

临床药师参与低危妊娠滋养细胞肿瘤患者 化学治疗的药学监护实践



孙嘉婧¹, 陈力², 武文³, 樊王冬⁴

1. 都江堰市人民医院药剂科(四川都江堰 611830)

2. 四川大学华西第二医院药剂科(成都 610041)

3. 乐山市人民医院药剂科(四川乐山 614000)

4. 四川大学华西第四医院药剂科(成都 610041)

【摘要】 目的 通过参与低危妊娠滋养细胞肿瘤患者药物治疗实践, 探讨临床药师参与肿瘤化学治疗(化疗)方案的制定和开展药学监护的方法。方法 2015 年 1 月起临床药师参与妇科化疗病房 1 例低危妊娠滋养细胞肿瘤患者从首次化疗到疾病临床治愈的整个过程, 制定化疗方案、监护临床疗效与不良反应, 疗效不佳时及时更换化疗方案, 积极应对患者化疗过程中的不良反应。结果 医生采纳临床药师的建议。经过规范化的治疗, 患者病情达到临床痊愈。结论 临床药师深入临床开展药学监护, 可协助医师保障患者用药更加安全有效。

【关键词】 临床药师; 妊娠滋养细胞肿瘤; 药学监护; 工作实践

Clinical pharmacists participating in the pharmaceutical care of a patient with low-risk gestational trophoblastic neoplasia

SUN Jiajing¹, CHEN Li², WU Wen³, FAN Wangdong⁴

1. Department of Pharmacy, Dujiangyan People's Hospital, Dujiangyan, Sichuan 611830, P. R. China

2. Department of Pharmacy, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, P. R. China

3. Department of Pharmacy, Leshan People's Hospital, Leshan, Sichuan 614000, P. R. China

4. Department of Pharmacy, West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, P. R. China

Corresponding author: SUN Jiajing, Email: 178804608@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the method of clinical pharmacists involved in the treatment of formulate the chemotherapy for cancer and pharmaceutical care, through the practice of drug treatment in patient with gestational trophoblastic neoplasia. **Methods** Clinical pharmacists participated in the treatment of one patient with low-risk gestational trophoblastic neoplasia in gynecological chemotherapy ward, from the first chemotherapy in January 2015 to the clinical cure. The countermeasures included designating chemotherapy regimen, monitoring clinical efficacy and adverse reactions, changing the chemotherapy redimen in time when the curative effect was poor, and coping with adverse reactions. **Results** Physicians adopted the suggestions from clinical pharmacists and the patient was clinically cured after standardized treatment. **Conclusion** Pharmaceutical care by clinical pharmacists can assist clinicians to ensure the safety and effectiveness of drug use.

【Key words】 Clinical pharmacist; Gestational trophoblastic neoplasia; Pharmaceutical care; Work practice

妊娠滋养细胞肿瘤(gestational trophoblastic neoplasia, GTN)是由胚胎外层滋养细胞发生恶变而形成的肿瘤。GTN 对化学治疗(化疗)药物十分敏感,治愈率可达 90% 以上,低危组可达 100%,高危组也有 80% 以上^[1]。化疗药物不可避免地会产生

一些近期或远期毒副反应,不同的化疗药物治疗不同肿瘤的缓解率不同,毒副反应的发生情况也有差异。为肿瘤患者选择最佳化疗方案、将患者化疗的毒副作用降至最低的同时保障患者用药疗效是肿瘤专科临床药师工作的重点。本文以 1 例低危 GTN 患者的化疗为例,浅析肿瘤专科临床药师参与药学监护的实践体会。现报告如下。

DOI: 10.7507/1002-0179.201603228

通信作者: 孙嘉婧, Email: 178804608@qq.com

1 资料与方法

1.1 一般资料

患者,女,27岁,体质量45.5 kg。2014年10月15日行人工流产清宫术,10月15日查血人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)为130 537.31 mU/mL。2014年10月21日第2次清宫,2014年12月30日查血HCG为71.22 mU/mL,2015年1月19日查血HCG为70.40 mU/mL,考虑GTN。患者病变局限于子宫,解剖学分期为I期,为低危组患者。

1.2 方法

以妇科化疗病房该例低危GTN患者为研究对象,从患者首次门诊化疗到疾病进展住院化疗再到临床治愈的整个过程,临床药师参与其中,制定化疗方案、监护临床疗效与不良反应,更换化疗方案。临床药师通过PubMed检索平台检索了2000年—2015年关于低危GTN化疗的相关文献,在证据充足的情况下对患者整个用药过程进行监护,为患者提供药学服务。

2 结果

2.1 患者初始化疗方案的制定

临床药师为患者推荐首次化疗方案为更生霉素10~12 μg/(kg·d)静脉滴注、第1~5天用药、每2周为1个疗程的方案。但由于该患者非医院所在地本地人,且存在该院床位极其紧张等客观因素,无法保障每次按时入院治疗。临床药师与主治医师商量后最终制定化疗方案为甲氨蝶呤0.4 mg/(kg·d)连续5 d肌肉注射、每2周为1个疗程,该方案患者可在门诊肌肉注射,每天肌肉注射完可自行回家不用住院,且在当地医院完成化疗也较方便。

2.2 疗效监护与方案调整

该患者体质量45.5 kg,2015年1月21日—2月25日共使用甲氨蝶呤单药方案化疗3次,具体为甲氨蝶呤18 mg,连续5 d肌肉注射,每2周为1个疗程。第1、2、3次化疗前查血HCG分别为70.4、37.6、30.3 mU/mL,末次化疗时间为2015年2月25日。一般认为经2~3个疗程化疗后血清HCG水平未呈对数下降或下降少于50%可考虑GTN耐药^[4]。该患者2015年3月11日查血HCG为23.9 mU/mL,应换化疗方案。2015年3月11日,患者因低危GTN要求第4次化疗入院,本次入院对患者疗效进行评估,CT结果显示患者病变仍局限于子宫,为I期,患者前次妊娠结局为流产,治疗前血HCG

为130 537.31 mU/mL,先前甲氨蝶呤单药化疗失败,国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)预后评分为7分,仍为低危组患者。临床药师推荐更生霉素单药化疗。

2015年3月11日,患者第1次使用更生霉素单药化疗方案,具体为:更生霉素500 μg静脉滴注,第1~5天用药,每2周为1个疗程,本次化疗前HCG为23.9 mU/mL;2015年3月27日第2次更生霉素单药化疗,化疗前HCG为15.01 mU/mL;2015年4月12日第3次更生霉素单药化疗,化疗前HCG<2 mU/mL。临床药师建议该患者再化疗2个疗程可结束治疗。

2.3 化疗不良反应的药学监护计划

该患者首次使用甲氨蝶呤方案化疗在门诊进行,临床药师重点关注了甲氨蝶呤较常导致的胃肠道反应、肝毒性及骨髓抑制情况,患者自述除口腔溃疡外未出现其他严重不良反应。临床药师建议患者每天康复新液漱口4次,口腔溃疡明显好转。行更生霉素单药方案患者需入院治疗,较常见不良反应为骨髓抑制、胃肠道反应以及肝功能损害等,针对这些不良反应临床药师制定监护计划为:①监测患者血象,骨髓抑制外周血象表现以白细胞降低为主,白细胞持久低值,发生严重感染的危险性越高。白细胞或中性粒细胞减少时可给予重组人粒细胞刺激因子,它能降低中性粒细胞减少的严重程度,降低感染风险。上次化疗后出现了骨髓抑制则推荐下次化疗结束后24~48 h预防性使用重组人粒细胞刺激因子。②化疗期间预防性使用止吐及保护胃黏膜的药物,关注患者胃肠道反应,恶心呕吐是化疗过程中最常出现的不良反应,急性剧烈的呕吐可能导致患者脱水、营养缺乏及电解质紊乱。甲氨蝶呤和更生霉素还易导致口腔及胃肠道黏膜反应,临床药师嘱咐患者保持口腔清洁,必要时局部给予康复新液、西瓜霜、溃疡散等。③监测患者肝功能。肝功能损害一般发生于化疗后第7~14天,多表现为谷丙转氨酶一过性升高。谷丙转氨酶>2~3倍正常高限或碱性磷酸酶>1.25倍正常高限或总胆红>1.5倍正常高限时应复查,必要时考虑停化疗保肝,化疗期间可预防性给予多烯磷脂酰胆碱保肝。

患者每次入院更生霉素化疗期间,预防性使用奥美拉唑40 mg、1次/d、静脉滴注护胃,雷莫司琼0.3 mg+地塞米松5 mg、1次/d、静脉滴注止吐,多烯磷脂酰胆碱465 mg、1次/d、静脉滴注护肝。第

1 次更生霉素化疗的第 2 天患者出现轻微恶性呕吐反应, 未采取进一步措施, 后自行缓解; 第 1 次更生霉素化疗结束后出现口腔溃疡, 康复新液 4 次/d 漱口患者表示能够耐受; 在预防性用药情况下患者整个化疗过程较为顺利, 未出现严重不良反应。

3 讨论

GTN 的临床症状多表现为正常月经后突然出现的停经、无其他明显诱因的阴道不规则出血、子宫复旧不全或不均匀性增大、腹痛、假孕反应以及一些生殖道以外症状^[3], 另外还有无任何症状者。测量血 β -HCG 可以监测潜在的葡萄胎恶化, 连续测量可以诊断 GTN, 通过血 β -HCG 检验反映疗效有利于制定下一步的治疗方案, 通过 β -HCG 随访可以监控及诊断 GTN 疾病的复发^[4-5]。

GTN 除上皮样滋养细胞肿瘤外对化疗都十分敏感, 首次化疗选择最合理的方案能显著提高治愈率, 且避免患者多余的治疗。通过文献回顾, 临床药师得出如下结论: 低危 GTN 患者首选单药方案化疗, 一般可选药物有甲氨蝶呤、更生霉素、氟尿嘧啶等, 同一药物可变化不同给药方案。单从缓解率来看, 更生霉素和甲氨蝶呤单药治疗低危 GTN 目前报道的最高缓解率为分别为 100% 和 73.6%^[6], 氟尿嘧啶使用相对复杂, 因此更生霉素和甲氨蝶呤是治疗低危 GTN 的主要选择, 以更生霉素治愈率更高。更生霉素给药方案较多, 综合考虑更生霉素的疗效与不良反应, 以更生霉素 10~12 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 静脉滴注、第 1~5 天用药、每 2 周为 1 个疗程方案最优。然而 GTN 患者大多较年轻, 化疗周期较长, 甲氨蝶呤 0.4 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 肌肉注射、连续 5 d、每 2 周为 1 个疗程的方案可在门诊完成, 且治愈率较高, 较多患者可选择此方案。对于高危 GTN, 文献显示目前使用最广泛的一线联合化疗治疗高危 GTN 的方案为 EMA-CO 方案^[7], 而对于持续性和复发性对甲氨蝶呤耐药的高危 GTN 应采用顺铂、依托铂苷加或不加博来霉素或异环磷酰胺方案治疗较好^[8]。

PubMed 检索平台检索 2000 年–2015 年关于低危 GTN 化疗的相关文献, 3 篇文章比较了每周 1 次肌肉注射甲氨蝶呤 30 mg/m^2 方案与每 2 周 1 次肌肉注射更生霉素 1.25 mg/m^2 方案, 得出结论为: 双周更生霉素方案治疗低危 GTN 的缓解率较甲氨蝶呤每周方案完全缓解率更高^[9-11]; 一项关于低危 GTN 的有效性和并发症的随机对照试验比较了 Act-D (放线菌素 D) 方案[连续 5 d 静脉注射 Act-D

10 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 、2 周为 1 个疗程]与 MTX-FA 方案[第 1、3、5、7 天肌肉注射甲氨蝶呤 1 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ +第 2、4、6、8 肌肉注射叶酸 0.1 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 、2 周为 1 个疗程], 得出结论为 Act-D 组与 MTX-FA 组的缓解率分别为 100% 和 73.6%, Act-D 组的黏膜炎和脱发不良反应更为常见, MTX-FA 组肝酶水平升高更常见。ACT-D 治疗 1 期低危 GTN 比 MTX-FA 更有效^[9]; 一项来自 Cochrane Database 的系统评价共纳入 5 个高质量随机对照试验 (517 例患者), 所有的研究都比较了甲氨蝶呤和更生霉素, 3 个研究比较了每周肌肉注射甲氨蝶呤和每 2 周静脉注射更生霉素 (393 例), 1 个研究比较了甲氨蝶呤 5 d 肌肉注射和更生霉素 2 周静脉注射 (75 例), 1 个研究比较了甲氨蝶呤-甲酰四氢叶酸 8 d 肌肉注射和更生霉素 5 d 静脉注射 (49 例), 得出结论: 更生霉素更有可能实现 GTN 的一次性治愈, 与甲氨蝶呤相比更易治愈。更生霉素冲击疗法不比甲氨蝶呤有显著的不良反应^[12]; 此外, 其他文献也比较了口服甲氨蝶呤、甲氨蝶呤 5 d 肌肉注射、静脉滴注甲氨蝶呤、放线菌素冲击治疗方案, 都得出了放线菌素 D 是目前治疗低危 GTN 的一线方案中较合适的选择^[13]。

Mcneish 等^[14]研究低危 GTN 患者在甲氨蝶呤单药化疗失败后的补救方案, 得出结论为: 患者耐药时血 HCG<100 mU/mL 时使用更生霉素单药方案补救的完全缓解率为 86%, 建议耐药时血 HCG>100 mU/mL 时选择联合方案如 EMA-CO 方案补救。因此, 该患者甲氨蝶呤治疗失败时血 HCG 为 23.9 mU/mL , 临床药师仍然推荐更生霉素单药化疗。

据 FIGO, 低危 GTN 停药指征为 HCG 正常后至少巩固 1 个疗程, 对于 HCG 下降缓慢者通常巩固 2~3 个疗程, 因此临床药师建议该患者再化疗 2 个疗程可结束治疗。

化疗不良反应不容忽视, 通常肿瘤患者的化疗我们需要考虑骨髓抑制、胃肠道反应、神经毒性、肝毒性以及某些化疗药物有一些严重毒性反应如博来霉素的肺毒性、顺铂的肾毒性、多柔比星的心脏毒性等。

监测血常规以了解患者骨髓抑制情况, 文献报道重组人粒细胞集落刺激因子适合剂量为: I 度骨髓抑制 75 $\mu\text{g}/\text{d}$, II 度 75~150 $\mu\text{g}/\text{d}$, III 度 150~225 $\mu\text{g}/\text{d}$, IV 度 225~300 $\mu\text{g}/\text{d}$ ^[15]。地榆升白片、利可君、小檗胺等也能在一定程度上升高白细胞。待白细胞计数 $>3.0\times 10^9/\text{L}$, 粒细胞计数

>1.5×10⁹/L, 血小板计数>100×10⁹/L 时再行下一疗程化疗。

化疗药物的胃肠道毒性较大, 根据美国国立综合癌症网络 2015 止吐指南, 更生霉素为中致吐化疗药物, 致吐率为 30%~90%, 可预防性使用 5-羟色胺 3 受体拮抗剂+糖皮质激素止吐, 因此化疗期间可给予雷莫司琼+地塞米松止吐。

综上所述, 临床药师由于临床知识的缺乏, 需要向临床医师学习很多临床专科知识, 而临床药师可在专科以外的药物知识上给予临床医师很大的补充, 做临床医护人员合理用药的参谋。建立医药共同参与为患者服务的模式, 可更有效地保障临床用药安全、有效、经济、合理。

参考文献

- 1 沈铿, 崔恒, 丰有吉. 常见妇科恶性肿瘤诊治指南. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 115-135.
- 2 Morgan JM, Lurain JR. Gestational trophoblastic neoplasia: an update. *Curr Oncol Rep*, 2008, 10(6): 497-504.
- 3 Smith HO, Wiggins C, Verschraegen CF, *et al*. Changing trends in gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med*, 2006, 51(10): 777-784.
- 4 Cole LA, Butler SA, Khanlian SA, *et al*. Gestational trophoblastic diseases: 2. Hyperglycosylated hCG as a reliable marker of active neoplasia. *Gynecol Oncol*, 2006, 102(2): 151-159.
- 5 朱晓旭, 钱建华, 掌佩文, 等. 不同 HCG 水平妊娠滋养细胞肿瘤的临床特征和治疗分析. *浙江医学*, 2016, 38(9): 611-613.
- 6 Lertkhachonsuk AA, Israngura N, Wilailak S, *et al*. Actinomycin d versus methotrexate-folinic acid as the treatment of stage I, low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a randomized controlled trial. *Int J Gynecol Cancer*, 2009, 19(5): 985-988.
- 7 Deng LY, Zhang J, Wu TX, *et al*. Combination chemotherapy for primary treatment of high-risk gestational trophoblastic tumour. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(1): CD005196.
- 8 Lurain JR, Nejad B. Secondary chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol*, 2005, 97(2): 618-623.
- 9 Yarandi F, Eftekhari Z, Shojaei H, *et al*. Pulse methotrexate versus pulse actinomycin D in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*, 2008, 103(1): 33-37.
- 10 Osborne RJ, Filiaci V, Schink JC, *et al*. Phase III trial of weekly methotrexate or pulsed dactinomycin for low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*, 2011, 29(7): 825-831.
- 11 Gilani MM, Yarandi F, Eftekhari Z, *et al*. Comparison of pulse methotrexate and pulse dactinomycin in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2005, 45(2): 161-164.
- 12 Alazzam M, Tidy J, Hancock BW, *et al*. First line chemotherapy in low risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012(7): CD007102.
- 13 Osborne R, Gerulath A. What is the best regimen for low-risk gestational trophoblastic neoplasia. A review. *J Reprod Med*, 2004, 49(8): 602-616.
- 14 Mcneish IA, Strickland S, Holden L, *et al*. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000. *J Clin Oncol*, 2002, 20(7): 1838-1844.
- 15 刘建军, 崔林, 张志胜. 重组人粒细胞集落刺激因子对化疗后粒细胞下降的疗效观察. *肿瘤研究与临床*, 2006, 18(12): 848-849.

收稿日期: 2016-07-22 修回日期: 2018-03-27
本文编辑: 孙艳梅