

# 胃癌患者应用卡培他滨出现严重不良反应1例药学监护

孙雯娟, 胡扬, 左玮, 梅丹, 张波\*

(中国医学科学院北京协和医院 药剂科, 北京 100730)

**【摘要】** 1例男性胃癌晚期患者应用过量卡培他滨片后出现严重不良反应。临床药师参与会诊, 针对卡培他滨过量引起的黏膜炎、骨髓抑制等不良反应给予相应意见, 协助医师制定治疗方案并根据患者情况适时调整, 患者不良反应得到控制与改善。治疗过程中, 临床药师在不良反应监测和处理中发挥了相应作用, 并查阅国内外文献总结病例和应对措施。

**【关键词】** 卡培他滨; 不良反应; 药学监护

**【中图分类号】** R969.3

**【文献标识码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2020)01-0084-03

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.01.020

## Pharmaceutical care for a patient with gastric cancer suffered from severe adverse reactions after using capecitabine

SUN Wen-juan, HU Yang, ZUO Wei, MEI Dan, ZHANG Bo\*

(Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

卡培他滨是氟尿嘧啶(5-FU)的前体药物, 在体内转化为5-FU发挥抗肿瘤作用, 广泛用于乳腺癌和消化道肿瘤治疗。卡培他滨最常见的3、4级不良反应是手足综合征和腹泻。目前美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准uridine triacetate为孤儿药, 用于卡培他滨过量解救<sup>[1]</sup>。此例患者应用3倍剂量卡培他滨后出现严重不良反应, 临床药师参与会诊, 并查阅国内外文献总结病例和应对措施。

### 1 病例介绍

患者, 男, 64岁, 2017年12月诊断胃窦中分化腺癌, 腹腔多发淋巴结转移、肝转移, 既往已行多程化疗。2018年9月11日评估病情进展, 调整化疗方案为: 第1天曲妥珠单抗粉针 440 mg, 紫杉醇注射液 240 mg, 第1~14天卡培他滨片 1.5 g bid。住院期间输注曲妥珠单抗及紫杉醇顺利, 予卡培他滨片出院带药。

患者出院后按卡培他滨片 4.5 g bid、维生素B<sub>6</sub> 60 mg tid用药。用药第5天(9月18日)出现腹泻, 间断少量便血伴发热、口腔及唇部黏膜溃疡, 9月21日停药, 共服9 d。9月22日就诊外院, 血常规: WBC  $0.32 \times 10^9/L$ , N  $0.14 \times 10^9/L$ , PLT  $25 \times 10^9/L$ , HGB 92 g/L, 予抗感染治疗但体温控制不佳。9月25日入中国医学科学院北京协和医院(以下简称我院)急诊科, 血常规和生化提示4度骨髓抑制及轻度肝功能异常, 予输注血浆、抗感染等对症治疗, 患者体温降至37.2℃。患者精神弱, 饮食差, 睡眠可, 大小便如常, 体重较前无明显变化, 2018年9月26日入院治疗。查体: T 37.2℃, BP 132/80 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 身高 163 cm, BSA 1.62 m<sup>2</sup>, ECOG 3分。血常规: WBC  $1.20 \times 10^9/L$ , N  $0.25 \times 10^9/L$ , RBC  $3.96 \times 10^{12}/L$ , HGB 80 g/L, PLT  $16 \times 10^9/L$ 。生化: ALT 9 U/L, Alb 35 g/L, TBil 39.4 μmol/L。既往史: 高血压5年, 规律口服非洛地平缓释片 5 mg qd。2013年因双肾结石行激光碎石术。否认重大手术、外伤及输血

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81601033); 国家自然科学基金资助项目(81974183)

作者简介: 孙雯娟, 女, 药师; 研究方向: 临床药学、医院药学; E-mail: sunwenjuan7777@126.com

\*通信作者: 张波, 男, 副主任药师; 研究方向: 医院药学、临床药学; E-mail: zhangbopumch@163.com

史,否认药物、食物过敏史,预防接种史不详。入院诊断:①胃窦中分化腺癌、腹腔多发淋巴结转移、肝转移;②化疗后粒缺合并发热、化疗后血小板减少、贫血、黏膜炎;③高血压2级。

## 2 诊疗过程

患者2018年9月26日入院后,出现4度腹泻和骨髓抑制、中度肝功能异常、口唇多发溃疡、肛周破损。予亚叶酸钙和稀释10倍的利多卡因含漱,重组牛碱性成纤维细胞生长因子外用溶液外涂治疗口腔溃疡;多烯磷脂酰胆碱注射液、异甘草酸镁注射液保肝治疗;芬太尼透皮贴剂4.2 mg q72 h外用止痛;重组人粒细胞刺激因子注射液、重组人血小板生成素注射液、注射用美罗培南对症处理粒缺发热;患者无法进食,予肠外营养对症支持治疗。

9月27日,药剂科、口腔科、消化内科、营养科行多学科会诊。查阅病历和医嘱,临床药师建议暂停亚叶酸钙与芬太尼透皮贴剂,适量增加利多卡因浓度,爆发痛时根据疼痛评分给予适宜止痛治疗,如用阿片类药物给予预防通便治疗。将异甘草酸镁换为腺苷蛋氨酸保肝治疗,针对肛周脓肿可予莫匹罗星软膏适量外涂,医师接受建议。9月28日,患者体温36.8℃,血常规:WBC  $3.20 \times 10^9/L$ , N  $0.29 \times 10^9/L$ , HGB 93g/L, PLT  $95 \times 10^9/L$ ;生化:ALT 10U/L, TBil 71.6  $\mu\text{mol/L}$ 。口唇溃疡较前好转,口腔疼痛予利多卡因含漱后可缓解,夜间爆发痛1次, NRS 6分,予曲马多注射液50 mg处理,同时予乳果糖口服溶液10 mL tid预防性通便。9月29日,患者无发热,血常规正常;生化:ALT 10 U/L, TBil 37.9  $\mu\text{mol/L}$ 。口唇溃疡、肛周皮损较前缩小,疼痛明显减轻, NRS 3分,夜间爆发痛1次,大便1次。予曲马多注射液50 mg处理爆发痛,停用升血小板和抗生素治疗。10月2日,血常规:WBC  $4.05 \times 10^9/L$ , N  $4.01 \times 10^9/L$ , HGB 105 g/L, PLT  $16 \times 10^9/L$ ;生化:ALT 10U/L, TBil 23.5  $\mu\text{mol/L}$ 。患者肝功能和血象恢复,停用多烯磷脂酰胆碱治疗。患者口唇溃疡较前缩小,表面为灰黄色苔, NRS 3分,加强局部止痛治疗,同时可加用肠内营养粉剂3匙肠内营养治疗。10月6日,患者口唇溃疡较前缩小,表面为红色苔,肛周溃疡愈合。生化:ALT 10 U/L, TBil 17.4

$\mu\text{mol/L}$ 。停保肝治疗,肠内营养粉剂可加量至9匙。10月9日,患者口唇溃疡较前明显好转,舌可外伸。患者可下地活动,体重下降5 kg,停肠外营养予肠内营养治疗。10月11日,患者口腔黏膜近全恢复可进食,连续3日无爆发痛。10月19日骨髓抑制、肝功能损伤、口腔黏膜已恢复,予出院。

## 3 临床药师参与药学服务

### 3.1 药源性黏膜炎的药学监护

亚叶酸钙与氟尿嘧啶合用导致氟尿嘧啶浓度增加,同时增加骨髓抑制、黏膜炎、胃肠炎等不良反应。氟尿嘧啶与高剂量亚叶酸钙( $500 \text{ mg/m}^2$ )输注2 h以上,可增加氟尿嘧啶的分布时间和分布体积,对浓度-时间曲线下面积、血浆清除率均无影响。有报道,老年患者在接受亚叶酸钙和氟尿嘧啶治疗后死于严重的结肠炎、腹泻和脱水<sup>[2]</sup>。卡培他滨在体内转化为氟尿嘧啶,亚叶酸钙对卡培他滨的药效学有影响,且可能增加卡培他滨的毒性。卡培他滨引起3、4级黏膜炎的发生率为4%,引发的黏膜炎除涉及常见的口腔黏膜还包括肛门、阴唇。本患者口唇多发大片溃疡伴出血,医生及时停亚叶酸钙并增加利多卡因浓度,同时合用重组牛碱性成纤维细胞生长因子外用溶液积极治疗,16 d后黏膜炎好转;患者入院后有肛周破损同时伴4度骨髓抑制、4度腹泻,感染风险高,建议予莫匹罗星软膏剂外涂,防止严重感染发生。患者应用莫匹罗星治疗11 d后肛门创面愈合。

### 3.2 药源性口腔疼痛的药学监护

患者口腔疼痛显著,最初止痛方案为芬太尼透皮贴剂4.2 mg q72 h外贴。根据2017版《癌症疼痛诊疗上海专家共识》<sup>[3]</sup>,芬太尼透皮贴剂适用于阿片耐受患者,对于发热的患者使用本品应监测其不良反应,必要时调整剂量。患者既往无阿片类药物用药史且处于发热期,建议暂停芬太尼透皮贴剂,根据疼痛情况给予适宜止痛治疗。患者治疗期间局部疼痛控制不佳,可能与患者情绪激动、止痛药物剂量不足等因素相关。14 d后,患者无爆发痛出现,局部治疗可控制疼痛。

### 3.3 肝功能异常的药学监护

卡培他滨高胆红素血症的发生率为20%~48%,

3、4级高胆红素血症的发生率为2%~20%<sup>[4]</sup>。患者既往无肝功能异常,此次应用卡培他滨后仅胆红素升高,建议将异甘草酸镁换为腺苷蛋氨酸降低胆红素。腺苷蛋氨酸可通过转甲基和甲硫基起到自由基保护和增加肝细胞解毒作用,增加膜磷脂的生物合成,加快胆汁酸转运<sup>[5]</sup>。7月28日患者出现便秘,建议乳果糖控制便秘的同时防止肝性脑病发生。患者保肝利胆治疗7 d后胆红素恢复正常,保肝治疗有效。

### 3.4 粒细胞缺乏伴发热

根据《中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南》(2016年版),粒细胞缺乏发热合并黏膜炎症属高危患者,应采取初始经验性降阶梯抗菌药物治疗策略<sup>[6]</sup>,抗生素治疗持续至血象明显恢复且 $N \geq 0.5 \times 10^9/L$ 时停药,升白治疗待 $N > 2 \times 10^9/L$ 后停药<sup>[6]</sup>。重组人粒细胞集落刺激因子治疗7 d后, $N > 2 \times 10^9/L$ 维持4 d后停用升白治疗<sup>[7]</sup>。患者骨髓抑制情对症处理及时,恢复良好。

## 4 案例启示

美国FDA药品评价中心针对氟尿嘧啶类药物过量的回顾性调查显示<sup>[8]</sup>,203份ADR病例(氟尿嘧啶58例,卡培他滨145例)多表现出早发、严重或危及生命的不良反应。美国2项单臂临床研究WELL401和401.10.001共纳入了135名过量应用氟尿嘧啶的患者<sup>[8]</sup>。其中112例为氟尿嘧啶输注过量,5例为卡培他滨服用过量,严重或危及生命的不良反应表现主要为中枢神经系统症状(如脑病、急性精神状态改变)、胃肠道反应(如黏膜炎)和骨髓抑制(如中性粒细胞减少症)等。在一项老年人应用卡培他滨相关不良反应的真实世界研究发现<sup>[2]</sup>,70岁以上老年患者,应用卡培他滨导致更多严重腹泻;同时,70岁以上老年患者相较于年轻患者接受更频繁的卡培他滨剂量调整。2015年11月美国FDA批准uridine triacetate用于接受氟尿嘧啶或卡培他滨治疗后4 d内发生严重或危及生命的不良反应的患者紧急救治<sup>[9]</sup>。Uridine triacetate是嘧啶类似物,口服后转化为尿苷,尿苷可以竞争性地抑制氟尿嘧啶引起的细胞损伤和细胞死亡。Uri-

dine triacetate的临床实验中,97%过量应用氟尿嘧啶或卡培他滨患者,对症治疗30 d后仍然存活,uridine triacetate最常见不良事件是腹泻、呕吐和恶心<sup>[10]</sup>。

本例患者应用3倍剂量卡培他滨9日后出现严重不良反应,临床医生对症处理及时,患者出院恢复良好。卡培他滨过量对患者造成严重不良后果,对临床工作有重要警示:首先应加强药物管理,在医、药护各个环节减少ADR的发生;其次,做好相应的用药教育,告知患者可能出现的不良反应以及处理办法;再次,学习类似案件,掌握最佳处理措施,保障患者用药安全。

## 【参考文献】

- [1] Traynor K. FDA approves therapy to treat overdose of fluorouracil, capecitabine [J]. Am J Health Syst Pharm, 2016, 73 (3): 100-102.
- [2] van Beek M W H, Roukens M, Jacobs W C H, et al. Real-world adverse effects of capecitabine toxicity in an elderly population [J]. Drugs-real World Outcomes, 2018, 5 (3): 161-167.
- [3] 胡夕春,王杰军,常建华. 癌症疼痛诊疗上海专家共识(2017年版)[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(4): 312-320.
- [4] IBM. Product update and notifications: there are no current notifications [EB/OL]. [2019-06-10]. <https://www.micromedex-solutions.com/micromedex2/librarian/ssl/true>.
- [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止专家共识[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2014:44-57.
- [6] 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(2016年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(5):353-358.
- [7] 中国医师协会肿瘤医师分会. 中国重组人粒细胞集落刺激因子在肿瘤化疗汇总的临床应用专家共识(2015年版)[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(37):3001-3003.
- [8] Ison G, Beaver J A, McGuinn W D, et al. FDA approval: uridine triacetate for the treatment of patients following fluorouracil or capecitabine overdose or exhibiting early-onset severe toxicities following administration of these drugs[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(18): 4545-4549.
- [9] Ma W W, Saif M W, El-Rayes B F, et al. Emergency use of uridine triacetate for the prevention and treatment of life-threatening 5-fluorouracil and capecitabine toxicity[J]. Cancer, 2017, 123(2): 345-356.
- [10] Rolando A G G, Joel A S, Michael K. B, et al. Prompt treatment with uridine triacetate improves survival and reduces toxicity due to fluorouracil and capecitabine overdose or dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2018, 353 (3): 67-73.

收稿日期:2019-06-14

本文编辑:郭美晨