

依托泊苷软胶囊致谵妄 1 例

王芊入, 段杰, 吴倪, 吴瑶, 姜黎, 李波, 余珊(成都医学院第三附属医院·成都市郫都区人民医院药学部, 成都 611730)

关键词: 依托泊苷软胶囊; 谵妄; 不良反应

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)05-0680-02

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.05.018

引用本文: 王芊入, 段杰, 吴倪, 等. 依托泊苷软胶囊致谵妄 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(5): 680-681.

1 病例资料

患者, 女, 70 岁, 身高 150 cm, 体质量 40 kg。因“确诊肺癌 10 余天, 心累、气紧 1 天”于 2020 年 9 月 24 日入成都医学院第三附属医院肿瘤科。入院前 10 余天, 患者因“反复咳嗽、咳痰、气紧”入住该院呼吸科, 完善胸腹部增强 CT、纤支镜、病理活检、免疫组化等检查已明确诊断为“肺下叶恶性肿瘤”, 经抗感染、止咳化痰、对症治疗后好转出院(暂未行肿瘤相关治疗)。入院前 1 天, 患者因稍活动后即出现心累、气紧、呼吸困难, 偶有恶心、呕吐少量胃内容物。入院查体: 体温 36.5 °C, 脉搏每分钟 93 次, 呼吸每分钟 24 次, 血压 108/57 mmHg。ECOG 评分 2~3 分, NRS 评分: 0 分。神志清楚, 慢性病容, 营养中等, 皮肤巩膜无黄染, 右锁骨上窝可扪及大小约 1 cm × 1 cm 质硬淋巴结, 与周围组织分界尚清, 无明显压痛。左肺叩诊浊音, 右肺叩诊呈清音。左肺呼吸音明显减低, 右肺呼吸音清, 双肺未闻及干湿啰音。其余未见异常。临床诊断: ①肺下叶恶性肿瘤(左肺下叶小细胞肺癌伴左肺门、纵隔及颈部淋巴结、胸膜、左肾上腺转移广泛期); ②左侧胸腔积液; ③阻塞性肺不张; ④呼吸困难。相关检查结果: B 型钠尿肽 840.49 pg·mL⁻¹; 肿瘤标志物示, 癌胚抗原 10.35 ng·mL⁻¹, 糖类抗原 125 234.10 U·mL⁻¹, 糖类抗原 199 202.69 U·mL⁻¹, 超敏肌钙蛋白 1.066 ng·mL⁻¹。血常规、肝肾功能、血脂、心肌酶、肌钙蛋白、PCT 无异常。入院后予以氨茶碱注射液平喘、雷尼替丁注射液抑酸护胃、对症支持治疗。由于患者基本情况较差无法承受放疗、静脉化疗、靶向治疗以及免疫治疗,

经科室讨论后于 9 月 30 日开始给予口服依托泊苷软胶囊(江苏恒瑞医药股份有限公司, 批号: 191202NM; 规格: 100 mg) qd d1~d10, 每 28 天 1 次周期化疗缓解当前症状。10 月 1 日查房, 患者家属诉患者口服化疗药物后出现恶心、干呕不适, 偶发谵妄, 具体表现为胡言乱语、产幻, 但持续时间较短, 考虑与口服依托泊苷软胶囊可能相关, 嘱其家属密切观察患者神志、意识等变化。由于患者气紧严重, 不能平卧, 暂无法行颅脑 MRI 查看是否有脑部转移灶, 复查电解质未见异常。10 月 2 日患者发生谵妄情况与之前类似, 10 月 3 日患者感咳嗽、气紧较前稍减轻, 但仍偶发谵妄, 考虑患者病情较前好转, 暂继续当前化疗。10 月 5 日仍偶发谵妄, 发生次数和程度较前无明显变化。10 月 9 日第 1 周期化疗结束。10 月 10 日好转出院, 此次住院期间每日均发生谵妄。患者出院后 1 周, 电话随访, 患者回家后未再发谵妄。10 月 28 日患者为行第 2 周期化疗再次入院, 复查胸部 CT 提示肿瘤较前缩小, 患者症状缓解明显, 经评估依托泊苷软胶囊口服治疗有效。故于 10 月 31 日开始第 2 周期口服依托泊苷软胶囊化疗, 方案同前。患者服用依托泊苷软胶囊后当天再次出现恶心、干呕不适, 于当晚即出现与第 1 周期化疗期间相似的谵妄情况。11 月 2 日患者仍偶发谵妄, 同时头颅增强 MRI 结果未见确切肿瘤颅内转移征象, 电解质亦无异常变化, 基本排除疾病进展引起谵妄。11 月 4 日患者谵妄发生频次较前有所减少, 患者家属要求出院, 嘱院外继续口服依托泊苷软胶囊, 并继续监测患者精神状态。11 月 11 日电话随访, 患者院外服用依托泊苷软

基金项目: 四川医事卫生法治研究中心课题(YF19-Q14)

作者简介: 王芊入, 女, 主管药师 E-mail: wangqianqru@163.com

胶囊期间发生谵妄频次逐渐较少，停药后未再发生谵妄。

2 讨论

依托泊苷为鬼臼毒素衍生物，属细胞周期特异性抗肿瘤药物，临床主要用于治疗小细胞肺癌、恶性淋巴瘤、恶性生殖细胞瘤和白血病，近几年也有文献报道其用于多线治疗后转移性乳腺癌取得一定的疗效。由于其几乎不溶于水，目前在国内外上市的制剂包括非水溶液注射剂和软胶囊。其注射剂和口服剂型的药品说明书中未注明导致谵妄相关不良反应。文献报道相关的神经毒性有反应异常，未检索到依托泊苷致谵妄的报道。

该患者既往无相关精神病史、无精神病家族史，2次服用依托泊苷软胶囊后均发谵妄，且在整個服药期间持续有谵妄情况发生，有合理的时间关联性。患者第1次化疗前使用的氨茶碱虽有导致谵妄的可能，但在第2周期化疗中并未使用该药，且2次化疗期间其他合并用药不相同的情况下，患者均发生谵妄；患者谵妄发生后颅脑MRI、电解质均无异常，可基本排除疾病本身引起。患

者2次化疗结束停用依托泊苷软胶囊后精神状态均恢复正常，在家未发生谵妄。综上，根据诺氏药物不良反应评估量表，该例评分为7分，为很可能相关，见表1。该患者在第2次用药后不良反应发生频次有所减少，可能原因为对药物逐步耐受。依托泊苷软胶囊说明书用法用量推荐：单用每日60~100 mg·m⁻²，连用10 d，3~4周重复。规格为50 mg·g⁻¹。通过严密观察患者在口服依托泊苷软胶囊100 mg qd的剂量下，其谵妄程度较轻，且没有逐渐加重，第1周期服药后即表现较为明显的疗效，且该药物规格和软胶囊性质导致无法按正常减量原则实行，故权衡后未予以减量、停药等措施。

该病例提示，针对晚期肿瘤患者，由于治疗方案选择受限，在遇到相关药物发生不良反应时应充分权衡患者的获益来决定后续治疗。但在不良反应发生程度较重，威胁患者生命或患者完全无法耐受等情况下应立即停药或采取相应措施以保障患者安全。总之，无论静脉还是口服化疗毒性药物，医师和临床药师均应对患者进行严密的用药监护。

表1 诺氏药物不良反应评估量表

Tab. 1 Naranjo's ADR evaluation scale

问题	得分情况			评分理由	得分
	是	否	未知		
1.对于本反应是否已有结论性的报告	+1	0	0	未检索到依托泊苷致谵妄相关报道	0
2.本反应是否发生于可疑药物用药后	+2	-1	0	本反应发生在依托泊苷用药后	+2
3.停药后或应用特异性拮抗药后反应是否减轻	+1	0	0	停药后反应消失	+1
4.重新用药后该反应是否又重新出现	+2	-1	0	再次使用依托泊苷后谵妄症状复现	+2
5.是否有引起该反应的其他原因	-1	+2	0	没有引起该反应的其他原因	+2
6.应用安慰剂后该反应是否出现	-1	+1	0	该患者没有使用安慰剂进行观察治疗	0
7.血药浓度是否达到中毒浓度	+1	0	0	未测血药浓度	0
8.增加或减少药物剂量不良反应是否随之增强或减弱	+1	0	0	无药物剂量的增减变化	0
9.患者既往应用同样或类似的药物是否出现过类似反应	+1	0	0	该患者先前未使用同类药物	0
10.不良反应是否有客观依据证实	+1	0	0	没有相关检验指标依据证实	0
总分值					7

收稿日期：2021-01-25

(本文责编：曹粤锋)