

乳腺癌化疗引起恶心、呕吐的药物防治方案及疗效

胡 兰^{1*},何娜娜²(1.新疆维吾尔自治区中医医院药学部,乌鲁木齐 830000;2.新疆维吾尔自治区中医医院肿瘤科,乌鲁木齐 830000)

中图分类号 R969.3;R975⁺.4;R737.9;R730.53 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)34-3218-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.34.18

摘要 目的:了解该院乳腺癌化疗引起恶心和呕吐(CINV)的药物防治情况,以提高乳腺癌患者治疗依从性和生活质量。方法:采用回顾性分析方法,收集该院2011年10月—2012年10月符合标准的76例乳腺癌患者193例化疗方案,记录化疗导致恶心、呕吐的药物防治方案及疗效,依据《美国国立综合癌症网络(NCCN)止吐临床实践指南》(v2. 2011)及药物说明书进行分析评价。结果:62.50% (55/88)的高致吐风险化疗方案、79.31% (23/29)的中致吐风险化疗方案采用指南推荐防治CINV方案,中、高致吐风险化疗方案的CINV防治时间维持在化疗期5 d以内;63.16% (48/76)的低致吐风险化疗方案存在CINV防治过度。结论:该院部分乳腺癌化疗方案CINV药物防治方案制订存在不足或过度。建议应提高预防CINV意识,严格遵循指南,加强对化疗方案及患者的全面风险评估,在指南基础上结合患者个体,建立规范化、个体化、有效、经济的止吐方案。

关键词 乳腺癌;化疗方案;预防;恶心;呕吐;药物使用

Investigation of Drug Use in the Prevention of Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting of Breast Cancer

HU Lan¹, HE Na-na²(1. Dept. of Pharmacy, Xinjiang Uygur Autonomous Region Hospital of TCM, Urumqi 830000, China; 2. Dept. of Oncology, Xinjiang Uygur Autonomous Region Hospital of TCM, Urumqi 830000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the drug use in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV), and to improve compliance and quality of life in breast cancer patients. METHODS: By using retrospective analysis, 193 chemotherapies for 76 breast cancer patients were collected from our hospital during Oct. 2011—Oct. 2012. Drug treatment plan for CINV and its therapeutic efficacy were recorded and analyzed, according to *U.S. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Anti-emetic Clinical Practice Guidelines* (v2. 2011) and drug package inserts. RESULTS: 62.50% (55/88) of high emetic risk chemotherapy regimens and 79.31% (23/29) of moderate emetic risk chemotherapy regimens had obtained CINV drug programs recommended by guidelines. The time of CINV prevention and treatment in moderate to high emetic risk chemotherapy remained within 5 days during chemotherapy. 63.16% (48/76) of low emetic risk chemotherapy showed excessive prevention and treatment of CINV. CONCLUSIONS: Part of CINV prevention and treatment plan for breast cancer chemotherapy in our hospital has some short-coming or excessive prevention and treatment. It is recommended that we should pay enough attention to the prevention of CINV and strictly follow the guidelines; in addition, comprehensive risk assessment for chemotherapy plan and patients should be strengthened in order to establish a standardized, individualized, effective and economic antiemetic regimens.

KEY WORDS Breast cancer; Chemotherapy plan; Prevention; Nausea; Vomiting; Drug use

重,从而减轻患者和社会的负担。

参考文献

- [1] 宋丽娜,宋菊敏.胰岛B细胞胰岛素抵抗的研究进展[J].医学综述,2009,15(3):440.
- [2] 李延兵,翁建平.保护B细胞功能以改善2型糖尿病的自然病程[J].国外医学内分泌学分册,2005,25(3):181.
- [3] 高君,王宏.GLP-1及其类似物在2型糖尿病治疗领域研究进展[J].吉林医学,2010,31(34):6183.
- [4] Suzuki Y, Zhang H, Saito N, et al. Glucagon-like peptide 1 activates protein kinase C through Ca²⁺-dependent activation of phospholipase C in insulin-secreting cells[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(39):284.
- [5] Sturis J, Gotfredsen CF, Romer J, et al. GLP-1 derivative liraglutide in rats with beta-cell deficiencies: influence of metabolic state on beta-cell mass dynamics[J]. *Br J Pharmacol*, 2003, 140(1):123.
- [6] 罗四川,李启富,黄健康,等.两步法高胰岛素-正常葡萄糖钳夹技术的建立[J].中华糖尿病杂志,2005,13(1):39.
- [7] 洪洁,宁光,王笑微.减少样本数的Bergman最小模型技术在胰岛素抵抗综合征中的应用[J].中华内分泌代谢杂志,2000,16(6):358.
- [8] 贾伟平.胰岛素抵抗在2型糖尿病发病机制中的作用[J].诊断学理论与实践,2009,8(3):233.
- [9] Robles GI, Singh-Franco D. A review of exenatide as adjunctive therapy in patients with type 2 diabetes [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2009, 3:219.
- [10] Nielsen LL, Young AA, Parkes DG. Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes[J]. *Regul Pept*, 2004, 117(2):77.
- [11] Flint A, Raben A, Astrup A, et al. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans [J]. *J Clin Invest*, 1998, 101(3):515.
- [12] Tourrel C, Bailbe D, Lacorne M, et al. Persistent improvement of type 2 diabetes in the Goto-Kakizaki rat model by expansion of the beta-cell mass during the prediabetic period with glucagon-like peptide-1 or exendin-4 [J]. *Diabetes*, 2002, 51(5):1443.

* 副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0991-5887716。

E-mail:enjoycoconut@sina.com

(收稿日期:2013-06-05 修回日期:2013-07-01)

化疗引起的恶心和呕吐(CINV)是肿瘤药物治疗过程中常见不良反应,其控制不良将会影响患者的生活质量,降低化疗依从性,甚至导致化疗剂量的减少、化疗执行的延迟甚至取消,严重影响肿瘤治疗效果。Roscoe JA等^[1]提供的有力证据表明,乳腺癌患者比其他癌症患者有更高的恶心发生率。我院是西北地区最大的一家三级甲等综合性中医医院,笔者通过评价我院乳腺癌患者CINV的药物防治方案及相关指南执行情况,以了解乳腺癌患者CINV药物防治现状,为更好地加强对乳腺癌患者预防CINV的管理及提高患者化疗期间生活质量提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集我院2011年10月—2012年10月乳腺癌化疗患者出院病历81例。

1.2 方法

考虑以下情况之一会影响对止吐方案的评价:被诊断为肠梗阻,或同时接受放射治疗,或使用阿片类麻醉药物,或有脑转移瘤,或伴有尿毒症,或伴有胃部疾病,或伴有前庭功能障碍。存在上述任一情况的患者不被纳入。对符合标准的76例乳腺癌化疗患者193例次化疗方案进行回顾性分析。记录患者性别、年龄、化疗方案、化疗过程中CINV药物防治方案及CINV控制程度,以《美国国立综合癌症网络(NCCN)止吐临床实践指南》(v2.2011)为依据,结合药品说明书及文献查阅,评价为期5d的化疗期间,预防CINV的药物使用情况。采用SPSS 19.0软件进行数据统计,计量资料(患者年龄、药物防治平均时间)采用均值±标准差描述,计数资料(患者化疗方案例数)采用构成比描述。

2 结果

2.1 患者基本情况

乳腺癌患者总例数76例,均为女性,年龄(51.13±11.34)岁。

2.2 CINV药物防治情况

193例次乳腺癌化疗方案,依据化疗方案致吐风险,CINV药物防治具体情况见表1[表1中,指南推荐方案指:选择5-羟色胺3(5-HT₃)受体拮抗药+地塞米松±H₂受体阻滞药或±质子泵抑制剂(PPI);联合预防指:±H₂受体阻滞药或±PPI]。高致吐风险方案(HEC)CINV药物防治平均时间为(2±1.58)d,中致吐风险方案(MEC)CINV药物防治平均时间为(2±1.34)d,低致吐风险方案(LEC)CINV药物防治平均时间为(1.64±1.86)d,维持在化疗期5d以内。仅1例67岁右乳腺癌肺转移患者,行紫杉醇脂质体(第1天)联合卡培他滨(第1~14天)方案,化疗第1~3天给予托烷司琼注射液+奥美拉唑注射液联合预防止吐;患者于化疗第6天出现延迟性呕吐,给予格拉司琼联合地塞米松治疗至第9天,恶心、呕吐症状消退,随即停药。

表1 193例次乳腺癌化疗方案预防急性CINV药物使用结果 [例次(%)]

Tab 1 Results of drug use in the prevention of acute CINV in 193 case times of breast cancer [case times (%)]

化疗方案致吐风险级别	总体情况	指南推荐方案	选择5-HT ₃ 受体拮抗药±联合预防	选择地塞米松±联合预防	选择H ₂ 受体阻滞药或PPI预防
HEC	88(45.60)	55(62.50)	71(80.68)	72(81.82)	31(35.23)
MEC	29(15.03)	23(79.31)	25(86.21)	27(93.10)	22(75.86)
LEC	76(39.38)	28(36.84)	48(63.16)	42(55.26)	44(57.89)

3 讨论

蒽环类和紫杉类药物在乳腺癌化疗方案中的地位早已确立,并常与环磷酰胺联合进行化疗。依照《NCCN止吐临床实践指南》(v2.2011)评价,化疗方案中环磷酰胺>750 mg/m²或多西他赛>60 mg/m²或多柔比星>90 mg/m²,该化疗方案即为高致吐风险方案。多药联合方案化疗中,其CINV药物防治方案基于致吐风险最高的药物制订。当环磷酰胺和蒽环类药物联用时,无论剂量高低均为高致吐方案。从表1可以看出,此次调查的193例次乳腺癌化疗方案以中、高致吐风险化疗方案占较大比重,因此,关注乳腺癌患者CINV药物防治情况显得尤为重要。

3.1 指南依从性亟待提高

目前研究表明,导致呕吐的神经递质主要有多巴胺、组胺、5-HT₃、P物质等,其中多巴胺、5-羟色胺(5-HT)和P物质是与CINV最为相关的3种神经递质。糖皮质激素、5-HT₃受体拮抗药和神经激肽1(NK-1)受体拮抗药作为治疗指数最高的3类止吐药,已被大规模的随机临床试验所支持;其他被认为有部分止吐作用的止吐药,包括抗胆碱能药、多巴胺拮抗药、抗焦虑药、抗组胺药、大麻^[2]。

预防性止吐治疗仍然是治疗CINV的基石。对于中、高度致吐风险化疗,指南推荐在化疗前、后每天使用5-HT₃受体拮抗药;在化疗结束后,恶心、呕吐仍可能分别持续2d和3d,止吐治疗须贯穿化疗呕吐风险期始终。行极低、低度致吐风险化疗时,若出现恶心、呕吐,推荐使用地塞米松、甲氧氯普胺、丙氧拉嗪及氟哌啶醇,必要时联合劳拉西泮、H₂受体阻滞药或PPI。从表1可见,本次评价部分HEC未按照指南推荐进行预防,表现在预防治疗不足:药物选择不充分(未选择5-HT₃受体拮抗药及地塞米松);药物治疗时间不足(仅化疗第1天进行药物预防)。这些问题以外科较为集中。如1例44岁乳腺癌术后患者行环磷酰胺+表柔比星+氟尿嘧啶方案,仅于化疗当天给予昂丹司琼单药进行预防,化疗第3~4天患者出现延迟性CINV,再次使用昂丹司琼进行抢救治疗。外科医师面对首次化疗患者,未对化疗方案进行足够评价,未采纳指南推荐的CINV防治方案及治疗时间,未有效控制CINV发生,存在对高致吐风险药物的认识不足。Raynov J等^[3]研究发现,第1次化疗和患者的年龄是控制急性呕吐的重要因素,影响中度致吐性化疗在后续治疗过程中的止吐疗效。因此,了解并执行预防CINV指南是提高首次化疗患者后续化疗依从性及生活质量的关键。肿瘤内科医师针对中、高致吐风险化疗方案坚持预防止吐通常为3~4d,但对于既往化疗中未出现胃肠道反应的患者,建议有效控制恶心、呕吐的同时兼顾药物经济性。本研究发现63.16%的LEC存在过度治疗,预防CINV方案采用指南推荐针对预防HEC及MEC方案。Almazrou S等^[4]通过研究发现,止吐指南未得到认真执行,主要表现在过度治疗。过度治疗的结果会导致药品不良反应的增加和更高医疗费用支出。为避免在CINV药物防治中出现过度治疗,应该从加强对化疗方案及患者有效评估、化疗全程对患者密切关注着手,在止吐指南基础上结合患者个体,建立符合患者情况的,有效、经济的止吐方案。在中、高度致吐风险化疗方案预防CINV药物选择中,出现部分治疗方案地塞米松治疗缺失,可能归因于临床医师关注地塞米松相关副作用导致。鉴于地塞米松在预防CINV中具有较高的治疗指数,以及与5-HT₃受体拮抗药联

合增效的结果,对于不存在相关危险因素化疗患者,地塞米松的治疗是不可或缺的。

3.2 具有相同治疗作用的药物宜优化选择

193例次乳腺癌化疗方案预防CINV方案的执行,药物剂量和给药时间(预防急性呕吐在化疗前半个小时用药)均为合理。托烷司琼为5-HT₃受体拮抗药、中长效止吐药,我院此类品种还有昂丹司琼及格拉司琼。指南表明它们有等效的有效性和安全性,可以互相替代;一天单次给药与多次给药的疗效相当。在保证有效性及安全性的基础上,药物经济学也是需要考虑的一个方面。何琴等^[9]通过对我国5-HT₃受体拮抗药预防CINV的药物进行经济学评价,发现在成本-效果上,格拉司琼优于昂丹司琼,托烷司琼成本-效果最差,但同时也指出该结论还需高质量、大样本试验支持。指南指出,HEC应联合5-HT₃受体拮抗药+NK-1受体拮抗药+地塞米松进行预防止吐,目前NK-1受体拮抗药未在中国上市,在中国癌症患者中的有效性尚待评价。因此,此次调查发现我院临床医师针对HEC,在选择5-HT₃受体拮抗药联合地塞米松基础上联合H₂受体阻滞药或PPI。同时,在其他致吐风险级别CINV药物防治中,H₂受体阻滞药及PPI使用也比较广泛。目前关于上述2种药物在CINV药物防治中药效间的差异文献报道较少,但二者经济学差别却较大。因此,相关研究问世,有助于为有效把握CINV药物防治的有效性、经济性寻找循证依据。

3.3 乳腺癌患者CINV药物防治选择应兼顾安全性

Perwitasari DA等^[6]搜集1997年1月—2010年2月在PubMed上发表的关于肿瘤的止吐药的药理遗传学和药理学研究文献,苯二氮草类药物和多巴胺受体阻滞药被发现更适用于使用在CINV导致的暴发性、预期性及延迟性恶心和呕吐治疗当中。本研究193例次乳腺癌化疗方案中未见抗焦虑药的使用。甲氧氯普胺作为目前止吐方案药物选择之一的多巴胺受体阻滞药,在调查病例中作为爆发性及延迟性呕吐治疗的药物选择比较常见;多潘立酮具有与其相同作用机制,但使用较少,此次评价仅有1例患者使用。甲氧氯普胺和多潘立酮具有致催乳素分泌的作用,在说明书中被作为禁忌证而不能用于放化疗的乳腺癌患者当中。Gupta KD等^[7]通过对86例乳腺癌化疗患者进行研究,结果发现多潘立酮联合昂丹司琼,较单用昂丹司琼可更好地改善恶心呕吐控制情况,维持患者正常食欲,且不良反应轻微。在有关甲氧氯普胺防治乳腺癌患者CINV的文献^[8-10]中,未见乳腺癌患者使用导致相关不良反应报道。193例次乳腺癌化疗方案有6例次方案使用西咪替丁进行预防CINV药物防治。西咪替丁对癌症,特别是那些激素相关的风险的潜在影响,应继续进行监测,最好是在更大的研究人群中^[11]。甲氧氯普胺和多潘立酮在乳腺癌患者治疗中的安全性同样需要监测、关注。说明书作为药品合理性评价的依据之一,药品不良反应导致上述药物在乳腺癌患者中的限制使用,对于已使用足够剂量5-HT₃受体拮抗药联合地塞米松的乳腺癌患者,出现暴发性呕吐的治疗显得较为棘手。因此,我们期待新的高效、低毒的药物引入乳腺癌患者CINV防治当中。Ryan JL等^[12]的研究也许可以作为一种尝试:每天服用0.5~1.0g生姜胶囊有助于减轻成人患者化疗导致的急性恶心严重程度。

乳腺癌患者CINV药物防治方案的制订是患者治疗过程中的重要环节。CINV的确切发病率和临床指南执行仍是临

床值得关注的问题。预防而不是治疗CINV应该是首要目标。因此,遵循指南规范CINV的防治、注重个体化治疗,才是提高患者治疗依从性及生活质量的保证。

参考文献

- [1] Roscoe JA, Morrow GR, Colagiuri B, et al. Insight in the prediction of chemotherapy-induced nausea[J]. *Support Care Cancer*, 2010, 18(7):869.
- [2] Chan VTC, Yeo W. Antiemetic therapy options for chemotherapy-induced nausea and vomiting in breast cancer patients[J]. *Breast Cancer*, 2011(3):151.
- [3] Raynov J, Danon S, Valerianova Z. Control of acute emesis in repeated courses of moderately emetogenic chemotherapy[J]. *J BUON*, 2002, 7(1):57.
- [4] Almazrou S, Alnaim L. Evaluation of adherence to chemotherapy-induced nausea and vomiting guidelines: an observational study[J]. *J Cancer Ther*, 2012, 3(5):613.
- [5] 何琴, 兰瑛. 我国5-羟色胺3受体拮抗药预防化疗后呕吐的药物经济学系统评价[J]. *中国药房*, 2012, 23(22):2020.
- [6] Perwitasari DA, Gelderblom H, Atthobari J, et al. Anti-emetic drugs in oncology: pharmacology and individualization by pharmacogenetics[J]. *Int J Clin Pharm*, 2011, 33(1):33.
- [7] Gupta KD, Hossain AM, Jaigirdar AR, et al. Effects of ondansetron alone and in combination with domperidone in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in breast cancer patients[J]. *Bangladesh J Pharmacol*, 2007, 2(1):13.
- [8] Bosnjak SM, Nesković-Konstantinović ZB, Radulović SS, et al. High efficacy of a single oral dose of ondansetron 8 mg versus a metoclopramide regimen in the prevention of acute emesis induced by fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC) chemotherapy for breast cancer[J]. *J Chemother*, 2000, 12(5):446.
- [9] Marschner NW, Adler M, Nagel GA, et al. Double-blind randomised trial of the antiemetic efficacy and safety of ondansetron and metoclopramide in advanced breast cancer patients treated with epirubicin and cyclophosphamide[J]. *Eur J Cancer*, 1991, 27(9):1137.
- [10] Molassiotis A, Mok TS, Yam BM, et al. An analysis of the antiemetic protection of metoclopramide plus dexamethasone in Chinese patients receiving moderately high emetogenic chemotherapy[J]. *Eur J Cancer Care: Engl*, 2002, 11(2):108.
- [11] Habel LA, Levin TR, Friedman GD. Cimetidine use and risk of breast, prostate, and other cancers[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2000, 9(2):149.
- [12] Ryan JL, Heckler CE, Roscoe JA, et al. Ginger (Zingiber officinale) reduces acute chemotherapy-induced nausea: a URCC CCOP study of 576 patients[J]. *Support Care Cancer*, 2012, 20(7):1479.

(收稿日期:2013-03-06 修回日期:2013-05-30)