

紫杉醇注射液不良反应及临床合理用药研究

段晓 梁岚 李欣欣 李国春 (通讯作者)

(西南医科大学附属中医医院静脉用药调配中心 四川 泸州 646000)

摘要: 目的 研究分析紫杉醇注射液的不良反应及临床合理用药情况。方法 选取 2021 年 2 月—2022 年 2 月我院接收的恶性肿瘤患者 50 例, 患者均接受紫杉醇注射液治疗, 分析其不良反应发生情况。结果 50 例恶性肿瘤患者的骨髓抑制发生率 > 脱发发生率 > 胃肠道反应发生率 > 四肢麻木发生率 > 肌肉及关节疼痛发生率 > 血液系统疾病 > 肝脏毒性发生率 > 心脏毒性发生率 > 过敏反应发生率。结论 紫杉醇注射液临床应用过程中可导致严重不良反应, 用药期间应针对相关不良反应为患者实施预防性用药管理, 提升紫杉醇注射液临床应用的合理性及安全性。
关键词: 紫杉醇; 不良反应; 合理用药

前言: 紫杉醇作为一种抗微管药, 通过促进微管蛋白二聚体的聚合并阻止其解聚达到稳定微管的作用, 从而影响肿瘤细胞的分裂并诱导细胞凋亡。主要适用于卵巢癌、乳腺癌和非小细胞肺癌, 对胃癌、宫颈癌、头颈部肿瘤等也有一定疗效。但由于水溶性极低, 传统紫杉醇注射液采用高浓度的聚氧乙烯蓖麻油(Cremophor EL) 作为增溶剂, 易引发过敏反应, 发生率高达 41%, 为防止严重的过敏反应, 接受紫杉醇治疗的患者用药前要给予大剂量地塞米松等糖皮质激素和 H2 受体阻断药进行预防用药, 严重限制了紫杉醇的使用。除过敏反应外, 紫杉醇常见的不良反应(adverse drug reaction, ADR) 还有骨髓抑制、胃肠道反应、肌痛关节痛等。临床相关研究指出, 紫杉醇注射液的不良反应发生率及严重程度与药物使用剂量、患者个体差异及用药方式有密切关联, 为提升用药安全性, 临床医务人员需要在制定用药方案前详细了解患者的基本信息, 掌握紫杉醇注射液药理学作用及不良反应的特征, 根据患者的病情及身体耐受程度严格控制药物浓度, 降低药物不良反应发生率。本研究主要分析紫杉醇注射液应用于临床抗肿瘤治疗中的不良反应发生情况, 旨在为今后临床用药方案的制定提供参考。现做如下报道。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2021 年 2 月—2022 年 2 月我院接收的恶性肿瘤患者 50 例, 其中男 27 例, 女 23 例; 年龄 50 ~ 76(65. 19 ± 0.36) 岁; 病理学或细胞学检查结果: 肺癌 12 例, 乳腺癌 6 例 卵巢癌 5 例, 大肠癌 15 例, 输卵管癌 7 例、膀胱癌 5 例。纳入标准: ①无放疗史的患者; ②化疗前肝功能、肾能、心功能及血常规检查结果均正常的患者; ③无胃肠道疾病史的患者; ④对研究知情自愿签署同意书的患者。排除标准: ①抵触情绪严重; ②紫杉醇等药物过敏; ③合并精神疾病、意识障碍的患者; ④近期使用过可能对研究用药物产生干扰作用药物的患者; ⑤合并血液系统疾病、传染性疾病的患者。

1.2 方法

所有患者均使用紫杉醇注射液治疗, 用药前详细询问用药史, 确定患者无药物过敏史后用药。取紫杉醇注射液溶入生理盐水或 5% 葡萄糖注射液中, 获得浓度为 0. 3 ~ 1. 2 mg/ml 后静脉滴注, 滴注时间控制在 3 h 以上。紫杉醇注射液单独使用时的用药剂量为 135 ~ 200 mg /m², 联合应用时的剂量为 135 ~ 175 mg /m², 3 ~ 4 周重复 1 次。患者用药前

12 h 和 6 h, 患者口服地塞米松 20 mg, 以预防严重过敏反应; 结合患者的临床表现及病情, 必要时给予苯海拉明注射液 50 mg 于用药前 30 ~ 60 min 肌内注射, 同时静脉滴注西咪替丁 300 mg。患者用药过程中医务人员需密切观察患者生命体征, 静脉滴注 1 h 内,

每隔 15 min 监测 1 次血压、心率及呼吸, 同时观察患者是否存在过敏反应, 每周 2 ~ 3 次血常规检查。

1.3 观察指标

观察不良反应发生情况, 依据 WHO 抗癌药物毒性反应等级 (I ~ IV 级) 进行分级。

2 结果

50 例患者骨髓抑制发生率 > 脱发发生率 > 胃肠道反应发生率 > 四肢麻木发生率 > 肌肉及关节疼痛发生率 > 血液系统疾病 > 肝脏毒性发生率 > 心脏毒性发生率 > 过敏反应发生率, 见表 1。

表 1 恶性肿瘤患者接受紫杉醇注射液治疗期间不良反应发生情况 [例(%)]

不良反应	I 级	II 级	III 级	IV 级	总发生率 (%)
骨髓抑制	16 (32.00)	12(24.00)	17(34.00)	3(6.00)	96.00
胃肠道反应	13(26.00)	11(22.00)	7(14.00)	0	62.00
脱发	17(34.00)	15(30.00)	12(24.00)	0	88.00
四肢麻木	18(36.00)	11(22.00)	0	0	58.00
过敏反应	1(2.00)	1(2.00)	0	0	4.00
血液系统疾病	3(6.00)	2(4.00)	0	0	10.00
心脏毒性	2(4.00)	1(2.00)	0	0	6.00
肝脏毒性	3(6.00)	1(2.00)	0	0	8.00
肌肉及关节疼痛	5(10.00)	1(2.00)	1(2.00)	0	14.00

3. 讨论

紫杉醇是一种植物碱类半合成的抗肿瘤化疗药, 能 促使细胞周期阻滞于 G2/M 期, 稳定微管进而激活纺锤体检查点, 从而有效诱导细胞凋亡, 抑制细胞分裂, 虽然其抗癌效果显著, 但在实际使用过程中, 可影响线粒体的功能和结构, 且对正常细胞有很大的破坏作用, 从而导致不良反应发生。

随着临床研究逐渐深入, 发现紫杉醇注射液虽为天然药物, 且具有独特的作用机制, 但应用于恶性肿瘤临床治疗中仍可导致较多的不良反应, 加剧患者的身心痛苦感。骨髓抑制、过敏反应、消化系统反应、四肢麻木、脱发、肝肾功能受损等均为紫杉醇注射液治疗恶性肿瘤过程中较常见的

不良反应。不良反应发生率高是影响患者用药依从性及临床化疗效果的重要因素, 如何降低药物的不良反应, 提升临床用药合理性成为重点研究问题。骨髓抑制是恶性肿瘤患者接受紫杉醇注射液治疗过程中极为常见且较严重的不良反应之一。本研究结果显示, 50 例恶性肿瘤患者的骨髓抑制发生率为 96.00% , 说明紫杉醇注射液治疗过程中患者发生骨髓抑制的风险极高。骨髓抑制的主要表现白细胞减少及出现血小板抑制情况, 其中白细胞减少通常药物使用后 4 ~ 12 d 出现, 多数患者在用药 3 周左右即可恢复正常, 但是临床中亦有少数患者因病情过于严重而演变为败血症, 甚至死亡。研究指出, 紫杉醇注射液的临床不良反应发生率与药物使用剂量有密切

关联, 为此临床医务人员为恶性肿瘤患者使用紫杉醇注射液治疗的过程中需要严格控制药物使用剂量, 且用药期间需密切监测患

者的临床表现和实验室检验指标水平改变情况,一旦发现不良反应,需及时减少药物用量或停用药物。

过敏反应是紫杉醇注射液临床应用过程中相对轻缓的不良反应,以水肿、哮喘及呼吸困难为主要临床表现,本研究中患者的过敏反应发生率为 4.00%。为降低恶性肿瘤患者抗肿瘤治疗期间的过敏反应发生风险,在用药前需要详细掌握其药物过敏史,同时可在用药前预防性使用 H2 受体拮抗剂、肾上腺皮质激素等药物,降低过敏反应发生风险。

脱发是恶性肿瘤患者接受化疗治疗过程中极为常见的一种不良反应,在紫杉醇注射液使用剂量 > 200 mg/m² 时即可出现。脱发对患者生命安全的威胁较小,且在停止用药后脱发现象即可停止。

紫杉醇注射液在应用过程中极可能导致心律失常,且心脏毒性通常发生在患者滴注药物期间。本研究患者的心脏毒性发生率为 6.00%,提示在用药期间需充分考虑药物可能引起心功能不全,禁止患者开展大强度运动,同时加强心脏监护力度,以及时发现及纠正病情。

消化系统不良反应以胃肠功能紊乱、腹泻、恶心呕吐等表现为主,紫杉醇注射液可提升患者肠壁及呕吐中枢当中嗜铬细胞 5-羟色胺含量,由化学受体触发区及传入纤维对呕吐中枢发挥作用,导致恶心呕吐症状。本研究患者的消化系统不良反应发生率为 62.00%。针对此症状,临床医务人员需要及时为患者补充水电解质,维持体液平衡,同时可通过使用缓解消化系统过激反应药物改善症状严重程度。

肌肉或关节疼痛可对患者的手臂及腿部关节功能产生影响,该项不良反应临床症状轻微,且随着用药治疗时间延长可逐渐恢复。本研究中患者的肌肉或关节疼痛发生率为 14.00%,该项不良反应的发生可能与药物使用剂量密切相关,通常为剂量越大,患者的痛感越强烈,为此医务人员在用药过程中应依据患者的病情、耐受程度等严格控制药物用量。

四肢麻木是恶性肿瘤患者应用紫杉醇注射液治疗时较常见的不良反应之一,亦为限制药物使用剂量的一项重要因素,本研究患者的四肢麻木发生率为 58.00%。针对此不良反应,临床医务人员可配合应用维生素 B1 或吡哆美辛、神经生长因子等药物,以改善症状,提升患者身心舒适度。

因紫杉醇注射液主要经胆汁排泄,为此药物可对患者的肝脏产生一定毒性反应,本研究中患者的肝脏毒性反应发生率为 8.00%,为减轻肝脏毒性反应,降低该病症的发生率,在用药期间需实施保肝及降酶处理,以减轻肝脏毒性。

综上所述,紫杉醇注射液的不良反应以骨髓抑制和脱发最为常见,需要通过临床合理用药保证药物效果的同时,提升用药安全性。

参考文献:

- [1]徐佳茗,夏学军,刘玉玲. 紫杉醇新型制剂及临床研究进展[J]. 实用药物与临床, 2016, 19(4): 510-517
- [2]侯永芳,沈璐,刘巍,等. 美国医疗产品安全主动监测系统概述及启示[J]. 中国药物警戒, 2017, 14(1): 32-355
- [3]王冬冬,陈苏蓉,李成光,等. 紫杉醇注射液靶向化疗在小细胞肺癌治疗中的疗效及药物相关不良反应分析[J]. 癌症进展, 2019, 17(24): 2945-2947, 2997. DOI: 10. 11877/j. issn. 1672-1535. 2019. 17. 24. 20.
- [4] Han G, Shi J, Mi L, et al. Clinical efficacy and safety of paclitaxel liposomes as first-line chemotherapy in advanced gastric cancer[J]. Future Oncol, 2019, 15(14): 1617-1627. DOI: 10. 2217/fo-2018-0439.
- [5]吴海肖,李淑玲. 紫杉醇注射液血药浓度与不良反应的相关性研究[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(17): 71-72. DOI: 10. 15887/j. cnki. 13-1389/r. 2019. 17. 044.
- [6]张鹤. 抗肿瘤药物紫杉醇注射液的不良反应的临床分析[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2019, 25(3): 153-155. DOI: 10. 15900/j. cnki. zylf1995. 2019. 03. 007.
- [7]马静,王妍,鹿博,等. 157份抗肿瘤药物说明书用药信息标注情况的调查分析[J]. 中国药房, 2019, 30(7): 985-990. DOI: 10. 6039/j. issn. 1001-0408. 2019. 07. 25.
- [8] U. S. Department of Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (v4. 03) [EB/OL]. (2010-06-14) [2017-10-27] <http://evs. nci. nih. gov/ftp1/CTCAE/About. Html>
- [9] Postma TJ, Vermorken JB, Liefing A, et al. Paclitaxel-induced neuropathy[J]. Ann Oncol, 1995, 6(5): 489-494
- [10] Authier N, Gillet J, Fialip J, et al. Assessment of neurotoxicity following repeated cremophor / ethanol injections in rats[J]. Neurotox Res, 2001, 3(3): 301-306
- [11]黄萍,王铁柱,葛文超. 常用抗肿瘤药物致呕吐不良反应相关因素分析[J]. 中国药物警戒, 2013, 10(05): 206-311
- [12]贾利,贾霖,韩建军,等. 紫杉醇靶向化疗对小细胞肺癌的临床治疗价值和安全性[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(6): 947-950 DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-5930. 2018. 06. 024.