

帕洛诺司琼不同给药频次预防大剂量顺铂化疗致胃肠道反应的临床观察

张海清, 张学利, 单远洲

上海市奉贤区中心医院, 上海 201406

摘要: **目的** 探讨帕洛诺司琼不同给药频次预防大剂量顺铂化疗致胃肠道反应的临床疗效。**方法** 上海市奉贤区中心医院2010年4月—2014年1月收治的行大剂量顺铂化疗的恶性肿瘤患者, 随机分为对照组(42例)和治疗组(42例)。对照组化疗第1天治疗前30 min 静脉点滴盐酸帕洛诺司琼注射液0.25 mg/次; 治疗组于化疗第1、3、5天治疗前30 min 静脉点滴盐酸帕洛诺司琼注射液0.25 mg/次。所有患者仅观察1个化疗周期。比较两组患者呕吐、恶心、食欲减退的发生情况。**结果** 对照组急性期呕吐有效控制率为78.57%, 治疗组为83.33%, 两组比较差异无统计学意义; 延迟期对照组呕吐有效控制率为52.38%, 治疗组为61.90%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗后, 急性期对照组恶心有效率为61.90%; 治疗组有效率为76.19%; 延迟期对照组恶心有效率为52.38%, 治疗组为66.67%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。急性期对照组食欲减退有效控制率为88.10%, 治疗组为92.86%; 延迟期对照组有效控制率为85.71%, 治疗组为90.48%, 两组比较差异无统计学意义。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。**结论** 对大剂量顺铂化疗致胃肠道反应可适当增加盐酸帕洛诺司琼用药频次进行预防, 但应警惕增加不良反应的风险。

关键词: 帕洛诺司琼注射液; 胃肠道不良反应; 恶心; 呕吐; 化疗

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2014)10-1145-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.10.017

Clinical observation on various frequency of palonosetron for preventing gastrointestinal adverse reaction induced by high-dosage cisplatin chemotherapy

ZHANG Hai-qing, ZHANG Xue-li, SHAN Yuan-zhou

Shanghai Fengxian District Central Hospital, Shanghai 201406, China

Abstract: **objective** To observe the clinical effects on various frequency of palonosetron for preventing gastrointestinal adverse reaction induced by high-dosage cisplatin chemotherapy. **Methods** The patients (84 cases) diagnosed as malignant tumor who were accepted high-dosage cisplatin chemotherapy in Shanghai Fengxian District Central Hospital from April 2010 to January 2014 were randomly divided into treatment (42 cases) and control (42 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Palonosetron Injection 0.25 mg/time 30 min before the treatment on day 1 of chemotherapy. Patients in the treatment group were iv administered with Palonosetron Injection 0.25 mg/time 30 min before the treatment on days 1, 3, and 5 of chemotherapy. All the patients were observed for one cycle of chemotherapy. Occurrence situations of vomiting, nausea, and loss of appetite were compared. **Results** In the acute phase, vomiting control efficiency in the control group was 78.57% and 83.33% in the treatment group, while the difference was no statistically significant between the two groups. In the delay phase, vomiting control efficiency in the control group was 52.38% and 61.90% in the treatment group, with the significant difference between the two groups ($P < 0.01$). After the treatment, in the acute phase, the nausea efficiency in the control group was 61.90% and 76.19% in the treatment group. In delay phase, the nausea efficiency in the control group was 52.38% and 66.67% in the treatment group, with the significant difference between the two groups ($P < 0.01$). In the acute phase, the loss of appetite control efficiency in the control group was 88.10% and 92.86% in the treatment group. In the delay phase, the loss of appetite control efficiency in control group was 85.71% and 90.48% in the treatment group, while the difference was no statistically significant between the two groups. **Conclusion** The frequency of palonosetron could be appropriately increased for preventing gastrointestinal adverse reaction induced by high-dosage cisplatin chemotherapy, but the increased risk of adverse reactions should be alerted.

Key words: Palonosetron Injection; gastrointestinal adverse reaction; nausea; vomiting; chemotherapy

收稿日期: 2014-05-25

作者简介: 张海清, 主治医师, 研究方向是胃肠道肿瘤疾病的治疗。Tel: 13816533201 E-mail: zhanghaiqing1981@sohu.com

严重胃肠道不良反应可影响患者化疗时的依从性,影响正常的治疗计划,并对患者生活造成难以忍受的痛苦。有效控制化疗时患者的胃肠道不良反应,对保证治疗正常进行和患者生活质量具有重要意义。盐酸帕洛诺司琼是第2代5-HT受体拮抗剂,国内外已有研究表明,对化疗所致的呕吐、延迟性恶心等具有较好预防效果^[1-2]。目前帕洛诺司琼推荐剂量为化疗第一天静脉滴注0.25 mg/次,但也有学者认为对中、高度致吐性化疗,应适当加大剂量^[2]。为进一步探讨盐酸帕洛诺司琼的合理用药剂量,上海市奉贤区中心医院在医院伦理委员会批准下,采用前瞻性随机、对照研究,对采用大剂量顺铂化疗的患者进行盐酸帕洛诺司琼多次重复给药进行预防性治疗,取得了较好的疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

纳入标准:(1)患者临床诊断为恶性肿瘤并经细胞学或病理学确诊;(2)患者符合化疗适应症,既往无化疗史;(3)KPS评分 ≥ 60 分,预计生存时间12周以上;(3)此次化疗方案中含 ≥ 75 mg/m²顺铂;(4)化疗前24 h内未出现呕吐;(5)无使用止吐药物史;(6)年龄18~70岁;(7)知情同意并签署同意书。

排除标准:(1)上消化道梗阻患者;(2)出现肿瘤脑转移或其他原因所致颅内压增高致吐患者;(3)化疗禁忌症患者;(4)化疗前3 d内使用止吐药者;(5)严重心、肝、肾功能障碍者;(6)孕妇及哺乳期妇女;(7)有5-HT受体拮抗剂过敏史患者;(8)癫痫或精神障碍患者。

本研究时间为2010年4月—2014年1月,共纳入患者84例,其中男52例,女32例,年龄58~70岁,平均年龄(64.2 $\pm$ 10.7)岁,中位年龄66岁。所有患者随机分为治疗组(42例)和对照组(42例),其中,治疗组男25例,女17例,KPS评分(68.9 $\pm$ 23.6)分,肺癌13例,结直肠癌12例,胃癌10例,乳腺癌7例。对照组男27例,女15例,KPS评分(67.4 $\pm$ 13.5)分,肺癌12例,结直肠癌11例,胃癌11例,乳腺癌8例。两组患者性别组成、年龄、KPS评分等基线资料比较差异无统计学意义,资料具有可比性。

1.2 药物

盐酸帕洛诺司琼注射液由山东齐鲁制药有限公司生产,规格5 mL:0.25 mg,产品批号BIG1303010。

1.3 分组和治疗方法^[3]

对照组化疗第1天治疗前30 min静脉点滴盐酸帕洛诺司琼0.25 mg/次;治疗组于化疗第1、3、5 d治疗前30 min静脉点滴盐酸帕洛诺司琼0.25 mg/次。每个患者仅观察1个化疗周期(21~28 d),若患者化疗后4 d无胃肠道不良反应出现,则可停用盐酸帕洛诺司琼。

1.4 临床疗效判定^[4]

根据国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统——通用不良反应术语标准4.0版对患者进行疗效评价。急性恶心、呕吐指化疗后0~24 h内出现的恶心、呕吐;延迟性恶心、呕吐指化疗后24~120 h内出现的恶心、呕吐。

止吐评价标准为:完全缓解(CR):患者呕吐次数 < 1 次/24 h;部分缓解(PR):呕吐次数1~2次/24 h;轻度缓解(MR):呕吐次数3~5次/24 h;无效(NC):呕吐次数 ≥ 6 次/24 h。

有效控制率=CR+PR

恶心评价标准:无恶心为0级;出现恶心但不影响进食及日常生活为1级;恶心明显,进食及日常生活受影响为2级;严重恶心,完全不能进食,需要卧床休息为3级。

有效率=(0级+1级)/总例数

食欲减退评价标准:进食完全正常为0级;食量减少但仍达正常1/2以上者为1级;食量减少且不足正常1/2者为2级;不能进食者为3级。

有效控制率=(0级+1级)/总例数

1.5 不良反应

对患者化疗前、后进行血常规、尿常规、肝功、肾功及心电图检测,按NCI CTC 4.0标准对不良反应进行评价。

1.6 统计学分析

数据分析以SPSS 20.0软件包进行。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较选择 t 检验;计数资料以 χ^2 检验和Mann-Whitney U检验进行。

2 结果

2.1 两组患者呕吐控制情况比较

治疗后,急性期对照组呕吐CR 16例,PR 17例,有效控制率为78.57%;治疗组CR 18例,PR 17例,有效控制率为83.33%,治疗组急性期有效控制率略高于对照组,但两组比较差异无统计学意义。延迟期,对照组CR 11例,PR 11例,呕吐有效控制率为52.38%,治疗组CR 12例,PR 14例,

有效控制率为 61.90%，两组比较差异有统计学意义 ($P<0.01$)，见表 1。

2.2 两组患者恶心控制情况比较

治疗后，急性期对照组恶心 0 级 9 例，1 级 17 例，有效率为 61.90%；治疗组 0 级 13 例，1 级 19 例，有效率为 76.19%，两组比较差异有统计学意义 ($P<0.01$)。延迟期，对照组 0 级 9 例，1 级 13 例，有效率为 52.38%，治疗组 0 级 11 例，1 级 17 例，有效控制率为 66.67%，两组比较差异有统计学意义

($P<0.01$)，见表 2。

2.3 两组患者食欲减退控制情况比较

治疗后，急性期对照组食欲减退 0 级 17 例，1 级 20 例，有效控制率为 88.10%；治疗组 0 级 18 例，1 级 21 例，有效控制率为 92.86%，两组比较差异无统计学意义。延迟期，对照组 0 级 16 例，1 级 20 例，有效控制率为 85.71%，治疗组 0 级 16 例，1 级 22 例，有效控制率为 90.48%，两组比较差异无统计学意义，见表 3。

表 1 两组患者呕吐控制情况比较

Table 1 Comparison on controlled vomiting between two groups

组别	n/例	急性期					延迟期				
		CR/例	PR/例	MR/例	NC/例	有效控制率	CR/例	PR/例	MR/例	NC/例	有效控制率/%
对照	42	16	17	5	4	78.57	11	11	12	8	52.38
治疗	42	18	17	3	4	83.33	12	14	7	9	61.90**

与对照组比较：** $P<0.01$

** $P<0.01$ vs control group

表 2 两组患者恶心控制情况比较

Table 2 Comparison on controlled nausea between two groups

组别	n/例	急性期					延迟期				
		0/例	1/例	2/例	3/例	有效率/%	0/例	1/例	2/例	3/例	有效率/%
对照	42	9	17	9	7	61.90	9	13	11	9	52.38
治疗	42	13	19	6	4	76.19**	11	17	6	8	66.67**

与对照组比较：** $P<0.01$

** $P<0.01$ vs control group

表 3 两组患者食欲减退控制情况比较

Table 3 Comparison of controlled loss of appetite between two groups

组别	n/例	急性期					延迟期				
		0/例	1/例	2/例	3/例	有效控制率/%	0/例	1/例	2/例	3/例	有效控制率/%
对照	42	17	20	3	1	88.10	16	20	4	2	85.71
治疗	42	18	21	2	1	92.86	16	22	2	2	90.48

2.4 不良反应

治疗过程中对照组出现 4 例便秘，1 例腹泻，2 例头痛，2 例头晕，1 例乏力，不良反应发生率为 23.81%；治疗组出现 5 例便秘，2 例腹泻，1 例头痛，3 例头晕，1 例乏力，不良反应发生率为 28.57%，两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

多数学者认为，化疗时出现的胃肠道不良反应与 5-HT、多巴胺等神经递质激活呕吐中心有关^[5-6]。盐酸帕洛诺司琼是新一代 5-HT 受体拮抗剂，能够

在体内缓慢释放，阻断 5-HT₃ 与受体结合，从而发挥止吐作用。研究表明，盐酸帕洛诺司琼体内半衰期约为 40 h，对 5-HT₃ 受体 NG108 细胞的亲和力为格拉司琼的 25.4 倍；纪媛媛等^[7]对帕洛诺司琼与昂丹司琼等药物止吐效果的比较研究中发现，盐酸帕洛诺司琼对延迟性恶心、呕吐具有明显优势。而在另一项随访对照研究中发现^[8]，盐酸帕洛诺司琼对急性期、延迟期和全期的预防效果均优于托烷司琼。帕洛诺司琼已成为目前最为有效的止吐药物之一，在肺癌、骨肉瘤、乳腺癌等多种癌症化疗中发

挥有效的预防作用。

目前盐酸帕洛诺司琼推荐剂量为0.25 mg/次。但Rigacci等^[9]对霍奇金淋巴瘤患者研究发现,多次重复给药后呕吐有效控制率明显提高。而Elsenberg等^[10]对大剂量顺铂化疗时采用1~5 d盐酸帕洛诺司琼0.25 mg给药时也发现,重复给药能够有效控制患者的呕吐。Brugnatelli等^[11]在另一项隔日使用的研究中也证明,盐酸帕洛诺司琼0.25 mg预防给药后恶心的全程缓解率为31%,高于格拉司琼27%。Stoltz等^[12]则认为,多次重复给药可以明显减少解救药物的应用。也有学者认为,帕洛诺司琼可以与激素或阿瑞吡坦联合应用,来提高治疗的有效率^[13]。本研究通过随机、对照、前瞻性平行研究,对盐酸帕洛诺司琼的给药方式和剂量进行了探讨,结果发现,多次重复给药对延迟期呕吐、延迟期与急性期恶心均具有良好的控制效果。对食欲减退的改善作用,虽然未发现统计学差异,但多次重复给药组仍高于单次给药组。

安全性是影响药物选择的重要因素。本次研究发现,多次重复给药与单次给药患者最常见的不良反应均为便秘,且程度较轻,经临床干预后仍可坚持治疗。但对两组各不良反应总和后分析发现,虽然两组差异并无统计学意义,但已接近临界值,重复给药后出现不良反应的风险较大。同时,多次重复给药患者需用药预防焦虑、失眠比例较高,也提示临床应重视多次给药的治疗风险性。

研究表明,多次重复给药可以明显提高患者恶心、呕吐控制率,尤其在延迟期胃肠道不良反应上优势更为明显。但需注意的是,虽然研究中加大用药次数并未直接导致不良反应增加,但该可能仍然存在,多次用药出现不良反应的风险要高于单次用药。如果临床需增加药物剂量或加大用药次数,应警惕该风险的存在。同时,本研究中观察对象此次化疗方案中顺铂含量 $\geq 75 \text{ mg/m}^2$,对于其他化疗药物或化疗剂量而言,本结论是否合适也需进一步探讨。

参考文献

- [1] 汤丽娜,林峰,姚阳.注射盐酸帕洛诺司琼预防骨肉瘤大剂量化疗引起胃肠道反应的疗效观察[J].中国肿瘤临床,2001,40(3):168-170.
- [2] Kim S S, Choi B Y, Seo S I, et al. The comparison between 6th and 7th International Union Against Cancer/American
- joint committee on cancer classification for survival prognosis of gastric cancer [J]. *Korean J Gastroenterol*, 2011, 58(5): 258-263.
- [3] 吴昌平,王湛,王杰军,等.单剂量和多次重复剂量盐酸帕洛诺司琼注射液预防化疗所致恶心、呕吐的临床观察[J].临床肿瘤学杂志,2012,17(9):790-793.
- [4] 皋文君,刘砚燕,袁长蓉.国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统——通用不良反应术语标准4.0版[J].肿瘤,2012,31(2):321-326.
- [5] 解李丽,徐先艳.帕洛诺司琼治疗化疗呕吐的临床研究进展[J].药学服务与研究,2011,10(1):59-62.
- [6] Maemondo M, Masuda N, Sekine I, et al. A phase II study of palonosetron combined with dexamethasone to prevent nausea and vomiting induced by highly emetogenic chemotherapy [J]. *Ann Oncol*, 2013, 20(11): 1860-1866.
- [7] 纪媛媛,李军扩,王俊生.盐酸帕洛诺司琼预防含顺铂方案化疗所致胃肠道反应的疗效观察[J].实用癌症杂志,2012,27(4):414-416.
- [8] 于礼建,龙桂宁,崔建东,等.帕洛诺司琼联合地塞米松预防顺铂化疗所致恶心呕吐的临床研究[J].天津医药,2010,38(11):974-976.
- [9] Rigacci L, Landi C, Caruso J P, et al. Single dose palonosetron and dexamethasone in preventing nausea and vomiting induced by high emetogenic ABVD regimen in Hodgkin Lymphoma patients [J]. *Leuk Res*, 2012, 36(2): 182-185.
- [10] Elsenberg P, Mackintosh F R, Rich P, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of palonosetron in patients receiving highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy: a dose-ranging clinical study [J]. *Ann Oncol*, 2013, 15(2): 330-337.
- [11] Brugnatelli S, Gattoni E, Grasso D, et al. Single-dose palonosetron and dexamethasone in preventing nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy in breast and colorectal cancer patients [J]. *Tumori*, 2011, 97(3): 362-366.
- [12] Stoltz R, Cyong J C, Shah A, et al. Pharmacokinetic and safety evaluation of palonosetron, a 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist, in US and Japanese health subjects [J]. *J Clin Pharmacol*, 2012, 44(5): 520-523.
- [13] Ingersoll G L, Wasilewski A, Hailerr M, et al. Effect of concord grape juice on chemotherapy-induced nausea and vomiting: results of a pilot study [J]. *Oncol Nurs Forum*, 2010, 37(2): 213-215.