

1例奥沙利铂致过敏反应患者的药学监护

朱冬春^{1,2*},方玲¹,刘加涛¹,孙旭群^{1#},许杜娟¹,钱勇³,张从军³(1.安徽医科大学第一附属医院药剂科,合肥230022;2.安徽医科大学药学院,合肥230032;3.安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科,合肥230022)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)05-0694-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.05.40

摘要 目的:探讨临床药师在对奥沙利铂致过敏反应进行药学监护中的作用。方法:临床药师参与1例奥沙利铂致过敏反应患者的药学监护,在患者出现过敏反应时建议停用奥沙利铂,给予地塞米松注射液5 mg,之后减缓奥沙利铂滴注速度。结果:医师采纳临床药师建议,给予地塞米松注射液5 min后,患者过敏反应减轻;在严密监测下继续治疗,患者未再出现类似过敏反应。结论:奥沙利铂为常用抗肿瘤药物,医务人员应熟悉其不良反应的预防、诊断与治疗,对含奥沙利铂的化疗方案提前进行评估,筛查患者过敏的高危因素。临床药师参与药物治疗的药学监护,有利于药品不良反应监测,可促进临床更加安全、合理用药。

关键词 奥沙利铂;药品不良反应;抗肿瘤药物;药学监护;临床药师

Pharmaceutical Care for One Case of Allergic Reactions Caused by Oxaliplatin

ZHU Dongchun^{1,2}, FANG Ling¹, LIU Jiatao¹, SUN Xuqun¹, XU Dujian¹, QIAN Yong³, ZHANG Congjun³ (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China; 2. College of Pharmacy, Anhui Medical University, Hefei 230032, China; 3. Dept. of Medical Oncology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the role of clinical pharmacists on pharmaceutical care for allergic reaction caused by oxaliplatin. METHODS: Clinical pharmacists conducted pharmaceutical care for a patient with oxaliplatin-induced allergic reaction, and suggested stopping taking oxaliplatin, giving Dexamethasone injection 5 mg and then slowing down injection speed. RESULTS: Physicians adopted the suggestions of clinical pharmacists. Allergic reaction relieved 5 min after giving Dexamethasone injection. The patient didn't suffered from this allergic reaction again under tight supervision. CONCLUSIONS: Oxaliplatin is often used for tumor therapy. Medical staff should be familiar with the prevention, diagnosis and treatment of ADR, evaluate oxaliplatin chemotherapy plan in advance and screen high risk allergy factor. The participation of clinical pharmacists in pharmaceutical care contribute to ADR monitoring and promote safe and rational drug use in the clinic.

KEYWORDS Oxaliplatin; ADR; Anti-tumor drug; Pharmaceutical care; Clinical pharmacist

欧洲药学监护网络(Pharmaceutical care network Europe, PCNE)在2013年建议,将药师为了优化药物使用和改善健康结局而对患者进行监护的工作统称为药学监护^[1]。药学监护要求临床药师必须与医师、护士等医务人员合作,形成团队,建立起一套有效的工作系统,在临床治疗中评估患者的药物

治疗方案及其有效性,为实现治疗目标制订监护计划,对治疗结果进行记录和评价。近年来,我国临床药师在患者个体化药物治疗中的作用不断得以体现^[2-3]。由于肿瘤患者病情复杂,联合化疗用药品种多、毒性大,需多个周期反复治疗,因此在抗肿瘤药物治疗中开展药学监护工作,预防化疗药物可能

- [6] 中华医学会妇产科分会内镜学组.妇科宫腔镜诊治规范[J].中华妇产科杂志,2012,47(7):555.
- [7] ACOG Committee on Obstetrics Practice. ACOG practice bulletin No.104: antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures[J]. *Obstet Gynecol*, 2009,31(5):1 180.
- [8] Nancy VE, Julie VS. Antibiotic prophylaxis in gynecologic procedures[J]. *Obstet Gynecol*, 2012,34(4):382.
- [9] 夏恩兰.宫腔镜手术并发症的预防:临床实践指南(法国)[J].国际妇产科学杂志,2014,41(5):575.
- [10] Sheila C, Mark HY, Julie H, et al. Best practices to minimize risk of infection with intrauterine device insertion[J].

- Obstet Gynaecol*, 2014,36(3):266.
- [11] 夏恩兰.宫腔镜术后宫腔感染的防治及预后[J].中国实用妇科与产科杂志,2012,28(6):409.
- [12] 中华医学会外科学分会,中华外科杂志编辑委员会.围手术期预防应用抗菌药物指南[J].中华外科杂志,2006,44(23):1 594.
- [13] 曾晓丹,贺兼斌.临床药师在呼吸内科干预抗生素应用效果评价[J].中国药房,2014,25(10):881.
- [14] 李莉霞,书红,李方,等.临床药师参与术后感染病例的药学会诊实践与体会[J].中国药房,2014,25(14):1 334.
- [15] 夏恩兰.妇科内镜学[M].1版.北京:人民卫生出版社,2001:103-107.

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0551-62922422。E-mail:zhudc2010@163.com

通信作者:副主任药师,硕士生导师。研究方向:临床药学。电话:0551-62922421。E-mail:sunxq5000@sina.com

(收稿日期:2015-04-16 修回日期:2015-12-29)
(编辑:陶婷婷)

出现的药品不良反应显得尤为重要^[4-5]。奥沙利铂为临床常见的第三代铂类抗肿瘤药物,化学名为左旋反式二氨环己烷草酸铂,药理学特性与其他铂类药物相似,以DNA作为靶作用部位,铂原子与DNA链形成交联,从而阻滞其复制和转录。奥沙利铂在胃肠道肿瘤的治疗中占有重要地位,安全性好,过敏反应发生率较低,但仍可能在多次治疗后出现,且反应程度不同,医务人员处理经验相对较少,处理不当易造成严重后果,影响后续治疗效果。本文结合临床药师参与1例奥沙利铂迟发型过敏反应的诊疗过程,探讨临床药师进行药学监护工作对提高抗肿瘤药物治疗安全性、有效性的作用。

1 病例资料

患者,男性,51岁。因“结肠癌术2年、转移性肝癌术11月后肿瘤标志物升高”入安徽医科大学第一附属医院(以下简称“我院”)维持性化疗。既往病史:患者于2011年1月无明显诱因出现左中下腹疼痛,间断有少量黏液血便,外院肠镜检查后考虑“结肠癌”,于2011年5月行结肠癌根治术。术后病理示:横结肠黏液腺癌,隆起型,癌肿浸润肠壁全层至肌层外脂肪结缔组织,并形成癌结节,肠壁淋巴见癌转移。术后给予亚叶酸钙(CF)+氟尿嘧啶(5-FU)+奥沙利铂方案化疗6个疗程(第4疗程后未用CF)。期间,第2个疗程化疗后出现胃肠黏膜炎Ⅱ度,对症处理(治疗方案不详)后好转。患者于2012年12月至我院检查见肝右后叶出现低密度灶,提示转移性肝癌,并于2013年1月行肝右后叶肿瘤切除术。术后病理示:中-低分化腺癌,大部分为黏液腺癌,少部分为印戒细胞癌。术后给予FOLFIRI方案[伊立替康(CPT-11)+CF+5-FU]化疗6个疗程,化疗中未见明显不良反应。患者于2013年7月入院复查肿瘤标志物,癌胚抗原(Carcino-embryonic antigen, CEA)较前略升高。改行卡培他滨1g/次, bid, 连续14d给药的单药方案化疗2个疗程。2013年9月的CT检查示病情进展,更换为FOLFOX4方案(奥沙利铂85 mg/m², 第1天静脉滴注2h; CF 200 mg/m², 第1~2天静脉滴注2h; 5-FU 400 mg/m², 第1~2天静脉注射; 5-FU 1 200 mg/m², 第1天起持续静脉泵入44h)化疗,未见明显不良反应。过敏史:患者有麻醉药品过敏史,具体品种不详。

2 诊疗过程

患者入院后,对其进行美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状况评分为1分,体温36.8℃, 血压122/78 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa), 心率75次/min, 呼吸16次/min; 完善血常规、肝/肾功能、胃肠癌3项以及心电图等相关检查,排除化疗禁忌,予以重复FOLFOX4方案化疗。

患者在进行FOLFOX4方案的第32天,给予患者地塞米松片4.5 mg, po, qd+甲氧氯普胺片10 mg, po, tid+盐酸昂丹司琼8 mg, ivgtt行化疗前预处理,未见明显异常。但奥沙利铂静脉滴注20 min后,患者小腿皮肤出现瘙痒、面红、手前臂片状发红,无其他不适,临床药师建议予以暂停奥沙利铂,给予地塞米松注射液5 mg, iv, 约5 min后不适减轻。临床药师建议减缓奥沙利铂滴注速度,并在密切观察下完成奥沙利铂的静脉滴注,其他药物治疗方案不变,患者未再出现类似不适。

3 药学监护

奥沙利铂为新的铂类衍生物,属第三代铂类广谱抗肿瘤药物,通过产生烷化结合物作用于DNA,形成链内和链间交联,从而抑制肿瘤细胞DNA的合成及复制。我国结肠癌规范化诊疗指南(2013年版)与美国国立综合癌症网络(National

Comprehensive Cancer Network, NCCN)临床实践指南均推荐奥沙利铂可用于结肠癌患者的抗肿瘤治疗,其在结肠癌术后的辅助化疗、转移性结肠癌全身化疗中均具有重要地位。临床药师针对本患者化疗方案中涉及奥沙利铂,从药物治疗前的用药教育、治疗过程中过敏反应的诊断和处理,药物治疗后治疗方案的评估等方面开展药学监护,并及时总结分析,有利于提高药学监护的工作水平。

3.1 奥沙利铂不良反应的预防

奥沙利铂常见不良反应有胃肠道反应、神经毒性和骨髓抑制等,少数患者会出现不适、发热、便秘和皮疹等。奥沙利铂剂量限制性不良反应是神经系统毒性反应^[6],一般在治疗停止后,神经系统症状会改善,表现为对冷刺激敏感的末梢神经感觉迟钝或感觉异常,遇冷加重,偶有急性咽喉感觉障碍。抗肿瘤专科临床药师针对个体化治疗方案对患者开展用药教育,以期提高患者的治疗依从性。为了消除患者对化疗、激素、止痛等治疗措施的认识误区,临床药师向患者介绍化疗的常见毒性反应,如奥沙利铂外周神经毒性在停药后可逐渐好转,约40%的患者能在6~8个月内完全恢复^[7];密切监测患者可能出现的药品不良反应,警惕剂量限制性毒性以及患者的特异质反应,尽早干预;对已出现的药品不良反应,及时进行沟通,消除患者的心理恐慌;嘱咐患者日常生活中勿用冷水,避免接触冷硬物,避免对末梢神经进行冷刺激;引导患者通过合理饮食等生活方式调整、改善身体的营养状况^[8],指导患者自我监测骨髓抑制等延迟出现的药品不良反应。该案例中临床药师对患者及家属用药教育充分,使药品不良反应得到及时发现和处理。

3.2 奥沙利铂过敏反应的诊断与治疗

该患者使用奥沙利铂加入500 ml的5%葡萄糖注射液(GS)中静脉滴注,约20 min时出现不适。依据国际肿瘤化疗药品不良反应评价系统通用不良反应术语标准4.0版(CTCAE v4.0)^[9],该患者符合2级表现,通过减缓静脉滴注速度、使用糖皮质激素地塞米松处理后逐渐缓解。奥沙利铂过敏反应的发生机制尚未完全清楚,常见表现例如皮疹(尤其是荨麻疹)、结膜炎等,可能的过敏反应还包括支气管痉挛、血管性水肿以及过敏性休克等严重不良反应。糖皮质激素具有强大的抗炎作用,能改善物理性、化学性、免疫性等刺激引起的过敏反应,在炎症初期具有收缩血管、减轻充血、降低毛细血管通透性等作用,能快速缓解过敏症状。糖皮质激素还可以减少组胺、过敏性慢反应物质、缓激肽等过敏介质的产生,抑制因过敏反应而产生的病理变化,减轻过敏症状。因此,临床药师建议使用地塞米松减轻患者的过敏症状。

该患者早餐后卧床休息,至奥沙利铂治疗时约间隔2h,患者饮食等为我院统一供应,排除食物造成的过敏反应;之前使用的药物有地塞米松、甲氧氯普胺片、昂丹司琼,未见明显不适,排除其他药品的不良反应;奥沙利铂、5%GS与输液器,同批次药品与输液器在我院同期使用中未见其他不良反应报告,排除药品和输液器质量问题。故临床药师考虑为奥沙利铂引起的过敏反应,并依据世界卫生组织(WHO)乌普萨拉监测中心的不良反应因果判断6级标准,判断该患者为奥沙利铂引起的过敏反应为“很可能”^[10]。且患者在已服用中等剂量(4.5 mg)糖皮质激素2h后出现不适反应,提示过敏反应较严重。该患者必要时还可使用抗组胺药处理过敏反应。

临床药师需对过敏症状与一般的输液反应进行区别^[11]。造成输液反应的常见因素分为:(1)药物因素:药物外观变化

(包括透明度、颜色、絮状物、瓶口松动、安瓿裂缝等)或热原及微粒超标;(2)输液器具因素:输液瓶、输液器、注射器热原及微粒超标;(3)操作因素:同一批号的其他药品和输液器的热原及微粒均未超标且无其他质量问题;(4)患者因素:无其他原因可循。输液反应包括热原反应、静脉炎、急性肺水肿、心力衰竭和空气栓塞等,常在临床使用静脉制剂时发生,严重者可危及生命,其临床症状较多、变异性较大,为非特异性反应。过敏反应是一种免疫反应,引起过敏反应的物质称为过敏原,植物(花粉、枯草等)、动物(恙螨、蜂毒等)、药物(青霉素、磺胺等)、食物(菌类、草莓、牡蛎等)的某些成分对于敏感体质者都是过敏原。

3.3 化疗方案的评估

该患者为原发灶切除后出现肝脏转移,肝脏局部病灶切除后病情进展,且患者因经济原因暂不考虑靶向药物治疗,相关检查提示患者使用奥沙利铂治疗有效,故继续使用。过敏性不良反应的出现,使患者的下一步治疗方案需重新评估。患者在地塞米松预处理后出现过敏反应,表现为皮肤瘙痒,减缓速度后继续奥沙利铂静脉滴注,过敏反应未见加重。临床药师考虑患者未构成化疗药物毒副反应分级标准(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE)中3级反应,提示风险可控;建议在加强化疗预处理和患者知情同意并密切监测下,根据患者病情需要,可以继续使用含奥沙利铂的FOLFOX4方案进行治疗。最终,医师采纳临床药师建议,在严密监测患者过敏反应的前提下,继续使用含奥沙利铂的FOLFOX4方案进行治疗。患者顺利完成后续治疗并未再出现类似过敏反应。

3.4 奥沙利铂过敏的高危因素分析

在使用糖皮质激素类药物预处理后,出现急性过敏反应较少见。随着奥沙利铂临床应用的增多,国内外有关奥沙利铂过敏的报道增多。国际多中心大型临床研究MOSAIC统计以及奥沙利铂的药品说明书中均提示,奥沙利铂过敏反应发生率约为10.6%,但严重的过敏反应如支气管痉挛、血管性水肿、过敏性休克等发生率低,约为2%。患者过敏反应出现在使用奥沙利铂的第8个疗程,累计总剂量约1 200 mg。奥沙利铂药品说明书(2011年4月修订版)中提示奥沙利铂每次使用均有可能发生过敏反应,但沈玉萍等^[12]的研究显示,奥沙利铂过敏反应的中位周期约在第7个疗程,赵阳等^[13]的研究显示奥沙利铂致过敏反应的累积中位剂量约为1 200 mg。从患者因素分析,该患者曾有麻醉药品过敏史,提示过敏体质可能是剂量累积后致过敏反应的另一高危因素。临床药师在抗肿瘤药物治疗前,有必要对患者进行过敏反应高危人群的筛查。

4 讨论

奥沙利铂为常用抗肿瘤药物,医务人员应熟悉其不良反应的预防、诊断与治疗,对含奥沙利铂的化疗方案提前进行评估,筛查患者过敏的高危因素。药品不良反应是临床药师开展药学监护的重要切入点。临床药师需要掌握丰富的药学知识,在熟悉药品说明书的基础上最大范围地阅读临床用药的文献报道,还需要和医师探讨临床用药方面的实际案例,理论结合实践,才能为临床提供合理的药物治疗建议。临床药师还需要培养独立询问患者病史、用药史的能力和习惯,积累经验,及时筛选高危人群纳入个体化的药学监护;做好用药宣教,良好的用药依从性既是药物治疗效果的保障,也是做好药品不良反应监测的重要内容。临床药师参与临床药物治疗是对医师药物知识的补充,促进了药物使用的安全和有效,使患

者最大程度地获益。

临床药师作为医疗团队中的一员,随着其知识水平的提高和经验的积累,在患者用药教育、参与临床药物治疗、促进合理用药方面的作用日益凸显。在治疗团队中,临床药师是药物治疗的协助者,其药学信息是对临床药物治疗的重要补充,医师对临床药师参与临床的态度已由初期的排斥,逐渐转变为需要与依赖。当前,临床药师的工作并无统一、成熟的模式可供参考^[14],但在专科临床药师的努力下,药物治疗的有效性与安全性得到提高,临床药师也通过与其他医务人员的团队合作,逐渐明确在临床工作中的自身定位^[15],掌握良好的医患沟通技能^[16],积累专业的药学知识服务于临床,从而赢得了医、护、患的肯定,更好地发挥了临床药师在医疗团队中的协同作用,促进临床更加安全、合理用药。

参考文献

- [1] Allemann SS, van Mil JW, Botermann L, et al. Pharmaceutical care: the PCNE definition 2013[J]. *Int J Clin Pharm*, 2014, 36(3):544.
- [2] 聂娟,韩勇.难治性心力衰竭并发心房颤动患者的药学监护[J]. *医药导报*, 2013, 32(10):1 370.
- [3] 谢蕾,葛卫红.临床药师参与癌痛管理工作初探[J]. *安徽医药*, 2013, 17(11):1 978.
- [4] 傅昌芳,付强,桂玲,等.对1例晚期转移性结肠癌患者的药学监护[J]. *医药导报*, 2011, 30(6):812.
- [5] 毛玉丹,易湛苗,胡永芳.1例子宫内膜癌患者应用大剂量依托泊苷出现严重不良反应后的药学监护[J]. *中国药房*, 2012, 23(12):1 125.
- [6] 钱锦,闫鹏,张凯.回顾性研究422例抗肿瘤类药物不良反应报告[J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(18):1 557.
- [7] 孙志丹,高博,许世伟.奥沙利铂联合卡培他滨用于结直肠癌的药学监护[J]. *中国医院药学杂志*, 2014, 34(14):1 224.
- [8] 秦侃,沈娟.肝癌术后患者的营养支持治疗方案探讨[J]. *安徽医药*, 2013, 17(7):1 246.
- [9] US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. *Common terminology criteria for adverse events (ctcae) version 4.0* [S]. 2009-05.
- [10] 李博,高蕊,李睿,等.药物临床试验不良反应/不良事件关联性判定方法研究探讨[J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(12):1 465.
- [11] 尉冬梅,高岚.临床输液反应的原因及对策[J]. *中国医药指南*, 2013, 11(9):358.
- [12] 沈玉萍,刘希,钱红,等.结直肠癌患者奥沙利铂过敏反应的临床分析[J]. *肿瘤学杂志*, 2013, 19(8):623.
- [13] 赵阳,安欣,向晓娟,等.中国结直肠癌患者奥沙利铂过敏反应的临床特征[J]. *癌症*, 2010, 29(1):102.
- [14] 李珂佳,黄健,崔岚.药学服务需求及临床药师工作模式探讨[J]. *中国药房*, 2010, 21(18):1 722.
- [15] 陆国忠,刘小冬,曾为驰,等.临床药师在药学服务中定位问题的探讨[J]. *临床合理用药*, 2013, 6(2):164.
- [16] 韩勇,伍三兰,马林,等.临床药师与患者沟通交流的技能[J]. *医药导报*, 2012, 31(1):103.

(收稿日期:2015-06-21 修回日期:2015-12-16)

(编辑:陶婷婷)