



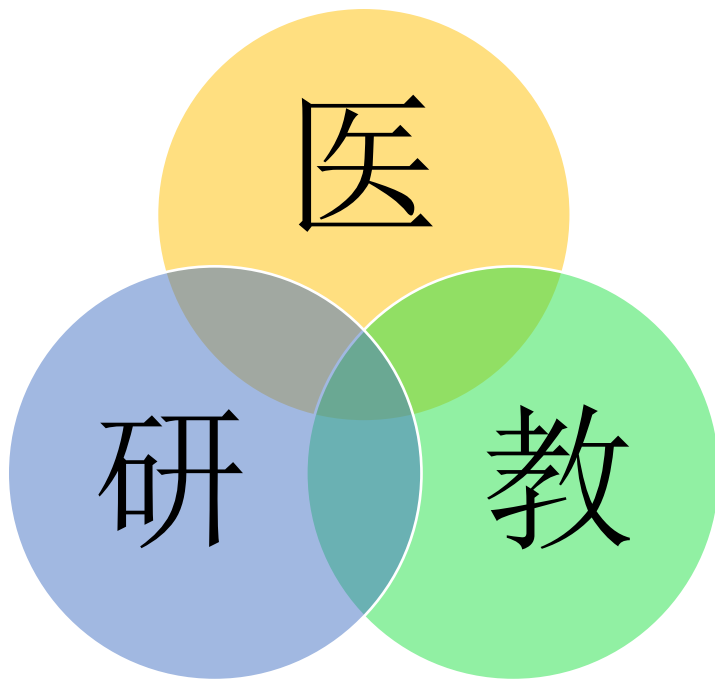
Reality vs. Expectation: **Being An Oncology Pharmacist**

刘维 博士 副主任药师
北京大学第三医院 药剂科
2019.03.27 北京医院

1958-2018



一个肿瘤药师的



肿瘤/血液科药师发展

- 1976 美国药师协会 (AphA) 成立药学专业委员会 (BPS)
- 1980' s 培训&实践
- 1998 BPS认证肿瘤专科药师 (BCOP)
- 2005 临床药师培训试点工作——肿瘤专科药师培训



BPS认证肿瘤药师

Borad Certificated Oncology Pharmacist, BCOP



ONCOLOGY PHARMACY FACT SHEET

Oncology Pharmacy provides evidence-based, patient-centered medication therapy management and direct patient care for individuals with cancer, including treatment assessment and monitoring for potential adverse drug reactions and interactions. **Currently there are more than 1,800 BPS Board Certified Oncology Pharmacists.**

- 为肿瘤患者提供**基于证据的**、以**患者为中心**的药物治疗管理
- 治疗方案评估、药物相互作用及不良反应识别与监测

美国药师协会认证肿瘤药师 Board Certificated Oncology Pharmacist, BCOP

提升大众对肿瘤相关问题及
肿瘤专科药师角色的认知和
意识

患者管理
与治疗

与多学科团队合作，通
过设计、推荐、执行、
监测并调整个体化药物
治疗方案优化患者药物
治疗过程

公共卫生
与宣传

Evidence-based
Direct patient care

研究
与教育

建立、实施并监测现有系统、
规章和流程，以确保肿瘤患
者用药安全、有效、合理

实践管理
与发展

通过提出、阐述、整合并宣
传与肿瘤相关的知识，对患
者、照护人员、医务人员及
受训人员进行教育，提高
对肿瘤患者的医疗服务水平。

我国临床药师发展



2002年，我国卫生部和国家中医药管理局颁发的《医疗机构药事管理暂行规定》要求医疗机构“逐步建立临床药师制”，提出药学部门要建立**以病人为中心**的药学保健工作模式，开展以合理用药为核心的临床药学工作，**首次以法规形式**规定医院要建立药学监护的工作模式，强调临床药师在临床用药工作中的重要性。

我国临床药师发展

卫生部办公厅关于开展临床药师培训试点工作的通知

中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会 www.moh.gov.cn

卫办科教发[2005]257号

各省、自治区、直辖市卫生厅局，各试点单位，有关部属单位：

为贯彻卫生部、国家中医药管理局《医疗机构药事管理暂行规定》，适应医疗机构开展临床药学工作、逐步建立临床药师制的需要，推动与规范临床药学人才培养工作，我部决定开展临床药师培训试点工作。试点期为3年。试点单位为目前已经开展临床药学工作、取得较好效果，并积极参与临床药学人才培养国内工作的医院或高等学校。培训试点工作以提高临床药学实际工作工作能力为主。培训模式采取临床药学脱产进修方式。通过试点，探索临床药师的培养模式及相关政策，对临床药学人才的培养起到示范和引导作用，并逐步推广。

各地卫生行政部门要加强对临床药师培养工作的指导和管理，给予必要的支持。各试点单位要切实重视，加强领导，制定具体培训工作计划，提供必要的培训条件，认真解决出现的问题。试点工作中要注意及时总结经验，并将有关进展情况报我部科教司。

关于药学服务思考。。。

- 去临床做什么？
- 怎么做？
- 如何找到自己的定位
- “切入点”
- “上临床”

药学服务思考——药师vs医生

- 定位
 - Follower vs Partner
- 其他药物治疗领域
- 相互作用、配伍禁忌
- 不良反应、剂量调整
- 优化给药方案





药学服务思考——药师vs护士

- 口服药间隔服用
- 配伍禁忌、三通与冲管
- 渗透压、配置稳定性、避光、过滤器
- 不良反应
- 出院带药教育



药学服务思考——药师vs患者

- 过敏史
- 用药教育、装置使用
- 不良反应识别
- 生活方式改变



药学服务思考——他山之石

- 多读文献，扩展思路，学习方法
- 深入临床，从小做起，关注细节
- 找好定位，放低心态，协助共赢



自2015年参与组建血液科MDT团队



协助制定药物治疗方案

制定用药规范

治疗药物监测

传递药物治疗进展

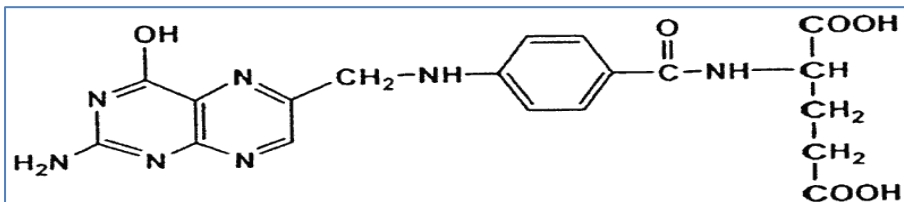
药品供应

面向医护患的宣教与信息支持

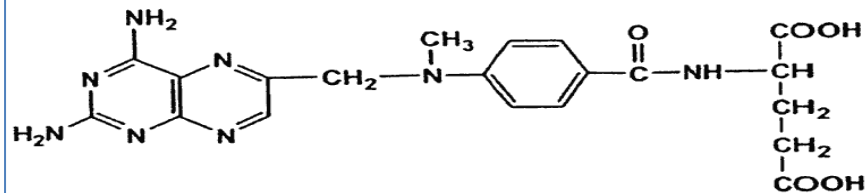
Case 1 药师参与科室用药规范的制定

甲氨蝶呤的药理作用

- 合成的叶酸类似物
- 竞争性抑制二氢叶酸还原酶 (DHFR)
- 阻止二氢叶酸还原为活化的四氢叶酸，使胸腺嘧啶核苷酸和嘌呤核苷酸的合成原料耗竭
- 抑制DNA和RNA的合成，引起细胞凋亡



Folic acid



Methotrexate

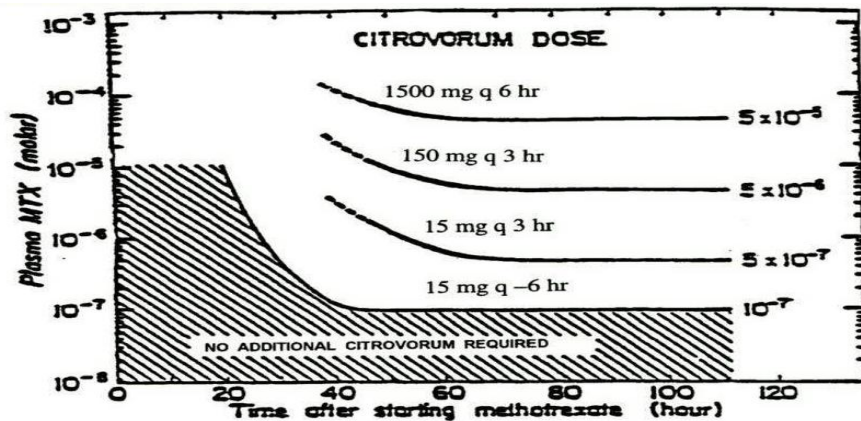
临床应用

- 含MTX方案
 - 淋巴瘤
 - Burkitt , MCL , PTCL等
 - 中枢系统淋巴瘤治疗/预防
 - 急性淋巴细胞白血病
- 用法
 - HD-MTX $> 0.5\text{g/m}^2$
 - IT MTX

大剂量甲氨蝶呤化疗的TDM

- 常规治疗剂量100倍
- 毒性反应
- 个体差异大
 - 年龄
 - 肝肾功能
 - 基因多态性
 - 合并疾病
 -
- MTX给药24-36小时后使用亚叶酸钙进行解救，解救剂量和时间根据不同MTX浓度确定

- 大剂量化疗方案的应用**必须**监测血药浓度



临床应用问题

- 水化碱化
- 药物相互作用
- 基因多态性



1. HD-MTX的水化碱化

• 原因

- MTX在肾小管沉淀
- 大剂量产生7-OH-MTX
 - 水溶性更低 (3-5倍)
 - 长半衰期
- pH影响溶解度
 - pH从5.0 ~ 7.0 , 7-OH-MTX增加12倍 , MTX增加20倍

• 问题

- 水化方案
- 碱化时机
- 尿pH监测、记出入量



2. 药物相互作用

- 影响MTX肾小管分泌的药
 - NSAIDs、青霉素、环丙沙星、奥美拉唑、丙磺舒、磺胺类
- 竞争白蛋白药物
 - 保泰松、苯妥英、阿司匹林、磺胺类
- 影响尿液酸碱度
 - 维生素C等
- 问题
 - 认识

3. 基因多态性

- MTHFR 亚甲基四氢叶酸还原酶
 - 677CT+TT：我国研究报道65 ~ 70%
 - 677CT：MTHFR活性↓30%
 - 677TT：MTHFR活性↓60%
- ABCB1
 - 3435TT型血药浓度较高
 - 肝毒性、血液毒性风险增加

以MTX作为首个统一管理的药物

用药风险高

- 急性肾功能损伤
- 黏膜损伤
- 个体差异及基因多态性

使用复杂程度

- 随行医嘱多（水化、碱化、血药浓度监测、亚叶酸钙静脉、口服、利尿、尿常规监测、记出入量等）

不同病房、医生用药习惯不同

- 监测指标
- 预防措施
- 制定规范流程
- 全科统一

制定科室用药规范

寻找证据

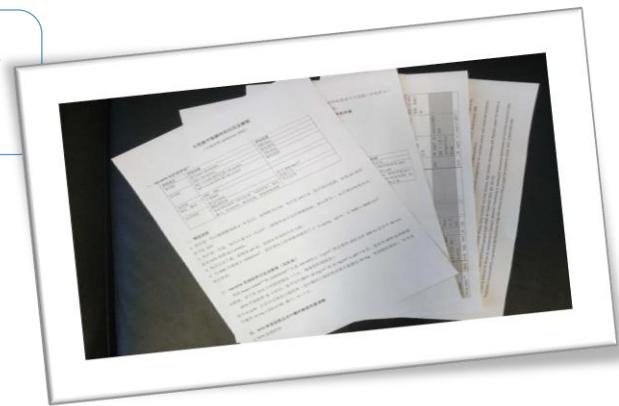
- 总结既往发表HD-MTX方案应用

制定规范

- 医 - 药 - 护联合讨论制定规范

全科统一

- 全科范围先后4次讨论制定HD - MTX应用及解救规范



《大剂量甲氨蝶呤应用及解救规范》

2015/4/29 V1.0

大剂量甲氨蝶呤的应用及解救

(主要参照 UpToDate 2015)

一、HD-MTX 化疗前评估^[1]

评估项目	评估内容	评估结果
肾功能	10 < CLCr < 50 ml/min	50% dose
	CLCr < 10 ml/min	避免使用
肝功能	ALT > 2 ULN 胆红素 > 86 μmol/L	避免使用
血常规	血常规符合标准, WBC > 3.0 × 10 ⁹ /L	结合患者病情决定是否给药
胸水、腹水	尽量抽取, 若无法抽取	给予 50% dose ^[2]
合并用药	磺胺类药物	停用 7 天
	非甾体抗炎药(阿司匹林、布洛芬等)、维生素 C、环丙沙星、奥美拉唑、青霉素类药物	不应合用
基因检测	亚甲基四氢叶酸还原酶 68MTHER (667 C>T)、93MTHER (1298 A>C)位点 P-糖蛋白 62ABCB1 (3435 T>C)位点	突变患者发生不良反应风险增加 ^[3]

二、辅助用药

1. 化疗前一日口服碳酸氢钠 0.5 g tid, 别嘌醇 0.25 g qd, 化疗前尿 pH > 7.0, 化疗期间尿 pH 维持在 7.0~8.0 之间;

用药前评估

辅助用药方法

常规给药及初始解救方案

MTX浓度解读及解救方案调整

毒性判定

Case 2 EPOCH方案混合配制稳定性考察

EPOCH混合配制问题

- 持续96小时灌注EPOCH方案
- 临床常用的治疗复发耐药的中高度恶性非霍奇金淋巴瘤的化疗方案
 - 表柔比星/阿霉素 (EPI/ADM)
 - 长春新碱 (VCR)
 - 依托泊苷 (VP-16)
- 是否可以将三袋药物混合配制？
 - 减少患者生活护理负担
 - 病房输液泵周转

表 2 EPOCH 方案剂量和用法

Table 2 Dosage and schedule of EPOCH regimen

Drug	Dosage [$\text{mg} \cdot (\text{m}^2 \cdot \text{d})^{-1}$]	Route	Treatment days
Infused agents			
VP-16	50	CIV ^a	d ₁₋₄ (96 hours)
ADM ^b	10	CIV	d ₁₋₄ (96 hours)
VCR	0.4	CIV	d ₁₋₄ (96 hours)
Bolus agents			
CTX	750	IV	d ₅
Prednisone	60	Oral	d ₁₋₅
Next cycle			d ₂₁

^aCIV: continuous infusion

^bTHP: $10 \text{ mg}/\text{m}^2 \times 4 \text{ d}$, Epirubicin $12 \text{ mg}/\text{m}^2 \times 4 \text{ d}$

证据一 配伍稳定性研究

- 根据美国国家卫生院临床中心药学部进行的一项药物稳定性研究显示
- 阿霉素、长春新碱和依托泊苷三种药物混合配制后的配伍稳定性可达72小时。

药物	考察浓度范围	EPOCH标准方案给药剂量
阿霉素	25 – 100 µg/ml	10 mg/m ² d1-4
长春新碱	1.0 – 4.0 µg/ml	0.4 mg/m ² d1-4
依托泊苷	125 – 500 µg/ml	50 mg/m ² d1-4

但是，并没有找到EPI用于EPOCH方案的配伍稳定性研究。

证据二 国内临床试验

- 中山大学肿瘤防治中心内科与南京医科大学附属淮安市第一医院肿瘤内科

【摘要】 目的 观察 EPOCH 方案治疗侵袭性非霍奇金淋巴瘤(NHL) 的疗效和副作用。方法 31 例非霍奇金淋巴瘤患者采用 EPOCH 方案治疗。EPOCH 方案：VP-16 50mg/m²，表柔比星(E-ADM) 12mg/m²，第1~4天；环磷酰胺(CTX) 750mg/m²，第5天；泼尼松 60mg/m²，第1~5天，每3周为1个周期，共进行4~6个周期。结果 31例患者中，完全缓解(CR) 率为64.5%，部分缓解(PR) 率为25.8%，无效率为9.7%。结论 EPOCH 方案是 NHL 经济、有效的治疗方案，毒副作用小。

1.2 治疗方法

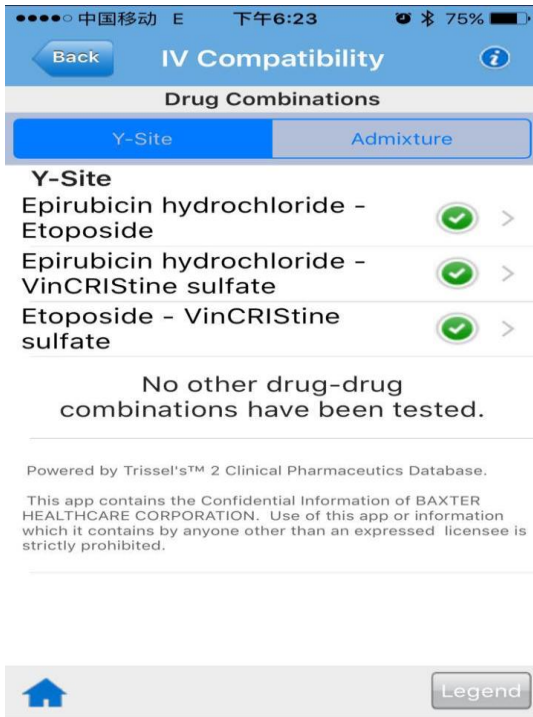
所有患者均行外周中央静脉置管，并予 EPOCH 方案进行治疗，具体方法如下：VP-16 50 mg/m²、ADM 10 mg/m² 或 EPI 12 mg/m²、VCR 0.4 mg/m²，同时溶于 500 mL 生理盐水中持续避光滴注 24 小时，第 1~4 天；CTX 750 mg/m² 静脉注射第 5 天；泼尼松 60 mg/m² 口服，第 1~5 天，每 3

- 也了解到其他医院有混合配置使用的情况，但并未见到一手的药品稳定性数据。

林晓泽等. 中山大学学报（医学科学版），2010. 黄慧强等，癌症，2003.

惠红霞等，中国肿瘤临床与康复，2012.

证据三 Micromedex



证据三 Micromedex

中国移动 E 下午6:24 75%

Back IV Compatibility Y-Site

Epirubicin hydrochloride
VinCRISTine sulfate

Epirubicin hydrochloride
0.5 mg/mL in D5W-Dextrose 5%
VinCRISTine sulfate
0.05 mg/mL (50 mcg/mL) in D5W-Dextrose 5%

Storage:
Ambient conditions near 23 °C exposed to normal fluorescent light.
Study Period:
4 hours.
Container:
Simulated Y-site administration using glass test tubes.
Physical Compatibility:
Physically compatible. No visible changes and no change in the measured haze level or particulates.

Powered by Trissel's™ 2 Clinical Pharmaceutics Database.

This app contains the Confidential Information of BAXTER HEALTHCARE CORPORATION. Use of this app or information which it contains by anyone other than an expressed licensee is strictly prohibited.

Legend

中国移动 E 下午6:24 75%

Back IV Compatibility Y-Site

Epirubicin hydrochloride
Etoposide

Epirubicin hydrochloride
0.5 mg/mL in D5W-Dextrose 5%
Etoposide
0.4 mg/mL in D5W-Dextrose 5%

Storage:
Ambient conditions near 23 °C exposed to normal fluorescent light.
Study Period:
4 hours.
Container:
Simulated Y-site administration using glass test tubes.
Physical Compatibility:
Physically compatible. No visible changes and no change in the measured haze level or particulates.

Powered by Trissel's™ 2 Clinical Pharmaceutics Database.

This app contains the Confidential Information of BAXTER HEALTHCARE CORPORATION. Use of this app or information which it contains by anyone other than an expressed licensee is strictly prohibited.

Legend

中国移动 E 下午6:24 75%

Back IV Compatibility Y-Site

Etoposide
VinCRISTine sulfate

Etoposide
0.4 mg/mL in D5W-Dextrose 5%
VinCRISTine sulfate
0.05 mg/mL (50 mcg/mL) in D5W-Dextrose 5%

Storage:
Ambient conditions near 23 °C exposed to normal fluorescent light.
Study Period:
4 hours.
Container:
Simulated Y-site administration using glass test tubes.
Physical Compatibility:
Physically compatible. No visible changes and no change in the measured haze level or particulates.

Powered by Trissel's™ 2 Clinical Pharmaceutics Database.

This app contains the Confidential Information of BAXTER HEALTHCARE CORPORATION. Use of this app or information which it contains by anyone other than an expressed licensee is strictly prohibited.

Legend

实验结果

- 参照上述美国NIH研究方法，将相容性定义为考察期间没有颜色变化、无沉淀生成、以及药品含量保持在90%以上。
 - 经过24小时室温光照条件放置后，各组混合配置溶液性状均未发生明显改变，未出现沉淀、浑浊、结晶产生和颜色改变。
- 三种药物含量保持在90-105%之间。

形成推荐意见

教学工作——多轨并行

- 带教模式：理论授课、见习带教
- 人数：带教、指导研究生
 - 本科生
 - 研究生（协助指导）
 - 规培生
 - 临床药师培训
 - 进修学生（代培研究生）
 - 美国Univ. of Kentucky临床药学高级实践学生（APPE）
- 指导撰写文章

血液肿瘤专科临床药学培训基地建设

血液肿瘤专科美国临床药学高级实践带教基地与培养模式的建设

刘维^{1a}, 陈恩^{1a,2}, 胡凯^{1b}, 田磊^{1b}, 克晓燕^{1b}, 杨丽^{1a*}

(1. 北京大学第三医院 a. 药剂科; b. 血液科, 北京 100191; 2. 内布拉斯加大学医学中心药学院, 奥马哈 内布拉斯加 68105, 美国)

【摘要】我国临床药学发展相对滞后于美国, 临床药学学位、培养方式仍在逐渐完善过程中。北京大学第三医院于2008年开始, 成为美国肯塔基大学药学院的高级临床药学实践带教基地, 通过加强与美国大学药学院的合作与交流, 取长补短。2016年, 该基地设置了血液肿瘤专科临床药学高级实践带教基地, 建立并探索适合我国临床药学教学特点的培养模式。本文将从基地的建立、大纲与课程设置、教学方法探索、实践安排与实施、教学效果评估等各个方面作介绍, 以期为提高我国临床药学实践教学质量提供参考。

【关键词】 临床药学; 实践教学; 国际教学

未来展望

- 医疗体制改革
- 药师转型
- 有偿的药学服务

