

# 临床药师参与1例米托蒽醌致心力衰竭患者的药学监护

陈聪琴<sup>1,2\*</sup>, 郭丽萍<sup>2</sup>, 杜家宝<sup>2</sup>, 赵庆春<sup>1#</sup>(1.沈阳军区总医院药剂科, 沈阳 110840; 2.沈阳药科大学生命科学与生物制药学院, 沈阳 110016)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)11-1563-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.11.43

**摘要** 目的:为临床药师实施不良反应监测及其相关药学监护提供参考。方法:临床药师对1例急性非淋巴细胞白血病患者因使用米托蒽醌引起急性左心衰提出建议:停用米托蒽醌,给予硝酸异山梨酯片5 mg, po, tid+美托洛尔片12.5 mg, po, bid+呋塞米注射液20 mg, ivgtt, qd进行抗心衰治疗,减少患者静脉液体摄入量,并及时给予右丙亚胺、左卡尼汀等相关保护心脏药物,且针对该不良反应制定了有效的药学监护计划。结果:采用上述治疗方案1周后,患者胸闷、气短、呼吸困难等心衰症状明显改善。结论:临床药师重视药源性不良反应的观察分析及监护,积极为医师提供合理化用药建议,充分体现了不良反应监测及药学监护在临床治疗中的价值。

**关键词** 米托蒽醌;心力衰竭;不良反应;药学监护

## Analysis of the Adverse Reaction and Pharmaceutical Care of Clinical Pharmacists' for One Patient with Heart Failure Induced by Mitoxantrone

CHEN Cong-qin<sup>1,2</sup>, GUO Li-ping<sup>2</sup>, DU Jia-bao<sup>2</sup>, ZHAO Qing-chun<sup>1</sup>(1.Dept. of Pharmacy, the General Hospital of Shenyang Military, Shenyang 110840, China; 2.School of Life Science and Bio-pharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for the heart failure (HF) adverse reactions and pharmaceutical care. METHODS: Clinical pharmacists presented suggestions for the acute left HF of one patient with ANLL with the treatment of mitoxantrone: stopping mitoxantrone; given isosorbide dinitrate tablets 5 mg, po, tid and metoprolol tartrate tablets 12.5 mg, po, tid; furosemide injection 20 mg, ivgtt, qd and reducing the intravenous fluids intake and timely giving sexrazoxane, L-carnitine to promote rational drug use. RESULTS: According to the pharmaceutical care, the HF was significantly improved after one week. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists should pay attention to the analysis and pharmaceutical care of drug-induced adverse reactions and provide suggestions for the rational drug use. It fully reflects the value of adverse reaction monitoring and pharmaceutical care in the clinical treatment.

**KEYWORDS** Mitoxantrone; Heart failure; Adverse reaction; Pharmaceutical care

米托蒽醌是一种常见的蒽环类抗肿瘤药,在临床上广泛应用于血液系统恶性肿瘤和实体肿瘤,如淋巴瘤、急性白血病、胃癌和卵巢癌等<sup>[1]</sup>。然而,与阿霉素等其他蒽环类药物相似,米托蒽醌易引起骨髓抑制、心脏毒性和脱发等不良反应。其中,该药引起的心脏毒性往往呈进展性和不可逆性,且首次使用就可能对心脏造成损伤<sup>[2]</sup>。因此,监测并防治心脏毒性对于使用米托蒽醌化疗的患者具有重要的意义。本文主要报道临床药师对1例急性非淋巴细胞白血病患者因使用米托蒽醌

致心衰提出治疗建议及药学监护,为临床药师实施不良反应监测及药学监护提供参考。

### 1 病例资料

#### 1.1 基本信息

患者,男性,22岁,因“局部疼痛1周,红肿6天,发热4天”入我院急诊科,辅助检查:中性粒细胞百分比37.0%,分类不明细胞38%,血小板 $60 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,红细胞 $2.72 \times 10^{12} \text{ L}^{-1}$ ,血红蛋白90 g/L,白细胞 $5.1 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ,经血液科会诊考虑为急性白血病。

(5):CD002941.

[7] 赵培西,刘渝,郭颖华,等.102例急性胰腺炎患者抗生素应用分析[J].中国医院用药评价与分析,2010,10(2):114.

[8] 李庆宪,阮庆兰.重症急性胰腺炎中预防性使用抗菌药物

\* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:ccq0120@163.com  
# 通信作者:主任药师,博士生导师。研究方向:中药及天然产物物质作用基础、基于靶点的抗脑损伤天然产物。电话:024-28856205。E-mail:zhaopingchun1967@163.com

的争论[J].医药导报,2009,28(4):515.

[9] 于恒彩,张鉴,赵培西.临床药师对1例急性胰腺炎伴肺部感染患者的药学监护[J].中国药房,2013,24(26):2489.

[10] 王燕萍,焦凯,武新安.1例重症急性胰腺炎患者并发腹腔感染的药学监护[J].中国医院药学杂志,2013,33(2):155.

(收稿日期:2014-10-10 修回日期:2014-12-18)

(编辑:钟秋月)

入院查体:体温:40.0℃,脉搏:100次/min,呼吸:18次/min,血压:110/70 mmHg(1 mmHg=133.322 Pa)。平素健康。入院诊断:(1)急性非淋巴细胞白血病;(2)皮肤软组织感染。

## 1.2 治疗过程

患者入院后针对感染和白血病的初始治疗方案见表1。

表1 患者的初始治疗方案

Tab 1 Initial treatment regimen for patients

药物作用	药品名称	剂量	给药方法	用药时间
抗感染	头孢吡辛钠无菌粉末	2g+0.9%氯化钠注射液 100 ml	ivgtt,q8h	第1~12天
止血	卡络磺钠无菌粉末	40 mg+0.9%氯化钠注射液 100 ml	ivgtt,qd	第2~12天
化疗	盐酸米托蒽醌注射液	10 mg+5%葡萄糖注射液 250 ml	ivgtt,qd	第2~4天
	阿糖胞苷无菌粉末	100 mg+0.9%氯化钠注射液 250 ml	ivgtt,q12h	第2~5天
保肝	异甘草酸镁注射液	100 mg+5%葡萄糖注射液 250 ml	ivgtt,qd	第2~12天
营养心肌	左卡尼汀无菌粉末	2g+0.9%氯化钠注射液 100 ml	ivgtt,qd	第2~12天
止吐	盐酸托烷司琼氯化钠注射液	5 mg	ivgtt,qd	第2~12天
保护胃黏膜	奥美拉唑钠无菌粉末	40 mg+5%葡萄糖注射液 250 ml	ivgtt,qd	第2~4天

住院第4天,患者自述气管中有黏痰不易咳出,且存在轻微喘息症状,遂给予氨溴索注射液 30 mg,ivgtt,bid祛痰,多索茶碱无菌粉末 0.2 g+5%葡萄糖溶液 250 ml,ivgtt,bid扩张支气管治疗。当日下午,患者突发胸闷、气短、呼吸困难症状,心电图检查未发现异常,双下肢有轻微水肿,遂急查心衰标记物末端脑钠肽前体(pro-BNP),结果为3 685 pg/ml。综合考虑,患者极有可能是使用米托蒽醌后出现了药源性急性左心衰,此时米托蒽醌已经达到疗程,遂停用。给予硝酸异山梨酯片 5 mg,po,tid+美托洛尔片 12.5 mg,po,bid+呋塞米注射液 20 mg,ivgtt,qd进行抗心衰治疗,同时将奥美拉唑钠无菌粉末改为奥美拉唑肠溶片 20 mg,po,qn,并将多索茶碱无菌粉末改为多索茶碱片 0.2 g,po,bid以减少患者静脉液体入量。1周后患者胸闷、气短、呼吸困难等心衰症状明显改善。

## 2 分析与讨论

### 2.1 不良反应因果关系分析

该患者入院后给予多种药物治疗,在化疗之前心功能正常,并未出现相关心衰症状。使用MA方案(米托蒽醌联合阿糖胞苷)化疗3d后,患者心功能突然急剧下降,并伴随心悸、气促、呼吸困难等症状,pro-BNP高达3 685 pg/ml,考虑为药源性急性左心衰。对患者所用的各种药物进行综合分析后发现其心脏毒性极可能为化疗药物米托蒽醌引起的。

按照药物不良事件因果关系评价原则<sup>[3]</sup>,患者发生心脏毒性与米托蒽醌的使用符合4项判断条件:(1)符合发生的时序:患者在使用米托蒽醌之前,心功能正常,在使用米托蒽醌3d后出现了心悸、气促等心衰症状,且pro-BNP显著升高。(2)符合联系的一致性:在既往针对不同地区、不同疾病使用蒽环类药物的研究及临床观察中,也出现了大量米托蒽醌引起心脏毒性的不良反应事件<sup>[4]</sup>。(3)有实验证据证实:米托蒽醌与心脏毒性的发生具有理论和实验基础。(4)具有生物学合理性:结合前三项分析,可疑药物与心脏毒性之间存在因果关系的可能性。综上,初步判断米托蒽醌与心脏毒性的关系为“极可能”。

### 2.2 米托蒽醌引起心脏毒性的机制及临床表现

作为蒽环类药物的一种,米托蒽醌引起心脏毒性的机制目前还未完全阐明,但是大量的研究已经证实其对心脏的损伤与以下机制相关:(1)蒽环-铁螯合物的形成和自由基的产生。米托蒽醌在心肌组织中与铁离子螯合后会触发自由基尤其是羟自由基的产生,最终引起心肌线粒体DNA的损伤和心肌细胞膜脂质过氧化等<sup>[5-6]</sup>。(2)钙超载和能量代谢障碍。研究

发现,蒽环类药物可以通过诱导心肌细胞内钙离子释放、激活肌浆网上的钙离子通道使释放到胞浆的钙离子增加,而细胞内游离钙离子浓度增加则可使心电活动发生改变,导致各种心律失常的发生<sup>[7-9]</sup>。(3)除此之外,其引起心脏毒性的机制还包括毒性代谢产物的形成、抑制核苷酸及蛋白合成和血管活性胺的释放等。

按照出现心脏损伤的时间长短,可以将蒽环类药物心脏毒性分为急性、慢性和迟发性<sup>[9]</sup>。急性心脏毒性通常在给药后的几小时或几天内出现,常表现为心内传导紊乱和心律失常,少数患者会出现急性心肌炎和急性左心衰;慢性心脏毒性是在给药的1年内发生,主要表现为左心室功能障碍;而迟发性心脏毒性一般在给药数年后才出现,可表现为心衰、心肌病及心律失常等。

### 2.3 处理措施

蒽环类药物的心脏毒性一般呈进展性、不可逆性及累积性,往往会影响患者的治疗及生活质量,严重者甚至会威胁患者的生命。因此,及时监测和预防心脏毒性对使用蒽环类药物的患者尤为重要。根据《蒽环类药物心脏毒性防治指南》<sup>[2]</sup>,为减少其心脏毒性应采取以下策略:心脏毒性药物治疗前应充分评估心脏毒性的风险,酌情适当调整用药剂量或方案,加强监测心功能,采用可预防蒽环类药物心脏毒性的药物等。

患者,青年男性,22岁,入院时存在窦性心动过速及感染症状,两者都是蒽环类药物心脏毒性的危险因素。基于患者存在相关危险因素,因此在确定化疗方案中蒽环类药物时并未选用阿霉素、柔红霉素等药物,而选用了心脏毒性相对较小的米托蒽醌。另外,有报道指出<sup>[10]</sup>,在给药方式上选择持续静脉滴注而非快速静脉推注可明显减低蒽环类药物心肌毒性的发生率和病死率,因此其给药方式采用将米托蒽醌溶于5%葡萄糖溶液250 ml中静脉滴注。大量的研究发现,右丙亚胺可以有效预防蒽环类药物的心脏毒性<sup>[11]</sup>,它可以通过减少氧自由基的产生,降低脂质过氧化物产量来减少心肌细胞的凋亡。由于我院尚未引进该药,因此选用了可以促进脂类代谢、增加NADH细胞色素C还原酶、细胞色素氧化酶活性的左卡尼汀进行保心治疗,同时通过心电图、心肌酶谱监测等方法密切监测患者的心功能。

化疗3d后,患者出现了急性左心衰症状,综合分析后考虑其心功能下降极有可能是米托蒽醌引起的不良反应,及时停用米托蒽醌,同时给予吸氧、利尿、扩血管等对症治疗。而此时米托蒽醌也已到疗程,因此停用米托蒽醌并不会影响化疗方案。

### 2.4 药学监护

(1)患者因蚊虫叮咬出现了红、肿、热、痛等症状,对创面进行分析后判定为浅表性皮肤软组织感染。由于患者中性粒细胞百分比比较低,免疫功能低下,且处于致病菌复杂的医院环境中,因此嘱咐患者注意保持创面清洁,防止污染创面造成感染的进一步加深。同时,密切关注创面、体温、血常规等情况,若未能及时控制感染,可将抗生素升级为抗菌谱较广的第三代头孢菌素如头孢曲松等,并可加用甲硝唑兼顾厌氧菌感染的可能。(2)米托蒽醌心脏毒性的主要机制是自由基的产生,而维生素C、E及辅酶Q<sub>10</sub>等药物可以有效清除自由基,且不会对患者造成额外的生理负担,建议可以服用多种维生素片等进行辅助保心治疗。蒽环类药物对心脏造成的损伤可延迟至用药之后,嘱患者出院后应多食富含维生索类的水果蔬菜如

# 我院抗肿瘤辅助用药分析及干预措施

司宏\*,徐艳艳,倪美鑫\*(南通市肿瘤医院药剂科,江苏南通 226361)

中图分类号 R969.3;R952 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)11-1565-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.11.44

**摘要** 目的:促进抗肿瘤辅助用药的安全、合理和经济使用。方法:回顾性分析我院2013年1—6月(干预前)和7—12月(干预后)抗肿瘤辅助用药应用情况及评价干预效果。结果:通过技术干预、行政干预、信息干预等措施,不合理使用抗肿瘤辅助用药得到有效改善,抗肿瘤辅助用药占药品总收入的比例,干预前为59.07%,干预后为47.17%,下降11.90%。结论:肿瘤治疗中辅助用药目前尚缺少客观和系统的评价依据,通过临床查找循证证据,客观评价用药合理性,逐步规范辅助用药行为,可以规避用药风险。

**关键词** 抗肿瘤辅助用药;分析;干预措施

## Analysis of Anti-tumor Adjuvant Drugs and Interventions in Our Hospital

SI Hong, XU Yan-yan, NI Mei-xin (Dept. of Pharmacy, Nantong Tumor Hospital, Jiangsu Nantong 226361, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To promote the safety, rationality and economy use of anti-tumor adjuvant drugs. METHODS: The application of anti-tumor adjuvant drugs in our hospital in Jan.-Jun. (before intervention) and Jul.-Dec. 2013 (after intervention) was retrospective analyzed and the effects of intervention was evaluated. RESULTS: According to the measures of technological intervention, administrative intervention and information intervention, etc, the irrational use of anti-tumor adjuvant drugs was improved. The proportion of anti-tumor adjuvant drugs in total income of drugs was decreased from 59.07% (before intervention) to 47.17% (after intervention), decreasing 11.90%. CONCLUSIONS: Adjuvant drugs are still lack of objective and system evaluation basis. The medication risks can be avoided by finding evidence-based clinical evidence, objectively evaluating the rationality of medication and can gradually standardizing the behavior of adjuvant.

**KEYWORDS** Anti-tumor adjuvant drugs; Analysis; Interventions

橙子、猕猴桃、青椒等。(3)患者液体滞留严重,为避免进一步加重心脏负担,应尽可能减少液体入量。在患者住院第4天前所使用的药物中,给药方式基本为静脉滴注,液体入量大。建议可将辅助治疗的奥美拉唑、氨溴索及多索茶碱的给药方式均改为口服给药,减少静脉液体总入量。同时,嘱患者应减少口服的液体总入量,除尽可能减少喝水外,还应避免食用西瓜、汤、稀粥等含水量大的食物。若口渴难耐,需少量多次饮水,避免一次性饮水过多造成心脏负担突然加大。密切观察患者尿量、心电图、心肌酶谱等指标。

### 3 结语

该患者的治疗过程中,临床药师从药学角度出发,以药源性不良反应为切入点,通过与医师的密切合作,及时发现,分析了米托蒽醌引起的心衰不良反应,同时制定了有效的药学监护计划,积极为医师提供合理用药建议,充分体现了不良反应监测及药学监护在临床治疗中的价值。

### 参考文献

- [1] 贾英杰,李小江,孙一予,等.蒽环类药物心脏毒性及其中药防治[J].时珍国医国药,2010,21(8):2110.
- [2] 马军,秦叔逵,沈志祥.蒽环类药物心脏毒性防治指南:2013年版[J].临床肿瘤学杂志,2013(10):925.

\*副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0513-86712072。E-mail:847004230@qq.com

#通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:0513-86712032。E-mail:nmx1965@163.com

- [3] 刘建民,刑建平.循证的药品不良反应评价方法[J].中国药物警戒,2010,7(1):12.
- [4] 李春霞.DA与MA方案诱导治疗急性髓系白血病的疗效分析[J].中国实用医刊,2014,41(6):67.
- [5] Simůek, stérba, Popelová O, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: Overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron[J].*Pharmacol Rep*, 2009,61(1):154.
- [6] 姜龙,龙浩,王华庆.蒽环类抗肿瘤药物的心脏毒性及保护剂研究进展[J].中国肿瘤临床,2011,38(16):991.
- [7] Kim SY, Kim SJ, Kim BJ, et al. Doxorubicin induced reactive oxygen species generation and intracellular Ca<sup>2+</sup> increase are reciprocally modulated in rat cardiomyocytes[J]. *Exp Mol Med*, 2006,38(5):535.
- [8] 唐建秀,彭志刚.蒽环类药物心脏毒性的研究进展[J].内科,2008,3(5):746.
- [9] 刘陶文.蒽环类药物对心脏的毒性反应及其保护措施[J].癌变畸变突变,2006,3(2):1403.
- [10] 高文斌,于克达,王丽双.表阿霉素大剂量持续静脉滴注对心脏毒性反应的观察[J].药物不良反应杂志,2005,7(1):15.
- [11] 章亮,周晖,陈小会,等.右丙亚胺对蒽环类抗肿瘤药物心脏保护作用分析[J].中国基层医药,2013,20(23):3648.

(收稿日期:2014-09-20 修回日期:2015-01-06)

(编辑:钟秋月)