

儿童门冬酰胺酶相关胰腺炎药学监护

付强^a, 赵雪莲^b, 郭华^a, 邵云^a, 王培^a, 任艳丽^a(郑州大学第三附属医院, a.药学部, b.小儿血液科, 郑州 450052)

摘要: 目的 探讨门冬酰胺酶使用过程中的药学监护要点。方法 临床药师参与并发门冬酰胺酶相关胰腺炎儿童急性淋巴细胞白血病治疗, 依据相关指南和最新循证医学证据, 建立门冬酰胺酶相关胰腺炎药学监护要点。结果 药学监护要点为门冬酰胺酶相关胰腺炎较早和快速识别; 门冬酰胺酶相关胰腺炎治疗药物方案建立与调整; 评估门冬酰胺酶相关胰腺炎患儿是否可再次使用门冬酰胺酶。结论 通过药学监护, 快速识别和管理门冬酰胺酶相关胰腺炎有助于确保患儿从门冬酰胺酶疗法中获得最大益处。

关键词: 门冬酰胺酶; 门冬酰胺酶相关胰腺炎; 药学监护; 儿童; 急性淋巴细胞白血病

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)06-0728-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.06.018

引用本文: 付强, 赵雪莲, 郭华, 等. 儿童门冬酰胺酶相关胰腺炎药学监护[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(6): 728-731.

Pharmaceutical Care of Asparaginase-associated Pancreatitis in Children

FU Qiang^a, ZHAO Xuelian^b, GUO Hua^a, SHAO Yun^a, WANG Pei^a, REN Yanli^a(The Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, a.Department of Pharmacy, b.Department of Pediatric Hematology, Zhengzhou 450052, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the key points of pharmaceutical care in the use of asparaginase. **METHODS** According to participation of clinical pharmacists in the treatment of acute lymphoblastic leukemia in children with asparaginase-associated pancreatitis, the key points of pharmaceutical care were established based on relevant guidelines and the latest evidence based medicine. **RESULTS** The key points of pharmaceutical care was: the earlier and rapid identification of asparaginase-associated pancreatitis; establishment and adjustment of therapeutic regimens for asparaginase-associated pancreatitis; assessment of the risk of re-exposing patients who suffered an episode of asparaginase-associated pancreatitis to asparaginase. **CONCLUSION** The pharmaceutical care to rapidly identify and manage asparaginase-associated pancreatitis will help ensure pediatric patients receive the maximal benefit from asparaginase therapy.

KEYWORDS: asparaginase; asparaginase-associated pancreatitis; pharmaceutical care; children; acute lymphoblastic leukemia

门冬酰胺酶(asparaginase, ASP)是儿童、成人急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)和恶性淋巴瘤联合化疗方案中的主要药物之一。ASP相关胰腺炎(asparaginase-associated pancreatitis, AAP)是指在接受左旋门冬酰胺酶(L-ASP)或培门冬酰胺酶(PEG-ASP)治疗后出现的急性胰腺炎, 是ASP的严重不良反应之一, 是最常见的中断ASP治疗的原因。近些年, 随着临床药理学的发展, 在药物治疗过程中, 药学监护在发现潜在的或实际存在的用药问题、解决实际发生的用药问题、防止潜在的用药问题3方面发挥了重要作用^[1-3]。目前, 尚未见关于儿童AAP药学监护的报道。本研究通过临床药师参与2例AAP患儿药物治疗实践, 总结AAP药学监护的要点, 降

低中断或停止ASP治疗发生率。

1 病例资料

病例1: 患儿, 女, 12岁, 2017年2月14日入院, 完善检查后诊断为ALL, 2月17日开始给予含有PEG-ASP的长春新碱(vincristine, VCR)、柔红霉素(daunorubicin, DNR)、ASP、泼尼松(prednisone, PDN)(VDLP)方案诱导化疗, 于3月4日和3月11日给予PEG-ASP 5 mL(江苏恒瑞医药股份有限公司, 批号: 16041038)。3月17日患儿出现上腹部疼痛伴呕吐。血、尿淀粉酶, 血脂肪酶值分别为: 621 U·L⁻¹(正常值: 0~200 U·L⁻¹)、1 763 U·L⁻¹(正常值: 0~600 U·L⁻¹)、425 U·L⁻¹(正常值: 0~200 U·L⁻¹)。腹部CT见: 胰腺饱满, 密度不均匀, 胰腺周围脂肪间隙模糊, 见条形渗出影。

基金项目: 河南省科技发展计划项目(172102310318)

作者简介: 付强, 男, 硕士, 副主任药师 Tel: (0371)66903015

E-mail: zzufq@126.com

提示：胰腺炎。腹部彩超提示：急性胰腺炎。参照亚特兰大急性胰腺炎诊断标准(急性胰腺炎的诊断需要至少符合以下3项特征中的2项：①与急性胰腺炎相符合的腹痛症状；②血清淀粉酶和(或)脂肪酶在3倍正常值上限以上；③腹部影像学检查符合急性胰腺炎的影像学特征)，结合使用PEG-ASP的用药史，确诊AAP。立即暂停化疗，禁食、胃肠减压、给予哌拉西林他唑巴坦(4.5 g, q8h)抗感染，注射用生长抑素6 mg持续泵入24 h，静脉滴注奥美拉唑(40 mg, qd)，同时给予保肝降酶、肠外静脉营养等对症治疗。监测血糖无明显异常。确诊AAP后第3天(3月19日)，患儿腹痛、呕吐明显缓解，血、尿淀粉酶恢复正常。确诊AAP后第6天(3月22日)，患儿脂肪酶恢复正常，腹部CT提示胰腺炎恢复期改变。4月14日继续行早期强化治疗按环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)、阿糖胞苷(arabinoside cytosine, Ara-C)、6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine, 6-MP)、ASP(CAML)方案化疗。于此疗程第2日给予PEG-ASP 5 mL，未出现AAP复发。

病例2：患儿，男，3岁，2018年4月16日入院，临床诊断为ALL，4月24日开始使用含有L-ASP(常州千红生化制药股份有限公司，批号：461612008A)的VDLP方案诱导化疗。5月8日化疗第15天(使用L-ASP第3次后的第2天)，患儿反复哭闹、呕吐，诉腹痛。急查血、尿淀粉酶，血脂肪酶值分别为：468，416，537 U·L⁻¹。腹部CT及彩超提示：急性胰腺炎。诊断标准同上述病例，结合用药情况，确诊AAP。其后按病例1方案治疗。确诊AAP后第2天(5月10日)，腹痛、呕吐明显缓解。确诊AAP后第4天(5月12日)，血、尿淀粉酶恢复正常。确诊AAP后第8天(5月16日)脂肪酶恢复正常，腹部CT提示胰腺炎恢复期改变。5月18日继续诱导化疗。间断给予L-ASP 7次，未出现AAP复发。

2 药学监护

2.1 药学监护要点①——AAP及时发现和严重程度评估

2例ALL患儿于VDLP诱导化疗方案期间，分别使用PEG-ASP和L-ASP，分别在使用2次和3次后，临床药师查房发现患儿有腹痛和(或)易激惹、腹部压痛、恶心、呕吐等急性胰腺炎症状。建议管床医师急查脂肪酶、血和尿淀粉酶，腹部CT、

彩超。实验室检查结果显示，血脂肪酶、血和尿淀粉酶均有不同程度的升高，腹部CT和彩超同样提示：急性胰腺炎。依据亚特兰大急性胰腺炎诊断标准及时发现了AAP，尽早采取救治措施，避免了AAP的进一步恶化。部分婴幼儿急性胰腺炎的症状很轻，进行ASP药学监护时一定要提高警惕。AAP严重程度评估主要依据影像学CT或ECT，此2例患儿CT检查仅见胰腺均匀增强，胰周积液或胰周脂肪炎性改变，评估为轻度AAP。

2.2 药学监护要点②——AAP治疗药物方案建立与调整

2例患儿确诊后及时停止化疗，给予生理盐水、电解质维持水电解质平衡。使用生长抑素、奥美拉唑抑制胰酶分泌。使用山莨菪碱镇痛，由于此药可能诱发或加重肠麻痹，临床药师建议停用，建议必要时使用盐酸哌替啶或盐酸布桂嗪。禁食后，使用肠外静脉营养，患儿恶心、呕吐，腹胀明显缓解后，为了维护患儿肠道功能、预防感染，参照相关指南建议改为肠内营养，然后过渡至清淡饮食。2例患儿在化疗期间处于骨髓抑制期免疫功能低下，选用哌拉西林他唑巴坦预防感染，均未出现感染的相关指征。需要重点监护血常规、C反应蛋白、降钙素原等指标，评估胰腺炎是否并发感染。

2.3 药学监护要点③——评估AAP患儿是否可再次使用ASP

2例患儿在AAP痊愈后，由于化疗方案的需要，结合首次发作AAP的严重程度，首次发作时急性胰腺炎症状在2~3 d明显缓解，血脂肪酶、淀粉酶升高水平未超过正常值的3倍，影像学未发现胰腺坏死和假性囊肿等重症胰腺炎的表现。经过多次讨论，都再次使用了ASP，通过药学监护、医学观察未再次复发AAP。并发AAP后是否继续使用ASP是药物治疗棘手的难题，需要结合并发AAP严重程度，血淀粉酶和脂肪酶升高水平，影像学是否发现胰腺假性囊肿或坏死等诸多因素，尤为重要。临床医师与临床药师需反复讨论以便确定是否再次使用ASP。

3 讨论

文献^[4]报道AAP的发生率为2.5%~10%。但是，近期1篇来自北京同仁医院血液科报道显示，在129例使用PEG-ASP成人淋巴瘤系统肿瘤患者中，

AAP发生率为14.7%^[5]。L-ASP和PEG-ASP发生AAP的风险相当,一般认为不同类型ASP不影响患者发生AAP的风险^[6]。1项纳入10篇文献的儿童人群AAP危险因素系统评价结果显示,与年龄较小的儿童相比, ≥ 10 岁儿童AAP风险增加了2倍以上;ALL高危组患儿的AAP发病率更高^[7]。因此,不管使用哪种ASP后,都需要密切关注继发AAP的风险,尤其是 ≥ 10 岁及ALL高危组的患儿。目前,无AAP的诊断标准,临床通常采用急性胰腺炎的诊断标准。2018年北美儿童急性胰腺炎管理建议中提到,血清脂肪酶或淀粉酶 $>$ 正常值上限3倍是诊断急性胰腺炎的标准之一。血清脂肪酶对诊断急性胰腺炎有较高的敏感性,与血清淀粉酶相比,它升高出现早且持续时间长^[8]。1项研究显示,急性胰腺炎症状发作的第0~1天,脂肪酶的敏感性与淀粉酶的敏感性相比为100%与95%,到2~3 d,脂肪酶的敏感性下降至85%,特异性为82%,淀粉酶特异性为68%。此外,在急性腹痛的病人中,同时检测血清脂肪酶和淀粉酶可略微提高急性胰腺炎的诊断率^[9]。因此,为了及早发现AAP,药学监护更要重视监测患儿的血脂肪酶的变化。但是,血脂肪酶、血和尿淀粉酶的升高程度不能反映急性胰腺炎的严重程度,胰腺CT检查才是判断严重程度的方法^[10]。判断AAP的严重程度,药学监护时更加重视腹部CT或ECT检查。同时,参照成人急性胰腺炎APACHE II或MCTSI评分确定患儿AAP严重程度,以便选择治疗方式。因此,在患儿使用L-ASP或PEG-ASP后,尤其对 ≥ 10 岁和ALL高危组的患儿,对发生AAP要有预期。临床药师需要重点监护患儿是否有恶心、呕吐、腹痛消化道症状,血淀粉酶、脂肪酶,腹部影像学检查,以便及早识别AAP并评估严重程度,对于症状不典型者需要动态监测上述指标。

既往临床研究显示,2%~18% AAP患者需要中断或停止使用ASP^[7]。目前,仍无特异的生物标志物能预测首次并发AAP的患儿再次使用ASP后再次发生AAP的风险。而已有研究表明,无法耐受再次使用ASP的患儿与完成全部化疗的患儿相比,5年无病生存率显著降低^[11]。因此,是否按照化疗方案再次使用ASP是一个急需解决问题。先前文献报道,Raja等^[12]建议,符合下列条件的AAP患儿

可再次接受培ASP制剂化疗:①症状持续时间 <48 h;②48 h内淀粉酶和脂肪酶低于正常值上限3倍;③影像学上未发生胰腺坏死和假性囊肿^[12]。Hijiya等^[13]认为仅伴有轻度血、尿淀粉酶升高而不伴有影像学改变者可再次使用L-ASP或PEG-ASP,但在使用过程中需要密切留意,如再次发生AAP,则终身禁用L-ASP或PEG-ASP。但是,在2017年《柳叶刀肿瘤学杂志》报道Benjamin^[13]团队的研究结果中,他们回顾性分析了465例并发AAP的ALL患儿,96例再次使用了ASP,44例(46%)再次并发了AAP,其中22例是重症AAP,但是对于并发1~2次AAP患儿发生持续依赖胰岛素和腹痛风险无显著差异,再次发生AAP的风险与患儿任何基线数据无相关性;认为再次发生AAP的风险和首次发生AAP的严重程度无相关性,再次发生AAP并不增加并发症的风险,是否再次使用ASP由化疗是否需要继续使用ASP确定^[13]。因此,依据最新的循证医学证据,并发AAP后是否再次使用ASP应当根据化疗方案选择,并不能因为发生过AAP而拒绝再次使用ASP,需要结合并发AAP严重程度,血淀粉酶和脂肪酶升高水平,影像学是否发现胰腺假性囊肿或坏死等诸多因素,临床医师与临床药师反复讨论以便确定是否再次使用ASP。

AAP的发病机制目前仍不清楚,但是目前普遍认为患者饮食质量改变、胰腺分泌水平的幅差增大是诱发胰腺炎的主要因素。近年有文献^[5]报道支持上述观点,19例AAP患者中,5例(26.3%)发病前有未遵嘱而进食油腻食物的病史。因此,临床药师应加强用药教育,嘱患儿及其家长使用ASP期间及其以后的一段时间坚持低脂清淡饮食,并且保持饮食质量的稳定,避免进食高脂肪油腻食物,降低发生AAP的风险。

本研究依据相关指南或最新的循证医学证据提出了AAP的药学监护重点,但是应用的病例较少是本研究的局限,需要在更多的病例中验证,不断地完善药学监护要点,以便患者获得ASP最佳治疗效果。

REFERENCES

- [1] WANG Y, CHEN R J. Pharmaceutical care of clinical pharmacists for one patient with granulocytopenia caused by rifampicin [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药),

- 2019, 36(4): 485-488.
- [2] SUN Y P, CAI Y, LYU J H, et al. Practice and experience of clinical pharmacists in the multidisciplinary team of senile dementia department [J]. chin J New Drugs(中国新药杂志), 2018, 27(2): 245-248.
- [3] YU D, GAO J, LI Y, et al. Establishment and application of parenteral nutrition information review and pharmaceutical care system [J]. Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), 2019, 38(10): 599-602.
- [4] HIJYIYA N, VAN DER SLUIS I M. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia [J]. Leuk Lymphoma, 2016, 57(4): 748-757.
- [5] CONG J, YANG L, YE J, et al. Management of toxicities associated with pegaspargase in treatment of patients with lymphoid malignancy: experience from 443 cases in a single center [J]. Chin J Hematol(中华血液学杂志), 2018, 39(8): 654-660.
- [6] THU HUYNH V, BERGERON S. Asparaginase toxicities: identification and management in patients with acute lymphoblastic leukemia [J]. Clin J Oncol Nurs, 2017, 21(5): E248-E259.
- [7] OPARAJI J A, ROSE F, OKAFOR D, et al. Risk factors for asparaginase-associated pancreatitis: A systematic review [J]. J Clin Gastroenterol, 2017, 51(10): 907-913.
- [8] ABU-EL-HAJA M, KUMAR S, QUIROS J A, et al. Management of acute pancreatitis in the pediatric population: A clinical report from the north american society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition pancreas committee [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2018, 66(1): 159-176.
- [9] GREENBERG J A, HSU J, BAWAZEER M, et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis [J]. Can J Surg, 2016, 59(2): 128-140.
- [10] 中国医师协会胰腺病学专业委员会. 中国急性胰腺炎多学科(MDT)诊治共识意见(草案)[J]. 中华胰腺病杂志, 2015, 15(4): 217-224.
- [11] RAHEEL A R, KJELD S, BIRGITTE K, et al. Asparaginase-associated pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukaemia in the NOPHO ALL2008 protocol [J]. British J Haematol, 2014, 165(1): 126-138.
- [12] RAJA R A, SCHMIEGELOW K, FRANDSEN T L. Asparaginase associated pancreatitis in children [J]. Br J Haematol, 2012, 159(1): 18-27.
- [13] WOLTHERS B O, FRANDSEN T L, BARUCHEL A, et al. Asparaginase-associated pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: an observational Ponte di Legno Toxicity Working Group study [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(9): 1238-1248.
- 收稿日期: 2019-04-30
(本文责编: 李艳芳)