

· 药物与临床 ·

阿瑞匹坦对乳腺癌 AC 方案化疗后中重度呕吐患者的二级预防

齐 婧^{1,2} (1. 滨州医学院, 山东 烟台 264003; 2. 山东省德州市市立医院肿瘤科, 山东 德州 253000)

[摘要] **目的** 观察分析联合应用阿瑞匹坦、盐酸托烷司琼、地塞米松二级预防乳腺癌术后萘环类药物联合环磷酰胺(AC方案)化疗所致恶心呕吐的疗效及不良反应。**方法** 选取2015年1月至2016年5月在山东省德州市市立医院肿瘤科住院治疗的乳腺癌术后AC方案首次化疗相关性恶心呕吐(chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV)为中重度的患者72例,随机分为观察组35例,对照组37例。继续化疗过程中,观察组使用阿瑞匹坦+盐酸托烷司琼+地塞米松三联止吐药物预防CINV,对照组使用盐酸托烷司琼+地塞米松预防CINV。观察两组患者化疗后急性期(0~24 h)及延迟期(24~120 h)预防恶心呕吐的效果及不良反应发生情况。**结果** 两组患者急性期呕吐的完全控制率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),观察组急性期呕吐的有效控制率较对照组明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组延迟期呕吐的完全控制率及有效控制率均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应主要为便秘、疲乏、面色潮红、焦虑及头晕等,均症状轻微。**结论** 对乳腺癌AC方案化疗后中重度呕吐患者,化疗过程中给予阿瑞匹坦三联止吐治疗效果好,经济效益较高,且不良反应轻微,患者可耐受。

[关键词] 阿瑞匹坦; AC方案化疗; 恶心呕吐; 二级预防; 乳腺癌

[中图分类号] R737.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2017)02-0158-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.02.015

Aprepitant as secondary prevention in moderate-severe vomiting caused by AC chemotherapy for breast cancer

QI Jing^{1,2} (1. Binzhou Medical University, Yantai 264003, China; 2. Oncology Department, Dezhou Municipal Hospital, Dezhou 253000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and side effects of combination therapy with aprepitant, tropisetron and dexamethasone in the prevention of nausea and vomiting induced by AC chemotherapy in patients after breast cancer surgery. **Methods** 72 breast cancer patients were selected for this study. Those patients were admitted to the Oncology Department in Dezhou Municipal Hospital from January 2015 to May 2016. The patients were randomly divided into observation group (35 cases) and control group (37 cases). All patients underwent breast cancer surgery and followed by AC program for the first time chemotherapy. Chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV) were rated moderate to severe during the course of chemotherapy. The patients in the observation group were treated with aprepitant, tropisetron hydrochloride and dexamethasone to prevent CINV. The control group was treated with tropisetron hydrochloride and dexamethasone. The efficacy and adverse reactions in acute phase (0~24 h) and delay phase (24~120 h) were recorded. **Results** There was no significant difference in the complete control rate (CR) between the two groups during acute phase ($P>0.05$). The observation group had significantly higher effective control rate (CR+PR) in acute phase compared to the control group ($P<0.05$). Both CR and CR+PR were statistically higher in observation group during delay phase ($P<0.05$). The main adverse reactions in two groups were constipation, fatigue, facial flushing, anxiety and dizziness. Those side effects are considered as mild and tolerable. **Conclusion** Triple antiemetic therapy including aprepitant has good efficacy and reasonable cost to effect ratio for patients received AC chemotherapy after breast cancer surgery with moderate-severe vomiting. This treatment is easy to accept for those patients.

[Key words] aprepitant; AC chemotherapy; nausea and vomiting; secondary prevention; breast cancer

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,近年来发病率有逐年上升趋势。早中期乳腺癌的标准治疗为手术

切除,术后辅以化疗及局部放疗(依分期及淋巴结转移情况有所不同),Her-2阳性患者还需辅以曲妥珠单抗靶向治疗。化疗相关性恶心呕吐(chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV)是乳腺癌患者化疗过程中常见的不良反应,其出现极大地降低了患者

[作者简介] 齐 婧,硕士研究生,主治医师。研究方向:实体瘤的诊断及内科治疗。Tel:13455400047;E-mail:13455400047@163.com

的生活质量及对化疗的耐受程度,严重者可能造成酸碱失衡、电解质紊乱及营养不良,甚至由于恐惧而拒绝或延迟化疗,影响治疗的依从性。因此,有效预防和减轻CINV,改善患者的生活质量,提高治疗的依从性,是肿瘤内科采取化疗时急需解决的问题。

蒽环类药物联合环磷酰胺(AC方案)是乳腺癌术后辅助化疗最常用的方案之一,同时也是高度致吐风险化疗方案。目前临床应用的标准止吐方案:5-羟色胺(5-HT₃)受体抑制剂联合糖皮质激素(如地塞米松等),但使用后仍有超过一半的患者会发生CINV^[1]。新型止吐药物阿瑞匹坦(aprepitant)是被FDA批准上市的首个神经激肽-1(NK-1)受体拮抗剂,适应证为预防化疗引起的急性和延迟性恶心呕吐。联合应用阿瑞匹坦后,患者的CINV控制率有所上升^[2],恶心呕吐及干呕的评分量表(R-INV-R量表)评分有所下降^[3]。但由于阿瑞匹坦价格相对昂贵(650元/盒),且尚未进入基本医疗保险报销目录,基层医院患者首次化疗即使用阿瑞匹坦预防恶心呕吐的治疗意愿较低。如果能选择出CINV较重的患者,并使用阿瑞匹坦给予二级预防,患者的治疗意愿会大幅提高。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年1月至2016年5月于德州市市立医院肿瘤科接受乳腺癌术后AC方案首次化疗(使用标准止吐方案)CINV较重的患者72例,对象均为乳腺癌根治术后需要辅助化疗的女性患者,年龄36~67岁,中位年龄50岁。卡氏功能状态评分标准(KPS评分)均在80分及以上,首次AC方案化疗致恶心呕吐程度分级均在Ⅱ度及以上,参照《常见不良反应评价标准》(common terminology criteria for adverse events,CTCAE 4.0版)。采用随机数字表法将患者随机分为观察组(35例)和对照组(37例)。两组间年龄、KPS评分、首次化疗致恶心呕吐程度分级等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.1.1 纳入标准 ①均经手术病理证实为乳腺癌患者;②KPS评分 ≥ 80 分;③预计生存期 ≥ 3 个月;④血常规:中性粒细胞 $> 1.8 \times 10^9/L$,血红蛋白 $> 90 g/L$,血小板 $> 100 \times 10^9/L$;肝肾功能、心电图均正常;⑤无肝转移、活动性消化道溃疡、消化道梗阻、颅内压增高等情况;⑥依从性好并签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 ①同时接受放疗;②伴有心、肺、脑、胃肠道疾病;③怀孕或哺乳期妇女;④有未经控制的出血或感染;⑤伴有精神疾病、认知功能障碍;

⑥依从性差,中途退出者。

1.2 治疗方法

1.2.1 化疗方案 72例患者均采取AC方案化疗:表柔比星 $90 mg/m^2$,分2d静脉滴注,环磷酰胺 $600 mg/m^2$,d1静脉滴注。每3周为一个治疗周期。

1.2.2 用药方法 观察组:阿瑞匹坦(杭州默沙东制药有限公司,商品名:意美)125mg化疗前1h口服(d1)及80mg口服(d2-d3)+盐酸托烷司琼(5mg/支,广州白云山天心制药有限公司)5mg化疗前30min ivgtt(qd,d1-d3)+地塞米松(5mg/支,山东鲁抗制药有限公司)5mg化疗前30min iv(qd,d1-d2)。对照组:盐酸托烷司琼5mg化疗前30min ivgtt(qd,d1-d3)+地塞米松5mg化疗前30min iv(qd,d1-d2)。在治疗及观察期间出现呕吐的患者,可给予地塞米松或氯丙嗪解救。

1.3 观察指标 观察两组化疗后预防急性期(0~24h)及延迟期(24~120h)恶心呕吐的效果,以及疲乏、头痛、头晕、呃逆、便秘、焦虑、面色潮红等不良反应的发生情况。

1.4 疗效评价标准 参照美国卫生公共服务部、国家癌症研究所制订的《常见不良反应评价标准》中关于胃肠道不良反应的评价标准。呕吐程度分级:0级:24h内无呕吐(完全有效,CR);Ⅰ级:24h内呕吐1~2次,不影响进食和平日生活(显著有效,PR);Ⅱ级:24h内呕吐3~5次,需要 < 24 h的静脉补液;Ⅲ级:24h内呕吐 ≥ 6 次,需要静脉补液或 ≥ 24 h的胃肠外营养;Ⅳ级:出现危及生命的并发症;Ⅴ级:死亡。止吐疗效评价:完全控制率=CR/总例数 $\times 100\%$;有效控制率=(CR+PR)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法 采用SPSS 17.0统计软件进行数据分析。定量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以%表示,比较采用 χ^2 或秩和检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果 两组患者急性期呕吐的完全控制率(CR)比较,差异无统计学意义($P>0.05$),观察组急性期呕吐的有效控制率(CR+PR)较对照组明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。观察组延迟期呕吐的完全控制率(CR)及有效控制率(CR+PR)均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.2 不良反应及住院时间比较 两组不良反应主要为便秘、疲乏、面色潮红、焦虑及头晕等,均症状轻

表 1 乳腺癌术后 AC 方案化疗两组急性期呕吐程度及有效率比较[例(%)]

组别	例数	呕吐程度				有效控制率 (CR+PR)
		0级 (CR)	I级 (PR)	II级	III级	
观察组	35	8 (22.9)	19 (54.3)	8 (22.8)	0 (0)	27 (77.1)*
对照组	37	7 (18.9)	11 (29.7)	16 (43.2)	3 (8.1)	18 (48.6)

* P<0.05,与对照组比较

表 2 乳腺癌术后 AC 方案化疗两组延迟期呕吐程度及有效率比较[例(%)]

组别	例数	呕吐程度				有效控制率 (CR+PR)
		0级 (CR)	I级 (PR)	II级	III级	
观察组	35	13 (37.1)*	18 (51.4)	4 (11.4)	0 (0)	31 (88.6)*
对照组	37	6 (16.2)	12 (32.4)	17 (45.9)	2 (5.4)	18 (48.6)

* P<0.05,与对照组比较

表 3 乳腺癌术后 AC 方案化疗后两组预防呕吐的药物的成本效果比

组别	急性期				延迟期			
	成本 (元/d)	有效控制率 (%)	成本 效果比	增量成本 效果比	成本 (元/d)	有效控制率 (%)	成本 效果比	增量成本 效果比
观察组	248	77.1	3.22	3.89	248	88.5	2.80	2.41
对照组	31.3	48.6	0.65	—	31.3	48.6	0.65	—
对照组改良成本	137	48.6	2.82	—	152	48.6	3.13	—

发生率及降低恶心呕吐的程度会大大提高患者的治疗依从性。

5-HT₃受体拮抗剂是控制中-高度致吐风险化疗引起的呕吐最广泛使用的药物。研究证实,所有第1代5-HT₃受体拮抗剂均能有效预防化疗引起的急性呕吐反应,急性期单药使用时,呕吐的控制率为50%~70%,而在延迟期则较少获得满意的疗效。糖皮质激素可作用于孤束核的5-HT₃受体,产生非特异性止吐作用。同时可抑制炎症因子、提高中枢神经系统的兴奋性、增强食欲,常联合5-HT₃受体拮抗剂用于CINV。但在使用这些药物后,接受中-高度致吐风险化疗时仍有相当比例的患者持续出现化疗引起的恶心呕吐反应^[4]。

阿瑞匹坦是美国FDA 2003年批准上市的新型止吐药物,是首个NK-1受体拮抗剂。2013年被我国SFDA批准上市。它通过与NK-1受体(主要存在于中枢神经系统及其外围)结合来阻滞P物质的作用。阿瑞匹坦可以通过血-脑屏障,占领大脑中的

微(I~II级),患者可以耐受。观察组的平均住院时间为7.71d,对照组为8.70d。统计结果显示,两组药物不良反应及平均住院时间比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。

2.3 成本效果分析 单从此止吐方案来说,观察组急性期及延迟期的成本效果比均高于对照组。但因对照组恶心及呕吐的程度均明显高于观察组,需使用解救止吐药物及静脉补液的患者比例明显增大,总成本增加。因此,笔者统计了对照组用于控制CINV的总成本作为改良成本并与观察组比较,发现无明显差异,见表3。

3 讨论

CINV是化疗常见不良反应,严重影响患者的生活质量,甚至可导致患者酸碱失衡、电解质紊乱、营养不良。上述情况常成为患者延迟或停止化疗的常见原因,而延迟或停止化疗影响患者乳腺癌全身微转移灶的清除,可能使患者早期复发,影响患者预后。因此,预防控制CINV尤为重要,减少CINV的

NK-1受体,具有选择性和高亲和性,而对NK-2和NK-3受体的亲和性则很低。该药能够维持长时间的中枢活性,抑制与致吐性化疗有关的急性和延迟性呕吐,增加针对化疗所致呕吐的标准治疗的活性。同时,该药对其他用于治疗化疗诱发的恶心呕吐症状的药物的靶点(如多巴胺受体、5-HT受体)亲和作用很小或无亲和力,可增强5-HT₃受体拮抗剂和糖皮质激素对CINV的止吐作用。多个肿瘤治疗国际组织如美国国立综合癌症网络(NCCN)、美国临床肿瘤学会(ASCO)、癌症支持疗法多国学会(MASCC)、欧洲肿瘤内科学会(ESMO)均在各自的指南中将NK-1受体阻滞剂联合糖皮质激素、5-HT₃受体拮抗剂作为中-高致吐性化疗方案的标准止吐方案。2014年,中国《肿瘤治疗相关呕吐防治指南》也推荐阿瑞匹坦、5-HT₃受体拮抗剂联合地塞米松作为化疗止吐的一线治疗方案。推荐用法为:化疗前1h口服125mg(d1),d2、d3早晨口服80mg,1次/d。

(下转第181页)

- pharmacist intervention model for patients with type 2 diabetes [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2010, 67(4): 312-316.
- [6] 李妍,高玉霞,刘丽亚,等. 药学干预对于接受多药治疗的2型糖尿病住院患者的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2011, 31(1):81-83.
- [7] 李小晶,章红,袁斌,等. 药师参与糖尿病患者家庭用药指

导效果的研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2008, 7(10):8-9.

- [8] 柳云鹏. 药师指导用药对患者依从性的影响[J]. *中医临床研究*, 2015, 7(3):111-112.

[收稿日期] 2016-10-27 [修回日期] 2017-01-11

[本文编辑] 李睿旻

(上接第160页)

但在临床实际工作中,患者使用本药的意愿较低,主要与价格贵、医保不能报销有关。使用此药联合止吐治疗的成本效果比明显高于不用此药,尤其是在中-低致吐性化疗方案中及在常规止吐方案即能较好控制恶心呕吐不良反应的患者中。近年来国内多家肿瘤化疗中心一级预防给予首次化疗患者阿瑞匹坦止吐治疗,与常规止吐治疗的随机对照比较结果显示:阿瑞匹坦可有效控制延迟期呕吐,对急性期呕吐的控制与对照组无明显差异。对住院时间的比较试验数据较少。本试验筛选中重度呕吐患者并二级预防使用阿瑞匹坦止吐治疗,在急性期呕吐的有效控制率及延迟期呕吐的完全控制率、有效控制率上均较对照组明显升高。但对患者的住院时间无明显缩短。分析造成此现象的原因是住院时间还与其他多种因素相关:如化疗前等待检查时间、是否合并其他疾病、化疗后骨髓抑制程度及肝肾功能损害情况等。

二级预防又称临床前期预防,即在疾病的临床前期做好早期发现、早期诊断、早期治疗的“三早”预防措施,避免或减少并发症,缩短住院时间。在高致吐性化疗方案中,若首次化疗或第1天化疗即出现严重恶心、呕吐,影响进食,需使用静脉补液治疗或多次使用呕吐解救治疗,我们认为此患者是CINV严重人群,需给予早期补救治疗解除患者痛苦,减少因为呕吐不适所造成的并发症及延迟、终止化疗。患者加用阿瑞匹坦止吐治疗的意愿明显升高。三联止吐方案的不良反应主要为便秘、疲乏、面色潮红、焦虑及头晕等,均症状轻微,两组无明显差异,未见有严重不良反应,未对患者造成严重不良后果。由

此可见,二级预防使用阿瑞匹坦三联止吐方案预防、治疗CINV效果优于传统两联止吐方案,成本效果比没有明显升高,患者接受度高,值得临床推广。

【参考文献】

- [1] Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P, *et al.* Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics[J]. *Cancer*, 2004, 100(10): 2261-2268.
- [2] 余华琴,陈华英,任若梅,等. 阿瑞匹坦三联止吐方案用于接受高致吐方案化疗患者的疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25(3):274-276.
- [3] 田奕,王平,马丽君. 应用R-INVR国际量表评估阿瑞匹坦、欧赛、地塞米松对于乳腺癌患者化疗所致中重度呕吐治疗效果观察[J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 26(18):136-139.
- [4] Hesketh PJ. Comparative review of 5-HT₃ receptor antagonists in the treatment of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. *Cancer Invest*, 2000, 18(2): 163-173.
- [5] 于莉,张晓晔. 阿瑞匹坦在实体肿瘤化疗止吐治疗的研究进展[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2016, 23(9):1148-1152.
- [6] Aapro M, Carides A, Rapoport BL, *et al.* Aprepitant and fosaprepitant: a 10-year review of efficacy and safety[J]. *Oncologist*, 2015, 20(4):450-458.
- [7] 郑琪,廖子君,李旭,等. 阿瑞匹坦治疗化疗诱导的爆发性恶心呕吐的临床观察[J]. *山西医科大学学报*, 2016, 47(6): 539-543.
- [8] Chu CC, Hsing CH, Shieh JP, *et al.* The cellular mechanisms of the antiemetic action of dexamethasone and related glucocorticoids against vomiting[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 722: 48-54.
- [9] 丁荣楣,王平,田奕,等. 阿瑞匹坦辅助预防乳腺癌FAC方案化疗致恶心呕吐的临床观察[J]. *疑难病杂志*, 2015, 14(1):45-48.

[收稿日期] 2016-12-01 [修回日期] 2017-03-01

[本文编辑] 李睿旻

(上接第164页)

- [15] Margolese HC, Wolf Y, Desmarais JE, *et al.* Loss of response after switching from brand name to generic formulations: three cases and a discussion of key clinical considerations when switching[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2010, 25(3): 180-182.
- [16] Pae CU, Misra A, Ham BJ, *et al.* Paroxetine mesylate: comparable to paroxetine hydrochloride[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2010, 11(2): 185-193.

- [17] Van Ameringen M, Mancini C, Patterson B, *et al.* Symptom relapse following switch from Celexa to generic citalopram: an anxiety disorders case series[J]. *J Psychopharmacol (Oxford)*, 2007, 21(5): 472-476.

- [18] Cessak G, Rokita K, Dabrowska M, *et al.* Therapeutic equivalence of antipsychotics and antidepressants—A systematic review[J]. *Pharmacol Rep*, 2016, 68(2): 217-223.

[收稿日期] 2016-08-24 [修回日期] 2016-12-16

[本文编辑] 李睿旻