

临床药师对1例淋巴瘤患儿的药学监护

贾毅敏*, 张 援[#](重庆市肿瘤研究所, 重庆 400030)

中图分类号 R979.1; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)06-0574-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.06.34

摘要 目的:探讨临床药师对淋巴瘤患儿的药学监护点,促进临床合理用药。方法:临床药师通过参与1例10岁T细胞性淋巴瘤细胞淋巴瘤患儿的化疗过程,首先针对患儿多程化疗后病情复发,且因蒽环类药物累计剂量造成心功能损伤的情况,协助医师制订化疗方案为改良的BFM-90方案;然后对化疗中出现的左旋门冬酰胺酶致凝血功能障碍、泼尼松致胃肠道反应、5-HT₃受体拮抗药致中枢神经系统不良反应及对患儿的用药教育等方面提供药学监护。结果:患儿因化疗引起的凝血功能障碍、胃肠道反应及中枢神经系统反应等不良反应明显减轻,化疗顺利实施。结论:临床药师利用自身的专业知识,参与特殊人群中儿童的肿瘤化疗经过,监测抗肿瘤药物不良反应并制订合理的监护方案,体现了临床药师在肿瘤儿童患者药物治疗中的积极作用。

关键词 淋巴瘤;药品不良反应;临床药师;药学监护

Pharmaceutical Care for a Child with Lymphoma by Clinical Pharmacist

JIA Yi-min, ZHANG Yuan (Chongqing Cancer Research Institute, Chongqing 400030, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To discuss the pharmaceutical care for a child with lymphoma in order to improve the rational use of drugs in the clinic. METHODS: By involving chemotherapy course of a 10-year-old child diagnosed as T lymphoblastic lymphoma, clinical pharmacist assisted doctors to formulate modified BFM-90 chemotherapy scheme for the patient whose condition relapsed after several chemotherapy courses and the heart function was impaired by accumulated doses of anthracyclines drug. Then clinical pharmacist provided pharmaceutical care on ADR, such as L-asparaginase induced coagulation disorder, gastrointestinal reaction of prednisone and central nervous system ADR caused by 5-HT₃ antagonist, and provided medication education for the child. RESULTS: The impaired coagulation function was improved, while the gastrointestinal adverse reaction and the central nervous system adverse reaction caused by chemotherapy were significantly relieved. The chemotherapy was successfully carried out. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists use their professional knowledge to participate in the chemotherapy courses of child to monitor ADR and provide rational pharmaceutical care, which reflect their own value in the chemotherapeutic drug treatment.

KEYWORDS Lymphoma; ADR; Clinical pharmacist; Pharmaceutical care

淋巴瘤母细胞淋巴瘤是一种高度恶性淋巴瘤,好发于儿童和青少年,恶性程度高,进展快,易于侵犯骨髓和中枢神经系统,死亡率高,治疗方式常采用类似治疗急性淋巴细胞白血病的强烈全身化疗方案^[1-3]。由于儿童的器官功能发育未完全,与成人相比,更易在强烈化疗过程中出现严重的并发症。因此,在对肿瘤患儿的治疗过程中,协助医师做好治疗方案的选择,尽量降低化疗药物的毒性反应,提高儿童的用药顺应性,是肿瘤专科临床药师的一项重要任务。现就临床药师参与的1例淋巴瘤母细胞淋巴瘤患儿的药学监护报道如下。

1 病例资料

患儿,男性,10岁,因双颈部、双腋窝及双腹股沟多处肿块,同时伴发热,于2012年7月27日入院。经左颈及左腹股沟淋巴结活检提示T细胞性淋巴瘤母细胞淋巴瘤,脑脊液未见癌细胞。诊断明确后于7月29日行鞘内注射甲氨蝶呤10 mg,并行VDP方案[第1、8天,长春新碱(VCR)1 mg;第1、2天,柔红霉素(DNR)20 mg;第1~14天,泼尼松(Pred)40 mg]全身化疗。化疗1个疗程后浅表淋巴结无明显缩小,换为CHOPE方案[第

1天,环磷酰胺(CTX)0.6 g;第1天,VCR 1 mg;第1天,米托蒽醌(MITX)6 mg;第1~7天, Pred 40 mg;第2~5天,依托泊苷(VP-16)0.06 g]分别于8月12日及9月2日化疗2个疗程后,肿大淋巴结有明显缩小。9月23日第3次CHOPE方案化疗结束后不久,患儿诉鼻阻,鼻咽纤维镜示鼻咽顶部隆起,育新生物,活检示符合T细胞性淋巴瘤母细胞淋巴瘤。10月14日第4次化疗结束后1周,患儿颈部淋巴结肿大再次入院。

体格检查:体温36.8℃,脉搏100次/min,呼吸20次/min,血压102/61 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa)。精神、食欲一般,大小便正常,夜间睡眠可,体质量无明显下降。双颈、双腋窝及双腹股沟淋巴结可扪及肿大,质中,最大2.0 cm×2.0 cm左右,固定,无压痛,左颈部可见一陈旧手术瘢痕。经彩超检查示患儿颈下、双颌下、双颈、双锁骨上、双颈外侧、双腋窝、双腹股沟多枚淋巴结肿大,双颈最大有1.8 cm×2.0 cm。血常规白细胞计数(WBC)3.5×10⁹ L⁻¹,钾离子(K⁺)3.37 mmol/L,β₂微球蛋白(β₂-MG)2.29 mol/L。心电图示心动过速达103次/min。骨髓穿刺检查示肿瘤并未侵犯骨髓。

入院诊断为:左颈、左腹股沟、鼻咽T细胞性淋巴瘤母细胞淋巴瘤ⅢB期IPI中低危。

2 治疗经过及药学监护

该患儿在完成相关检查后,于2012年11月4日开始行政

* 药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:023-65317205。E-mail:jym012005@163.com

[#] 通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:023-65317205。E-mail:zy195102@163.com

良的BFM-90方案化疗。11月4日开始每日口服泼尼松60 mg,第28天后减量。第8、15、22、29天使用长春新碱1 mg和表柔比星30 mg化疗。第12天使用左旋门冬酰胺酶10 000 U化疗,每3天用药1次,直至第33天。治疗期间给予保护心肌、止吐、增强免疫力、抑酸、保护胃黏膜等对症治疗。患儿在第5次给予左旋门冬酰胺酶后,发生结膜出血不良反应而暂停化疗,并给予输血处理,后凝血功能逐渐好转。

2.1 药学监护点1:化疗方案的制订

该患儿为T细胞性淋巴瘤细胞淋巴瘤,该型淋巴瘤与急性淋巴细胞白血病(ALL)是一种疾病的两种阶段。T细胞性淋巴瘤细胞淋巴瘤由于尚未侵犯骨髓,其恶性程度稍弱于ALL,目前临床上采取高强度化疗或异体干细胞移植的治疗手段。Sweetenham JW^[4]采用单纯的CHOP或CHOP类或不含中枢预防的诱导方案,其完全缓解(CR)率为50%~70%,但只有20%~50%的患者可长期生存。目前,国外对儿童青少年淋巴瘤细胞淋巴瘤疗效最好的是德国的BFM-90方案,其6年无事件生存率达90%^[1]。BFM-90此方案包括诱导缓解、巩固治疗、中枢神经系统预防、再诱导缓解和维持治疗等各阶段,每个阶段含2~5种化疗药物。国内中山大学肿瘤防治中心根据我国儿童青少年淋巴瘤细胞淋巴瘤患者的特征,采用改良的BFM-90方案治疗,治疗有效率和患者生存率都有很大提高^[5]。与医师讨论后,最终确定采用改良的BFM-90方案。

患儿入院心电图(静息)显像提示:左室射血分数为48%,低于首次入院检测值,病程记录患儿经过1个疗程VDP方案和4个疗程CHOPE方案化疗,前期的化疗方案中米托蒽醌的累计剂量为30 mg。米托蒽醌属于萘环类抗肿瘤药物,该类药慢性及迟发性心脏毒性与其累计剂量呈正相关^[6-7]。因此,临床药师分析认为萘环类药物的心脏毒性导致了患儿左心室射血分数降低。2011版中国专家共识认为,米托蒽醌最大累计剂量为160 mg/m²[用过阿霉素(ADM)等药物为<120 mg/m²]^[8]。有多项研究证实萘环类药物对心脏的器质性损害从第1次应用时就有可能出现^[9],呈进行性加重,且不可逆^[10]。因此,若继续对患儿大剂量使用阿霉素类药物,可能会加重心脏损伤。循证医学证据表明,右丙亚胺是唯一可有效预防萘环类药物导致心脏毒性的药物^[11]。因此,临床药师建议在使用阿霉素类药物前使用心肌保护药右丙亚胺。医师采纳临床药师的意见。

2.2 药学监护点2:糖皮质激素的不良反应监测

BFM-90化疗方案尽管经过改良,但化疗强度仍较大,尤其是需较长时间大剂量服用糖皮质激素,极易影响儿童生长发育和器官功能。因此在本例患儿的药学监护中需注意化疗药物泼尼松的不良反应监测。该患儿在口服泼尼松(60 mg、qd)5 d后,表现出精神不振、反酸、食欲下降、上腹部疼痛。临床药师分析认为,患儿连续多日大剂量服用泼尼松,糖皮质激素增加胃酸分泌,可能诱发消化性溃疡。与医师沟通后,对症给予质子泵抑制剂奥美拉唑40 mg、qd抑制胃酸分泌;给予铝镁加混悬液,中和胃酸,抵御消化酶的侵蚀,减少胃黏膜损伤。经治疗后患儿上腹痛症状缓解。

2.3 药学监护点3:左旋门冬酰胺酶的不良反应监测

由于左旋门冬酰胺酶不是我院常规使用的化疗药物,医师填写申请表临时购入,并要求临床药师对该药临床使用相

关注意事项提供帮助。临床药师在查阅相关资料后,提出以下建议:(1)左旋门冬酰胺酶是一种大分子蛋白类制剂,易发生过敏反应,发生率为20%~30%^[12]。用药前需进行皮试,同时向护士强调该药的高过敏反应发生率,提前做好发生过敏反应的抢救准备工作。(2)左旋门冬酰胺酶的药理作用机制是通过水解血清中门冬酰胺,从而消耗肿瘤细胞所需要的氨基酸,抑制蛋白质的合成,可造成白蛋白、纤维蛋白原减少及与肝脏功能相关的凝血因子降低等肝脏毒性反应^[12-13]。因此在化疗期间应每日严密观察患儿的体征有无出血症状,并建议化疗期间进行肝功能、凝血功能等各项指标检查,以防出现严重凝血紊乱造成生命危险。

在第5次静脉输注左旋门冬酰胺酶10 000 U后,患儿出现右眼结膜少量出血的症状。经检测,患儿凝血酶原时间(PT)为14 s(正常值为9~14 s);凝血酶时间(TT)23 s(正常值为14~21 s);活化部分凝血活酶时间(APTT)46 s(正常值为20~40 s);纤维蛋白原(FIB)1.1 g/L(正常值为2~4 g/L)。其中TT、APTT均高于正常高限值,FIB低于正常低限值。白蛋白值为28.90 g/L,低于正常低限值。以上数据提示患儿的凝血功能出现异常,临床药师与医师沟通后,建议暂停左旋门冬酰胺酶化疗,并输入新鲜冷冻血浆治疗。由于该药半衰期为1~2 d,其对蛋白质的合成的影响是可逆的^[14]。经停药和输血处理1周,患儿各项凝血功能指标逐步恢复至正常值。

2.4 药学监护点4:止吐药物的合理使用

为预防恶心呕吐等消化道反应,患儿在第1次输注左旋门冬酰胺酶前30 min静脉推注格拉司琼3 mg。患儿诉头痛难忍,临床药师分析推断是高选择性5-HT₃受体拮抗药的副作用。5-HT₃受体拮抗药通过拮抗中枢化学感受区及外周迷走神经末梢的5-HT₃受体,抑制化疗过程中的消化道反应。但该类药主要的不良反应有头痛、眩晕、便秘等。由于格拉司琼注射液说明书未对儿童用药作相关说明,剂量很难把握,考虑到患儿使用的左旋门冬酰胺酶、泼尼松并不是高致吐性化疗药物,临床药师建议换用作用强度较弱、半衰期短的昂丹司琼,并采用儿童推荐剂量0.1 mg/kg(体质量低于40 kg),于化疗前静脉滴注预防恶心呕吐并降低药品不良反应的发生。医师采纳了临床药师的建议,换用昂丹司琼后患儿头痛症状显著减轻。

2.5 药学监护点5:对患儿及家长的用药教育

为了尽量减少BFM-90方案中大剂量糖皮质激素对患儿身体的影响,临床药师特别交待家长应早晨空腹给患儿服用泼尼松片。由于糖皮质激素的分泌具有昼夜节律性,每日上午8~10点为分泌高峰,随后逐渐下降,午夜12点为分泌低谷^[15]。根据时辰药理学,要求患儿在每日上午8~10时的分泌高峰时用药,减少对下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统的反馈抑制,从而避免肾上腺皮质功能的下降,降低对患儿生长发育的影响。其次,在患儿的饮食中多补充含钙高的食物,如牛奶、鸡蛋、豆制品等,必要时可小剂量服用钙片,尽量降低因肾上腺皮质功能受影响引起的患儿钙质摄入不足。

3 讨论

临床药师对肿瘤儿童患者实施用药监护时发现,由于改良的BFM-90方案联用化疗药物较多、化疗强度大,而儿童组

织器官还未成熟,尤其与药物代谢和排泄功能密切相关的脏器(如肝、肾)发育不健全,部分在成人体内不良反应发生率较低的药物,在儿童身上发生不良反应的几率和强度可能会显著增加。因此,肿瘤专科临床药师在参与肿瘤儿童患者临床用药的过程中,应重点结合儿童患者特殊的病理生理特点和用药史,从化疗方案的制订到化疗中不良反应的处理,全过程给予有针对性的药学监护。此外,由于儿童用药依从性较差,在治疗过程中临床药师应特别注意对儿童进行心理疏导,使其积极、乐观地配合化疗;并加强对家长的用药教育,以确保儿童肿瘤患者能顺利完成药物治疗。

从本例中还可看出由于儿童中枢神经系统相对成人的敏感性高,血脑屏障的通透性好,因此患儿使用止吐药物格拉司琼后出现显著的头晕、头痛症状。该药的药动学特点是血浆清除半衰期($t_{1/2}$)为3.1~5.9 h,与5-HT₃受体亲和力指数(pK_i)为8.91。而同属5-HT₃拮抗药类的帕洛诺司琼 $t_{1/2}$ 约40 h, pK_i 为10.5;为托烷司琼 $t_{1/2}$ 为7.3~30.3 h, pK_i 为8.81;昂丹司琼 $t_{1/2}$ 约为3 h, pK_i 为8.39^[16]。从以上数据比较得出,昂丹司琼半衰期最短,与5-HT₃受体亲和力最弱,对预防延迟性呕吐作用较弱,但同时因拮抗中枢化学感受区的5-HT₃受体而产生的头痛、眩晕等不良反应较轻且易缓解。因此,临床药师结合肿瘤儿童患者的生理特征和药物的药动学特点,通过分析不同的5-HT₃受体拮抗药与体内受体的亲和力指数及人体内半衰期特点,协助临床医师选择应用更有效、更安全的止吐药物,做到合理用药。

此外,本例患儿在使用左旋门冬酰胺酶后出现眼结膜出血症状,当时并未引起医师足够重视。但临床药师分析认为,左旋门冬酰胺酶可抑制总蛋白质合成,而与肝脏合成功能相关的蛋白合成也相应降低。而与凝血功能相关的蛋白中,除了Ⅲ和Ⅳ凝血因子外,其余的凝血因子均由肝脏合成^[17],从而推断患儿症状很可能是左旋门冬酰胺酶引起的凝血功能障碍所致。对于肿瘤儿童患者,出现药品不良反应的可能性更大。因此临床药师应该关注患儿用药前后体征的细微变化,不要忽略任何细节,做好药品不良反应的分析和评估,协助医师处理药品不良反应。

综上所述,由于化疗药物安全指数低,不可避免地会对人体产生毒副作用,尤其是对儿童的不良影响更为严重,因此肿瘤专科临床药师应结合临床指南、相关循证医学证据及患儿病情,参与患儿化疗方案的制订并实施药学监护,正确处理药品不良反应,从而保证用药的有效性和安全性。

参考文献

[1] Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, *et al.* Intensive all-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report [J]. *Blood*, 2000, 95(2): 416.

[2] Mora J, Filippa DA, Qin J, *et al.* Lymphoblastic lymphoma of childhood and the LSA2-L2 protocol: the 30-year ex-

perience at Memorial -Sloan -Kettering Cancer Center [J]. *Cancer*, 2003, 98(6): 1 283.

[3] Wollner N, Exelby PR, Lieberman PH. Non-Hodgkin's lymphoma in children: a progress report on the original patients treated with the LSA2-L2 protocol [J]. *Cancer*, 1979, 44(6): 1 990.

[4] Sweetenham JW. Lymphoblastic lymphoma in adults [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2006, 1(4): 241.

[5] 孙晓非,姜文奇,刘冬耕,等.改良BFM-90方案治疗20例儿童青少年淋巴瘤母细胞型淋巴瘤[J]. *癌症*, 2004, 23(12): 1 687.

[6] Von Hof DD, Layard MW, Basa P, *et al.* Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure [J]. *Ann Intern Med*, 1979, 91(5): 710.

[7] Swain SM, Whaley FS, Ewer MS, *et al.* Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials [J]. *Cancer*, 2003, 97(11): 2 869.

[8] 中国临床肿瘤学会,中华血液学会,哈尔滨血液病肿瘤研究所.防治蒽环类抗肿瘤药物心脏毒性的中国专家共识:2011版[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2011, 16(12): 1 122.

[9] Lipshuhz SE, Rifai N, Sallan SE, *et al.* Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury [J]. *Circulation*, 1997, 96(8): 2 641.

[10] Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, *et al.* Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(12): 2 629.

[11] van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, *et al.* Cardio-protective interventions for cancer patients receiving anthracyclines [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 6(2): 3 917.

[12] 罗兰. 癌症化疗手册[M]. 7版.北京:科学出版社, 2010: 90-91.

[13] 王华,耿其荣,吕跃.不同菌株来源左旋门冬酰胺酶及不同用法不良反应的观察[J]. *广东医学*, 2011, 3(24): 3 260.

[14] 张文林,石太新.门冬酰胺酶对急性淋巴细胞白血病患者凝血、抗凝功能影响[J]. *实用儿科临床杂志*, 2004, 19(5): 355.

[15] 杨世杰.药理学[M]. 1版.北京:人民卫生出版社, 2007: 127-129.

[16] Piraccini G, Stolz R, Tei M, *et al.* Pharmacokinetic features of a novel 5-HT₃-receptor antagonist: palonosetron (RS25259-197) [J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2001(20): 400a.

[17] 黄达永,王昭.左旋门冬酰胺酶治疗恶性血液病凝血指标的变化及其意义[J]. *中国误诊学杂志*, 2007, 7(13): 2 982.

(收稿日期:2013-07-30 修回日期:2013-09-12)