

临床药师参与1例复发转移乳腺癌患者的药学监护

付再林^{1*}, 郑英¹, 陶蓉², 邹晓华^{1#} (1.解放军第117医院, 杭州 310004; 2.浙江医院, 杭州 310004)

中图分类号 R979.1; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)46-4407-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.46.32

摘要 目的:探讨临床药师参与复发转移乳腺癌患者临床药物治疗的方法和切入点。方法:临床药师通过对化疗方案的评估,分析化疗过程中可能出现的不良反应,将紫杉醇致骨髓抑制和神经毒性等预防、卡培他滨致手足综合征预防、紫杉醇及卡培他滨致呕吐和腹泻等不良不良反应预防、曲妥珠单抗过敏及心脏毒性预防、戈舍瑞林致皮肤潮红及关节痛等预防、唑来膦酸致发热等不良不良反应预防、糖皮质激素等辅助药物对患者血糖血压的影响、药物相互作用等作为药学监护点,协助临床医师完善治疗方案。结果:临床药师利用相关药学知识,使患者避免了可能产生的药源性损害,保障了肿瘤患者的用药安全。结论:临床药师参与复发转移乳腺癌化疗方案的制订与调整,可协助医师更好地为患者提供针对性强、可耐受的个体化用药方案。

关键词 临床药师;乳腺癌;化疗;药学监护

Clinical Pharmacists Participating in Pharmaceutical Care for a Case of Recurrent Metastatic Breast Cancer

FU Zai-lin¹, ZHENG Ying¹, TAO Rong², ZOU Xiao-hua¹ (1.No. 117 Hospital of PLA, Hangzhou 310004, China; 2. Zhejiang Hospital, Hangzhou 310004, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the approaches and breakthrough point of clinical pharmacists participating in the treatment for patients with recurrent metastasis breast cancer. **METHODS:** By evaluating the chemotherapy scheme and analyzing the potential adverse drug reactions in chemotherapy course, the prevention of paclitaxel-induced arrest of bone marrow and neurotoxicity, the prevention of capecitabine-induced hand-foot syndrome, the prevention of paclitaxel and capecitabine-induced ADR as vomiting and diarrhea, the prevention of trastuzumab allergy and cardiac toxicity, the prevention of goserelin-induced erubescence and arthralgia, the prevention of zoledronic acid-induced ADR as fever, the effects of auxiliary drugs as glucocorticoid on blood glucose and blood pressure, drug interaction were considered as pharmaceutical care points to assist clinical physicians to promote treatment scheme. **RESULTS:** Clinical pharmacists wisely utilized the pharmacological knowledge, which prevented the patients from drug-induced damage and guaranteed the safety of drug use. **CONCLUSIONS:** Clinical pharmacists participate in the development and adjustment of recurrent metastasis breast cancer chemotherapy scheme, assist physicians to establish individualized treatment programs and make the programs targeted and tolerable.

KEY WORDS Clinical pharmacist; Breast cancer; Chemotherapy; Pharmaceutical care

目前,国内临床药学发展处于初始阶段,临床药师深入临床参与个体化药物治疗方案制订及调整的较少,而在肿瘤化疗等高风险治疗方案的制订中,临床药师可发挥不可替代的作用。本文报道了1例临床药师参与治疗的乳腺癌术后转移病例。临床药师将化疗过程中药物主要不良反应和药物间相互作用作为关注点,探讨临床药师在乳腺癌药物治疗中发挥的作用以及药学服务的工作方法,为患者提供更加完善的医疗服务。

1 病例资料

患者,女性,47岁,4年前确诊为乳腺癌。行表阿霉素、环磷酰胺和5-氟尿嘧啶(CEF方案)化疗3周期,化疗结束后2周行保乳肿瘤切除和腋窝淋巴结清扫术。术后病理提示雌激素受体(ER)(+++)、孕激素受体(PR)(+++)、人表皮生长因子受体2(HER-2)(++)和多药耐药基因(MDR)(++)。术后予以常规化疗(CEF方案)6周期,化疗后口服三氧苯胺进行内分泌治

疗。2013年1月患者出现右上腹及腰部隐痛,最近感腰部疼痛加剧,负重后明显。全身PET-CT发现多处骨破坏,9处异常摄取,主要为乳腺癌术后全身多处骨转移,未见肝、脑、肺等部位转移。行腰5左侧椎弓根穿刺活检病理示骨组织中见多处低分化腺癌浸润,免疫组化结果显示ER(30%+),PR(20%+),HER-2(++),Ki-67(20%+),CK20(-),Villin(-),CK7(+++),P120(包膜+)。后续荧光原位杂交(Fish)检测结果显示Ratio为4.31,提示中低水平扩增。肿瘤指标:组织多肽特异性抗原(TPS)679.6 U/L↑,肿瘤特异性生长因子(TSGF)67 U/ml↑,甘、脯氨酸二肽酶(GPDA)30.0 U/L↓,α-岩藻糖苷酶(AFU)36.0 U/L↑,肝癌相关检测(SHA)阴性。患者原发灶及转移灶均取样活检,病理结果提示乳腺浸润性导管癌并发多处骨转移。目前,患者未绝经且未妊娠,入院查体卡氏(KPS)评分85分,身高163 cm,体质量53.2 kg,体表面积1.66 m²。

2 主要治疗过程

该患者为乳腺癌术后转移复发,行①TX(紫杉醇脂质体联合卡培他滨)方案化疗:紫杉醇脂质体135 mg/m²,第1、8天静脉滴注,每28 d为1个周期;卡培他滨每日2 500 mg/m²,服2周停1周,每日总剂量分早晚两次于饭后吞服;②靶向治疗:注射

* 临床药师,硕士。研究方向:临床药理学。电话:0571-87340953。

E-mail: fuzailin@163.com

通信作者:主任药师,硕士研究生导师。研究方向:医院药学、药事管理。电话:0571-87348822。E-mail: zhengying72@163.com

用曲妥珠单抗 330 mg 静脉滴注,每 21 d 为 1 个周期;③内分泌治疗:醋酸戈舍瑞林 3.6 mg 腹部皮下埋植,每 4 周 1 次;④骨转移治疗:唑来膦酸 4 mg 静脉滴注,每月 1 次,连用 6 个月;⑤免疫调节:香菇多糖注射液 2 mg 静脉滴注,每周 1 次。

3 药学监护

3.1 药学监护点 1:化疗方案评估

术后病理组织 SP 结果提示,患者多药耐药蛋白 MDR(++) ,其对蒽环类抗肿瘤药物耐药率较高^[1]。另外,该患者为 CEF 方案化疗后复发转移患者,之前表阿霉素选用剂量为 90 mg/m²,累积剂量已超过 700 mg/m²,故选择卡培他滨联合紫杉醇方案治疗。有文献显示,使用蒽环类抗肿瘤治疗失败的患者应用紫杉醇联合卡培他滨方案化疗后取得 42.11% 的总有效率,肿瘤控制率高达 73.68%,且未使用过蒽环类治疗的患者,该方案有效率更高^[2-3]。曲妥珠单抗作为一种重组人单克隆抗体,联合紫杉醇治疗转移性乳腺癌的总有效率达到 69%,且毒性低。有研究表明其是治疗 HER-2 过表达的转移性乳腺癌安全有效的化疗方案。在治疗 HER-2 阳性的晚期转移性乳腺癌方面,应用紫杉醇联合曲妥珠单抗可以取得高达 81% 的总有效率^[4]。乳腺是性激素依赖器官,其生长发育和细胞的增殖受雌激素和孕激素的影响,ER、PR 是具有特定功能的蛋白,对乳腺癌的生长、分化有调节作用。患者 ER 表达增高,提示为激素依赖性肿瘤,内分泌治疗对该型肿瘤有效^[5-6]。患者处于绝经前期,且其经济条件许可,故建议选用醋酸戈舍瑞林抑制雌激素的产生。PET-CT 发现患者多处骨破坏,唑来膦酸可抑制破骨细胞活动,减少恶性肿瘤溶骨性骨转移引起的骨痛。本次治疗方案抗肿瘤药选择及合用较合理,治疗针对性强。

3.2 药学监护点 2:紫杉醇致骨髓抑制、神经毒性等预防

骨髓抑制是紫杉醇主要剂量限制性毒性,表现为中性粒细胞减少、血小板降低,一般发生在用药后 8~10 d。严重中性粒细胞减少发生率为 47%,故建议用药后每周定期查血常规,白细胞低于 3 000 个/mm³或中性粒细胞低于 1 500 个/mm³者禁用,必要时可选用粒细胞集落刺激因子及重组人白细胞介素 11 促使血象恢复。同时建议医护人员注意观测患者骨髓抑制期体温及感染指征。建议关注紫杉醇外周神经毒性(发生率为 62%),临床表现为指(趾)端麻木,必要时可选用参麦注射液或神经节苷脂治疗。紫杉醇过敏反应往往表现为皮疹、低血压、支气管痉挛等,发生时应立即停用并进行抗过敏对症处理,也可采用苯海拉明 50 mg 肌肉注射,地塞米松 5 mg 及雷尼替丁 100 mg 静脉滴注预防。丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)和碱性磷酸酶(AKP)升高为紫杉醇主要肝脏毒性,可于用药后约 1 周出现。另外,转氨酶、AKP 升高可减少紫杉醇清除,增加药物毒性。谷胱甘肽为含巯基类药物,能保护细胞膜中含巯基的蛋白质和含巯基的酶不被破坏,同时还可对抗自由基对重要脏器的损害,用于防止药物性肝损伤。临床药师建议每次化疗 1 周后复查肝功能,如果 ALT>2~3 倍正常值上限(ULN)或总胆红素(TBIL)>1.5 倍 ULN,需调整抗癌药物剂量。

患者于第 4 次静脉滴注紫杉醇脂质体后,第 2 天白细胞及中性粒细胞分别降低至 3 190 及 1 520 个/mm³,血小板降低至

正常值底限。临床药师与医师商议后,认为患者为轻度骨髓抑制,给予芪胶升白胶囊。患者于 4 d 后复查血象,三系细胞恢复正常。另外,患者于第 2 个化疗周期中,出现转氨酶及胆红素增高,肝功能示 ALT 130 U/L ↑、AST 89 U/L ↑及总胆红素 31 μmol/L ↑。因患者有中重度糖尿病,故选用谷胱甘肽 1 800 mg 静脉滴注,患者于 4 d 后肝功能恢复正常(甘草类护肝药可使血糖上升),暂不调整紫杉醇剂量。

3.3 药学监护点 3:卡培他滨致手足综合征预防

由于卡培他滨最终代谢产物之一为尿素,尿素除通过肾脏排泄外,还可通过手足毛细血管部位渗出。尿素对皮肤刺激性很大,又具有光敏性,因此易引起接触性皮炎、皮肤水肿、糜烂,表现为手足综合征、色素沉着。手足综合征分Ⅲ度:Ⅰ度为手足麻木,感觉迟钝,有麻刺感,无痛性肿胀、红斑或无明显不适;Ⅱ度为手足有疼痛性红斑,可影响患者日常生活;Ⅲ度为手足出现脱屑、溃疡、水疱或严重疼痛,影响患者工作或日常活动。对于Ⅰ度手足综合征,可使受累皮肤保持湿润,服用维生素 B₆等药物治疗;Ⅱ度可在Ⅰ度措施基础上,口服塞来昔布或局部使用地塞米松等激素类乳膏;Ⅲ度可酌情予以镇静、止痛等对症处理;并发局部感染者可使用抗生素治疗。

患者于第 2 个化疗周期中,连续服用卡培他滨 12 d 后,出现手指、脚掌麻木、局部轻度疼痛伴肿胀。与临床医师商议后,给予维生素 B₆(50 mg/次,3 次/d)及维生素 B₁₂(10 mg/次,3 次/d),局部使用地塞米松乳膏,并嘱咐患者避免使用冷水,避免接触肥皂等化学洗涤剂。临床药师 1 周后询问,发现其疼痛及手指麻木感消失,脚掌部位麻木缓解。

3.4 药学监护点 4:紫杉醇及卡培他滨致呕吐、腹泻等不良反应预防

紫杉醇及卡培他滨均能引起胃肠道反应,可于用药后 1~2 d 出现。紫杉醇致恶心、呕吐、腹泻发生率分别为 59%、43% 和 39%,腹泻、腹痛及恶心呕吐等也为卡培他滨剂量限制性毒性。根据美国国立综合癌症网络(NCCN)止吐临床实践指南,在高度致呕风险药物静脉化疗前推荐应用托烷司琼预防急性恶心、呕吐。若托烷司琼疗效不佳,可同时合用地塞米松提高止吐疗效。甲氧氯普胺虽然有预防恶心、呕吐的作用,但其阻断下丘脑多巴胺受体、抑制催乳素抑制因子、促进泌乳素的分泌,有一定的催乳作用,故氧氯普胺禁用于乳腺癌患者。紫杉醇可引起不同程度的腹泻,发生率近 40%,与卡培他滨合用时可能诱发中重度腹泻。临床药师提醒在化疗时加用谷氨酰胺可明显降低腹泻的发生,同时严重腹泻需注意纠正水电解质酸碱平衡。

患者于第 1 次化疗前给予托烷司琼预防恶心、呕吐,但患者于化疗后依旧出现呕吐、食欲不振。临床药师建议之后化疗给予托烷司琼合用地塞米松预防该不良反应,同时给予相应的心理开导。患者在之后的化疗中胃肠道反应明显减轻。

3.5 药学监护点 5:曲妥珠单抗致过敏及心脏毒性预防

曲妥珠单抗作为生物制品,过敏反应是其最常见的不良反应之一,主要表现为发热及皮疹等,首次剂量较高时比较明显,主要发生于首次滴注后 30~120 min,故可在给药前 30~60 min 给予对乙酰氨基酚和苯海拉明,滴注时应当缓慢并密切

观察。另外,曲妥珠单抗可引起心肌损伤,在单独使用赫赛汀治疗的患者中,中至重度心功能不全(NTHA 分级Ⅲ/Ⅳ)的发生率为5%。曲妥珠单抗和蒽环类抗癌药合用将增加心肌损伤风险。临床药师建议在使用曲妥珠单抗前及使用3~4次后监测左心射血分数(LVEF),LVEF>50%可继续给予曲妥珠单抗治疗,若患者出现临床显著的左室功能减退应考虑停用曲妥珠单抗,3个月后重新评估心功能。有心功能减退的患者用药物治疗,通常包括血管紧张素转换酶抑制剂、利尿药或强心苷类药。

临床药师建议首次缓慢静脉滴注曲妥珠单抗4 mg/kg,并于治疗前给予苯海拉明预防过敏的发生。在监测患者LVEF时未发现较治疗前绝对值明显下降,与医师商议后建议不调整给药周期。

3.6 临床药学监护点6:戈舍瑞林致皮肤潮红及关节痛等预防

戈舍瑞林可对患者的性腺激素分泌造成影响,降低性腺素的分泌,使患者全身受激素控制的内脏、皮肤、黏膜、神经、肌肉血管等组织发生暂时性的退行性病变,导致患者出现头痛、皮肤潮红、汗多等现象,尤其在夜间更为明显,症状严重者甚至会影响到患者的睡眠,必要时可酌情给予镇定药物。在雌激素水平降低的情况下,患者会因骨质疏松、骨密度降低等因素出现不同程度的关节酸痛的症状,建议长期服用维生素D或骨化三醇等预防药物。临床医师和患者接受建议。

3.7 临床药学监护点7:唑来膦酸致发热等不良反应预防

对于乳腺瘤骨转移患者,美国临床肿瘤协会(ASCO)推荐应用双膦酸盐类药物,其中唑来膦酸可短时(15 min)静脉给药^[1]。用药1~3 d过程中可能会出现发热、关节痛、肌肉痛、骨痛和疲倦等流感样症状,体温波动在38.0~39.2℃之间。其中低热时无需做特殊处理,嘱其多饮水,2~3 d后体温可自行降至正常;高热时可应用布洛芬等解热镇痛药及物理降温。首次使用时应密切关注血清钙、磷、镁以及血清肌酐的水平,如出现血清钙、磷或镁含量过低,应给予必要的补充治疗。

3.8 临床药学监护点8:糖皮质激素等辅助药物对患者血糖血压的影响

抗肿瘤治疗过程中甘草类制剂常用作肝功能损伤的治疗,但该类制剂可引起血压上升、水钠潴留等假性醛固酮增多症状。鉴于该患者有高血压及糖尿病等基础疾病,治疗过程中临床药师与医师商议用谷胱甘肽代替甘草类护肝药。治疗过程中应定期检测血压与血清钾、钠浓度。同时建议减少地塞米松使用,因糖皮质激素能够促进蛋白质分解转变为糖,减少葡萄糖的利用,因而使血糖及肝糖原都增加。另外,放化疗及长期使用激素均可使患者院内感染的几率增加,临床药师提醒密切预防患者发生院内感染。

3.9 临床药学监护点9:药物相互作用

紫杉醇在体内同时受P糖蛋白(P-gp)介导的外排作用和细胞色素(CYP3A)酶的代谢作用,为此在治疗过程中如与P-gp抑制剂(如环孢素A、维拉帕米等)及肝药酶抑制剂或药酶竞争性底物(如酮康唑、头孢菌素、他莫昔芬等)合用,将减慢紫杉醇在体内的代谢致血药浓度增高。应避免以上药物与紫杉醇合用。另外,紫杉醇蛋白结合率为89%~98%,与血浆蛋白结合率高的药物合用时可能使游离的紫杉醇浓度增加。

卡培他滨可使法华林或苯丙香豆素血药浓度增加50%以上,致出血风险增加。另外,由于索夫立定对二氢嘧啶脱氢酶的抑制作用,索夫立定与5-氟尿嘧啶药物间存在显著的临床相互作用,这种相互作用导致氟嘧啶毒性升高,有致死的可能,因此禁止与索夫立定及其同型物合用。

氢氯噻嗪属于排钾利尿药,与糖皮质激素合用时,可增加发生电解质紊乱的机会,尤其是低钾血症。另外,唑来膦酸可致血钙降低,与氢氯噻嗪合用时低血钙的风险加大。

经临床药师每天对医嘱进行审核,未发现有明显相互作用或配伍禁忌的药物。但患者于治疗过程中曾出现周身乏力,临床药师提醒患者可能血钾或血钙偏低,血清电解质结果表明血钾偏低、血钙正常。临床药师建议改厄贝沙坦氢氯噻嗪片为缬沙坦片后,乏力等情况未再发生且血压控制良好,血钾控制正常;同时建议临床医师在采取利尿措施时,注意监测血钾,酌情补充氯化钾。

4 讨论

肿瘤化疗药物在杀灭肿瘤细胞的同时,也损伤了正常组织,毒副作用较其他类药物严重,常见副作用有血象下降、恶心、呕吐、腹泻及转氨酶升高等,累及骨髓、胃肠道、心、肝、肾等重要脏器。由于化疗致血象降低,使得患者自身免疫力低下、感染概率增加,因此,对于肿瘤化疗患者,尤其需要开展全程化的药学服务。本文以复发转移乳腺癌患者为例,阐述了临床药师结合患者病理结果、入院查体与药物的药理、药效、药动学等,参与临床用化疗方案的评估及化疗药物的选择,重点关注化疗过程中可能出现的不良反应、相互作用及预防措施,协助医师做到提高疗效、降低副作用等,从而提高了患者的用药依从性,避免药源性损伤,保证了患者用药安全、有效,有助于提高临床医疗质量。

参考文献

- [1] Pogliani EM, Belotti D, Rivolta GF, *et al.* Anthracycline drugs and MDR expression in human leukemia[J]. *Cytotechnology*, 1996, 19(3):229.
- [2] 张云峰. 多西紫杉醇联合卡培他滨治疗转移性乳腺癌分析[J]. *当代医学*, 2013, 19(1):150.
- [3] 刘桂平, 张良明, 孙萍, 等. 紫杉醇联合卡培他滨治疗晚期乳腺癌的临床观察[J]. *滨州医学院学报*, 2008, 31(5):347.
- [4] 张聚良, 姚青, 陈江浩, 等. 曲妥珠单抗对HER-2阳性早期乳腺癌外周血循环肿瘤细胞的影响[J]. *现代肿瘤医学*, 2013, 21(2):279.
- [5] 祁洪军, 管冬诗, 魏发. SOX2、ER、PR在乳腺癌中的表达及临床意义[J]. *吉林医学*, 2012, 33(17):3604.
- [6] 刘恒戈. 内分泌药物治疗乳腺癌的临床应用进展[J]. *中国药房*, 2005, 16(10):791.
- [7] Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, *et al.* American society of clinical oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(6):1378.

(收稿日期:2013-06-13 修回日期:2013-07-21)