

临床药师对2例妇科恶性肿瘤患者保留生育能力术后化疗前使用GnRHa的药学监护

李军云^{1*}, 于芝颖²(1.晋城市人民医院药学部,山西 晋城 048000;2.北京大学人民医院,北京 100191)

中图分类号 R969.3;R977.1;R192.8

文献标志码 B

文章编号 1001-0408(2013)34-3262-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.34.35

摘要 目的:探讨妇科恶性肿瘤患者保留生育能力术后化疗前使用促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)治疗过程中临床药师的作用。方法:针对2例卵巢恶性肿瘤保留生育能力术后需辅以化疗巩固治疗的患者,临床药师为患者选择目前常用的GnRHa长效制剂醋酸戈舍瑞林缓释植入剂3.6 mg,皮下注射,每28 d 1次保护患者卵巢功能。结果:2例患者分别在使用醋酸戈舍瑞林缓释植入剂3~4个周期后出现停经,一名患者主诉有大量出汗、烦躁不适,另一名患者无明显不适主诉,2例均顺利完成了全程化疗。结论:临床药师与医师协作,可在保证化疗效果的同时为患者选择对生殖系统影响最小的化疗方案。

关键词 妇科恶性肿瘤;保留生育能力;化疗;促性腺激素释放激素类似物;药学监护

Pharmaceutical Care of GnRHa before Chemotherapy for 2 Gynecology-oncology Patients after Fertility Preservation Operation

LI Jun-yun¹, YU Zhi-ying²(1. Dept. of Pharmacy, Jincheng People's Hospital, Shanxi Jincheng 048000, China; 2. People's Hospital of Peking University, Beijing 100191, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the role of clinical pharmacist during the therapy process of GnRHa for gynecology-oncology patients after fertility preservation operation. METHODS: For 2 selected gynecology-oncology patients who received chemotherapy after fertility preservation operation, clinical pharmacists adopted hypodermic injection of GnRHa analogue long-acting preparation Goserelin acetate implant 3.6 mg every 28 day to protect ovarian function of the patient. RESULTS: 2 patients entered menopause after 3-4 cycle of treatment of Goserelin acetate implant. One case complained of profuse sweating, fidgets and discomfort; the other case didn't complain of obvious discomfort. Both cases completed the chemotherapy smoothly. CONCLUSIONS: Clinical pharmacist cooperating with physicians can ensure therapeutic efficacy and select the optimal chemotherapy regimen for patient to minimize reproductive system injury.

KEY WORDS Gynecology-oncology; Fertility preservation; Chemotherapy; GnRHa; Pharmaceutical care

沙星 200 mg, q12h, ivgtt。临床药师根据左氧氟沙星为浓度依赖性药物,且患者肌酐清除率为 39.15 ml/min,治疗院内感染时建议左氧氟沙星改用剂量 500 mg, qd, ivgtt。

3.3.3 停药时机。临床药师根据患者生命体征变化、实验室检查,并通过降钙素原检查监测患者感染预后情况。感染控制后应及时建议临床停止用药,避免长期使用抗菌药物引起真菌感染。

4 临床药师病例学习体会

影响临床药师在药物治疗决策的因素包括临床思维、临床经验、患者意愿和药学监护^[4]。该例患者在最初的治疗中因患者意愿而影响药物治疗临床决策,因患者经济受限,未在最初使用联合药物治疗。临床药师具有一定的药物信息和药学知识;而患者缺乏系统、规范的药学知识,面对众多的药物信息,很难作出正确的判断。因此临床药师应当与患者充分沟通,帮助患者作出最合适的选择。从该病例中,临床药师学习到与患者沟通也是最佳药物治疗的重要环节。

药学服务(Pharmaceutica care, PC)不是一个专业,而是一个工作模式,是一个过程。此过程为参与设计、执行和监测将会对患者产生特定治疗结果的药物治疗方案,这包括三个方面:发现潜在的和实际存在的与药物有关的问题,解决实际存在的用

药问题,防止潜在的用药问题发生^[5]。其中药学监护并非简单地监测用药过程,而是需要通过药学监护,及时调整药物治疗的剂量、给药途径和用药疗程。临床药师应积极参与临床治疗,持续监测患者的用药反应,以期改善患者的治疗效果。通过参与临床,临床药师不断学习临床诊疗指南、最新循证依据,不断更新药学信息,最终服务于临床,成为临床治疗团队的一员。

参考文献

- [1] 林祖文,钟洪兰,廖广仁.某院外科院内感染相关因素回顾性分析[J].中国药房,2009,20(20):1598.
- [2] Mary AK, Lloyd YY, Wayne AK, et al. 临床药物治疗学:感染性疾病[M].王红,齐文杰,张淑文,译.北京:人民卫生出版社,2007:60章-18.
- [3] American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 153(5):1711.
- [4] 蔡映云,马慧. 药物治疗的临床决策[C]//浙江省临床合理用药和药理学学术研讨会论文集.杭州:浙江省科学技术协会,2007:30-34.
- [5] 高清芳,刘高峰,白秀萍. 临床药师工作指南[M].北京:人民卫生出版社,2005:25-26.

(收稿日期:2012-11-27 修回日期:2013-03-09)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0356-2065457。
E-mail:lijunyun888282@sina.com

随着医学的进步,手术、放化疗的发展,恶性肿瘤已非绝症,很多患者经积极治疗后可获得长期缓解而得以长期生存,因而在设法提高患者生存期的同时患者后续的生活质量也日益受到人们的重视。其中放化疗导致的卵巢早衰(不孕、不育、流产、早产等)亦日益受到人们的关注。人们在力求寻找各种避免或减轻放化疗导致的卵巢早衰措施,包括根据对卵巢功能的影响将化疗药物分类以尽量避免使用对卵巢功能损害大的化疗药物,进行新鲜卵巢异体移植、卵巢组织冷冻及复苏后卵巢移植^[1],使用避孕药^[2]等,但均因技术要求高、费用昂贵、患者接受程度差或疗效不确切及对肝酶的影响等未被临床广泛采用。

促性腺激素释放激素(GnRH)为一种由下丘脑分泌,通过垂体门脉系统释放的十肽激素,其可通过与垂体前叶的GnRH受体结合,刺激垂体释放黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)等促进卵巢排卵、子宫内膜增殖等发挥多种生理作用。天然GnRH半衰期较短,1971年Andrew Schally首次人工合成、分离GnRH。通过不同的氨基酸替代其第6位氨基酸和C末端甘氨酸,衍生出不同的GnRH激动药和拮抗药。促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)为GnRH激动药,通过与GnRH受体结合,刺激垂体分泌促性腺激素。治疗初期可出现激发反应,持续2~3周后出现垂体细胞膜受体脱敏和降调节,引起低促性腺激素性腺功能减退。目前被用于多种妇科疾病如妇科恶性肿瘤、子宫内膜异位症、辅助生殖技术等。近年来研究表明,GnRHa尚可通过导致垂体细胞膜受体脱敏和降调节引起的低促性腺激素性腺功能减退使卵巢暂时处于休眠状态,降低卵巢对放化疗的敏感性起到卵巢保护作用,尝试用于未绝经女性化疗前卵巢功能的保护。近年来GnRHa对放化疗导致的卵巢早衰的保护作用^[3-4]已日益被证实并应用于临床,但其作为新型药品,如何正确使用、进行药学监护及患者的可接受性等仍是临床药师关注的重点。

1 病例资料

病例1,女性,17岁,学生,身高163 cm,体质量68 kg,体表面积1.71 m²。主因腹胀1月余,发现右附件盆腔肿物(12.5 cm×9.0 cm,以实性为主的囊实性包块)及腹水5 d于2011年10月4日就诊于北京大学人民医院妇科。经检查以“盆腔肿物性质待查、腹水性质待查”收入院。患者发病以来无不规则阴道流血及排液,无发热、呕吐、咳嗽,精神可,睡眠饮食欠佳,大便正常,尿频。近2月来体质量较前增加5 kg。既往史:平素体健。月经婚孕史:12岁月经初潮,经期6 d,周期30 d,末次月经日期2011年10月4日,经量中等,无痛经,月经规律,未婚无性生活。查体:腹部膨隆达剑突下,叩诊呈浊音,移动性浊音阳性,体温正常,血压:120/70 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa),脉搏(P)70次/min。肛查:右附件有一直径约12 cm左右肿物。入院后完善辅助检查,查肿瘤指标:甲胎蛋白(AFP)4289 ng/ml,卵巢癌相关抗原(CA125)348.2 u/ml,胰腺、胆道癌相关抗原(CA19-9)27.51 ku/L,卵巢癌抗原(CP-2)395.8 u/ml,人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)1.24 U/L。10月6日本院盆腔彩超提示:右附件实性肿物,腹水。盆腔磁共振成像(MRI)(10月6日):右附件区巨大囊实性肿物(11.1 cm×12.7 cm×9.5 cm),大量腹腔积液。胸部CT提示双侧胸腔积液。腹部CT示:大量腹水,胆囊淤胆,腹主动脉周围多发小淋巴结,大者短径约7 mm。肠镜检查结果未显示异常。胃镜检查结果示:反流性食管炎B级,慢性浅表性胃炎。综上考虑为内胚窦瘤,完善术前准备,于10月12日行剖腹探查术+右侧附件切除术+左

卵巢活检+盆腔及腹主动脉旁淋巴结切除术+大网膜大部切除术。术后病理符合内胚窦瘤。(右侧卵巢表面)恶性肿瘤,18 cm×18 cm,细胞显著异型,肿瘤组织呈实性片状、囊状、乳头状及腺样排列,肿瘤伴大片出血、坏死,符合内胚窦瘤;(大网膜)纤维脂肪未见肿瘤性病变;(L1-3、L5、R1-3、R5、V、A)淋巴结未见肿瘤性病变转移(0/1、0/1、0/3、0/1、0/1、0/4、0/2、0/1、0/4、0/4),(L4、R4)纤维脂肪组织未见肿瘤性病变,(RS)纤维结缔组织未见肿瘤性病变,(L1左卵巢表面)小块卵巢组织未见明确肿瘤性病变。术后给予抗炎补液,雾化吸入等对症支持治疗,伤口甲级愈合。患者术后第9天,体温正常,二便正常,无明显不适,转入我科化疗病房。完善化疗前检查,择期予以BEP×3 d(博来霉素:15 mg,第1天;依托泊苷:160 mg×3 d;顺铂:50 mg、40 mg、40 mg)方案化疗4~6周期。

因患者为青少年女性,尚未婚育,行保留生育能力手术。考虑化疗可能导致卵巢早衰,影响未来婚育生活,因而对患者及家属行充分告知并沟通后考虑化疗前予以GnRHa使卵巢暂时处于休眠状态,减轻化疗对生殖系统的影响。询问患者末次月经为10月4日,因而于10月21日予患者醋酸戈舍瑞林缓释植入剂3.6 mg皮下注射,后每28 d 1次,连续数次直至患者停经。10月25日行首次BEP×3 d(博来霉素:15 mg,第1天;依托泊苷:160 mg×3 d;顺铂:50 mg、40 mg、40 mg)化疗。患者化疗过程顺利,化疗过程中出现中度恶心、呕吐,给予止吐、对症支持治疗后好转。

病例2,女性,17岁,学生,身高158 cm,体质量55 kg,体表面积1.53 m²。主因右卵巢无性细胞瘤Ⅱc期术后13 d,要求化疗入院。既往史:平素体健。月经婚孕史:13岁月经初潮,经期4~5天,周期30 d,末次月经日期2011年10月6日,经量中等,有痛经,月经规律,未婚无性生活史。患者13 d前因腹部包块于2011年10月11日于我院行开腹探查术,术中见右卵巢增大,15 cm×10 cm×10 cm,色白,质硬,卵巢下极与肠管有粘连,术中病理结果回报无性细胞肿瘤,遂行右附件切除。患者术后恢复好,要求化疗入院。完善化疗前常规检查后计划予以BEP×3 d(博来霉素:第1天15 mg,第3天10 mg;依托泊苷:150 mg×3 d;顺铂:40 mg×3 d)方案化疗。因患者为青少年女性,尚未婚育,考虑化疗可能导致卵巢早衰,因而询问患者末次月经,于排卵前予以醋酸戈舍瑞林缓释植入剂皮下注射保护卵巢后予以第1次化疗,连续数次直至患者停经。

2 治疗方案分析

2.1 患者化疗前卵巢功能保护措施GnRHa方案的选择

上述2例患者为青少年女性,未婚、未育,卵巢恶性肿瘤保留生育能力术后需辅以化疗巩固治疗,而卵巢早衰为化疗常见远期并发症之一。据报道,接受烷化剂化疗后卵巢早衰达50%以上^[5-6],导致不孕、流产率增高,性生活质量下降、骨质疏松、心血管疾病发病率升高等,严重影响患者未来的身心健康。因而生育期女性保留生育能力术后化疗若不辅以保护卵巢功能的治疗常常使得保留生育能力形同虚设。目前保护卵巢功能措施有很多,如化疗前卵母细胞或胚胎冻存、卵巢组织冷冻及卵巢移植、使用避孕药等。前两者技术要求高、可操作性差、费用昂贵及伦理问题等尚无法真正实施。目前有观点认为避孕药可通过抑制下丘脑-垂体-卵巢轴减少FSH和LH的合成与释放,卵泡不能发育、生长,使卵巢处于抑制状态,从而降低化疗药物对卵巢的敏感性,达到保护卵巢作用。但避孕药对卵巢的保护作用尚不确定,且口服避孕药可能影响肝内酶的活性,从而影响化疗药物的代谢,因而目前避孕药的使用

受到一定的限制。

GnRHa与垂体前叶的受体结合后刺激促性腺激素的释放,但若大剂量使用GnRHa,可致垂体促性腺细胞上的GnRH受体耗竭,从而抑制垂体促性腺激素的释放,阻断卵巢雌、孕激素的合成,使垂体和卵巢达去势状态^[7],阻止原始卵泡的募集及发育,从而减少卵泡被化疗药物破坏及卵巢对细胞毒性药物的敏感性,达到保护卵巢的作用。GnRH拮抗药^[8]通过对GnRH受体的降调节及垂体促性腺激素细胞的脱敏作用而抑制促性腺激素的释放。GnRHa及GnRH拮抗药对卵巢的保护作用已被诸多实验证实,但GnRH拮抗药需每天注射且价格昂贵,患者不易接受。而GnRHa疗效确切、价格适中,只需每月注射1次,患者接受程度高,因而临床药师协同医师考虑为上述2例患者化疗前选择GnRHa保护患者卵巢功能。但并不是所有GnRHa均能保护卵巢功能,短效GnRHa因对垂体-性腺轴的抑制不够稳定和持久因而对化疗所致的卵巢保护作用较长效GnRHa差,因而临床药师为患者选择目前常用的GnRHa长效制剂醋酸戈舍瑞林缓释植入剂3.6 mg,皮下注射,每28天1次保护患者卵巢功能。

2.2 醋酸戈舍瑞林缓释植入剂最佳使用时机

醋酸戈舍瑞林缓释植入剂通过对GnRH受体的降调节及垂体促性腺激素细胞的脱敏作用而抑制促性腺激素的释放,阻断卵巢雌、孕激素的合成达到抑制卵泡发育、保护卵巢功能的目的。该制剂初次使用后21 d左右血清中雌二醇浓度受到抑制,并在以后每28 d的治疗中维持在绝经后水平。鉴于患者应于月经周期初使用为宜,21 d后开始化疗,每28 d给药1次,连续数次直至患者出现停经。

2.3 醋酸戈舍瑞林缓释植入剂使用前用药教育及药学监护

上述2例患者均为青少年女性卵巢恶性肿瘤保留生育能力术后,患者及家属除对疾病本身的担忧外,对化疗对其未来婚育生活的影响亦存在较大顾虑。基于此,临床药师积极与患者及家属沟通,为其详细解释化疗的必要性及目前减轻化疗对卵巢功能损害的可行措施、存在的利弊,GnRHa应用目的、作用机制及用药后暂时性停经对身体产生的影响(如短期的乳房胀痛、潮热、心悸等不适)等。临床药师的用药教育及药学监护,增强了患者对治疗过程的理解及参与治疗过程的主动性,消除了患者及家属治疗过程中的盲目与被动,进一步推动了我院医、药、患和谐一家防病治病理念,增强了患者对医务人员的信任,提升了我院的形象。

2.4 GnRHa长期副作用及对卵巢功能保护作用跟踪

2例患者分别在使用醋酸戈舍瑞林缓释植入剂3~4个周期后出现停经,一名患者主诉有大量出汗、烦躁不适,另一名患者无明显不适主诉,2例均顺利完成了全程化疗。但医学是一个不断验证的过程,目前GnRHa的使用尚处于摸索阶段,其长期副作用及对女性卵巢功能的保护作用尚无大量研究报告,仍需在今后的道路上对更多的患者进行后续的追踪、调查、对照研究。

2.5 临床药师在参与患者最佳药物治疗方案制订中发挥的积极作用

卵巢早衰^[9]是指月经初潮年龄正常或青春期延迟第二性征发育正常的女性在40岁以前出现持续闭经和性器官萎缩,并伴有FSH和LH升高而雌激素降低的综合征,是严重威胁女性健康的生殖系统疾病之一。而化疗作为卵巢早衰最常见原因之一,表现为化疗后达到缓解并长期生存的青少年女性第二性征发育迟缓,育龄妇女不孕、流产率增高、性生活质量下降、骨质

疏松、心血管疾病发病率升高等,严重影响患者的身心健康。上述2例患者均为卵巢恶性肿瘤保留生育能力术后,需辅以化疗。鉴于化疗可能对患者生殖系统产生的影响,临床药师与医师通力协作,在确保患者治疗效果的同时积极关注患者长期生活质量,从不同专业视角权衡不同药物及化疗方案对患者疾病及生殖系统的影响,在保证化疗效果的同时为患者选择对生殖系统影响最小的化疗方案,并在积极与患者及家属沟通后选择最适宜的卵巢功能保护措施,即GnRHa醋酸戈舍瑞林缓释植入剂;同时广泛查阅资料,与医师共同商定给药的最佳时机,且从药物作用机制、给药目的、不良反应识别及处理方面对患者进行用药教育,消除了患者治疗过程中使用该药物的顾虑,增强了患者的用药依从性及对常见不良反应的认识。

3 结语

临床药师作为一新兴职业,初涉临床者常常会觉得无所适从,找不到工作方向。鉴于此,临床药师在临床服务过程中应从小处、细微处着手,充分发挥专业优势,协同医师广泛查阅资料,从疗效、安全、经济等多方面为患者制订最佳药物治疗方案。积极重视患者全程用药过程中的用药教育、不良反应监护及预防等,增强患者对药物治疗的理解、患者用药的主动性及对药品不良反应的理解及认识,消除患者及家属顾虑,促进患者安全、合理、有效使用药物。

目前我国临床药师制刚刚起步,临床药师需不断增强自身专业知识的学习,充分发挥治疗过程中医、药、患的互动,与患者携手克服病魔。

参考文献

- [1] 陈萍,朱江,侯梅,等.肿瘤治疗相关性卵巢早衰与功能重建研究进展[J].中国修复重建外科杂志,2009,23(11):1393.
- [2] Behringer K, Breuer K, Reineke T, et al. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(30):7555.
- [3] 袁光文,沈铿,杨佳欣.促性腺激素释放激素激动剂对化疗损伤卵巢功能保护作用的实验研究[J].中华妇产科杂志,2005,10(10):666.
- [4] Del Mastro L, Catzeddu T, Boni L, et al. Prevention of chemotherapy-induced menopause by temporary ovarian suppression with goserelin in young, early breast cancer patients[J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(1):74.
- [5] 郭奕倩,白文佩.化疗导致青少年卵巢功能损伤及其保护措施[J].中国实用妇科与产科杂志,2010,26(7):514.
- [6] Walshe JM, Denduluri N, Swain SM. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(36):5769.
- [7] 奈嫚嫚,谢聪,王丹青,等.化疗药物对卵巢功能影响的研究进展[J].西南国防医药,2007,17(6):817.
- [8] Meiorow D, Assad G, Dor J, et al. The GnRH antagonist cetrorelix reduces cyclophosphamide-induced ovarian follicular destruction in mice[J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(6):1294.
- [9] Kalantaridou SN, Davis SR, Nelson LM. Premature ovarian failure[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1998, 27(4):989.

(收稿日期:2013-01-28 修回日期:2013-05-03)