

## 临床药师参与 1 例骨肉瘤患者 MAP 方案化疗致严重肝损的案例分析

卢佳姝<sup>a</sup>, 李杰<sup>b</sup>

(江苏省泰州市人民医院 a. 药学部; b. 消化内科, 江苏 泰州 225300)

**【摘要】 目的:**通过对大剂量甲氨蝶呤 (high-dose methotrexate, HD-MTX) 联合化疗致严重肝损患者给予亚叶酸钙 (calcium folinate, CF) 解救方案和化疗方案的调整, 为临床药师参与临床实践提供思路和切入点。**方法:**对 1 例右肱骨骨肉瘤患者行大剂量甲氨蝶呤 (HD-MTX)、多柔比星 (doxorubicin, ADM) 联合顺铂 (cisplatin, DDP) 的化疗方案 (简称为 MAP 方案), HD-MTX 化疗后 72 h 出现排泄延迟, 通过监测其血药浓度, 给予 CF 解救。化疗后出现Ⅲ级肝损, 药师结合患者情况积极参与保肝治疗方案的制定和后续化疗药物优化。**结果:**通过积极干预, 患者的肝功能基本恢复正常, 减少了不良反应的发生, 避免了化疗药物可能导致的用药风险, 保障了化疗的顺利进行。**结论:**临床药师通过参与该患者的药物治疗, 提高了临床治疗效果。

**【关键词】** 临床药师; 甲氨蝶呤; 严重肝损; 骨肉瘤

**【中图分类号】** R969.3

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2017)08-0072-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.08.019

### Clinical pharmacists participating in an osteosarcoma patient with severe liver damage caused by MAP regimen chemotherapy: a case analysis

LU Jia-shu<sup>a</sup>, LI Jie<sup>b</sup>

(a. Department of Pharmacy; b. Department of Gastroenterology, Taizhou People's Hospital, Jiangsu Taizhou 225300, China)

**【Abstract】 Objective:** Through the adjustment of chemotherapy regimens in patients with severe liver damage caused by high-dose methotrexate chemotherapy, to provide ideas and cooperation patterns for the clinical pharmacists to participate in clinical practice. **Methods:** Treatment of a patient with osteosarcoma using MAP regimen (HD-MTX, cisplatin, doxorubicin) after 72 hours, the excretion of methotrexate was delayed, by monitoring the blood drug concentration, giving CF rescue correctly. After chemotherapy, grade III liver damage occurred. Pharmacists participated in the treatment plan and the optimization of follow-up chemotherapy. **Results:** Through active intervention, we not only reduced the adverse reaction, but also minimized the risk of chemotherapy, to ensure the implementation of chemotherapy. **Conclusion:** By participating in the patient's drug therapy, clinical pharmacists improved the clinical therapeutic efficacy.

**【Key words】** clinical pharmacists; methotrexate; serious liver damage; osteosarcoma

大剂量甲氨蝶呤 (HD-MTX) 和亚叶酸钙 (CF) 解救 (high-dose methotrexate calcium folinate rescue, HD-MTX-CF-R) 和其他化疗药物的联合化疗是目前治疗骨肉瘤最有效和最常用的辅助化疗及新辅助化疗方案<sup>[1]</sup>。HD-MTX 在清除肿瘤细胞的同时, 对正常组织细胞也有杀伤作用, 虽然充分水化、碱化尿液等规范化治疗的施行, 已大大降低相关不良反应的发生, 但部分患者仍会发生不良反应<sup>[2]</sup>。本病例中临床药师对 1 例使用大剂量甲氨蝶呤治疗发生排泄延迟的骨肉瘤患者进行药学监护, 密切监

测 MTX 血药浓度, 指导临床正确使用 CF 进行解救; 同时, 该患者 MTX 化疗出现Ⅲ级肝损后, 评价保肝治疗的合理性, 以及后续两种化疗药物的优化及药物剂量调整, 以保证患者药物治疗的安全、有效。

#### 1 患者信息

##### 1.1 病例摘要

患者, 女, 16 岁, 身高 160 cm, 体重 50 Kg, 体表面积 1.50 m<sup>2</sup>, 体温 37.2℃, 心率 78 次·min<sup>-1</sup>, 血压 128/72 mmHg, PS 1 分, NRS 1 分, 肌酐清

[收稿日期] 2017-04-01

[作者简介] 卢佳姝, 女, 主管药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (0523)86606793; E-mail: 534777178@qq.com

除率  $117.03 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。既往体健,否认食物、药物过敏史。2016年1月患者主诉右上肢静息痛伴上举困难,关节活动受限。完善相关检查后,确诊为右肱骨骨肉瘤Ⅱ期  $T_2N_0M_0$ 。近半月右上肢上举不能,2016年3月1日入院拟行抗肿瘤治疗。

## 1.2 治疗过程

患者入院查血常规、肝肾功能均正常;丙氨酸氨基转移酶 (ALT)  $19 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , 门冬氨酸氨基转移酶 (AST)  $19 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , 肌酐清除率  $117.64 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。考虑患者病灶局限,有新辅助化疗指征,以利于手术 R0 切除。完善检查排除化疗禁忌,拟行 MAP 方案一线第 1 周期化疗。2016 年 3 月 3 日开始予 HD-MTX  $18 \text{ g}$  ( $12 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ ) 静脉化疗,HD-MTX 化疗结束后 6 h 开始 CF 解毒治疗:CF  $15 \text{ mg}$  肌肉注射 q6h,共 12 次,辅以帕洛诺司琼注射液止吐,补液充分水化,碳酸氢钠碱化尿液,Vit B 联合亚叶酸钙漱口预防口腔黏膜炎等。MTX 血药浓度在 0、24、48、72、96h 时分别为 1 080、1.89、0.37、0.26、 $0.09 \mu \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。药师根据 MTX 的血药浓度,建议在 MTX 给药后 72 h 应及时增加 4 次 CF 解救,医生采纳,从而使患者 96 h MTX 血药浓度低于  $0.1 \mu \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 尽早使其血药浓度降至安全浓度以下。化疗后第 5 天复查发现患者出现Ⅲ级肝损,表现为 ALT  $899 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , AST  $169 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 。血常规、肾功能均正常,肌酐清除率  $129.41 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。予积极保肝治疗,并推迟第 8 天 AP 方案的化疗。2016 年 3 月 16 日,复查血常规、肝肾功能基本正常,ALT  $225 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , AST  $25 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , 肌酐清除率  $113.52 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。拟行 AP 方案化疗。临床药师认为脂质体多柔比星较多柔比星普通剂型的毒性反应低,建议将多柔比星普通剂型换为多柔比星脂质体,医生采纳建议,改予多柔比星脂质体 ( $40 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ )  $60 \text{ mg d14} + \text{DDP}$  ( $75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ )  $30 \text{ mg d14}$ ,  $40 \text{ mg d15}$ 、 $16, \text{q3w}$ 。化疗后患者一般情况可,无恶心呕吐,饮食欠佳,予以出院。

## 2 药物治疗分析及建议

### 2.1 化疗方案分析

该患者为右肱骨骨肉瘤Ⅱ期  $T_2N_0M_0$ 。按照组织病理学分级属于低分级骨肉瘤。根据 NCCN 临床实践指南骨肿瘤 2015.V1 版本<sup>[3]</sup>,对于低分级骨肉瘤可给予新辅助化疗,再进行手术。指南推荐的

一线化疗方案包括:顺铂和多柔比星,MAP (大剂量 MTX、DDP 和 ADM),ADM+DDP+IFO+大剂量 MTX,IFO+DDP+EPI<sup>[3]</sup>。该患者为 16 岁女性患者,考虑病灶局限,选择 MAP 方案新辅助一线化疗。大剂量 MTX 应用时能提高血液和细胞内的有效浓度,促进药物分布到全身各处,包括血运较差的部位;并防止肿瘤耐药细胞的形成,从而可显著提高疗效和治愈率。但体内血药浓度较高而未及时应用 CF 解救时,可发生严重甚至致命的毒性反应,如骨髓抑制、肝肾功能损害、黏膜损伤等,而 CF 解救过量亦可降低 MTX 的疗效,因此需根据 MTX 血药浓度监测来调整 CF 的解救剂量,在提高疗效的同时尽可能避免不良反应的发生<sup>[4]</sup>。

### 2.2 CF 解救方案的合理应用

MTX 化疗和 CF 解救包括 6 h 给药法和 24 h 给药法。该患者选用 6 h 给药法,MTX  $8 \sim 12 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} + 0.9\%$  氯化钠注射液  $500 \text{ mL}$ ,静滴 6 h,MTX 结束后 6~12 h 开始每 6 h 肌注 CF  $15 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$  至 MTX 血药浓度  $< 0.1 \mu \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。该患者化疗后 6 h 开始 CF 解毒治疗:CF  $15 \text{ mg}$  肌肉注射 q6 h,共 12 次。

MTX 的安全浓度:  $24 \text{ h} \leq 10 \mu \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $48 \text{ h} \leq 1 \mu \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $72 \text{ h} \leq 0.1 \mu \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。结合该患者 MTX 血药浓度,72 h MTX 血药浓度约为理论安全浓度的 2.6 倍,存在 MTX 排泄延迟。文献建议 72 h MTX 浓度  $0.1 \sim 0.9 \mu \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  时,CF  $10 \sim 30 \text{ mg}$ , q6 h。患者 72 h MTX 浓度为  $0.260 \mu \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,故建议医生继续给予 CF  $15 \text{ mg im q6 h}$ ,直至血药浓度  $\leq 0.1 \mu \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  停止解救,医生采纳建议。次日测得患者 96 h MTX 血药浓度  $0.090 \mu \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,及早使其血药浓度降至安全浓度以下。最终该患者未发生严重不良反应,肝功能损伤经积极对症治疗恢复恢复正常。

### 2.3 大剂量 MTX 使用后出现肝损的原因

患者行 HD-MTX 化疗后第 5 天,出现了Ⅲ级肝功能损伤,考虑为 MTX 引起的不良反应。MTX 导致肝损伤的机制可能为:MTX 选择性地干扰肝实质细胞代谢的某一环节,影响肝脏蛋白质的合成<sup>[5]</sup>。研究表明,甲氨蝶呤进入细胞后可形成甲氨蝶呤聚谷氨酸盐,甲氨蝶呤和甲氨蝶呤聚谷氨酸盐通过竞争性抑制二氢叶酸还原酶活性,影响核酸和蛋白质的合成,最终导致细胞死亡<sup>[6]</sup>。其中,细胞内甲氨蝶呤和甲氨蝶呤聚谷氨酸盐浓度及其停留时间是

决定甲氨蝶呤作用强度的主要因素。因此,大剂量MTX化疗必须严密监测血药浓度和肝肾功能,化疗过程中需充分水化、碱化尿液,在正常细胞遭到致命损害前,及时给予CF解救。

## 2.4 保肝药物的合理使用

根据《2015ACG临床指南:药物性肝损伤的诊断和治疗》,药物性肝损伤分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型和混合型。肝酶上升(AST或ALT高于3倍ULN或ALP高于1.5倍ULN),同时伴BIL升高(高于3倍ULN),该药物需停用。该患者此次的MAP治疗方案中,MTX化疗已结束。该患者的R值为5.96,判断为肝细胞损伤型药物性肝损伤,可以选择保肝解毒药。

对于该患者选用的多种保肝药,药师进行了用药合理性评价与分析:①还原型谷胱甘肽可对抗氧化剂对巯基的破坏,保护细胞中含巯基的蛋白和酶。其在药物性肝损伤的使用剂量为1 200~1 800 mg qd iv, 14~30 d。该患者使用的剂量正确。②多烯磷脂酰胆碱为促肝细胞再生类保肝药物,可以通过直接影响膜结构使受损的肝功能和酶活力恢复正常,调节肝脏的能量平衡,促进肝组织再生。其使用剂量为iv: 232.5~465 mg qd; ivgtt: 465~930 mg qd,医嘱给予多烯磷脂酰胆碱注射液465 mg+5%GS 250 mL ivgtt qd,用法用量正确。③Vit K<sub>1</sub>属于促进能量代谢类保肝药物。其用法用量为:肌内或深部皮下注射,每次10 mg,每日1~2次,24 h内总量不超过40 mg;若静脉注射宜缓慢,给药速度每分钟不应超过1 mg;有肝损伤的患者,疗效不明显,盲目加量可加重肝损伤。该患者使用维生素K<sub>1</sub>注射液10 mg+5%GS 100 mL ivgtt qd,建议最好肌内或深部皮下注射。医生采纳建议。④异甘草酸镁注射液是一种肝细胞保护剂,具有抗炎、保护肝细胞及改善肝功能的作用。其用法用量:1日1次,每次0.1 g,以10%葡萄糖注射液250 mL稀释后静脉滴注,4周为1疗程。如病情需要,每日可用至0.2 g。该患者拟给予200 mg+5%GS 250 mL ivgtt qd,用法用量正确。药师从保肝药物的选择、疗程把握、用法用量评估等方面,认为该患者保肝治疗合理。患者治疗后,肝功能很快恢复正常,3月16日肝功能结果显示基本正常,开始行AP方案化疗。

## 2.5 化疗药物的优化

由于多柔比星主要经肝脏代谢,80%经胆汁排泄。胆汁淤积会延迟多柔比星及其代谢产物清除,使不良反应增加。药师建议将多柔比星普通剂型换成多柔比星脂质体注射液,以减少其不良反应。盐酸多柔比星脂质体注射液,又称为聚乙二醇脂质体多柔比星(pegylated liposomal doxorubicin, PLD)是一种采用先进的隐形脂质体技术包封,属于小单室脂质体,具有被动靶向特性的多柔比星新剂型,极少被正常组织摄取,用于传统蒽环类药物(多柔比星、表柔比星、吡柔比星)的更新换代,在肿瘤治疗学上具有提高疗效,显著降低心脏毒性、骨髓抑制以及脱发等副作用的优势。其最大累积剂量950 mg·m<sup>-2</sup>。根据以往多柔比星的使用经验,对于肝功能不全的患者本品的给药量应减少。建议当胆红素高于以下数值时考虑减量:血清胆红素1.2~3.0 mg·dL<sup>-1</sup>,采用常用量的1/2。该患者目前胆红素为8.2 μmol·L<sup>-1</sup>正常,多柔比星脂质体无需调整给药剂量。顺铂主要经肾脏代谢,对于肝功能不全患者无需调整剂量<sup>[8]</sup>。故予多柔比星脂质体(40 mg·m<sup>-2</sup>) 60 mg d14+DDP(75 mg·m<sup>-2</sup>) 30 mg d14, 40 mg d15、16, q3 w。化疗后患者一般情况可,无严重不良反应发生。

## 3 小结

本例骨肉瘤患者,使用MAP方案新辅助化疗,MTX化疗后72 h出现排泄延迟,通过监测其血药浓度,正确给予CF解救,减少了不良反应的发生。在化疗后出现Ⅲ级肝损的情况下,药师结合患者自身情况,进行了保肝治疗方案的评价与分析 and 后续化疗药物优化,避免了化疗药物可能导致的用药风险,保障了化疗的顺利进行。在今后工作中,药师应将监测MTX血药浓度作为切入点,指导临床个体化用药,力争使MTX血药浓度控制在有效浓度范围内,以期达到更好的治疗效果,避免和减少不良反应的发生<sup>[9]</sup>。

## 【参考文献】

- [1] Bacci G, Briccoli A, Ferrari S, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremity: long term results of the Rizzoli's 4th protocol[J]. Eur J Cancer, 2001, 37 (16):203022039.
- [2] 吴薇,姚迪霏,许青. 临床药师参与处理1例大剂量甲氨蝶呤给

- 药后期排泄延迟的案例分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2014, 14(8):741-743.
- [3] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: bone cancer, V.1.2015 [J/OL]. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/bone.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bone.pdf).
- [4] 董迪, 张威, 宋菲. 骨肉瘤患者行大剂量甲氨蝶呤化疗后 24 小时血药浓度分析及其临床意义 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(13):1092-1095.
- [5] 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会. 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.
- [6] 林峰, 王春燕, 汤丽娜, 等. 大剂量甲氨蝶呤治疗骨肉瘤导致肝功能损伤的危险因素分析 [J]. 肿瘤, 2014, 34(5):450-453.
- [7] Cha Lasani N P, Hayashi P H, Bonkovsky H L. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury [J]. Am J gastroenterol, 2015, 109(7):950-966.
- [8] Field K M, Michae L M. Part II: liver function in oncology: towards safer chemotherapy use [J]. Lancet OncoL, 2008, 9(12):1181-1190.
- [9] 李林, 唐志立, 郭翠华. 大剂量甲氨蝶呤治疗骨肉瘤的药学监护 [J]. 中国医院药学, 2009, 29(9):760-762.