

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.16.028

1 例晚期转移性乳腺癌伴重度骨痛患者药学监护效果评价*

李梅, 邓小莹, 倪穗琴[△]

(广东省广州市第一人民医院, 广东 广州 510180)

摘要:目的 探讨临床药师在晚期转移性乳腺癌伴重度骨痛患者的治疗中实行药学监护的临床意义。方法 以1例晚期转移性乳腺癌伴重度骨痛患者为例,结合该患者的临床特点及相关指南,分析其化学治疗(简称化疗)和癌痛治疗方案的合理性,监测药品不良反应,为临床医护人员提供个体化治疗的药学建议。结果 临床药师结合临床诊断及医师对疾病的临床分析,为患者的个体化治疗提出了合理的药学建议;并在缓解患者疼痛的同时,监测药品不良反应,避免了药源性疾病的发生,保障了患者的用药安全。结论 在临床的药物治

疗过程中,临床药师能发挥自身专业知识,将药学监护作为参与临床多学科治疗模式的切入点,协助临床医师为患者制订个体化的治疗方案,让患者获益最大化。

关键词:晚期;转移性乳腺癌;癌痛;药学监护;临床药师;合理用药

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)16-0084-04

Effect of Pharmaceutical Care for a Patient with Advanced Metastatic Breast Cancer and Severe Bone Pain

Li Mei, Deng Xiaoying, Ni Suiqing

(The First People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou, Guangdong, China 510180)

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of pharmaceutical care implemented by clinical pharmacists in the treatment of advanced metastatic breast cancer and severe bone pain. **Methods** A patient with advanced metastatic breast cancer and severe bone pain was taken as an example, combined with the clinical characteristics patients with advanced breast cancer and severe cancer pain and relevant guidelines, the rationality of chemotherapy regimen and treatment regimen for cancer pain were analyzed, the adverse drug reactions were monitored, and the pharmaceutical suggestions about individualized treatment were provided for the clinical medical staffs. **Results** Combined with the clinical diagnosis and the doctor's clinical analysis of the disease, the clinical pharmacists put forward reasonable pharmaceutical recommendations for making individual treatment of the patient, reduced the pain of the patient, and monitored the adverse drug reactions, avoided the occurrence of drug-induced diseases and ensured the safety of the patient's medication. **Conclusion** In the process of clinical drug treatment, the clinical pharmacist can play their own professional knowledge, take part in multidisciplinary treatment mode through clinical pharmaceutical care, assist the clinicians to formulate individualized treatment plan for the patient, which will benefit the patient best.

Key words: advanced stage; metastatic breast cancer; cancer pain; pharmaceutical care; clinical pharmacist; rational drug use

6%~7%的新发乳腺癌患者初次诊断即为进展期乳腺癌,而最初诊断为早期乳腺癌的患者,接受辅助治疗后仍有30%最终会出现多发转移^[1]。进展期乳腺癌患者的中位生存期仅为2~4年,目前认为其无法治愈,但可采用手术、放射治疗(简称放疗)、化学治疗(简称化疗)、内分泌治疗、靶向治疗及免疫治疗为主的综合治疗,治疗目的是延缓疾病的进展,改善患者的生活质量,延长患者的生存期^[2]。我院临床药师对1例晚期转移性乳腺癌伴重度骨痛的住院患进行了全程药学监护,协助临床医师制订了合理的治疗方案,减轻了患者的痛苦,使其最大程度获益,现总结如下。

1 临床资料

1.1 入院时情况

患者,女,51岁,体质量55 kg,身高156 cm,体表面

积约1.63 m²,因“乳腺癌术后5年,骨痛3年,按期化疗”于2017年11月28日入院。患者5年前出现右乳房肿块,行右乳腺改良根治术+系统淋巴结清扫术,术后病理示右侧乳腺浸润性小叶癌,免疫组化示雌激素受体(ER)(+++)、孕激素受体(PR)(+++)、原癌基因人类表皮生长因子受体2基因(Cerb2)(++)、表皮生长因子(EGFR)(-)、E-钙粘素(-),淋巴结0/13枚转移,病理分期T₂N₀M₀,术后予CAF方案(环磷酰胺+多柔比星+氟尿嘧啶)化疗5个疗程后,先后服用“他莫昔芬及来曲唑”行内分泌治疗。3年前出现腰痛,为牵涉性痛,持续时间不定,间有右下肢麻木不适情况。自行停用内分泌治疗药物,予“布洛芬”止痛治疗,疼痛无明显好转。1年前行SPECT检查示:左下颌骨,胸骨,多个胸腰椎,左第2,3,5肋骨,右第6肋骨,双侧髌髌关节,双侧

*基金项目:广东省医院药学研究基金[2015A07]。

第一作者:李梅,女,硕士研究生,药师,研究方向为药物临床试验质量管理,(电话)020-81048106(电子信箱)475874791@qq.com。

[△]通信作者:倪穗琴,女,硕士研究生,主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)ywj510@126.com。

股骨头,右侧髌骨见局灶状及片灶状放射性浓集灶,考虑全身多发性骨转移。未给予进一步治疗。2017年7月开始逐渐出现右下肢活动受限,伴反复牵涉性麻痹痛,夜间睡眠较差,疼痛数字评分法(NRS)评分为4~7分。2017年11月查胸、腹CT平扫及增强示:“右侧乳腺癌术后”,右侧腋下多发软组织占位影,考虑多发淋巴结转移;全身多发骨转移。予“紫杉醇脂质体180 mg d1+吡柔比星60 mg d1”方案化疗,辅以“他莫昔芬+甲地孕酮”内分泌治疗,过程顺利。目前止痛治疗方案为“羟考酮缓释片20 mg q12h(12 h 1次)+普瑞巴林75 mg bid(每日2次)+塞来昔布0.2 g bid”,患者麻痹性疼痛较前稍减轻,活动时仍间断有下肢麻痹疼痛不适,夜间睡眠稍差,偶有痛醒情况发生。NRS评分为2~7分。近1个月来,患者精神可,饮食可,大、小便正常,体质量稍增加。既往对头孢类药物过敏,表现为一过性晕厥。2012年行子宫肌瘤手术,术后已停经。个人史、家族史等无特殊。

入院体格检查示生命体征正常,卡氏生活质量(KPS)评分为60分。慢性面容,右锁骨上可触及数个肿大淋巴结,质硬、固定、无压痛,直径最大约2 cm,全身浅表淋巴结无肿大,右侧乳房缺如,余未见明显异常。入院查妇科肿瘤组合三项[癌胚抗原(CEA)定量、糖类抗原125(CA125)、糖类抗原19-9(CA19-9)]、血常规、肝肾功能、心肌酶谱、心电图等均未见明显异常。

入院诊断:右乳腺癌浸润性小叶癌术后复发并多发骨转移、淋巴结转移。

1.2 药物治疗过程

入院后,给予患者内分泌治疗及“紫杉醇脂质体180 mg d1+吡柔比星60 mg d1”方案化疗,并给予止痛等对症治疗。详见表1至表3。患者入院当天出现爆发性疼痛,NRS评分为7分,予盐酸吗啡片10 mg口服滴定,滴定24 h共用40 mg,次日换算为羟考酮缓释片30 mg,12 h口服1次,疼痛控制可,NRS评分为2分。11月29日,给予“紫杉醇脂质体180 mg d1+吡柔比星60 mg d1”方案化疗,并给予化疗预处理及预防化疗所致恶心、呕吐等药物,化疗过程顺利,未出现恶心、呕吐、过敏反应等不良反应。住院期间,患者未诉有感觉异常、肢体麻木、心脏不适等。12月1日,复查患者血常规及肝肾功能等未见明显异常,予出院。

2 用药分析

2.1 化疗方案

化疗方案的选择:根据乳腺癌诊治指南与规范,在决定治疗方案前,应尽可能对复发或转移部位进行活检,明确诊断和重新评估肿瘤的ER,PR,HER-2状态。另外,免疫组化检测CerB2(++)的患者应进一步行原位杂交法(CISH)或荧光杂交法(FISH)检测,以明确

表1 患者住院期间的化疗方案及化疗所致不良反应的治疗方案

日期	主要治疗药物
11月29日	注射用紫杉醇脂质体210 mg 静脉滴注 注射用盐酸吡柔比星60 mg 静脉滴注 地塞米松注射液10 mg 肌肉注射1次,静脉滴注紫杉醇脂质体前1 h给药 苯海拉明注射液20 mg 肌肉注射1次,静脉滴注紫杉醇脂质体前30 min给药 雷尼替丁注射液150 mg 静脉滴注1次,静脉滴注紫杉醇脂质体前30 min给药 注射用盐酸昂丹司琼8 mg 静脉注射1次,静脉滴注紫杉醇脂质体前30 min给药
11月29日至11月30日	注射用奥美拉唑钠40 mg 静脉滴注,每日1次

表2 患者住院期间的内分泌治疗方案

日期	主要治疗药物
11月28日至12月1日	他莫昔芬片10 mg 口服,每日2次 甲地孕酮分散片0.16 g 口服,每日1次

表3 患者住院期间的止痛治疗方案

日期	主要治疗药物
11月28日至11月28日	羟考酮缓释片20 mg 口服,12 h 1次
11月28日至11月28日	盐酸吗啡片10 mg 口服,24 h 滴定共用40 mg
11月29日至12月1日	羟考酮缓释片30 mg 口服,12 h 1次
11月28日至12月1日	普瑞巴林胶囊75 mg 口服,每日1次
11月28日至11月28日	塞来昔布胶囊0.2 g 口服,每日2次

是否有基因扩增^[3-4]。临床药师协助临床医师制订治疗方案时,建议重新评估肿瘤ER,PR,HER-2的状态,临床医师接纳上述建议,但患者考虑其自身经济等因素予拒绝,并签署知情同意书。该患者术后无病间隔期短,疾病进展迅速,为快速缓解疾病伴发症状,延缓肿瘤进展,首选化疗合理。根据乳腺癌相关指南推荐,复发转移性乳腺癌的首选化疗方案包括单药序贯化疗和联合化疗。其中,联合化疗比单药化疗有更好的客观缓解率和疾病进展时间,可使症状迅速缓解或使肿瘤迅速缩小,其方案包括环磷酰胺+多柔比星+氟尿嘧啶,环磷酰胺+表柔比星+氟尿嘧啶,环磷酰胺+多柔比星,多柔比星+多西他赛/紫杉醇等。需要指出的是,吡柔比星价格较多柔比星和表柔比星等蒽环类药物低,且在中国临床实践中,用吡柔比星代替多柔比星可行。故该患者使用紫杉醇脂质体+吡柔比星方案化疗,每月1次,是否长期化疗待评价该化疗方案的疗效、药品不良反应和患者生活质量后权衡决定。

化疗预处理:紫杉醇常见药品不良反应除骨髓抑制、神经毒性、心血管毒性、肝脏毒性等外,还有过敏反应。可在使用紫杉醇前30 min 静脉注射地塞米松5~10 mg,肌肉注射苯海拉明50 mg,静脉注射西咪替丁

300 mg, 以预防紫杉醇可能引发的过敏反应^[5]。该患者使用紫杉醇脂质体前 30 min 使用地塞米松、苯海拉明、雷尼替丁合理。

化疗相关恶心呕吐(CINV)的预防:化疗方案致吐风险级别高、年龄较轻,且女性是发生 CINV 的独立风险因素^[6]。根据美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)止吐临床实践指南中关于静脉用抗肿瘤药物的致吐风险分级,吡柔比星用量 $< 60 \text{ mg/m}^2$ 为中度致吐风险药物,紫杉醇脂质体为低致吐风险药物。根据联合化疗时应根据最高致吐风险级别的化疗药给予止吐药的原则,该患者的紫杉醇脂质体 + 吡柔比星化疗方案为中度致吐风险级别。虽然患者既往使用止吐药的情况不明,但该患者为使用中致吐风险化疗的 51 岁女性,为 CINV 的高危人群,可按中度致吐风险选择预防化疗所致恶心呕吐的药物治疗方案。按照时间发生的先后,CINV 分为急性、延迟性、预期性、爆发性和难治性 5 种类型。延迟性恶心呕吐多在化疗 24 h 后发生,常见于顺铂、卡铂、环磷酰胺和阿霉素化疗时,可持续数天。根据化疗所致恶心呕吐指南推荐,可选用 5-羟色胺 3(5-HT₃)受体拮抗剂 + 地塞米松或神经激肽 1(NK-1)受体拮抗剂或劳拉西泮或 H₂ 受体拮抗剂或质子泵抑制剂方案预防化疗所致恶心呕吐。另外,指南还指出,H₂ 受体拮抗剂或质子泵抑制剂选择性用于有胃部疾病的患者;NK-1 受体拮抗剂仅选择性用于有中度致吐风险的部分患者,如卡铂用量 $\geq 300 \text{ mg/m}^2$ 、环磷酰胺用量 $\geq 600 \sim 1\,000 \text{ mg/m}^2$ 、阿霉素用量 $\geq 50 \text{ mg/m}^2$ 。该患者饮食可,既往无胃部疾病,阿霉素用量 $< 50 \text{ mg/m}^2$,中度致吐风险,推荐使用地塞米松 + 5HT₃ 受体拮抗剂即可预防化疗所致恶心呕吐。该患者大范围使用地塞米松 + 昂丹司琼(5HT₃ 受体拮抗剂) + 奥美拉唑(质子泵抑制剂)预防化疗所致恶心呕吐略显积极,且该患者平时并未使用胃肠道损伤高风险的药物,长期使用奥美拉唑有过度使用质子泵抑制剂的嫌疑。临床药师建议临床医师停用奥美拉唑,临床医师接纳上述建议,化疗后第 1 天停用,停药后,患者未出现明显不适。

2.2 内分泌治疗方案

根据乳腺癌的 NCCN 指南,对于复发或Ⅳ期乳腺癌且绝经的患者,可给予芳香化酶抑制剂、他莫昔芬、托瑞米芬、甲地孕酮等内分泌治疗。结合患者自身的经济情况,给予他莫昔芬和甲地孕酮内分泌治疗合理。但除促黄体生成素释放激素类似物(LHRHa)外,辅助内分泌治疗和化疗同时使用可能会降低疗效,所以该患者应在化疗后使用他莫昔芬和甲地孕酮进行内分泌治疗。

2.3 止痛治疗方案

该患者有他莫昔芬及来曲唑的长期用药史,予查骨

密度(BMD)及 BND 评分为 -0.5 ,排除骨质疏松所致骨痛,结合病史及入院检查结果考虑疼痛来源主要为乳腺癌伴全身多发性骨转移及肿瘤压迫神经所致癌痛。

患者入院时使用的止痛治疗方案对疼痛控制不佳,且患者入院当天出现爆发性痛。根据癌症疼痛诊疗规范及专家共识^[7-8],癌痛维持治疗期间,当患者因病情变化,长效止痛药物剂量不足时,或发生爆发性疼痛时,应立即给予短效阿片类药物,用于解救治疗及剂量滴定,解救剂量为前 24 h 用药总量的 10% ~ 20%。所以该患者出现爆发性疼痛时,临床药师结合“首选口服给药”的原则,建议临床医师给予速效吗啡片 10 mg 进行疼痛滴定。

另外,考虑患者下肢麻痹性疼痛为肿瘤侵犯神经所致神经性疼痛,给予普瑞巴林治疗后,麻痹性疼痛较前减轻,可继续使用。但由于塞来昔布为非甾体抗炎止痛药,常见胃肠道反应、肝肾功能损伤、心脏毒性等不良反应,不宜长期使用,且患者平时使用塞来昔布止痛疗效并不佳,当非甾体抗炎镇痛药的用药剂量达到一定水平后,增加用药剂量不但不能增强其止痛效果,反而会会增加药品不良反应的发生^[9],故建议临床医师停用该药,重新滴定疼痛治疗剂量。

临床医师接纳上述建议,停用塞来昔布胶囊,并予盐酸吗啡片 10 mg 进行疼痛滴定,患者 24 h 使用盐酸吗啡片进行疼痛滴定次数为 4 次,总滴定剂量为 40 mg。指南指出,患者每日短效阿片解救用药次数大于 3 次时,应当考虑将前 24 h 解救用药换算成长效阿片类药按时给药。临床药师按照吗啡(口服):羟考酮(口服) = (1.5 ~ 2) : 1 的剂量进行换算,得出羟考酮每天的剂量为 60 ~ 67 mg,故建议临床医师将止痛方案调整为羟考酮缓释片 30 mg 口服,12 h 1 次,临床医师接纳上述建议,患者疼痛控制可,NRS 评分 2 分。

3 讨论

乳腺癌术后辅助全身治疗方案的制订,应基于患者乳腺癌复发风险的个体化评估,肿瘤病理分子分型,以及患者对不同治疗方案的反应性。一般来说,复发转移性乳腺癌选择的治疗方案,不仅要考虑患者肿瘤组织的 ER, PR, HER-2 状况,还要考虑患者的年龄、月经状态,疾病进展是否缓慢等因素。疾病进展缓慢的激素反应性乳腺癌患者可首选内分泌治疗,疾病进展迅速的复发转移患者则首选化疗,对于 HER-2 过表达的患者,应考虑含曲妥珠单抗的治疗方案。

在癌症化疗过程中,最常见的不良反应就是 CINV。急性剧烈的恶心呕吐可能导致患者脱水、电解质紊乱、营养不良等,严重者可能因消化道黏膜损伤而发生出血、感染甚至死亡。此外,严重的呕吐还可能造成患者心理上的改变,如抑郁、恐惧等,进一步加重化疗的不良反