

# 1 例培美曲塞联合卡铂治疗老年非小细胞肺癌患者的药学监护

杨珺, 陈喆, 贺飞, 朱志祥, 周海燕, 李国辉\*

(国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 药剂科 北京 100021)

**【摘要】目的:** 探讨老年非小细胞肺癌患者化疗期间的药学监护策略。**方法:** 通过老年非小细胞肺癌患者化疗期间化疗药物选择、剂量调整及镇痛药物选择, 结合临床指南及治疗进展, 分析老年肺癌患者使用培美曲塞与卡铂两药方案的药学监护重点。**结果:** 对于使用培美曲塞与铂类联合化疗的非小细胞肺癌老年患者, 卡铂具有更好的临床耐受性, 由于铂类药物的肾毒性及培美曲塞肾排泄的特点, 采用此方案的老年患者应严密监测肾功的变化, 并结合患者生理状态、转移部位对化疗药物剂量进行调整; 对老年人合用药物(抗凝、降脂、镇痛)与化疗药物的相互作用给予更多的药学监护, 提高患者化疗的依从性, 预防与降低毒性反应, 最终使老年患者获益。**结论:** 临床药师参与老年非小细胞肺癌患者的临床治疗实践, 有利于制定个体化给药方案, 提高患者药物治疗的依从性。

**【关键词】** 老年患者; 非小细胞肺癌; 培美曲塞; 卡铂; 药学监护

**【中图分类号】** R969

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2017)03-0052-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.03.013

## Pharmaceutical care on the elderly patients of pemetrexed combined with carboplatin with non-small cell lung cancer

YANG Jun, CHEN Zhe, HE Fei, ZHU Zhi-xiang, ZHOU Hai-yan, LI Guo-hui\*

(Department of Pharmacy, National Cancer centre/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

**【Abstract】Objective:** To probe into the operation and management of pharmaceutical care on the elderly patients with non-small cell lung cancer. **Methods:** By adjusting the chemotherapy drug dosage and analgesia drug, combined with the clinical guidelines, clinical pharmacist can summarize the main points of pharmaceutical care of elderly patient with NSCLC. **Results:** The elderly patients of have better clinical tolerance with carboplatin, and should be monitored the renal function because of the nephrotoxicity of platinum and renal excretion of pemetrexed; pharmacist can adjust the dose of chemotherapy combination drugs (anticoagulant, lipid-lowering drug, analgesia) in order to improve patients' compliance with chemotherapy, and reduce the adverse drug reaction. **Conclusion:** With the pharmacists' participating in clinical chemotherapy of elderly NSCLC patients, it was to formulate individualized dosage regimen, and improve the patient's medication compliance and quality of life.

**【Key words】** elderly patients; non-small cell lung cancer; pemetrexed; carboplatin; pharmaceutical care

肺癌是死亡率最高的恶性肿瘤。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌的80%~85%<sup>[1]</sup>, 多数患者在疾病诊断时已发生远处转移, 几乎不可能被治愈。研究报道, 超过50%的肺癌患者年龄大于65岁, 其中70%~80%发现时为晚期, 需进行全身化疗为主的综合治疗<sup>[2]</sup>。老年患者情况特殊而复杂, 具有生理功能减退、

常见病非典型临床表现、多种慢病共存, 以及心理、精神、社会和家庭环境多因素影响的特点, 往往对药物治疗依从性及化疗耐受性差。本文以1例老年患者二线使用培美曲塞联合卡铂治疗NSCLC为例, 为临床药师对老年NSCLC患者使用培美曲塞联合卡铂化疗进行药学监护提供参考。

〔收稿日期〕2016-11-11

〔作者简介〕杨珺, 副主任药师, 肿瘤专科临床药师; 主攻方向: 肺部肿瘤; Tel: (010) 87788578; E-mail: yangjun\_99@126.com

〔通讯作者〕\*李国辉, 主任药师; Tel: (010) 87788573; E-mail: lgh0603@126.com

## 1 病史摘要

### 1.1 患者基本情况

患者女,70岁,身高155 cm,体重93 kg, BMI  $38.7 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ,体表面积  $1.90 \text{ m}^2$ 。青霉素过敏史,无家族肿瘤遗传病史,否认烟酒等不良嗜好。主诉:右肺癌术后6年,靶向治疗后复发进展。患者2009年5月体检时发现右肺肿块,2009年5月19日全麻下行右肺上叶楔形切除术,术后病理右肺上叶高分化腺癌  $\text{T}_{2\text{a}}\text{N}_0\text{M}_0\text{I}_\text{b}$  期。基因检测 *EGFR* 第19号外显子突变。2011年9月经CT检查发现肿瘤原位复发,开始服用吉非替尼(易瑞沙)治疗,250 mg, qd, po, 肿瘤控制良好。2014年11月4日检查见肿瘤较前略有增大,但无临床症状,继续服用吉非替尼治疗。2015年1月病人开始出现胸闷气短症状,并进行性加重,右侧胸壁疼痛,伴有食欲下降,进食量较前减少,体重下降不明显。患者为进一步治疗入院。入院时由于胸壁疼痛,自行购买布洛芬缓释胶囊(芬必得)服用,300 mg, bid, po, 数字疼痛评分2分。

### 1.2 患者治疗过程

入院检查及诊断:肾功能未见异常,血常规正常,凝血指标正常,体格检查未见明显异常。心电图显示:窦性心律、室性早搏。入院诊断:右肺上叶高分化腺癌  $\text{T}_{2\text{a}}\text{N}_0\text{M}_0\text{I}_\text{b}$  期;靶向治疗后进展;胸腹淋巴结转移;双肾上腺转移;肌肉及皮下脂肪转移;多发骨转移。

根据患者腺癌多发转移、靶向治疗进展的病情,临床首选了培美曲塞联合铂类的药物化疗方案。医师根据患者高龄、肥胖特点选用卡铂,并对培美曲塞的给药剂量进行组内讨论。最后确定化疗方案为:培美曲塞 800 mg, D1; 卡铂 450 mg, D2, 21 d 为1周期,根据患者化疗评估情况及毒性反应,随时调整化疗方案。化疗期间患者还接受了抗骨转移的双膦酸盐治疗:伊班膦酸钠注射液 4 mg, ivgtt, 4周1次。临床药师对患者镇痛药物进行调整:停止服用布洛芬缓释胶囊,改用盐酸羟考酮缓释片 10 mg, bid, po。同时给予缓泻剂预防阿片类药物的不良反应。

## 2 分析与讨论

### 2.1 患者化疗方案的选择

培美曲塞联合铂类是非鳞癌 NSCLC 的首

选方案<sup>[3]</sup>,美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)推荐的铂类药物包含顺铂与卡铂<sup>[3]</sup>。尽管有证据证明顺铂的药代动力学不随年龄变化<sup>[4]</sup>,但许多研究发现,老年患者的骨髓毒性以及顺铂化疗后的化疗相关死亡风险明显高于非老年患者<sup>[5]</sup>;又考虑患者属高龄、肥胖,窦性心律及室性早搏等因素,本例患者适宜选用卡铂与培美曲塞联用化疗。

卡铂比顺铂方案似乎有更好的耐受性,临床药师分析原因:①卡铂毒副反应除骨髓毒性外,均较顺铂发生率低,发生程度轻;②患者存在窦性心律、室性早搏,应用卡铂可避免使用顺铂时大量静脉滴注液体水化,可以减轻消化道反应及肾功能受损程度,同时避免了大量水化带来的心、肺负荷加重;③卡铂采用的AUC计算剂量的给药方式,可以更好地避免因老年患者肌酐清除率和肾排泄能力下降所可能增加的潜在的毒性。

### 2.2 患者化疗剂量的选择

本例患者为老年肥胖患者, BMI 为  $38.7 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$  (BMI  $>30 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$  的成年人被认为属于肥胖)。是否应该按照该患者的实际体重选择化疗药物剂量?考虑到以下因素:①由于脂肪组织几乎不参与体内的药物代谢<sup>[6-7]</sup>,但肥胖会影响化疗药物的体内药代动力学,使区域的血流量发生改变,影响药物的分布、清除,从而影响患者的药物暴露量;②本例患者所使用的培美曲塞为阴离子钠盐的分子结构,属低脂溶性药物。低脂溶性药物在肥胖患者体内会相对集中于非脂肪组织,若按照实际体重用药,可导致药物相对过量,药物作用时间延长<sup>[8]</sup>,临床上表现为药物毒性增加;③本例患者为老年患者,老年人体液总量减少,血液循环缓慢,可能导致血液中药物流转期延长、分布容积增大。因此计算本患者体表面积时需区分其实际体重和理想体重。国内外理想体重的计算方式并不一致,尚无公认的标准方法。临床药师采用 BMI 正常体重上限 (BMI  $25 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ) 估算患者理想体重为 60 kg,体表面积为  $1.6 \text{ m}^2$ ,按照  $500 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$  的给药标准,应每周期给予患者 800 mg 培美曲塞。

尽管在2012年美国临床肿瘤学会临床实践指南中,Griggs等<sup>[9]</sup>通过对1996—2010年在Medline上发表的文献进行系统性回顾后,首次对肥胖癌症患者的化疗剂量计算提出了建议:应根据

肥胖癌症患者的实际体重计算化疗药物剂量。但笔者认为该指南前瞻性随机对照试验例数有限,且随机对照试验只来源于几种较常见的肿瘤,具有一定的局限性;而在实际的临床实践中,国内外的临床医生为避免使用不当剂量对患者造成不良后果,46%的医疗机构及超过90%的医师会对肥胖患者使用调整后的化疗剂量<sup>[10]</sup>。

### 2.3 培美曲塞与非甾体类抗炎药物之间的相互作用

培美曲塞属于一种阴离子钠盐抗肿瘤药物,体内药物70%~90%以原型通过肾小球过滤和肾小管分泌经肾排泄。药代动力学研究已证实培美曲塞较少受药代酶影响,其药物相互作用多发生于肾排泄阶段<sup>[11]</sup>。肾小管细胞膜上阴离子转运体(organic anion transporter, OAT)中的OAT3与OAT4在培美曲塞的排泄中起关键作用<sup>[12]</sup>,OAT族转运体具有相似的底物专属性。当培美曲塞与这些药物合用时,由于对转运体OAT的竞争性结合,可能减少培美曲塞的排泄而造成体内药物积蓄与毒性增加;同时OAT3与OAT4抑制剂的合用也是培美曲塞发生药物相互作用的主要机制<sup>[13]</sup>(见表1)。本例患者由于肿瘤进展,多发转移引起胸壁疼痛,入院时自行使用布洛芬缓释胶囊。临床药师注意到布洛芬由于主要经过OAT3主动转运排出体外<sup>[12]</sup>,而其他非甾体类药物也多数为OAT3、OAT4的底物或抑制剂<sup>[14]</sup>(见表1)。体内及体外试验均证明:①肾功能正常患者,肾小球滤过率(GFR)>80 mL·min<sup>-1</sup>,布洛芬日剂量为400 mg时(100 mg, q6h)可使培美曲塞的清除率降低20%(AUC增加20%);②有轻到中度肾功能不全的患者,在应用培美曲塞治疗前至少2 d、用药当天和用药后至少2 d,不推荐使用半衰期短的非甾体类抗炎药;③长半衰期的非甾体类抗炎药与本品潜在相互作用目前还不确定,在应用培美曲塞治疗前至少5 d、用药当天和用药后至少2 d,也应中断非甾体类抗炎药的治疗<sup>[14]</sup>。临床

药师查阅了患者生化检验结果:血肌酐(Scr)为82 μmol·L<sup>-1</sup>,GFR为78 mL·min<sup>-1</sup>,已经处于边界值,患者布洛芬每日剂量为600 mg,可使培美曲塞体内AUC剂量显著增加,因此应在使用培美曲塞前停止非甾体类镇痛药物布洛芬的使用。根据成人癌痛国内外指南的推荐,临床药师为患者更换为盐酸羟考酮缓释片10 mg, po, bid,患者当天疼痛评分0分,后续治疗中未发生明显与羟考酮相关的不良反应。

### 3 总结与体会

临床研究已经证明老年晚期NSCLC患者,含铂双药治疗在主要终点总生存期(overall survival, OS)(10.3个月vs6.2个月,  $P<0.01$ )和次要终点无进展生存期(progression-free survival, PFS)(6.1个月vs3.0个月,  $P<0.01$ )方面均具有显著优势<sup>[15]</sup>。针对使用培美曲塞与铂类联合化疗的晚期多发转移的老年患者,临床药师应更多关注患者肾功能,尤其关注GFR的变化;联系患者生理状态、转移部位对化疗药物与剂量进行调整;对老年人合用药(抗凝、降脂、镇痛)与化疗药物的相互作用给予更多的药学监护。最终提高老年患者化疗的耐受性,预防与降低毒性反应的发生,使患者获益。

#### 【参考文献】

- [1] Wang Z. Selection of chemotherapy for non-small cell lung cancer is facilitated by new therapeutic strategies[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(11):3833-3842.
- [2] 徐凌,赵昕,史清明. 70岁以上老年肺癌的临床流行病学分析[J]. 安徽预防医学杂志, 2012, 18(1):43-44.
- [3] National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology:Non-small Cell Lung Cancer(Version 5.2017)[EB/OL]. (2017-03-16)[2017-10-10]. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp). Accessed 16 Mar.2017.In.
- [4] Minami H, Ohe Y, Niho S, et al. Comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of docetaxel and Cisplatin in elderly and non-elderly patients: why is toxicity increased in elderly patients?[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(14):2901-2908.
- [5] Langer C J, Manola J, Bernado P, et al. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial[J]. J Natl Cancer Inst, 2002, 94(3):173-181.
- [6] Bargieri JV, Quadros AA, Pereira RD, et al. Basal metabolic rate and body composition in patients with post-polio syndrome[J]. Ann Nutr

表1 肾性药物转运体与非甾体类药物

转运体	基因编码	典型底物	抑制剂
OAT3	SLC22A8	布美他尼、非那西丁、保泰松、吡罗昔康、布洛芬、吲哚美辛	丙磺舒、吲哚美辛、普伐他汀
OAT4	SLC22A11	布美他尼、吡罗昔康	丙磺舒、吲哚美辛、普伐他汀

- Metab, 2008, 53(3):199-204.
- [7] Gimble J M, Sutton G M, Ptitsyn A A, et al. Circadian rhythms in adipose tissue: an update[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2011, 14(6): 554-561.
- [8] Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy[J]. Clin Pharmacokinet, 2000, 39(3): 215-231.
- [9] Griggs J J, Mangu P B, Anderson H, et al. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with Cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(13): 1553-1561.
- [10] Thompson L A, Lawson A P, Sutphin S D, et al. Description of current practices of empiric chemotherapy dose adjustment in obese adult patients[J]. J Oncol Pract, 2010, 6(3):141-145.
- [11] Newell D R. Clinical pharmacokinetics of antitumor antifolates[J]. Semin Oncol, 1999, 26(3):74.
- [12] Maria M, James A, Karen B, et al. Prediction of renal transporter mediated drug-drug interactions for pemetrexed using physiologically based pharmacokinetic modeling[J]. Drug Metab Dispose, 2015, 43(3):325-334.
- [13] Morrissey K M, Stocker S L, Wittwer M B, et al. Renal transporters in drug development[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2013, 53(1): 503-529.
- [14] 孙晨, 奇锦峰, 张娜, 等. 膜转运体在肾清除药物过程中的作用研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2014, 28(4):625-631.
- [15] Sweeney C J, Takimoto C H, Latz J E, et al. Two drug interaction studies evaluating the pharmacokinetics and toxicity of pemetrexed when coadministered with aspirin or ibuprofen in patients with advanced cancer[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(2):536-542.