

[文章编号] 1007-0893(2023)24-0093-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.24.029

药学监护在肺癌患者应用替雷利珠单抗联合安罗替尼治疗中的作用

张缘缘 陈菊明

(福建省肿瘤医院, 福建 福州 350111)

[摘要] 目的: 分析临床药师开展的药学监护在肺癌患者应用替雷利珠单抗联合安罗替尼中的作用。方法: 选取 2021 年 7 月至 2022 年 7 月福建省肿瘤医院收治的肺癌患者 80 例作为研究对象, 按照是否实施临床药师药学监护分为观察组与对照组, 各 40 例。对两组患者用药后不良反应发生情况以及干预后不良反应缓解情况、卡氏功能状态 (KPS) 评分、用药依从性进行比较。结果: 干预前, 两组患者用药的不良不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 干预后, 观察组患者的不良反应总缓解率高于对照组; 两组患者的 KPS 评分高于干预前, 观察组患者的 KPS 评分高于对照组; 且观察组患者用药依从性高于对照组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 临床药师开展的药学监护能够提高肺癌患者应用替雷利珠单抗联合安罗替尼的临床用药安全, 降低药物不良反应发生率以及促进不良反应的缓解, 且能够提高肺癌患者的生存质量和用药依从性。

[关键词] 肺癌; 药学监护; 替雷利珠单抗; 安罗替尼; 临床药师

[中图分类号] R 734.2; R 95 **[文献标识码]** B

随着现代医疗水平的发展, 有关肺癌分子靶向药物不断研发和上市, 靶向治疗可能是晚期肺癌患者的新希望。目前安罗替尼已经被国家纳入基本医疗保险目录, 该药物是我国自主研发的小分子多靶点药物^[1]。替雷利珠单抗是 2020 年国家药品监督管理局批准的国产新药, 具有显著抗癌作用^[2]。在安罗替尼、替雷利珠单抗两种药物单独使用相关的大量研究已经表明其常见的不良反应^[3-4], 但是在联合用药的不良不良反应方面的相关研究较少, 并且安罗替尼、替雷利珠单抗的上市应用时间均较短, 临床应用经验有限。因此, 对安罗替尼、替雷利珠单抗的联合用药中, 实施药学监护对确保用药安全具有重要意义。药学监护是由药师开展的, 提高患者生命质量, 为患者提供与药物治疗相关的服务^[5]。基于此, 本研究主要分析临床药师在使用替雷利珠单抗联合安罗替尼治疗的肺癌患者出现不良反应时的作用, 并总结药学监护措施, 为两种用药联合使用的临床安全提供参考依据, 具体如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 7 月至 2022 年 7 月福建省肿瘤医院收治的肺癌患者 80 例作为研究对象, 按照是否实施临床药师药学监护分为观察组与对照组, 各 40 例。观察组中, 男性 33 例, 女性 7 例; 年龄 48 ~ 64 岁, 平均年龄

(58.69 ± 4.32) 岁; 肺癌 TNM 分期为 III 期 (22 例)、IV 期 (17 例), 其中腺癌 21 例, 鳞癌 19 例。对照组中, 男性 32 例, 女性 8 例; 年龄 46 ~ 65 岁, 平均年龄 (58.13 ± 4.42) 岁; 肺癌 TNM 分期为 III 期 (23 例)、IV 期 (16 例), 其中腺癌 23 例, 鳞癌 17 例。两组患者的一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经福建省肿瘤医院医学伦理委员会批准 (K2021-107-01)。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 错过手术治疗时机, 经病理检查等诊断证实为晚期肺癌^[6]; (2) 所有患者均接受过常规化疗, 治疗 3 个周期后肺部肿瘤控制不显著, 并且呈现不同情况的进展; (3) 接受替雷利珠单抗联合安罗替尼治疗, 且存在不良反应; (4) 患者及其家属均知情同意本研究。

1.2.2 排除标准 (1) 本身为过敏体质, 或对本治疗方案涉及药物过敏; (2) 在参与本研究前 7 d 内接受过其他非常规治疗方案; (3) 病情进展迅速, 预计生存期 < 1 个月; (4) 存在精神疾病、重要脏器功能障碍, 对本研究药物不耐受。

1.3 方法

1.3.1 治疗方案 两组患者均采用替雷利珠单抗 (广州百济神州生物制药有限公司, 国药准字 S20190045) 治

[收稿日期] 2023-10-16

[作者简介] 张缘缘, 女, 药师, 主要研究方向是临床药学方向。

疗, 采用静脉滴注给药, 每次取 200 mg 与 100 mL 0.9% 氯化钠注射液混合, 每日 1 次, 21 d 为 1 个治疗周期, 连续治疗 4 个周期; 并使用安罗替尼胶囊 (正大天晴药业集团股份有限公司, 国药准字 H20180004) 治疗, 口服, 每日 1 次, 每次 12 mg, 连续 2 周, 停药 1 周。如患者不耐受, 采用每次 8 mg, 连续 2 周, 停药 1 周。

1.3.2 观察组 用药期间由药师实施药学监护, 并给予针对性建议, 协助医师处理不良反应。(1) 针对咯血: 在给予针对性干预后, 可继续使用替雷利珠单抗联合安罗替尼治疗, 但是后续需要对患者及家属开展详细的健康教育, 告知患者现阶段的疾病情况和药物作用, 进行用药指导和教育, 以提高患者继续用药的依从性。使用该类药物治疗前需要注意患者适应证, 避免使用存在大咯血风险的药物治疗, 并且对于存在出血迹象、出血风险以及出血史的患者应引起高度重视, 降低咯血风险; 用药期间密切监测患者的凝血指标, 如存在小咯血的患者可继续使用原药物治疗, 如存在大咯血的情况应及时停止使用原药物治疗; 咯血症状发生时应及时给予止血、止咳等对症治疗, 根据感染风险情况可增加使用抗菌药物的治疗; 最后在止血药物的选择上, 存在原发性纤溶活性过强的患者使用氨甲环酸治疗, 血浆纤维蛋白原浓度或凝血指标异常者使用凝血酶原复合物治疗, 血小板减少者使用血小板输注治疗。(2) 针对肝功能损伤: 在可耐受的情况下, 可继续采用替雷利珠单抗联合安罗替尼治疗。给予肝脏损伤患者使用腺苷蛋氨酸静脉滴注, 针对治疗 1 周后复查, 肝功能指标是否恢复正常值范围。在用药前以及用药期间需严格评估患者的肝功能, 根据肝功能损伤的实际情况选择使用保肝药物, 如发生严重肝功能损伤应该立即停止该用药方案, 并开展积极保肝措施, 干预 2 周后恢复可继续使用该治疗方案, 如未见明显好转, 需永久停止使用; 对于存在肝损伤高风险的患者应该减少存在肝损伤不良反应药物的使用。

(3) 针对血压升高: 多见于用药治疗 50~58 d 出现高血压症状, 需暂停抗肿瘤方案的使用, 通常在停药 2 周左右恢复正常。需要对患者的饮食、体质量的控制, 给予健康教育和心理干预, 定期监测患者血压, 并且根据患者用药情况建议更改相应的血压控制方案, 经用药调整后患者症状明显改善。(4) 针对尿蛋白: 通过临床暂停替雷利珠单抗联合安罗替尼治疗, 可在 2 周恢复。复查肿瘤无进展的情况下, 下调安罗替尼剂量继续治疗, 调整为每日 10 mg, 后续如未见尿蛋白异常发生可继续采用小剂量治疗。在小剂量用药后依然出现尿蛋白的情况应该避免使用安罗替尼。用药期间密切监控尿蛋白; 对出现尿蛋白的患者及时暂停使用, 好转后降低剂量继续用药; 及时使用具有肾保护作用的降压药物。(5) 针对免疫相关疾病: 需要暂停抗肿瘤用药, 并给予针对性干预,

通常在干预 1 周后患者症状明显改善。共干预 4 个月。

1.3.3 对照组 用药期间由医师给予用药医嘱, 并对不良反应进行处理, 干预时间与观察组相同。

1.4 观察指标

(1) 记录两组患者用药后不良反应发生情况以及干预后不良反应缓解情况, 不良反应主要包括: 咯血、肝功能损伤、血压升高、尿蛋白、免疫相关疾病等。

(2) 干预前后使用卡氏功能状态 (Karnofsky performance status, KPS) 评分^[7] 评价患者生存质量状态, 总分为 0~100 分, KPS 评分 > 80 分为患者具有生活自理能力, KPS 评分 50~80 分为患者可进行部分生活自理; KPS 评分 < 50 分患者无法生活自理, 得分越高患者生存质量越好。(3) 干预后评估患者的用药依从性, 分为完全依从 (至用药时间, 为患者提供所需药物后, 可自行服用或配合输注)、部分依从 (患者在用药时存在一定的抗拒表现, 但遵从用药)、不依从评价 (患者用药时存在明确抗拒行为, 不遵从用药, 需要给予相关措施) 3 个等级, 依从性 = (完全依从 + 部分依从) / 总例数 × 100%。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者不良反应情况比较

干预前, 两组患者用药的不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1; 干预后, 观察组患者不良反应的总缓解率高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 两组患者干预前用药的不良反应发生率比较 [$n = 40, n(\%)$]

组别	咯血	肝功能损伤	血压升高	蛋白尿	免疫相关疾病	总发生
对照组	9(22.50)	2(5.00)	8(20.00)	6(15.00)	1(2.50)	26(65.00)
观察组	8(20.00)	3(7.50)	7(17.50)	5(12.50)	1(2.50)	24(60.00)

表 2 两组患者干预后不良反应缓解情况比较 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	咯血	肝功能损伤	血压升高	蛋白尿	免疫相关疾病	总缓解
对照组	26	8(30.77)	1(3.85)	5(19.23)	4(15.38)	1(3.85)	19(73.08)
观察组	24	7(29.17)	3(12.50)	7(29.17)	5(20.83)	1(4.17)	23(95.83) ^a

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者干预前后生存质量比较

干预前, 两组患者的 KPS 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 干预后, 两组患者的 KPS 评分均高于干预前, 观察组患者的 KPS 评分高于对照组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者干预前后生存质量比较 (n=40, $\bar{x} \pm s$, 分)

组别	干预前	干预后
对照组	62.54 ± 4.67	72.33 ± 4.52 ^b
观察组	62.33 ± 4.59	76.52 ± 4.13 ^{bc}

注: 与同组干预前比较, ^bP < 0.05; 与对照组干预后比较, ^cP < 0.05。

2.3 两组患者干预后的用药依从性比较

观察组患者干预后的用药依从性高于对照组, 差异具有统计学意义 (P < 0.05), 见表 4。

表 4 两组患者干预后的用药依从性比较 [n=40, n(%)]

组别	完全依从	部分依从	不依从	依从性
对照组	23(57.50)	10(25.00)	7(17.50)	33(82.50)
观察组	36(90.00)	3(7.50)	1(2.50)	39(97.50) ^d

注: 与对照组比较, ^dP < 0.05。

3 讨论

不良反应是临床药物使用后发生的一种对机体产生损伤以及不良症状的情况, 在晚期肺癌患者用药后不良反应较为常见^[8]。本研究中患者在使用替雷利珠单抗联合安罗替尼治疗期间出现咯血、肝功能损伤、血压升高、蛋白尿以及免疫相关疾病都属于不良反应。相关研究表明, 安罗替尼在肺癌患者的治疗中存在明显的出血、肝功能损伤、血压升高、蛋白尿等不良反应^[5]。用药后血管内皮生长因子抑制介导的咯血; 用药后肝功能损伤累及总胆红素、转氨酶升高; 用药后血压升高引起轻度乏力、头晕、头痛, 并造成短时间内的肾小管缺血, 导致尿常规指标有小幅度升高; 用药后肾小球滤过通透性增加引起的尿蛋白; 用药后免疫抑制引起的免疫性心肌炎、免疫性肺炎等严重不良反应^[9]。另有研究证实, 替雷利珠单抗是一种免疫检测点抑制剂, 其不良反应常见为免疫相关疾病症状, 同时认为该药物的不良反应可控^[10]。

本研究出现的免疫相关疾病仅 1 例, 较少。本研究观察了临床药师开展药学监护对不良反应的影响, 结果显示, 经不同干预后, 两组患者不良反应均有明显缓解, 观察组的不良反应缓解率更高, 仅存在 1 例再次咯血的患者; 观察组患者干预后的 KPS 评分、用药依从性高于对照组医师处理后, 差异均具有统计学意义 (P < 0.05), 证实由临床药师开展的药学监护能够缓解替雷利珠单抗联合安罗替尼治疗导致的不良反应, 并且能够在一定程度上实现对不良反应的预防, 提高临床用药的安全性, 同时有利于提高肺癌患者的生存质量和用药依从性。

在替雷利珠单抗联合安罗替尼治疗中, 笔者总结了针对各种不良反应的药学监护方法, 并在进行应用, 从结果来看有显著效果。由药师给予不良反应处理意见, 并对处理情况进行监督, 根据出现不良反应的原因和类

型进行针对性处理, 如及时停药、降低药物使用剂量、更换治疗药物、针对性治疗等药学措施, 可显著缓解患者不良反应症状。主要应注意的是, 在肿瘤未见进展的情况下, 需下调替雷利珠单抗剂量继续治疗, 可减少皮肤毒性以及其他免疫相关疾病的发生, 如再次发生则停止使用。有研究认为, 替雷利珠单抗联合安罗替尼治疗期间, 还需要加强心脏功能和肺功能的检测, 及时发现免疫性肺炎和免疫性心肌炎的发生^[11]。如出现两种危险度较高的不良反应应该立即停止用药, 并给予针对性干预。如仅存在危险度较低的免疫性不良反应, 则暂停用药, 给予针对处理, 后下调用量继续治疗, 密切观察患者情况。

综上所述, 临床药师开展的药学监护能够提高肺癌患者应用替雷利珠单抗联合安罗替尼的临床用药安全, 降低药物不良反应发生率以及促进不良反应的缓解, 且能够提高肺癌患者的生存质量和用药依从性。

[参考文献]

- [1] 贺小艳, 丁玲, 常秋红, 等. 临床药师参与 1 例卡瑞利珠单抗致肝损伤的治疗实践 [J]. 中国药师, 2022, 25 (7): 1220-1222.
- [2] 王宁, 张秀云, 党和勤, 等. 埃克替尼致 1 例肺癌患者纯红细胞再生障碍性贫血的分析与药学监护 [J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31 (12): 828-831.
- [3] 沈珠, 曹国文, 王吉, 等. 非小细胞肺癌合并甲状腺功能亢进患者的免疫治疗及药学监护 [J]. 中国医学科学院学报, 2020, 42 (1): 132-135.
- [4] 危宗杰, 匡幼林, 陈勇, 等. 替雷利珠单抗联合化疗在尿路上皮癌中的疗效及不良反应分析 [J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49 (7): 698-702.
- [5] 徐伟佳, 高勇, 吴雪. 临床药师对 3 例安罗替尼治疗晚期肺癌致不良反应的药学监护 [J]. 中国药房, 2019, 30 (19): 2727-2731.
- [6] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肺癌诊疗指南 (2022 年版) [J]. 协和医学杂志, 2022, 13 (4): 549-570.
- [7] SARKAR P, NANDI S. A class of key-node indexed hash chains based key predistribution (KPS): Signed weighted graphs [J]. Computer Networks, 2019, 164: 106881.
- [8] 徐伟佳, 高勇, 吴雪. 临床药师参与晚期肺癌的多学科协作诊疗及药学实践体会 [J]. 中国药物应用与监测, 2021, 18 (4): 242-244.
- [9] 付滢舟, 姚敦武, 刘黎, 等. 药物性肝损伤的肺癌患者的药学监护探讨 [J]. 湖南师范大学学报 (医学版), 2020, 17 (2): 190-192.
- [10] 刘俊, 刘晓丹, 朱立勤. 替雷利珠单抗致不良反应的文献分析 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37 (9): 2122-2127.
- [11] 王秀丽, 刘婷, 冯钊慧, 等. 替雷利珠单抗相关药物不良反应文献分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42 (19): 2064-2068.