

多西他赛联合卡培他滨治疗复发转移乳腺癌的不良反应及药学监护

戎佩佩*, 宋金春, 吴玥(武汉大学人民医院药学部, 武汉 430060)

中图分类号 R979.1;R969.3 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)46-4402-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.46.30

摘要 目的:针对多西他赛联合卡培他滨治疗复发转移乳腺癌的不良反应及药学监护过程,探讨临床药师在肿瘤患者药物治疗中的作用。方法:收集2011年7月—2013年3月临床药师监护下的26例复发转移乳腺癌患者,该26例患者均接受多西他赛联合卡培他滨方案化疗(第1天,多西他赛75 mg/m²,静脉滴注+第1~14天,卡培他滨950 mg/m²,bid,口服。21 d为1个周期)。临床药师在用药辅导、预防地塞米松、胃肠道反应、口腔黏膜溃疡、手足综合征、骨髓抑制等方面为患者提供药学服务,预防和解决化疗相关不良反应。结果:临床药师为患者制订了个体化治疗方案,患者在顺利完成化疗的同时,不良反应显著降低。结论:临床药师对肿瘤患者提供药学服务,可显著提高患者的生活质量。

关键词 乳腺癌;多西他赛;卡培他滨;药学监护

Adverse Drug Reactions and Pharmaceutical Care of Recurrent Metastatic Breast Cancer Patients Treated with Docetaxel Combined with Capecitabine

RONG Pei-pei, SONG Jin-chun, WU Yue (Dept. of Pharmacy, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the role of clinical pharmacists in drug therapy for cancer patients by describing adverse drug reactions and pharmaceutical care process of recurrence metastatic breast cancer patients treated with docetaxel combined with capecitabine. METHODS: 26 patients with recurrent metastatic breast cancer under pharmacist's monitoring during Jul. 2011—Mar. 2013 were collected and given chemotherapy of docetaxel combined with capecitabine (intravenous drip of docetaxel 75 mg/m² on first day+ oral dose of capecitabine 950 mg/m², bid on 1st-14th day). A treatment course lasted for 21 days. Clinical pharmacists provided pharmaceutical care for metastatic breast cancer patients in field of medication guidance, pre-administration of dexamethasone, gastrointestinal reaction, ulcer of oral mucosa, hand-foot syndrome, arrest of bone marrow, prevented and resolved chemotherapy-related adverse drug reactions. RESULTS: Clinical pharmacists developed individualized treatment programs for patients, which helped patients completed the chemotherapy successfully while minimized adverse drug reactions. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists provide pharmaceutical care for cancer patients and significantly improve the life quality of patients.

KEY WORDS Breast cancer; Docetaxel; Capecitabine; Pharmaceutical care

多西他赛联合卡培他滨方案(XT方案)用于复发转移乳腺癌的客观有效率为42%,中位生存期为14.5个月^[1],被美国国立综合癌症网络(NCCN)指南推荐为复发转移乳腺癌的首选联合化疗方案之一^[2]。本文收集了26例接受XT化疗的复发转移乳腺癌患者,将临床药师对潜在不良反应的预防、已出现的不良反应的处理以及出院用药教育等过程报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例资料

收集2011年7月—2013年3月临床药师监护下的26例复发转移乳腺癌患者,该26例患者均接受多西他赛联合卡培他滨方案化疗,年龄37~59岁,中位年龄51岁,功能状态(PS)评分0~2,治疗前血常规、肝肾功能 and 心电图基本正常。化疗相关不良反应按CTCAE4.03^[3]标准分级。

1.2 治疗方案

第1天多西他赛75 mg/m²、静脉滴注+第1~14天卡培他滨950 mg/m²、bid、口服,21 d为1个周期。

2 不良反应及药学服务

2.1 用药辅导

9例患者受体阳性,入院前一直使用内分泌治疗药物。临床药师首先告知患者化疗期间停止使用内分泌治疗药物,其他基础疾病用药方法不变。临床药师告知患者,卡培他滨饭

后30 min服用,每日2次,连服14 d,然后停药7 d。如果漏服1次,下一次不需剂量加倍。卡培他滨可能引起手足综合征,同时服用维生素B₆可降低这种不良反应的发生。加用维生素B₆,每日3次,每次60 mg(6片)。

2.2 预防地塞米松

临床药师在多西他赛治疗前1日提醒患者服用地塞米松以减轻体液潴留的发生,每日2次,每次7.5 mg(10片),连用3 d。10例患者既往有高血压或糖尿病,药师提示其可能会出现短暂的血压升高或血糖升高,大多数人停药后自然消失,不需要增加降压和降糖药物的用量。药师密切监护该10例患者的血压及血糖情况,未出现明显波动。6例患者服用地塞米松后出现面部潮红、轻度失眠等不良反应。药师对患者进行宣教,说明糖皮质激素类药物在药理剂量时,可能引起欣快、激动、不安等精神症状,停药后症状自然消失。

2.3 胃肠道反应

2.3.1 恶心呕吐。患者所用XT方案中的多西他赛为低度致吐药物,卡培他滨为极低度致吐药物^[4]。药师同医师共同制订了联合止吐方案,具体为:地塞米松+5-HT₃受体拮抗药+甲氧氯普胺。其中,5-HT₃受体拮抗药和地塞米松主要预防化疗相关急性恶心呕吐,于化疗前30 min使用;甲氧氯普胺主要预防迟发性恶心呕吐,于出现症状时使用。此外,于化疗前给予西咪替丁抑制胃酸,也可降低胃肠道不适。5例患者在院期间出现1~2度的恶心、呕吐等消化道反应,给予甲氧氯普胺+地塞

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:027-88041911。
E-mail: rpp1987@hotmail.com

米松+地西洋三联止吐对症处理后,症状明显缓解。

2.3.2 腹泻。4例患者出现1~2级腹泻,药师建议其口服蒙脱石散剂保护肠黏膜。但要注意蒙脱石散剂和卡培他滨的服用顺序及间隔时间,先服用蒙脱石散剂,间隔1 h以上才可服用卡培他滨,以免前者将后者吸附,减少吸收,降低疗效。1例患者单用蒙脱石散剂控制不佳,药师建议医师加用三联活菌片和洛哌丁胺,用药2 d后腹泻症状得到缓解。

2.3.3 便秘。9例患者出现便秘症状,临床药师向患者解释便秘可能由5-HT₃受体拮抗药抑制肠蠕动导致,也可能因为住院期间下床活动减少所致,停药后一般会自然缓解;如果超过2~3 d未排便,可使用麻仁、芦荟等缓泻剂处理。药师还嘱咐患者化疗期间和化疗间期均保持清淡饮食和均衡营养。患者积极配合治疗,均未出现明显胃肠道不适。

2.4 口腔黏膜溃疡

卡培他滨等氟尿嘧啶类药物的使用期间常出现口腔黏膜溃疡,药师嘱咐患者用药期间注意保持口腔清洁。4例患者出现1度口腔黏膜溃疡,药师建议患者进食后使用复方硼砂溶液或3%双氧水溶液含漱1 min以上,避免进食坚硬、高热或刺激性食物。

2.5 手足综合征

手足综合征(Hand-foot syndrome, HFS)是卡培他滨的主要不良反应之一,单药口服时发生率高达71%,接受多西他赛联合卡培他滨化疗的复发转移乳腺癌患者HFS发生率高于卡培他滨单用^[6]。HFS的发生与药物在手足毛细血管部位渗出致周围组织损伤有关,通常在停药后症状逐渐消退^[9]。皮质醇、维生素B₆、维生素E、环氧酶(COX)-2抑制剂等均被报道可减轻症状,其中大剂量口服维生素B₆片报道最多^[7-9]。药师提醒患者每日服用维生素B₆,同时提示患者避免接触热水,减少皮肤摩擦,适量使用保湿霜(如尿素乳霜、凡士林)以保持皮肤柔软;若患处出现破损,应避免感染,一旦感染可外用聚维酮碘消毒。26例患者均接受药师,建议坚持服用维生素B₆片,保护手足,但仍有5例患者在用药1周期后出现手足麻木、感觉迟钝并伴有疼痛症状,其中1例手足皮肤红肿(2级HFS),药师建议医师考虑暂停或减量25%,医师接受药师建议,嘱患者停药观察,待不良反应明显减轻后再考虑继续治疗。

2.6 骨髓抑制

多西他赛联合卡培他滨方案引起的血象低谷一般出现在化疗开始后9~26 d^[1],药师提示患者出院后定期复查血常规和监测体温,注意保暖和增强抵抗力,当体温升高时务必复查血象。药师同时提示患者,若患者须接受粒细胞集落刺激因子升高血象,需暂停服用卡培他滨,间隔24 h后才可继续服药。17例患者出现2度以上白细胞减少,给予粒细胞集落刺激因子治疗后血象均恢复正常,未出现严重感染。未出现2度以上贫血和血小板减少。

2.7 色素沉着

3例患者化疗数周后出现手足指甲色素沉着,未出现指甲变形或剥离。3例患者均对指甲的色泽变化感到担心和苦恼,向药师询问解决办法。药师告知患者,皮肤和指甲的色素沉着可能由化疗药物引起^[10],有报道称给手足降温因能引起血管收缩和血流减少,减少到达指甲的药物,可以明显减轻色素沉着^[11];不过最简单可行的办法就是涂彩色指甲油,不仅美观还可以保护指甲,防止指甲破裂^[12]。患者欣然接受药师的建议,表示将积极配合治疗。

2.8 其他症状

4例患者出现少量脱发,感到沮丧,药师告知患者停药后

头发会迅速再生,梳洗头发时须用力轻柔,患者情绪好转。10例患者出现1~2级乏力,7例患者出现1~2级肌肉关节痛,药师建议其经常按摩,放松心情,若疼痛加重,可适当使用非甾体抗炎药物,包括口服制剂或肛门栓剂,注意用量不宜过大,以免产生消化道毒性。未见过敏反应和体液滞留等其他毒性反应。

2.9 出院用药教育

26例患者出院前均接受药师的出院用药教育,药师对卡培他滨及其他对症处理药物的用法给予指导,并将出院后可能出现的轻度不良反应的处理方法、中度或重度不良反应的症状表现和严重程度提前告知患者,如需中断治疗及时告知药师。9例患者为乳腺癌骨转移患者,化疗的同时还接受了双膦酸盐的治疗,药师建议患者治疗期间注意补钙,推荐其每日晚餐后口服1粒含钙600 mg的钙和维生素D复合制剂。

部分患者向药师询问饮食方面有无特殊禁忌。临床药师告知患者,尚无饮食方面禁忌,患者尽可能根据自己的口味及习惯,使食物品种尽可能多样化,保证营养全面;同时注意休息,适当锻炼,保持身心愉悦。该26例患者均顺利完成治疗,并对治疗期间的生理及心理状况感到基本满意。

3 小结

本研究报道了26例多西他赛联合卡培他滨治疗复发转移乳腺癌的不良反应及药学监护过程,表明临床药师对肿瘤患者提供药学服务,可显著提高患者的生活质量。我们将在今后的研究中设计更大规模的对照试验来进一步评价药学监护的成本-效益比,证实药师进入临床的合理性,从而为患者提供更完善的个体化治疗提供依据。

化疗药物往往造成较为严重和复杂的不良反应,给患者的生理和心理造成双重伤害。为了减轻化疗过程中的不良反应,我们需采取大量有效的支持治疗措施。在过去几十年中,许多以循证医学为基础的关于支持治疗的临床实践指南被制定出来,其中包括了为临床药师进行药学监护提供的工作建议和指导。2010年NCCN工作组发布的报告中指出,药师进入医疗团队,可确保最大限度地坚持药物合理使用^[13]。肿瘤治疗中的药学监护模式旨在尽量减少治疗相关毒性,优化支持治疗策略,其中包括:(1)根据患者所接受的化疗方案制订可能出现的不良反应的应对方案,提前给予预防措施;(2)关注患者的治疗过程,为患者所出现的不良反应进行评级;(3)为患者提供不良反应的处理方法,并为患者减轻心理负担;(4)出院前为患者进行用药指导,保障患者出院期间合理用药。肿瘤科临床药师将预防和处理化疗相关不良反应以及为患者提供用药帮助等作为工作的切入点,可以帮助患者积极主动地配合治疗,通过提高患者的合理用药意识和增强患者的治疗信心,提高患者用药的依从性,从而提高患者的生活质量。

参考文献

- [1] O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(12): 2812.
- [2] National Comprehensive Cancer Network. *NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer*[S]. 2013: 55.
- [3] U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. *Common*

药师干预2型糖尿病管理的系统评价

杨婷*,路敏,周颖,崔一民*(北京大学第一医院药剂科,北京 100034)

中图分类号 R952;R977.1*5 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)46-4404-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.46.31

摘要 目的:评价药师参与2型糖尿病管理对于临床指标的影响,包括糖化血红蛋白(HbA_{1c})和血压。方法:在Cochrane图书馆、PubMed、EMBase、Medline、CNKI、VIP和CBM数据库中检索药师干预2型糖尿病效果的随机对照试验(RCT),根据Cochrane系统评价的原理和方法,使用Cochrane协作网提供的RevMan 5.2软件进行Meta分析。结果:共纳入5个RCT研究。药师干预组HbA_{1c}控制明显优于对照组,差异有统计学意义[RR=-0.90,95% CI(-1.32,-0.48),P<0.000 1];血压方面,无论是收缩压还是舒张压,干预组均优于对照组,差异有统计学意义[RR=-4.90,95% CI(-7.63,-2.17),P=0.000 4;RR=-5.03,95% CI(-8.61,-1.46),P=0.006]。结论:药师干预有助于2型糖尿病患者控制HbA_{1c}和血压等临床指标。

关键词 药师干预;2型糖尿病;Meta分析

Interventions of Pharmacists to the Management of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a Systematic Review

YANG Ting, LU Min, ZHOU Ying, CUI Yi-min (Dept. of Pharmacy, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the effect of pharmacists intervening in the management of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) on primary clinical outcomes, including HbA_{1c} and blood pressure. METHODS: Randomized controlled trials (RCTs) about pharmacists intervening in T2DM were retrieved from the Cochrane Library, PubMed, EMBase, Medline, CNKI, VIP and CBM databases. According to the principles and methods of Cochrane systematic reviews, the included RCTs were analyzed by RevMan 5.2 software provided by the Cochrane Collaboration. RESULTS: A total of 5 studies were included. HbA_{1c} control of pharmacist-intervention group was significantly better than that of control group; there was statistical significance [RR=-0.90, 95% CI(-1.32, -0.48), P<0.000 1]. The systolic pressure and diastolic pressure of pharmacist-intervention group were better than those of control group; there was statistical significance[RR=-4.90, 95% CI(-7.63, -2.17), P=0.000 4; RR=-5.03, 95% CI(-8.61, -1.46), P=0.006]. CONCLUSIONS: Pharmacists' interventions would help patients with T2DM control clinical outcomes, including HbA_{1c} and blood pressure.

KEY WORDS Pharmacist's intervention; Type 2 diabetes mellitus; Meta-analysis

terminology criteria for adverse events (CTCAE) v 4.03 [S].2010-06-14.

[4] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: antiemesis[S].2012;11.

[5] Heo YS, Chang HM, Kim TW, et al. Hand-foot syndrome in patients treated with capecitabine-containing combination chemotherapy[J]. *J Clin Pharmacol*, 2004, 44(10): 1166.

[6] Ferrero JM, Lassalle S, Mari M, et al. Hand-foot syndrome (HFS) in patients receiving capecitabine: a pharmacological explanation[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18S): 2019.

[7] Mortimer JE, Lauman MK, Tan B, et al. Pyridoxine treatment and prevention of hand-and-foot syndrome in patients receiving capecitabine[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2003, 9(4): 161.

[8] Kara IO, Sahin B, Erkisi M. Palmar-plantar erythrodyse-

thesia due to docetaxel-capecitabine therapy is treated with vitamin E without dose reduction[J]. *Breast*, 2006, 15(3):414.

[9] Yamamoto D, Yamamoto C, Iwase S, et al. Efficacy of vitamin E treatment for hand-foot syndrome in patients receiving capecitabine[J]. *Breast Care: Basel*, 2010, 5(6): 415.

[10] Piraccini BM, Iorizzo M. Drug reactions affecting the nail unit: diagnosis and management[J]. *Dermatol Clin*, 2007, 25(2): 215.

[11] Scotte F, Tourani JM, Banu E, et al. Multicenter study of a frozen glove to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the hand[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(19):4424.

[12] Gilbar P, Hain A, Peereboom VM. Nail toxicity induced by cancer chemotherapy[J]. *J Oncol Pharm Practice*, 2009, 15(3):143.

[13] Schwartz RN, Eng KJ, Frieze DA. NCCN task force report: specialty pharmacy[J]. *J Nail Compr Canc Netw*, 2010, 8(Suppl 4):S1.

(收稿日期:2013-03-21 修回日期:2013-05-13)

* 药师, 硕士。研究方向:临床药学。电话:010-66110802。E-mail: yangting10000@126.com

通信作者:主任药师, 博士研究生导师, 博士。研究方向:临床药理、临床药学。电话:010-66110987。E-mail: cuiymzy@126.com