

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.07.000

# 新型冠状病毒肺炎疫情期间肿瘤患者用药不良反应的居家药学服务\*

吴红媛, 徐 嵘, 杨全军, 郭 澄, 张剑萍<sup>△</sup>

(上海交通大学附属第六人民医院药剂科, 上海 200233)

**摘要:**目的 为新型冠状病毒肺炎疫情期间肿瘤患者的安全有效用药提供参考。方法 对肿瘤患者居家用药可能产生的不良反应及防治进行总结分析。结果与结论 肿瘤患者常用药品易出现消化道反应、骨髓抑制、皮肤反应、脏器损伤等不良反应,应做好相应预防措施的宣传教育,以保障肿瘤患者在疫情期间用药的安全有效性。

**关键词:**新型冠状病毒;抗肿瘤药物;药品不良反应;药学服务

中图分类号:R95

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)07-00

## Home Pharmaceutical Care for Tumor Patients with Adverse Drug Reactions During the Coronavirus Disease 2019 Epidemic

WU Hongyuan, XU Rong, YANG Quanjun, GUO Cheng, ZHANG Jianping

(Department of Pharmacy, The Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China 200233)

**Abstract: Objective** To provide reference for the safe and effective medication of tumor patients during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) epidemic. **Methods** The possible adverse drug reactions of home medication for tumor patients and its prevention and treatment strategies were summarized and analyzed. **Results and Conclusion** The adverse drug reactions such as digestive tract reaction, bone marrow suppression, skin reaction, and organ injury easily occurred in the common drugs used by tumor patients, and the corresponding preventive measures should be publicized and educated to ensure the safe and effective medication of tumor patients during the epidemic.

**Key words:** severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; antineoplastic agents, adverse drug reactions, pharmaceutical care

《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)》提及,新型冠状病毒主要经呼吸道飞沫和密切接触传播,在相对封闭的环境中长时间暴露于高浓度气溶胶情况下存在经气溶胶传播的可能,人群普遍易感<sup>[1]</sup>。近期《柳叶刀》发表的一项研究显示,肿瘤患者具有更高的感染和感染后严重事件风险,且肿瘤患者病情恶化更迅速<sup>[2]</sup>。因此,在疫情特殊时期,肿瘤患者更应该做好个人防护,减少外出,降低感染风险。肿瘤作为一种慢性疾病,有些患者需长期口服药物治疗,药物在发挥疗效的同时也会产生不良反应。2020年2月6日中国药学会《新型冠状病毒感染:医院药学工作指导与防控策略专家共识(第一版)》要求,加强患者教育,指导其正确使用药物,避免过度的预防用药;疫情期间,可通过非接触方式积极开展患者教育和用药咨询<sup>[3]</sup>。2020年2月9日上海市药学会发起“上海药学服务抗疫专题药师咨询”,由上海25家医院药师团队开展在线咨询工作,可使患者获得居家药学服务。在此,阐述抗肿瘤药物治疗的常见不良反应及其防治措施,为疫情期间肿瘤患者的居家药学服务提供参考。

### 1 消化道反应

#### 1.1 恶心呕吐

大多数抗肿瘤药物都可引起不同程度的恶心呕吐,

防治原则为,进行风险评估,做到预防为主,注重全程与个体化管理,合理选用止吐药物,同时注重生活方式管理与再评估。疫情期间,对于居家口服药物的肿瘤患者,如使用中-高致吐风险的方案,可持续每日给予5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂(如昂丹司琼、托烷司琼等);对于低-轻微致吐风险的方案,不做常规预防,仅在必要时(如出现症状后)给予5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂或甲氧氯普胺。若预防失败,可加用神经激肽-1受体拮抗剂或多巴胺受体拮抗剂,或调整5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂种类、给药剂量或给药频率等<sup>[4]</sup>。

除了与药物因素相关外,个体间不良反应也有差异,患者的年龄、性别、情绪等都会影响预防处理的效果。虽有不可控因素,但患者也可在心理情绪、饮食运动等方面采取措施积极应对。如患者可根据自身情况少食多餐,选择易消化、合胃口的食物,控制食量,避免食用辛辣刺激性食物,不吃冰冷或过热食物;适当运动,循序渐进、量力而行;另外还可通过音乐疗法、肌肉放松等行为训练进行放松。

#### 1.2 腹泻

最常见引起腹泻的口服药有卡培他滨,接受多种酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)治疗的患者约有一半会出现腹泻<sup>[5]</sup>。有证据表明,与高特异的第1代或第3代相比,

\*基金项目:国家自然科学基金面上项目[81872494]。

第一作者:吴红媛,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)xingfude.women@163.com。

<sup>△</sup>通信作者:张剑萍,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为药事管理,(电子信箱)zhangjianping1997@126.com。

多靶点的第2代TKIs(如阿法替尼、拉帕替尼、奈拉替尼)可导致更高的腹泻发生率<sup>[6]</sup>。对于是否需要止泻预防用药,目前尚无标准。建议首先从饮食上调整,避免可能加重腹泻的食物,如牛奶、酒精、咖啡、高纤维和高脂肪食物。对于轻至中度腹泻,可接受保守治疗,可先使用口服补液、益生菌和止泻药物(如蒙脱石散、洛哌丁胺)。洛哌丁胺起始剂量4 mg,后每4 h或每次排稀便后给予2 mg,直至排便停止达12 h为止<sup>[7]</sup>。有指南也推荐,洛哌丁胺作为腹泻的一线治疗用药,起始剂量4 mg,随后每2~4 h或腹泻后给予2 mg,饭前30 min服用可提高疗效<sup>[8]</sup>。如若24 h内6~8片洛哌丁胺治疗腹泻无效并出现腹绞痛和发热,则应重新评估。现已有多个平台及医院开通线上问诊,建议患者可先线上咨询或者先预约门诊,做好防护后到医院就诊。

### 1.3 便秘

抗肿瘤药物及辅助用药如止吐、镇痛药物均可引起便秘。防治原则是个体化的综合治疗,包括合理的膳食结构,建立正确的排便习惯,调整患者的精神心理状态,合理规范化使用通便药物<sup>[9]</sup>。鼓励患者适当运动,多食用富含纤维食物,建立良好的排便习惯,减轻焦虑、紧张情绪,保持良好的精神状态。长期应用阿片类药物的患者可预防性使用大便软化剂和刺激性泻药<sup>[10]</sup>。

目前通便治疗药物有容积性药物(包括欧车前、聚卡波非钙、甲基纤维素等),渗透性药物(包括聚乙二醇、乳果糖、硫酸镁等),以及刺激性药物(包括比沙可啶、蓖麻油、番泻叶等)。其中,聚乙二醇口服后不被肠道吸收、代谢,含钠量低,不引起肠道净离子的吸收或丢失,不良反应少;乳果糖口服也几乎不被吸收,在结肠中可被分解为乳酸和乙酸,促进生理性细菌的生长,宜早餐时一次性服用;比沙可啶短期按需服用安全有效,应避免长期使用刺激性泻药<sup>[11]</sup>。

## 2 骨髓抑制

骨髓抑制是化疗最常见的剂量限制性毒性反应。不同类型的化疗药物对骨髓抑制的程度、出现和持续时间及骨髓恢复的时间均不同。不同于恶心呕吐能自我感知,骨髓抑制的不良反应判断需借助实验室检查。另外,从一些专家共识中可以看到,易引起中性粒细胞减少和血小板减少的抗肿瘤药物基本为针剂,需要在院内使用,中性粒细胞减少预防性使用的粒细胞集落刺激因子也是针剂,需评估患者的具体情况再进行用药,并非一成不变<sup>[12-13]</sup>。临床也常给予地榆升白片、鲨肝醇片等口服制剂治疗粒细胞减少症。

血小板减少症的主要治疗措施是在医院给予促血小板生成因子、白细胞介素和输注血小板,口服制剂利可君片、复方皂矾丸也常用于临床。

对于肿瘤化疗相关贫血,红细胞的半衰期为120 d,化疗药物对其影响小,通常下降不明显,一旦降低,则需要较长时间才能恢复<sup>[14]</sup>。其治疗方法主要包括输血、促红细胞生成和补充铁剂等,患者能居家治疗的仅有口服铁剂。口服铁剂的不良反应主要为胃肠道刺激症状和过敏,胃肠道刺激症状与剂量相关,餐后服用可减轻胃肠道不良反应;维生素C可增强口服铁剂吸收,磷酸盐可影响铁剂吸收<sup>[15]</sup>。

## 3 皮肤反应

抗肿瘤药物引起的皮肤不良反应包括皮疹、皮肤干燥、瘙痒、毛发改变、甲沟炎等。多数皮肤不良反应在临床早期发现及对症处理后会随着用药时间延长逐渐好转,但手足皮肤不良反应与痤疮样皮疹可能会进行性加重<sup>[15]</sup>。

靶向药物索拉非尼、舒尼替尼、阿帕替尼等口服制剂可能发生手足综合征,且发生率较高。可通过给药前的预防性措施降低发生率,如穿戴宽松的鞋袜和手套,避免手足摩擦,保持皮肤湿润。出现症状后,可根据严重程度使用激素外用制剂,口服或外用抗感染药物。

痤疮样皮疹是表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂最突出的不良反应,常出现在面部和/或胸背部,一般在开始治疗后的第1周左右出现,可自然消退,可反复再现,也可随着药物治疗的终止而消失。EGFR抑制剂(如吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼、奥西替尼等)的相关皮肤不良反应管理及治疗措施包括:加强患者教育,注重日常皮肤的洁净与湿润,防晒,以及避免刺激性洗护用品;合理治疗,根据皮疹严重程度用药,使用皮肤保湿剂、局部抗炎药(1%氢化可的松)、局部抗菌药物(红霉素软膏、克林霉素凝胶),以及口服半合成四环素(多西环素、米诺环素);剂量调整或停药,如治疗失败可在医师指导下调整用药<sup>[16]</sup>。

## 4 脏器损害

### 4.1 肝脏毒性

多数抗肿瘤药物在肝内代谢,口服制剂如甲氨喋呤、吉非替尼、厄洛替尼等均可引起不同程度的肝损伤。临床表现轻者可能无症状或症状轻微,仅有实验室检查指标升高,部分患者可能有乏力、食欲减退、厌油、肝区疼痛等不适。目前对药物性肝损伤的诊断仍属排除性诊断,临床也无公认的有效预测和预防方法。《药物性肝损伤诊治指南》不推荐预防性用药来减少肝损伤的发生<sup>[17]</sup>。《肿瘤药物相关性肝损伤防治专家共识》建议,对于合并基础肝病、既往抗肿瘤治疗后曾出现肝损伤、使用抗肿瘤药物肝毒性明显或用药剂量较大的患者,除监测相关指标外,可酌情合用抗炎、解毒、护肝药<sup>[18]</sup>。另有专家共识建议,药物性肝损伤应遵循“预防为主”原则,需重视患者主诉、监测肝功能,必要时预防性使用保肝

药,患者若在第1个化疗疗程出现肝损伤,第2个疗程则需预防保肝<sup>[19]</sup>。因此,对于是否需要预防使用保肝药,应由医师综合评价后判断,患者不宜居家自行服用保肝药,以免加重肝损伤。

#### 4.2 心脏毒性

具有心脏毒性的常见化疗药物包括蒽环类、氟尿嘧啶类、曲妥珠单抗等注射剂,拉帕替尼、舒尼替尼等口服制剂也可引发心脏毒性。目前防治措施包括治疗前全面的心脏功能评估,应用右丙亚胺预防蒽环类药物导致的心脏毒性<sup>[20]</sup>,另外推荐血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARB)联合β受体阻滞剂和(或)他汀类药物作为蒽环类与曲妥珠单抗的心脏保护剂,但试验结果存在差异,有待进一步验证,应由医师结合患者情况适当给药。其他药物所致心脏毒性的防治策略证据不足,通常需对症处理,应控制好高血压等心血管高危因素<sup>[21]</sup>。对于易引起血压升高的药物,患者可居家每日监测血压,同时注意少油少盐饮食。

#### 4.3 其他脏器

抗肿瘤药物引起的肺脏和肾脏毒性不易判断,常需要结合实验室检查或检测,如肺功能评价需进行血液学、影像学(如胸片、CT)检测,肾功能评价需进行血液、尿液检测。因此,患者不宜盲目使用药物来防治肺脏和肾脏毒性。

### 5 结语

由于肿瘤本身及药物治疗,会导致肿瘤患者的免疫功能处于低下状态,使机体抵御各种病原体感染的防御能力降低。另外肿瘤患者也常存在营养不良,使肿瘤患者更易被病毒感染。因此,疫情期间,肿瘤患者应加强个人防护,减少不必要的外出;药师应发挥专长,做好肿瘤患者的居家药学服务,防治居家用药可能产生的不良反应,保障患者的安全合理用药。

#### 参考文献:

[1] 国家卫生健康委员会医政医管局. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)的通知[EB/OL]. (2020-02-19)[2020-02-19]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.

[2] LIANG W, GUAN W, CHEN R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China[J]. *The Lancet Oncology*, 2020, 21(3): 335-337. doi: 10.1016/S1470.

[3] 中国药学会. 关于发布《新型冠状病毒感染: 医院药学工作指导与防控策略专家共识(第一版)》的公告[EB/OL]. (2020-02-06)[2020-02-19]. <http://www.cpa.org.cn/?do=info&cid=75169>.

[4] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 肿瘤药物治疗相关恶心呕吐防治中国专家共识(2019年版)[J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2019, 11(11): 16-23.

[5] Krishnamurthi S, Macaron C. Management of acute chemotherapy-related diarrhea. In: Savarese D, ed. *UpToDate*. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on May 23, 2019).

[6] RUGO HS, DI PALMA JA, TRIPATHY D, et al. The characterization, management, and future considerations for ErbB-family TKI-associated diarrhea[J]. *Breast cancer research and treatment*, 2019, 175(1): 5-15.

[7] 中国抗癌协会肺癌专业委员会. EGFR-TKI不良反应管理专家共识[J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(2): 57-76.

[8] ANDREYEV J, ROSS P, DONNELLAN C, et al. Guidance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy[J]. *The Lancet Oncology*, 2014, 15(10): e447-e460.

[9] 王月峰, 李峻岭. 肿瘤患者化疗引起相关便秘的临床诊治[J]. *肿瘤进展*, 2015, 13(6): 574-576.

[10] MCNICOL E, HOROWICZ-MEHLER N, FISK RA, et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review[J]. *The journal of pain*, 2003, 4(5): 231-256.

[11] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组. 中国慢性便秘的诊治指南[J]. *胃肠病学*, 2013, 18(10): 605-610.

[12] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治专家共识(2019年版)[J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2019, 11(12): 86-91.

[13] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识(2019年版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(18): 923-927.

[14] 李国辉, 杨 珺. 肿瘤专科药师临床工作手册(2018版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 24-27.

[15] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 中国肿瘤化疗相关贫血诊治专家共识(2019年版)[J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2019, 11(12): 78-82.

[16] 李 鑫, 汪品嘉, 姚文秀. EGFR抑制剂相关皮肤不良反应研究进展[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2017, 30(6): 459-464.

[17] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. *中国肝脏病杂志*, 2015, 23(11): 810-819.

[18] 于世英, 姚 阳. 肿瘤药物相关性肝损伤防治专家共识(2014版)[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2014: 28.

[19] 中国临床肿瘤学会, 中华医学会血液学分会, 中国抗淋巴瘤联盟. 血液病患者药物性肝损伤的预防和规范化治疗专家共识(2016年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(6): 441-52.

[20] 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.

[21] 胡志强, 余文韬, 姚文秀, 等. 抗肿瘤药物致心脏毒性及其防治措施的研究进展[J]. *中国药房*, 2020, 31(2): 250-256.

(收稿日期: 2020-03-10; 修回日期: 2020-03-27)