

吡柔比星所致心脏毒性一例的临床治疗及药学监护体会

席加喜, 叶冬梅, 陈英

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院药学部

作者简介: 席加喜(1986-), 男, 硕士, 主管药师, 研究方向: 抗肿瘤药物及其不良反应处理。E-mail: 543908024@qq.com

通讯作者: 陈英(1965-), 女, 研究生学历, 学士学位, 主任药师, 研究方向: 医院药学与药事管理。E-mail: chenying86166@163.com

[摘要] **目的** 总结吡柔比星所致心脏毒性一例的临床治疗及药学监护的体会。**方法** 临床药师全程参与吡柔比星所致心脏毒性的治疗及监护, 通过与临床医师共同协商, 根据药学知识提出用药建议和监护建议, 制定个体化药物治疗方案和监护计划。**结果** 患者心脏不良反应好转, 顺利出院。**结论** 临床药师通过其自身药学知识, 能在临床化疗药物不良反应处理方面提供个体化用药方案和监护计划, 促进临床合理用药。

[关键词] 吡柔比星; 心脏毒性; 个体化治疗; 监护

[中图分类号] R 595 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1674-3806(2017)08-0800-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.08.27

The role of clinical pharmacists in the treatment and pharmaceutical care for a patient with cardiotoxicity induced by pirarubicin chemotherapy XI Jia-xi, YE Dong-mei, CHEN Ying. Department of Pharmacy, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To explore the role of clinical pharmacists in the treatment and pharmaceutical care for a patient with cardiotoxicity induced by theprubicin chemotherapy. **Methods** The clinical pharmacists participated in the clinical drug treatment team for a patient with cardiotoxicity induced by theprubicin chemotherapy, and made some suggestions of the treatment protocol and pharmaceutical care plan for the clinicians according to the related pharmaceutical knowledge. **Results** The patient was discharged with a better health condition. **Conclusion** The clinical pharmacists can help the clinicians make the individualized treatment and pharmaceutical care for the patients with adverse drug reactions by chemotherapy.

[Key words] Pirarubicin; Cardiotoxicity; Individualized treatment; Pharmaceutical care

1 病例介绍

患者, 女性, 30岁, 身高156cm, 体重55kg, 体表面积1.53, PS评分1分, NRS评分0分。患者因发现右乳肿块4月余入院。4个月前患者在无明显诱因下发现右乳肿块, 彩超示右侧乳腺囊性、混合性回声肿块, 性质待定; 右侧腋窝多发淋巴结肿大。穿刺活检示(右乳)浸润性导管癌Ⅱ级。患者既往一般健康状况良好。否认“高血压、冠心病、糖尿病”等慢性疾病史。否认有“肝炎、结核”等传染病病史。否认手术、外伤史。否认输血史。否认有食物药物过敏史。后在全麻下行右乳肿块切除改良根治术, 术后病理检查回报: (1)(右乳)浸润性导管癌Ⅲ级, 肿块2个, 分别约4.5cm×4cm×4cm及2cm×

2cm×1cm, 累及皮肤, 并见脉管内癌栓; (2)右腋下淋巴结8/15见癌转移, 淋巴结有融合, 并累及淋巴结外纤维脂肪组织, 脉管内见癌栓; (3)乳头、皮肤及基底切缘未见癌侵犯。ER(-), PR(-), CERBB-2(1+), KI-6735-60%, EGFR(1+)。术后诊断: 右乳癌T4N2M0Ⅲb期浸润性导管癌Basal-like型。术后行TAC方案化疗2个周期, 疗效评估为CR。出院1周后因出现心慌心悸、心率加快等症状再次入院, 查体: 体温36.6℃, 心率110次/min, 脉搏24次/min, 血压117/87mmHg。右侧乳房术后改变, 手术切口愈合可, 无红肿, 无渗液, 左侧乳房及腋窝未见明显异常。辅助检查: 心肌酶谱、血尿常规、血生化、肝肾功、肿瘤标记物等均在正常范围内。血生化: 肌钙蛋

白 T(CTnT)0.17 ng/ml,肌钙蛋白 I(CTnI)0.05 ng/ml,脑钠肽(BNP)197 pg/ml;心电图及心脏彩超未见明显异常,左室射血分数(LVEF)42%,心功能评级为 I 级。入院后临床医师根据患者辅助检查、患者用药史,考虑为吡柔比星引起的心脏毒性。立即予环磷腺苷葡胺 180 mg,静滴,1 次/d;曲美他嗪 20 mg,口服,3 次/d;辅酶 Q10 10 mg,口服,3 次/d,联合保护心脏治疗。治疗 3 d 后患者述心悸、心慌症状未见明显改善,提出请临床药师会诊。临床药师会诊后分析认为患者接受含吡柔比星方案化疗 2 个周期后述心悸、心慌,心率达 110 次/min,且肌钙蛋白和脑钠肽偏高,心功能评级为 I 级,根据《蒽环类药物心脏毒性防治指南(2013 年版)》的诊断依据,可诊断为吡柔比星引起的急性心脏毒性,根据其发生的时间应为急性心脏毒性,建议将治疗方案调整为辅酶 Q10 10 mg,口服,3 次/d;酒石酸美托洛尔片 100 mg,口服,2 次/d;左卡尼汀注射液 1.0 g,静滴,1 次/d。方案治疗 4 d 后,心慌心悸症状缓解。临床药师建议在第三周期 TAC 方案化疗前复查心率、肌钙蛋白及脑钠肽等指标,并予右丙亚胺预防心脏毒性。患者入院第 8 天开始予第三周期 TAC[多西他赛(TXT)100 mg + 吡柔比星(THP)90 mg + 环磷酰胺(CTX)0.7 g]方案化疗,化疗前予右丙亚胺 900 mg,静脉滴注预防护心治疗,同时予盐酸苯海拉明注射液 40 mg 肌内注射 + 西咪替丁注射液 0.4 g,静脉滴注 + 醋酸地塞米松片 9 mg,口服,2 次/d 预处理,注射用地塞米松磷酸钠 10 mg,静脉注射 + 盐酸昂丹司琼注射液 8 mg,静脉注射液止吐,以及辅酶 Q10 10 mg,口服,3 次/d;酒石酸美托洛尔 100 mg,口服,2 次/d;左卡尼汀注射液 1.0 g,静脉滴注,1 次/d 护心治疗。化疗后第 4 天(入院第 12 天)好转出院。

2 讨论

2.1 蒽环类药物包括阿霉素、表阿霉素、柔红霉素和阿克拉霉素等广泛地用于治疗血液系统恶性肿瘤和实体肿瘤,如急性白血病、淋巴瘤、乳腺癌、胃癌、软组织肉瘤和卵巢癌等^[1]。蒽环类药物的抗癌谱广,抗癌作用强,疗效确切,不可或缺,但是可以引起脱发、骨髓抑制和心脏毒性等毒副作用。心脏毒性是蒽环类药物最严重的毒副作用。吡柔比星[吡喃阿霉素, Pirarubicin, (2''R)-4'-O-Tetrahydropy ranyladriamycin, THP]于 1979 年由日本学者 Umezawa 等发现,是阿霉素(Doxo rubicin, DXR, Adriamycin, ADM)的一个四氢吡喃派生物,在 ADM 的 4 立体位加上了四氢吡喃基^[2]。由于化学结构和立体构型的改变,

其抗癌活性有所提高,要优于或相当于 ADM,能有效对抗耐 ADM 的实验肿瘤,而心脏毒性和脱发等副作用则明显降低。急性毒性试验证明 THP 的 LD50 (14 mg/kg)要比 ADM(9 ~ 10 mg/kg)要大,表明其急性毒性要比 ADM 小^[3],因此,近年来阿霉素逐渐被吡柔比星所取代。但临床研究和实践观察都显示即便是吡柔比星也会导致心脏毒性^[4],特别是初次使用蒽环类药物就可能造成心脏损伤,因此早期监测和积极预防蒽环类药物引起的心脏毒性显得尤为重要,已经引起临床上的高度重视。

2.2 吡柔比星与其他蒽环类药物一样,心脏毒性的主要临床表现可为胸闷、心悸、呼吸困难、心电图异常、LVEF 下降以及心肌酶谱的变化,甚至导致致命性的心力衰竭,一般可通过临床症状结合心电图、超声心动图以及同位素扫描等检查进行诊断^[5-7]。按其出现的时间可以将其分为急性、慢性和迟发性心脏毒性^[8]。蒽环类药物的慢性和迟发性心脏毒性与其累积剂量呈正相关。蒽环类药物导致心脏毒性的机制仍未完全明了,现有的证据揭示与产生的自由基直接有关^[9]。蒽环类药物引起心脏毒性的主要机制是铁介导的活性氧簇(ROS)的产生及促进心肌的氧化应激;蒽环类药物螯合铁离子后触发氧自由基,尤其是羟自由基的生成,导致心肌细胞膜脂质过氧化和心肌线粒体 DNA 的损伤等^[10]。

2.3 目前临床对于吡柔比星心脏毒性最有效的办法仍是积极监测患者心功能变化,包括心电图、超声心动图、心内膜心肌活检、生化标记物等。心电图和心肌酶谱检测为目前临床常规检测项目,但缺乏特异性。左室射血分数(LVEF)和短轴缩短分数(FS)是常用的监测方法,可以区分危险人群,对预防心衰有重要意义;生物标记物中肌钙蛋白(CTnI、CTnT)和脑钠肽(BNP)现常作为蒽环类药物心脏毒性的早期监测指标。蒽环类药物心脏毒性的防治策略包括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,采用其他剂型(如脂质体剂型)等。右丙亚胺是目前被证实的唯一对蒽环类药物心脏毒性具有预防作用的药物,现已被各大指南推荐用于预防蒽环类药物心脏毒性。而蒽环类导致的心衰常伴有快速性心律失常,因此在治疗蒽环类药物引起的心衰中,指南使用 β 受体阻滞剂对症治疗。其他的心脏保护剂(包括辅酶 Q10、左卡尼汀、N-乙酰半胱氨酸、抗氧化剂等)用于防治蒽环类药物所致心脏毒性尚需进一步研究^[1]。

参考文献

1 中国临床肿瘤学会,中华医学会血液学分会. 蒽环类药物心脏毒性防治指南(2013年版)[J]. 临床肿瘤学杂志,2013,18(10):925-934.

2 黄慧强,郝东磊. 吡柔比星(THP)心脏毒性的国外研究概况[J]. 中国肿瘤临床,1999,26(8):634-636.

3 Tone H, Kurebe M, Takeuchi T, et al. Experimental studies on (2''R)-4'-O-Tetrahydropyranlyl Adriamycin(THP). In Kuemmerle HP ed. Advance in experimental and clinical chemotherapy[C]. 15th International Congress of Chemotherapy. Workshop on Pirarubicin, July 19-24, 1987, Istanbul Turkey. Landsberg/Lech;Ecomed,1988:1-9

4 庞纓,陈锐,邱少东,等. 吡柔比星化疗所致心脏毒性的早期监测与防治[J]. 现代肿瘤医学,2014,22(2):428-430.

5 陶卫平,蒋振旻,吴耀贵. 吡柔比星与多柔比星的急性心脏毒性比较[J]. 医药导报,2009,28(9):1216-1217.

6 刘永生. 吡柔比星与阿霉素对心脏毒性的临床比较[J]. 实用临床医学,2001,2(4):35-36.

7 刘小芳,杜涛,王凌云. 以吡柔比星为主的化疗方案治疗恶性血液病和乳腺癌的心脏毒性临床观察并文献复习[J]. 中国肿瘤临床与康复,2007,14(4):355-356.

8 Barry E, Alvarez JA, Scully RE, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: course, pathophysiology, prevention and management[J]. Expert Opin Pharmacother, 2007, 8(8):1039-1058.

9 胡莎,贾苍松. 蒽环类抗肿瘤药物的心脏毒性[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志,2009,14(2):94-97.

10 Simůnek T, stěrba M, Popelová O, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: Overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron[J]. Pharmacological Reports, 2009, 61(1):154-171.

[收稿日期 2017-03-06][本文编辑 韦所芬]

腹腔镜左半结肠癌根治术术后高位肠梗阻一例

· 病例报告 ·

汪雄, 张文斌

作者单位: 510632 广州,暨南大学

作者简介: 汪雄(1991-),男,在读硕士研究生,研究方向:腹腔镜及胃肠肿瘤。E-mail:931261921@qq.com

通讯作者: 张文斌(1967-),男,医学硕士,副主任医师,研究方向:胃肠肿瘤。E-mail:120620298@qq.com

[关键词] 腹腔镜; 左半结肠切除; 肠梗阻

[中图分类号] R 656.9 [文章编号] 1674-3806(2017)08-0802-02

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.08.28

1 病例介绍

患者,男,70岁,因“大便性状改变并纳差13d”于2016-10-27入院,既往有左锁骨骨折切开复位内固定手术史14年。查体:腹饱满,腹壁表浅静脉无扩张,可见腹部散在红色痣。未见胃型、肠型及蠕动波。腹肌无强直,全腹未触及肿块。无压痛和反跳痛。肝脾肋下未触及。墨菲征(-),腹部叩诊呈鼓音。移动性浊音(-)。肝区肾区无叩击痛。肠鸣音正常。肠镜:距肛缘35cm处见一隆起性病变,呈分叶状,环形生长,表面凹凸不平,充血水肿、出血,肠腔狭窄,肠镜不能通过,并在距肛缘15、17cm处见散在多个息肉。活检:中分化腺癌。CT:降结肠内见一不规则肿块影,大小约1.6cm×1.3cm×3.3cm,病灶边界欠清,壁旁淋巴结转移,周围筋膜增厚,考虑结肠癌(T3期),同时甲状腺左叶增大,内见类圆

形结节,大小约3.0cm×4.5cm×3.7cm,增强有不均匀强化,考虑恶变(见图1)。实验室检查,癌胚抗原8.86ng/ml。予手术治疗,术中见肿物位于降结肠中下段,已浸润至浆膜,肠系膜下动脉根部未见肿大淋巴结,遂行腹腔镜左半结肠癌根治术,脾曲降结肠与直肠端端吻合。术后病理:(1)左甲状腺乳头状癌(滤泡型);免疫组化示转录调节因子-190%(+),甲状腺球蛋白(+),增殖性核抗原Ki-67<1%(+),跨膜糖蛋白CD34血管(+);(2)左半结肠肿物中分化腺癌,部分绒毛状腺癌,肿物浸润至浆膜层,并见神经侵犯,淋巴结6粒,未见癌转移(0/6),免疫组化示绒毛蛋白Villin(+),表皮生长因子受体EGFR、血管内皮生长因子VEGF(+/-),MutL同源基因(MLH1)20%(+),错配修复基因MSH650%(+),错配修复基因PMS5(+),抑癌基因P5340%