

3.2.4 CCB 加利利尿剂 CCB 长期应用可出现水肿,应用小剂量利尿剂可消除或减轻水肿,并有协同降压作用。除此之外,CCB 还可根据患者的不同情况与 ARB 等联用,甚至三联用药。

3.3 ACEI 加 ARB

ACEI 与 ARB 联合不仅能更完全地阻断 RAAS,拮抗 Ang II 收缩血管、水钠潴留、细胞增殖的不良反应;而且保留了两者促进缓激肽系统的作用及 AT₂ 受体的降压抗增殖作用^[12]。

3.4 采用固定的复方制剂

采用固定复方制剂的优点是:用药方便,减少用药品种数,提高耐受性,提高患者的依从性。

不同类别抗高血压药除降血压外有不同的其他作用。同一类药物有共同的作用,即类作用;同一类药物的各种药物的作用又不尽相同。患者对于药物的疗效和耐受又有着个体差异。抗高血压药物的选择要考虑患者的自身状况及合并症等诸多因素。应采用较小的有效剂量以获得较好的疗效,以降低不良反应。如疗效不满意,可逐步增加剂量以获得最佳疗效,但考虑到药物不良反应的发生,不能无限制增加剂量,而要采取低剂量联合应用使血压达标。为避免复杂的药物相互作用,联合使用的药品种数不宜过多。

【参考文献】

[1] 曲静伟,洪立中.抗高血压药物的评价与选择.现代实用医

学,2006,18(4):283-287

- [2] Chobanian A V, Bakris G L, Black H R, et al. The seventh report of the joint national committee On prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: the JNC-7 report. JAMA, 2003, 289 (22): 2560-2572
- [3] Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Journal of Hypertension, 2007, 25 (6): 1105-1187
- [4] 余振球,孔羽. β 受体阻滞剂在治疗高血压中的地位. 中华医学信息导报, 2007, 22 (19): 13-14
- [5] 2005-2006 年高血压诊治最新进展. 中华高血压杂志, 2007, 15 (2): 165-168
- [6] 周颖,鲁云兰. 血管紧张素转换酶抑制剂的临床应用进展. 中国新药杂志, 2003, 12 (11): 895-899
- [7] 胡大一. 从 JNC6 到 JNC7 看 ACEI 和 ARB 在高血压治疗中的重要地位和合理应用. 高血压杂志, 2003, 11 (4): 297
- [8] A Heagerty. Optimizing hypertension management in clinical practice. Journal of Human Hypertension, 2006, 20, 841-849
- [9] Fogari R, et al. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: crossover study. Am J Hypertens, 2001, 14: 27-31
- [10] Llisterri J L, et al. Sexual dysfunction in hypertensive patients treated with losartan. Am J Med Sci, 2001, 321: 336-341
- [11] 华琦,李东宝. 抗高血压药物选择(四). 中华医学信息导报, 2007, 22 (11): 22
- [12] 王欣雪,陈元成. 抗高血压药联合应用的临床研究. 现代中西医结合杂志, 2006, 15 (24): 3405-3406

文章编号: 1672-3384 (2008) -05-0029-04

临床常用的乳腺癌内分泌治疗药物

【作者】 贺飞 吴卫华 王佳玉

中国医学科学院肿瘤医院 (北京 100021)

【中图分类号】 R979.1

【文献标识码】 B

乳腺癌是一种激素依赖性的全身性疾病,其治疗手段有手术、放疗、化疗和内分泌治疗,

其中内分泌治疗以其独特的作用和有效性受到了越来越多的关注^[1,2]。长期以来,三苯氧胺

(tamoxifen, TAM) 被视为内分泌治疗的标准选择, 但近年来新型的芳香化酶抑制剂 (AIs) 向 TAM 的传统地位发起了强有力的挑战。此外, 促黄体激素释放激素 (LH-RH) 类似物和孕激素类药物, 共同构成了目前乳腺癌内分泌治疗的基本药物, 对乳腺癌的内分泌治疗药物方面的咨询也越来越多, 本文就现有的乳腺癌内分泌治疗药物作一简要介绍。

1 抗雌激素类药物

属于本类的主要药物有 TAM、托瑞米芬 (toremifen)、氟维司群 (fulvestrant) 等。

TAM 的主要作用机制是与雌激素竞争性结合胞浆内雌激素受体, 形成 TAM-受体蛋白复合物后, 进入细胞核内抑制癌细胞 DNA 和 mRNA 的合成, 进而抑制蛋白质合成, 并最终抑制乳腺癌细胞的增殖。

TAM 是早期乳腺癌术后辅助内分泌治疗的基

本药物^[3], 适用于雌激素受体 (ER) 阳性和 (或) 孕激素受体 (PR) 阳性的患者辅助化疗后序贯使用, 一般认为最佳给药时间是连用 5 年。此外, TAM 还用于复发转移乳腺癌的解救治疗^[4]和高危健康妇女预防用药。TAM 与其他抗雌激素药物的部分药动学参数见表 1。

TAM 常用方法是: 口服 10mg, 每天 2 次, 也可每次 20mg, 每天 1 次。雌激素可影响本品治疗效果。抗酸药、西米替丁、雷尼替丁等使胃内 pH 值改变, 使本品肠衣提前分解, 对胃有刺激作用。如有骨转移在治疗初期需定期查血钙。肝功能异常者慎用。

常见的不良反应有乏力、颜面潮红、皮疹、阴道干燥、阴道出血等, 较少见的有纳差、恶心、腹泻、出汗、体重增加和静脉血栓等。要警惕长期用药可能出现的不良反应, 如眼毒性、增加血栓形成和子宫内膜癌风险等。

表 1 三苯氧胺与其他抗雌激素类药物的部分药代动力学参数

药物	规格	达峰时间	蛋白结合率 (%)	消除半衰期 $t_{1/2\beta}$ (d)	代谢酶	排泄途径
三苯氧胺	10mg/片	4~7h	99.7	7	CYP2C9、CYP2D6	粪便 (80%)、尿 (20%)
托瑞米芬	60mg/片	2~5h	>99.5	2~10	CYP3A	粪便 (90%)、尿 (10%)
氟维司群	2.5mL/支, 5mL/支	7d	99	40	CYP3A4	粪便、尿

表 2 第三代 AIs 的主要药理学特性及临床用法

药物	药理学特性	临床试验研究	用法用量	配伍禁忌
来曲唑	体内活性, 对芳香化酶抑制作用是氨鲁米特的 150~250 倍; 抗肿瘤作用强于其他 AIs 和抗雌激素药物	M17 试验结果显示, 在给予标准 TAM 治疗 5 年后, 再用本药治疗 5 年能进一步提高疗效	2.5mg, qd, 口服; 性别、年龄及肝肾功能与本药无临床相关性, 不必调整剂量	与 TAM 或其他 AIs 联合, 不提高疗效; 与西米替丁和华法林无明显作用; 经 CYP3A4 酶, CYP2C19 酶代谢药物可影响本药 ^[9]
阿那曲唑	是选择性最强的第三代 AIs; 体外试验, 对人芳香化酶抑制作用比氨鲁米特大约强 200 倍	ATAC 试验显示, 本药单药优于 TAM 单药和二者联合	1mg, qd, 口服	含雌激素的疗法可降低本药疗效, 不宜合用 ^[9]
依西美坦	不可逆甾体类 AIs, 对芳香化酶抑制作用是氨鲁米特的 40 倍	IES 研究结果显示: 与 TAM 5 年标准治疗相比, TAM 治疗 2~3 年后改用本药治疗, 可显著提高绝经后乳腺癌患者无瘤生存率	25mg, qd, 口服, 宜饭后服用, 应坚持服用直至肿瘤进展。肝肾功能不全者无需调整剂量	尚不明确。不能与雌激素合用, 因雌激素可以抵消本药作用; 高脂食物可促进本药吸收, 使血药浓度增高 40% ^[9]

托瑞米芬是三苯氧胺氯乙基衍生物。它的主要优点为脂肪肝发生率低,能改善高脂血症,没有增加子宫内膜癌的危险^[5]。常用量 60mg,每日 1 次。不良反应一般轻微,常见有面部潮红、多汗、恶心、白带增多、头晕、水肿和呕吐。

氟维司群是一种雌激素受体下调剂,为非甾体类 AIs 治疗复发转移乳腺癌失败后的又一内分泌治疗药物选择^[6]。

2 芳香化酶抑制剂

AIs 可分为甾体类和非甾体类两种,此类药物阻断雄激素转化为雌激素,降低血液循环中雌激素水平^[7](绝经后妇女因卵巢功能衰退,雌激素主要来源于乳腺、脂肪组织、肾上腺、肝脏肌肉等)。第一代的氨鲁米特(氨基导眠能,AG)和第二代福美司坦现已很少用^[8]。近年来,先后开发了第三代 AIs 来曲唑、阿那曲唑和依西美坦,其药理学特性,临床用法等见表 2。

第三代 AIs 是绝经后复发转移乳腺癌内分泌治疗的首选^[10];在 TAM 治疗失败的复发转移乳腺癌的二线治疗中,比甲地孕酮更有效;与药物性卵巢去势联合用于绝经前复发转移乳腺癌患者^[15]。此外,第三代 AIs 用于绝经后患者的术前辅助内分泌治疗,疗效优于 TAM^[10]。这类药物高度选择性地抑制芳香化酶,特异性强,副作用明显减低,主要为面部潮红、恶心、疲劳、出汗增加和头晕、呕吐、头痛、腹泻、骨痛、体重增加、潮热等^[9]。研究^[4]显示,对于绝经后患者,AIs 相对 TAM 可以增加无病生存率,减少对侧乳腺癌的发生。在耐受性方面,在接受 AIs 治疗的患者中,子宫内膜癌、血栓性疾病、脑血管意外和阴道出血及阴道分泌物增多的发生率明显低于接受 TAM 治疗者,但肌肉、关节疼痛和骨折的发生率高于 TAM。此类药物的部分药代动力学参数见表 3。

3 孕激素类药物

目前普遍认为甲孕酮(medroxyprogesterone

acetate, MPA)和甲地孕酮(megestrol acetate, MA)疗效较好^[11]。一般作为晚期转移性乳腺癌(MBC)的二线治疗药物,适用于各种年龄。MPA 口服或肌注血浆浓度均迅速升高。肌肉注射的峰值低,持续时间可超过 1 周;口服吸收良好,但持续时间较短。进入血浆后本药与葡萄糖醛酸结合后由肾脏排泄。严重肝肾功能障碍、高钙血症倾向的患者禁用。

MPA 每次 500mg,每日 1~2 次,有资料^[11]显示每日 1000mg,连续口服疗效最佳;大剂量 MPA 可出现体重增加,少数患者可有恶心、呕吐、易疲劳、阴道出血、血小板减少、药物性肝炎、震颤、柯兴综合征等。

大剂量 MPA 用于:①复发转移乳腺癌的解救治疗,当 TAM 治疗失败后改用 MPA 仍有较高的有效率,对软组织和骨转移效果较好而内脏转移效果较差;②与化疗合用可以提高疗效,减轻化疗不良反应;③改善一般情况,治疗恶液质。

但是,美国妇女健康启动研究的部分结果提示孕激素与乳腺癌的关系仍然值得探讨^[12]。

4 LH-RH 类似物

以戈舍瑞林(goserelin, zoladex, 诺雷德)、亮丙瑞林(leuporelin)为代表的卵巢去势药物克服了手术和放疗的副作用,更为年轻患者所接受。最新资料^[6]显示,LH-RH 类似物可降低激素受体阳性乳腺癌患者的复发和死亡危险。

戈舍瑞林是一种人工合成的十肽多聚缓释植入剂,可在体内逐渐进行生物降解,具有几乎 100% 生物利用度。与血浆蛋白结合率较弱,肾功能正常情况下血浆清除 $t_{1/2}$ 为 2~4h,肾功能不全患者半衰期会增加,在每月 1 次的治疗中影响很小,故无需调整剂量。肝功能不全患者药代动力学无明显影响。

对 ER 阳性的绝经前早期乳腺癌患者行术

(下转第 34 页)

前2h内静脉注射1次足量抗菌药物,手术时间长术中可再给1剂量,一般术后用药3~5d已足够。

3.3.3 加强合理使用抗菌药的教育。通过医院组织学习有关医院感染、合理使用抗生素的专题讲座,编写常用抗菌素及抗菌谱,通过《药讯》形式发到各科室。把合理使用抗菌药的教育纳入毕业生上岗前教育和临床医师继续教育课程。通过多种形

式不断提高我院临床合理使用抗菌药物的水平。

【参考文献】

- [1] 刘长庭. 抗生素临床应用、细菌耐药机制及其新药. 药物与临床, 2000, 15 (6): 45
[2] 刘振声. 医院感染管理学. 北京: 军事医学科学出版社, 2000

(上接第31页)

表3 第三代AIs药物的部分药代动力学参数

药物	规格(片)	达峰时间(h)	蛋白结合率(%)	消除半衰期	代谢酶	排泄途径
来曲唑	2.5mg	1	60	2d	CYP2A6, CYP3A4	肾脏
阿那曲唑	1mg	1	40	40~50h	无临床显著性药物相互作用	尿; 胆汁
依西美坦	25mg	1.2	90	24h	CYP3A4	尿; 粪

后辅助治疗, 戈舍瑞林与CMF方案(CTX、MTX、5-Fu)的疗效(DFS)相似^[15]; 与瑞宁得联合可为激素反应性晚期乳腺癌绝经前患者一线用药^[13]。

腹部皮下(或肌内)单剂量3.6mg注射给药, 每28天1次。在无组织蓄积的情况下保持有效的血药浓度。特点是显效慢, 但疗效持久, 不易耐药。女性患者不良反应有潮红, 多汗及性欲下降, 也可出现头痛, 情绪变化, 阴道干燥及乳房大小改变; 治疗初期的患者会有症状加剧, 应对症处理。治疗初期有骨转移的患者很少发展为高钙血症。

内分泌治疗的疗效与激素受体的状况密切相关, 雌、孕激素受体均阳性者的有效率为50%~70%, 一种激素受体阳性者的有效率为33%, 两者均为阴性者有效率不足10%^[14]。

【参考文献】

- [1] 徐兵河. 乳腺癌内分泌治疗的策略与评价. 中华肿瘤杂志, 2003, 25 (5): 515-517
[2] 李亚芬. 乳腺癌内分泌治疗的再认识. J Surg Concepts Pract, 2004, 9 (2): 102-104
[3] 宋三泰, 江泽飞. 乳腺癌内科治疗的基本思路. 中国实用外科杂志, 2003, 23 (10): 580-582

- [4] Thierry Petit, 任国胜, Patrick Dufour, 甘露. 乳腺癌辅助内分泌治疗. 中国普外基础与临床杂志, 2007, 14 (3): 248-250
[5] 赵龙妹. 乳腺癌化疗及内分泌治疗. 中国临床医生, 2003, 31 (2): 10-12
[6] 王东民. 乳腺癌内分泌治疗新进展. 中国健康月刊, 2007, (5): 32-33
[7] 徐兵河. 第三代芳香化酶抑制剂在乳腺癌术后辅助治疗中的应用进展. 中国癌症杂志, 2005, 15 (1): 72-74
[8] 王佳玉, 徐兵河. 芳香化酶抑制剂在乳腺癌内分泌治疗中的地位及展望. 中华肿瘤杂志, 2004, 26 (8): 507-508
[9] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2007
[10] 江泽飞, 宋三泰, 孙燕. 乳腺癌内分泌治疗的基本原则和新动向—2006年美国NCCN乳腺癌内分泌治疗指南解读. 临床药物治疗杂志, 2006, 4 (2): 21-25
[11] 匡玉庭. 大剂量甲孕酮在乳腺癌中的应用. 国外医学外科学分册, 1997, 24 (5): 265-266
[12] 谷俊朝. 乳腺癌内分泌治疗的昨天、今天和明天. 国际外科学杂志, 2007, 34 (1): 1-4
[13] 张志强, 江泽飞, 宋三泰, 等. 诺雷得联合瑞宁得治疗绝经前复发转移性乳腺癌的临床研究. 癌症进展杂志, 2004, 2 (2): 127-130
[14] 艾斌, 石远凯. 乳腺癌内分泌治疗的历史与现状. 中国实用外科杂志, 2003, 9 (2): 631-633
[15] 江泽飞, 徐兵河, 宋三泰, 等. 乳腺癌内分泌治疗的基本共识. 中华肿瘤杂志, 2006, 28 (3): 238-239