

5-氟尿嘧啶致中性粒细胞减少伴发热及化疗相关性腹泻的药学监护

于芝颖*, 黄琳, 顾群, 冯婉玉(北京大学人民医院药剂科, 北京 100044)

中图分类号 R979.1;R975.3;R978.1;R952

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2015)29-4163-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.29.47

摘要 目的:探讨临床药师在抗肿瘤药不良反应(ADR)处理方面如何具体提供恰当的药学监护。方法:针对1例5-氟尿嘧啶(5-FU)化疗引起中性粒细胞减少伴发热及化疗相关性腹泻的患者,临床药师在治疗中建议医师依次使用亚胺培南/西司他丁0.5 g, q6 h, ivgtt→去甲万古霉素0.4 g, q6 h, po→左氧氟沙星0.4 g, qd, ivgtt等抗菌药物治疗,及使用洛哌丁胺首剂4 mg, 随后2 mg, q4 h止泻。结果:经过恰当的抗菌药物及止泻药物治疗22 d后,患者的体温、血象恢复正常,腹泻停止,血人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)下降至61.58 U/L,予以出院。结论:临床药师协助医师优化治疗方案并实施药学监护,有利于优化化疗药物治疗方案及ADR的处理,保障患者治疗安全。

关键词 5-氟尿嘧啶;化疗相关性腹泻;中性粒细胞减少伴发热;药学实践

Pharmaceutical Practice for a Patient with 5-Fluorouracil Chemotherapy-induced Diarrhea and Neutropenia Associated with Fever

YU Zhi-ying, HUANG Lin, GU Qun, FENG Wan-yu (Dept. of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the way to provide suitable pharmaceutical care for antineoplastic drug-induced ADR by clinical pharmacists. METHODS: For one case of 5-FU chemotherapy-induced neutropenia associated with fever and diarrhea, clinical pharmacists provided advices on antibacterial treatment, including imipenem/cilastatin 0.5 g, q6 h, ivgtt; norvancomycin 0.4 g, q6 h, po; levofloxacin 0.4 g, qd, ivgtt; loperamide with initial dose of 4 mg for anti-diarrheal medication, maintaining at 2 mg, q4 h. RESULTS: After 22 days of appropriate antibacterial and anti-diarrheal treatment, the patient's body temperature and hemogram returned to normal, diarrhea stopped and β -HCG decreased to 61.58 U/L; then the patient was discharged from hospital. CONCLUSIONS: It is beneficial to optimize chemotherapy plan and ADR disposal, and ensure the safety of the treatment that clinical pharmacists assist physicians to optimize therapy plan and provide pharmaceutical care.

KEYWORDS 5-Fluorouracil; Chemotherapy-induced diarrhea; Neutropenia associated with fever; Pharmaceutical practice

5-氟尿嘧啶(5-FU)为国内常见化疗药,因其疗效确切、价格便宜被广泛应用于多种癌症的治疗中,尤以消化道肿瘤和滋养细胞肿瘤多见。其主要不良反应骨髓抑制及腹泻往往困扰着众多的肿瘤患者,含5-FU的化疗方案腹泻发生率为21%~56%,轻者导致水、电解质失衡,严重者导致菌群异位、伪膜性肠炎甚至感染性休克危及患者生命。本文通过临床药师协助医师优化5-FU化疗后发生中性粒细胞减少伴发热及化疗相关性腹泻患者的药物治疗方案,探讨临床药师在抗肿瘤药不良反应处理方面如何提供恰当的药学监护。

1 病例资料

女性患者,23岁,身高156 cm,体质量64 kg,因“完全性葡萄胎清宫术后35 d,发现肺部结节3 d”入院。患者2个月前因“停经后阴道出血:葡萄胎?”行清宫术。术前血人绒毛膜促性腺激素(β -HCG) $>2\times 10^5$ U/L。术后监测血 β -HCG逐渐下降,第20天血 β -HCG降至2 197 U/L后再次升高,1周前血 β -HCG

5.40×10^3 U/L,3 d前肺部CT示“右肺下叶内基底段软组织结节影,不排除转移性病变”。诊断:滋养细胞肿瘤(Ⅲ:6)。

2 主要诊疗经过

入院后予以5-FU ivgtt化疗10 d,剂量为1 700 mg。化疗前给予地塞米松5 mg、托烷司琼5 mg,ivgtt预防化疗反应。

化疗结束后第1天,患者诉恶心,舌两侧出现口腔溃疡,大便3~4次,稀薄,血常规:白细胞(WBC) 9.20×10^9 L⁻¹、中性粒细胞绝对值(N) 6.74×10^9 L⁻¹、血红蛋白(HGB)140 g/L,血小板(PLT) 126×10^9 L⁻¹。予稀释的过氧化氢擦拭溃疡面,生理盐水和复方氯己定10 ml含漱液交替漱口,口服双歧杆菌嗜酸乳杆菌肠球菌三联活菌散0.84 mg, bid纠正肠道菌群失调。

化疗结束后第4天,患者口腔溃疡逐渐加重,进食困难,腹泻,体温最高38.7℃,急查血常规:WBC 7.61×10^9 L⁻¹, N 5.54×10^9 L⁻¹, HGB 141 g/L, PLT 45×10^9 L⁻¹。予氟康唑0.4 g, qd, ivgtt+甲硝唑0.915 g, bid, ivgtt。

化疗结束后第6天,血常规:WBC 2.86×10^9 L⁻¹, N 1.58×10^9 L⁻¹, HGB 127 g/L, PLT 27×10^9 L⁻¹;夜间发热,体温最高

*主任药师,硕士。研究方向:临床药学与药剂学。电话:010-88325753。E-mail:zyz9207@163.com

38.9 ℃。予吡哌美辛栓 1/3 肛塞后体温下降,予皮下注射重组人粒细胞集落刺激因子 150 μg。

化疗结束后第 7 天,血常规:WBC $0.73 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,N $0.26 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$;HGB 113 g/L,PLT $23 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。予重组人粒细胞集落刺激因子 300 μg,qd,ih;停用氟康唑、甲硝唑,改用亚胺培南 0.5 g,q6 h,ivgtt+输注血小板 2 U。

化疗结束后第 8 天,患者腹泻次数增加,每日 7 次,褐色水样便,夜间体温最高 39.5 ℃。予物理降温,充分补液,复合辅酶保护心肌,加用蒙脱石散和西咪替丁保护胃肠黏膜,并予洛哌丁胺 4 mg,以后 2 mg,q4 h,po 治疗。

化疗结束后第 10 天,患者仍持续高热,予万古霉素 0.8 g,q12 h+亚胺培南/西司他丁钠 0.5 g,q6 h 抗感染治疗。

化疗结束后第 12 天,血常规:WBC $1.45 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,N $0.26 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,PLT $126 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$;患者持续腹泻,考虑伪膜性肠炎,停静脉滴注万古霉素,予口服去甲万古霉素 0.4 g,q6 h+能量补液,继续亚胺培南/西司他丁 0.5 g,q6 h 抗感染。

化疗结束后第 15 天,口腔溃疡好转,可少量进食,腹泻症状好转,血常规:WBC $10.92 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,N $7.43 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,PLT $87 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,停用升白细胞药物。

化疗结束后第 17 天,患者体温正常,血象基本正常,腹泻明显好转,停用亚胺培南和万古霉素,改为左氧氟沙星 0.4 g,qd,ivgtt, β -HCG 下降至 61.58 U/L。化疗结束后第 22 天,停用全部药物,准予出院。

3 药学监护切入点

3.1 化疗相关性腹泻及其监护

对于发生化疗相关性腹泻(Chemotherapy-induced diarrhea,CID)的患者,若 3~4 级腹泻或 1~2 级腹泻伴有以下症状:痉挛、2 级以上恶心呕吐、体能下降、发热、菌血症、中性粒细胞减少、出血、脱水的患者,推荐采用奥曲肽 100~150 μg,tid,ih 或者 ivgtt,剂量为 25~50 μg/h。如果患者脱水症状严重,剂量应增加至 500 μg,tid,ivgtt,必要时给予抗菌药物治疗(氟喹诺酮类),同时停止化疗直至症状缓解。皋文君等^[1]分级为 1~2 级的轻症腹泻,起始治疗采用洛哌丁胺 4 mg,以后给予 2 mg,q4 h,12~24 h 后再评价效果。如果腹泻缓解再继续用药 12 h;如果腹泻未缓解,仍为 CTC 1~2 级的腹泻,继续洛哌丁胺治疗,2 mg,q2 h;如果腹泻未停止,评级进展为 3~4 级,按照 3~4 级腹泻进行治疗。

患者在化疗停药后第 1 天出现 3~4 次腹泻,为 1 级腹泻。患者在第 1 天出现 1 级腹泻时,给予患者口服双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、肠球菌三联活菌胶囊 4 粒,bid,纠正肠道菌群失调。至第 8 天,患者出现 3 级腹泻,给予洛哌丁胺首次 4 mg,以后 2 mg,q4 h 治疗。患者起始治疗仅采用双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、肠球菌三联活菌胶囊。微生态制剂适用于预防腹泻,用于已发生腹泻的患者不太恰当。正八面体蒙脱石用于止泻适应证

合理,但是对于化疗相关腹泻的患者,缺乏治疗依据,因此推荐初始用药应采用洛哌丁胺治疗,第 8 天出现 3 级腹泻时应当给予奥曲肽治疗。必要时联合正八面体蒙脱石,不考虑首先单独应用。

对于使用高止泻方案的化疗患者,建议在化疗前停用所有抗便秘制剂(缓泻剂),化疗后避免食用加速肠蠕动的食物或饮料,如乳制品、果汁、大量的蔬菜水果、胡椒、辛辣食物等。可预防性服用菌群调节剂等。不推荐预防使用肠蠕动类止泻药洛哌丁胺来预防腹泻^[2]。

3.2 中性粒细胞减少伴发热及其监护

患者化疗结束后第 4 天,体温升高,最高 38.7 ℃,血常规:WBC $7.61 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,N $5.54 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。医师处方加用氟康唑抗真菌治疗,患者为第 2 次静脉化疗,年轻、无基础疾病,身体状况良好,在此之前未使用广谱抗菌药物,因此,无真菌感染的高危因素,加用氟康唑抗真菌治疗的指征不充分。因此,临床药师建议暂时不使用抗真菌治疗,可以采用左氧氟沙星预防感染。医师未采纳。患者在第 7 天时出现发热,N $< 0.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,诊断中性粒细胞减少伴发热。临床药师再次建议停用氟康唑,根据《中性粒细胞减少伴发热指南》,给予亚胺培南或美罗培南抗感染治疗^[3]。医师采纳药师建议,停用氟康唑换用亚胺培南。

患者在初始治疗 4 d 后(停化疗第 10 天)体温不降的情况下加用万古霉素治疗。加用该药是否合适,值得商榷。因为中性粒细胞减少伴发热的首要致病菌是革兰阴性菌,初始抗感染治疗不宜加用糖肽类。应用糖肽类的指征包括:严重的黏膜炎、血管插管部位出现的感染征象,培养出耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、严重败血症、感染性休克或呼吸窘迫。患者在治疗过程中未进行细菌培养及药敏试验,合并革兰阳性菌感染的症状、体征不明显。因此,不应急于加用万古霉素治疗。用药疗程方面,如果患者在初始抗菌药物治疗 3~5 d 内退热,而 N $\geq 0.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,则退热 48 h 后停药。患者在初始治疗 8 d 后(停化疗第 15 天),N 恢复正常,体温正常,退热 7 d 后停用全部抗菌药物,用药疗程基本合理。

3.3 IV 度骨髓抑制

患者在化疗后 PLT 进行性下降,至第 7 天 PLT 下降至 $23 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,为 IV 度骨髓抑制。予输注血小板 1 U 治疗,至第 12 天后 PLT 上升至正常。对于 PLT 降低的患者也可以使用重组人血小板生成素注射治疗,但治疗费用较高,PLT 升高的时间也较长。本病例由于身体一般状况良好,骨髓储备功能好,因此输注血小板后 PLT 逐渐上升,没有再使用其他升高 PLT 的药物治疗。

4 讨论

引起肿瘤患者腹泻的原因包括:放疗、化疗药物和体质下降,以及移植抗宿主反应。由于使用化疗药物及方案不同,

50%~80%的患者可能出现腹泻,容易引起CID的药物包括:5-FU、伊利替康、卡培他滨、多烯紫杉醇/紫杉醇等化疗药物单药或联合处方,此外像索拉菲尼和拉帕替尼也能引起腹泻^[4-5]。

5-FU引起腹泻的机制:5-FU被磷酸化为5-氟-2'-脱氧尿苷-5'-单磷酸盐(5-FdUMP)或者尿嘧啶脱氧核苷酸(5-FUMP)后对增殖的小肠细胞较敏感,导致小肠黏膜损伤,并干扰肠细胞的分裂,引起肠壁细胞坏死及肠壁的广泛炎症,造成吸收和分泌细胞数量之间的平衡发生变化而导致腹泻^[6]。属于分泌和/或渗出性腹泻。5-FU腹泻的危险因素包括女性、白种人、糖尿病患者,其中性别和种族影响二氢嘧啶脱氢酶(Dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD)的活性^[7-8]。

5-FU在发挥抗肿瘤作用以及产生毒性反应的过程中,两个代谢酶起着至关重要的作用,即乳清酸磷酸核糖转移酶(Orotate phosphoribosyltransferase, OPRT)和DPD。DPD基因定位于人类染色体1q22,能将5-FU降解为5-氟化二羟尿嘧啶(5-UH2),失去抗肿瘤活性,其降解率可达85%以上。肝脏中DPD及肿瘤细胞中DPD的活性与5-FU的疗效呈负相关。即肝脏中DPD活性越高,容易使药物未能到达肿瘤部位就代谢成无活性的代谢产物,或者到达肿瘤部位的药物浓度降低,不能有效地杀伤肿瘤细胞,疗效降低。肝脏中DPD活性越低,疗效越好。同样,肿瘤细胞中DPD是影响5-FU对肿瘤细胞杀伤作用的潜在因素。体外研究表明^[9],肿瘤细胞内DPD活性与5-FU治疗的敏感性相关,活性越低,细胞毒作用越明显,疗效也越好。Saif MW^[9]等报道,由于体内DPD部分或完全缺乏,导致5-FU治疗后严重毒副反应。提示机体DPD的活性不仅与疗效呈负相关,与毒副反应亦呈负相关;同时也提示DPD对5-FU的分解代谢活性在人体内存在明显个体差异。Grau JJ等^[10]在对50例胃癌患者的DPD基因研究中发现,DPD存在显著的基因多态性,从而导致对5-FU类化疗的敏感性差异以及副反应的严重程度不同,认为DPD基因多态性可以预测使用5-FU类化疗患者的治疗效果和不良反应的发生情况。

本病例在化疗后出现中性粒细胞减少伴发热及严重的腹泻,并且一度达到IV度骨髓抑制,实属罕见。由于没有相关的检测手段,患者代谢酶活性高低与不良反应的发生是否有相关性不清楚。今后如果可以开展药物相关代谢酶研究,将使治疗更加具有针对性,显著提高治疗效果,降低毒副反应发生率,推进个体化治疗。中性粒细胞减少伴发热及CID是肿瘤治疗中常见的不良反应,诊断、分级明确,治疗药物用法、用量、疗程清楚,是临床药师参与肿瘤患者治疗的切入点之一。

参考文献

- [1] 皋文君,刘砚燕,袁长蓉.国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统:通用不良反应术语标准:4.0版[J].肿瘤,2012,32(2):142.
- [2] Arnold RJ, Gabrail N, Raut M, *et al.* Clinical implications of chemotherapy-induced diarrhea in patients with cancer. [J]. *J Support Oncol*, 2005, 3(3):227.
- [3] Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(4): e56.
- [4] de Jong FA, Scott-Horton TJ, Kroetz DL, *et al.* Irinotecan-induced diarrhea: functional significance of the polymorphic abcc2 transporter protein [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2007, 81(1): 42.
- [5] Davila M, Bresalier RS. Gastrointestinal complications of oncologic therapy [J]. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2008, 5(12): 682.
- [6] 方青芳. 化疗相关性腹泻的发生机制和治疗策略 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14(3): 351.
- [7] Mattison LK, Fourie J, Desmond RA, *et al.* Increased prevalence of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in African-Americans compared with Caucasians [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(8): 5491.
- [8] Yamada T, Tanaka N, Yokoi K, *et al.* Correlation between clinical pathologic factors and activity of 5-FU-metabolizing enzymes in colorectal cancer [J]. *J Nippon Med Sch*, 2008, 75(1): 23.
- [9] Saif MW, Syrigos K, Mehra R, *et al.* Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency (DPD) in GI malignancies: experience of 4-years [J]. *Pak J Med Sci*, 2007, 23(6): 832.
- [10] Grau JJ, Caballero M, Monzo M, *et al.* Dihydropyrimidine dehydrogenases and cytidine deaminase gene polymorphisms as outcome predictors in resected gastric cancer patients treated with fluoropyrimidine adjuvant chemotherapy [J]. *J Surg Oncol*, 2008, 98(2): 130.

(收稿日期:2014-09-04 修回日期:2015-03-04)

(编辑:陶婷婷)

《中国药房》杂志——《乌利希期刊指南》(UPD)收录期刊, 欢迎投稿、订阅