

临床药师对23例乳腺癌骨转移患者的药学服务

戎佩佩*, 宋金春, 吴 玥, 李 萌(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 A

文章编号 1001-0408(2014)38-3646-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.38.31

摘要 目的:介绍临床药师对23例乳腺癌骨转移患者的药学服务过程,探讨临床药师在肿瘤患者药物治疗中的作用。方法:根据患者个体状况和治疗药物的作用特点,评价治疗方案,从镇痛药物的使用、预处理药物的使用等方面提供药学建议,并对骨髓抑制、消化道反应、神经毒性反应等化疗相关不良反应提供预防和解决措施。结果:医师和患者采纳药师建议,患者在顺利完成化疗的同时,生活质量得到提高。结论:临床药师对肿瘤患者的治疗全过程提供药学服务,完善了个体化治疗方案。

关键词 临床药师;乳腺癌;骨转移;药学服务

Pharmaceutical Care for 23 Breast Cancer Patients with Bone Metastases by Clinical Pharmacists

RONG Pei-pei, SONG Jin-chun, WU Yue, LI Meng (Dept. of Pharmacy, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the role of the clinical pharmacist in the drug therapy of cancer patients by presenting the pharmaceutical care process for 23 breast cancer patients with bone metastases. METHODS: According to the patient's individual condition and the characteristics of drug action, the treatment programs were evaluated, and pharmaceutical recommendations were provided in respects of the utilization of analgesic drugs and pre-treatment drugs, etc. Prevention measures and disposal were provided about chemotherapy-related ADR as arrest of bone marrow, the reaction of digestive tract, neurotoxic reactions, etc. RESULTS: Pharmaceutical recommendations were adopted by physicians and patients, and patients completed the chemotherapy successfully while quality of life had been improved. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists provide pharmaceutical care during the whole process of treatment for cancer patients, and improve individual treatment plan.

KEYWORDS Clinical pharmacists; Breast cancer; Bone metastases; Pharmaceutical care

紫杉醇联合卡铂方案(TP方案)为美国国立综合癌症网络(NCCN)指南推荐的用于复发转移乳腺癌的联合化疗方案之一^[1]。该方案用于一线治疗复发转移乳腺癌的客观有效率为54%,中位生存期为20.4个月^[2]。本文收集了23例在临床药师监护下接受TP方案化疗的乳腺癌骨转移患者,将临床药师对治疗相关不良反应的预防与处理方法,以及对患者进行出院用药教育等过程报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集2011年7月—2013年12月临床药师监护下的23例乳腺癌骨转移患者,均为女性,接受TP方案化疗,年龄34~61岁,中位年龄53岁,卡氏(KPS)评分60~90分,治疗前血常规、肝功能和心电图基本正常。该23例患者均为单发性骨转移,其中脊柱转移13例,以腰椎及胸椎多见,髌骨1例,肋骨、胸骨及锁骨7例,四肢骨2例。23例患者中,激素受体阳性的患者11例,均在接受内分泌治疗过程中出现进展。19例患者首次接受TP方案化疗,4例患者接受第2周期TP方案化疗。化疗相关不良反应按常见不良反应事件评价标准(CTCAE)4.03^[3]标准分级。

1.2 治疗方案

第1天,紫杉醇175 mg/m²、静脉滴注(3 h),卡铂药-时曲线下面积(AUC)=6 mg·min/ml;第2天,唑来膦酸4 mg,每21 d

为1个周期。

2 不良反应及药学服务

2.1 治疗方案建议

药师仔细核对医嘱,从给药剂量、给药顺序、溶媒的选择和用量等方面检查医嘱的合理性。5例患者既往有糖尿病病史,而卡铂所使用的溶媒为5%葡萄糖注射液500 ml,药师提示医师注意化疗期间输糖的同时补充胰岛素。医师进一步询问药师补充胰岛素的适宜剂量和时机,药师告知医师,由于短效胰岛素的起效时间为给药后0.5~1 h,故其给药时间应在使用卡铂之前0.5 h以内给予普通胰岛素8 U,医师接受药师建议。此外,7例患者初次使用紫杉醇,可能对辅料中聚氧乙烯蓖麻油产生强烈的过敏反应,为避免无法耐受而导致的药物浪费,药师建议医师将医嘱中的紫杉醇剂量分两次开具,先给予30 mg(最小规格),若患者可以耐受,再给予剩余剂量210 mg,医师接受药师建议。

2.2 治疗前评估

药师首先对患者的体能状况和各项检查指标进行评估。23例患者体能状况均良好,肝肾功能、心电图等检查未见明显异常,可排除化疗禁忌。然后,药师向患者确认是否患有口腔疾病,嘱患者用药期间避免拔牙、种植牙等有创操作,同时需注意口腔清洁。患者均诉口腔健康状况良好,可排除双膦酸盐的用药禁忌。最后,药师对23例患者的基础用药进行评估,其中11例患者雌激素受体阳性,入院前一直使用内分泌治疗药物。临床药师告知患者化疗期间停止使用内分泌治疗药

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

物,其他基础疾病用药方法不作改变。其余患者所用的降压药、降糖药等基础药物与化疗药物及辅助药物之间不存在具有临床意义的药物相互作用^[4-6],不影响化疗方案的制订。

2.3 镇痛药物的使用

药师向患者询问镇痛药物的使用情况及疼痛控制情况。4例患者诉腰、腿等部位疼痛,均尚未服用过镇痛药物,虽然疼痛尚可忍受,睡眠未受干扰,但希望疼痛能得到缓解。药师根据患者主诉疼痛分级法(VRS),将患者疼痛程度定为2~3级,结合患者基本病情,认为骨转移性癌痛可能性大,非甾体抗炎药可作为首选。在排除了肾脏、消化道、血小板减少症等基础疾病后,药师建议患者口服布洛芬缓释片,每次1片(0.3 g)、q12h,并将疼痛控制情况反馈给药师。4例患者均于次日告知药师,疼痛已得到较好控制,未出现消化道不适。

2.4 预处理药物的使用

为预防紫杉醇辅料聚氧乙烯蓖麻油所引起的过敏反应,临床药师告知患者,在化疗之前12 h和6 h需要口服地塞米松各10 mg(14片)。6例患者既往有高血压或糖尿病病史,药师提醒患者用药后可能会出现短暂的血压升高或血糖升高,但大多数人停药后恢复正常,不需要增加降压药和降糖药的用量。此外,部分患者可能出现面部潮红、轻度失眠等不良反应,这些症状可因糖皮质激素类药物在药理剂量时引起,停药后症状自然消失。患者感谢药师的细心讲解,均按时服用药物。1例患者入院时测得空腹血糖7.99 mmol/L,略高于正常值上限,药师密切监测了患者化疗期间空腹血糖的变化(见图1),认为患者空腹血糖控制在可接受范围内,无需对降糖药进行干预调整。该患者复查血常规及生化无明显异常后,于5 d后好转出院。

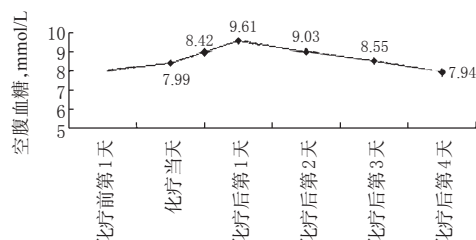


图1 某患者化疗期间空腹血糖值

Fig 1 Fasting blood glucose of a patient during chemotherapy

2.5 骨髓抑制

化疗药物均有不同程度的骨髓抑制作用,某患者使用的TP方案出现的血象低谷一般为化疗后9~12 d^[2]。临床药师密切监测患者的血常规及体温,并提示患者出院后定期复查血常规及监测体温,注意保暖和增强抵抗力,当体温出现升高时务必复查血象。8例患者于化疗后第3~5天出现2度以上白细胞数减少,给予粒细胞集落刺激因子治疗后血象均恢复正常,未出现严重感染或2度以上贫血和血小板减少。

2.6 消化道反应

TP方案中的紫杉醇为低度致吐药物,卡铂为中度致吐药物^[7]。药师同医师共同制订了联合止吐方案,具体为:地塞米松+5-羟色胺(HT)3受体拮抗药+甲氧氯普胺。23例患者均于化疗前30 min使用5-HT3受体拮抗药(化疗第1天已口服地塞

米松,无需再次使用)预防化疗相关急性恶心呕吐;9例患者化疗后出现恶心症状,给予甲氧氯普胺预防迟发性呕吐后症状得到缓解。此外,于化疗前给予西咪替丁抑制胃酸,以降低胃肠道不适。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,注意保暖和增强抵抗力。患者积极配合治疗,本周期未出现明显胃肠道不适。

2.7 神经毒性反应

3例患者于第2周期化疗第2~3天时出现手指和脚趾麻木、刺痛等感觉神经异常症状,药师认为是紫杉醇或卡铂引起的周围神经毒性反应^[8-9]。药师根据CTCAE指南将患者的不良反应定为1~2级,3例患者症状较轻,不影响工具性日常生活活动,不需要药物干预。药师希望通过对给药方式的优化来降低紫杉醇的神经毒性,遗憾的是,24 h持续静脉滴注虽较3 h静脉滴注给药可降低严重神经毒性反应的发生率(这可能是由于紫杉醇引起的神经毒性与血药峰浓度相关),却也使得骨髓抑制作用随之增加^[10]。由于目前尚无研究证实何种药物能显著改善紫杉醇或卡铂引起的神经毒性反应,药师嘱患者若症状加重需及时通知医师或药师,以便及时对治疗方案作出调整。

2.8 其他症状

1例患者在化疗后第5天出现下颌骨酸困不适,药师认为可能与该患者使用的抗骨转移药物唑来膦酸有关。医师建议患者做X线检查,药师指出双膦酸盐类药物引起的下颌骨坏死无特异X线表现,且X线检查往往无阳性发现,其诊断标准为8周以上颌面部骨暴露^[11-12]。药师建议将唑来膦酸换成同类药物中相关不良反应报道较少的帕米膦酸二钠或伊班膦酸钠^[13],医师接受药师建议,换用伊班膦酸钠。药师同时嘱患者保持口腔卫生,避免拔牙、种植牙等有创操作。

3 出院用药指导

3.1 建议服用钙剂

所有患者均使用双膦酸盐控制骨转移,多项指南均推荐双膦酸盐治疗需同时补钙及维生素D,但是推荐的补钙剂量不尽相同。如《恶性肿瘤骨转移及骨相关疾病临床诊疗专家共识(2010年版)》中推荐每天补充500 mg钙和适量维生素D^[14],NCCN指南乳腺癌分册中推荐补钙剂量为每天1 200 mg和维生素D₃ 400~800 IU^[15]。药师根据上市药的主要规格,推荐患者每天早饭后(便于药师早晨查房时提醒患者)温水送服含钙600 mg的含维生素D的复方钙制剂。

3.2 镇痛药物使用

药师认为,由于化疗药物和双膦酸盐均有抑制骨转移的骨质重吸收作用,可明显缓解骨转移引起的疼痛,所以患者出院后是否需长期口服布洛芬需视患者化疗及抗骨转移治疗反应而定。若化疗和抗骨转移治疗仍无法完全控制疼痛,可在此基础上加用非甾体抗炎药。药师嘱患者出院后关注自身疼痛控制情况,若疼痛逐渐得到缓解,可自行停用镇痛药物。

4 讨论

关于该23例乳腺癌骨转移患者化疗方案的选择,药师认为尚有不妥之处。对于仅存在骨转移的复发转移乳腺癌患者,治疗的目的是延长生存期、改善生活质量而非治愈。对于

激素受体阳性的患者,首选内分泌治疗,对于内分泌治疗耐药的患者,可选择化疗。化疗方案包括单药序贯化疗和联合化疗。单药序贯化疗适用于将耐受性和生活质量作为优先考虑因素的患者;联合化疗较单药序贯化疗有更好的客观缓解率和疾病至进展时间,但联合化疗的毒性较大且生存获益很小,仅适用于需要使肿瘤迅速缩小或症状迅速缓解的患者^[16],例如疼痛严重,或有骨转移导致的脊髓压迫、病理性骨折或高钙血症等情况。

值得说明的是,所有患者使用的止吐药物中均包括甲氧氯普胺,后者中文说明书中将乳腺癌列为用药禁忌。然而,甲氧氯普胺的英文说明书中并未提及该禁忌,且被广泛用作国际高水平临床试验中乳腺癌患者的止吐用药,迄今为止尚无相关不良反应的报道。笔者与所在医院医师观点一致,认为甲氧氯普胺禁用于乳腺癌患者的证据不足,而疗效确切(根据我院对于药品超说明书用法的相关规定,接受该药物治疗的乳腺癌患者均签署知情同意书)。

此外,对于合并糖尿病基础疾病的部分晚期乳腺癌患者,药师认为化疗期间可适当放宽控制目标,原因主要有:(1)化疗易导致患者出现食欲减退、恶心、呕吐、腹泻等消化不良反应,对低血糖的耐受性降低。严格的血糖控制不利于患者顺利完成化疗,还可能造成严重的临床后果。(2)有效的血糖控制主要目的是延缓并发症的发生,而晚期乳腺癌患者的生存期有限,因肿瘤进展和身体消耗而产生的各种并发症可能先于高血糖所造成的并发症。药师应根据每个患者的自身情况对血糖控制目标进行分层,对于预计生存期较短且进展较快的患者,化疗期间血糖波动在10 mmol/L以内应视为可接受的范围^[17],继续维持原剂量服用降糖药物即可。

NCCN工作报告中指出,肿瘤专科临床药师加入医疗团队,可最大限度地保障药物合理应用^[18]。作为肿瘤专科临床药师,应当根据患者的基础情况,评估治疗的获益及潜在风险,为患者提供全面而周密的药学服务。在治疗前对可能发生的不良反应事件提供预防措施,继而对患者的治疗过程进行密切监护,提供减轻患者不良反应的方法,并进行耐心的用药指导,提高患者自行用药的依从性和合理性,从而完善个体化治疗方案。

参考文献

- [1] Ricoard L, Theriault, Robert W, et al. *NCCN Clinical practice guidelines in oncology: breast cancer*[M]. National Comprehensive Cancer Network, 2013:55.
- [2] Fountzilas G, Dimopoulos AM, Papadimitriou C. First-line chemotherapy with paclitaxel by three-hour infusion and carboplatin in advanced breast cancer (final report): a phase II study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group[J]. *Ann Oncol*, 1998, 9(9): 1 031.
- [3] U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v 4.03 [S]. 2010-06-14.

- [4] Beijnen JH, Schellens JH. Drug interactions in oncology [J]. *Lancet Oncol*, 2004, 5(8): 489.
- [5] Ashraf M, Roxanne D. Interacting with drugs used in oncology: an alberta cancer board initiative[J]. *Oncol Pharm Pract*, 2003(9): 87.
- [6] Masha S, Robert J. A guide to clinically relevant drug interactions in oncology[J]. *Oncol Pharm Pract*, 2003 (9): 45.
- [7] National Comprehensive Cancer Network. *NCCN clinical practice guidelines in oncology: antiemesis*[S]. Version 1. 2012:11.
- [8] Scripture CD, Figg WD, Sparreboom A. Peripheral Neuropathy induced by paclitaxel: recent insights and future perspectives[J]. *Curr Neuroparmacol*, 2006, 4(2): 165.
- [9] Cavaletti G, Fabbria D, Minoia C. Carboplatin toxic effects on the peripheral nervous system of the rat[J]. *Ann Oncol*, 1998, 9(4): 443.
- [10] Davila E, Tipping SJ, Bearden JD. Randomized trial of 3-hour versus 24-hour infusion of high-dose paclitaxel in patients with metastatic or locally advanced breast cancer: national surgical adjuvant breast and bowel project protocol B-26[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(11): 3 403.
- [11] Khan AA, Sándor GK, Dore E. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw[J]. *J Rheumatol*, 2008, 35(7): 1 391.
- [12] Sambrook PN. Consensus practice guidelines for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw[J]. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2009, 5(1): 6.
- [13] Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates[J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(6): 897.
- [14] 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会. 恶性肿瘤骨转移及骨相关疾病临床诊疗专家共识[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2010: 56.
- [15] National Comprehensive Cancer Network. *NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer*[S]. Version 1. 2013:55.
- [16] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范: 2011 版[J]. 中国癌症杂志, 2011, 21 (5): 367.
- [17] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人住院患者高血糖管理目标专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(3): 189.
- [18] Schwartz RN, Eng KJ, Frieze DA. (2010) NCCN task force report: specialty pharmacy[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 8(Suppl 4): S1.

(收稿日期: 2013-12-10 修回日期: 2014-02-11)