

## 右雷佐生在预防表柔比星心脏毒性时使用的合理性分析

吴勤研, 王楠, 冷静, 陈静, 骆雨璇

作者单位: 东部战区总医院药品科, 江苏 南京 210002

通信作者: 王楠, 女, 副主任药师, 研究方向为临床药学, E-mail: njpilicewn@163.com

基金项目: 江苏省药学会-奥赛康医院药学基金资助项目(A201707)

**摘要:**目的 调查分析右雷佐生(DEX)在预防表柔比星心脏毒性时的使用情况,促进临床合理的用药。方法 提取东部战区总医院2017年7月1日至12月31日肿瘤病人化疗方案中使用到表柔比星的病例,其中使用到右雷佐生的,参照药品说明书和蒽环类药物心脏毒性防治指南(2013年版)的规定,对其用药人群、用药时机、用药剂量等因素进行分析。结果 2017年下半年有148例共计672次使用到表柔比星。有56例共计234次使用了右雷佐生且均为乳腺癌病人,占到乳腺癌病人总化疗次数(324次)的72.22%,其中,有28例共计158次首次化疗即使用右雷佐生,占到使用右雷佐生化疗次数(234次)的67.52%;有206例次右雷佐生稀释浓度在规定的范围内,所占比例为88.03%。结论 临床医生在使用右雷佐生时还存在一定的不规范现象,审方药师应不断提高业务能力,切实发挥审核处方的作用,促进临床合理用药。

**关键词:**右雷佐生; 表柔比星; 心脏毒性; 化疗; 合理用药

## Rationality analysis of the use of dexrazoxane in epirubicin chemotherapy

WU Qinyan, WANG Nan, LENG Jing, CHEN Jing, LUO Yuxuan

Author Affiliation: Department of Pharmacy, Eastern Theater General Hospital, Nanjing, Jiangsu 210002, China

**Abstract: Objective** To investigate and analyze the use of dexrazoxane (DEX) in the prevention of epirubicin heart toxicity in our hospital, and promote the rational use of the drug in clinic. **Methods** The cases of epirubicin used in the chemotherapy program of patients with tumors in the second half of 2017 in Eastern Theater General Hospital were analyzed. Among them, the patients who use DEX were selected. Based on the provisions of the drug manual and the guidelines for the prevention and treatment of cardiac toxicity of anthracyclines (2013 edition), the factors such as population, timing and dosage were analyzed. **Results** In the second half of 2017, a total of 672 times were used by 148 people. There were 56 patients who used DEX 234 times, all of whom were breast cancer patients, accounting for 72.22% of the total number of chemotherapy (324 times) of breast cancer patients. Among them, there were 28 patients who used DEX for 158 times of first chemotherapy, accounting for 67.52% of the number of chemotherapy using DEX (234 times). There were 206 cases with diluent concentration dilution concentration within the prescribed range, accounting for 88.03%. **Conclusion** There are some irregularities in the use of DEX by clinicians. The prescription pharmacist should constantly improve their operational capacity, give full play to the role of prescription review, and promote rational clinical medication.

**Key words:** Dexrazoxane; Epirubicin; Cardiac Toxicity; Chemotherapy Patients; The rational use of drugs

蒽环类药物作为抗生素类抗肿瘤药物<sup>[1]</sup>已被广泛用于各种恶性肿瘤的化疗方案中,但在化疗过程中该类物质极易引起心脏毒性<sup>[2-4]</sup>,近年来逐渐受到了临床医生的重视。现统计我院蒽环类药物的使用情况,结果发现临床使用最多的是表柔比星(EPI),使用数量占比达到蒽环类药物总使用量的2/3以上。表柔比星是多柔比星(ADM)的同分异构体,两者疗效相似,但相比于后者,表柔比星价格便宜很多并且不良反应明显低于后者<sup>[5]</sup>。目前,右雷佐生(Dexra-

zoxane, DEX)说明书仅限于多柔比星的适用证,但国内外的指南推荐右雷佐生用于降低蒽环类药物心脏毒性<sup>[6-7]</sup>,并且首次化疗即应开始使用,相比于说明书对于右雷佐生适用证,指南的适用范围已明显扩大。现通过统计我院右雷佐生在表柔比星化疗方案中使用的分布情况,希望对其使用的合理性进行分析,为临床医生的合理使用提供参考。

### 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 通过医院管理信息系统(HIS),调

取出2017年7月1日至2017年12月31在东部战区总医院使用表柔比星作为化疗方案治疗的所有病人资料。

**1.2 研究方法** 通过医院病例质控系统,检索出符合条件的病人,提取他们的相关病例资料,通过Microsoft Excel 2007记录以下信息:病人住院号、姓名、年龄、性别、疾病种类及分型,对于化疗使用到右雷佐生的病人,单独设计出右雷佐生临床使用调查表:记录其从第几个化疗周期开始使用并计算出使用右雷佐生前表柔比星已使用的累积剂量,记录每次化疗用药剂量、浓度、溶媒、滴注时间和顺序、医嘱备注等信息。

**1.3 判断合理性的依据** 使用右雷佐生是否合理的依据参考说明书和蒽环类药物心脏毒性防治指南(2013年版)。

说明书描述的适应证为接受多柔比星治疗累积量达300 mg/m<sup>2</sup>,并且医生认为继续使用多柔比星有利的女性转移性乳腺癌病人。对于右雷佐生的稀释浓度,说明书要求必须在1.3~5.0 mg/mL。

指南则要求第1次使用蒽环类药物前就应该使用右雷佐生,以有效预防蒽环类药物的心脏毒性。对于表柔比星和多柔比星的剂量换算,指南推荐的转换系数表柔比星:多柔比星=0.5:1,剂量比右雷佐生:表柔比星=10:1。

## 2 结果

**2.1 总体概况和病人的一般情况** 2017年7月1日至2017年12月31日医院累积使用注射用表柔比星672例次,共计148例,其中女性105例,男性43例,年龄48.9岁,主要使用在乳腺癌、肝癌、胃癌等的化疗病人中,其中,右雷佐生仅使用在乳腺癌病人的化疗方案中,占全部乳腺癌病人的比例为72.22%,其他使用表柔比星进行化疗的肿瘤病人未发现使用到右雷佐生。见表1。

表1 右雷佐生在表柔比星化疗方案中的使用情况

疾病种类	使用到表柔比星化疗的病例/次	其中用到右雷佐生的病例/次	百分比/%
乳腺癌	324	234	72.22
肝癌	150	0	0.00
胃癌	108	0	0.00
肠癌	18	0	0.00
肺癌	12	0	0.00
食管癌	6	0	0.00
前列腺癌	6	0	0.00
卵巢癌	6	0	0.00
肾癌	24	0	0.00
膀胱癌	18	0	0.00

## 2.2 右雷佐生在乳腺癌病人的临床使用情况

**2.2.1 使用右雷佐生时表柔比星的累积剂量情况** 在表柔比星化疗方案中,使用到右雷佐生的病人有56例,化疗周期共计使用了234次,其中首次化疗就开始使用右雷佐生的有28例,共计使用158次,占比为67.52%,首次化疗未使用但累积剂量少于600 mg/m<sup>2</sup>时开始使用右雷佐生的有22例,共计使用69次,占比为29.49%,累积剂量达到600 mg/m<sup>2</sup>才开始使用右雷佐生的有6例,共计使用7次,占比为2.99%。

**2.2.2 配制后右雷佐生的浓度分布情况** 化疗过程中,护士严格执行规范化的操作流程,在化疗前用乳酸钠专用溶剂稀释到10 mg/mL,然后按医嘱要求使用0.9%氯化钠或5%葡萄糖进一步稀释,说明书和指南均规定右雷佐生最终稀释浓度应在1.3~5.0 mg/mL之间,在统计的234例病例中,稀释浓度低于1.3 mg/mL的有15例,占比6.41%,在1.3~5.0 mg/mL之间的有206例,占比88.03%,高于5.0 mg/mL的有13例,占比5.56%。

**2.2.3 右雷佐生与表柔比星剂量比分布情况** 按指南推荐,右雷佐生与表柔比星的剂量比应为10:1,在234例病例中,两者之间的剂量比低于8:1的有14例,占比5.98%,剂量比在8:1~10:1之间的有69例,占比29.49%,剂量比能达到10:1仅有46例,占比19.66%,剂量比在10:1~12:1之间的有74例,占比31.62%,剂量比高于12:1的有31例,占比13.25%。

## 3 讨论

蒽环类药物的心脏毒性,除了因为病人本身的个体差异和药物因素以外,也与临床缺乏足够的重视有关,从上表中的统计结果来看,在表柔比星的化疗方案中能按照说明书和指南规范正确使用右雷佐生的病例数并不多,下面我们来具体分析下右雷佐生的使用情况。

**3.1 右雷佐生的使用人群** 通过调查我院右雷佐生在表柔比星中使用的人群分布,发现右雷佐生作为预防用药仅使用于乳腺癌病人中,对于乳腺癌之外的其他肿瘤病人,在使用蒽环类药物化疗时,并未使用右雷佐生降低心脏毒性。按照指南规定,对于蒽环类药物,在治疗前充分评估病人的治疗获益和潜在风险后,应尽早地使用右雷佐生,降低病人的心脏毒性特别是心衰的风险。而目前越来越多的研究证实,蒽环类药物对心脏的器质性损害第一次使用就有可能开始出现了<sup>[8-9]</sup>,呈进行性加重且不可逆转。最近有关于右雷佐生在表柔比星首次给

药之前就给药的几个大的随机对照试验的 Meta 分析表明总 CHF 率降低达到 76%<sup>[10]</sup>。这也证实了及早应用右雷佐生可以改善使用蒽环类药物治疗时对心脏的损害作用。同时有临床研究证实右雷佐生对表柔比星已经造成的心肌损伤也有一定的修复作用<sup>[11-12]</sup>。而在表柔比星的化疗方案中,首次化疗即开始使用右雷佐生的比例达到了 67.52%。也就是说,多数临床医生在乳腺癌中使用表柔比星时,已经考虑到了它的心脏毒性,并提前准备了预防的措施,而不是一直等到表柔比星使用达到规定的累积剂量时才开始使用右雷佐生,这也能有效降低病人产生的不良反应的概率,避免给病人带来沉重的疾病负担和经济负担。事实上近年来,一系列新的研究也表明即使是低剂量蒽环类药物也可能引起心脏毒性<sup>[13]</sup>。

**3.2 右雷佐生的配制浓度** 在右雷佐生的配制过程中,88.03%的病患者的药物配制浓度是在规定的范围内,而仍有 11.97%的病患者的药物配置浓度不在规定的 1.3~5.0 mg/mL 之间,虽然目前临床没有关于不同右雷佐生配制浓度是否能增加病人新的毒性或增加蒽环类药物的毒性程度的研究,但过高或过低的配制浓度终究影响其治疗效果,同时浓度过低也无法达到药液在 30 min 内滴完的规定。

**3.3 右雷佐生与表柔比星的剂量比** 而在右雷佐生与表柔比星剂量比分布表来看,真正能按照指南要求达到剂量比的比例仅仅为 19.96%,说明在开处方时医生很少能注意右雷佐生与表柔比星使用的换算比例,在使用表柔比星进行化疗时,医生能考虑到病人因为体重不同、肿瘤部位不同等个体差异,给予不同的给药剂量,但使用到右雷佐生时,剂量可能是经验性的固定剂量,没有考虑到因为表柔比星剂量的不同,调整右雷佐生的剂量。这对于未达到剂量比的病人来说,就存在着达不到防治效果的可能。

综上所述,右雷佐生在临床的使用过程中还存在着一定的不合理现象。建议医生在使用右雷佐生时能参考说明书和指南的规定,提高合理应用右雷佐生的整体水平。而作为药师,显然我们的审方工作做的不够细致。这其中可能有很多的原因,包括缺乏专职的审方药师、平时药师工作量大、部分药师专业知识缺乏,在审核处方时未做到及时的干预等等。对于这种客观的事实,医院的领导也很重视,着手引进了处方前置审核程序,这对于医生的不合理医嘱能做到智能干预,但目前干预程序的规则是按照药品说明书进行设计的,对于最新的指南

和规范里超说明书用药的情况,程序可能会拒绝,这时就需要药师及时进行人工的审方,这也对我们的药师提出了更高的要求,要求我们在熟悉说明书的同时,能较好的掌握最新的指南、规范。而近期从国家卫生健康委员会出台的《医疗机构处方审核规范》已经明确指出,药师是处方审核工作的第一责任人,界定了药师在处方审核工作中的责任。后期希望通过我们医护人员共同的努力,提高药品的合理使用率,改善病人的生活质量。

### 参考文献

- [1] 邢放,许健,邢蓉.我院144例抗肿瘤药不良反应分析[J].安徽医药,2014,18(8):1586-1588.
- [2] 鹿存涛,王伟,曹苏生.右丙亚胺对乳腺癌患者在表柔比星化疗中的心脏保护作用[J].中国肿瘤外科杂志,2015,7(6):368-369.
- [3] KY B, PUTT M, SAWAYA H, et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(8): 809-816.
- [4] CHEN JJ, WU PT, MIDDLEKAUFF HR, et al. Aerobic exercise in anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review of current evidence and future directions [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2017, 312(2): H213-H222.
- [5] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].17版.北京:人民卫生出版社,2011:742.
- [6] 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.
- [7] VAN DALEN EC, CARON HN, DICKINSON HO, et al. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, (6): CD003917. DOI: 10.1002/14651858.CD003917.pub4.
- [8] 冯保华,王俊生,李保中,等.右丙亚胺对表阿霉素辅助化疗时的心脏保护作用及其机制分析[J].现代肿瘤医学,2017,25(23):3776-3779.
- [9] 李香子,孙红花,朴素宙,等.右丙亚胺对于表阿霉素心脏毒性的保护作用[J].现代肿瘤医学,2014,22(7):1653-1655.
- [10] LIPSHUH SE. Ventricular dysfunction clinical research in infants, children and adolescents [J]. Prog Pediatr Cardiol, 2000, 12(1): 1-28.
- [11] 武变荣,陈立军,张秀峰.右丙亚胺对表柔比星心脏毒性防治的临床观察[J].泰山医学院学报,2015,36(11):1292-1293.
- [12] 谢和民.右丙亚胺对接受表柔比星化疗的胃癌患者的心脏保护作用[J].实用癌症杂志,2016,31(4):622-624.
- [13] GANAME J, CLAUS P, UYTTEBROECK A, et al. Myocardial dysfunction late after low-dose anthracycline treatment in asymptomatic pediatric patients [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2007, 20(12): 1351-1358.

(收稿日期:2018-07-13,修回日期:2018-09-16)