



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.01.18

文章编号: 2095-1264(2022)01-0117-05

结直肠癌住院患者分阶段药学监护模式的构建与实践

薛 静, 黄小艳, 高 旻, 黎小妍*

(中山大学附属第六医院药学部, 广州, 510655)

摘要: **目的** 探讨临床药师参与结直肠癌(CRC)住院患者分阶段药学监护模式。**方法** 制定住院CRC患者分阶段的药学监护模式及监护内容,依据该监护模式对1例使用FOLFIRI方案(伊立替康+左亚叶酸钙+氟尿嘧啶)发生3度迟发性腹泻及2度口腔溃疡的CRC患者进行分阶段药学监护。具体内容包括化疗前的药学监护,如肝肾功能及血常规的评估、既往不良反应程度的评估、化疗药物剂量调整的评估;化疗中的药学监护,如化疗药物预处理的合理性、化疗药物致吐级别的评估与监护;化疗后的药学监护,如不良反应监测、出院带药建议及患者用药教育。**结果** 通过制定并实施CRC患者分阶段药学监护模式,患者得到了个体化的治疗方案,药品不良反应得到了及时发现与干预。**结论** 通过制定住院CRC患者分阶段药学监护模式,临床药师可以对该类患者进行有效的用药监护;本模式可为临床药师参与临床药物治疗工作模式提供一定的参考。

关键词: 结直肠癌;临床药师;药学监护模式

中图分类号: R735.3;R95 **文献标识码:** A

Establishment and practice of staged pharmaceutical care model for inpatients with colorectal cancer

XUE Jing, HUANG Xiaoyan, GAO Min, LI Xiaoyan*

(Department of Clinical Pharmacology, the Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou, Guangdong, 510655, China)

Abstract: Objective To explore the clinical pharmacist's participation in the staged pharmaceutical care model for inpatients with colorectal cancer (CRC). **Methods** Develop the staged pharmaceutical care model and contents for inpatients with CRC. According to the this model, clinical pharmacist practiced pharmacological care for a patient who got FOLFIRI (irinotecan+calcium levofolinate+fluorouracil) chemotherapy and developed grade 3 delayed-onset diarrhea and grade 2 oral ulcers. Specific contents included pharmacological care such as examination of liver and kidney function and blood routine, evaluation of degrees of previous adverse reactions, assessment of chemotherapy drug dose adjustment before chemotherapy; rationality of pretreatment of chemotherapy drugs, evaluation of vomiting level of chemotherapy drugs and its monitoring during chemotherapy; adverse reaction monitoring, discharge drug advice, and medication education after chemotherapy. **Results** With the implementation of the staged pharmaceutical care model, the patient received individualized treatment plans, and the adverse drug reactions were discovered and intervened in time. **Conclusion** By formulating a staged pharmaceutical care model, clinical pharmacists can take effective pharmaceutical care for inpatients with colorectal cancer. This model provides a reference for clinical pharmacists to participate in the clinical drug treatment work.

Keywords: Colorectal cancer; Clinical pharmacist; Pharmaceutical care model

作者简介:薛静,女,硕士研究生,主管药师,研究方向:临床药学、肿瘤药学。

*通信作者:黎小妍,女,博士,主任药师,研究方向:临床药学、药事管理。

前言

2013 年,欧洲药学监护网络(pharmaceutical care network Europe, PCNE)提出,药学监护是指药师为优化药物使用并改善健康结局而对患者进行个体化监护的过程^[1]。目前,国内临床药师参与患者的药学监护工作取得了一定进展,临床药师参与围术期血压、血糖管理以及多学科疼痛管理均出版了相关共识^[2-3]。但是,临床药师参与肿瘤患者药物治疗的药学监护尚无统一的共识或标准可遵循。2018 年全球癌症治疗和生存统计数据显示,全球癌症新增病例 1810 万,其中结直肠癌(colorectal cancer, CRC)约占 10.2%;癌症死亡病例 960 万, CRC 约占 9.2%^[4]。我院为国家卫健委公布的首批肿瘤多学科诊疗试点医院,以 CRC 专科为优势。为更好地进行 CRC 住院患者药物治疗管理,我院临床药师构建了 CRC 住院患者的药学监护模式,初步确立了 CRC 住院患者的药学监护路径。本文对该药学监护模式进行介绍,并应用于临床实践,以期为其他

临床药师进行肿瘤患者的临床药物治疗监护提供参考。

1 CRC 住院患者药学服务模式的建立

广泛收集 CRC 相关资料,参考《中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)结直肠癌诊疗指南》(2020 版)、《NCCN 临床实践指南:结肠癌》(2020 V₂)、CRC 相关化学治疗药物的药品说明书、国内外临床药师服务模式,并结合我院肿瘤专科实际情况,制定了 CRC 住院患者分阶段药学监护模式及监护内容(图 1)。根据监护模式的各个阶段设计监护记录,包括《药学评估记录表》、《药学监护记录表》和《用药教育记录表》等。依照药学监护模式,临床药师开展了药学评估、药学查房、药学监护和用药教育等多种形式的临床药学工作,并提出结合患者的个体化药学建议,在实践中不断完善药学监护模式,基本实现了对 CRC 住院患者全面、系统的药学监护。

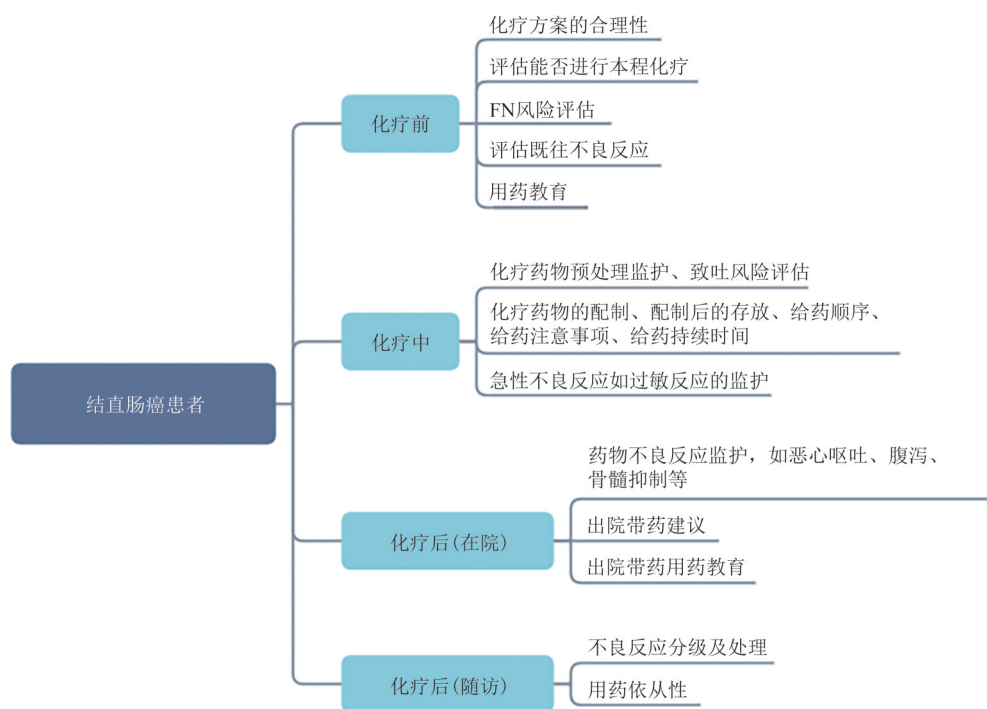


图 1 CRC 住院患者药学监护模式及监护内容

Fig. 1 Pharmaceutical care pathway and contents for inpatients with CRC

2 CRC 住院患者药学监护模式的主要内容

临床药师对 CRC 住院患者的药学服务模式覆盖了患者从入院到出院再到出院后随访的全过程,

主要包括以下几方面。

2.1 化疗前评估 评估患者化疗方案的合理性,如本次入院肝肾功能是否存在异常、体能评分以及是否存在出血、感染、血压异常、血糖异常等情况,明

确是否存在化疗禁忌;评估患者发热性中性粒细胞减少(febrile neutropenia, FN)风险,明确化疗后是否需要预防性升白细胞处理;评估既往化疗相关不良反应(adverse drug reactions, ADR)分级,明确是否需要调整化疗药物剂量;对患者进行化疗前用药教育。

2.2 化疗中监护 评估化疗药物的预处理、用药的合理性、药物配置、给药顺序、给药持续时间以及是否需要避光输注等;评估化疗方案的致吐级别及止呕药物的用药合理性;监护化疗过程中发生的 ADR,如过敏反应等,及时给出药物处理建议。

2.3 化疗后评估 评估化疗方案及患者个体风险因素对血液系统的影响,是否发生恶心呕吐、腹泻等 ADR;结合既往化疗后 ADR 情况评估本疗程化疗后可能发生的 ADR,给予出院带药建议;对患者进行出院带药用药教育。

2.4 随访 针对患者化疗后 ADR 及用药依从性进行随访,必要时进行用药指导或给出用药建议。

3 CRC 住院患者药学监护模式实践

3.1 病史简介

患者男性,62 岁,体重 61 kg,身高 174 cm,体表面积为 1.76 m²,KPS 评分 90 分,入院疼痛筛查无疼痛,NRS 评分 0 分。2017 年 8 月明确横结肠肝曲癌,行腹腔镜下右半结肠癌根治术,术后病理提示右半结肠溃疡性中分化腺癌,肿瘤细胞侵及肠壁浆膜层,并肠旁淋巴结转移。2017 年 9 月 6 日—9 月 27 日行

肝动脉栓塞+化疗灌注术,并口服卡培他滨治疗约半年。2018 年 5 月 11 日行超声引导下肝微波消融术,2018 年 5 月 22 日行“腹腔镜探查+腹腔热灌注管置入术”,术后予氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)腹腔热灌注化疗 3 次。2018 年 7 月—2019 年 1 月行 FOLFOX6 方案[奥沙利铂(oxaliplatin, OXA) 120 mg+亚叶酸钠 600 mg+5-FU 4000 mg]化疗 12 个疗程,化疗过程顺利,未出现明显的化疗相关不良反应。2019 年 4 月复查发现肝转移瘤,行超声引导下肝微波消融治疗。2019 年 5 月 15 日行 FOLFIRI 方案[伊立替康(irinotecan, CPT-11) 280 mg ivgtt d1+左亚叶酸钙 300 mg ivgtt d1+5-FU 500 mg ivgtt d1+5-FU 3700 mg civ 46 h]化疗 1 个疗程,化疗后第 3 天出现腹泻症状,8~9 次/d,稀烂便,无腹痛,于当地医院住院治疗,约 3 天后好转。

3.2 治疗经过

2019 年 5 月 28 日,患者入院行 FOLFIRI 化疗方案第 2 疗程。患者入院体格检查无异常,体温 36.6 ℃,脉搏 74 次/min,呼吸 20 次/min,血压 106/74 mmHg,KPS 评分 90 分。患者无腹痛、腹泻、恶心呕吐、身目黄染、发热、畏寒、胸闷、气促或呼吸困难,大便为成形软便,每日 1~2 次,小便如常,近期体重无明显变化。5 月 29 日开始化疗,化疗前预防性止吐,化疗过程顺利,无明显不适症状。5 月 30 日出院,出院带药盐酸洛哌丁胺胶囊。患者入院后实验室检查结果无异常,住院期间主要治疗药物见表 1。

表 1 患者住院期间主要治疗药物

Tab. 1 The main treatment drugs during hospitalization

药品名称	溶媒	用法用量	用药时间	用药目的
盐酸帕洛诺司琼注射液	0.9% 氯化钠注射液 100 mL	0.25 mg ivgtt d1	5 月 29 日	预防性止吐
地塞米松磷酸钠注射液	0.9% 氯化钠注射液 100 mL	10 mg ivgtt d1	5 月 29 日	预防性止吐
盐酸伊立替康注射液	0.9% 氯化钠注射液 250 mL	260 mg ivgtt d1	5 月 29 日	抗肿瘤治疗
注射用左亚叶酸钙	0.9% 氯化钠注射液 250 mL	300 mg ivgtt d1	5 月 29 日	增强 5-FU 的疗效
氟尿嘧啶注射液	0.9% 氯化钠注射液 90 mL	500 mg	5 月 29 日	抗肿瘤治疗
氟尿嘧啶注射液	0.9% 氯化钠注射液 90 mL	3700 mg civ 46 h d1-d2	5 月 29 日—5 月 30 日	抗肿瘤治疗

3.3 药学监护路径实践

3.3.1 化疗前:化疗禁忌及既往不良反应评估 患者基本排除化疗禁忌。根据 CTCAE 5.0,患者上程化疗后大便次数增加,每天≥7 次,可知患者腹泻分级为 3 级。对腹泻原因进行分析:患者既往使用 OXA 联合 5-FU 化疗 4 个疗程,未出现腹泻,疗效评

价为疾病稳定,基本排除疾病进展及 OXA 引起的腹泻。患者使用 FOLFIRI 方案第 1 个疗程后出现腹泻,CPT-11 的使用与腹泻存在合理的时间关系,且腹泻为已知的 CPT-11 不良反应。根据以上判断,临床药师认为患者上程化疗后的腹泻与 CPT-11 显著相关。根据 CPT-11 说明书中关于双周方案推荐

的剂量调整方法, CPT-11 需减少 1 个剂量水平, CPT-11 双周方案的标准推荐剂量为 $180 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 减少 1 个剂量水平后为 $150 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ [5]。CPT-11 可导致两种类型的腹泻, 早发性腹泻和迟发性腹泻, 其中早发性腹泻属于急性乙酰胆碱能综合征, 通常是暂时性的, 程度一般较轻, 常伴随其他胆碱能增强症状, 如腹痛、鼻炎、流泪、口水增多等 [6]; 迟发性腹泻为 CPT-11 的剂量限制性毒性 [7], 发生机制仍不完全明确, 目前主要认为 CPT-11 的活性代谢产物 SN-38 可对肠黏膜细胞造成直接损伤, 其次, CPT-11 引起的肠黏膜损伤可造成多种信号通路如 NF- κ B 被激活, 使炎症相关因子 COX-2、PEG2 和促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 等表达上调, 导致肠道过度蠕动, 肠腔内炎症性渗出, 影响电解质吸收与分泌, 从而引起腹泻 [8]。CPT-11 所致迟发性腹泻的发生时间为用药后 2~14 d, 中位发生时间为 5 d [9]。迟发性腹泻严重限制了 CPT-11 的临床疗效, 严重时可能导致机体脱水、电解质紊乱, 肠道感染等, 并危及患者生命 [9]。洛哌丁胺为伊立替康所致迟发性腹泻的推荐治疗用药 [9], 但不推荐预防性使用 [10]。患者对上程化疗出现迟发性腹泻表现出紧张、焦虑情绪, 担心化疗后再次出现类似不良反应。临床药师对患者进行化疗药物不良反应用药教育, 向患者讲解迟发性腹泻的原因、分级和治理措施; 告知患者本程化疗已减少药物剂量, 发生迟发性腹泻的可能性降低; 告知患者出现腹泻或其他不适需及时告知医护人员。经过临床药师与患者耐心沟通, 患者情绪渐平复。

3.3.2 化疗中: 化疗药物预处理及致吐风险评估 患者既往未出现急性胆碱能综合征, 无须在 CPT-11 给药前使用硫酸阿托品注射液预处理。对患者使用地塞米松 10 mg +帕洛诺司琼 0.25 mg 作为预防性止吐方案。CPT-11 为中度致吐风险化疗药物, 5-FU 为轻度致吐风险化疗药物, 两药联合方案的致吐风险为中度, 推荐采用 5-HT $_3$ 受体拮抗剂联合地塞米松的标准二联方案 (I 类证据) 止吐 [11]。对于有焦虑或抑郁倾向的患者, 可考虑加用奥氮平 (I 类证据) [11]。对于伴有其他风险因素或既往使用“皮质类固醇+5-HT $_3$ 受体拮抗剂”治疗失败的患者, 应使用地塞米松+5-HT $_3$ 受体拮抗剂+神经激肽-1 (neurokinin-1, NK-1) 受体拮抗剂联合方案 (I 类证据) [11]。患者化疗过程中无明显恶心呕吐症状, 无须进一步用药, 化疗期间未出现急性过敏反应。帕

洛诺司琼用于中度致吐风险化疗方案的推荐剂量为 $0.25 \text{ mg}/\text{次}$, 地塞米松的推荐剂量为 $12 \text{ mg}/\text{次}$ [12-13], 考虑到我院地塞米松规格为 $5 \text{ mg}/\text{支}$, 因此地塞米松的给药剂量为 $10 \text{ mg}/\text{次}$, 虽然偏低, 但仍视为合理。

3.3.3 化疗后 (在院): 提出出院带药建议并指导患者正确使用用药教育工具 患者本程化疗结束, 化疗过程顺利, 未出现明显不适症状。考虑到患者上程化疗后出现 3 度迟发性腹泻, 临床药师建议医生为患者开具洛哌丁胺治疗本程化疗后可能再次发生的迟发性腹泻, 医生采纳。临床药师制作“盐酸洛哌丁胺胶囊 (易蒙停) 用药教育及服药时间表” (图 2), 对患者进行洛哌丁胺用药方法及注意事项

当大便次数增多或不成形时可能刚开始, 患者应尽早服用盐酸洛哌丁胺胶囊 (易蒙停), 首次 2 片 (4 mg), 以后每 2 小时服用 1 次, 1 次 1 片, 直到腹泻停止后 12 小时, 如果腹泻症状在 48 小时内不能控制, 请及时联系医师。				
腹泻发生时间	化疗当天	化疗后第 ____ 天		
大便性状	水样便 <input type="checkbox"/>	稀烂便 <input type="checkbox"/>	条形软便 <input type="checkbox"/>	其他 ____
4 mg (2 粒)	第一次服药时间: ____ 时 ____ 分			
2 mg (1 粒)	每隔 2 小时服用 1 次。 ____ 时 ____ 分; ____ 时 ____ 分; ____ 时 ____ 分; ____ 时 ____ 分; ____ 时 ____ 分; ____ 时 ____ 分; ____ 时 ____ 分; ____ 时 ____ 分; ____ 时 ____ 分; ____ 时 ____ 分; ____ 时 ____ 分; ____ 时 ____ 分;			
2 mg (1 粒)	最后一次水样便的时间: ____ 时 ____ 分 需继续服用 6 次易蒙停。 ____ 时 ____ 分; ____ 时 ____ 分; ____ 时 ____ 分; ____ 时 ____ 分; ____ 时 ____ 分; ____ 时 ____ 分;			
腹泻持续天数: ____ 天				

图 2 盐酸洛哌丁胺胶囊用药教育及服药时间表

Fig. 2 Medication education and medication schedule of loperamide hydrochloride capsules

的用药教育, 指导患者在出现迟发性腹泻时正确填写表格。良好的用药教育工具可以减少用药教育的宣教难度 [14], 使患者快速掌握洛哌丁胺的使用方法, 并有助于收集迟发性腹泻的特点。

3.3.4 化疗后 (随访) 临床药师在患者化疗后 2 d 进行随访, 患者再次出现腹泻, 水样便, 3~4 次/d, 服用洛哌丁胺后腹泻症状缓解, 嘱其正确服用药物并记录用药时间。化疗后 3 d 再次随访, 患者腹泻症状消失。

CRC 住院患者药学监护路径可对患者进行全程化药学监护,规避用药风险,避免患者再次发生类似 ADR 或降低其程度,为有效可行的肿瘤患者药学监护路径,可为临床药师参与临床药物治疗工作模式的制定提供参考。

参考文献

- [1] ALLEMANN S S, VAN MIL J W, BOTERMANN L, et al. Pharmaceutical care: the PCNE definition 2013 [J]. Int J Clin Pharm, 2014, 36(3): 544-555. DOI: 10.1007/s11096-014-9933-x.
- [2] 广东省药学会. 围手术期血糖管理医-药专家共识[J]. 今日药学, 2018, 28(2): 73-83. DOI: 10.12048/j.issn.1674-229X.2018.02.001.
- [3] 广东省药学会. 围手术期血压管理医-药专家共识[J]. 今日药学, 2019, 29(5): 289-304. DOI: 10.12048/j.issn.1674-229X.2019.05.001.
- [4] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [5] 李鹏, 石萍, 王真, 等. 我院伊立替康用于晚期恶性肿瘤致不良反应 56 例分析[J]. 中国药房, 2016, 27(5): 635-637. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.05.18.
- [6] 曹凯, 司继刚. 盐酸伊立替康注射液致严重乙酰胆碱能综合征 1 例[J]. 中国药物警戒, 2011, 8(12): 767. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8629.2011.12.023.
- [7] 汤晓青, 陆彦霓, 沈丽达. UGT1A1、SLC01B1 基因多态性与伊立替康化疗不良反应的研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2018,

24(9): 922-927.

- [8] 罗振涛, 陈小伍, 朱达坚, 等. 姜黄素对伊立替康化疗导致的迟发性腹泻的保护作用[J]. 广东医学, 2016, 37(10): 1462-1466. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.2016.10.007.
- [9] 梅丹, 陆俊国, 顾海娟, 等. 伊立替康化疗相关性腹泻发生的特点与危险因素分析[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(2): 191-195. DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosp-pharmacy.2019.02.17.
- [10] ARNOLD R J, GABRAIL N, RAUT M, et al. Clinical implications of chemotherapy-induced diarrhea in patients with cancer [J]. J Support Oncol, 2005, 3(3): 227-232.
- [11] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 肿瘤药物治疗相关恶心呕吐防治中国专家共识(2019 年版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(11): 16-26. DOI: 10.12037/YXQY.2019.11-04.
- [12] 上海市抗癌协会癌症康复与姑息专业委员会. 化疗所致恶心呕吐全程管理上海专家共识(2018 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2018, 28(12): 946-960. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.12.011.
- [13] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis (2019. V1) [OL]. National Comprehensive Cancer Network.
- [14] 黎春红, 周良斌. 看图对话教育工具对提高糖尿病患者治疗依从性研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2011, 19(12): 2099-2100. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2011.12.051.

收稿日期: 2020-08-14 校稿: 于静 李征

本文引用格式: 薛静, 黄小艳, 高旻, 等. 结直肠癌住院患者分阶段药学监护模式的构建与实践[J]. 肿瘤药学, 2022, 12(1): 117-121. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.01.18.

Cite this article as: XUE Jing, HUANG Xiaoyan, GAO Min, et al. Establishment and practice of staged pharmaceutical care model for inpatients with colorectal cancer[J]. Anti-tumor Pharmacy, 2022, 12(1): 117-121. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.01.18.