

多西他赛化疗所致过敏反应和体液潴留相关因素和预处理方案分析

黄贵丽, 奚 鑫, 董 杰, 罗则华, 杜 倩*

重庆医科大学附属第三医院 药剂科, 重庆 401120

摘要: **目的** 探讨多西他赛化疗所致过敏反应和体液潴留与地塞米松给药剂量和给药方案之间的关系, 以为临床提供一定参考。**方法** 对重庆医科大学附属第三医院2016年5月—2019年2月因多西他赛化疗所致的过敏反应和体液潴留进行回顾性分析, 总结过敏反应和体液潴留临床特点、相关因素、治疗措施及转归。**结果** 共搜集247例使用多西他赛化疗患者, 发生过敏反应和体液潴留患者分别为11例(4.45%)和10例(4.05%), 其中过敏反应与患者是否存在过敏史具有统计意义($P < 0.05$), 过敏反应发生率随地塞米松剂量增大而降低, 但无统计意义; 体液潴留的发生与地塞米松给药剂量和给药方案相关($P < 0.05$), 低剂量地塞米松预处理时发生率最低。**结论** 针对多西他赛化疗所致过敏反应和体液潴留, 应给予有效预处理, 降低发生率, 提高患者耐受性。

关键词: 多西他赛; 过敏反应; 体液潴留; 回顾性分析

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)03-0527-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.03.032

Analysis of factors related to anaphylaxis and fluid retention induced by docetaxel chemotherapy and pretreatment scheme

HUANG Guili, XI Xin, DONG Jie, LUO Zehua, DU Qian

Department of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of CQMU, Chongqing 401120, China

Abstract: **Objective** To explore the relationship between the allergic reaction and fluid retention induced by docetaxel chemotherapy, and dexamethasone dose and regimen, in order to provide some reference for clinical practice. **Methods** A retrospective analysis of allergic reaction and fluid retention caused by docetaxel from May 2016 to February 2019 in the Third Affiliated Hospital of CQMU was conducted, in order to summarize the clinical features, related factors, treatment measures and outcomes of allergic reaction and fluid retention. **Results** A total of 247 patients were treated with docetaxel. Allergic reaction and fluid retention occurred in 4.45% and 4.05% of patients, respectively. There is significant difference between allergic reaction and allergic history ($P < 0.05$). The incidence of allergic reaction decreased with increasing dose of dexamethasone, but it was not statistically significant. The incidence of fluid retention was not only related to the dose of dexamethasone, but also the administration schedule ($P < 0.05$). The incidence of fluid retention decreased with decreasing dose of dexamethasone. **Conclusion** For the allergic reaction and fluid retention caused by docetaxel chemotherapy, effective pretreatment should be given to reduce the incidence and improve patient tolerance.

Key words: docetaxel; allergic reaction; fluid retention; retrospective analysis

多西他赛属紫杉烷类药物, 是一种新型植物碱类抗肿瘤药物, 对多种实体肿瘤具有较好的疗效, 如乳腺癌、非小细胞肺癌、胃肠道肿瘤、头颈部鳞癌、卵巢癌、宫颈癌等, 可单药或联合其他药物作为一线或备用方案, 主要不良反应包括骨髓抑制、过敏反应、体液潴留、周围神经病变、消化系统反应等^[1-2]。其中, 过敏反应和体液潴留发生率高, 但可

通过糖皮质激素预处理防范, 以降低发生率并延缓发生时间^[3]。然而目前糖皮质激素预处理方案存在问题, 按照多西他赛药品说明书要求, 自化疗前1 d起, 连续3 d口服地塞米松片7.5~8 mg/次、每天2次。该方案存在如下问题: 其一, 地塞米松口服制剂规格为0.75 mg/片, 该推荐剂量需每日口服20余片, 使患者用药依从性和耐受性较差; 其二, 目前发

收稿日期: 2019-11-13

第一作者: 黄贵丽(1990—), 女, 贵州人, 药师, 硕士, 研究方向为临床药学及药理学。E-mail: huanguili@hospital.cqmu.edu.cn

*通信作者: 杜 倩, E-mail: duqian@hospital.cqmu.edu.cn

表的研究中缺乏说明书推荐方案与其他对照剂量、对照途径的研究,证据不充分且不可靠;其三,大剂量糖皮质激素导致免疫功能受损、诱发或加重感染等不良反应,往往难以与多西他赛不良反应相鉴别^[4]。对于多西他赛用药前的糖皮质激素预处理方案,临床上存在较多争议,医生习惯于按照既往经验用药,给药途径包括但不局限于口服、静脉给药,且给药剂量、次数也不统一。因此,临床上急需选择一个最佳的糖皮质激素预处理方案,以最大程度的降低多西他赛不良反应的发生、改善患者生存质量。

本文通过 HIS 系统抽取重庆医科大学附属第三医院 2016 年 5 月 5 日—2019 年 2 月 28 日所有使用多西他赛化疗的患者,探究其过敏反应与体液潴留发生特点,及其与不同糖皮质激素预处理的关系,以期寻找最佳预处理方案,为临床使用多西他赛时糖皮质激素的使用提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 病例来源

筛选重庆医科大学附属第三医院使用多西他赛化疗的住院患者,从 HIS 系统提取 2016 年 5 月 5 日—2019 年 2 月 28 日使用多西他赛的患者病例信息,剔除多西他赛用于胸腔或腹腔灌注治疗者、预处理方案剂量不详者、不良反应描述不详者及其他原因引起不良反应者,同时排除患有心力衰竭、肾功能衰竭、慢性水肿等不确定为多西他赛导致体液潴留者,以及目前使用类固醇和/或前列腺癌患者。

1.2 观察指标

查看病历及相关检查,统计患者性别、年龄、用法用量、联合用药、出现过敏反应和体液潴留时间、临床表现及处理与转归等方面的情况,并进行归纳和分析,对于地塞米松剂量,考虑临床用药包括口服和注射两种给药方案,口服地塞米松需通过生物利用度(80%)换算为 iv 剂量。

1.3 数据分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析处理,两

组数据间的差异用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法比较,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况

通过信息系统提取病例,经过筛选,最终纳入 247 例患者,男性患者 137 例(占 55.5%),女性患者 110 例(占 44.5%),年龄 31~78 岁。将患者分为 40 岁以下、41~60 岁和 61 岁以上 3 组。其中 40 岁以下肿瘤患者仅 13 例,与其他两组具有明显差异($P<0.01$),且其中 10 例为乳腺癌患者,说明乳腺癌发病年龄更早。从肿瘤类型分布来看,肺癌患者占比最高,达 48.2%,其次为乳腺癌和头颈部肿瘤等,见表 1。

2.2 多西他赛及联合用药分布情况

多西他赛联合化疗病例共 217 例,占 87.8%。联用药物包括铂类、表柔比星、环磷酰胺等,其中与铂类联用者最多,占 68.4%,主要用于肺癌和头颈部相关肿瘤治疗。多西他赛单独使用病例仅 30 例,占 12.2%,其中 27 例患者为乳腺癌患者,见表 2。

2.3 过敏反应和体液潴留情况

2.3.1 临床表现及发生时间 247 例患者中,发生过敏反应和体液潴留患者分别为 11 例(4.45%)和 10 例(4.05%),两者无统计差异。过敏反应的临床表现包括皮疹、面部潮红、气促、心慌、呼吸困难、血压升高等,其中发生皮疹者占比最高,达 45.45%;体液潴留的临床表现包括胸腔积液和双下肢水肿。从发生时间来看,过敏反应发生在输液过程中或化疗当日者占 72.8%,而体液潴留发生在用药 10 d 以后者占 80.0%,见表 3、4。

2.3.2 化疗周期及多西他赛累积剂量 247 例患者均根据多西他赛说明书推荐剂量 70~75 mg/m² 化疗,其中 63.6% 的患者在首次使用多西他赛后发生过敏反应,70.0% 的患者在多次使用多西他赛后发生体液潴留,平均累积剂量为 (353±268) mg,见表 5。

表 1 多西他赛化疗患者的年龄与肿瘤类型分布

Table 1 Age and tumor type distribution of docetaxel chemotherapy patients

年龄	肺癌		乳腺癌		头颈部		宫颈和卵巢		其他		合计/例	构成比/%
	n/例	构成比/%	n/例	构成比/%	n/例	构成比/%	n/例	构成比/%	n/例	构成比/%		
≤40	1	7.7	10	76.9	0	0.0	2	15.4	0	0.0	13	5.3
41~60	51	43.6	46	39.3	16	13.7	3	2.6	1	0.9	117	47.4
≥61	67	57.3	14	12.0	31	26.5	3	2.6	2	1.7	117	47.4
合计	119	48.2	70	28.3	47	19.0	8	3.2	3	1.2	247	100.0

表2 化疗方案分布

Table 2 Distribution of chemotherapy program

化疗方案	癌种(例)	n/例	构成比/%
多西他赛+铂类	肺癌(118);头颈部(41);宫颈(5);卵巢(2);胃(2);腹壁网膜(1)	169	68.4
多西他赛+表柔比星+环磷酰胺	乳腺(41)	41	16.6
多西他赛	乳腺(27);肺(1);头颈部(1);卵巢(1)	30	12.2
多西他赛+铂类+氟尿嘧啶	头颈部(5)	5	2.0
多西他赛+环磷酰胺+曲妥珠单抗	乳腺(2)	2	0.8
合计		247	100.0

表3 多西他赛所致过敏反应和体液潴留临床表现

Table 3 Clinical manifestations of anaphylaxis and fluid retention induced by docetaxel

不良反应	表现	n/例	构成比/%
过敏反应	皮疹	5	45.5
	面部潮红、气促、心慌、呼吸困难	2	18.2
	心慌、气促、腰背部放射性疼痛	1	9.1
	血压升高	1	9.1
	寒战、高热	1	9.1
	面部潮红、皮疹	1	9.1
	胸腔积液	7	70.0
体液潴留	双下肢水肿	3	30.0

表4 多西他赛所致过敏反应和体液潴留时间分布

Table 4 The time distribution of anaphylaxis and fluid retention induced by docetaxel

不良反应	发生时间	n/例	构成比/%
过敏反应	输液时	4	36.4
	化疗第1 d	4	36.4
	化疗第2 d	1	9.1
	不详	2	18.2
体液潴留	1~3 d	1	10.0
	3~10 d	1	10.0
	>10 d	8	80.0

表5 化疗周期和多西他赛累积剂量分布

Table 5 Distribution of chemotherapy cycle and cumulative dose of docetaxel

	组别	过敏反应		体液潴留	
		n/例	构成比/%	n/例	构成比/%
化疗	首次	7	63.6	3	30.0
周期	再次	4	36.4	7	70.0
多西他赛	<200	7	63.6	3	30.0
累积剂量/mg	200~500	2	18.2	5	50.0
	>500	2	18.2	2	20.0

2.4 ADR相关因素分析

从多个因素(如年龄、肿瘤类型、化疗方案、地塞米松剂量以及地塞米松给药方案等)考察过敏反应和体液潴留的发生风险,结果表明过敏反应与患者是否存在过敏史具有明显差异($P<0.05$),同时过敏反应发生率随着地塞米松剂量增加而降低,低剂量组发生率最大,占6.1%,是中高剂量的3倍,但无统计学意义;体液潴留的发生率与地塞米松给药剂量呈正相关,低剂量组与高剂量组之间具有统计差异($P<0.05$);与口服给药相比,地塞米松静脉给药时水钠潴留发生率最低,具有统计学差异($P<0.05$),见表6。

2.5 处理与转归

过敏反应可通过停药或对症处理后(如地塞米松或抗组胺药物)好转,未影响疾病治疗;体液潴留病例中有4例病例未行处理自愈,4例病例通过给予对症处理后好转,详见表7。

3 讨论

3.1 过敏反应和体液潴留的发生率及临床特点

多西他赛所致过敏反应常发生在开始输注几分钟内,常见临床表现有:皮疹、面部潮红、呼吸困难、低血压和支气管痉挛等,其中严重过敏反应较

表6 多西他赛所致过敏反应和体液潴留相关因素分析

Table 6 Analysis of the related factors of anaphylaxis and fluid retention caused by docetaxel

相关因素	组别	n/例	过敏反应		体液潴留	
			n/例	构成比%	n/例	构成比%
年龄/岁	≤40	13	2	15.4	0	0.0
	40~60	117	2	1.7	5	4.3
	>60	117	7	6.0	5	4.3
肿瘤类型	肺癌	119	7	5.9	8	6.7
	乳腺	70	3	4.3	1	1.4
	头颈部	47	0	0.0	0	0.0
	其他	11	1	9.1	1	9.1
过敏史	药物/食物过敏	12	3	25.0	/	/
	无	235	8	3.4*	/	/
给药方案	联合使用	217	10	4.6	10	4.6
	单药	30	1	3.3	0	0.0
地塞米松剂量/mg	低(<36)	147	9	6.1	2	1.4*#
	中(36~39.6)	38	1	2.6	3	7.9
	高(>39.6)	62	1	1.6	5	8.1
地塞米松给药方式	未处理	5	0	0.0	0	0.0
	口服	37	2	5.4	3	8.1
	注射	123	6	4.9	2	1.6*
	口服+注射	82	3	3.7	5	6.1

与药物/食物过敏者比较: * $P < 0.05$; 与地塞米松中剂量比较: * $P < 0.05$; 与地塞米松高剂量比较: * $P < 0.05$; 与地塞米松口服比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs drug/food allergy group; * $P < 0.05$ vs medial-dose group of dexamethasone; * $P < 0.05$ vs high-dose group of dexamethasone;* $P < 0.05$ vs oral-group of dexamethasone

表7 多西他赛所致过敏反应和体液潴留临床处置及预后情况

Table 7 Clinical treatment and prognosis of anaphylaxis and fluid retention induced by docetaxel

ADR	n/例	临床处置	转归(例)	后续治疗方案
过敏反应	5	未处理	好转	维持原方案化疗2例; 更换化疗方案2例; 不详1例
	6	停药对症治疗	好转	不详5例; 继发其他肿瘤更换化疗方案1例
体液潴留	5	未处理	自愈(4)	门诊随访2例; 维持原方案化疗1例; 更换化疗方案1例
			无明显变化(1)	双下肢轻度水肿, 后未返院治疗
	5	停药对症治疗	对症好转(4)	化疗周期已满未行化疗1例; 更换化疗方案1例; 门诊随访1例; 不详1例
			无明显变化(1)	双下肢水肿外院继续口服利尿剂, 后未返院治疗

为少见约为4%~6%^[5]。本研究过敏反应发生率为4.45%, 其中72.8%发生在输液过程或输液后当日出现, 临床表现以皮疹为主(45.5%), 其余包括面部潮红、寒颤发热和呼吸困难。发生率较文献报道低, 可能是因为回顾性研究存在病例记录不全, 特别是一些轻度皮疹。目前尚无研究报道多西他赛所致过敏反应与患者体质有明确相关性, 在本研究中发现高敏体质患者更易发生过敏反应($P < 0.05$), 故临床医生使用多西他赛前应详细询问病人用药史和过敏史, 同时严密观察病人输注时或(和)输注后的局部和全身反应, 做好干预准备措施, 如肾上腺素、

抗组胺药物及糖皮质激素等。

多西他赛所致体液潴留的发生常见于化疗多周期后, 此时多西他赛累积剂量为400 mg/m²以上, 主要表现为体质量增加、外周性水肿、胸腔积液及心包积液等, 其预后具有可逆性, 多在多西他赛化疗停止后逐渐好转, 既往文献报道多西他赛所致体液潴留的发生率大于10%^[6-9]。本研究247例多西他赛化疗患者中, 发生体液潴留者共10例, 占比4.05%, 发生率较文献报道较低, 可能与部分患者不具备识别体液潴留的能力有关, 如患者出院后体质量增加、下肢轻度水肿, 故临床医生或药师在化疗

过程中应教育患者识别不良反应并及时报告,以便及时给予有效处理,以防不良反应继续进展而影响后续治疗。

3.2 预处理方案与过敏反应和体液潴留的关系

Riva等^[10]进行的随机临床试验表明口服地塞米松8 mg,一天2次,连续5 d与连续3 d时严重体液潴留发生率无统计差异(6% vs 6.5%);另外一项荟萃分析结果表明过敏反应和体液潴留的发生并未随着糖皮质激素的剂量减少而增加^[11],而Chouhan和Montoya研究表明,相比标准的3 d预处理方法,在多西他赛给药前30 min单次iv地塞米松20 mg,液体潴留和过敏反应发生率更低^[12-13]。本文通过回顾性研究,分析真实世界中糖皮质激素预处理剂量与方案与过敏反应和体液潴留之间的关系。结果发现,尽管过敏反应与地塞米松剂量呈负相关,但未发现统计差异。体液潴留的发生与地塞米松剂量呈正相关,其中低剂量与高剂量发生率分别为1.4%和8.1%,具有统计差异($P<0.05$)。另外与口服地塞米松预处理相比,仅在多西他赛化疗前注射地塞米松(5~30 mg)进行预处理时,体液潴留发生率从8.1%降低至1.6%,该结果与Chouhan^[12]和Montoya^[13]研究结果相符。

本研究结果提示,地塞米松剂量与多西他赛致水钠潴留的发生率呈负相关,注射给药途径可最大程度地降低水钠潴留发生率,为临床合理预防多西他赛不良反应提供有效借鉴。但由于本文为回顾性研究,具有一定局限性,需要在后续开展大样本、多中心研究,进一步分析糖皮质激素最佳预处理方案。

参考文献

- [1] Peng Y, Liu Y E, Ren X C, et al. A phase I clinical trial of dose escalation of lobaplatin in combination with fixed-dose docetaxel for the treatment of human solid tumours that had progressed following chemotherapy [J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(1): 67-74.
- [2] 王欣. 多西他赛不良反应及干预进展 [J]. *中国处方药*, 2019, 17(9): 14-15.
- [3] Chen N X, Zhao F F, Yan F, et al. Safe dose reduction of steroid pre-medication for docetaxel in head and neck neoplasm treatment [J]. *Acta Otolaryngol*, 2016, 136(2): 177-180.
- [4] Vardy J, Chiew K S, Galica J, et al. Side effects associated with the use of dexamethasone for prophylaxis of delayed emesis after moderately emetogenic chemotherapy [J]. *Br J Cancer* 2006, 94(7): 1011-1015.
- [5] 郭晨煜, 孙永旭, 祝伟伟, 等. 多西他赛不良反应及处理对策研究进展 [J]. *中国药房*, 2013, 24(48): 4598-4602.
- [6] Maria Y H, John R M. Presentation and management of docetaxel-related adverse effects in patients with breast cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2014, 6: 253-259.
- [7] Ardavanis A, Tryfonopoulos D, Yiotis I, et al. Non-allergic nature of docetaxel-induced acute hypersensitivity reactions [J]. *Anticancer Drugs*, 2004, 15(6): 581-585.
- [8] Baker J, Ajani J, Scotté F, et al. Docetaxel-related side effects and their management [J]. *Eur J Oncol Nurs*, 2008, 12(3): 253-268.
- [9] 赵向通, 邝先奎, 李明蔚, 等. 多西他赛所致少见不良反应及其防治 [J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(9): 1480-1482.
- [10] Riva A, Fumoleau P, Roche H, et al. Efficacy and safety of different corticosteroid premedications in breast cancer patients treated with Taxotere [J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1997, 16: 188a.
- [11] Schwartz J R. Dexamethasone premedication for prophylaxis of taxane toxicities: can the doses be reduced when paclitaxel or docetaxel are given weekly? [J] *J Oncol Pharm Pract*, 2012, 18(2): 250-256.
- [12] Chouhan J D, Herrington J D. Single premedication dose of dexamethasone 20 mg IV before docetaxel administration [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2011, 17(3): 155-159.
- [13] Montoya M E, Markowitz A B, Klementich F, et al. Docetaxel and fluid retention: use of single-dose dexamethasone [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(18S): 19635-19649.