

· 临床药师园地 ·

1例晚期肺腺癌患者抗肿瘤及营养支持治疗的药学监护

张瑞芬^{1,2}, 朱曼¹ (1. 解放军总医院药品保障中心, 北京 100853; 2. 山西省临汾市人民医院药剂科, 山西 临汾 041000)

[摘要] 1例52岁女性患者, 因肺腺癌、放射性食管炎入院治疗, 入院后给予厄洛替尼、奥美拉唑、肠外营养支持等治疗。临床药师对治疗方案进行分析, 将奥美拉唑对厄洛替尼溶解度的影响、奥美拉唑与H₂受体拮抗剂对胃内pH的抑酸作用、肠外营养中各要素的配比要求进行归纳总结, 建议充分考虑奥美拉唑对厄洛替尼抗肿瘤药效的影响, 停用厄洛替尼; 并针对肿瘤患者营养需求特点, 优化肠外营养医嘱; 治疗37 d患者病情稳定出院。

[关键词] 临床药师; 药学监护; 药物相互作用; 肠外营养; 奥美拉唑; 厄洛替尼

[中图分类号] R972

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-8157(2011)04-0216-03

Pharmaceutical care on a patient with lung adenocarcinoma for anti-tumor and nutrition support

ZHANG Rui-fen^{1,2}, ZHU Man¹ (1. Department of Pharmaceutical Care, PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 2. Department of Pharmacy, Linfen People's Hospital, Linfen 041000, China)

[ABSTRACT] One 52-year-old female patient with lung adenocarcinoma and radioactive esophagitis was admitted to hospital. After admission, erlotinib, omeprazole and parenteral nutrition support therapy were given. Clinical pharmacists analyzed therapeutic schemes, and summarized the impact of omeprazole on the solubility of erlotinib, the role of omeprazole and H₂ receptor antagonists on intragastric acid suppression, and the ratio of the requirements of elements in parenteral nutrition. Clinical pharmacists made recommendations with regard to the impact of omeprazole on antitumor effect of erlotinib, afterward physician in charge terminated use of erlotinib timely. In view of characteristics of nutritional needs for cancer patients, clinical pharmacists optimized the prescription of parenteral nutrition. After 37 days of the therapy, the patient was discharged.

[KEY WORDS] Clinical pharmacist; Pharmaceutical care; Drug interactions; Parenteral nutrition; Omeprazole; Erlotinib

晚期肺腺癌的药物治​​疗主要为多西他赛等单药或联合铂类的一线化疗方案; 对于一线治疗之后进展的患者, 特别是亚裔、女性、从不吸烟的腺癌患者可选择分子靶向治疗药物如吉非替尼或厄洛替尼。化疗药使用期间可辅以局部放疗, 同时, 积极给予肠内肠外营养支持对于晚期癌症患者改善营养状况, 提高生活质量也至关重要。本文探讨的是一例晚期肺腺癌伴有放射性食管炎的患者在使用分子靶向药物厄洛替尼抗肿瘤治疗时, 与治疗放射性食管炎应用的奥美拉唑之间相互作用以及肠外营养医嘱优化的问题。

1 病例概况

患者, 女, 52岁, 2010年9月9日因“确诊右下肺腺癌4月余, 吞咽困难3月余”入院。患者于2010年4月确诊为右下肺低分化腺癌并胸膜转移(T₂N₀M₁, IV期), 给予多西他赛和卡铂化疗, 两个化疗周期后

出现吞咽困难伴腹胀, 复查肺CT提示: 右肺下叶后基底段肺癌合并阻塞性肺炎; 右肺中叶转移瘤, 较前略增大; 右侧少量胸腔积液。考虑化疗效果不佳, 于6月28日给予厄洛替尼(特罗凯)联合局部放射治疗(40 Gy, 30次)。放疗后期, 患者自诉吞咽困难及腹胀症状进行性加重伴恶心, 为全面复查入院。

体格检查: T 36.8℃, P 72次·min⁻¹, R 18次·min⁻¹, BP 140/78 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa), 胸部听诊右下肺呼吸音低。辅助检查: WBC 15.64 × 10⁹·L⁻¹, N 0.84, CRP 2.1 mg·dl⁻¹, 血生化未见异常。

入院诊断: 右下肺腺癌并胸膜转移(T₂N₀M₁, IV期); 放射性食管炎?

2 主要治疗经过和药学监护

为综合评估抗肿瘤疗效, 患者入院后复查血生化、肿瘤标志物、肺部CT、颈部及锁骨上窝淋巴结超声、头颅MRI等; 针对原发病继续给予抗肿瘤靶向药物厄洛替尼。结合患者入院时血常规中WBC、N偏高以及肺CT提示的阻塞性肺炎给予莫西沙星联合哌拉

[通信作者] 朱曼, 女, 硕士, 副主任药师, 主要从事临床药学工作。

E-mail: zhucindy301@yahoo.com.cn

[作者简介] 张瑞芬, 女, 主管药师, 主要从事临床药学工作。

西林/他唑巴坦抗感染。此外,为改善患者放射性食管炎引起的吞咽困难及腹胀的消化道症状给予质子泵抑制剂奥美拉唑、胃黏膜保护剂L-谷氨酰胺呱仑酸钠等对症治疗。

2.1 药学监护点1: 厄洛替尼与奥美拉唑的药物相互作用

入院后,药师全面评估了患者的药疗医嘱,认为同期使用的厄洛替尼与奥美拉唑存在药物相互作用。厄洛替尼的药品说明书中提示:厄洛替尼的溶解度与pH值相关,pH值升高时,厄洛替尼的溶解性降低;影响上消化道pH值的药物可能会改变厄洛替尼的溶解度,从而改变其生物利用度,且增加厄洛替尼的剂量不太可能补偿暴露量的减少;与奥美拉唑合用时,厄洛替尼的AUC和 C_{max} 分别降低46%和61%。考虑能否通过尽可能延长两者用药间隔时间、停用奥美拉唑或换用其他抑酸药物的方法避免奥美拉唑对厄洛替尼的影响,增加厄洛替尼的生物利用度从而提高抗肿瘤疗效。

2.1.1 奥美拉唑药代动力学和24 h胃内pH值监测 奥美拉唑消除半衰期($t_{1/2}$)为0.5~1 h^[1-2],按照药物代动力学中药物半衰期与其在体内排泄量的关系,经过6~7个半衰期,药物的累加排泄量达98%以上^[3]。但有研究表明,静脉滴注80 mg奥美拉唑后血药浓度迅速下降,而胃内pH值在8 h内基本维持不变^[4],提示血药浓度与抗酸作用程度无直接关系^[5](见图1);此外,该研究还对比了奥美拉唑给药前基础胃酸分泌与给药后24 h胃内pH值的变化情况,结果表明:给药后胃内pH>4的时间占总时间百分比较给药前明显升高,24 h中近19.2 h胃内pH>4。考虑通过延长厄洛替尼与奥美拉唑的给药时间使二者相互作用减弱也不近理想。

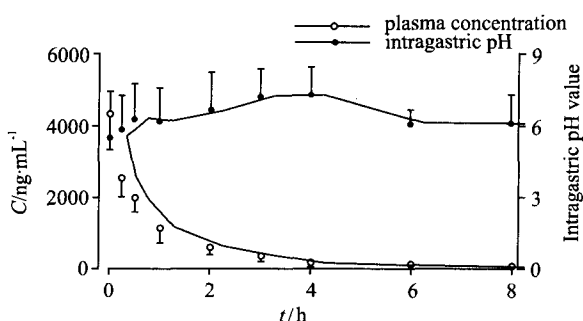


图1 健康受试者静脉滴注80 mg奥美拉唑后血药浓度与胃内pH值的时间分布曲线。 $n=8$

Fig 1 Mean plasma concentration and intragastric pH versus time curves after infusion of 80 mg omeprazole in healthy subjects. $n=8$

2.1.2 质子泵抑制剂与H₂受体拮抗剂抑酸作用比较

为避免奥美拉唑对厄洛替尼的影响,考虑可否停用奥美拉唑或换用H₂受体拮抗剂?有研究表明:质子泵抑制剂组抑酸时间明显长于H₂受体拮抗剂组^[6-7],不同H₂受体拮抗剂的抑酸作用强度由强到弱为法莫替丁>罗沙替丁>雷尼替丁、尼扎替丁、溴乙替丁>西咪替丁^[8]。医生考虑目前该患者放射性食管炎较严重,基本不能进食,其营养状况的改善可直接影响下一步的抗肿瘤治疗,目前不能停用奥美拉唑,暂时也不能替换为H₂受体拮抗剂。

9月11日肺CT提示肺内病灶较前有所进展,胸腔积液较前增多,考虑可能为奥美拉唑使厄洛替尼抗肿瘤药效减低,也可能为肺癌原发疾病有进展,但增加厄洛替尼的剂量并不能改善奥美拉唑对其溶解度的影响,患者及家属又要求积极抗肿瘤治疗,遂于9月16日停用厄洛替尼,调整为培美曲塞和卡铂的化疗方案。

2.2 药学监护点2: 厄洛替尼等四种靶向治疗药物特点比较

吉非替尼、厄洛替尼、舒尼替尼和索拉非尼四种靶向治疗药物均主要通过肝脏CYP3A4代谢,因此,诱导肝药酶代谢的药物如利福平、苯妥英、卡马西平等可使靶向药物血药浓度降低,抗肿瘤药效减弱;而抑制肝药酶代谢的药物如伊曲康唑、酮康唑、利托那韦、环丙沙星等可使靶向药物血药浓度升高,不良反应发生几率升高(肝药酶抑制剂对索拉非尼的影响例外)。具体见表1。

2.3 药学监护点3: 肠外营养医嘱的优化

由于放射性食管炎比较严重,该患者基本不能进食,为改善其营养状况、提高生活质量,9月12日给予肠外营养支持治疗。肠外营养处方为50%葡萄糖注射液500 mL,中/长链脂肪乳注射液(C₈₋₂₄)250 mL,复方氨基酸注射液18AA 250 mL,丙氨酰谷氨酰胺注射液10 g,10%氯化钾注射液30 mL,普通胰岛素注射液42 u,脂溶性维生素注射液II 10 mL。考虑到晚期肿瘤患者肠外营养支持对改善患者生活质量的重要性,对此肠外营养医嘱进行审核,药师认为存在两个问题尚待优化:1)脂肪供能比例偏低:医嘱中糖供能1000 kcal,脂肪供能450 kcal,分别占非蛋白热卡的69%和31%,糖脂比2.22。参照ESPEN指南和2006版CSPEN肠外肠内营养临床指南:糖脂比一般在(1~2):1,由于肿瘤生长的特点为高葡萄糖吸收,对于肿瘤患者可适当提高脂肪供能,非手术肿瘤患者脂肪提供热量一般占非蛋白热卡的50%。2)氨

表1 四种抗肿瘤分子靶向药物特点比较

Tab 1 Comparison of four antitumor molecular targeted drugs

通用名	用法用量	严重不良反应	代谢酶	其他药物相互作用
吉非替尼	250 mg, po, qd; 空腹或与食物同服	间质性肺病, 角膜脱落, 出血性膀胱炎	CYP3A4; 可抑制 CYP2D6 活性	能明显持续升高胃 pH 至 ≥ 5 的药物, 可使吉非替尼 AUC 降低 47%; 使美托洛尔 (CYP2D6 酶底物) AUC 升高 35%; 同服华法林的患者 INR 增高和/或出血; 与长春瑞滨合用, 可能加剧后者引起的中性白细胞减少
厄洛替尼	150 mg, po, qd; 至少在进食前 1 h 或进食后 2 h 服用	间质性肺病、消化道出血、角膜溃疡	CYP3A4; 少量经 CYP1A2 和 CYP1A1	与奥美拉唑合用, 厄洛替尼 AUC 和 C_{max} 分别降低 46% 和 61%; 吸烟可能会降低厄洛替尼的血浆浓度
舒尼替尼	50 mg, po, qd; 服药 4 周, 停药 2 周; 与食物同服或不同服均可	手足综合征; 血液学毒性; 高血压、出血、血栓栓塞性事件; 左心室射血分数下降, QT 间期延长; 淀粉酶、脂肪酶升高和低磷血症; 甲状腺功能减低	CYP3A4	
索拉非尼	0.4 g, po, bid; 空腹或伴低脂、中脂饮食服用	手足皮肤反应、高血压、出血、伤口愈合并发症、心肌缺血和/或心肌梗死、胃肠道穿孔	CYP3A4; 为 CYP2C9 的竞争性抑制剂	可使阿霉素的 AUC 增加 21%; 使伊立替康及其活性代谢产物 SN-38 AUC 分别升高 26%~42% 和 67%~120%; 与治疗范围较窄的 CYP2C9 底物 (如华法林等) 合用时应注意观察

基酸含量偏低: 氨基酸含量 22.5 g, 即 $0.388 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。蛋白质维持量为 $0.8 \sim 1.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。9 月 17 日调整医嘱后, 脂肪供能占非蛋白热卡的 64%, 氨基酸含量较前增加 ($0.56 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), 但因医保报销费用的问题限制了氨基酸的选择品种, 仍低于蛋白质供给的维持量。

考虑长期肠外营养可致肠黏膜和腺体的萎缩退化, 加重肠黏膜屏障损害, 不利于胃肠道功能恢复, 而早期肠内营养可以避免上述不良影响, 减少肠道细菌及内毒素的易位。10 月 7 日给予该患者行胃镜下胃造瘘术, 以逐渐由肠外营养过渡为肠内营养, 此后患者精神及消化道症状均有明显好转, 10 月 15 日病情稳定出院。

3 讨论

本例中年女性肺腺癌患者, 在厄洛替尼联合放疗期间出现放射性食管炎, 故加用抑酸药物奥美拉唑, 但奥美拉唑影响厄洛替尼的溶解度, 可能影响抗肿瘤疗效。临床药师在药物治疗监护中及时发现并避免药物间潜在的相互作用, 同时熟练掌握抗肿瘤分子靶向药物的特点及不良反应, 以便及早判别并给予积极对症处理。此外, 晚期癌症患者由于癌细胞消耗大量营养, 其产生的毒素又可引起发热、厌食, 加之化放疗的副作用, 一般都存在营养入不敷出的问题, 积极

的营养支持有助于提高患者的生活质量、提高患者对各种治疗的耐受性、增强免疫功能及抗病能力。肠外或肠内营养支持常常作为晚期癌症患者改善营养状况的治疗手段, 其中营养要素的合理配比至关重要, 临床药师可通过对营养医嘱的处方审核为临床提供合理建议。

【参考文献】

- [1] 梁小燕, 高青. 质子泵抑制剂的研发进展 [J]. 医学综述, 2007, 13(4):245-247.
- [2] 苏长海, 王星. 质子泵抑制药药动学的研究进展 [J]. 中国新药与临床杂志, 2010, 29(3):165-169.
- [3] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学 [M]. 第 17 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010:9.
- [4] 李珍, 胡晋红, 邹多武, 等. 静脉滴注奥美拉唑药代动力学和 24h 动态 pH 监测 [J]. 中国临床药理学杂志, 2000, 16(4):286-288.
- [5] 李瑜元. 质子泵抑制剂研发新进展 [J]. 中国处方药, 2006, 5:30-32.
- [6] 王永华, 郭荣斌, 郑文尧. 静脉应用抑酸药物胃内 24 小时 pH 监测 [J]. 临床消化病杂志, 2000, 12(4):147-148.
- [7] 张克, 赵元锰. 奥美拉唑和法莫替丁治疗消化性溃疡对比观察 [J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(22):5347-5348.
- [8] 王汝龙. 抑酸药选评 [J]. 临床药物治疗杂志, 2003, 1(4):1-3.

(收稿日期: 2011-01-15 修回日期: 2011-04-10)