hao-fei, CHEN Ligong, LIU Bingni, *et al.* Synthesis and biological evaluation of novel pazopanib derivatives as antitumor agents[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(4): 1108-1110.
- [2] Sternberg C N, Davis I D, Mardiak J, *et al.* Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(6): 1061-1068.
- [3] van der Graaf W T, Blay J Y, Chawla S P, *et al.* Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2012, 379(9829): 1879-1886.
- [4] Schutz F A, Choueiri T K, Sternberg C N. Pazopanib: clinical development of a potent anti-angiogenic drug[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2011, 77(3): 163-171.
- [5] Abramson R G, Abramson V G, Chan E, *et al.* Complications of targeted drug therapies for solid malignancies: manifestations and mechanisms[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2013, 200(3): 475-483.
- [6] Ide S, Sakamoto N, Hara S, *et al.* Interstitial lung disease induced by pazopanib treatment[J]. *Intern Med*, 2017, 56(1): 79-83.
- [7] Jules-Elysee K, White D A. Bleomycin-induced pulmonary toxicity[J]. *Clin Chest Med*, 1990, 11(1): 1-20.
- [8] Miettinen P J, Warburton D, Bu D, *et al.* Impaired lung branching morphogenesis in the absence of functional EGF receptor[J]. *Dev Biol*, 1997, 186(2): 224-236.
- [9] Ishiguro Y, Ishiguro H, Miyamoto H. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibition up-regulates interleukin-6 in cancer cells and induces subsequent development of interstitial pneumonia[J]. *Oncotarget*, 2013, 4(4): 550-559.
- [10] 高 璇, 李智平. 吉非替尼致间质性肺疾病及其防治[J]. *药物不良反应杂志*, 2011, 13(3): 165-168.
- GAO Xuan, LI Zhiping. Gefitinib-induced interstitial lung disease: prevention and treatment[J]. *Adv Drug React J*, 2011, 13(3): 165-168. In Chinese with English abstract.
- [11] Seto T, Seki N, Uematsu K, *et al.* Gefitinib-induced lung injury successfully treated with high-dose corticosteroids[J]. *Respirology*, 2006, 11(1): 113-116.
- [12] Tabata C, Tabata R, Kadokawa Y, *et al.* Thalidomide prevents bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice[J]. *J Immunol*, 2007, 179(1): 708-714.
- [13] Lechtzin N, Hilliard M E, Horton M R. Validation of the cough quality-of-life questionnaire in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Chest*, 2013, 143(6): 1745-1749.
- [14] 杨渭临, 章 琳, 张王刚, 等. 沙利度胺治疗老年肺间质纤维化 38 例分析[J]. *陕西医学杂志*, 2011, 40(1): 91-93.
- YANG Weilin, ZHANG Lin, ZHANG Wanggang, *et al.* Analysis of 38 cases of elderly patients with pulmonary interstitial fibrosis treated by thalidomide[J]. *Shaanxi Med J*, 2011, 40(1): 91-93. In Chinese.
- [15] Ohnishi K, Sakai F, Kudoh S, *et al.* Twenty-seven cases of drug-induced interstitial lung disease associated with imatinib mesylate[J]. *Leukemia*, 2006, 20(6): 1162-1164.
- [16] Bergeron A, Réa D, Levy V, *et al.* Lung abnormalities after dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia: a case series[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(8): 814-818.
- [17] Bugès C, Carcereny E, Moran T, *et al.* Interstitial lung disease arising from erlotinib treatment in a Caucasian patient[J]. *Clin Lung Cancer*, 2015, 16(2): e1-e3.
- [收稿日期] 2018-03-19 [修回日期] 2019-01-21
[本文编辑] 阳凌燕

• 医院药学 •

“互联网+”时代临床药师工作机遇与实践的 SWOT 分析

乐可佳, 崔 敏* (上海交通大学医学院附属仁济医院药剂科, 上海 200127)

【关键词】 互联网; 临床药师; SWOT 分析

【中图分类号】 R969.3, R95

【文献标志码】 B

【文章编号】 1671-2838(2019)01-0078-03

DOI: 10.5428/pcar20190120

互联网正在以难以想象的速度从各方面深入人们的生

活,“互联网+”时代已然到来。2015 年国务院印发了《关于积极推进“互联网+”行动的指导意见》,并将“推广在线医疗卫生新模式”作为重点^[1]。在线医疗卫生工作不仅包括医师提供的诊断与治疗服务,同样也应包括临床药师提供的药学服务。本文通过战略规则分析法(SWOT 法),探讨我国临床药师在“互联网+”时代中所面对的内部优势、劣势与外部机

作者简介 乐可佳(女),硕士,主管药师。E-mail: lekejia@renji.com

* 通信作者(Corresponding author): 崔 敏, E-mail: cuimin@renji.com