

临床药师参与1例炎性乳腺癌患者新辅助化疗的药学监护

李静姿*, 向倩, 周颖, 崔一民*(北京大学第一医院药剂科, 北京 100034)

中图分类号 R979.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)06-0563-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.06.30

摘要 目的:探讨乳腺癌患者新辅助化疗的药学监护模式。方法:对1例炎性乳腺癌患者进行药学监护。患者开始选用多西他赛+卡铂+曲妥珠单抗(TCH)的治疗方案;病情进展后,考虑TCH治疗方案中紫杉醇类可能发生耐药,将治疗方案换成长春瑞滨+顺铂+曲妥珠单抗(NPH)。结果与结论:临床药师可从合理选药、规范给药、患者教育及用药信息咨询三大方面对乳腺癌患者进行药学监护,从个体化用药角度出发,进一步完善药学监护模式,从而提高乳腺癌患者的药物治疗效果。

关键词 乳腺癌;药学监护;新辅助化疗

Pharmaceutical Care for an Inflammatory Breast Cancer Patient Receiving Neoadjuvant Chemotherapy by Clinical Pharmacists

LI Jing-zi, XIANG Qian, ZHOU Ying, CUI Yi-min (Dept. of Pharmacy, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the pharmaceutical care mode of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients. METHODS: Clinical pharmacists provided pharmaceutical care for a patient with inflammatory breast cancer. The patient received docetaxel+carboplatin+trastuzumab (TCH); and then received vinorelbine+carboplatin+trastuzumab (NPH) instead due to drug resistance to paclitaxel. RESULTS&CONCLUSIONS: Clinical pharmacists can provide pharmaceutical care for breast cancer patient through rational choice of drugs, standardized medication, patient education and medication information consultant. From the angle of rational individual use of drugs, the mode of pharmaceutical care should be improved to enhance efficacy of drug therapy for breast cancer patients.

KEYWORDS Breast cancer; Pharmaceutical care; Neoadjuvant chemotherapy

近年来,乳腺癌作为较常见的恶性肿瘤之一,在我国已经引起广泛的社会关注。炎性乳腺癌(Inflammatory breast cancer, IBC)是特殊类型的乳腺癌,临床症状类似急性乳腺炎,典型表现为乳房迅速增大、变硬、触痛,乳房皮肤广泛红肿、发热、变厚及出现桔皮样外观,其诊断主要依赖于临床症状和病理结果。虽然该病较少见,但其发病率呈上升趋势^[1],约占乳腺癌总数的1%~6%,且因之具有起病急、进展迅速、预后差的特点,更应引起专业人士和高危人群的重视。IBC的治疗目前较公认的方案是以化疗作为初始治疗,而后再行局部治疗包括手术和放疗。本例患者即为局限期IBC,为迅速缩小肿瘤、控制疾病进展,使患者尽快获得手术机会,可行新辅助化疗(Neoadjuvant chemotherapy),直至肿瘤缩小至手术较容易切除的范围。本文拟通过对患者药物治疗过程中选药原则、

不良反应预防措施及注意事项等方面的分析,探讨乳腺癌化疗的药学监护模式,以便辅助医师为患者提供安全有效的药物治疗。

1 病例资料

基本情况:患者,女性,33岁,已婚已育,怀孕4次,生产2次。患者既往月经规律,量中,3~5 d/28~30 d,初潮14岁。患者入院查体,身高165 cm,体质量88 kg,体表面积2.03 m²。

基础病史:13年前行剖腹产术。否认家族遗传及类似病史。既往高血压病史4年,Ⅱ级中危。因患者入院后血压高至200/130 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa),故经会诊予硝苯地平控释片30 mg、qd,厄贝沙坦片150 mg、qd,富马酸比索洛尔片2.5 mg、qd抗高血压治疗,血压控制在160/130 mm Hg左右。2012年2月1日入院时,血液检查除甘油三酯、胆固醇偏高外,

ated biliary sludge and pseudolithiasis during childhood: a prospective study[J]. *Pediatr Int*, 2004, 46(3):322.
[7] 梁建华,张石革.质子泵抑制剂的研究进展与临床应用[J].*中国药房*, 2002, 13(1):51.
[8] 中华医学杂志编辑委员会.应激性溃疡防治建议[J].*中华医学杂志*, 2002, 82(14):1 000.

*主管药师,硕士。研究方向:临床药学、药事管理。电话:010-66110802。E-mail: lijingzi7@126.com
#通信作者:主任药师,教授,博士研究生导师,博士。研究方向:临床药理学、临床药学、药事管理。电话:010-66110802。E-mail: cuiymzy@126.com

[9] 陈小明.PPI联合生长抑素治疗单纯性肠梗阻的疗效观察[J].*中国医药指南*, 2012, 10(24):115.
[10] 于亚男,侯卫学,刘庆华.生长抑素联合石蜡油治疗粘连性肠梗阻疗效观察[J].*河北医药*, 2012, 34(17):85.
[11] Balongo GR, Alconero FF. Intestinal wall damage in simple ileus in rabbits: immune-modulator role of somatostatin [J].*Hepatogastroenterology*, 2009, 51(58):1 030.
[12] 李玉堂,杨昌云,李炎丹,等.超说明书用药的审核分级与综合处理[J].*中国药房*, 2011, 22(17):1 574.

(收稿日期:2013-06-05 修回日期:2013-06-20)

未见明显异常。

肿瘤病史与治疗史:2012年2月1日患者因右乳外下象限肿物,行空心针穿刺活检。术后结果:诊断为浸润性导管癌,非特殊型,组织学分级:Ⅲ级、评分8分,免疫组化:雌激素受体(ER)-、孕激素受体(PR)-、人表皮生长因子受体2(HER2)+++、表皮生长因子受体(EGFR)++、Ki67 75%。盆腔B超示子宫多发肌瘤。超声心动示左室壁增厚,射血分数正常。2月前确诊为炎性乳腺癌,安置中心静脉导管并开始第1周期多西他赛+卡铂+曲妥珠单抗(TCH)新辅助化疗方案。化疗2周前后,影像学评价疗效好、转氨酶增高,予口服茵栀黄颗粒、静脉滴注葡醛内酯0.4 g+还原型谷胱甘肽2.4 g、静脉滴注多烯磷脂酰胆碱注射液20 ml联合保肝支持治疗1 d后,复查肝功能正常,予第3周期化疗。4个周期化疗结束后,经乳腺磁共振成像(MRI)对比,病情进展,更换为长春瑞滨+顺铂+曲妥珠单抗(NPH)方案继续治疗。2个周期NPH化疗后,胸部增强CT较前对比,疗效评价为部分缓解(PR)。经6个周期细胞毒药物联合分子靶向药物新辅助治疗后,病变继短暂局部缩小后又继续进展,且影像学检查提示可疑新发病灶。此外患者肺转移不排除,且手术不能达到R₀切除。评价治疗效果不佳,考虑耐药可能。目前仍以非手术治疗为主,改行右乳局部放疗联合抗HER2治疗。

2 药学监护方向及分析

根据炎性乳腺癌进展快的特点,新辅助化疗一般会采取联合用药迅速控制病情。药师从首次化疗起至本次更换方案治疗,对该患者进行了全程的药学监护,具体如下。

2.1 合理选药

医师提出治疗方案,药师根据选药原则与医师共同商议方案的合理性。该患者为HER2阳性,可选择分子靶向药物曲妥珠单抗进行抗HER2治疗。选用该药应首先排除用药禁忌:(1)曲妥珠单抗有心毒性,用药前应评估患者的心功能,左室射血分数须正常方可用药。(2)苯甲醇过敏的患者禁用。根据循证医学结果,能与曲妥珠单抗联用的药物包括紫杉醇类、铂类、长春瑞滨等。由于乳腺癌首选的蒽环类药物与曲妥珠单抗联用时,会加重曲妥珠单抗的心脏毒性反应,导致患者心力衰竭的风险增大,故指南不推荐曲妥珠单抗与蒽环类合用。患者开始选用TCH的治疗方案也是美国国立综合癌症网络(NCCN)乳腺癌指南推荐的方案^[2]。病情进展后,考虑TCH治疗方案中紫杉醇类可能发生耐药,将治疗方案换成NPH^[3]。

2.2 规范给药

TCH方案:第1天予曲妥珠单抗,首次负荷剂量8 mg/kg,随后维持剂量6 mg/kg,每3周1次。将曲妥珠单抗溶于750 ml 0.9%氯化钠溶液中(不可使用5%葡萄糖溶液),静脉滴注3 h。由于曲妥珠单抗会导致心力衰竭和左室射血分数(LVEF)降低,治疗前后应监测患者超声心动图,一旦LVEF低于正常值范围且较治疗前降低10%以上或LVEF较治疗前降低16%以上应停药。第2天予多西他赛和卡铂。前1天起,患者口服地塞米松8 mg、bid以预防多西他赛的体液潴留副作用,联用3 d;卡铂有中度致吐风险,化疗前15 min予5-羟色胺受体拮抗药预防恶心呕吐。多西他赛剂量140 mg,按70 mg/m²给药,溶于250 ml 0.9%氯化钠溶液,注意最终药物浓度不可超过0.9 mg/ml。首次给药时,为防止患者无法耐受,可先配制20 mg多西他赛溶于100 ml 0.9%氯化钠溶液中滴注30 min左右,

观察患者如无不适,即可将剩下的药液配制好继续滴注,时间为1 h左右,每3周给药1次。另外,使用多西他赛应密切监测患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)和中性粒细胞数目的变化。多西他赛序贯卡铂,卡铂联合用药时的推荐剂量为药-时曲线下面积(AUC)[4~6 mg/(ml·min)]×[血清肌酐(Scr)+25]或肾功能正常可按400 mg/m²用药。该患者的肾功能正常[肌酐(Crea)为68 μmol/L],给药剂量为600 mg,溶于500 ml 5%葡萄糖溶液,静脉滴注1 h,每3周1次。注意监测患者的肾功能。2 d给药后均继续给予5-羟色胺受体拮抗药预防恶心呕吐。监测患者粒细胞水平,从未低于正常值下限,但为保证短程高密度化疗方案的正常进行,可予重组人粒细胞刺激因子2~5 μg/(kg·d)预防骨髓抑制^[4],即给药24 h后可给予重组人粒细胞刺激因子300 μg、qd、皮下注射。患者化疗过程顺利,未出现明显不适,药师亦未观察到不良反应。

NPH方案:本方案中顺铂按<50 mg/m²给药,具中度致吐风险,因此要注意每次给予顺铂前应以西咪替丁0.4 g+地塞米松5 mg入小壶,盐酸昂丹司琼5 mg溶于100 ml 0.9%氯化钠注射液中静脉滴注15 min预防呕吐。长春瑞滨按20 mg/m²给药,溶媒为100 ml 0.9%氯化钠注射液,第1、8天,3周为1个周期。于短时间内(15~20 min)从中心静脉输入,然后静脉滴注生理盐水冲洗静脉,预防长春瑞滨对静脉的刺激。若局部静脉给药,药液外渗可引起局部皮肤红肿甚至坏死,因此须在确定注射针头已插入静脉腔内后方可给药;一旦药液外渗,应立即停止注射,尽量吸出渗出的药液,局部冷敷并注射玻璃酸酶,将余下的药物从另一静脉通道注入;若药液溅入眼内,可产生严重的刺激性,甚至角膜溃疡,此时应立即用大量清水或等渗溶液冲洗。长春瑞滨还可能引起中度贫血和粒细胞减少、肝肾功能损害,应监测血常规和生化结果;可致神经毒性,包括深腱反射消失和麻痹性肠梗阻,应密切注意患者的排便情况,警惕发生小肠麻痹引起的便秘。顺铂(DDP)则以第1、2天35 mg/m²给药,3周为1个周期。由于顺铂肾毒性较大,应注意充分水化,必要时需纠正低钾、低镁。化疗的具体给药方式为:500 ml 0.9%氯化钠溶液+70 mg DDP静脉滴注,呋塞米20 mg入小壶。曲妥珠单抗仍以6 mg/kg给药,每3周1次。患者化疗前测血钾4.08 mmol/L,正常,但为预防化疗引起的低钾,临床常规在化疗后的补液中补钾:1 500 ml 5%葡萄糖溶液+20 IU常规胰岛素+20 ml 15%氯化钾+10 ml 10%葡萄糖酸钙。该方案中每个化疗药给药前后,各应用1次5-羟色胺受体拮抗药预防呕吐。监测患者粒细胞水平,从未低于正常值下限,但为保证短程高密度化疗方案的正常进行,可按TCH方案同法给予重组人粒细胞刺激因子2~5 μg/(kg·d)预防骨髓抑制^[4]。患者化疗过程顺利,未出现明显不适,药师亦未观察到不良反应。

临床上常规在保肝治疗的输液中加入维生素C,本患者肝功能正常,本次不拟行保肝治疗。医师遂拟将维生素C加入补钾的补液中,医嘱为1 500 ml 5%葡萄糖溶液+20 IU常规胰岛素+20 ml 15%氯化钾+10 ml 10%葡萄糖酸钙+70 mg DDP+2.0 g维生素C。考虑到配伍药品较多,与药师商议合理性。药师认为顺铂和维生素C同时使用,可能会影响溶液的pH值,进而影响顺铂进入人体后的作用,且氯化钾和胰岛素的一并加入也有待商榷,便针对这一问题进行了相关检索。《中国药典》规定维生素C注射液pH为5~7,将之加入输液后,可使5%或10%葡萄糖注射液pH值有一定程度的提高。注射用维生素C

和注射用顺铂的说明书中可配伍,二者与5%葡萄糖注射液配置后的应是中性偏酸性的pH环境,可认为从pH角度二者也没有配伍禁忌。药师检索国外数据库亦未寻得两药有相互作用和配伍禁忌的佐证。黄广优、车玉梅等^[5-6]认为大剂量维生素C能减轻顺铂肾毒性。刘群、毛静怡等^[7-8]认为顺铂用0.9%氯化钠注射液稀释和水化,可有一定的保护肾脏、降低毒性的目的;而维生素C在体内脱氢,可使胰岛素失活,补钾的效果也可能因受胰岛素失活的影响而减弱。虽未查到维生素C和顺铂不宜配伍的证据,但仍提示顺铂溶于0.9%氯化钠注射液更适宜,而维生素C也不宜加入含有胰岛素和氯化钾的糖化溶液中。药师认为从维生素C的疗效方面考虑,可以在抗肿瘤药物治疗期间使用。顺铂和维生素C虽可配伍,但为预防维生素C在氧化还原和改变溶液pH等方面对顺铂潜在的负面影响,可以在顺铂输注完后,再将维生素C与保肝药物单独溶于生理盐水中给患者使用,注意不要同时糖化补钾即可。经过与医师的讨论,决定在顺铂的大输液中不再常规加入维生素C。患者1周后血钾复测为3.78 mmol/L,正常,但较前明显下降,因此认为在化疗后即刻少量补钾虽有争议,但仍是可行的。

2.3 患者教育及用药信息咨询

处于不同病程阶段的患者,对药学相关信息的需求各不相同。比如被确诊初期的患者更倾向于获知治疗方案疗效、潜在的不良反应、支持治疗的措施以及对今后生活的影响等方面的信息^[9]。应根据患者特点提供药学信息服务:(1)主动询问患者都想知道哪些用药的问题,可当面详细地讲给患者和家属听;遇到复杂不易讲清楚的问题,药师可制作成图文并茂的小手册,在发给患者的同时讲解,直到患者理解为止。(2)当发现患者和家属对疾病治疗理解有偏差时,药师应主动提醒患者及家属药物使用的注意事项。在确定化疗方案后及时向患者介绍药物作用机理、疗效水平和常见的不良反应以及预防措施等。如,两种方案中均包含的曲妥珠单抗可引起心脏毒性,患者若有心区不适应立即就诊。铂类药物可致肾毒性,嘱患者注意排尿情况,每次化疗后1~2周检查血生化,尿素氮或血肌酐升高、肌酐清除率下降者应酌情减少给药量。多西他赛可能有肢体末端(手掌及脚趾)发生局部皮肤红斑伴水肿继而脱皮的不良反应,嘱患者注意观察,如出现严重皮肤症状或外周神经不良反应立即就诊。长春瑞滨也可致深腱反射消失、小肠麻痹引起的便秘等神经系统不良反应,嘱患者注意排便情况,不适随诊。对于骨髓抑制不良反应的监测,应在每次化疗后2周左右检查血常规,粒细胞减少者应酌情采取升白治疗。(3)实体瘤的患者通常都是住院化疗,返家后自行服用辅助药物,多为口服保肝药、生血药。本例患者还口服降压药,在出院前对患者进行出院带药教育是药师必须做到的。该患者一直服用的厄贝沙坦和比索洛尔均有轻微的耳毒性,改为NPH方案后,其中顺铂也有耳毒性,所以应提醒患者注意有无听力下降的情况,不适随诊。

3 讨论

接受新辅助化疗的乳腺癌患者,主要依靠药物迅速控制病情,因此从选药到用药需要考虑的因素和控制的环节都比较复杂,既要迅速有效地杀灭癌细胞,又要保证患者可以耐受化疗药物的不良反应。需要对癌症患者的身心状况全程监护,这对于医务人员来说是很大的考验。基于本病例可探讨出药学监护模式如下:(1)根据指南、诊疗规范、患者生理病理

情况等,评价医师方案、剂量等方面的合理性,如果有不合理之处与医师解释沟通,遵循个体化给药原则,将方案调整至最佳。(2)根据药品说明书推荐的用法用量和不良反应,来制订具体的给药规范,包括化疗药物和预防其不良反应的支持用药的配制溶媒、浓度、给药顺序、给药时程等,根据每个方案和患者的身体状况,确定个体化、规范化的给药方式,并随时监测药物可能导致的不良反应,根据体征或检验指标的变化调整用药。另外,还要注意某些病房常年的用药习惯沿袭的可能有潜在不良影响的常规用药,应探讨其必要性并谨慎选用。(3)最后就是辅助医师做好与患者沟通交流的工作,为患者提供住院期间及出院后的用药指导和咨询服务。

目前我国医院药学监护工作方兴未艾,国外有些较为深入的工作内容,比如在医疗团队中通过查找文献为医师提供药品超适应证使用的依据和方式^[10]、对医师的用药差错进行干预^[11]等。虽然国内有些医疗机构已开展相关工作,但仍存在政策层面的诸多问题。希望未来的药学监护工作能为医师和患者提供更多的便利,发挥更重要的作用。

参考文献

- [1] Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, et al. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology and end results program at national cancer institute[J]. *Journal of the National Cancer Inst*, 2005, 97(13):966.
- [2] NCCN.NCCN 乳腺癌临床实践指南:中国版:2011年第1版[EB/OL].[2013-06-01].www.nccn.org.
- [3] 张保宁.恶性肿瘤规范化、标准化诊治丛书:乳腺癌分册[M].北京:人民卫生出版社,2011:147-148.
- [4] 谭先杰.妇科肿瘤化疗后骨髓抑制的处理思路[C]//第三次全国妇科肿瘤青年医师热点论坛暨国际妇科肿瘤学会北京研讨会论文汇编.北京,2012.
- [5] 黄广优,滕炳祥,潘辉林.大剂量维生素C减轻顺铂肾毒性的临床观察[J].*右江民族医学院学报*,2000(3):386.
- [6] 车玉梅.维生素C和E对顺铂所致毒副作用保护作用研究[J].*中国煤炭工业医学杂志*,2009,12(1):71.
- [7] 刘群,王海莲.静脉化疗药物配置与输注方法对疗效的影响[J].*中国药师*,2007,10(1):83.
- [8] 毛静怡,刘艳萍.我院静脉药物配置中心用药分析[J].*天津药学*,2006,18(2):44.
- [9] Liekweg A, Westfeld M, Braun M, et al.Pharmaceutical care for patients with breast and ovarian cancer[J].*Support Care Cancer*,2012,20(11):2 669.
- [10] Cioffi P, Antonelli D, Belfiglio M, et al.The impact of a pharmacist as a member of healthcare team on facilitating evidenced-based prescribing of innovative drugs in an Italian oncology department[J]. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*,2012,18(2):207.
- [11] Avery AJ, Rodgers S, Cantrill JA, et al.A pharmacist-led information technology intervention for medication errors (PINCER): a multicentre, cluster randomised, controlled trial and cost-effectiveness analysis[J]. *Lancet*, 2012,379(9 823):1 310.

(收稿日期:2013-07-08 修回日期:2013-08-23)