

# 临床药师参与大剂量甲氨蝶呤中毒解救治疗的药学实践

黄琳\*,徐雅晶,冯婉玉\*(北京大学人民医院药剂科,北京 100044)

中图分类号 R977.2;R977.6;R969.3 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)46-4399-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.46.29

**摘要** 目的:临床药师通过参与急性白血病患者大剂量甲氨蝶呤(MTX)化疗中毒解救治疗的药学实践,优化选择有利于患儿药物治疗的方案。方法:针对1例淋巴瘤白血病B细胞型应用大剂量MTX致药物中毒的患儿,临床药师综合分析患儿病情,认为常规解救治疗作用不显著,不足以缓解患儿的中毒症状。临床药师结合MTX分子质量、药动学等特点,建议有针对性地选择血液灌流或血液灌流联合高通量血液透析治疗。结果:经过6d综合治疗,患儿症状好转,MTX血药浓度逐步下降,186h时血药浓度为0.39 μmol/L。结论:临床药师参与临床治疗实践,有利于及时发现和有效处理患儿的不良反应,并提高药物治疗水平。

**关键词** 甲氨蝶呤;中毒;解救;临床药师

## Pharmaceutical Practice of Clinical Pharmacist Involved in the Treatment of High-dose Methotrexate Intoxication

HUANG Lin, XU Ya-jing, FENG Wan-yu (Dept. of Pharmacy, People's Hospital of Peking University, Beijing 100044, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To optimize the therapeutic regimen through clinical pharmacists participated in the treatment of high-dose methotrexate (MTX) intoxication in pediatric acute leukemia. METHODS: For a case of high-dose MTX intoxication of lymphoma leukemia B cells, clinical pharmacists analyzed the disease condition of patient and believed that conventional rescue had no significant effect and was not effective enough to relieve the intoxication. Clinical pharmacists suggested that blood perfusion combined with high-flux hemodialysis (HF-HD) were good choice according to molecular weight of MTX and pharmacokinetics. RESULTS: After 6 d of comprehensive treatment, the symptom of the patient had been improved, and the blood concentrations of MTX were decreased gradually and 0.39 μmol/L at 186 h. CONCLUSIONS: The clinical pharmacists involved in clinical treatment practice are conducive to the timely detection and treatment of ADR, and improve the level of drug treatment.

**KEY WORDS** Methotrexate; Intoxication; Rescue; Clinical pharmacist

血液中,使脂肪酶氧化不足,促使合成甘油三脂;酒精还能抑制血液中的低密度脂蛋白消除,从而导致患者血脂异常;另外,酒精会增强盐酸二甲双胍对乳酸代谢的影响,易导致乳酸性酸中毒发生<sup>[6]</sup>,且加重患者糖尿病周围神经病变。3月1日,入院第1日,临床药师建议患者戒酒,患者表示接受。

### 4 后效观察及小结

该例2型糖尿病合并高血脂及周围神经病变患者初始用药方案为消渴丸、盐酸二甲双胍片、格列吡嗪缓释片降糖,非诺贝特胶囊降脂,注射用甲钴胺改善周围神经病变。然而,该患者出入院时血糖、血脂控制不稳,诉有胃肠不适等药品不良反应。临床药师通过全程药学监护,与临床医师共同制订合理的用药方案,使患者的餐前及餐后各点血糖控制平稳(餐前5.5~7.0 mmol/L,餐后7.0~9.0 mmol/L),总胆固醇水平恢复正常(1.07 mmol/L),二甲双胍片胃肠不适不良反应减轻。从患者的药物治疗和临床检测结果表明,实施全程药学监护能提高药效,避免潜在的不良反应,保证患者用药安全;同时,对于2型糖尿病合并高血脂及周围神经病变患者的用药监护模式及规范化服务,有重要指导意义。

### 参考文献

[1] Ziegler. Painful diabetic neuropathy treatment and future aspects diabetes[J]. *Metab Res Rev*, 2008, 24(11):852.

\* 副主任药师,博士。研究方向:神经药理、临床药理、循证药学。电话:010-88325752。E-mail:linhuang621@hotmail.com

# 通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。电话:010-88325750

- [2] 梁正宇.糖尿病周围神经病变治疗体会[J].*新中医*,2011,43(7):424.
- [3] 王金英.糖尿病性周围神经病变的药物治疗现状[J].*中国医药指南*,2009,7(25):95.
- [4] 朱禧星.现代糖尿病学[M].上海:上海医科大学出版社,2000:60-61.
- [5] 陆再英,钟南山.内科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2011:778.
- [6] 史玉泉,周孝达.实用神经病学[M].3版.上海:上海科学技术出版社,2004:1377-1383.
- [7] 徐之也,夏伟,朱明锦,等.消渴丸治疗2型糖尿病随机对照试验Meta分析[J].*辽宁中医药大学学报*,2013,15(1):137.
- [8] 胡翠宁,高峰.口服抗糖尿病药物的特点及合理应用[J].*医药导报*,2009,28(11):1393.
- [9] Alice YY, Cheng I, George F. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus [J]. *CMAJ*, 2005, 172(2): 213.
- [10] Deeg MA, Buse JB, Goldberg RB, et al. Pioglitazone and rosiglitazone have different effects on serum lipoprotein particle concentrations and sizes in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(10): 2458.
- [11] 孙希明.前列地尔联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的疗效分析[J].*中国医药科学*,2011,1(23):99.
- [12] 龚海荣,李向平,梁思宇.贝特类调脂药物研究进展[J].*中南药学*,2011,9(7):539.

(收稿日期:2013-06-13 修回日期:2013-07-22)

甲氨蝶呤(Methotrexate, MTX)是用于白血病、淋巴瘤、头颈部肿瘤、骨肉瘤、异位妊娠、绒癌以及多种自身免疫性疾病的抗代谢类抗肿瘤药,尤其是大剂量甲氨蝶呤(HDMTX)的应用对降低儿童急性淋巴细胞性白血病髓外白血病的发生、提高总体无病生存率起到了重要作用。由于MTX毒性的选择性差,除对肿瘤细胞产生毒性外,对所有快速分裂的正常细胞如肠道上皮细胞、口腔黏膜细胞和骨髓细胞也有严重的毒性<sup>[1]</sup>。因此,临床使用大剂量MTX化疗,容易出现严重的不良反应,甚至危及生命。那么,如何在保证MTX疗效的前提下,快速、有效地拮抗MTX毒性,减少严重不良反应的发生,一直都是临床工作亟待解决的问题。作为临床治疗团队中的一员,我院儿科临床药师充分发挥药学专长,积极参与急性白血病患者HD-MTX中毒的解救治疗,优化选择有利于患儿的药物治疗方案。本文对我院临床药师参与1例HDMTX中毒解救治疗的药学实践过程进行总结分析,探讨临床药师如何在药物治疗中发挥作用。

## 1 病例资料

患儿,男性,10岁,体质量39 kg,身高138 cm。11个月前因颈部肿物2个月来院就诊。既往史:平素体健,否认食物及药物过敏史。入院后确诊为淋巴瘤白血病B细胞型。给予诱导化疗骨髓完全缓解,后继续巩固化疗。已按化疗方案化疗11次,其中应用HDMTX 8次,平均剂量为3.21 g(3.0~3.4 g),均未出现排泄延迟情况。本次按计划在外院化疗,化疗前查体未见明显异常,实验室检查肝肾功能及电解质大致正常,给予碳酸氢钠片口服碱化尿液至pH>7。化疗MTX总剂量3 g(2.5 g/m<sup>2</sup>),其中1/3总量入100 ml液体30 min内静脉滴入,余量MTX于23.5 h内均匀滴入,同时三联鞘注地塞米松5 mg+阿糖胞苷36 mg+MTX 10 mg,小壶给予长春新碱1.5 g/m<sup>2</sup>,地塞米松8 mg/(m<sup>2</sup>·d),并予以水化、碱化治疗。于25 h开始亚叶酸钙解救,给予15 mg静脉滴注,q6h。化疗后,患儿精神食欲差,恶心呕吐,抽搐1次,持续10 min,给予地西洋后缓解。MTX 24 h血药浓度为75 μmol/L,42 h血药浓度为9.5 μmol/L,考虑MTX中毒,为进一步诊治收入院。查体未见异常。实验室检查血常规、生化及凝血功能大致正常,复查MTX 45 h血药浓度为10.30 μmol/L,急诊八项:钙(Ca)1.85 mmol/L,钾(K)2.87 mmol/L,氯(Cl)94 mmol/L,余大致正常。入院诊断:(1)淋巴瘤白血病B细胞型缓解期;(2)甲氨蝶呤药物中毒。

入院后立即给予充分水化;碳酸氢钠碱化尿液;吠塞米利尿,40 mg静脉滴注,q12h;大剂量亚叶酸钙解救,360 mg静脉滴注,q6h;托烷司琼止吐,5 mg静脉滴注,q8h。同时,为加速MTX及其代谢物排出体外,联系肾内科对患儿进行血液灌流治疗,分别于HDMTX化疗后48 h、72 h给予活性炭柱血液灌流治疗。监测MTX血药浓度的变化,MTX 66、90、162、186 h浓度分别为3.49、2.10、0.54、0.39 μmol/L。患儿入院后第1天晚10时许出现手足抽搐,立即给予静脉补钾、补钙,并肌注苯巴比妥镇静治疗后好转。

## 2 药师分析与建议

HDMTX治疗儿童急性白血病,临床上可以通过充分水化、利尿、碱化尿液、保持双通道静脉滴注、监测血药浓度、合理使用四氢叶酸钙解救和加强口腔、肛门的护理等措施,降低

MTX的毒性作用。该患儿本次使用的MTX剂量3 g(2.5 g/m<sup>2</sup>)为以往用过的剂量,化疗前肾功能正常,化疗期间给予了相应的预防和解救措施,但化疗后患儿仍出现恶心、呕吐、抽搐等症状,且MTX血药浓度监测显示42 h下降不理想,45 h再次升高,无下降趋势。因此,临床药师综合分析患儿病情,认为常规解救治疗作用不显著,不足以缓解患儿的中毒症状。查房后立即向临床医师建议,在原有解救治疗的基础上,尽快联系肾内科,进行血液净化治疗,加快药物排泄,减轻中毒症状。同时,由于血液净化方式种类繁多,临床药师结合MTX分子质量、药动学等特点,建议有针对性地选择血液灌流或血液灌流联合高通量血液透析治疗。

该患儿于HDMTX化疗后48 h给予活性炭柱血液灌流治疗2 h,MTX血药浓度迅速下降,由血液灌流前(化疗后45 h)的10.30 μmol/L降为灌流后(化疗后66 h)的3.49 μmol/L。为稳固病情,防止血药浓度反弹,72 h再次行血液灌流治疗。经过6 d综合治疗,患儿症状好转,MTX血药浓度逐步下降,186 h时为0.39 μmol/L。

此外,药师建议,还可选用口服活性炭或离子交换树脂消胆胺,增加药物的非肾途径排泄;选用脱氧胸苷可选择性地保护正常细胞,减少正常细胞受MTX抑制DNA合成的影响,加强MTX对肿瘤细胞RNA及蛋白质合成的抑制。

## 3 讨论

MTX是一种抗叶酸代谢的抗肿瘤药,通过竞争性地抑制二氢叶酸还原酶活力,阻止二氢叶酸还原为四氢叶酸,影响核酸和蛋白质的合成。其不仅作用于肿瘤细胞,同时也作用于增殖旺盛的细胞和组织,如黏膜细胞、骨髓造血细胞等,导致骨髓抑制、胃肠道反应、肝毒性、肾毒性、神经毒性等不良反应<sup>[2]</sup>。与HDMTX的毒性密切相关的是MTX一定浓度下的暴露时间而不是MTX的峰浓度<sup>[3]</sup>。

HDMTX在急性淋巴细胞性白血病患者中呈二室一级消除药动学模型。短暂时间内静脉注射大量MTX,血药浓度很快达到10<sup>-3</sup> mol/L,血浆蛋白结合率约为50%,约76%体液中有该药分布。MTX及毒性代谢产物主要经肾脏排泄,当肾功能正常时,肾清除率24~30 h内可达80%~95%,当肾功能损害或存有第三空间如腹水、胸水等,会造成MTX的蓄积,清除减慢。椎管内注射MTX可使其在血液中吸收减慢和在血中滞留时间延长<sup>[4]</sup>。MTX在不同患者或同一患者不同时期应用时,体内代谢过程存在着很大的差异,尤其是排泄。据报道MTX排泄延迟的发生率为12.1%,且与用药方式或剂量无关,排泄延迟的发生可能大大增加了MTX不良反应的发生<sup>[2]</sup>。该患儿在化疗不同时期应用同等剂量的MTX,其排泄速率明显不同,其原因尚不明确,可能与患儿的基础状态、病情发展等有关。目前对于HDMTX的药动学参数的影响因素及其影响方式尚无统一结论。

应用HDMTX抑制肿瘤细胞生长时,可以从细胞内、细胞外两种途径实施解救。一方面,针对MTX作用机制,在适当的时候,外源性地给予四氢叶酸类似物亚叶酸钙对抗MTX作用,进行细胞内解救。另一方面,针对MTX血清稳态浓度维持时间,通过加快肾脏排泄、实施血液净化技术以及增加非肾途径代谢,尽早尽快地降低血药浓度,进行细胞外解救。

MTX及毒性代谢产物主要经肾脏排泄,其溶解度决定于体液的pH值,尿中pH>7时的溶解度是pH<5.5时的10倍<sup>[5]</sup>,故化疗后的充分水化、碱化、利尿对MTX的排泄非常重要。本病例中,患儿给予常规解救治疗包括充分水化、利尿、碱化尿液和大剂量亚叶酸钙后,42 h血药浓度下降不理想,45 h再次升高,无下降趋势,且临床症状加重,考虑存在MTX延迟排泄。此时,单纯依靠患儿肾脏途径难以达到期望的排泄速度。因此,在常规解救基础上,结合MTX分子质量和药动学特点,尽早选用有效的血液净化治疗对改善患儿病情十分重要。

MTX为脂溶性药物,血浆蛋白结合率约50%,分子质量为454.4。血液透析依赖半透膜两侧的溶质浓度差所产生的扩散作用进行溶质清除,适用于分子质量为500道尔顿以下、低蛋白结合率的药物,清除速率与分子质量成反比,由于MTX分子质量较大、水溶性差、组织高分布,常规血液透析很难达到预期清除效果。血浆置换实际应用时仅限于与血浆蛋白结合率高且牢固的毒物,而MTX的蛋白率仅为50%。因此使用常规血液透析和血浆置换均不能完全清除。高通量血液透析则利用高分子聚合物膜,具有很高的扩散性能和水力学通透性,能有更多的且分子质量更大的溶质从血液移至透析液中。血液灌流是通过具有广谱解毒效应或固定特异性配体的吸附剂如活性炭、树脂清除血液中的内源性或外源性致病物质<sup>[6-7]</sup>。针对该患儿,以血液净化技术清除体内高浓度MTX时,临床药师建议肾内科应在患者耐受的情况下尽量进行长时间、高通量的血液透析,并联合血液灌流等血液净化手段。临床医师接受建议。该患儿经过反复的血液灌注治疗,MTX血药浓度迅速下降,中毒症状消失。国外对于类似的病例,通过单用或联合血液透析、血液灌流、血浆置换等方式进行治疗的均有报道,其成功病例也多为高通量血液透析或高通量血液透析联合血液灌流(活性炭罐滤过)及血浆置换等<sup>[8-10]</sup>。

HDMTX给药时,MTX可以透过血脑屏障,且随着MTX血药浓度增高、停留时间延长,脑脊液中MTX量也随之增多,可能出现中毒性脑病<sup>[9]</sup>。本例患儿抽搐两次,但实验室检查显示Ca 1.85 mmol/L, K 2.87 mmol/L,静脉补钾、补钙,并肌注苯妥英钠镇静治疗后好转,因此低钙血症引起抽搐可能性大。若出现中毒性脑病,国外文献报道,多采用脑脊液引流、脑脊液置换、侧脑室引流、鞘内给予亚叶酸钙和激素等方法治疗<sup>[11]</sup>。

#### 4 小结

在药物治疗过程中,临床药师与医师密切合作,利用自身药理学知识丰富的特点,帮助医师尽早识别药品不良反应,提供有效的解救方法,减轻药物对患者的危害。本例用药过程中

药师提示医师,患儿可能存在MTX延迟排泄,并结合MTX分子质量、药动学等特点,建议有针对性地选择血液灌流或血液灌流联合高通量血液透析治疗。在加强水化、利尿、碱化尿液和大剂量亚叶酸钙治疗的基础上,经过反复的血液灌流治疗,终于有效降低患儿体内MTX血药浓度,解除了HDMTX中毒反应。

#### 参考文献

- [1] 杨丽华,卢新天.大剂量甲氨蝶呤治疗儿童急性白血病的现状和进展[J].中国小儿血液与肿瘤杂志,2012,17(6):241.
- [2] 尤海生,董亚琳.甲氨蝶呤鞘内注射致神经系统不良反应分析[J].中国医院药学杂志,2008,28(16):1386.
- [3] 林旭滨,周宁宁,李苏,等.大剂量甲氨蝶呤静脉给药时间对淋巴瘤患者脑脊液中药物浓度的影响[J].癌症,2008,27(10):1100.
- [4] 李秀贺,尹冬,杨丽,等.急性淋巴细胞白血病治疗中大剂量甲氨蝶呤血药浓度影响因素分析[J].中国小儿血液与肿瘤杂志,2009,14(6):253.
- [5] 王洪涛,杨威,盛秋菊,等.大剂量甲氨蝶呤化疗致急性肾衰竭2例[J].药物不良反应杂志,2008,10(6):432.
- [6] 叶朝阳,戴兵.高通量血液透析的临床应用[J].临床肾脏病杂志,2013,13(2):52.
- [7] 陈香美.血液净化标准操作规程[M].北京:人民军医出版社,2010:23-56.
- [8] Widenmann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity[J].*Oncologist*, 2006, 11(6):694.
- [9] Saland JM, Leavey PJ, Bash RO, et al. Effective removal of methotrexate by high-flux hemodialysis[J].*Pediatr Nephrol*, 2002, 17(10):825.
- [10] Dunia DM, Julio GS, Yolanda M, et al. Severe acute renal failure following high-dose methotrexate therapy in adults with haematological malignancies: a significant number result from unrecognized co-administration of several drugs[J].*Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(12):3762.
- [11] Yoram F, Shoshana Z, Judith H, et al. Emergency treatment of life-threatening intrathecal methotrexate overdose [J].*Neuro Toxicology*, 2004, 25(3):407.

(收稿日期:2013-05-03 修回日期:2013-05-30)

## 世界卫生组织发布《2013年全球结核病报告》

本刊讯 根据2013年10月23日出版的世界卫生组织《2013年全球结核病报告》,结核病治疗已经挽救了2200多万人的生命。该报告还表明,结核病患者数在2012年降到860万人,全球结核病死亡数也降至130万。

新的数据确认,全世界可以按期实现2015年联合国千年发展目标的具体目标,即到2015年扭转结核病发病率,以及使

死亡率减少50%的目标(与1990年相比)。今年的报告配有一份“2015年倒计时”特别增刊,提供了朝着结核病国际目标所取得的进展方面的全部情况。它详细说明了整个世界以及结核病高负担国家是否能够按期达标,以及随着2015年目标日期的临近,可采取哪些快速行动来促进所产生的影响。