

肺腺癌化疗方案及辅助药物使用分析

许金华*,朱文玉(南京胸科医院药学部,南京 210029)

中图分类号 R969.3;R287;R979.1

文献标志码 C

文章编号 1001-0408(2013)22-2038-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.22.08

摘要 目的:对我院住院肺腺癌患者的化疗方案及辅助药物的使用情况进行调查分析,为该类患者的药物治疗监控与评析提供依据。方法:收集2011年在我院住院化疗的肺腺癌患者共86例,提取其医嘱中化疗药、辅助治疗药的名称、用法用量、起止时间、溶媒选择,对照相关治疗指南和药品说明书对化疗方案、止吐方案及辅助治疗药使用的合理性进行评价。结果:第3代化疗药与铂类联合的化疗方案占82.73%;在止吐、保肝等辅助治疗中,合并用药较多,使用时间较长,存在超适应证用药现象。结论:我院对住院肺腺癌患者的化疗方案选择是合理的,但辅助治疗尤其是止吐方案未能按止吐风险分级选择药物,需要进一步加强监管。

关键词 肺腺癌;化疗方案;辅助化疗药;分析

Analysis of Chemotherapeutic Regimens and the Use of Adjuvant Chemotherapeutic Drugs in Lung Adenocarcinoma

XU Jin-hua, ZHU Wen-yu (Dept. of Pharmacy, Nanjing Chest Hospital, Nanjing 210029, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the chemotherapeutic regimens and the use of adjuvant chemotherapeutic drugs in lung adenocarcinoma patients of our hospital, and to provide reference for drug therapy monitoring and evaluation in the patients. METHODS: 86 patients with lung adenocarcinoma receiving chemotherapy were collected from our hospital in 2011. Rationality of chemotherapeutic regimens, preventing chemotherapy-induced vomiting and use of adjuvant chemotherapeutic drugs were evaluated by extracting chemotherapy drugs, name of adjuvant chemotherapeutic drugs, dosage and usage, time of emergence and end, solvent selection, and controlling related guidance and package inserts. RESULTS: 82.73% of chemotherapeutic regimens were the combination of third generation chemotherapeutic drugs with platinum. In adjunctive therapy, such as antiemetic therapy and liver protection, there were more combination, long course of treatment and off-indications drug use. CONCLUSIONS: Chemotherapy regimen for lung adenocarcinoma inpatients is reasonable, but the supervision and management of adjunctive therapy needs to be strengthened, especially drug selection of antiemetic regimen is not in line with the antiemetic risk classification.

KEY WORDS Lung adenocarcinoma; Chemotherapeutic regimen; Adjuvant chemotherapy drugs; Analysis

虽然非经典抗精神病药的价格随着其国产化在下降,但对于大多数老百姓来说,仍然是个不小的负担。所以,经典抗精神病药虽然具有许多的不良反应,但其较高的性价比,使其仍能占据一席之地。但随着进口非经典抗精神病药的专利到期,国产化产品将大量上市,其价格势必会进一步下降,临床上也会有越来越多地使用非经典抗精神病药,这对于我国的医药企业来说,是个不小的市场空间。

参考文献

- [1] 徐声汉.精神分裂症治疗药物的进展和希望[J].精神医学杂志,2008,21(1):1.
- [2] 张云淑,司天梅,栗克清.中国10省市第1代及第2代抗精神病药使用现状调查[J].中国心理卫生杂志,2012,26(10):736.
- [3] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药物学[M].17版.北京:人民卫生出版社,2007:245.
- [4] 陈华,徐俊冕.传统和新型抗精神病药物的选用[J].世界临床药物,2007,28(4):209.
- [5] 金丽华,徐领城.Excel VBA在自动更新药物限定日剂量中的应用[J].中国药房,2012,23(37):3540.
- [6] 马嘉,陈盛新,裘雪友.医院开展药物利用研究的基本概念和方法[J].中国药学杂志,1999,34(10):706.

- [7] 李焕德,原海燕.非典型抗精神病药物临床应用进展[J].中国新药杂志,2005,14(5):540.
- [8] 毛叶萌,黄堃,张明岛.上海地区45家医院2006—2010年抗精神病药利用分析[J].中国药房,2011,22(22):2026.
- [9] 任义胜,徐华娥,冯琳,等.2007—2009年南京地区27家医院抗精神病药物利用分析[J].中国药业,2011,20(16):58.
- [10] Kinon BJ, Ahl J, Rotelli MD, et al. Efficacy of accelerated dose titration of olanzapine with adjunctive lorazepam to treat acute agitation in schizophrenia[J]. *Am J Emerg Med*, 2004, 22(3):181.
- [11] Dossenbach M, Arango DC, Silva IH, et al. Response and relapse in patients with schizophrenia treated with olanzapine, risperidone, quetiapine, or haloperidol: 12-month follow-up of the intercontinental schizophrenia outpatient health outcomes (IC-SOHO) study[J]. *J Clin Psychiatry*, 2005, 66(8):1021.
- [12] Purdon SE, Jones BD, Stip E, et al. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. The Canadian Collaborative Group for Research in Schizophrenia[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2000, 57(3):249.

(收稿日期:2013-03-19 修回日期:2013-04-08)

* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:025-58619839。E-mail:lulu811010@163.com

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和病死率居恶性肿瘤之首。非小细胞肺癌(NSCLC)患者约占所有肺癌患者的85%,其中腺癌和鳞癌各占30%~50%^[1]。随着越来越多循证医学的支持及新的化疗药的出现,使化疗在NSCLC治疗中占据越来越重要的地位^[1-3]。选择合适的化疗方案和辅助治疗药,对提高化疗效果、减轻化疗药的毒副反应、增强患者的治疗信心起着至关重要的作用。本文拟通过对2011年在我院化疗的肺腺癌患者的用药情况进行调查,了解该类患者的化疗方案及辅助治疗药的使用情况,为其药物治疗监控与评析提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集2011年在我院住院化疗的86例肺腺癌患者的病历资料,其中男性52例,女性34例,年龄35~84岁,平均(60.9±9.5)岁。所有患者均经病理学检查证实,其中低分化腺癌22例、中分化腺癌42例、高分化腺癌22例;手术切除术后化疗28例,未手术化疗58例。共进行203个化疗周期,其中进行1~4个化疗周期的患者占68%。平均谷丙转氨酶(21.1±11.8)U/L、谷草转氨酶(21.9±8.6)U/L、 γ -谷氨酰转氨酶(31.0±56.1)U/L、尿素氮(5.0±2.0)mmol/L、肌酐(58.9±15.8) μ mol/L。

1.2 数据提取

调取86例患者203个化疗周期的电子病历,提取医嘱中化疗及辅助治疗药的名称、用法用量、起止时间等,并记录患者的肝肾功能、过敏史、并发症等基础信息。

1.3 评价方法

依据《美国国立综合癌症网络(NCCN)NSCLC临床实践指南(2011年中国版)》^[4]、《NCCN止吐临床实践指南(2012年)》^[5]、药品说明书、美康合理用药系统,对86例肺腺癌患者的化疗方案、辅助治疗药的用法用量、适应证、配伍用药等情况进行评价。

2 结果

2.1 肺腺癌化疗方案

统计发现,肺腺癌化疗方案以吉西他滨、紫杉醇、培美曲塞等第3代化疗药联合铂类制剂为主(82.73%);单药化疗方案占10.84%。肺腺癌化疗方案及使用频数构成比见表1。

2.2 止吐治疗方案

在203个化疗周期中,所有患者均给予了止吐的预防和治疗,合并使用止吐药1~7种,平均4.52种,使用时间1~15 d。有91.13%的患者(185/203)使用地塞米松作为基础止吐用药,使用时间为1~14 d,平均3.82 d。所有患者均给予5-羟色胺(5-HT₃)受体拮抗药止吐,其中2种5-HT₃受体拮抗药交替使用的有27个化疗周期,2种同时使用的有11个化疗周期,3种交替使用的有5个化疗周期。有84.73%的患者(172/203)使用质子泵抑制剂或H₂受体拮抗药,其中单用质子泵抑制剂的有100个化疗周期,以奥美拉唑为主(83/100)、泮托拉唑为辅(17/100);单用H₂受体拮抗药的有8个化疗周期(法莫替丁、西米替丁各4个周期);同时使用质子泵抑制剂和H₂受体拮抗药的有64个化疗周期;同时静脉和口服给予质子泵抑制剂的有12个化疗周期。有70.94%的患者(144/203)使用苯海拉明,时间为1~9 d,平均3.33 d。有40.39%的患者(82/203)使用甲氧氯普胺,时间为1~11 d,平均3.27 d。有20.69%的患者(42/203)口

表1 肺腺癌化疗方案及使用频数构成比

Tab 1 Chemotherapeutic regimens and constituent ratio of chemotherapeutic drugs

化疗方案	使用周期数	使用频数构成比, %
长春瑞滨+卡铂	3	1.48
长春瑞滨+奈达铂	1	0.49
长春瑞滨+顺铂	9	4.43
多西他赛+奥沙利铂	1	0.49
多西他赛+顺铂	12	5.90
多西他赛+奈达铂	4	1.97
吉西他滨+奈达铂	3	1.48
吉西他滨+顺铂	46	22.66
培美曲塞+奥沙利铂	1	0.49
培美曲塞+卡铂	1	0.49
培美曲塞+奈达铂	11	5.41
培美曲塞+顺铂	33	16.26
紫杉醇+卡铂	2	0.99
紫杉醇+奈达铂	12	5.90
紫杉醇+顺铂	29	14.29
顺铂	1	0.49
多西他赛	14	6.90
吉西他滨	1	0.49
培美曲塞	6	2.96
多西他赛+长春瑞滨	2	0.99
多西他赛+吉西他滨	2	0.99
多西他赛+尼莫司汀	2	0.99
多西他赛+培美曲塞	3	1.48
多西他赛+替吉奥	2	0.99
培美曲塞+依托泊苷	2	0.99
合计	203	100

服多潘立酮(24个周期)或莫沙必利(18个周期)。使用止吐药品品种数分布及各具体品种使用时间分布见图1。

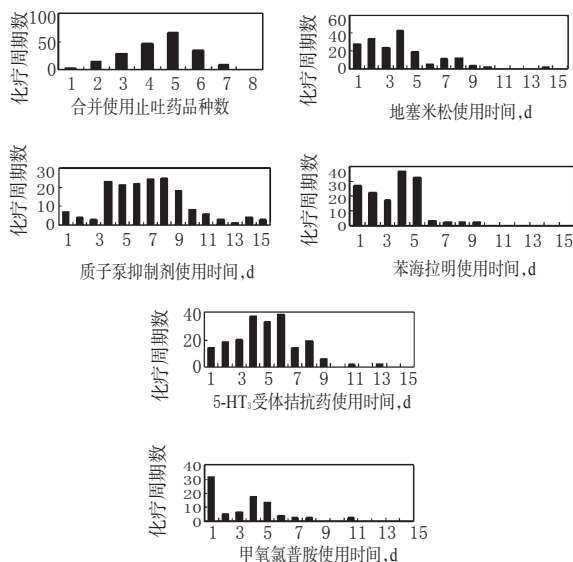


图1 止吐药物品种数及使用时间分布

Fig 1 Distribution of varieties and duration of antiemetic drug use

2.3 保肝药的使用

有48.77%的患者(99/203)使用保肝药,以异甘草酸镁(53个化疗周期)和复方甘草酸单铵S(34个化疗周期)为主。在使

用异甘草酸镁的患者中,88.69%的患者(47/53)单次使用剂量超过150 mg,有4个化疗周期复方甘草酸单铵S剂量使用剂量为240 mg。

2.4 免疫调节剂的使用

有64.53%的患者(131/203)使用免疫调节剂。其中,有35个化疗周期合用2种免疫调节剂,10个周期合用3种,4个周期合用4种;用药时间为1~23 d,平均8.06 d。涉及的药品主要有复方苦参注射液、艾迪注射液、胸腺肽 α_1 、参麦注射液、苦参碱氯化钠注射液、参芪扶正注射液、香菇多糖注射液、核糖核酸II、参附注射液、康艾注射液等。

2.5 其他

有12个化疗周期使用红花黄色素氯化钠注射液,用药时间为1~9 d,平均5.58 d。

3 分析与讨论

3.1 肺腺癌化疗方案分析

化疗是肺腺癌内科治疗的重要手段。基于新化疗药的临床试验结果和循证医学的支持,指南^[1]推荐以铂类为基础联合第3代化疗药的两药方案为肺腺癌一线化疗方案,尤其是顺铂+培美曲塞、顺铂+长春瑞滨、顺铂+吉西他滨、顺铂+多西他赛、卡铂+紫杉醇等。对铂类不能耐受者可用新药非铂类联合方案作为替代方案,如多西他赛+吉西他滨等。对老年或晚期转移患者也可单用多西他赛、培美曲塞等作为二线治疗药。由表1可见,在本组肺腺癌患者中,以铂类为基础联合第3代化疗药的化疗方案占82.73%,尤其是吉西他滨+顺铂、培美曲塞+顺铂、紫杉醇+顺铂方案。说明本组患者所制订的化疗方案是合理的,符合指南要求。

3.2 止吐治疗方案分析

在本组患者的化疗方案中,顺铂致吐风险最高,但其使用剂量(20 mg 3个化疗周期,30 mg 119个周期,40 mg 10个周期)属于中度致吐剂量($<50 \text{ mg/m}^2$),卡铂、奥沙利铂属于中度致吐药,多西他赛、培美曲塞、吉西他滨、紫杉醇等属于低度致吐药。指南^[1]推荐,在中度致吐风险静脉化疗第1天,使用5-HT₃受体拮抗药、地塞米松、神经激肽1(NK-1)受体拮抗药联合止吐,第2~3天推荐5-HT₃受体拮抗药或地塞米松单药治疗。对于低度致吐风险静脉化疗,不推荐使用5-HT₃受体拮抗药,仅推荐使用地塞米松、甲氧氯普胺、苯海拉明等药,必要时可联合使用H₂受体拮抗药或质子泵抑制剂。调查结果表明,本组患者的止吐治疗方案存在诸多不合理的地方:(1)所有患者均使用5-HT₃受体拮抗药,而低致吐风险的化疗指南^[1]不推荐使用5-HT₃受体拮抗药。(2)5-HT₃受体拮抗药的平均使用时间为4.89 d,疗程过长,对中度致吐化疗5-HT₃受体拮抗药使用1~3 d,且第2~3天为单药治疗。(3)有9个化疗周期连续使用半衰期为40 h的帕洛诺司琼(3~6 d),非指南^[1]所推荐。(4)联合使用药理作用机制相同的5-HT₃受体拮抗药,会产生竞争性抑制。(5)指南^[1]对中、低度致吐的化疗方案推荐必要时使用质子泵抑制剂,对高度致吐风险的静脉化疗推荐在第1~4天内使用质子泵抑制剂,而本组患者调查显示质子泵抑制剂使用太宽泛(80%,164/203),时间太长(6.79 d)。(6)联合使用止吐药品种太多,虽然甲氧氯普胺、苯海拉明、地塞米松、5-HT₃受体拮抗药的作用机制不同,联合使用镇吐作用增强^[6],但在诸多止吐方案中,常盲目地将上述4种药物一起使用,以增加所

谓的止吐疗效,说明临床并未根据患者的个体特性和化疗方案进行止吐风险分级,制订个体化的止吐方案。

3.3 保肝药的使用分析

本组患者化疗方案所涉及的药物能够引起肝损害的并不多见,偶有转氨酶、磷酸酯酶升高,仅有12个化疗周期的患者 γ -谷氨酰转氨酶升高。但是调查却发现,仍有近50%的患者使用了保肝药,且平均用药时间长达6.26 d。另外,异甘草酸镁说明书推荐的单次剂量仅为100 mg,而调查发现有90%的患者(47/53)存在超剂量超说明书使用情况,有4个化疗周期复方甘草酸单铵S的使用超过了说明书的推荐剂量,存在过度治疗现象,缺乏循证医学支持,存在一定的安全隐患,而且加重了患者的经济负担,造成了医药资源的浪费。

3.4 免疫调节剂的使用分析

尽管免疫调节剂对肿瘤患者的治疗作用目前尚无统一认识,也缺乏循证研究。但调查发现,我院免疫调节剂的使用仍较为普遍,有45个化疗周期联合使用多种免疫调节剂,用药时间较长,涉及品种较多,其中复方苦参注射液超剂量使用较为突出(91%,40/44,每次15~20 ml,说明书中推荐剂量为每次12 ml),需要加强监管。

3.5 其他

在本组患者的治疗方案中,还存在超适应证用药现象。如有12个化疗周期使用红花黄色素氯化钠注射液,与患者的用药指征不符;有13个化疗周期使用木糖醇注射液(平均11.9 d)、17个化疗周期使用果糖氯化钠注射液(平均9.59 d)作为部分保肝药和免疫调节剂的稀释剂使用。而这些药的说明书均未收载使用木糖醇注射液或果糖氯化钠注射液作为稀释剂,属溶媒选择不当。另外,这些患者均无糖尿病史,与木糖醇注射液或果糖氯化钠注射液说明书适应证不符,且用药时间太长,属超适应证、过度治疗。

综上所述,我院肺腺癌化疗方案的选择较为合理,但止吐治疗、保肝治疗及其他辅助药的使用不合理现象较突出。因此,加强临床用药的监管与评析,促进安全、合理、规范用药,以减轻患者的痛苦与负担,使每位患者都能得到最佳的治疗是临床药师永恒的课题。

参考文献

- [1] 赵宇,郭惠琴.NSCLC个体化治疗研究进展[J].癌症进展,2011,9(5):550.
- [2] 李扬,唐文娟,张会娟,等.非小细胞肺癌化学治疗的进展[J].中国老年学杂志,2011,31(8):1478.
- [3] 李洪霞,蔡少华.非小细胞肺癌的化学治疗现状及进展[J].中国药物应用与监测,2007,4(2):4.
- [4] 美国国家综合癌症网络.2011 NCCN非小细胞肺癌临床实践指南:中国版.[EB/OL](2011-04-15)[2012-12-19].<http://www.nccn-asia.org/>.
- [5] 美国国家综合癌症网络.NCCN临床实践指南:止吐(2012.V1).[EB/OL](2011-07-20)[2012-12-19].http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/fguidelines.asp.
- [6] 王蜀梅.肿瘤治疗中止吐药物的药性分析[J].中国药物与临床,2011,11(10):1187.

(收稿日期:2012-07-31 修回日期:2013-01-14)