昆明学院学报　2021，43（3）：110～113　ISSN 1674－5639　CN 53－1211/G4
Journal of Kunming University

临床药师参与化疗致难治性呕吐的药物治疗案例分析

刘祖祥[1]，屠文莲[1]，段继洪[2]，曹　玮[1*]
（1. 云南省第一人民医院/昆明理工大学附属医院 药学部，云南 昆明 650032；
2. 景洪市第一人民医院 临床药学科，云南 西双版纳 666100）

摘要：为探讨临床药师在化疗致难治性呕吐治疗中的作用. 在3例病例治疗中，临床药师通过观察患者呕吐的治疗效果及并发的不良反应，协助医师为患者制订个体化给药方案. 结果显示，临床药师在患者的诊疗过程中，根据患者的症状，建议医师调整患者的治疗用药，使药品的临床应用更加合理. 经过治疗，患者的呕吐得以控制，不良反应也得到缓解. 说明抗肿瘤专业临床药师参与临床实践，可从药学角度发挥其优势，优化治疗方案，保证患者用药安全、有效.

关键词：临床药师；奥氮平；难治性呕吐；药物调整
中图分类号：R730.5　**文献标识码**：A　**文章编号**：1674－5639（2021）03－0110－04
DOI：10.14091/j.cnki.kmxyxb.2021.03.022

Case Analysis on Clinical Pharmacists Participating in Drug Treatment of Refractory Vomiting Caused by Chemotherapy

LIU Zuxiang[1], TU Wenlian[1], DUAN Jihong[2], CAO Wei[1*]
(1. Department of Pharmacy, The First People's Hospital of Yunnan Province/The Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Kunming, Yunnan, China 650032;
2. Department of Clinical Medicine, The First People's Hospital of Jinghong City, Xishuangbanna, Yunnan, China 666100)

Abstract: The reference was provided for clinical pharmacists participating in the treatment of malignant vomiting caused by chemotherapy. During the treatment of 3 cases of chemotherapy-induced nausea, after observing the treatment effect of patients with vomiting and concurrent adverse reactions, clinical pharmacists assisted doctors in formulating individualized dosing plans. The results showed that in the treatment, according to the symptom of the patient, the clinical pharmacists give the suggestion to adjust the relevant treatment drugs so as to get more reasonable application of drugs. After treatment, the vomiting was controlled and the adverse reactions were alleviated. It's proved that the participation of anti-tumor professional clinical pharmacists in clinical practice can give full play to their advantages from the perspective of pharmacy to optimize the treatment plan, and ensure the safe and effective medication of patients.
Key words: clinical pharmacists; Olanzapine; refractory vomiting; drug adjustment

在恶性肿瘤治疗中，化疗致恶心呕吐（Chemotherapy induced nausea and vomiting，CINV）是最常见的不良反应，尤其应用高致吐化疗方案时，若未经任何预防性止吐治疗，CINV发生率高达90%以上[1-2]. 严重的CINV会引起患者电解质紊乱、营养不良，导致停止化疗[3]，使肿瘤治疗失败. 因此，针对这些患者，制定个体化的止吐方案尤为重要. 本文拟通过3例应用奥氮平治疗化疗所致的难治性呕吐并取得成功的经典病例，对临床药师参与个体化治疗方案制定中发挥的作用进行探讨，以期为CINV的治疗提供参考.

1　病例1

1.1　病例资料

患者1，女，38岁，因“子宫内膜样腺癌术后1年，持续腹痛3 d”入院. 既往未曾接受过化疗，

收稿日期：2021－01－22
作者简介：刘祖祥（1964—），男，云南昆明人，副主任药师，主要从事医院药学研究.
*通讯作者：曹玮（1964—），女，云南昆明人，主任药师，硕士研究生，主要从事医院药学研究，E-mail：591769489@qq.com.

无饮酒史，有糖尿病病史、妊娠呕吐史．无晕动症及饮酒不良嗜好，无药物、食物过敏史．患者入院后完善相关检查，入院诊断为子宫内膜癌术后肿瘤复发．

1.2　治疗方案

根据《NCCN 临床实践指南：止吐 2019. V1》[4]（以下简称《NCCN 指南》，NCCN（美国国立综合癌症网络））及《化疗所致恶心呕吐全程管理上海专家共识》[5]指出，高致吐风险级别化疗首选的综合止吐方案为 5-羟色胺 3 受体拮抗（5-hydroxytryptamine receptor antagonists，5-HT3RA）＋地塞米松＋NK-1 受体拮抗剂，备选方案为 5-HT3RA＋地塞米松＋奥氮平．由于 NK-1 受体拮抗剂仅有进口药品，价格昂贵，尚未纳入医保报销范围，会增加患者经济负担，且医院尚未配备．因此，根据《NCCN 指南》推荐并结合患者实际情况，临床药师共同制定该患者的个体化止吐方案为：昂丹司琼注射液＋地塞米松注射液＋注射用兰索拉唑．但患者在给予该方案预防性止吐，以及化疗前进行用药教育以消除紧张情绪后仍出现 CINV，于是立即肌注盐酸甲氧氯普胺注射液 10 mg 救性治疗，但效果不佳，临床药师建议联用奥氮平止吐治疗，医生采纳．方案制定后，临床药师在化疗前，为患者讲解化疗的相关知识以解除其紧张情绪，并在化疗前 15 min，分别给予静脉推注昂丹司琼注射液 8 mg、地塞米松磷酸钠注射液 10 mg及静脉滴注兰索拉唑 30 mg，预防恶心、呕吐处理．化疗期间，临床药师嘱患者清淡饮食、少食多餐，避免进食过冷或过热食物．化疗第 3 d，患者出现持续性呕吐，立即给予肌注盐酸甲氧氯普胺注射液 10 mg 解救性治疗，但仍不能控制呕吐．临床药师建议临床医师加用奥氮平片 10 mg，口服，1 次/d，医师采纳．第 4 d 查房，患者自诉呕吐次数较前减少，自第 5 d 起患者未再发生呕吐反应．

1.3　用药分析

由于与 CINV 关系最密切的神经递质为多巴胺、5-羟色胺、P 物质和胆碱能毒蕈碱、组胺等[6-7]，而奥氮平可通过拮抗多巴胺受体、5-羟色胺受体、胆碱能毒蕈碱样受体、组胺受体等与上述相应的递质结合而发挥止吐作用．临床研究[8-12]表明，奥氮平能显著提高患者急性、迟发性、全程和爆发性 CINV 完全控制率．2016 年，ESMO（欧洲肿瘤内科学会指南）把奥氮平纳入防治爆发性呕吐的药物选择[12]．在本病例中，临床药师经过分析认为，该患者的呕吐为化疗所引起的爆发性、难治性呕吐．因此，建议加用奥氮平 10 mg，口服，1 次/d，进行止吐治疗，临床医师采纳并取得了较好的止吐效果．该案例表明，对于难治性 CINV 的年轻女性患者，在未获得阿瑞吡坦治疗时，患者应用奥氮平可得到合理、安全、有效的治疗，值得临床推广使用．此外，此案例还可作为医疗机构临床药师开展处方点评的依据．

2　病例 2

2.1　病例资料

患者 2，女，69 岁，因“腰部疼痛 3 月余”入住肿瘤内科．既往无慢性呼吸系统疾病、精神疾病及便秘史．入院疼痛数字评分法（Numeric rating scale，NRS）评分为 7～8 分，给予盐酸羟考酮缓释片 10 mg，口服，1 次/12 h，联合加巴喷丁胶囊 0.1 g，口服，3 次/d，镇痛治疗，并完善颅脑、胸、腹部 CT 检查，以及腰椎正侧位 MRI、血常规、肝肾功等检查．除肝功能指标中谷丙转氨酶（ALT）68 U/L、谷草转氨酶（AST）60 U/L 稍高于正常值外，其余未见明显异常．入院诊断：1）左肺上叶恶性肿瘤（腺癌，Ⅳ期）；2）肺继发恶性肿瘤；3）肝继发恶性肿瘤；4）骨继发恶性肿瘤．

2.2　治疗方案

患者入院第 5 d，排除化疗禁忌给予培美曲赛联合顺铂（AP）方案化疗，具体用药为：0.9% NS100 mL＋注射用培美曲塞二钠 800 mg，静脉滴注，第 1 d；顺铂注射液 40 mg，静脉滴注，第 1～3 d．并在化疗前 1 d 给予醋酸地塞米松片 4 mg，口服，2 次/d，连服 3 d 预防过敏反应．化疗前 15 min给予静脉推注昂丹司琼注射液 8 mg、静脉滴注兰索拉唑 30 mg 及多烯磷脂酰胆碱注射剂 465 mg 预防恶心、止吐、保肝预处理．第 6 d 患者诉呕吐，无法进食，睡眠差．临床医师加用奥氮平片 10 mg，口服，1 次/d，止吐．第 8 d 下午 16：07 患者发生爆发痛，立即皮下注射盐酸吗啡注射液 10 mg 救性治疗后，NRS 评分在 3 分以下，未诉头晕、口干、便秘及下肢水肿，食欲及睡眠较前明显改善．第 9 d 早上 08：30 查房，患者处于嗜睡状态，瞳孔轻微缩小，临床医师考虑为吗啡中毒反应，立即静注盐酸纳洛酮注射液 0.4 mg，观察患者处于嗜睡状态，0.5 h 后再次给予纳洛酮注射液 0.8 mg，患者仍处于嗜睡状态，急诊行 CT 检查未见脑血管意外．而临床药师认为该患者出现的嗜睡

与盐酸吗啡注射液无关，为奥氮平引起的嗜睡不良反应，建议停用奥氮平，医师采纳，未再给予盐酸纳洛酮注射液，22：00 患者逐渐清醒. 第 10 d 早上 08：30 查房，患者神清，对答自如.

2.3 用药分析

本例患者规范化给予盐酸羟考酮缓释片镇痛治疗、注射用培美曲塞联合顺铂注射液化疗，此化疗方案属于含顺铂的高致吐方案，且阿片类药物盐酸羟考酮缓释片的联合使用会加重该患者恶心呕吐，因此，给予 5-HT3RA + 质子泵抑制剂 + 地塞米松三联止吐方案，疗效不佳后联合奥氮平片 10 mg 止吐. 期间患者发生爆发痛时，皮下注射盐酸吗啡注射液 10 mg 解救治疗，16 h 后患者出现嗜睡及瞳孔轻微缩小，临床医师考虑为盐酸吗啡注射液中毒给予盐酸纳洛酮注射液解救后，患者仍未清醒. 而临床药师认为虽然盐酸吗啡注射液具有嗜睡、呼吸抑制等不良反应，但其半衰期为 1.7 ~ 3.0 h，一次给药镇痛维持 4 ~ 6 h，患者注射吗啡 16 h 后出现嗜睡状态，加之给予盐酸纳洛酮注射液拮抗无效，因此，考虑嗜睡与吗啡无关. 据报道[13]，奥氮平的不良反应主要是嗜睡、体质量增加，偶见头晕、外周水肿、静坐不能、食欲增强、口干、便秘、直立性低血压. 该药引起嗜睡的作用机制为对多巴胺、5-羟色胺、去甲肾上腺素、组胺、乙酰胆碱受体的阻断作用和/或 γ-氨基丁酸（GABA）激动作用所导致，其中组胺 H1 受体及肾上腺素能受体起主要作用[14]. 此外，奥氮平主要经过肝脏代谢，老年人较年轻人半衰期延长，嗜睡反应与剂量及治疗时长呈正相关.《NCCN 指南》[4]推荐奥氮平的标准剂量为 5 ~ 10 mg，1 次/d，疗程 2 ~ 3 d. 但奥氮平 10 mg，口服，1 次/d，常引起老年人嗜睡. 2014 年，中国临床肿瘤学会（CSCO）和中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员（CRPC）开始推荐奥氮平（2.5 ~ 5.0 mg，1 次/d）作为 CINV 的解救性治疗[5,15-16]. 而该患者应用奥氮平引起嗜睡的主要因素为：1）老年患者，药物在体内的半衰期延长；2）奥氮平使用剂量 10 mg，口服，1 次/d，已超过文献［5］报道的剂量（2.5 ~ 5.0 mg，1 次/d）；3）该患者伴轻度肝功能损害，而该药物消除半衰期延长，且女性平均消除半衰期也会延长导致清除率下降[16]. 以上诸多因素导致药物在该患者体内蓄积而发生嗜睡不良反应. 患者停用奥氮平后，未再出现嗜睡，表明患者嗜睡为奥氮平引起. 综上所述，在本案例中，临床药师建议临床医师在应用奥氮平治疗 CINV 引起难治性呕吐的老年患者时，须减少用药剂量和疗程，警惕嗜睡不良反应的发生，对该患者的治疗起到积极的作用.

3 病例 3

3.1 病例资料

患者 3，女，40 岁，因“诊断右肺癌 9 月，咳嗽、腰背痛 1 周”入院. 患者于 2017 年 3 月确诊右肺小细胞肺癌（T1N3M1，Ⅳ 期），期间外院曾间断行 3 周期紫杉醇联合卡铂（TC）方案化疗. 第 2、第 3 周期化疗后患者均出现胃肠道反应Ⅲ度，经对症处理后缓解. 患者第 3 周期化疗结束疗效评价稳定（SD），期间曾发现下肢静脉血栓，长期服用华法林钠片 2.5 mg，口服，1 次/d，抗凝治疗，监测国际标准化比值（INR）控制在 2 ~ 3 之间.

3.2 治疗方案

入院第 1 d 给予盐酸吗啡缓释片 20 mg，口服，1 次/12 h，联合加巴喷丁胶囊 0.1 g，口服，3 次/d，镇痛，并完善血常规、肝肾功、凝血功能等相关检查. 入院第 3 d 排除化疗禁忌给予吉西他滨联合顺铂（GP）方案化疗，用药为：0.9% NS100 mL + 注射用盐酸吉西他滨 1.8 g，静脉滴注，第 1 d、第 8 d；0.9% NS500 mL + 顺铂注射液 40 mg，静脉滴注，第 1 ~ 3 d. 并在化疗前 15 min 分别给予静注盐酸托烷司琼注射液 5mg、地塞米松磷酸钠注射液 10 mg，0.9% NS100 mL + 注射用兰索拉唑 30 mg，预防恶心呕吐处理. 第 6 d 患者出现持续性呕吐，给予盐酸甲氧氯普胺注射液 10 mg 解救性治疗. 第 7 d 早上 08：30 查房患者呕吐仍无明显改善，临床医师申请外购阿瑞匹坦止吐治疗，但临床药师建议可加用奥氮平片 10 mg，口服，1 次/d，进行止吐，医师采纳建议. 自第 9 d 起，患者未诉呕心、呕吐，也未发生嗜睡.

3.3 用药分析

阿瑞匹坦为细胞色素 P450 3A4 酶（CYP3A4）抑制剂、细胞色素 P450 2C9 酶（CYP2C9）诱导剂与华法林合用可使后者谷浓度下降 34%，INR 值缩短 14%. 而患者长期口服华法林，不建议使用阿瑞匹坦. 临床药师考虑该患者具有高危致吐的个体因素：年轻女性，既往曾有化疗呕吐史，并联用阿片类镇痛药盐酸吗啡缓释片等，且本次应用含顺铂高致吐方案化疗，给予 5-HT3RA + 质子泵抑制剂 +

地塞米松联合止吐方案，患者仍出现难治性的延迟性呕吐，应给予奥氮平片 10 mg，口服，1 次/d，加强致吐治疗，医师采纳.

奥氮平与阿瑞匹坦联合治疗相比较[17]，在治疗 CINV 的Ⅲ期临床试验中，奥氮平更有利于治疗 CINV. 研究[18]表明，在高致吐性化疗中奥氮平对急性 CINV 的控制不劣于阿瑞匹坦，且对延迟性 CINV 的控制优于阿瑞匹坦，并在我国人群中具有较好的安全性. 奥氮平联合托烷司琼、地塞米松可有效防治中高度致吐风险化疗方案所致的 CINV，对延迟性 CINV 预防效果更加明显[19]. 该患者应用奥氮平治疗延迟性 CINV 的效果明显，并避免了阿瑞吡坦与华法林之间的相互作用. 此案例提示临床药师在参与临床查房时应重视药物相互作用，保障患者用药安全、有效.

4　讨论

近年来，奥氮平已被用于肿瘤相关难治性呕吐的治疗，并显示出较好的临床疗效，值得临床推广应用. 从上述分析可知，临床药师在参与难治性呕吐病例的治疗中，其最基本、最重要的职责是提供专业化的用药建议，并熟悉各种药物药理作用、药动及药效学特点、药物相互作用及不良反应等. 此外，临床药师结合患者临床症状参与制定个体化止吐方案时，还要做好药学教育及监护，要及时发现药品不良反应及相互作用，并发挥自身在药理学、药物治疗学方面的优势，及时与临床医师沟通，从而制定安全、有效、科学的治疗方案，实现个体化给药目标，为医疗安全保驾护航.

［参考文献］

［1］石亚飞，陈伟，王会凌，等. 两种止吐药物预防 CINV 的循证药物经济学评价［J］. 临床药物治疗杂志，2018，16（9）：14－18.

［2］NAVARI R M，GRAY S E，KERR A C. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting：a randomized phase III trial［J］. Jsupport Oncol，2011，9（5）：188－195.

［3］关莎莎，张丽沙，钟殿胜，等. 阿瑞匹坦预防化疗诱导恶心呕吐的疗效分析［J］. 中国肺癌杂志，2019（10）：800－804.

［4］National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology：antiemesis［EB/OL］.（2019－02－28）［2020－12－06］. https：//www. nccn. org/professionals/physician_ gls/pdf/antiemesis. pdf.

［5］上海市抗癌协会癌症康复与姑息专业委员会. 化疗所致恶心呕吐全程管理上海专家共识［J］. 中国癌症杂志，2018，28（11）：946－960.

［6］CABALEIRO T，LÓPEZ-RODRIGUEZ R，OCHOA D，et al. Polymorphisms influencing olanzapine metabolism and adverse effects in healthy subjects［J］. Hum Psychopharmacol，2013，28（3）：205－214.

［7］中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会，中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会. 肿瘤治疗相关呕吐防治指南［J］. 临床肿瘤学杂志，2014，19（3）：263－273.

［8］庞红霞，郑伟生，柯秋晴，等. 奥氮平预防化疗所致爆发性呕吐的临床观察［J］. 临床肿瘤学杂志，2014，19（4）：334－337.

［9］张玉松，郭晓葵，庄志祥，等. 奥氮平联合盐酸帕洛诺司琼和地塞米松预防化疗后呕吐的疗效分析［J］. 江苏医药，2014，40（10）：1209－1210.

［10］原凌燕，焦晓栋，王湛，等. 奥氮平联合格拉司琼和地塞米松预防化疗所致恶心、呕吐的Ⅰ期爬坡试验［J］. 临床肿瘤学杂志，2013，18（6）：511－514.

［11］梁瑶，谢铮铮，杜朝阳，等. 奥氮平防治化疗相关性恶心呕吐的 Meta 分析［J］. 中国药房，2016，27（15）:2080－2082，2083.

［12］EINHORN L H，RAPOPORT B，NAVARI R M，et a1. 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations：prevention of nausea and vomiting following multiple-day chemotherapy，high-dose chemotherapy，and breakthrough nausea andvomiting［J］. Support Care Cancer，2017，25（1）：303－308.

［13］孙振晓，于相芬. 口服奥氮平片致面部多形性红斑型药疹 1 例［J］. 中国新药与临床杂志，2013，32（12）:1001－1002.

［14］FANG F，SUN H，WANG Z，et al. Antipsychotic drug-induced somnolence：incidence，mechanisms，and management［J］. CNS Drugs，2016，30（9）：845－867.

［15］刘益民，朱林，董婷婷，等. 奥氮平防治顺铂化疗致恶心呕吐的临床观察［J］. 临床肿瘤学杂志，2017，22（11）：1031－1034.

［16］卫生部合理用药专家委员会. 中国医师药师临床用药指南［M］. 2 版. 重庆：重庆出版社，2014.

［17］钟海英，张亮，黄凌莉，等. 某院 5-HT3 受体拮抗剂防治 CINV 的合理性评价［J］. 中国医院药学杂志，2018，38（8）：865－868.

［18］周冬爱，马进安，赵颜忠，等. 奥氮平预防高致吐性化疗方案致恶心呕吐的临床观察［J］. 临床肿瘤学杂志，2017，22（5）：436－440.

［19］吴丽仙，庞华春，傅健，等. 奥氮平联合托烷司琼、地塞米松预防化疗所致恶心呕吐的疗效观察［J］. 中国实用医药，2019，15（14）：73－74.