

临床药物治疗集萃

北京大学第三医院 学术支持

化疗相关恶心呕吐的预防



研究背景:

化疗相关恶心呕吐 (CINV) 是常见的肿瘤治疗相关不良反应, 严重影响患者的生活质量, 并可能导致化疗方案的减量和终止。随着新型止吐药物的不断研发上市, 对于 CINV 的治疗也有了很大的进展。2014 年美国临床肿瘤学会开展了一项全世界范围的在线调查中, 止吐药物的出现被选为“现代肿瘤学发展近 50 年的 5 个重大进步”之一。《The New England Journal of Medicine》2016 年 4 月发表的文章 (Navari MR, et al. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. N Engl J Med, 2016, 374:14), 全面回顾了关于 CINV 的预防性治疗的发展。

研究内容:

根据呕吐起始的时间以及与既往化疗周期中对预防性止吐治疗的

效果, CINV 可分为 5 类: 分别是预期性呕吐、急性呕吐、延迟性呕吐、爆发性呕吐和难治性呕吐。在过去的 30 年中, 人们逐渐阐明了 CINV 的产生机制, 一些神经递质如多巴胺、5-羟色胺 (5-HT), 以及 P 物质, 均被认为是 CINV 的重要递质。最早的止吐药产生于上世纪 70 年代, 以甲氧氯普胺为代表的多巴胺受体拮抗剂, 成为止吐治疗的基石。临床研究发现高剂量甲氧氯普胺与激素 (如地塞米松) 联合方案对 CINV 有较好的疗效。1991 年, 第一个 5-HT₃ 受体拮抗剂昂丹司琼被 FDA 批准, 随后昂丹司琼-地塞米松联合方案被证实用于高致吐性化疗方案的止吐疗效和安全性方面, 均优于高剂量甲氧氯普胺-地塞米松方案。2003 年是又一个里程碑式的一年, FDA 批准了第二代 5-HT₃ 受体拮抗剂帕洛诺司琼以及第一个 NK₁ 受体拮抗剂阿瑞吡坦。帕洛诺司琼是长效的 5-HT₃ 受体拮抗剂, 可以有效预防急性呕吐和迟发性呕吐。阿瑞吡坦作为 NK₁ 受体拮抗剂, 与地塞米松和 5-HT₃ 受体拮抗剂一起, 被美国国家综合癌症网络 (NCCN) 推荐用于接受高致吐化疗方案患者恶心呕吐症状的预防性治疗。福沙吡坦作为阿瑞吡坦的前药, 具有可以静脉途径给药的特点, 已于 2008 年在美国获批上市。在 2013 至 2015 年期间, 有 2 个新

的 NK₁ 受体拮抗剂完成了临床 II 期及 III 期试验, 也已获批上市。奈妥吡坦作为长效 NK₁ 受体拮抗剂, 与帕洛诺司琼的复方制剂 (NEPA), 可以有效预防 CINV, 特别是延迟性呕吐 (化疗后 25 ~ 120 h), 疗效优于帕洛诺司琼-地塞米松联合方案, 分别于 2014 年和 2015 年在美国和欧洲上市。罗拉吡坦于 2015 年 9 月获 FDA 批准, 具有更长的半衰期, 也被推荐用于延迟性呕吐的预防。2014 年, NCCN 指南将奥氮平纳入推荐, 推荐奥氮平与帕洛诺司琼和地塞米松联合方案, 用于高度和中度致吐性化疗方案的预防性治疗。此外, 仍有许多临床试验考察不同作用机制的药物对于 CINV 预防的效果, NCCN 临床指南自 2004 年起也在每年进行更新, 目前相关治疗进展还包括 CINV 高危患者的识别, 但还需要更多研究来验证。

结语与展望:

随着止吐药物的发展, 单用 5-HT₃ 受体拮抗剂, 可以减少 50% 患者的 CINV, 联用地塞米松可以将这个数字提高到 70%。NK₁ 受体拮抗剂的引入, 可以使约 84% 患者的 CINV 得到有效控制。而我们的最终目标, 是让所有接受抗肿瘤治疗的患者远离 CINV 的痛苦。

(李光耀 刘维 综译)