

维甘乳膏联合维生素B₆治疗卡培他滨相关手足综合症的临床观察[△]

连文*,张通,杨平,陈转鹏,孙政,张伟健,曾山崎,曹杰[#](广州市第一人民医院胃肠外科,广州510180)

中图分类号 R735.2;R735.3⁵;R735.3⁷ 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)48-4529-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.48.06

摘要 目的:观察维甘乳膏联合维生素B₆治疗卡培他滨相关手足综合症的疗效与安全性。方法:选择56例结、直肠癌或胃癌患者,均采用卡培他滨为主的化疗方案治疗,所有患者在化疗过程中共出现手足综合征105次(同一患者可重复出现),按照症状出现次数随机分为治疗组(53次)与对照组(52次)。对照组患者仅口服维生素B₆ 30 mg,tid;治疗组患者在对照组基础上外用维甘乳膏涂抹于局部,一日4次。两组患者均用药至恢复正常。观察比较患者手足综合征毒性等级以及治疗过程中的不良反应发生情况。结果:卡培他滨相关手足综合征的发生例数在不同年龄、性别和肿瘤类型间的差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组总有效率(88.7%)显著高于对照组(63.5%),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:维甘乳膏联合维生素B₆治疗卡培他滨相关手足综合征疗效和安全性均较好,可以提高患者对化疗的耐受性。

关键词 维甘乳膏;维生素B₆;化疗;手足综合征;卡培他滨

Clinical Observation of Weigan Cream Combined with Vitamin B₆ in the Treatment of Capecitabine Related Hand Foot Syndrome

LIAN Wen, ZHANG Tong, YANG Ping, CHEN Zhuan-peng, SUN Zheng, ZHANG Wei-jian, ZENG Shan-qi, CAO Jie(Dept. of Gastrointestinal Surgery, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou 510180, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy of Weigan cream combined with vitamin B₆ in the treatment of capecitabine related hand foot syndrome (HFS). METHODS: 56 patients who had been diagnosed by pathological or cytological of colorectal cancer or gastric cancer were treated by capecitabine, while 105 times HFS happened (same patient may suffered from the symptoms repeatedly). Those patients were randomly divided into treatment group (53 times) and control group (52 times) according to the number of symptom occurrence. Control group was given vitamin B₆ orally 30 mg, 3 times a day; treatment group was additionally given Weigan Cream for local use 4 times a day on the basis of control group. 2 groups returned to normal after treatment. Whether HFS toxicity was downgraded were compared and ADR were also observed during treatment. RESULTS: There was no statistical significance in the case number of capecitabine related HFS in different age, gender and tumor type groups ($P>0.05$). The total effective rate of treatment group(88.7%) was higher than that of control group(63.5%); there was statistical significance ($P<0.05$). The incidence of ADR in 2 groups had no statistical significance($P>0.05$). CONCLUSIONS: Weigan Cream combined with vitamin B₆ has ideal treatment effect on hand foot syndrome caused by capecitabine, and improve patients' tolerance to chemotherapy.

KEY WORDS Weigan cream; Vitamin B₆; Chemotherapy; Hand foot syndrome; Capetitabine

卡培他滨(Capecitabine)是新一代口服氟嘧啶类细胞毒药物,具有高效、低毒、方便服用等优点,在国内广泛应用于中晚期结、直肠癌或胃癌等的联合或单药化疗^[1]。手足综合征(Hand-Foot Syndrome, HFS)是卡培他滨常见的不良反应之一,目前国外报道的HFS的发生率约为45%~68%^[2],国内报道其发生率为48%~62%^[3]。不同程度的HFS影响了化疗患者的耐受性和依从性,甚至使化疗不能按时完成。笔者对56

例卡培他滨相关HFS的患者应用维甘乳膏联合维生素B₆进行治疗,取得了良好效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择在我院治疗的卡培他滨相关HFS的患者56例,其中男性29例,女性27例,年龄43~70岁,平均57.5岁;所有患者均为病理学或细胞学确诊的结、直肠癌或胃癌患者,其中结、直肠癌患者42例,胃癌患者14例;预计生存期均在3个月以

本栏目协办

绍兴县辉瑞医疗科技有限公司

地址:浙江省绍兴县柯桥群贤路蓝天商业中心2号楼四单元916室
电话:0575-88265362 邮编:312030

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81272556);广东省科学事业费专项项目(No.2010B060900016)

* 主治医师。研究方向:结直肠癌临床与基础。E-mail: lianwengz@163.com

[#] 通信作者:主任医师,教授。研究方向:结直肠癌临床与基础。电话:020-81048253。E-mail: czhongt@126.com

上。56例患者均选择以卡培他滨为主的化疗方案,平均化疗3.3个周期。HFS的毒性分级根据美国国立癌症研究所(NCI)分级标准^[2],0级为未发生HFS;I级定义为出现下列任一现象:手和/或足的麻木、感觉迟钝/感觉异常、麻刺感、红斑和/或不影响正常活动的不适;II级定义为出现下列任一现象:手和/或足的疼痛性红斑和肿胀和/或影响患者日常生活的不适;III级定义为出现下列任一现象:手和/或足湿性脱屑、溃疡、水疱或严重的疼痛和/或使患者不能工作或进行日常活动的严重不适。56例患者化疗过程中总共出现HFS 105次(同一患者可重复出现,症状消失或减轻两个等级后再发作为第2次,同一例患者发生不同次HFS时重新随机分组),按随机数字表法分为治疗组53次,对照组52次。本研究方案经过我院伦理委员会批准且所有患者均签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

两组患者均口服维生素B₆ 30 mg, tid, 治疗组患者同时外用维甘乳膏(我院自制,批号:粤H20071184)涂抹于局部,1日4次,每次涂抹药物前用温开水清洗患处。每次治疗均用药至恢复正常。化疗过程中当患者出现II级或III级HFS时暂停使用卡培他滨,直至恢复正常或减轻两个等级后再继续化疗。

1.3 观察指标

观察患者HFS毒性的症状表现,同时观察并记录治疗过程中不良反应发生情况和血液学指标(血常规、肝肾功能)变化。

1.4 疗效判定标准^[4]

显效:症状消失或减轻两个等级;有效:症状减轻1个等级;无效:症状未见明显改善。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件进行数据分析,计数资料比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对资料 t 检验(方差齐时)或 t' 检验(方差不齐时)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组时患者的一般情况

卡培他滨相关HFS的发生例数在不同性别、年龄和肿瘤类型患者间的差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表1。

表1 入组时患者的一般情况(次)

项目	例数	0级	I级	II级	III级	χ^2	P
性别							
男性	29	7	30	17	7	0.26	>0.05
女性	27	5	27	19	5		
年龄							
≥55岁	35	9	34	23	8	0.45	>0.05
<55岁	21	3	23	13	4		
肿瘤类型							
结、直肠癌	42	10	43	26	9	0.14	>0.05
胃癌	14	2	14	10	3		

2.2 两组患者治疗前后HFS毒性等级比较

治疗后,两组患者HFS毒性等级均较治疗前有所下降,详见表2。

2.3 两组患者临床疗效比较

56例患者均接受3~6个周期以卡培他滨为主的方案化疗。HFS出现的中位时间是化疗的第2个周期。治疗后,治疗组的总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

2.4 不良反应

表2 两组患者治疗前后HFS毒性等级比较(次)

Tab 2 Comparison of HFS toxicity grading between 2 groups before and after treatment (times)

组别	时间	n	0级	I级	II级	III级
治疗组	治疗前	53	0	27	19	7
	治疗后		29	15	8	1
对照组	治疗前	52	0	30	17	5
	治疗后		20	18	11	3

表3 两组患者临床疗效比较(次)

Tab 3 Comparison of clinical efficacies between 2 groups (times)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率, %
治疗组	53	31	16	6	88.7
对照组	52	21	12	19	63.5
χ^2					10.446
P					0.005

对照组患者未见明显不良反应发生,治疗组有1例患者(1.89%)出现轻微皮肤刺激症状,灼感、红斑及脱屑更明显,但迅速自行消退。两组均未见严重的骨髓抑制及肝、肾功能损害。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

HFS是1984年由哈佛医学院英格兰戴肯尼斯医院的Lokick和Moore首次报道的,其典型临床表现呈进行性,首发症状为手掌和足底皮肤瘙痒,手掌、指尖和足底充血,继而出现指(趾)末端疼痛感,手掌(足)皮肤红肿,感觉迟钝、麻木,皮肤粗糙、皲裂,少数患者有水泡、脱屑、脱皮、渗出,严重者可导致患者生活自理能力丧失^[5]。HFS具有自限性,但再次给药后症状会再次出现。卡培他滨是一种氟尿嘧啶脱氧核苷氨基甲酸酯,口服后在肝脏内经羧酸酯酶和胞苷脱氨酶代谢转移成5-脱氧氟尿苷,然后在肿瘤组织中具有活性的胸苷磷酸化酶的作用下转化为氟尿嘧啶,从而发挥抗肿瘤作用。该药在肿瘤组织中的浓度较其他组织高,因此具有靶性杀伤肿瘤细胞的作用。但是,在应用卡培他滨治疗过程中有不少患者出现不同程度的HFS,成为其剂量限制性的主要原因,甚至导致患者停药或减量,影响卡培他滨的疗效^[6-7]。

卡培他滨致HFS的发生机制至今仍未完全明确。可能的机制包括:(1)手和足部的外分泌腺体数量较多,在这些部位进行排泄的卡培他滨可能是造成HFS的原因;(2)由于皮肤胸苷磷酸化酶高表达和二氢嘧啶脱氢酶的低表达,导致卡培他滨代谢产物局部蓄积;(3)手和足部丰富的血运、局部压力及较高温度也可能导致HFS的发生^[8]。

目前,对于HFS的治疗国内、外均无标准的手段,调整用药剂量或者停止用药是目前主要的治疗手段,指导患者日常生活中尽量避免手部和足部的摩擦、避免激烈的运动和体力劳动、保持手足皮肤湿润、避免在阳光下曝晒、在手足局部涂抹含绵羊油的乳霜等可在一定程度上起到缓解患者HFS症状的作用,但效果均不理想。有研究报道,中药对治疗化疗相关性HFS具有良好临床疗效,但目前尚无系统的相关研究^[9]。

维甘乳膏是我院自制的一种皮肤保护制剂,其主要成分为维生素E等,主要有防裂、防晒、防皱、保护皮肤等功效。本研究选取经卡培他滨化疗出现HFS的患者为研究对象,使用自制维甘乳膏联合口服维生素B₆的方法治疗HFS患者并与单纯口服维生素B₆的患者进行比较,结果显示,卡培他滨化疗引起的HFS与患者的年龄、性别和肿瘤类型无关;治疗组的总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P <$

参麦注射液致不良反应/不良事件63例回顾性分析^Δ

陈梅莉*(绍兴市人民医院临床药学科,浙江绍兴 312000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)48-4531-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.48.07

摘要 目的:探讨参麦注射液致不良反应/不良事件(ADR/ADE)的发生特点及相关因素,为临床合理用药提供参考。方法:对某院2010年4月—2011年9月使用参麦注射液的4 896例住院病例中发生ADR/ADE的情况进行回顾性分析。结果:4 896例患者中发生63例ADR/ADE,发生率为1.29%;首次用药即出现ADR/ADE的有39例(61.9%),且大部分在静脉滴注过程中发生;ADR/ADE累及器官/系统主要为皮肤及其附件和心血管系统;无联合用药与联合用药的ADR/ADE发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);ADR/ADE病例中有4例属于超适应证用药;输液配制后放置时间超过1h的ADR/ADE发生率显著高于放置1h内,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:临床使用参麦注射液时应注意把握药物适应证和配制时间等,以减少ADR/ADE的发生。

关键词 参麦注射液;药品不良反应/不良事件;回顾性分析;合理用药

Retrospective Analysis of 63 Cases of Adverse Drug Reactions/Events Induced by Shenmai Injection

CHEN Mei-li(Dept. of Clinical Pharmacy, Shaoxing Municipal People's Hospital, Zhejiang Shaoxing 312000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the characteristics and related factors of adverse drug reactions/events (ADR/ADE) induced by Shenmai injection, and to provide reference for rational use in clinic. METHODS: 4 896 cases of Shenmai injection-induced ADR/ADE in our hospital from Apr. 2010 to Sept. 2011 were analyzed retrospectively. RESULTS: Among 4 896 cases, there were 63 ADR/ADE cases induced by Shenmai injection with the incidence of 1.29%. 39 ADR/ADE cases appeared after first medication (61.9%), and most cases occurred during intravenous dripping. Organs or systems involved in ADR/ADE were skin and appendants, cardiovascular system. There was no statistical significance in the incidence of ADR/ADE of non-combination and drug combination ($P>0.05$). 4 cases were beyond-indication medication. There was statistical significance in the incidence of ADR/ADE between within and beyond 1 h after preparation ($P<0.05$). CONCLUSIONS: It should be paid more attention to the indication of Shenmai injection and preparation time so as to reduce the occurrence of ADE/ADR finally.

KEY WORDS Shenmai injection; Adverse drug reaction/events; Retrospective analysis; Rational drug use

0.05)。在安全性方面,对照组患者未见明显不良反应发生,治疗组有1例患者出现轻微皮肤刺激症状,但迅速自行消退,且HFS症状明显改善,表明药物正在起作用,而不是病情加重。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义,提示外用维甘乳膏不增加不良反应的发生。

综上所述,维甘乳膏联合维生素B₆治疗卡培他滨相关HFS的疗效和安全性均较好,可以提高患者对化疗的耐受性和依从性。

参考文献

- [1] Cassidy J, Saltz L, Twelves C, *et al.* Efficacy of capecitabine versus 5-fluorouracil in colorectal and gastric cancers: a meta-analysis of individual data from 6 171 patients[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(12): 2 604.
- [2] Hofheinz RD, Heinemann V, von Weikersthal LF, *et al.* Capecitabine-associated hand-foot-skin reaction is an independent clinical predictor of improved survival in patients with colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(10): 1 678.

- [3] 贾立群.化疗致手足综合症的防治进展[C].第三届中国肿瘤内科大会论文集,2009:201.
- [4] Gómez-Martin C, Sánchez A, Irigoyen A, *et al.* Incidence of hand-foot syndrome with capecitabine in combination with chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced and/or metastatic gastric cancer suitable for treatment with a fluoropyrimidine-based regimen[J]. *Clin Transl Oncol*, 2012, 14(9): 689.
- [5] 梁小珍,梁耀君.紫草油外涂防治卡培他滨所致手足综合征25例疗效观察[J].*新中医*, 2013, 45(5): 108.
- [6] 焦勇,王巍.塞来昔布预防卡培他滨不良反应的临床对照研究[J].*青岛医药卫生*, 2013, 45(2): 106.
- [7] 邱东民,时伟锋,周士福,等.多西他赛联合卡培他滨在晚期胃癌中的应用[J].*中国药房*, 2008, 19(17): 1 334.
- [8] Ciccolini J, Evrard A, Lacarelle B. A CDD polymorphism as predictor of capecitabine-induced hand-foot syndrome-letter[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(1): 317.
- [9] 赖景春.康复新液联合维生素B₆治疗化疗相关性手足综合征临床观察[J].*辽宁中医药大学学报*, 2011, 13(5): 179.

^Δ 基金项目:浙江省医学会临床科研基金项目(No.2011ZYC-A87)

* 主任药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:0575-88228650。E-mail: SXCHENML@163.com

(收稿日期:2013-08-21 修回日期:2013-09-27)