

盐酸帕洛诺司琼预防高中度致吐性化疗引起 恶心呕吐的临床观察

【作者】 陈心华 刘健* 李娜妮 洪熠 李重颖

福建省肿瘤医院内科 (福州市 350014)

【摘要】 目的 观察盐酸帕洛诺司琼预防高、中度致吐性化疗方案引起的恶心呕吐的疗效和安全性。方法 对应用高、中度致吐性化疗方案的患者,化疗前 30min 静脉注射盐酸帕洛诺司琼 0.25mg,观察患者化疗后出现急性呕吐、延迟性呕吐和恶心的控制情况及相关不良反应的发生情况,对影响盐酸帕洛诺司琼疗效进行多因素分析。结果 1379 例患者中接受高度致吐性化疗方案化疗者 555 例(高致吐性组)、中度致吐性化疗方案化疗者 824 例(中致吐性组)。在高致吐性组盐酸帕洛诺司琼对急性呕吐、延迟性呕吐以及 0~5d 呕吐的控制率分别为 68.1%、64.7% 及 60.9%, I、II、III 度恶心的发生率分别为 40.1%、20.2% 及 9.5%;中致吐性组盐酸帕洛诺司琼对急性呕吐、延迟性呕吐以及 0~5d 呕吐的控制率分别为 85.2%、72.1% 及 68.2%, I、II、III 度恶心的发生率分别为 29.9%、16.5% 及 5.6%。多因素分析结果:性别、年龄、化疗药物、电解质紊乱、既往化疗呕吐史和合并使用其他止吐药物等是影响盐酸帕洛诺司琼疗效的主要因素。不良反应:腹胀 11 例(0.8%)、便秘 36 例(2.6%)和头痛 68 例(4.9%)。结论 盐酸帕洛诺司琼对高、中度致吐性化疗方案化疗引起的恶心呕吐有良好的治疗效果,安全性好。

【关键词】 盐酸帕洛诺司琼;化疗;恶心;呕吐;不良反应

【中图分类号】 R730.51

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2010)-06-0045-04

恶心呕吐是肿瘤患者在化疗过程最常见的不良反应,如果出现反复、持续的恶心呕吐不仅会对患者造成心理和生理上的不良影响,如对化疗恐惧、食欲减退,严重的会出现电解质紊乱,导致化疗无法正常进行,影响疗效。盐酸帕洛诺司琼是第二代 5-HT₃ 受体拮抗药,也是第一个并且是目前仅有的一个能同时预防高、中度致吐性化疗方案化疗引起的恶心呕吐的 5-HT₃ 受体拮抗药。目前国内仅有数篇上市前的 II 期临床试验报道,缺乏在临床上使用的大样本病例的报告和分析,本文回顾性分析了该院 2009 年 3 月至 2010 年 6 月共 1379 例病例,观察盐酸帕洛诺司琼预防高、中度致吐性化疗方案化疗引起的恶心呕吐的疗效和不良反应,并对相关因素进行多因素分析。

1 资料与方法

1.1 病例选择

2009 年 3 月至 2010 年 6 月在我院接受高、中度致吐性化疗方案进行化疗的恶性肿瘤患者 1379 例,所有患者均经病理学诊断为恶性肿瘤。高度致吐性化疗方案包括:表柔比星 + 环磷酰胺(AC)方案和含顺铂方案(顺铂 $\geq 50\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$);中度致吐性化疗方案包括:含表柔比星方案、含卡铂方案、含奥沙利铂方案($>75\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$)和其他方案(含伊立替康方案、环磷酰胺方案和含异环磷酰胺等的方案)。所有患者均不合并消化道梗阻、脑转移、同步放疗、严重高血压、心脏病等疾病(见表 1)。

* 通信作者:主任医师,硕士生导师

表 1 患者一般资料($n=1\,379$)

组别	EC($n=260$)	DDP($n=295$)	E($n=106$)	CBP($n=278$)	OXA($n=394$)	其他($n=46$)
年龄(岁)	16~69	29~73	18~70	31~73	19~77	10~73
中位年龄	47	50	48	50	54	46
性别						
男	0	146	50	128	236	34
女	260	149	56	150	158	12
肿瘤类型						
乳腺癌	260	6	56	0	0	0
肺癌	0	60	0	38	16	4
肠癌	0	0	0	0	46	18
鼻咽癌	0	76	0	70	78	0
宫颈癌	0	91	0	98	96	0
食管癌	0	37	0	6	82	6
胃癌	0	25	0	0	68	6
其他	0	0	50	66	8	12

注:EC:表柔比星+环磷酰胺;DDP:顺铂;E:含表柔比星的方案;CBP:含卡铂的方案;OXA:含奥沙利铂($>75\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$)的方案;其他:含伊立替康、环磷酰胺和异环磷酰胺等方案

1.2 药品及来源

盐酸帕洛诺司琼(商品名:止诺),江苏正大天晴药业股份有限公司生产,规格:5mL,0.25mg。

1.3 观察项目

化疗后 1~5d 的恶心呕吐发生情况以及便秘、腹胀、头痛、头晕等不良反应的发生情况。不良反应按 NCI CTC3.0 进行分级。

1.4 疗效评价

急性呕吐指化疗后 $<24\text{h}$ 发生呕吐,延迟性呕吐指化疗后 $\geq 24\text{h}$ (24~120h) 发生呕吐。疗效评价:完全缓解(CR):无呕吐;部分缓解(PR):呕吐每日 1~2 次;轻微缓解(MR):呕吐每日 3~5 次;无效(F):呕吐每日 >5 次,以 CR+PR 计算止吐有效率。恶心分级:0 度:无恶心;I 度:轻微恶心,不影响进食;II 度:明显恶心,影响进食;III 度:重度恶心,不能进食,需卧床。

1.5 统计学分析

采用 SPSS17.0 软件进行统计学处理,使用 Logistic 方法进行多因素分析。

2 结果

2.1 疗效

盐酸帕洛诺司琼在高、中度致吐性化疗方案中止吐的总有效率为 65.7%。在高度致吐性组($n=555$)盐酸帕洛诺司琼对急性呕吐、延迟性呕吐以及第 1~5 天呕吐的控制率分别为 68.1%、64.7% 及 60.9%,I、II、III 度恶心的发生率分别为 40.1%、20.2% 及 9.5%;在中度致吐性组($n=824$)盐酸帕洛诺司琼对急性呕吐、延迟性呕吐以及 0~5d 呕吐的控制率分别为 85.2%、72.1% 及 68.2%,I、II、III 度恶心的发生率分别为 29.9%、16.5% 及 5.6%,见表 2。

2.2 安全性

常见的不良反应:腹胀 11 例(0.8%)、便秘 36 例(2.6%)和头痛 68 例(4.9%)。

2.3 影响盐酸帕洛诺司琼的多因素分析

影响盐酸帕洛诺司琼止吐疗效的因素有:性别、年龄、化疗药物、慢性饮酒史、晕动病史、既往化疗呕吐史、妊娠期呕吐史、焦虑或者抑郁、电解质紊乱、合并使用其他非 5-HT₃ 受体拮抗药的止吐药

表 2 不同化疗方案组第 1~5 天呕吐控制情况

	例数	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天	平均
EC 组	260	175(67.3%)	160(61.5%)	150(57.7%)	150(57.7%)	150(57.7%)	57.7%
DDP 组	295	203(68.8%)	199(67.5%)	192(65.1%)	188(63.7%)	188(63.7%)	63.7%
E 组	106	88(83.0%)	72(67.9%)	68(64.2%)	68(64.2%)	68(64.2%)	64.2%
CBP 组	278	236(84.9%)	204(73.4%)	192(69.1%)	192(69.1%)	192(69.1%)	69.1%
OXA 组	394	340(86.3%)	284(72.1%)	280(71.1%)	276(70.1%)	270(68.5%)	68.5%
其他组	46	38(82.6%)	34(73.9%)	32(69.6%)	32(69.6%)	32(69.6%)	69.6%
合计	1379	1070(77.6%)	960(69.6%)	922(66.9%)	911(66.1%)	906(65.7%)	65.7%

注:EC 表多柔比星+环磷酰胺;DDP:顺铂;E:含表柔比星的方案;CBP:含卡铂的方案;OXA:含奥沙利铂($>75\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$)的方案;其他:含伊立替康、环磷酰胺和异环磷酰胺等的方案

物、消化系统肿瘤、合并使用阿片类药物等。其中,慢性饮酒史定义为既往乙醇摄入 ≥ 6 个月、乙醇摄入量 $\geq 50\text{g}$;焦虑或抑郁指出现相关精神症状并需要使用精神类药物进行控制;其他非 5-HT₃受体拮抗药的止吐药物包括地西泮、异丙嗪、地塞米松、甲氧氯普胺、多潘立酮等。

多因素分析显示:①性别($P=0.001$)、年龄($P=0.023$)、化疗药物($P<0.001$)、既往化疗呕吐史($P=0.001$)、合并使用其他非 5-HT₃受体拮抗药的止吐药物($P<0.001$)等是影响盐酸帕洛诺司琼对急性呕吐控制疗效的主要因素;②年龄($P=0.001$)、化疗药物($P=0.001$)、电解质紊乱($P=0.006$)、合并使用其他非 5-HT₃受体拮抗药的止吐药物($P<0.001$)等是影响盐酸帕洛诺司琼对延迟性呕吐控制疗效的主要因素;③消化道肿瘤是影响所有患者化疗的消化道反应的显著因素之一,包括在其他的分组分析中也有显著性差异。

3 讨论

化疗引起的恶心呕吐如果控制不理想,严重会出现脱水、电解质紊乱、营养不良、胃肠道黏膜撕裂出血、治疗依从性降低、中止有效治疗而贻误治疗。化疗后患者出现恶心呕吐的危险因素有:化疗药物的致吐性强度、性别、年龄、恶心呕吐病史、慢性饮酒史等^[1]。化疗引起恶心呕吐的机制很复杂,一般认为主要是由神经递质 5-HT₃、P 物质、多巴胺

等作用于神经中枢引起。

盐酸帕洛诺司琼是新型的长效 5-HT₃受体拮抗药,属第二代高选择性 5-HT₃受体拮抗药,与其他 5-HT₃受体拮抗药相比较,对 5-HT₃受体的亲和力大于 100 倍,半衰期约 40h^[2-3]。临床研究表明盐酸帕洛诺司琼对延迟性呕吐有较好治疗效果^[4-5],我们观察到盐酸帕洛诺司琼对中、高度致吐性化疗方案化疗后引起的延迟性呕吐的疗效分别为 66.7% 和 72.1%,这可能与盐酸帕洛诺司琼和 5-HT₃的亲和力高及半衰期长有关。

按性别进行多因素分析,那么无论男性或者女性患者,年龄较小和既往化疗呕吐史会加重患者的恶心、呕吐,合并使用其他非 5-HT₃受体拮抗药的止吐药物能加强盐酸帕洛诺司琼对急性呕吐的控制;除了年龄、既往化疗呕吐史和合并使用其他非 5-HT₃受体拮抗药的止吐药物外,电解质紊乱($P=0.01$)是影响盐酸帕洛诺司琼对延迟性呕吐控制疗效的主要因素。临床观察到有慢性乙醇摄入史的患者化疗后较少出现恶心呕吐等消化道反应,但我们的观察中慢性乙醇摄入并未呈现出显著性差异,比如在男性患者中,影响盐酸帕洛诺司琼对延迟性呕吐控制疗效的多因素分析中 $P=0.639$ 没有显著性差异,这可能是因为慢性乙醇摄入的定义过于严格导致。一般认为女性患者妊娠期呕吐史、较容易出现焦虑是导致其在化疗后较容易出现恶心呕吐的原因之一,但是在我们的观察中妊娠期

呕吐史不论在急性呕吐($P=0.781$)还是在延迟性呕吐($P=0.639$)都没有显著性差异。在延迟性呕吐方面,焦虑虽然还没有显著性差异却显示出一定的价值($P=0.129$),这可能与东方的女性患者即使有焦虑等症状,但处于对“精神病”的恐惧或者抵触,不愿意和医生谈起更不愿意接受治疗有关。

无论是使用高度致吐性方案化疗或者是中度致吐性方案化疗,年龄、既往化疗呕吐史、合并使用其他非 5-HT₃ 受体拮抗药的止吐药物等都是影响盐酸帕洛诺司琼对急性呕吐和延迟性呕吐控制疗效的主要因素;电解质紊乱作为另一主要因素影响盐酸帕洛诺司琼对延迟性呕吐的控制疗效。

盐酸帕洛诺司琼对消化道肿瘤的急性呕吐和延迟性呕吐的控制效果差,可能是因为消化道肿瘤患者在手术后正常的解剖结构发生改变或者晚期患者容易合并出现恶心呕吐等消化道症状有关。

目前按 NCCN 指南推荐的用法是化疗的第 1 天使用盐酸帕洛诺司琼 0.25mg 静脉推注 30s,高度致吐性风险的化疗,同时使用 5-HT₃ 受体拮抗药、阿瑞吡坦和地塞米松可以加强止吐效果。我们也观察到合并使用其他止吐药物能显著提高盐酸帕洛诺司琼对包括急性呕吐和延迟性呕吐的疗效,同时电解质紊乱会显著增加延迟性呕吐的发生率,提醒我们在使用高度致吐风险的药物化疗时,除了使用盐酸帕洛诺司琼预防呕吐的发生,在呕吐不可避免地发生后应该积极进行对症支持治疗,改善患者的一般状况和纠正电解质紊乱也能减少延迟性呕吐的发生。但是地塞米松连续使用 3d 是否能够取得更好效果存在不同意见^[6]。连续多天的化疗可能发生急性和延迟性恶心呕吐反应,且两种反应会重叠发生,持续时间取决于化疗方案以及最后一天化疗药的致吐强度。持续 3d 的化疗,盐酸帕洛诺司琼 1 次给药可以代替每天给予的 5-HT₃ 受体拮抗药,>3d 的化疗中重复使用盐酸帕洛诺司琼的频率目前不清楚,但是重复使用盐酸帕洛诺司琼 0.25mg 是安全的,没有增加不良反应^[7]。

化疗中恶心呕吐难以避免,临床医生面临的挑

战是如何避免严重恶心呕吐发生而导致出现脱水、电解质紊乱、治疗依从性降低甚至贻误治疗。建议在使用中、高度致吐性化疗药物化疗时,或者患者较为年轻、女性、有既往化疗后呕吐史、妊娠期呕吐史等预计可能会发生严重恶心呕吐时,应在化疗前就给予最好、最适当的预防恶心呕吐的治疗,并且在严重呕吐发生后积极给予支持治疗,尽量减少恶心呕吐及严重并发症的发生。

【参考文献】

- [1] Schwartzberg LS. Chemotherapy - induced nausea and vomiting: clinician and patient perspectives [J]. J Support Oncol, 2007, 5: S5-S12.
- [2] Aapro MS. Palonosetron as an anti - emetic and anti - nausea agent in oncology [J]. The Clin Risk Manag, 2007, 3: 1009-1020.
- [3] Hunt TL, Gallagher SC, Cullen MT, et al. Evaluation of safety and pharmacokinetics of consecutive multiple - dose dosing of palonosetron in healthy subjects [J]. J Clin Pharmacol, 2005, 45: 589-596.
- [4] Gralla R, Lichiniser M, Vejt SV, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy - induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double - blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron [J]. Ann Oncol, 2003, 14: 1570-1577.
- [5] O Clark, T Engel, L Clark, et al. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5 - HT₃R) in preventing chemotherapy - induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatments: Systematic review and meta - analysis [J]. J Clin Oncol 27, 2009. (suppl; abstr e20620).
- [6] Aapro M, Fabi A, Nole F, et al. Double - blind, randomised, controlled study of the efficacy and tolerability of palonosetron plus dexamethasone for 1 day with or without dexamethasone on days 2 and 3 in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy [J]. Ann Oncol, 2010, 21: 1083-1088.
- [7] J Homsy, AY Bedikian, KB Kim, et al. Randomized trial of two schedules of palonosetron for the prevention of nausea and vomiting in patients with metastatic melanoma receiving interleukin - 2 - based concurrent biochemotherapy [J]. J Clin Oncol 27, 2009. (suppl; abstr e20008)