

我院108例化疗致IV度骨髓抑制的晚期乳腺癌患者用药合理性分析^Δ

杜娟^{1*}, 赵秀莉¹, 张文周¹, 王毅刚²(1. 郑州大学附属肿瘤医院药学部, 郑州 450003; 2. 陕西省核工业二一五医院药学部, 陕西 咸阳 712000)

中图分类号 R979.1; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)20-2756-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.20.06

摘要 目的: 为化疗致IV度骨髓抑制的晚期乳腺癌患者临床合理用药提供参考。方法: 采用回顾性分析方法, 对某院2014年7月—2015年6月108例化疗致IV度骨髓抑制的晚期乳腺癌患者的骨髓抑制特点、化疗方案及骨髓抑制对症用药的合理性进行分析。结果: 该院晚期乳腺癌患者化疗致IV度骨髓抑制的发生率为8.3%, 主要表现为IV度粒细胞减少(占94.4%); 发生IV度骨髓抑制的化疗方案主要为多西他赛+表柔比星、多西他赛、长春瑞滨+洛铂方案。化疗方案不合理主要表现在化疗药物预处理不当(32例, 91.4%); IV度骨髓抑制处理不合理主要表现在无指征预防使用抗菌药物和抗菌药物选择不当(各29例, 各占36.2%)。结论: 该院化疗致IV度骨髓抑制的晚期乳腺癌患者临床用药基本合理, 但在化疗药物预处理和IV度骨髓抑制处理上仍存在部分不合理之处, 需进一步改进。

关键词 化疗; 乳腺癌; 晚期; IV度骨髓抑制; 合理用药

Rationality Analysis of Drug Use in 108 Advanced Breast Cancer Patients with Grade IV Myelosuppression Induced by Chemotherapy from Our Hospital

DU Juan¹, ZHAO Xiuli¹, ZHANG Wenzhou¹, WANG Yigang²(1. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China; 2. Dept. of Pharmacy, No. 215 Hospital of Shanxi Nuclear Industry, Shaanxi Xianyang 712000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for clinical rational drug use in advanced breast cancer patients with grade IV myelosuppression induced by chemotherapy. METHODS: 108 advanced breast cancer patients with grade IV myelosuppression induced by chemotherapy in our hospital from July 2014 to June 2015 were retrospectively analyzed on the characteristics of myelosuppression and the reasonability of chemotherapy regimen and adjuvant drug for myelosuppression. RESULTS: The incidence of grade IV myelosuppression induced by chemotherapy in advanced breast cancer patients was 8.3%, chiefly manifesting as grade IV neutropenia(94.4%). The chemotherapy regimens which induced grade IV myelosuppression were mainly docetaxel+epirubicin, docetaxel, vinorelbine + lobaplatin; irrational chemotherapy plan mainly shows irrational pretreatment of chemotherapy drug (32 cases, 91.4%); irrational therapy of myelosuppression mainly manifested as prophylactic use of antimicrobials without indication, unsuitable choice of antibiotics (29 cases for each, 36.2% for each). CONCLUSIONS: The use of drugs used in advanced breast cancer patients with grade IV myelosuppression induced by chemotherapy is basically rational, yet it is far from perfect in pretreatment of chemotherapy drug and therapy for grade IV myelosuppression, which should be further improved.

KEYWORDS Chemotherapy; Breast cancer; Advanced; Grade IV myelosuppression; Rational drug use

晚期乳腺癌患者具有分期晚、骨转移率高、既往多有放疗史等特点, 加之目前美国国立综合癌症网络(NCCN)乳腺癌指南^[1]推荐的晚期乳腺癌化疗方案骨髓抑制相对较强, 所以与其他实体瘤相比, 晚期乳腺癌化疗致IV度骨髓抑制发生率相对较高, 为60%左右^[2-4]。IV度骨髓抑制如果处理不当, 不仅会延缓化疗进程, 影响化疗剂量强度的实施, 还会导致严重感染、出血、心力衰竭等, 直接危及患者的生命安全^[5]。本文通过对郑州大学附属肿瘤医院(以下简称“我院”)108例化疗致IV度骨髓抑制的晚期乳腺癌患者相关用药情况进行分析, 以发现临床用药问题, 促进合理用药, 帮助患者平稳度过IV度骨髓抑制危险期。

^Δ 基金项目: 河南省医学科技攻关计划基金资助项目(No.201303188)

* 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 0371-65587775。E-mail: jindalai66@163.com

1 资料与方法

1.1 资料来源

随机抽取我院2014年7月—2015年6月期间1300例晚期乳腺癌住院患者病历, 其中化疗致IV度骨髓抑制的患者共108例(男性1例, 女性107例, 发生率为8.3%); 年龄42~67岁, 中位年龄52岁; 伴骨转移的24例; 有放疗史的31例; 首次化疗的27例。

1.2 IV度骨髓抑制判定标准

根据世界卫生组织(WHO)标准, 血红蛋白低于65 g/L、白细胞计数低于 $1.0 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 或中性粒细胞计数低于 $0.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、血小板计数低于 $25 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 为IV度骨髓抑制。

1.3 方法

通过回顾性分析, 对上述108例患者的IV度骨髓抑制发生情况以及所使用的化疗方案进行统计; 自行设计用药点评表, 对化疗方案及骨髓抑制处理的合理性进行点评, 主要包括药

物选择、用法用量、使用时机等。点评标准参照药品说明书、《NCCN 乳腺癌指南》^[1]、《欧洲肿瘤学校-欧洲肿瘤内科学会(ESO-ESMO)晚期乳腺癌(ABC2)国际共识指南》^[9]、中性粒细胞缺乏伴发热相关指南^[7-8]、《肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗中国专家共识(2014版)》^[9]和《肿瘤相关性贫血临床实践指南(2015-2016版)》^[10]等。

1.4 统计学方法

采用SPSS 16.0软件对数据进行统计学分析。计数资料以例数和构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IV度骨髓抑制发生情况统计

本次调查发现,在108例化疗致IV度骨髓抑制的晚期乳腺癌患者中,发生IV度粒细胞减少的102例,占94.4%,发生IV度粒细胞减少伴发热的28例,占25.9%;发生IV度粒细胞减少的平均时间为化疗第(8.2±3.3)天,发热时间与其基本一致($P > 0.05$)。发生IV度血小板减少的11例,占10.2%,出现时间为化疗第(12.8±5.2)天。发生IV度贫血的4例,占3.7%,出现时间为化疗第(14.2±0.9)天。IV度骨髓抑制的发生与化疗方案的选择有一定关系。不同化疗方案致IV度骨髓抑制的例数及构成比见表1。

表1 不同化疗方案致IV度骨髓抑制的例数及构成比[例(%)]

Tab 1 The cases and constituent ratio of grade IV myelosuppression induced by different chemotherapy regimen [cases(%)]

| 化疗方案 | IV度白细胞减少 | IV度粒细胞减少 | IV度血小板减少 | IV度贫血 |
|------------------|----------|----------|----------|--------|
| 多西他赛+表柔比星 | 34(34.0) | 35(34.3) | 0(0) | 0(0) |
| 多西他赛 | 22(22.0) | 22(21.6) | 0(0) | 0(0) |
| 长春瑞滨+洛铂 | 12(12.0) | 13(12.7) | 4(36.4) | 4(100) |
| 多西他赛+赫赛汀 | 5(5.0) | 5(4.9) | 0(0) | 0(0) |
| 多西他赛+卡培他滨 | 5(5.0) | 5(4.9) | 0(0) | 0(0) |
| 紫杉醇+表柔比星 | 4(4.0) | 4(3.9) | 0(0) | 0(0) |
| 5-氟尿嘧啶+环磷酰胺+吡柔比星 | 4(4.0) | 4(3.9) | 0(0) | 0(0) |
| 长春瑞滨+顺铂 | 3(3.0) | 3(2.9) | 0(0) | 0(0) |
| 多西他赛+洛铂 | 3(3.0) | 3(2.9) | 0(0) | 0(0) |
| 长春瑞滨+卡培他滨 | 3(3.0) | 3(2.9) | 0(0) | 0(0) |
| 去甲长春碱+卡培他滨+赫赛汀 | 3(3.0) | 3(2.9) | 0(0) | 0(0) |
| 表柔比星+环磷酰胺 | 2(2.0) | 2(2.0) | 0(0) | 0(0) |
| 吉西他滨+洛铂 | 0(0) | 0(0) | 7(63.6) | 0(0) |
| 合计 | 100(100) | 102(100) | 11(100) | 4(100) |

2.2 化疗方案不合理情况统计

108例化疗致IV度骨髓抑制患者中,化疗方案不合理的共35例,占32.4%。其中,化疗药物预处理不当最多,共32例,占91.4%。化疗方案不合理情况统计见表2。

表2 化疗方案不合理情况统计

Tab 2 The irrational drug use of chemotherapy regimen

| 不合理情况 | 例数 | 构成比,% |
|-----------|----|-------|
| 方案选择不当 | 0 | 0 |
| 化疗药物用法不当 | 0 | 0 |
| 化疗药物用量不当 | 3 | 8.6 |
| 溶剂选择不当 | 0 | 0 |
| 溶剂用量不当 | 0 | 0 |
| 化疗药物预处理不当 | 32 | 91.4 |
| 合计 | 35 | 100 |

2.3 IV度骨髓抑制处理不合理情况统计

108例化疗致IV度骨髓抑制患者中,IV度骨髓抑制处理不合理共80例,占74.1%。其中,无指征预防使用抗菌药物和抗菌药物选择不当最多,各29例(各占36.2%)。IV度骨髓抑制处理不合理情况统计见表3。

表3 IV度骨髓抑制处理不合理情况统计

Tab 3 The irrational treatment for grade IV myelosuppression

| 不合理情况 | 例数 | 构成比,% |
|---------------|----|-------|
| 无指征预防使用抗菌药物 | 29 | 36.2 |
| 经验性使用抗菌药物前未送检 | 22 | 27.5 |
| 抗菌药物选择不当 | 29 | 36.2 |
| 抗菌药物用法用量不当 | 0 | 0 |
| 粒细胞刺激因子使用时机不当 | 0 | 0 |
| 粒细胞刺激因子用法用量不当 | 0 | 0 |
| 白介素-11使用时机不当 | 0 | 0 |
| 白介素-11用法用量不当 | 0 | 0 |
| 输血时机不当 | 0 | 0 |
| 合计 | 80 | 100 |

3 讨论

3.1 不同化疗方案致IV度骨髓抑制发生情况

本次调查结果显示,108例化疗致IV度骨髓抑制的患者中,94.4%为IV度粒细胞减少,而发生率较高的是多西他赛+表柔比星、多西他赛、长春瑞滨+洛铂方案。所以,对于选择以上化疗方案的患者尤其应注意监测白细胞和中性粒细胞,一旦发现异常,应及时给予升白细胞治疗,以降低患者感染的风险。另外,多西他赛方案和长春瑞滨方案致粒细胞下降最低点有所不同,分别为化疗后7~8d和10~12d,因此化疗后对血象的监测应结合不同化疗方案最低点的出现规律。根据《肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗中国专家共识(2014版)》^[9],血小板低于 $75 \times 10^9 L^{-1}$ 即可给予升血小板治疗。而对于贫血,目前临床把握的输血指征为血红蛋白低于80g/L。由于对血小板减少和贫血干预较早,所以在本次对化疗致IV度骨髓抑制患者的调查中,发生IV度血小板减少和IV度贫血的病例较少。

另外,本次调查中,IV度血小板降低均出现在吉西他滨+洛铂、长春瑞滨+洛铂方案化疗后12~15d,考虑与方案中两种药物的剂量限制性毒性相叠加、导致对血小板的抑制加强有关。该结果也再次提醒临床医师和药师,高度重视以上方案对血小板的影响,可考虑吉西他滨或长春瑞滨联合顺铂或卡培他滨等,尽可能避免吉西他滨、长春瑞滨与洛铂的联合方案;对于选择该化疗方案的患者,应密切监测血小板的变化,并提前教育患者学会识别出血指征,保持大便通畅。

3.2 化疗方案的合理性

笔者参考《NCCN 乳腺癌指南》^[1]及《中国晚期乳腺癌诊治专家共识(2015版)》^[11],结合患者病史,对108例化疗致IV度骨髓抑制的晚期乳腺癌患者的化疗方案进行分析,化疗方案选择的合理率达到100%。虽然多西他赛+表柔比星方案由于没有大样本临床研究的数据而在《NCCN 乳腺癌指南》中被删去,但由于目前这些方案在我国转移性乳腺癌的临床实践中仍是非常重要的组成部分,所以在本次评价中视为合理。

在化疗方案的具体使用上,本研究中化疗药物用法及用

量、溶剂的选择及用量等基本上都符合NCCN指南推荐及药品说明书要求。不合理应用主要表现在多西他赛和紫杉醇药物预处理不当,比如使用紫杉醇前未给予西咪替丁,地塞米松片的用量与多西他赛预处理的剂量相混淆(紫杉醇滴注前12 h及6 h应分别口服地塞米松20 mg,多西他赛滴注前1天口服地塞米松16 mg,持续3 d)等。临床药师可在临床查房的过程中或通过集中讲课、专项点评等方式提醒医师规范紫杉类药物预处理,并告知医师使用西咪替丁的重要性不在于抑酸,而在于其可阻断H₂受体介导的血管扩张而引起的低血压。

3.3 IV度骨髓抑制处理的合理性

本次调查结果显示,对化疗致IV度骨髓抑制处理不合理的情况集中在无指征预防使用抗菌药物、抗菌药物选择不当和经验性使用抗菌药物前未行病原学检查。根据中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用相关指南^[7-8],当患者出现IV度粒细胞减少伴发热时,应首先对患者进行危险分层,对于高风险患者进行细菌培养后方可经验性使用碳青霉烯类、头孢吡肟、哌拉西林钠他唑巴坦钠或头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗感染。指南推荐对预计出现严重的中性粒细胞缺乏(低于 $0.1 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$)或持续时间较长(超过7 d)的高危患者,考虑氟喹诺酮类药物预防使用,不推荐不伴有发热的粒细胞缺乏患者常规使用抗菌药物预防感染。然而本次调查的102例化疗后出现IV度粒细胞减少的患者中,有29例无指征预防使用头孢哌酮钠舒巴坦钠,为不合理用药;其次,28例粒细胞缺乏伴发热的患者有22例在经验性使用抗菌药物前未送检,提示临床药师应加强干预,提高送检率。另外,由于乳腺癌患者相比肺癌及胃肠道肿瘤患者,肺部及胃肠道并发症少,加之粒细胞缺乏状态均在使用粒细胞刺激因子的情况下于2~3 d后得以纠正,所以本次调查的28例化疗致IV度粒细胞减少伴发热的患者均为低风险患者;但考虑患者均处于住院期间,所以给予头孢哌酮钠舒巴坦钠视为合理。而头孢哌酮钠舒巴坦钠1.5 g,q12 h的用量对于治疗院内感染一般认为偏小,但患者在2~3 d抗感染治疗后随着血象的恢复,体温均降至正常,考虑与这些患者本身危险分层级别低有关,所以头孢哌酮钠舒巴坦钠选用1.5 g,q12 h,也可视为合理;但应告知医师,一旦感染控制不佳,应及时增加剂量和给药频次,或升级为碳青霉烯类抗菌药物。

粒细胞刺激因子对改善骨髓抑制作用重大,但《中国重组人粒细胞集落刺激因子在肿瘤化疗中的临床应用专家共识(2015年版)》^[12]明确提出,对粒细胞缺乏伴发热发生风险大的患者预防使用粒细胞刺激因子,而不推荐将粒细胞刺激因子常规预防使用于所有肿瘤化疗患者。在本次调查中,预防使用粒细胞刺激因子的情况占26.8%,但均为上次使用相同方案已出现了IV度粒细胞减少的患者,非常规性预防,因此视为合理。

4 结语

骨髓抑制是肿瘤化疗最常见的不良反应。对于轻度骨髓抑制,通过及时有效的处理,对患者自身病情及后续化疗往往影响不大;而IV度骨髓抑制一旦处理不当,不但会限制后续化疗剂量、延迟化疗周期,严重者还会危及生命。有调查结果显示,重度骨髓抑制者的死亡率可达4%~12%^[13]。因此,作为

临床药师,关注IV度骨髓抑制患者的用药合理性,对降低IV度骨髓抑制患者的死亡率,缩短骨髓抑制时间意义重大。本次调查显示,我院化疗致IV度骨髓抑制的晚期乳腺癌患者在化疗方案的选择和使用、升白细胞及升血小板药物的使用方面是合理的,但多西他赛和紫杉醇药物预处理、抗菌药物的使用指征和选择等方面仍存在不合理之处;另外,对于粒细胞缺乏伴发热的患者在使用抗菌药物之前应加强送检。以上这些,均需要进一步改进,同时这也是临床药师今后工作中进行药学干预的重点。

参考文献

- [1] NCCN. *National comprehensive cancer network clinical practice guidelines in oncology, breast cancer*[EB/OL]. [2015-3-24]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#breast.
- [2] 张龙. 乳腺癌术后化疗诱发重度骨髓抑制相关影响因素探讨[J]. 中外医学研究, 2014, 12(26): 42.
- [3] 程斌, 翁琳, 王增. 化疗引起IV度骨髓抑制的临床观察与分析[J]. 中国药房, 2010, 21(14): 1310.
- [4] 韩宪忠, 喻录容, 金蜀蓉. 1例乳腺癌患者GT方案致IV级骨髓抑制的药学监护[J]. 中国药业, 2015, 24(9): 55.
- [5] 陈画虹, 杨接辉, 刘劲峰, 等. 乳腺癌术后首次化疗致重度骨髓抑制2例[J]. 中国药业, 2010, 19(6): 31.
- [6] Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)[J]. *The Breast*, 2014(23): 489.
- [7] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(8): 693.
- [8] Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious disease society of america[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2011, 52(4): 56.
- [9] 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会. 肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗中国专家共识: 2014版[J]. 中华肿瘤杂志, 2014, 36(11): 876.
- [10] 中国临床肿瘤学会肿瘤相关性贫血专家委员会. 肿瘤相关性贫血临床实践指南: 2015-2016版[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(11): 921.
- [11] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国晚期乳腺癌诊治专家共识: 2015版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 50.
- [12] 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会. 中国重组人粒细胞集落刺激因子在肿瘤化疗中的临床应用专家共识: 2015年版[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(37): 3001.
- [13] 王大志, 刘炳麟, 张书瑜, 等. 抗肿瘤药与化疗患者骨髓抑制多元岭回归分析[J]. 药物流行病学杂志, 2009, 18(3): 155.

(收稿日期: 2015-11-10 修回日期: 2016-05-06)

(编辑: 晏妮)