

晚期胃癌患者紫杉醇脂质体简化口服预处理方案的实践及分析

钟玲, 曹金发, 何苗, 田泾

Practice and analysis of the simplified oral premedication protocol with paclitaxel liposome in patients of advanced gastric cancer

ZHONG Ling, CAO Jinfa, HE Miao, TIAN Jing

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202406047>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

紫杉醇棕榈酸酯的合成及其脂质体的制备与处方研究

Synthesis of paclitaxel palmitate and the formulation optimization of its liposomes

药学实践与服务. 2024, 42(9): 379-384, 410 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202404062

UPLC-MS/MS法测定小鼠血浆中紫杉醇脂肪酸酯前药及其药代动力学研究

Determination and pharmacokinetics investigation of prodrugs of paclitaxel fatty acid esters in mouse plasma by UPLC-MS/MS

药学实践与服务. 2024, 42(8): 341-345 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202404082

消胀通便膏在晚期肝癌患者阿片类药物相关性便秘中的应用研究

Application of eliminating flatulence and laxative cream in advanced hepatocellular carcinoma patients with opioid-associated constipation

药学实践与服务. 2024, 42(12): 520-523 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202309009

帕博利珠单抗与铂类化疗方案在晚期非小细胞肺癌一线治疗中的药物经济学评价

Pharmacoeconomic evaluation of pembrolizumab versus platinum chemotherapy as first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer

药学实践与服务. 2024, 42(8): 334-340 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202303023

2021-2023年某院药品不良反应的特点分析

Analysis of characteristics of adverse drug reactions in a hospital from 2021 to 2023

药学实践与服务. 2025, 43(4): 200-204 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202404041



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 药物与临床 ·

晚期胃癌患者紫杉醇脂质体简化口服预处理方案的实践及分析

钟 玲^{1,2}, 曹金发^{1,3}, 何 苗¹, 田 涇¹ (1. 海军军医大学第一附属医院药学部, 上海 200433; 2. 东南大学附属中大医院药学部, 江苏 南京 210009; 3. 泰康同济(武汉)医院药学部, 湖北 武汉 430050)

[摘要] **目的** 探讨预防紫杉类制剂超敏反应可行的简化预处理方案。**方法** 使用电子病历系统查询 2021 年 6 月 1 日至 2024 年 6 月 30 日期间该院消化内科一病区初次接受紫杉醇脂质体治疗的 49 例晚期胃癌患者的数据, 包括预处理方案、过敏情况及其他不良反应。**结果** 31 例预处理方案为前 12 h 和前 6 h 口服地塞米松 9 mg+口服氯雷他定 10 mg+口服雷尼替丁 150 mg; 18 例为前 12 h 和前 6 h 口服地塞米松 9 mg+口服氯雷他定 10 mg。所有患者均未出现过敏反应。两种简化方案的其他不良反应发生率无显著差异($P>0.05$)。**结论** 根据文献资料和实践, 针对紫杉类制剂提出口服糖皮质激素(GC)联合口服 H1 受体阻滞剂(H1RA)的二联简化预处理方案, 为临床医生提供新思路。但其有效性尚需进一步临床研究进行验证。

[关键词] 紫杉醇; 预处理方案; 简化; 超敏反应; 口服

[文章编号] 2097-2024(2025)00-0001-04

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202406047

Practice and analysis of the simplified oral premedication protocol with paclitaxel liposome in patients of advanced gastric cancer

ZHONG Ling^{1,2}, CAO Jinfa^{1,3}, HE Miao¹, TIAN Jing¹ (1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Pharmacy, Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University, Nanjing 210009, China; 3. Department of Pharmacy, Taikang Tongji (Wuhan) Hospital, Wuhan 430050, China)

[Abstract] **[Abstract]Objective** To explore a feasible simplified premedication protocol for preventing hypersensitivity reactions to taxanes. **Methods** The electronic medical record system was used to search for data on 49 patients with advanced gastric cancer who received paclitaxel liposome treatment for the first time in the gastroenterology department of our hospital from 2021-06-01 to 2024-06-30, including premedication protocols, allergic reactions, and other adverse reactions. **Results** 31 cases took dexamethasone 9 mg at 12-hour and 6-hour, and took loratadine tablets 10 mg and ranitidine hydrochloride capsules 150 mg at 12-hour before paclitaxel liposomal; 18 cases took dexamethasone 9 mg at 12-hour and 6-hour, and took loratadine tablets 10 mg at 12-hour before paclitaxel liposomal. All patients did not experience any allergic reactions. There were no significant differences in the incidence of other adverse reactions between the two simplified protocols($P>0.05$). **Conclusion** Based on literature and practice, a dual simplified premedication protocol of oral corticosteroids(GC)combined with oral H1 receptor blockers(H1RA)was proposed, which provided a new idea for doctors. Further clinical studies are needed to verify its effectiveness.

[Key words] paclitaxel liposome; premedication protocol; simplified; hypersensitivity reactions; oral

胃癌是全球第五大常见癌症,也是癌症相关死亡率的第四大原因^[1]。长期以来,晚期不可切除或转移性胃癌的主要治疗手段是传统的细胞毒药物^[2]。紫杉醇作为一种新型抗微管药物,常用于乳腺癌、非小细胞肺癌、胃癌、头颈部癌和其他癌症。美国国家综合癌症网络(NCCN)指南推荐将紫杉类单药或与其他药物联用作为晚期胃癌的一线治疗方案^[3]。

紫杉醇脂质体是由一个或多个类似细胞膜的脂质双分子层包裹水相介质构成,双分子层以磷脂为主要成分,附加剂常有胆固醇、磷脂酸等^[4]。其常见的不良反应之一是超敏反应,使其临床应用受限,严重者危及生命。目前,相关专家共识和药品说明书要求在使用前 30 min 进行预处理:地塞米松静脉滴注 5~10 mg;苯海拉明肌肉注射 50 mg;西咪替丁静脉滴注 300 mg^[5]。这种侵入式操作给患者带来了疼痛和不便。本文就我院消化内科 49 例接受紫杉醇脂质体治疗的晚期胃癌患者简化预处理方案进行分析,以探索有效、简便、经济、易于患者接受的预处理方案。

[作者简介] 钟 玲, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向: 消化内科药物治疗, Email: 15250961980@163.com

[通信作者] 田 涇, 博士, 副主任药师, 研究方向: 消化内科药物治疗, Email: smmutj@126.com

1 临床资料

2021 年 6 月至 2024 年 6 月我院消化内科病区收治的初次接受紫杉醇脂质体治疗的住院晚期胃癌患者共 49 例,其中男性 35 例,女性 14 例。平均年龄(58.29 ± 11.34)岁。经病理学或细胞学证实所有患者均为 IV 期胃癌患者。化疗前行常规检查,包括一般状况、血常规、肝肾功能、心电图,均符合化疗要求,无化疗禁忌。

2 预防紫杉醇脂质体过敏的简化口服预处理方案

所有 49 例患者在化疗前均随机接受简化口服预处理方案,其中 31 例为紫杉醇脂质体输注前 12 h 和前 6 h 给予地塞米松 9 mg 口服,前 12 h 予氯雷他定片 10 mg 和盐酸雷尼替丁胶囊 150 mg 口服;另外 18 例为紫杉醇脂质体输注前 12 h 和前 6 h 给予地塞米松 9 mg 口服,前 12 h 予氯雷他定片 10 mg 口服。两组患者的基本信息见表 1。

表 1 两种不同简化口服方案预处理患者的基本信息

	地塞米松+氯雷他定+雷尼替丁 (<i>n</i> =31)	地塞米松+氯雷他定 (<i>n</i> =18)	<i>P</i> 值
男性(%)	23(74.2)	12(66.7)	0.744
平均年龄(岁)	59.2 $\pm$ 10.6	56.7 $\pm$ 12.7	0.452
联合化疗方案			
奥沙利铂+氟尿嘧啶类	24(77.4%)	11(61.1%)	0.106
奥沙利铂	6(19.4%)	3(16.7%)	
氟尿嘧啶	1(3.2%)	4(22.2%)	

3 过敏反应

局限于研究性质,本研究仅讨论住院化疗期间的过敏反应。我院消化内科患者化疗后继续观察 2~3 d,确定无不良反应或待不良反应好转后予出院。紫杉醇注射液超敏反应的表现包括局部或全身性潮红、呼吸困难(伴或不伴有支气管痉挛)、氧饱和度显著下降、低血压(有时会发生高血压)、血管神经性水肿、全身性荨麻疹等;也有可能发生胸部不适(胸痛)、背部疼痛、骨盆及腹部压迫性疼痛^[4]。通常发生在开始输注后的 10~15 min 内,少数患者的皮肤超敏反应不会立即出现,可能发生在输注后几天或 1 周内^[6]。根据上述标准,所有患者在住院化疗期间均未出现过敏反应。

4 其他不良反应

已确定发生的其他不良反应包括骨髓抑制(表现为白细胞减少、血小板减少、中性粒细胞减少等)、肌肉酸痛、周围神经病变(表现为肢体麻木)

和恶心呕吐等胃肠道症状。两种简化口服方案的不良反应发生率没有明显差异,具体见表 2。

表 2 两种不同简化口服方案预处理后不良反应发生情况

	[<i>n</i> (%)]		<i>P</i> 值
	地塞米松+氯雷他定+雷尼替丁 (<i>n</i> =31)	地塞米松+氯雷他定 (<i>n</i> =18)	
无输液及过敏反应 [#]	14(45.2)	8(44.4)	0.961
过敏反应	0	0	
其他			
骨髓抑制	12(38.7)	8(44.4)	0.694
恶心、呕吐、腹胀	3(9.7)	2(11.1)	1.000
肌肉酸痛	1(3.2)	0(0)	1.000
肢体麻木	1(3.2)	1(5.6)	1.000

[#]: 指研究观察期内未记录到发生任何输液相关不良反应或过敏反应。地塞米松+氯雷他定组有 1 例患者同时发生骨髓抑制和恶心呕吐。

5 讨论

对紫杉醇脂质体,说明书和专家共识均推荐注射给药的预处理方案。为简化使用、减少患者肌注痛苦,我院消化科使用的是地塞米松(9 mg,分别于给药前 12 h 和 6 h 口服)、H1RA(氯雷他定片 10 mg 口服)联合或不联合 H2RA(盐酸雷尼替丁胶囊 150 mg 口服)的处理,给药途径和药物选择与专家共识和说明书的推荐均有出入。简化后的口服给药方案提高了患者的可接受度和依从性,降低了医疗费用。在本研究中,两种简化口服方案预处理后,患者均未发生过敏反应,证实了简化口服方案的有效性;另外,两种简化口服方案的不良反应发生率没有明显差异($P>0.05$),说明预处理方案可能无需加用 H2RA。

5.1 地塞米松静滴简化为地塞米松口服的依据

虽然说明书推荐紫杉醇化疗前静滴地塞米松,但已有诸多研究证明了 GC 口服给药的可行性。LANSINGER OM 等的大样本回顾性研究发现,紫杉醇过敏反应(HSR)发生率与 GC 给药途径之间无相关性^[7]。CHEN FC 等对包括 1 347 名患者的六项研究进行了荟萃分析,发现地塞米松口服预处理方案组严重 HSR 的发生率显著降低(OR 0.53; 95% CI 0.28-0.99; $P=0.05$),说明 GC 口服给药方案在预防紫杉醇 HSR 方面优于静脉给药方案^[8]。与上述研究稍有不同, O'CATHAIL SM 等在妇科恶性肿瘤患者中对比了静脉和口服地塞米松预防紫杉醇 HSR 的作用,发现口服地塞米松在预防 HSR 方面似乎优于静脉给药(5.4% vs 14.5%, $P=0.07$)^[9]。因此,可以优先选择地塞米松口服的预处理方案。

5.2 H1RA 苯海拉明 50 mg 肌肉注射简化为氯雷他定片 10 mg 口服的依据

组胺是肥大细胞激活时释放的多种介质之一,导致血管舒张和/或支气管痉挛。化疗前使用 H1RA 目的在于降低组胺。最近发表的一篇针对预防化疗 HSR 的综述指出,与第一代 H1RA 相比,新一代 H1RA 的疗效更好、起效更快、作用时间更长、效力更高,可取代第一代 H1RA,如氯雷他定、非索非那定、地氯雷他定、卢帕他定和比拉斯汀^[10]。BEAUCAGE-CHARRON J 等的 PREMEDI-F1 研究也表明,口服西替利嗪用于预防紫杉醇的输注相关反应(IRR)的效果明显优于静脉注射苯海拉明^[11]。最近 MALMBERG R 等发表的 H1-SWICH 研究发现,口服西替利嗪与静脉注射氯马斯汀在预防紫杉醇所致 HSR 方面效果相当(0.5% vs 1.6%, $P>0.05$)^[12]。说明 H1RA 口服给药的途径也可供选择。因此,预处理方案使用氯雷他定片 10 mg 具有循证依据。

5.3 预处理方案去除 H2RA 的依据

目前还不确定上述 3 种药物的预处理方案中哪些成分是防止这些过敏反应所必需的。从理论上讲, H2RA 是 3 种预防过敏药物中作用最轻微的,且 H2RA 本身也有一定的致敏性。因此, H2RA 是否必须使用还存在争议。

COX J M 等开展了一项前瞻性、干预性、非劣效性研究,比较了标准预处理方案和不使用雷尼替丁的预处理方案在紫杉醇治疗期间 ≥ 3 级 HSR 发生率,结果雷尼替丁组 3 级 HSR 的发生率为 4.4% ($n=8$),无雷尼替丁组为 1.6% ($n=3$),说明不使用雷尼替丁的预处理方案不劣于使用雷尼替丁的预处理方案^[13]。最近, TSANG C 等的一项回顾性队列研究也证实从紫杉醇术前用药中去除 H2RA 不会导致 IRR 的发生率增加,应重新评估 H2RA 在预防紫杉醇 IRR 中的应用^[14]。同样的结论在 FOREMAN E 等人的研究中也得到验证^[15-18]。本研究也发现,不使用雷尼替丁胶囊的简化二联方案与使用雷尼替丁的三联方案,在预防过敏的效果及安全性方面,没有明显差异($P>0.05$)。

5.4 紫杉醇脂质体超敏反应的简化口服预处理方案及监护

大多数化疗前预处理方案是根据经验得出的,而非随机试验确定,因此可根据临床的实际需要和循证依据,酌情变更预处理方案。根据我院的实践结果和文献证据,针对紫杉类制剂提出 GC 联合 H1RA 的二联简化口服预处理方案:①GC: 输注前 12 h 及 6 h 分别予地塞米松 9 mg 口服,若未发生

过敏,从第 3 周期开始,地塞米松剂量减半,之后每周期地塞米松减量 2 mg,剂量最低减至 2 mg。②H1RA: 口服给药首选新一代 H1RA,如氯雷他定、西替利嗪。

值得注意的是,预处理方案不能起到完全的保护作用,只能最大限度减轻患者的过敏反应,因此在化疗输注期间和输注后密切监测患者仍旧非常重要。紫杉醇输注开始后 30 min 内严密观察患者的生命体征,监测心率、血压、脉搏及呼吸。紫杉醇输注期间经常巡视患者,严密观察患者神智、皮肤、颜面,倾听患者主诉^[4]。如果反应仅限于轻度或中度症状,应暂停输注,并对气道、呼吸和循环进行评估。对症治疗,可以较慢输注速度重新开始^[19]。如果发生严重超敏反应,应停止输液,立予肾上腺素抢救、液体复苏和升压治疗。待平稳后,根据反应的严重程度、药物的治疗地位和可替代性等,考虑是否通过脱敏方案尝试再治疗^[20]。

【参考文献】

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] YAMADA Y. Present status and perspective of chemotherapy for patients with unresectable advanced or metastatic gastric cancer in Japan[J]. *Glob Health Med*, 2020, 2(3): 156-163.
- [3] AJANI J A, D'AMICO T A, BENTREM D J, et al. Gastric cancer, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(2): 167-192.
- [4] 辛文秀, 黄萍, 卢晓阳, 等. 紫杉醇制剂超敏反应预处理指导意见 [J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(8): 1023-1027.
- [5] 国家癌症中心, 中国药师协会肿瘤专科药师分会. 紫杉类抗肿瘤药物药学服务中国专家共识 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(12): 1409-1427.
- [6] MARKMAN M, KENNEDY A, WEBSTER K, et al. Paclitaxel-associated hypersensitivity reactions: experience of the gynecologic oncology program of the Cleveland clinic cancer center[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(1): 102-105.
- [7] LANSINGER O M, BIEDERMANN S, HE Z, et al. Do Steroids Matter? A Retrospective Review of Premedication for Taxane Chemotherapy and Hypersensitivity Reactions. *J Clin Oncol*. 2021;39(32): 3583-3590.
- [8] CHEN F C, WANG L H, ZHENG X Y, et al. Meta-analysis of the effects of oral and intravenous dexamethasone premedication in the prevention of paclitaxel-induced allergic reactions. *Oncotarget*. 2017;8(12): 19236-19243.
- [9] O'CATHAIL S M, SHABOODIEN R, MAHMOUD S, et al. Intravenous versus oral dexamethasone premedication in preventing Paclitaxel infusion hypersensitivity reactions in gynecological malignancies. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(7): 1318-25.
- [10] ALMUHIZI F, DE LAS VECILLAS SANCHEZ L, GILBERT L, et al. Premedication protocols to prevent hypersensitivity reactions to chemotherapy: a literature review[J]. *Clin Rev Aller-*

- gy Immunol, 2022, 62(3): 534-547.
- [11] BEAUCAGE-CHARRON J, GAUDET L, LAMOTHE S, et al. A randomized double-blind feasibility study comparing cetirizine and diphenhydramine in the prevention of paclitaxel-associated infusion-related reactions: the PREMEDI-F1 study[J]. *Support Care Cancer*, 2022, 30(4): 3389-3399.
- [12] MALMBERG R, VAN DOORN L, COX J M, et al. Effect of switching the histamine-1 receptor antagonist clemastine to cetirizine in paclitaxel premedication regimens: the H1-switch study[J]. *JCO Oncol Pract*, 2024, 20(9): 1243-1251.
- [13] COX J M, VAN DOORN L, MALMBERG R, et al. The added value of H₂ antagonists in premedication regimens during paclitaxel treatment[J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(10): 1647-1652.
- [14] TSANG C, ROBINSON J, WHEATLEY-PRICE P F, et al. The utility of H₂ receptor antagonists in preventing infusion-related reactions to paclitaxel chemotherapy[J]. *Cancer*, 2023, 129(23): 3815-3819.
- [15] PÉREZ O M, BENAVIDES J M, FERNANDEZ T G, et al. Is ranitidine necessary as premedication for regimens containing paclitaxel? A non-inferiority study[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2023, 16(9): 877-883.
- [16] FOREMAN E, POLWART C, WALKER A, et al. Histamine-2(H₂)antagonists can be safely removed from standard paclitaxel premedication regimens[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(9): 4191-4198.
- [17] GELDERBLOM H, ZWAVELING J. No need for H₂-antagonists in premedication regimens for paclitaxel infusions: less is more[J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(10): 1613-1614.
- [18] STROBBE G, GABORIAU L, ABELÉ M, et al. Impact of histamine-2 antagonist shortage on the incidence of hypersensitivity reactions to paclitaxel: a reconsideration of premedication protocols in France(PACLIREACT Study)[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2023, 79(9): 1229-1238.
- [19] MARTÍ-GARRIDO J, VÁZQUEZ-REVUELTA P, LEONARTE-BELLFILL R, et al. Pilot experience using drug provocation testing for the study of hypersensitivity to chemotherapy and biological agents[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2021, 31(2): 166-168.
- [20] GONZÁLEZ R V V, DÍAZ S N G, CRUZ R A C, et al. Hypersensitivity reactions to paclitaxel: The Mexican experience of rapid desensitization[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2022, 28(3): 598-604.
- [收稿日期] 2024-06-25 [修回日期] 2025-05-09
[本文编辑] 崔俐俊