

• 经验交流 •

1 例化疗后发生Ⅳ度血小板减少肿瘤患者的用药分析和药学监护

李文君¹ 宋敏² 谢峥¹ (¹湖北省荆门市第二人民医院药学部, 荆门 448000; ²福建省厦门大学附属中山医院药学部, 厦门 361000)

【摘要】 目的 探讨肿瘤患者化疗后发生Ⅳ度血小板减少的原因及其药学监护模式。方法 临床药师利用药学专业知识, 结合检验结果、药物特点、用药经验及药物不良反应等方面的知识, 协助医师合理治疗Ⅳ度血小板减少并实施药学监护。结果 通过对该患者发生血小板减少机制的研究, 实施全程药学监护; 与医师良好的配合, 提高了用药的科学性、合理性, 最终顺利的完成治疗。结论 临床药师通过参与制定药物治疗方案, 并对患者实施药学监护, 可以协助临床避免不良事件的发生, 使患者用药更加安全、有效和合理。

【关键词】 血小板减少; 肿瘤; 药学监护; 奥沙利铂; 卡培他滨

【文献标志码】 B

【文章编号】 1007-4406(2017)06-0419-03

化疗是目前治疗恶性肿瘤的主要手段之一。肿瘤化疗所致的血小板减少症(chemotherapy induced thrombocytopenia, CIT)是临床常见的化疗药物剂量限制性毒性反应, 不仅增加了患者的致命性出血风险, 而且使后续化疗延迟, 降低了治疗有效率^[1]。现通过对1例化疗后发生Ⅳ度血小板减少的患者进行用药分析, 促进临床合理用药。

1 病例资料

1.1 病例介绍 患者, 女, 66岁, 身高151 cm, 体重44 kg, 体表面积1.35 m², 因“直肠癌术后2月余, 末次化疗后16 d”于2016年7月22日入院。患者于2016年3月因“便血2个月”入院行结肠镜检查, 诊断为“直肠中分化腺癌”, 5月行腹腔镜下直肠癌根治术, 术后于6月28日行第1周期CapeOx方案化疗。既往史: 无特殊。入院体检: *t* 36.8℃, *P* 78次·min⁻¹, *R* 20次·min⁻¹, BP 108/61 mmHg, KPS评分80分。全身浅表淋巴结未触及肿大, 双肺叩诊呈清音, 听诊双肺呼吸音清晰, 未闻及干湿性啰音。血常规: WBC 5.56 × 10⁹ · L⁻¹, PLT 158 × 10⁹ · L⁻¹, Hb 120 g · L⁻¹。入院诊断: 直肠隆起型中分化腺癌(pT3N1aM0, IIIb期)术后。

1.2 治疗过程 患者入院诊断明确, 完善检查, 未发现化疗禁忌, 于7月25日行第2周期CapeOx方案化疗。具体用药: 奥沙利铂 110 mg · m⁻², *iv* gtt, 第1天(患者第1周期化疗后出现严重腹泻, 考虑由

奥沙利铂引起, 因此第2周期化疗给予奥沙利铂减量至标准剂量的85%给药); 卡培他滨 1 000 mg · m⁻², *po* bid, 第1~14天。同时给予止吐、保肝、抑酸护胃等处理。

患者于7月28日复查血常规、血生化示: WBC 5.69 × 10⁹ · L⁻¹, PLT 93 × 10⁹ · L⁻¹, Hb 134 g · L⁻¹, ALT 59.0 U · L⁻¹, AST 47.0 U · L⁻¹。根据常见不良反应事件评价标准(CTCAE 4.0)^[2], 提示Ⅰ度血小板减少、Ⅰ度肝功能损害, 嘱患者暂停卡培他滨化疗, 加强保肝治疗。8月1日再次复查血常规, PLT降至18 × 10⁹ · L⁻¹, 提示Ⅳ度血小板减少, 立即嘱患者卧床休息, 给予血小板输注、促血小板生成素等升血小板治疗, 3日查PLT较前回升, 6日复查血常规、血生化各指标均恢复至正常值, 给予出院。出院后临床药师对患者进行电话随访, 嘱患者自行门诊复查血常规、血生化, 结果回报均在正常范围内。嘱患者继续口服卡培他滨化疗, 并定期监测PLT值变化, 未出现异常状况, 最终完成本周期化疗。结合患者具体病情, 临床药师建议下一周期更改治疗方案, 医师采纳建议。

该患者本次住院期间用药情况见表1, 血象监测结果见表2。

2 用药分析和药学监护

2.1 引起血小板减少的病因分析 引起血小板减少的原因很多, 血液系统疾病、药物因素、脓毒症、肝

【第一作者】 李文君(1993-), 女, 药师。研究方向: 临床药学。E-mail: daisylee35@163.com

表 1 住院治疗期间具体用药

用药时间	用 药
7 月 22 日 - 27 日	艾迪注射剂 iv gtt qd
7 月 22 日 - 27 日	注射用核糖核酸 II 200 mg iv gtt qd
7 月 25 日	地塞米松磷酸钠 5 mg iv gtt 奥沙利铂 150 mg iv gtt、持续滴注 2 h 卡培他滨早 1.0 g 晚 1.5 g po bid
7 月 25 日 - 27 日	奥美拉唑肠溶胶囊 20 mg po qd
7 月 25 日 - 27 日	昂丹司琼氯化钠注射剂 8 mg 100 mL iv gtt qd
7 月 25 日 - 29 日	多烯磷脂酰胆碱注射剂 465 mg iv qd
7 月 28 日 - 8 月 6 日	甘草酸二铵注射剂 150 mg iv gtt qd
7 月 28 日 - 30 日	门冬氨酸鸟氨酸注射剂 10 g iv gtt qd
7 月 28 日 - 8 月 6 日	丁二磺酸腺苷蛋氨酸肠溶片 0.5 g po tid
7 月 29 日 - 8 月 6 日	奥美拉唑肠溶胶囊 20 mg po qd
7 月 29 日 - 8 月 6 日	多烯磷脂酰胆碱胶囊 456 mg po tid
7 月 29 日 - 8 月 6 日	羔羊胃提取物 B12 颗粒 1 g po tid
8 月 1 日	地塞米松磷酸钠注射剂 5 mg iv gtt 输注滤白单采血小板 10 U × 1 次
8 月 1 日 - 6 日	重组人血小板生成素注射剂 15 000 U, sc qd

表 2 住院期间血象变化

日期	PLT / × 10 ⁹ · L ⁻¹	WBC / × 10 ⁹ · L ⁻¹	b / g · L ⁻¹
7 月 15 日	194	5.37	120
7 月 22 日	158	5.56	120
7 月 28 日	93	5.69	134
8 月 1 日	18	6.89	119
8 月 2 日	17	5.48	111
8 月 3 日	82	4.82	112
8 月 6 日	134	5.38	108

脾功能亢进、心脑血管疾病、风湿免疫性疾病等都可能致血小板计数降低^[3]。临床药师与患者及家属反复进行沟通询问,患者既往确无特殊疾病发生,结合患者实验室检查结果、影像学检查结果、临床表现并无其他异常,可排除疾病因素可能,考虑为药物因素导致血小板降低。患者于 2016 年 7 月 25 日开始给予第 2 周期 CapeOx 方案化疗。奥沙利铂与卡培他滨均有一定的血液学毒性,同时应用的艾迪注射剂、核糖核酸 II、昂丹司琼、奥美拉唑、多烯磷脂酰胆碱等辅助用药一般不良反应较轻。由放、化疗引起骨髓抑制,导致血细胞生成减少而使血小板减少的案例报道屡见不鲜,因此考虑由化疗药物引起的骨髓抑制可能性大。

有研究证实奥沙利铂单用时即可能通过抑制骨髓出现粒细胞减少、血小板减少、贫血等不良反应,

且和 5-FU 类药物合用时骨髓抑制程度明显增加^[4]。文献报道卡培他滨的不良反应程度总体较轻,少见血小板减少发生。后续卡培他滨口服化疗未再出现 PLT 降低,考虑奥沙利铂导致骨髓抑制引起的血小板减少可能性更大,但不排除卡培他滨同时有协同作用的可能。

值得注意的是,该患者化疗后主要出现了血小板的单系降低,而白细胞、中性粒细胞、红细胞均未表现出相应程度的下降。一般骨髓抑制所引起的血小板减少,多为渐进性,且多伴白细胞及红细胞的相应程度下降,这种类型的血小板降低,可能非骨髓抑制引起,而是与机体免疫机制有关^[5]。BAUTISTA 等^[6]报道了 2 例患者在重复接收奥沙利铂化疗后出现了急性血小板减少,通过检测患者血清与正常血清发现,患者在奥沙利铂的作用下产生了血小板抗体,而正常人的血清无血小板抗体。由此推断患者血小板减少可能与之相关,机体产生了奥沙利铂依赖性的血小板抗体,通过免疫性抗原-抗体反应造成血小板的急剧减少。该患者与上述报道的病例病程特点类似,因此,由奥沙利铂引起的免疫介导性急剧血小板减少的可能性也不排除。

2.2 血小板减少的治疗 根据《肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗中国专家共识(2014 版)》(简称“共识”),CIT 的治疗主要包括输注血小板,给予促血小板生长因子。对于结直肠肿瘤、白血病、恶性黑色素瘤、妇科肿瘤等出血危险的肿瘤,当患者 PLT ≤ 20 × 10⁹ · L⁻¹ 时,有输注血小板的指征。血小板输注是对严重血小板减少症患者最快、最有效的治疗方法之一,然而血小板输注会带来感染艾滋病及肝炎等获得性传染病疾病的问题,还有一些血小板输注相关的并发症,患者可能产生血小板抗体而造成无效输注或者输注后免疫反应。因此,临床药师建议给予患者输注单采血小板,可降低血小板同种异体免疫的发生,防止输血导致的巨细胞病毒感染,降低发热性输血反应,减少了血小板输注无效和输血不良反应的发生。同时,在规范输注血小板的情况下,还需要使用升血小板细胞因子来减少血小板输注带来的相关问题^[7]。

促血小板生长因子有重组人白细胞介素-II (rhIL-II)、重组人血小板生成素 (rhTPO)、TPO 受体激动剂罗米司汀和艾曲波帕。目前,只有 rhIL-II 和 rhTPO 被国家食品药品监督管理局 (CFDA) 批准用于治疗肿瘤相关血小板减少症。其中, rhIL-II 可以降低化疗引起的 CIT 严重程度,缩短 CIT 的病

程,减少血小板的输注。但 rhIL-Ⅱ 的不良反 应较 多,特别是老年人患者应用风险较大,该患者年龄 > 60 岁,且体能状况一般,不建议应用 rhIL-Ⅱ。而 rhTPO 通过调节巨核细胞和血小板生成最重要的细胞因子,与分布于巨核细胞及其祖细胞表面的受体结合,特异性刺激巨核系祖细胞增殖分化,进而促进巨核细胞成熟和血小板生成,可有效减轻肿瘤患者接受化疗后血小板下降的程度和缩短血小板减少的持续时间,不良反应较少,安全性更高。按照 $300 \text{ U} \cdot \text{d}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的推荐剂量,给予该患者 $15\,000 \text{ U}_{sc}$, qd, 共识建议一般在连续给予 14 d 或 $\text{PLT} \geq 100 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 或 PLT 较用药前升高 $50 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 时停药。8 月 3 日复查血常规示 PLT 升至 $82 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 考虑患者同时接受了输注血小板治疗,临床药师建议暂不停药,继续给予 rhTPO 治疗,6 日复查血常规示 PLT 升至 $134 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 给予停药。

2.3 血小板减少的预防 对于出血风险高的患者,为预防下一个化疗周期再发生严重的血小板减少,可预防性应用血小板生长因子,以保证化疗的顺利进行。发生 CIT 出血的高风险因素包括:①既往有出血史;②化疗前 $\text{PLT} < 75 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$;③接受含铂类、吉西他滨、阿糖胞苷、蒽环类等药物的化疗;④肿瘤细胞骨髓浸润所造成的血小板减少;⑤体能评分 ≥ 2 分;⑥既往接受过放疗,特别是长骨、扁骨(如骨盆、胸骨等)接受过放疗。对于有出现高风险因素的患者,可在化疗结束后 6~24 h 内开始使用 rhTPO 或 rhIL-Ⅱ;对于无出血高风险因素的患者,可在 $\text{PLT} < 75 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 开始使用 rhTPO 或 rhIL-Ⅱ。对于上一个周期 PLT 最低值 $< 50 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 、已知 PLT 最低值出现时间者,可在 PLT 最低值出现的前 10~14 d 注射 rhTPO, $300 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每日或隔日 1 次,连续 7~10 d。

该患者本周期化疗出现Ⅳ度血小板减少,最低值达 $17 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$,且采用含铂方案化疗,有预防给予血小板生长因子的指征。但 CapeOx 化疗方案需口服化疗药物 14 d,化疗周期为 21 d,化疗间歇期较短且化疗持续时间长,制定预防 CIT 给药方案较困难,继续 CapeOx 方案化疗风险大,且长期给予 rhTPO 治疗患者经济压力大,因此临床药师建议根据指南更换化疗方案,经与患者家属商议后,医师在下次治疗更换为卡培他滨单药辅助化疗方案。

2.4 药学监护 患者化疗后复查血常规时发现发生Ⅳ度血小板减少,医嘱患者立即停止口服卡培他滨化疗,临床药师向患者说明发生血小板的原因及处理办

法,解除其思想顾虑,鼓励患者积极配合治疗,嘱患者避免下床活动,减少出血危险,加强患者的自我保护意识,树立信心。考虑患者发生出血风险大,给予输注血小板治疗及 rhTPO 升血小板治疗。监护患者输血过程中的体温、脉搏和血压等生命体征变化,如怀疑发生输血反应,应立即停止输血。rhTPO 的不良反 应较少,但仍应监护患者有无头晕、发热等不良反 应的发生。升血小板治疗期间临床药师密切监护血常规变化,并在 $\text{PLT} \geq 100 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 时及时建议医师停药^[8-10]。同时,临床药师还对患者化疗后的一般状况进行监护,关注患者有无其他化疗后不良反 应,如恶心、呕吐、腹泻、感觉异常等,嘱患者治疗期间避免接触冷刺激如冷水、金属类器具等,注意休息,加强营养,减少外出,减小发生感染的可能。

3 讨论

CIT 是化疗后常见的一种不良反 应,该患者在直肠癌术后 CapeOx 方案辅助化疗后出现Ⅳ度血小板减少,给予输注血小板、促血小板生成因子等升血小板治疗后恢复正常,最终完成治疗。临床药师在参与治疗的过程中,对血小板减少的治疗应有深层次的了解,协助医师制定个体化给药方案,掌握升血小板治疗的选药原则、给药方法、停药时机,以保证用药的安全性。

【参考文献】

- [1] 马军. 重组人白细胞介素-Ⅱ在血液病实体瘤血小板减少症合理应用的专家共识[J]. 中华肿瘤杂志 2010 32(12):948.
- [2] 美国卫生及公共服务部,国立卫生研究院,国家癌症研究所. 常见不良反 应事件评价标准 [(CTCAE) 4.0 版][S]. 2009 年版. 112-113.
- [3] 韩燕燕. 临床常见血小板减少的原因分析[J]. 泰山医学院学报 2016 37(12):1342.
- [4] 杨晓利. 替吉奥或卡培他滨联合奥沙利铂一线治疗晚期结直肠癌效果对比分析[D]. 郑州: 郑州大学 2013.
- [5] 张景涛,林丽珠. 奥沙利铂致急性血小板减少 1 例[J]. 中国肿瘤临床与康复 2014 21(1):123.
- [6] BAUTISTA MA, STEVENS WT, CHEN CS, et al. Hypersensitivity reaction and acute immune-mediated thrombocytopenia from oxaliplatin: two case reports and a review of the literature[J]. J Hematol Oncol 2010 3:1.
- [7] 欧阳锡林,刘景汉. 化疗致血小板减少症的预防、治疗和出血风险评估研究进展[J]. 中国输血杂志 2010 23(4):319.
- [8] 黄月莹,杨新华,王航,等. 1 例重度骨髓抑制肿瘤患者的药学监护[J]. 中国药师 2013 16(3):427.
- [9] 临床输血技术指南:内科输血指南[J]. 中国临床医生 2001 29(3):29.
- [10] 孙爱军,葛文佳,田杰,等. 舌癌 GP 方案化疗致重度骨髓抑制一例的药学监护[J]. 解放军医药杂志 2014 26(6):54.

(2016-12-19 收稿)