

## 临床药师参与化疗所致严重恶心呕吐治疗的药学实践

蒋婷<sup>1</sup>, 吴畏<sup>2\*</sup>, 袁明勇<sup>1</sup>, 郑玲利<sup>1</sup>

(1. 成都医学院第一附属医院 药剂科, 成都 610500; 2. 第三军医大学第三附属医院 药剂科, 重庆 400042)

**【摘要】 目的:**探讨临床药师在化疗所致恶心呕吐治疗工作中的作用。**方法:**通过全程参与1例化疗所致严重恶心呕吐患者的止吐治疗,实现临床药师药学服务的临床实践。**结果:**临床药师从恶心呕吐原因分析、辅助性止吐药物使用、解救性止吐药物选择、基础性止吐药物更换、加强性止吐药物加入几方面进行了药学实践。**结论:**临床药师可凭借自身专业优势,与医师共同协作,实现化疗所致恶心呕吐的个体化治疗。

**【关键词】** 恶心呕吐; 治疗; 临床药师; 药学实践

**【中图分类号】** R730.5

**【文献标志码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2017)11-0080-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.11.018

### Clinical pharmacists participated in the treatment of chemotherapy-induced serious nausea/vomiting

JIANG Ting<sup>1</sup>, WU Wei<sup>2\*</sup>, YUAN Ming-yong<sup>1</sup>, ZHENG Ling-li<sup>1</sup>

(1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China; 2. Department of Pharmacy, The Third Affiliated Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

**【Abstract】 Objective:** To explore the role of clinical pharmacists in the treatment of chemotherapy-induced nausea/vomiting. **Methods:** To implement the clinical practice of pharmaceutical care through participating fully in the treatment for a patient with chemotherapy-induced serious nausea/vomiting. **Results:** Clinical pharmacists carried on the pharmacy practice from several aspects, including cause analysis of nausea/vomiting, supplementary medicines use for nausea, selection of rescue anti-nausea medicines, change of basic anti-nausea medicines, and making combination of more effective anti-nausea medicines. **Conclusion:** According to the special advantages, clinical pharmacists can implement the individualized treatment of chemotherapy-induced nausea/vomiting by collaborating with physicians.

**【Key words】** nausea/vomiting; treatment; clinical pharmacists; pharmacy practice

化疗是抗肿瘤治疗的主要手段,能有效地控制恶性肿瘤细胞生长,给患者带来治疗短期疗效和长期生存的提高。但化疗也可引发较多的不良反应,化疗所致恶心呕吐(chemotherapy induced nausea vomiting, CINV)则是其最常见的消化道反应。严重CINV不但可导致患者的电解质紊乱、营养失调,还可使患者对化疗产生畏惧甚至拒绝,进而终止抗肿瘤治疗<sup>[1]</sup>。因此,临床药师协助临床医师有效地控制CINV,对化疗的顺利进行及患者生活质量的提高具有重要的意义。

### 1 病例摘要

#### 1.1 病例资料

患者,女,44岁,因“宫颈腺癌”于2016年3月行腹腔镜下广泛子宫+双附件+盆腹腔淋巴结清扫术,术后病检回示:子宫颈中分化黏液腺癌伴脉管内癌栓形成,癌组织侵及宫颈全层,阴道穹窿深肌层见癌组织累及,阴道断端及左右宫旁均未见癌组织累及,左盆腔淋巴结(3/7)及右盆腔淋巴结(1/4)均见癌组织转移,腹主动脉旁淋巴结(0/2),未见癌组织转移,子宫肌壁间多发性平滑肌瘤,

[收稿日期] 2017-03-10

[作者简介] 蒋婷,女,硕士,主管药师;研究方向:临床药学;E-mail:405445347@qq.com

[通讯作者] \*吴畏,女,硕士,主管药师;研究方向:临床药学;E-mail:ccycd@qq.com

诊断“宫颈腺癌术后(ⅡB 2期)”明确。术后患者于外院行4个周期“多西他赛+洛铂”方案化疗。2016年5月患者于成都医学院第一附属医院就诊,开始行盆腔适形放疗,计划 $2\text{Gy} \times 30\text{f} = 60\text{Gy}$ ,并于12 d后行同步化疗,方案为“多西他赛 $120\text{ mg}$   $\text{vd}$  d1+奈达铂 $120\text{ mg}$   $\text{vd}$  d2”。2016年7月患者开始行第1周期辅助化疗,方案同上,化疗期间患者出现严重恶心呕吐,给予甲氧氯普胺 $10\text{ mg}$   $\text{po}$   $\text{qid}$ 解救治疗,患者症状缓解。用药第3天,患者出现舌伸缩障碍、大汗淋漓,考虑为甲氧氯普胺所致锥体外系反应,立即予以停药、对症支持治疗,后患者好转出院。既往用药史:患者长期于院外自行口服甲氧氯普胺止吐,既往病史:患者否认高血压、糖尿病、心脏病等其他病史。本次患者为行复查及进一步治疗入院。

## 1.2 治疗过程

入院后查血常规、肝肾功能、生化及血糖未见明显异常,患者一般情况较好,无明显化疗禁忌,遂于入院第2天开始行第2周期辅助化疗,方案为“多西他赛 $120\text{ mg}$   $\text{vd}$  d1+奈达铂 $120\text{ mg}$   $\text{vd}$  d2”。因患者上次化疗后恶心呕吐较重,及伴有预期性呕吐,本次化疗前1天即予以阿普唑仑片联合盐酸托烷司琼、地塞米松及兰索拉唑预防止吐。化疗第1天,化疗开始后几分钟患者即出现恶心、呕吐,立即予以苯海拉明 $25\text{ mg}$ 进行解救治疗,后患者恶心、呕吐明显缓解,化疗顺利完成。化疗第2天,在输注奈达铂前予以调整止吐方案,将盐酸托烷司琼针替换为盐酸昂丹司琼片,并加用阿瑞匹坦加强止吐,后化疗过程进行顺利,患者未诉明显恶心呕吐。目前患者未诉特殊不适,予以出院。本次化疗患者所用止吐药物详见表1。

## 2 讨论

### 2.1 恶心呕吐的原因

患者既往于院外已行4个周期“多西他赛+洛铂”方案化疗,目前进行的治疗为同步放化后的辅助化疗。根据NCCN临床实践指南:宫颈癌(2016.V1),对手术发现盆腔淋巴结阳性的患者推荐盆腔放疗+含顺铂的同步化疗(1类)±阴道近距离放疗。虽有国际Ⅲ期随机临床试验报道<sup>[2]</sup>:对ⅡB期患者先予以顺铂+吉西他滨同步盆腔放疗,然后再予以顺铂+吉西他滨辅助化疗2个周期,其PFS

表1 止吐药物列表

用药分类	药师干预 (医嘱)	药品名称	用量用法	用药时间
精神类药物	干预前	氟哌噻吨美利曲辛片	$10\text{ mg}$ $\text{po}$ $\text{bid}$	d1~d5
	干预后	阿普唑仑片	$1\text{ mg}$ $\text{po}$ $\text{bid}$	d1~d5
解救性止吐药物	干预前	盐酸异丙嗪针	$25\text{ mg}$ $\text{im}$ $\text{qd}$	d2
	干预后	盐酸苯海拉明针	$25\text{ mg}$ $\text{im}$ $\text{qd}$	d2
基础性止吐药物	干预前	盐酸托烷司琼氯化钠针	$5\text{ mg}$ $\text{vd}$ $\text{qd}$	d1
	干预后	盐酸昂丹司琼片	$8\text{ mg}$ $\text{po}$ $\text{tid}$	d2~d5
加强性止吐药物	干预前	未用药		
	干预后	阿瑞匹坦胶囊	$125\text{ mg}$ $\text{po}$ $\text{qd}$ $80\text{ mg}$ $\text{po}$ $\text{qd}$	d3 d4~d5
常规性止吐药物	非干预	注射用地塞米磷酸钠	$5\text{ mg}$ $\text{iv}$ $\text{qd}$	d1~d5
		注射用兰索拉唑	$30\text{ mg}$ $\text{vd}$ $\text{qd}$	d1~d5

和整体生存期较顺铂同步盆腔放疗的标准治疗方案有所改善,但两者差异无统计学意义。同时,由于该试验统计设计的变化及有未解决的毒性问题而存在争议,对此NCCN专家组认为:放化疗之后再行化疗只能在临床试验中使用。因此,该患者院外治疗的不规范性及于同步放化疗后再行的辅助化疗可能为导致严重CINV的主要原因。

### 2.2 止吐药物的使用

**2.2.1 精神类药物的使用** 患者既往化疗恶心呕吐较重,并伴有预期性呕吐。预期性CINV是指患者在前一次化疗时经历了难以控制的恶心呕吐之后,在下一次化疗开始之前即发生的恶心呕吐,是一种条件反射,主要由精神、心理因素等引起。一项癌症患者抑郁心境障碍对化疗药物不良反应发生的影响研究显示<sup>[3]</sup>,患者的主观体验及感受的药物不良反应如食欲不振、恶心呕吐等与抑郁心境有很大的相关性,抑郁程度严重者,其恶心呕吐的不良反应发生较多,反应程度较大。因此,止吐治疗时应考虑到预期性CINV患者往往伴随焦虑、抑郁,并随着化疗次数的增加,其发生率常有增加的趋势,而预期性CINV一旦发生,治疗较为困难,所以最佳的治疗是预防其发生<sup>[4]</sup>。对此NCCN临床实践指南:止吐(2016.V2)(以下简称NCCN止吐指南)指出,精神类药物可考虑用于CINV控制不佳的患者。氟哌噻吨美利曲辛片为一种复方制剂,氟哌噻吨是一种噻吨类神经阻滞剂,小剂量具有抗焦虑和抗抑郁作用;美利曲辛是一种双相抗抑郁剂,低剂量应用

时, 具有兴奋特性。因氟哌噻吨美利曲辛片具有抗抑郁、抗焦虑和兴奋特性, 主管医师欲在化疗期间予以患者使用, 以降低预期性恶心和呕吐的发生。但鉴于患者既往使用甲氧氯普胺止吐过程中曾发生锥体外系反应, 而氟哌噻吨亦同甲氧氯普胺一样为通过阻断多巴胺受体而起作用药物, 用药过程中也可能发生此反应。对此, 临床药师建议遵照 NCCN 止吐指南将精神类药物更改为无锥体外系不良反应的苯二氮革类中枢神经抑制药, 如阿普唑仑。临床医师采纳药师建议, 化疗期间予以患者口服阿普唑仑降低预期性恶心呕吐。

**2.2.2 解救性止吐药物的选择** 患者既往化疗恶心呕吐较重, 并伴有预期性呕吐, 本次化疗前予以阿普唑仑片联合盐酸托烷司琼、地塞米松及兰索拉唑预防止吐。化疗第 1 天, 患者出现爆发性 CINV, 根据 NCCN 止吐指南, 酌情给予不同类型的止吐药物进行解救性治疗。因患者既往长期于院外自行口服甲氧氯普胺止吐, 并于上次用药后出现舌伸缩障碍、大汗淋漓等症状, 考虑为大剂量长期用药阻断多巴胺受体, 使胆碱能受体相对亢进而导致的锥体外系反应, 本次解救治疗临床医师欲使用吩噻嗪类抗组胺药异丙嗪进行解救治疗。虽然异丙嗪不同于甲氧氯普胺及氯丙嗪, 为非作用于延髓催吐化学感受区的多巴胺受体止吐, 但其常规剂量也可导致锥体外系反应<sup>[5]</sup>, 原因为异丙嗪可损害黑质, 使通路神经纤维变性, 导致纹状体失去抑制作用, 而乙酰胆碱的兴奋作用相对增强, 胆碱能神经占优势, 由锥体外系控制的肌力和肌紧张度失控, 引起一系列与肌力和肌紧张相关的症状和体征。对此, 临床药师建议本次予以苯海拉明每 4~6 小时 25~50 mg 肌肉注射进行解救治疗, 理由如下: 苯海拉明为乙醇胺的衍生物, 不仅可通过中枢抑制发挥较强的镇吐作用, 还兼有镇静作用, 可治疗锥体外系反应中的急性肌张力障碍<sup>[6]</sup>。临床医师采纳药师建议, 其后患者恶心呕吐明显缓解, 顺利完成化疗。

**2.2.3 基础性止吐药物的更换** 由于托烷司琼目前缺乏大型临床证据证明其临床有效性, 其预防 CINV 的证据和推荐级别为 2B, 指南推荐只在第 1 天静脉用或口服 5 mg<sup>[7]</sup>。由于各种司琼类药物具有类似的止吐作用 and 安全性, 根据院药品目录, 昂丹司琼在 NCCN 止吐指南中预防 CINV 的证据和推

荐级别为 2A。患者化疗后出现急性 CINV, 考虑为止吐药物预防急性 CINV 强度不足, 因 Mantovani 等<sup>[8]</sup>对比昂丹司琼、格拉司琼和托烷司琼 3 种 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂对顺铂所致急性恶心呕吐的疗效显示昂丹司琼 24 mg · d<sup>-1</sup> 与托烷司琼 5 mg · d<sup>-1</sup> 相比, 具有更高的缓解率, 故临床药师推荐使用证据级别更高的昂丹司琼止吐, 临床医师采纳药师建议, 将基础性止吐药物更换为昂丹司琼 24 mg · d<sup>-1</sup>, 分 3 次口服。

**2.2.4 加强性止吐药物的加入** 患者既往化疗恶心呕吐较重, 本次化疗第 1 天即出现爆发性 CINV, 因化疗第 2 天所输注药物奈达铂具更高的致吐性, 为预防急性和迟发性 CINV, 第 2 日化疗前根据我院药品目录加入阿瑞匹坦加强止吐。因 CINV 的发生机制异常复杂, 联合用药应为各药作用机制不同且无不良相互作用<sup>[9]</sup>。在作用机制及疗效方面: 阿瑞匹坦是人 P 物质神经激肽 1 (NK-1) 受体的选择性高亲和力拮抗剂, 一项 meta 分析显示<sup>[10]</sup> 其与 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂、地塞米松联合止吐在预防高、中度催吐风险药物 CINV 的总体完全缓解率、急性完全缓解率、迟发性完全缓解率明显高于 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂、地塞米松的二联止吐, 两组差异有统计学意义。在相互作用方面: 阿瑞匹坦是 CYP3A4 的抑制剂<sup>[7]</sup>, 这就要求其与主要或部分经 CYP3A4 代谢的化疗药物合用时需谨慎。而多西他赛通过 CYP3A4 代谢<sup>[11]</sup>, 从药物代谢动力学的角度分析阿瑞匹坦与多西他赛合用可能会影响多西他赛的血药浓度, 但临床药师查阅相关文献发现 Nygren 等<sup>[12]</sup> 的临床研究并没有显示出阿瑞匹坦对标准剂量的多西他赛的药代动力学或毒性产生影响。对此, 针对患者目前对 CINV 的耐受情况, 临床药师仍建议在 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂和地塞米松的基础上加用阿瑞匹坦, 推荐剂量为第 1 天 125 mg, 第 2~3 天 80 mg, 每日 1 次, 口服。临床医师采纳药师建议, 加用阿瑞匹坦加强止吐, 后患者化疗过程进行顺利, 无不良反应产生。

### 3 小结

化疗所致恶心呕吐是抗肿瘤治疗时最常见的不良反应, 而临床药师在止吐治疗中的重要作用也日益体现<sup>[13]</sup>。因此, 这就要求临床药师除充分掌握和

理解相关指南外,更应结合患者的具体情况具体分析,以循证医学为基础,协助医师制定出个体化的治疗方案,从而为保障化疗的顺利进行及提高患者的生活质量发挥积极作用。

#### 【参考文献】

- [1] Darmani N A, Crim J L, Janoyan J J, et al. A re-evaluation of the neurotransmitter basis of chemotherapy-induced immediate and delayed vomiting: evidence from the least shrew [J]. Brain Res, 2009, 1(1248):40-58.
- [2] Duenas-Gonzalez A, Zarba J J, Patel F, et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage II B to IVA carcinoma of the cervix [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(13): 1678-1685.
- [3] 周甘平, 蔡静月, 黄政贵, 等. 癌症患者抑郁心境障碍对化疗药物不良反应发生的影响 [J]. 中国药物与临床, 2009, 9(10): 916-917.
- [4] Roscoe J A, Morrow G R, Aapro M S, et al. Anticipatory nausea and vomiting [J]. Support Care Cancer, 2011, 19(10): 1533-1538.
- [5] 顾生旺, 张金荣, 刘欢, 等. 肝硬化行部分脾动脉栓塞术前常规量异丙嗪致锥体外系反应 1 例 [J]. 肝脏, 2015, 20(8): 655-656.
- [6] Vinson D R. Diphenhydramine in the treatment of akathisia induced by prochlorperazine [J]. J Emerg Med, 2004, 26(3): 265-270.
- [7] 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会. 肿瘤治疗相关呕吐防治指南(2014 版) [J]. 临床肿瘤学杂志, 2014, 19(3): 263-273.
- [8] Mantovani G, Macciò A, Bianchi A, et al. Comparison of granisetron, ondansetron, and tropisetron in the prophylaxis of acute nausea and vomiting induced by cisplatin for the treatment of head and neck cancer: a randomized controlled trial [J]. Cancer, 1996, 77(5): 941-948.
- [9] 陈文举, 宋金森, 方惠娟, 等. 肿瘤化疗中止吐药物的合理应用 [J]. 中国药事, 2013, 27(2): 209-214.
- [10] 黄鲁众, 张晓晔, 刘艳, 等. 阿瑞匹坦联合 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂和地塞米松预防化疗相关性恶心和呕吐的 meta 分析 [J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(15): 2198-2203.
- [11] Guitton J, Cohen S, Tranchand B, et al. Quantification of docetaxel and its main metabolites in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry [J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2005, 19(17):2419-2426.
- [12] Nygren P, Hande K, Petty K J, et al. Lack of effect of aprepitant on the pharmacokinetics of docetaxel in cancer patients[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2005, 55(6): 609-616.
- [13] Navari R M, Aapro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting[J]. N Engl J Med, 2016, 374(14):1356-1367.