

培美曲塞致药物不良反应文献分析

张建红¹, 黄红娜², 田丹丽³, 朱立勤^{3*}

1. 天津市第四中心医院, 天津 300140

2. 天津市西青医院, 天津 300380

3. 天津市第一中心医院, 天津 300192

摘要: **目的** 探讨培美曲塞致药品不良反应的规律和特点, 为临床合理用药提供参考。**方法** 检索 2005 年 1 月—2016 年 5 月 Pubmed 数据库、中国期刊全文数据库 (CNKI)、万方数字化期刊全文库、中文科技期刊全文数据库 (维普) 等数据库报道的培美曲塞致药物不良反应的文献, 并进行分析和讨论。**结果** 培美曲塞引起的药物不良反应共 41 例, 男性明显多于女性, 年龄集中在 61~70 岁; 非小细胞肺癌发生的药物不良反应例数最多; 用药 4~6 d 出现药物不良反应的例数最多, 占 39.0%; 培美曲塞引发的药物不良反应以皮肤系统和消化系统损害较为常见, 构成比分别为 25.4%、23.1%。**结论** 培美曲塞引发的药物不良反应较为常见, 临床使用时应及时处理, 以确保患者用药安全。

关键词: 培美曲塞; 药物不良反应; 文献分析

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2016)11-1842-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.11.037

Document analysis on adverse drug reaction induced by pemetrexed

ZHANG Jian-hong¹, HUANG Hong-na², TIAN Dan-li³, ZHU Li-qin³

1. Tianjin Fourth Central Hospital, Tianjin 300140, China

2. Tianjin Xiqing Hospital, Tianjin 300380, China

3. Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

Abstract: Objective To investigate the regularity and characteristics of adverse drug reaction (ADR) induced by pemetrexed, and to provide the references for the rational use of drugs in clinic. **Methods** ADR induced by pemetrexed in Pubmed Database, China Journal Full-text Database (CNKI), Wanfang Database, and Chinese Science and Technology Journal Full-text Database (VIP) from January 2005 to May 2016 were retrieved, and the literature involving cases were analyzed and discussed. **Results** A total of 41 cases reduced by pemetrexed were analyzed, in which men with ADR induced by pemetrexed were more than those of women, and the ages of patients were mainly 61 — 70 years old. Patients with non-small cell lung cancer had the most ADR cases. The most cases (39.0%) were found in the medication during 4 — 6 days. ADR induced by pemetrexed mainly were skin system (25.4%) and digestive system (23.1%). **Conclusion** ADR induced by pemetrexed is common in clinic. The using of pemetrexed should be treated promptly to ensure the medication safety.

Key words: pemetrexed; adverse drug reaction; document analysis

培美曲塞为新一代抗代谢类化疗药, 可抑制叶酸代谢途径中多个关键酶的活性, 阻断嘌呤和嘧啶核苷的合成, 影响肿瘤的 DNA 复制, 从而有效抗癌^[1]。培美曲塞对多种实体瘤有较为明确的抗癌效

果。近年来随着临床上的广泛应用, 国内外已陆续有其药物不良反应的个案报道。为全面了解培美曲塞致药物不良反应的规律和特点, 笔者检索了国内外近年来报道的培美曲塞所致药物不良反应个案,

收稿日期: 2016-06-07

基金项目: 天津市卫生局科技基金面上项目 (2014KY05)

作者简介: 张建红, 男, 药理学硕士, 研究方向为临床药学、医院药学。Tel: (022) 26183457 E-mail: zhang_jianhong66@sina.com

经整理后进行统计分析, 以期为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

以“pemetrexed”为关键词检索 Pubmed 数据库, 以“培美曲塞”为检索词, 检索中国期刊全文数据库 (CNKI)、万方数字化期刊全文库数据库、中文科技期刊全文数据库 (维普), 检索时间为 2005 年 1 月—2016 年 5 月, 剔除重复报道、资料不全报道、综述后, 筛选该药致药物不良反应个案报道 35 篇, 共 41 例病例。将药品药物不良反应涉及的患者性别、年龄、原患疾病、用药情况、药物不良反应发生时间及转归、累及系统或器官及临床表现方面的信息进行分析。

2 结果

2.1 性别和年龄分布

41 例药物不良反应中, 男性 28 例 (68.3%), 女性 13 例 (31.7%); 从年龄结构来看, 最小年龄为 41 岁, 最大年龄为 83 岁, 药物不良反应的发生集中于 61~70 岁, 有 16 例, 占 39.0%, 见表 1。

表 1 性别和年龄分布

Table 1 Distribution of gender and age

年龄/岁	男/例	女/例	合计/例	构成比/%
≤50	2	3	5	12.2
51~60	7	2	9	22.0
61~70	11	5	16	39.0
71~80	6	3	9	22.0
>81	2	0	2	4.9
合计	28	13	41	100.0
构成比/%	68.3	31.7	100.0	

2.2 原患疾病分布

41 例药物不良反应中, 患者应用培美曲塞所治疗的原患疾病主要为非小细胞肺癌, 构成比为 70.7%, 见表 2。

表 2 原发疾病分布

Table 2 Distribution of primary diseases

原发疾病	例数/例	构成比/%
非小细胞肺癌	29	70.7
恶性胸膜间皮瘤	9	22.0
贲门腺癌	1	2.4
胰腺癌	2	4.9
合计	41	100.0

2.3 用药情况

发生药物不良反应的 41 例病例中, 患者的给药方式均为静脉滴注, 其用药剂量范围在 400~500 mg/m², 符合药品说明书和有关文献要求。培美曲塞单独用药 19 例 (占 46.3%); 联合用药 22 例 (占 53.7%), 均为二联用药, 联合药物有顺铂 (15 例)、卡铂 (6 例)、奥沙利铂 (1 例)。

2.4 药物不良反应发生的时间

41 例药物不良反应中, 发生时间最短的是用药 10 min 就出现的药物不良反应, 为过敏性休克^[2], 随着用药时间增长, 药物不良反应出现的比例增大, 用药时间在 4~6 d (16 例) 出现药物不良反应占比最大, 为 39.0%, 见表 3。

表 3 药物不良反应发生的时间

Table 3 Time distribution of adverse drug reaction

用药时间/d	例数/例	构成比/%
1~3	7	17.1
4~6	16	39.0
7~10	9	22.0
11~14	2	4.9
>15	7	17.1
合计	41	100.0

2.5 药物不良反应累及器官/系统及临床表现

41 例药物不良反应中, 培美曲塞的临床表现累及多个系统, 合计药物不良反应 130 例次, 主要以皮肤系统 (25.4%)、消化系统 (23.1%) 多见, 见表 4。

2.6 药物不良反应转归

41 例药物不良反应患者中, 3 例因严重药物不良反应死亡, 其余通过停药或对症治疗, 症状减轻或恢复正常。

3 讨论

3.1 患者年龄和性别分布

从收集到的病例来看, 男性药物不良反应的发生率显著比女性高, 这可能与男性非小细胞肺癌的发病率高于女性有关, 是否由于男性对药物的敏感性高或女性对药物的耐受性强所致, 需要进一步的临床报告验证。从年龄指标来看, 61~70 岁有 16 例, 占 39.0%, 这可能与老年患者免疫力下降、肝肾功能减退及应用培美曲塞比率增加有关。

3.2 原患疾病分布

41 例药物不良反应病例中, 恶性胸膜间皮瘤 9

表4 药物不良反应累及器官/系统及临床表现

Table 4 Organ/system involved in adverse drug reaction and clinical manifestations

累及系统/器官	临床表现/例	合计/例次	占比/%
消化系统	恶心(9)、呕吐(8)、腹泻(7)、厌食(3)、消化道出血(1)、腹胀(1)、 中性粒细胞减少性结肠炎(1)	30	23.1
肝胆系统	肝功能损害(1)	1	0.8
血液系统	骨髓抑制(10)、凝血功能异常(2)	12	9.2
全身性反应	高热(7)、乏力(5)、脱发(1)、下肢浮肿(1)、过敏性休克(1)、颜面水 肿(3)、眼睑水肿(2)	20	15.4
神经系统	昏迷(2)、手足麻木(1)	3	2.3
泌尿系统	肾功能损害(4)、少尿(3)	7	5.4
呼吸系统	咳嗽(6)、咳痰(4)、呼吸困难(1)、肺毒性(1)、肺感染(3)	15	11.5
皮肤系统	皮疹(10)、瘙痒(6)、口腔黏膜水肿溃疡(4)、色素减退(1)、色素沉着 (8)、荨麻疹性血管炎(2)、硬皮病(2)、	33	25.4
视觉损害	右眼视力下降(1)	1	0.8
心血管系统	心率加快(3)、心律失常(1)、血压下降(3)、心律不齐(1)	8	6.2
合计		130	100.0

例,贲门腺癌1例,胰腺癌2例,其余29例为非小细胞肺癌。非小细胞肺癌是培美曲塞的主要适应症,此类疾病患者的药物不良反应报告最多,与用药人数基数大、用药时间长有关。但此类患者使用培美曲塞是否更易发生药物不良反应,还需要更大人群范围的对比性研究。

3.3 药物不良反应发生的时间

由表3可知,应用培美曲塞4~6d药物不良反应发生率最高(16例,39.0%),因此,建议在用药4~6d应密切监测患者用药后的反应,加强用药临床观察。发生药物不良反应的最短时间为10min,是过敏性休克。发生时间>20d有2例,均为皮肤色素沉着,停药后给予维生素C和还原型谷胱甘肽对症治疗,色素沉着逐渐消退。提示临床色素沉着为培美曲塞的迟发型药物不良反应,在停药或治疗后消失。

3.4 药物不良反应累及器官/系统及临床表现

从药物不良反应累及的系统或器官来看,培美曲塞引起的药物不良反应以皮肤系统最为常见,临床表现包括皮疹、瘙痒、口腔黏膜水肿溃疡、色素沉着、荨麻疹性血管炎等。培美曲塞引起皮肤药物不良反应普遍认为可能与其发挥干扰细胞代谢的作用有关,通过影响S期细胞的细胞代谢,从而引起间接的免疫反应。有文献报道在没有接受皮质类固醇预防给药的患者,其皮肤毒性反应发生率可达

60%。预先给予地塞米松或同类药物可以降低皮肤反应的发生率和严重程度^[3-4]。

本次调查中,培美曲塞的消化系统和血液系统药物不良反应占比分别为23.1%、9.2%,消化系统主要表现为常见的恶心、呕吐、腹泻、中性粒细胞减少性结肠炎^[5]等,血液系统主要表现为骨髓抑制。临床试验表明,培美曲塞所致的严重药物不良反应,主要表现为严重的骨髓抑制和胃肠道毒性,药物相关的死亡率高达4%。化疗前、中、后补充叶酸和维生素B₁₂可预防或减少骨髓毒性和胃肠道毒性,且不影响疗效。常规补充叶酸和维生素B₁₂后,75%的骨髓抑制发生率降低为6%左右,IV度中性粒细胞减少的发生率减少为2%,而几乎无IV度血小板减少^[6-8]。

41例药物不良反应中,出现肾功能损害4例。培美曲塞主要通过肾小球的过滤和肾小管的排泄作用,以原药形式从尿路排出体外,对肾功能造成一定损害。为减少肾功能损害,建议患者化疗日给予输液量应>1500mL,并鼓励多饮水促进药物排泄,避免同时给予对肾脏有危害的药物,对于肌酐清除率<45mL/min的患者应慎用药物或减量。

其他药物不良反应大多出现在皮肤系统损害、骨髓抑制或胃肠道损害的同时,伴有其他器官或系统的损害,以全身性反应和呼吸系统多见,主要表现为高热、乏力、咳嗽、咳痰等。少数严重药物不

不良反应患者伴有心血管系统和神经系统症状如心率加快、血压下降、昏迷等。此外,极少数患者出现肺毒性^[9]、心律失常^[10]、眼睑水肿^[11]等药物不良反应,虽然与上述药物不良反应相比发生率较低,但需要引起医务人员的重视。

3.5 死亡病例分析

41例药物不良反应患者中,3例患者因严重药物不良反应死亡。1例为何保玉等^[12]报道64岁恶性胸膜间皮瘤女性患者,接受培美曲塞单药化疗6d后,出现恶心、呕吐、腹泻等症状,并进行性加重,全血细胞减少,凝血功能异常,肝、肾和心脏功能受损害,最终死于多脏器功能衰竭;1例为潘雁等^[13]报道67岁肺癌男性患者,接受培美曲塞化疗7d后,出现腹泻、黏膜损害、肾功能不全和消化道出血,其中黏膜反应和肾功能损害比较严重,最终死于全身衰竭;还有1例为吕爽等^[14]报道64岁恶性胸膜间皮瘤男性患者,使用培美曲塞联合顺铂化疗结束6d后,骨髓抑制进行性加重,最终死于因IV度骨髓抑制引发的心、肺功能衰竭。这3例死亡病例提示医护人员,在临床使用培美曲塞治疗时,应警惕与培美曲塞相关的骨髓抑制、肾毒性、皮肤黏膜损害等药物不良反应,如出现严重药物不良反应,应立即使用甲酰四氢叶酸解救^[15]。

综上所述,随着培美曲塞的临床应用日益广泛,越来越多的药物不良反应也日渐显现。临床医生只有更充分地了解培美曲塞的药物不良反应和防治措施,才能更加合理地使用药物,改善患者的生活质量,最大限度避免药物不良反应的发生。

参考文献

- [1] 陈淑霞, 杨瀚潮, 陈洪大. 培美曲塞与最佳营养支持治疗晚期非小细胞肺癌的疗效比较 [J]. 中国癌症杂志, 2014, 10(8): 626-629.
- [2] Capelle H, Birnbaum J, Tomasini P, et al. Anaphylactic reaction to pemetrexed: a case report [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2014, 17(2): 229-230.
- [3] Piérard-Franchimont C, Quatresooz P, Reginster M A, et al. Revisiting cutaneous adverse reaction to pemetrexed [J]. *Oncol Lett*, 2011, 2(5): 769-772.
- [4] Sakurada T, Kakiuchi S, Tajima S, et al. Pemetrexed-induced rash may be prevented by supplementary corticosteroids [J]. *Biol Pharm Bull*, 2015, 38(11): 1752-1756.
- [5] Buchinger K, Stahel R, Niggemeier V, et al. Pemetrexed-induced neutropenic enteritis and severe cutaneous hyperpigmentation in a patient with malignant pleural mesothelioma [J]. *Lung Cancer*, 2013, 80(3): 347-349.
- [6] 刘晓枉, 刘 娜. 培美曲塞致IV度骨髓抑制1例 [J]. 中国新药与临床杂志, 2013, 32(1): 66-67.
- [7] 孙 燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册 [M]. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 840-846.
- [8] 王 强, 马 玲, 申红丽, 等. 培美曲塞联合铂类一线治疗晚期 NSCLC 疗效与安全性 Meta 分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(1): 61-66.
- [9] Breuer S, Nechushtan H. Pemetrexed-induced lung toxicity: a case report [J]. *Clin Oncol*, 2012, 24(1): 76-77.
- [10] 叶 玲, 曾 莉, 周银秀, 等. 培美曲塞引起心律失常1例报告 [J]. 长江大学学报, 2012, 9(6): 23-24.
- [11] Martins-Filho P R, Kameo S Y, Mascarenhas-Oliveira A C, et al. Pemetrexed-induced eyelid edema in lung cancer [J]. *J Craniofac Surg*, 2013, 24(4): 401-403.
- [12] 何保玉, 安卫红, 朱 曦, 等. 培美曲塞化疗致腹泻、多器官功能衰竭死亡 [J]. 药物不良反应杂志, 2008, 10(1): 55-56.
- [13] 潘 雁, 朱 珺. 培美曲塞致肾功能不全、消化道出血 [J]. 药物不良反应杂志, 2007, 9(2): 94.
- [14] 吕 爽, 杨 宏. 培美曲塞化疗致骨髓抑制、腹泻严重化疗不良反应2例 [J]. 医药前沿, 2013(5): 54-55.
- [15] 徐敬朴, 郑丽亚, 傅昌芳. 培美曲塞致IV度骨髓抑制伴发热、腹泻不良反应分析 [J]. 临床合理用药, 2015, 8(7): 92-93.