

## 多西他赛和紫杉醇致严重不良反应 45 例特点分析

余芸

(四川省西昌市人民医院 药剂科, 四川 西昌 615000)

**【摘要】 目的:** 对多西他赛和紫杉醇在抗癌过程中所导致的严重不良反应的特点进行分析。**方法:** 对四川省西昌市人民医院 2011 年 1 月至 2016 年 8 月因多西他赛和紫杉醇导致的 45 例严重不良反应案例进行回顾性分析。采取调查问卷方式调查用药情况、严重不良反应临床表现、对原患疾病的影响、治疗措施及相应的治疗与转归。**结果:** 给药方式均为静脉滴注。9 例患者为联合用药, 其中多西他赛联合表柔比星 3 例, 多西他赛联合顺铂 1 例, 多西他赛联合卡铂 2 例, 紫杉醇联合卡铂 3 例。多西他赛组和紫杉醇组的不良反应类型以过敏性休克、过敏反应、骨髓抑制和肠毒性居多; 其中多西他赛组过敏性休克的发生率低于紫杉醇组 ( $P<0.05$ ), 过敏反应和骨髓抑制的发生率高于紫杉醇组 ( $P<0.05$ )。使用多西他赛的 21 例患者中, 因不良反应导致化疗周期延长者 8 例; 使用紫杉醇的 24 例患者中, 7 例因不良反应导致化疗周期延长, 两种药物对原发疾病的影响未见显著性差异 ( $P>0.05$ )。患者出现不良反应在经停药、吸氧、抗过敏、升白细胞、升血小板等对症治疗后症状逐渐缓解或消失。多西他赛组 14 例好转, 7 例痊愈; 紫杉醇组 16 例好转, 8 例痊愈。两组比较未见显著性差异 ( $P>0.05$ )。**结论:** 多西他赛组和紫杉醇组导致的严重不良反应特点各不相同, 用药时需加强监测力度, 提高临床用药的安全性。

**【关键词】** 多西他赛; 紫杉醇; 严重不良反应

**【中图分类号】** R979.1; R969.3

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2017)10-0053-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.10.013

## Clinical features of 45 cases of severe adverse reactions induced by docetaxel and paclitaxel

YU Yun

(Department of Pharmacy, Xichang People's Hospital, Sichuan Xichang 615000, China)

**【Abstract】 Objective:** To compare the clinical features of severe adverse reactions induced by docetaxel and paclitaxel during the anti-cancer process. **Methods:** The clinical data about 45 patients with severe adverse reactions induced by docetaxel and paclitaxel from January 2011 to August 2016 in our hospital was reviewed. Through the questionnaire, the therapies, clinical manifestation of severe adverse reactions, influence in the primary diseases, treatment methods and prognosis and corresponding treatment and prognosis was investigated. **Results:** The intravenous drip was available. 9 cases was selected including 3 cases of taking docetaxel and epirubicin, 1 case of taking docetaxel and cisplatin, 2 cases of taking docetaxel and carboplatin and 3 cases of taking paclitaxel and carboplatin. Based on the treatment of docetaxel and paclitaxel, the major adverse reactions cover anaphylactic shock, anaphylactic reaction, bone marrow suppression and decreasing leukocyte. The incidence rate of anaphylactic shock based on the treatment of docetaxel was lower than that of paclitaxel ( $P<0.05$ ); the incidence rate of anaphylactic reaction and bone marrow suppression based on the treatment of paclitaxel was lower than that of docetaxel ( $P<0.05$ ); For 21 cases of taking docetaxel, there were 8 severe adverse reaction cases of extending the disease course; for 24 cases of taking paclitaxel, there were 7 severe adverse reaction cases of extending the disease course; the influence of two drugs on the primary diseases was not significantly different ( $P>0.05$ ); as long as the patients had the adverse reactions, the symptomatic treatment like drug withdrawal, oxygen uptake, antiallergy, increasing leukocyte and increasing blood platelet was respectively taken to relieve or remove the clinical adverse reactions. For docetaxel group, there were 14 improved cases and 7 cured cases; for paclitaxel group, there were 16 improved cases and 8 cured cases ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** With the treatment of docetaxel and Paclitaxel, the severe adverse reactions are diverse from person to person. In clinical practice, clinical monitoring needs to be conducted in more strict way to improve the clinical drug safety.

**【Key words】** docetaxel; paclitaxel; severe adverse reactions

[收稿日期] 2017-05-31

[作者简介] 余芸, 女, 副主任药师; 研究方向: 肿瘤药学; Tel: 18181305828; E-mail: yuyunyunyu@sina.com

多西他赛和紫杉醇是临床常用放化疗药物，可有效诱导肿瘤细胞凋亡。多西他赛多用于治疗晚期乳腺癌、非小细胞肺癌，紫杉醇是卵巢癌、乳腺癌的一线或二线药物<sup>[1]</sup>。但在临床应用，两者均不良反应。本文就45例多西他赛和紫杉醇导致的严重不良反应案例进行分析，总结两种药物的不良反应特点，为临床安全用药提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料收集

对四川省西昌市人民医院2011年1月至2016年8月因多西他赛和紫杉醇导致的45例严重不良反应案例资料进行回顾性分析。其中女性31例，男性14例；年龄37~73岁，平均 $(58.5 \pm 4.7)$ 岁。原患疾病为乳腺恶性肿瘤15例(33.3%)，卵巢恶性肿瘤12例(26.7%)、肺恶性肿瘤8例(17.8%)、宫颈恶性肿瘤5例(11.1%)、输卵管恶性肿瘤3例(6.7%)、胃恶性肿瘤2例(4.4%)。报告中明确记载无既往药品不良反应史者33例，不详12例。

### 1.2 方法

采取调查问卷方式调查用药情况、严重不良反应临床表现、对原患疾病的影响、治疗措施及相应的治疗与转归。仅记录两种药物临床上已知的不良反应情况。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS20.0统计软件进行分析，计数资料采用百分比或率表示，组间比较采用 $\chi^2$ 检验，检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 两组患者用药情况

给药方式均为静脉滴注。9例患者为联合用药，其中多西他赛联合表柔比星用药3例，多西他赛联合顺铂用药1例，多西他赛联合卡铂用药2例，紫杉醇联合卡铂用药3例。

### 2.2 两组患者严重不良反应发生情况比较

多西他赛组和紫杉醇组的不良反应类型以过敏性休克、过敏反应、骨髓抑制和肠毒性居多；其中多西他赛组过敏性休克的发生率低于紫杉醇( $P<0.05$ )，紫杉醇组过敏反应和骨髓抑制的发生率高于多西他赛组( $P<0.05$ )。由于存在个别患者同时存在多种不良反应，因此例次与总人数不同。见表1。

表1 两组患者严重不良反应发生情况[n(%)]

临床表现	多西他赛组(n=21)	紫杉醇组(n=24)	$\chi^2$ 值	P值
过敏性休克	1(4.8)	5(20.8)	7.657	<0.001
过敏反应	7(33.3)	1(4.2)	6.518	0.011
骨髓抑制	6(28.6)	1(4.2)	5.078	0.024
肠毒性	6(28.6)	5(20.8)	0.363	0.547
背痛	1(4.8)	0(0)	1.169	0.280
胸闷	1(4.8)	0(0)	1.169	0.280
消化道反应	1(4.8)	1(4.2)	0.009	0.923

### 2.3 不同用药方案对两组患者原发疾病病程的影响

使用多西他赛的21例患者中，因不良反应导致化疗周期延长者8例；使用紫杉醇的24例患者中，7例因不良反应导致化疗周期延长，两种药物对原发疾病的影响未见显著性差异( $\chi^2=0.402$ ,  $P>0.05$ )。见表2。

表2 不同用药方案对两组患者原发疾病病程影响[n(%)]

组别	化疗周期延长	无显著影响
多西他赛组(n=21)	8(38.1)	13(61.9)
紫杉醇组(n=24)	7(29.2)	17(70.8)

### 2.4 治疗和转归比较

患者出现的不良反应在经停药、吸氧、抗过敏、升白细胞、升血小板等对症治疗后症状逐渐缓解或消失。多西他赛组14例好转，7例痊愈；紫杉醇组16例好转，8例痊愈。两组比较未见显著性差异( $\chi^2=0.091$ ,  $P>0.05$ )。见表3。

表3 两组患者的治疗和转归[n(%)]

组别	好转	痊愈
多西他赛组(n=21)	14(66.7)	7(33.3)
紫杉醇组(n=24)	17(70.8)	7(29.2)

## 3 讨论

微管是真核细胞的一种组成成分，它是由两条类似的多肽为单位构成的微管蛋白二聚体形成，正常情况下，微管蛋白和微管蛋白二聚体存在动态平衡<sup>[2]</sup>。紫杉醇是临床常用抗癌药物，主要是通过抑制微管解聚使肿瘤细胞的有丝分裂终止及使肿瘤细胞凋亡，最后导致肿瘤细胞死亡<sup>[3]</sup>。随着紫杉醇注射液在临床上的广泛使用，由它引起的不良反应越来越受到临床的重视。多西他赛为紫杉类药物，通过改造紫杉醇母环结构而起到促进癌细胞凋亡的作用。相关资料研究显示，多西他赛与紫杉醇相比，

具有更好的水溶性,且毒副作用更轻。多西他赛的药理作用比紫杉醇强,在细胞内浓度比紫杉醇高 3 倍,且在细胞内滞留时间长<sup>[4]</sup>。

据研究报道,紫杉醇引起的不良反应主要表现为骨髓抑制、过敏反应、胃肠道反应、神经毒性、心血管反应,脱发、肝脏毒性、输注药物的静脉和药物外渗局部的炎症<sup>[5-6]</sup>。多西他赛引发的不良反应主要表现为骨髓抑制、过敏反应、皮肤系统病变、液体潴留并发水肿、胃肠道反应、神经毒性、脱发、心血管反应,转氨酶升高等<sup>[7]</sup>。其原因主要是紫杉醇由乙醇和聚氧乙烯蓖麻油衍生物配制而成。聚氧乙烯蓖麻油(CrEL)系列衍生物是在化工、医药、化妆品、农业、纺织等领域应用广泛的增溶剂和乳化剂。急性超敏反应是氧乙聚烯蓖麻油引起的最广泛且严重的不良反应。其表现主要有全身性过敏、皮肤、消化道及呼吸道超敏反应,其出现的概率超过 40%<sup>[8]</sup>。多西他赛主要是由乙醇和吐温-80 配置而成,吐温-80 用于注射剂,会引起过敏反应,包括休克、呼吸困难、低血压、血管性水肿、风疹等过敏样反应症状<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,多西他赛和紫杉醇的不良反应类型以过敏性休克、过敏性反应、骨髓抑制和肠毒性居多;其中多西他赛组过敏性休克的发生率低于紫杉醇组( $P<0.05$ ),紫杉醇过敏性反应和骨髓抑制的发生率高于多西他赛( $P<0.05$ )。这表明与紫杉醇相比,多西他赛引起的严重过敏反应较少见,安全性更高,与之前文献报道相一致<sup>[10-12]</sup>。在本组研究中,使用多西他赛的 21 例患者中,因不良反应导致化疗周期延长者 8 例;使用紫杉醇的 24 例患者中,7 例因不良反应导致化疗周期延长,两种药物对原发疾病的影响未见显著性差异( $P>0.05$ )。两组患者出现不良反应后在经停药、吸氧、抗过敏、升白细胞、升血小板等对症治疗后症状逐渐缓解或消失。多西他赛用药组 14 例好转,7 例痊愈;紫杉醇用药组 16 例好转,8 例痊愈。两组的治疗与转归结局比较并无显著性差异( $P>0.05$ )。

在临床应用多西他赛和紫杉醇时,为了提高临床用药安全性,需采取必要处理措施。目前,临床上应对措施主要为 3 方面:第一,输液前药物预防。对于紫杉醇注射剂,常用的药物组合是地塞米松、苯海拉明及组胺 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂(西米替丁、法莫替丁、雷尼替丁等)。通过输液前服用这种皮质激素与组胺拮抗剂的药物组合,能够有效地降低临床

上超敏反应的发生几率至 10% 以下。第二,输液监控及标准化救护。加强对患者生命体征、临床症状的观察力度,准备好抗组胺药物、糖皮质激素等急救药物,对出现的不良反应表现需及时予以对症处理。第三,加强护理。加强对患者口腔黏膜、皮肤的护理,预防感染和褥疮;同时为患者制定合理的饮食计划,加强支持治疗,降低不良反应的发生。

综上所述,多西他赛和紫杉醇导致的严重不良反应特点各不相同,用药时需加强临床监测力度,提高医护人员的预测和应急能力,加强对不良反应的预防和对症治疗,提高临床用药的安全性。

#### 【参考文献】

- [1] Peng Y, Liu Y E, Ren X C, et al. A phase I clinical trial of dose escalation of lobaplatin in combination with fixed-dose docetaxel for the treatment of human solid tumours that had progressed following chemotherapy[J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(1):67-74.
- [2] 孙荣刚, 郑安平, 张光斌, 等. 多西他赛与紫杉醇在食管癌放疗中的对照研究[J]. *现代医学*, 2014, 16(9):1067-1070.
- [3] 袁领勤, 江冠铭, 张爱玲, 等. 三阴性乳腺癌白蛋白结合型紫杉醇与多西他赛新辅助化疗临床对照研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2013, 28(23):1831-1833.
- [4] 张丹华, 周恩相. 紫杉醇注射液、紫杉醇脂质体以及多西他赛治疗乳腺癌的疗效及安全性[J]. *中国癌症杂志*, 2013, 21(12):1014-1016.
- [5] 钱隽, 郁韵秋. 液相色谱-质谱联用分析紫杉醇和多西他赛中流动相体系的优化[J]. *复旦学报(医学版)*, 2012, 32(6):605-610.
- [6] 孟秀敏. 多西他赛联合卡培他滨治疗紫杉醇耐药乳腺癌患者 40 例[J]. *中国药业*, 2013, 31(17):64-65.
- [7] 赵苏, 陈冰, 杨婉花. LC-MS/MS 法测定血浆中多西他赛和紫杉醇浓度及在乳腺癌患者中的应用[J]. *药学与临床研究*, 2016, 16(3):222-226.
- [8] 魏蒙, 伍才亮, 杜文静, 等. 多西他赛和紫杉醇分别联合顺铂用于局部晚期宫颈癌新辅助化疗的近期疗效观察[J]. *兰州大学学报(医学版)*, 2016, 21(3):38-42.
- [9] Dong L, Han Z F, Feng Z H, et al. Comparison of pemetrexed and docetaxel as salvage chemotherapy for the treatment for nonsmall-cell lung cancer after the failure of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors[J]. *J Int Med Res*, 2014, 42(1):191-197.
- [10] 胡远强, 张永波, 王华, 等. 多西他赛联合卡铂与紫杉醇联合顺铂治疗晚期卵巢癌的疗效和安全性比较[J]. *中国药房*, 2016, 10(24):3353-3356.
- [11] Steger G G, Greil R, Lang A, et al. Epirubicin and docetaxel with or without capecitabine as neoadjuvant treatment for early breast cancer: final results of a randomized phase III study (ABCSG-24)[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(2):366-371.
- [12] Blumenthal G M, Scher N S, Cortazar P, et al. First FDA Approval of dual anti-HER2 regimen: Pertuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(18):4911-4916.