

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.10.014

多西他赛与紫杉醇药品不良反应真实世界数据及危险因素比较*

张文静,郝志英[△],贾俊婷

(山西省肿瘤医院药学部,山西 太原 030013)

摘要:目的 为临床合理使用多西他赛与紫杉醇提供参考。方法 统计山西省某三级甲等肿瘤专科医院2020年胃癌患者使用多西他赛或紫杉醇出现的药品不良反应(ADR)累及器官/系统及其临床表现,并将ADR发生率与患者年龄、性别、体表面积、卡氏生活质量(KPS)评分、给药剂量、治疗线数等进行单因素分析并进行Logistic多因素回归分析。结果 接受多西他赛或紫杉醇治疗患者ADR发生率分别为32.23%(1081/3354),39.09%(518/1325),2种药品的ADR累及器官/系统相似,主要表现在血液及淋巴系统、皮肤及其附件、神经系统、消化系统、全身性、肝脏系统、心血管系统等损害,但多西他赛的骨髓抑制发生率显著高于紫杉醇(44.69%比13.62%),过敏反应发生率显著低于紫杉醇(3.13%比6.14%)。Logistic回归分析结果显示,两者发生ADR的独立影响因素也不尽相同,多西他赛为给药剂量[OR=0.579,95%CI(0.523,0.641), $P<0.05$]、患者性别[OR=0.591,95%CI(0.504,0.693), $P<0.05$]及KPS评分[OR=2.712,95%CI(2.307,3.189), $P<0.05$],紫杉醇为患者是否有吸烟史[OR=1.278,95%CI(1.017,1.606), $P=0.035$]及KPS评分[OR=1.870,95%CI(1.494,2.341), $P<0.05$]。结论 真实世界中多西他赛与紫杉醇引起的ADR较多且各自特征明显。临床应预测、预防ADR的发生,并采取措施及时干预,降低用药风险,提升药品疗效及安全性。

关键词:真实世界;多西他赛;紫杉醇;药品不良反应;危险因素

中图分类号:R969.3;R979.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)10-0060-05

Comparison of Real-World Data of Adverse Drug Reactions Induced by Docetaxel or Paclitaxel and Their Risk Factors

ZHANG Wenjing,HAO Zhiying,JIA Juntong

(Department of Pharmacy,Shanxi Cancer Hospital,Taiyuan,Shanxi,China 030013)

Abstract: Objective To provide a reference for clinical rational use of docetaxel and paclitaxel. **Methods** The organs / systems involved in adverse drug reactions (ADRs) and their clinical manifestations in patients with gastric cancer treated with docetaxel or paclitaxel in a Grade III Class A cancer hospital in Shanxi Province in 2020 were counted. Univariate analysis and Logistic multivariate regression analysis were conducted on the correlation between the incidence of ADRs and patients' age, gender, body surface area, Karnofsky Performance Scale (KPS) score, dosage and the types of treatment lines. **Results** The incidence of ADRs in patients treated with docetaxel and paclitaxel was 32.23% (1081/3354) and 39.09% (518/1325), respectively. The organs / systems involved in ADRs in the two drugs were similar, mainly in the blood and lymphatic system, skin and its accessories, nervous system, digestive system, systemic diseases, liver system and cardiovascular system, but the incidence of bone marrow suppression induced by docetaxel was significantly higher than that induced by paclitaxel (44.69% vs. 13.62%), while the incidence of allergic reaction induced by docetaxel was significantly lower than that induced by paclitaxel (3.13% vs. 6.14%). Logistic regression analysis showed that the independent influencing factors of ADRs induced by the two drugs were not exactly the same, those of docetaxel were dosage [OR=0.579,95%CI(0.523,0.641), $P<0.05$], patients' gender [OR=0.591,95%CI(0.504,0.693), $P<0.05$], KPS score [OR=2.712,95%CI(2.307,3.189), $P<0.05$], and those of paclitaxel were the patients' smoking history [OR=1.278,95%CI(1.017,1.606), $P=0.035$] and KPS score [OR=1.870,95%CI(1.494,2.341), $P<0.05$]. **Conclusion** In the real world, there are many ADRs induced by docetaxel and paclitaxel, and their characteristics are obvious. Clinically, we should predict and prevent the occurrence of ADRs, take measures to intervene in time, reduce the risk of medication and improve the efficacy and safety of drugs.

Key words: real-world; docetaxel; paclitaxel; adverse drug reactions; risk factors

紫杉类药物不仅可有效治疗乳腺癌、卵巢癌、胃癌,对非小细胞肺癌、头颈部癌等实体癌也有很好的疗效^[1-2]。多西他赛与紫杉醇抗肿瘤作用机制相同,但前

者结构上以特丁氧羰基取代了紫杉醇中的苯甲酰基,水溶性略大于后者,且两者临床适应证和药品不良反应(ADR)也不尽相同。因此,根据患者情况选择适宜药

*基金项目:吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金[320.6750.2020-10-93]。

第一作者:张文静,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)1241893553@qq.com。

[△]通信作者:郝志英,女,硕士研究生,主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)hj-nuanse@163.com。

物,制订合理的化学药物治疗(简称化疗)方案,对于提高治疗水平具有重要意义。本研究中基于山西省某三级甲等肿瘤专科医院的ADR/药品不良事件(ADE)数据库,收集多西他赛及紫杉醇的ADR病例,并归纳、评价其在真实世界的安全性,筛选2种药物的潜在ADR信号,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

按国家药品不良反应监测中心下发的判定标准进行ADR因果关系评估,按确定程度分为“肯定”“很可能”“可能”“条件”“可疑”“暂时不能评定”6级,其中“肯定”“很可能”的患者确定为阳性病例。纳入使用多西他赛或紫杉醇患者的病历资料(需清楚记录ADR治疗过程及预后,≥18岁);排除重复ADR报告;合并其他类型恶性肿瘤,可能与其他药品、疾病相关的ADR;治疗过程中发生病理性类型转换^[3]。筛选出2020年山西省某肿瘤专科医院接受多西他赛(3 354例)或紫杉醇(1 325例)治疗的胃癌患者,共4 679例,根据治疗过程中是否发生ADR将患者分为试验组(ADR组,1 599例)和对照组(非ADR组,3 080例)。

1.2 方法

采用回顾性分析法统计胃癌患者ADR所累及器官/系统及其临床表现。对其年龄、性别、体表面积、卡氏生活质量(KPS)评分、给药剂量、治疗线数等关联性评价指标进行单因素分析,对相关危险因素进行Logistic多因素回归分析。

2 结果

2.1 真实世界数据下ADR累及器官/系统及临床表现

接受多西他赛治疗的胃癌患者共3 354例,发生ADR 1 081例,3 034例次,主要集中在血液及淋巴系统损害(即骨髓抑制,后文同,44.69%)、皮肤及其附件损害(15.29%)、神经系统损害(12.79%)和消化系统损害(12.20%);接受紫杉醇治疗的胃癌患者共1 325例,发生ADR 518例,2 005例次,主要集中在神经系统损害(27.83%)、皮肤及其附件损害(26.23%)和血液及淋巴系统损害(13.62%)。详见表1。可见,多西他赛及紫杉醇ADR的种类和临床表现相似,但其发生率及对不同组织和器官的影响有较大差异,多西他赛骨髓抑制发生率明显高于紫杉醇;紫杉醇对肝脏的损害相对较严重;紫杉醇在静脉滴注药物的治疗过程中,可能会因药物外渗导致皮肤损伤、炎症等,需临床特别关注。

2.2 使用多西他赛胃癌患者ADR影响因素分析

单因素分析:结果显示,男性患者使用多西他赛发生ADR比例明显低于女性($P < 0.05$);中老年患者ADR发生率较高,主要集中在50~60岁,但与其他年龄

表1 多西他赛及紫杉醇ADR累及器官/系统及临床表现
[例次(%)]

Tab. 1 Organs / systems involved in ADRs and their clinical manifestations [case(%)]

ADR累及器官/系统	临床表现	多西他赛 (n=3 034)	紫杉醇 (n=2 005)	χ^2 值	P值
血液及淋巴系统 (骨髓抑制)	中性粒细胞减少	1 024(33.75)	150(7.48)	562.299	<0.001
	贫血	247(8.14)	49(2.44)		
	发热性中性粒细胞减少	76(2.50)	33(1.65)		
	血小板减少	9(0.30)	41(2.04)		
	小计	1 356(44.69)	273(13.62)		
皮肤及其附件	脱发	218(7.19)	216(10.77)	95.151	<0.001
	指甲异常	123(4.05)	49(2.44)		
	皮疹	104(3.43)	184(9.18)		
	皮肤潮红	19(0.63)	77(3.84)		
	小计	464(15.29)	526(26.23)		
神经系统	外周感觉神经病	199(6.56)	306(15.26)	184.180	<0.001
	外周运动神经病	142(4.68)	187(9.33)		
	味觉异常	47(1.55)	65(3.24)		
	小计	388(12.79)	558(27.83)		
消化系统	恶心呕吐	190(6.26)	138(6.88)	2.687	0.101
	口腔炎	123(4.05)	53(2.64)		
	腹泻	57(1.88)	21(1.05)		
	小计	370(12.20)	212(10.57)		
全身性	体液潴留	171(5.64)	8(0.40)	8.124	0.004
	过敏反应	95(3.13)	122(6.08)		
	小计	266(8.77)	130(6.48)		
肝脏系统	AST升高	71(2.34)	73(3.64)	40.819	<0.001
	碱性磷酸酶升高	44(1.45)	57(2.84)		
	ALT升高	17(0.56)	45(2.24)		
	胆红素升高	10(0.33)	8(0.40)		
	小计	142(4.68)	183(9.13)		
心血管系统	心律失常	28(0.92)	94(4.69)	77.636	<0.001
	低血压	20(0.66)	29(1.45)		
	小计	48(1.58)	123(6.13)		
合计		3 034(100.00)	2 005(100.00)		

注:AST为天门冬氨酸氨基转移酶,ALT为丙氨酸氨基转移酶。

Note:AST is aspartate aminotransferase and ALT is alanine aminotransferase.

段相比无明显差异($P = 0.077$);有吸烟史的人(包括曾吸烟但已戒烟及仍未戒烟的患者,后文同)ADR发生率较高(74.56%),但无实际临床参考价值($P = 0.052$);不同体表面积患者ADR发生率有明显差异($P = 0.028$);KPS评分≥80分患者ADR发生率低于<80分患者;给药剂量为60,75 mg/m²的患者ADR发生率明显低于给药剂量为100 mg/m²的患者($P < 0.05$);使用多西他赛作为一线用药(一线用药指国内外指南I类

推荐的抗肿瘤药物,一般是治疗某一恶性肿瘤有效率相对较高的药物,治疗失败后选择的二线及三线药物,称为非一线用药。治疗有效率,一线药物>二线药物>三线药物)的患者,其ADR发生率略高于二线及其他线数的治疗($P=0.066$)。详见表2。

表2 使用多西他赛胃癌患者ADR单因素分析[例(%), $n=1081$]

Tab.2 Univariate analysis of ADRs in patients with gastric cancer treated with docetaxel [case (%), $n=1081$]

参数	分布	χ^2 值	P值
年龄(岁)	30~50岁	3.121	0.077
	>50岁		
性别	男	52.697	<0.05
	女		
吸烟史	有	4.140	0.052
	无		
体表面积	<1.50 m ²	21.000	0.028
	1.50~1.65 m ²		
	1.65~1.80 m ²		
	≥1.80 m ²		
KPS评分	<80分	89.966	<0.05
	≥80分		
给药剂量	<60 mg/m ²	77.023	<0.05
	60~75 mg/m ²		
	76~100 mg/m ²		
用药线数	一线	3.370	0.066
	非一线		

多因素分析:将单因素分析中有统计学意义项纳入 Logistic 回归方程,结果显示,多西他赛给药剂量[$OR=0.579, 95\%CI(0.523, 0.641), P<0.05$]、性别[$OR=0.591, 95\%CI(0.504, 0.693), P<0.05$]及 KPS 评分[$OR=2.712, 95\%CI(2.307, 3.189), P<0.05$]是多西他赛 ADR 的独立影响因素。详见表3。

表3 使用多西他赛胃癌患者ADR多因素分析

Tab.3 Multivariate analysis of ADRs in patients with gastric cancer treated with docetaxel

影响因素	β	SE	Wald	P值	OR值	95%CI
给药剂量	0.555	0.052	113.764	0.000	0.579	(0.523, 0.641)
性别	0.514	0.081	40.067	0.000	0.591	(0.504, 0.693)
KPS评分	1.021	0.082	154.700	0.000	2.712	(2.307, 3.189)
体表面积	0.050	0.039	1.696	0.190	1.052	(0.975, 1.134)

2.3 使用紫杉醇胃癌患者 ADR 影响因素分析

单因素分析:结果显示,女性患者使用紫杉醇后 ADR 发生率略高于男性($P=0.139$);中老年(>50岁)患者 ADR 的发生率与其他年龄患者比较无明显差异($P=0.075$);有吸烟史的患者 ADR 发生率较高,其与吸烟史进行关联性分析,差异有统计学意义($P=0.022$);

不同体表面积患者的 ADR 发生率比较无明显差异($P=0.371$);KPS 评分<80分患者的 ADR 发生率显著高于≥80分的患者($P=0.006$);静脉滴注 135 mg/m²时 ADR 发生率略低于 175 mg/m²($P=0.517$);紫杉醇作为一线治疗药物的 ADR 发生率略低于其他线数治疗时($P=0.166$)。详见表4。

表4 使用紫杉醇胃癌患者ADR单因素分析[例(%), $n=518$]

Tab.4 Univariate analysis of ADRs in patients with gastric cancer treated with paclitaxel [case (%), $n=518$]

参数	分布	χ^2 值	P值
年龄	30~50岁	3.166	0.075
	>50岁		
性别	男	2.189	0.139
	女		
吸烟史	有	5.532	0.022
	无		
体表面积	<1.50 m ²	6.802	0.371
	1.50~1.65 m ²		
	1.65~1.80 m ²		
	≥1.80 m ²		
KPS评分	<80分	30.869	0.006
	≥80分		
给药剂量	135 mg/m ²	0.421	0.517
	175 mg/m ²		
用药线数	一线	1.923	0.166
	非一线		

多因素分析:将紫杉醇发生 ADR 的患者情况包括吸烟史及 KPS 评分纳入 Logistic 回归方程,结果显示,吸烟史[$OR=1.278, 95\%CI(1.017, 1.606), P=0.035$]、KPS 评分[$OR=1.870, 95\%CI(1.494, 2.341), P<0.05$]是导致 ADR 的独立影响因素。详见表5。

表5 使用紫杉醇胃癌患者ADR多因素分析

Tab.5 Multivariate analysis of ADRs in patients with gastric cancer treated with paclitaxel

影响因素	β	SE	Wald	P值	OR值	95%CI
吸烟史	0.246	0.116	4.444	0.035	1.278	(1.017, 1.606)
KPS评分	0.626	0.115	29.815	0.000	1.870	(1.494, 2.341)

3 讨论

3.1 ADR 分析

免疫系统损害:变态反应是多西他赛及紫杉醇常见的 ADR,多发生在用药几分钟内,多为速发型。一般程度较轻,如皮炎、皮疹、局部或全身皮肤潮红、荨麻疹、呼吸困难、潮热等;重度过敏反应如心慌、心悸、血管神经性水肿、支气管痉挛性呼吸困难等也可能出现;过敏性休克较罕见,但若出现,极有可能会引起死亡,因此医护人员应特别重视。为了预防患者治疗时

发生严重变态反应,需在用药前进行预处理。由于2种药物引起过敏反应的机制不同,故处理规范也不同,但预处理仅能降低变态反应的发生率,不能完全消除,故输注过程中要密切监测和观察患者反应,如有变态反应发生迹象,必须及时停止输注,即刻取下输液瓶,并更换成氯化钠注射液维持输液。在整个过程中,要时刻保持患者呼吸道通畅,如患者呼吸困难,应及时疏通呼吸道,必要时可吸氧气维持,密切关注心率、血压等各项身体指标,同时采取相应措施对症治疗^[4-9]。

骨髓抑制:其临床表现特征为中性粒细胞减少,也可导致血小板减少和贫血。多西他赛的骨髓抑制呈剂量依赖性,紫杉醇的骨髓抑制呈剂量和时间依赖性。治疗过程中应严密监测血常规,若发现骨髓抑制可酌量调整给药剂量,采用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)等升白细胞药物进行有效治疗,及时使用G-CSF能降低中性粒细胞减少的发生率、严重程度,缩短持续时间^[10-12]。

神经系统损害:这也是紫杉烷类药物的常见ADR之一,且多数可逆、有剂量依赖性,主要包括运动神经病变和感觉神经病变^[13]。临床多表现为感觉异常、味觉异常、共济失调、手指末端麻木、肌肉痛、关节痛,偶有自主神经疾病导致的麻痹性肠梗阻、罕见癫痫大发作。轻度神经毒性,一般无须药物治疗;重度神经毒性必要时停用紫杉烷类药物,同时采用相应的药物治疗措施,如给予止痛药、神经生长因子等。

消化系统损害:多表现为恶心、呕吐、厌食、腹痛、腹泻、口腔炎症等,通常为轻至中度反应,恶心呕吐时可在输注紫杉烷类药物前口服雷尼替丁或昂丹司琼、托烷司琼等5-羟色胺₃(5-HT₃)受体拮抗剂来减轻恶心呕吐等症状;如发生口腔溃疡,应调整膳食,避免食用刺激性食物,同时注重口腔护理,可用复方硼砂溶液漱口;如发生腹泻,在无明显感染和炎症情况下,对症处理即可^[14]。

皮肤、指(趾)甲损害:紫杉醇皮肤损害多表现为手、脸、脚等部位的皮肤产生红斑、脱皮,一般有自身限制性。多西他赛皮肤损害多为皮疹等反应。临床可局部外用糖皮质激素软膏,如多磺酸粘多糖乳膏、地塞米松软膏等,或使用肾上腺皮质激素类,如静脉滴注泼尼松龙,也可口服苯吡丙胺、维生素B₆等治疗,减少日光暴露^[15-16]。对于指(趾)甲毒性,可在治疗前进行低温处理如戴上冰手套、冰袜子等保护手足,可减少手脚的血流量,降低其的药物浓度。紫杉醇或多西他赛用于化疗时均会引起脱发,目前对此并无较好的治疗措施。但通常化疗结束停药以后,脱发现象会慢慢好转,逐渐恢复正常。

体液潴留:体液潴留多发生在用药4~5个疗程后,此时多西他赛在体内的累积剂量为400~500 mg/m²,主要表现为双踝皮肤凹陷性水肿,可逐渐在腰、膝关节上、下积聚,甚至在胸部、腹部或包膜内诱发非恶性积液,一般可在治疗结束后3个月痊愈。临床应用多西他赛时,可在输注前1天口服地塞米松16 mg,连用3 d,能有效预防液体潴留。

肝脏系统损害:紫杉醇的肝毒性主要表现为AST、ALT、血碱性磷酸酶及血胆红素水平上升等。

3.2 合理用药建议

紫杉醇和多西他赛作为紫杉烷类代表药物广泛应用,但ADR发生率高,需临床格外注意,特别是变态反应,使用前医师应询问患者有无过敏史,并配备专业的急救设备,由专业医护人员在旁监督输注。其他ADR如神经毒性、骨髓抑制、心脏毒性等发生率也较高,用药时应及时处理或进行有效预防。为提高用药安全,患者初次使用紫杉烷类药物时,医师应充分向患者解释可能发生的ADR;医师和药师在选择用药时,应依据患者的身体及疾病状况正确选择药物种类、给药方案、药物剂型、给药剂量,做到合理的个体化给药;同时在治疗过程中做好针对性预防措施,用药后密切观察患者各项指标,一旦发生ADR,及时采取干预措施,降低用药风险,提升药品疗效及安全性。

参考文献

- [1] 陈坤成,冯思良,刘克良. 紫杉烷类抗肿瘤药物临床研究进展[J]. 国际药学研究杂志,2013,40(3):271-276.
- [2] 马力,时俊锋,童宁. 紫杉醇类药物的不良反应研究[J]. 中国药房,2018,29(21):3014-3017.
- [3] 刘岩松,赵昆,张国强. 我院129例乳腺癌患者紫杉醇注射液化疗的不良反应分析[J]. 中国药物警戒,2016,13(3):173-175.
- [4] 邓引,杨健. 某院紫杉醇注射剂用药情况与不良反应相关因素分析[J]. 药物流行病学杂志,2019,28(5):302-307.
- [5] 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.
- [6] 李文军. 紫杉醇不良反应文献综述[J]. 药物流行病学杂志,2002,11(4):187-188.
- [7] 潘洪秀,李金梅,季方茹,等. 关于紫杉醇注射液不良反应及其预防[J]. 中国民康医学,2012,24(18):2286.
- [8] 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.
- [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] HONG J, PARK SH, CHOI SJ. Nail toxicity after treatment with docetaxel: a prospective analysis in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2007,37(6):424-428.