

多西他赛不良反应及处理对策研究进展^Δ

郭晨煜*, 孙永旭, 祝伟伟, 陆丛笑*(青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院药学部, 山东烟台 264000)

中图分类号 R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)48-4598-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.48.33

摘要 目的:为减少多西他赛所致不良反应(ADR)提供参考。方法:通过 ScienceDirect 数据库和万方数据库检索国内、外相关文献,归纳多西他赛的 ADR 及处理对策,并分析其与化疗辅助药物的相互作用。结果:对于血液学毒性可使用粒细胞集落刺激因子进行治疗或预防;对于过敏反应需准备好相关急救药品,并进行密切观察;对于体液潴留可口服糖皮质激素进行预防;对于指甲和皮肤毒性,前者可通过保持指甲及周围皮肤的湿润及穿着舒适的鞋袜或通过冰敷来加以保护,后者可通过及时给予对症处理缓解;对于神经毒性可通过理疗手段缓解或辅以相关药物进行治疗;对于消化道反应,恶心、呕吐可给予 5-HT₃受体拮抗药等进行防治,口腔黏膜炎可通过口腔护理、调整膳食、支持治疗等措施应对。多西他赛与 5-HT₃受体拮抗药和质子泵抑制剂可能不存在有临床意义的药物相互作用,但与部分阿片类药物可能会产生相互作用而导致 ADR 发生。结论:使用多西他赛发生 ADR 时应及时、有效地处理,同时减少使用可能与之发生相互作用的药物,才能更好地保证患者的用药安全。

关键词 多西他赛;不良反应;处理;药物相互作用

20 世纪 70 年代, Wani MC 等^[1]从太平洋西北岸的短叶紫杉树的树皮中成功分离出紫杉醇,并确定了其结构。随后, Schiff PB 和 Parness J 等^[2-3]发现了紫杉醇独特的稳定微管的抗

癌机制。紫杉醇于 1983 年开始进行临床试验,并于 1992 年被美国食品与药品管理局(FDA)批准用于癌症治疗。20 世纪 80 年代,紫杉醇衍生物多西他赛由法国学者 Potiere 和 Phone-Pou-

- ta 分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(6):462.
- [4] Ortolani O, Conti A, Chan YK, *et al.* Comparison of propofol consumption and recovery time in Caucasians from Italy, with Chinese, Malays and Indians from Malaysia [J]. *Anaesth Intensive Care*, 2004, 32(2):250.
- [5] 王同春, 高鸿, 周菁, 等. 丙泊酚对大鼠单肺通气时代谢酶的影响[J]. 中国医学创新, 2012, 9(13):6.
- [6] 于布为, 薛庆生. 麻醉药临床研究与应用新进展[J]. 中国药房, 2011, 22(46):4 321.
- [7] 范莹盈, 徐礼鲜, 文爱东, 等. 改良反相高效液相色谱法测定血清中异丙酚浓度[J]. 南方医科大学学报, 2006, 26(10):1 510.
- [8] Loryan I, Lindqvist M, Johansson I, *et al.* Influence of sex on propofol metabolism, a pilot study: implications for propofol anesthesia[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68(4):397.
- [9] Yarbrough J, Harvey R, Cox S, *et al.* Determination of propofol using high performance liquid chromatography in whole blood with fluorescence detection[J]. *J Chromatogr Sci*, 2012, 50(3):162.
- [10] 李红星, 王金平, 陈建英. 高效液相色谱法在药物分析中的应用概述[J]. 重庆中草药研究, 2010(2):38.
- [11] 石俊敏, 韩伟立, 陈凌云, 等. HPLC-MS/MS 法测定人体血浆中丙泊酚的浓度及其药动学研究[J]. 药物分析杂志, 2012, 32(7):1 136.
- [12] Cohen S, Lhuillier F, Mouloua Y, *et al.* Quantitative measurement of propofol and in main glucuroconjugate metabolites in human plasma using solid phase extraction-liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2007, 854(1/2):165.
- [13] Thieme D, Sachs H, Schelling G, *et al.* Formation of the N-methylpyridinium ether derivative of propofol to improve sensitivity, specificity and reproducibility of its detection in blood by liquid chromatography-mass spectrometry[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2009, 877(31):4 055.
- [14] 张莉, 张丽萍, 孙成春. 液-质联用技术在中药研究中的应用[J]. 解放军药学学报, 2010, 26(6):558.
- [15] Lee SY, Park NH, Jeong EK, *et al.* Comparison of GC/MS and LC/MS methods for the analysis of propofol and its metabolites in urine[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2012, 900:1.
- [16] Miekisch W, Fuchs P, Kamyssek S, *et al.* Assessment of propofol concentrations in human breath and blood by means of HS-SPME-GC-MS[J]. *Clin Chim Acta*, 2008, 395(1/2):32.
- [17] 郑宏, 曹兴华, 王江, 等. 气相色谱-质谱法测定异丙酚的血药浓度[J]. 中华麻醉学杂志, 2004, 24(1):71.
- [18] 王力君, 郭方龙, 朱海强, 等. 气相色谱-质谱法测定纺织品中多种有机锡化合物[J]. 民营科技, 2012(7):25.
- [19] 李娟, 任路静, 孙冠男, 等. 气相色谱-质谱联用技术及其在代谢组学中的应用[J]. 生物工程学报, 2013, 29(4):434.
- [20] 曹勤, 姚瑶, 葛卫红. 丙泊酚群体药动学研究及临床个体化给药[J]. 医药导报, 2012, 31(12):1 604.
- (收稿日期:2013-07-06 修回日期:2013-11-01)

Δ 基金项目:山东省药学会临床药学竞赛康中青年科研资助项目(No.Sdpa-ask-2012-01)

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0535-6679498

通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。电话:0535-6679498。E-mail:lcx711@aliyun.com

lenc Rorer公司共同开发成功,其于1995年被FDA批准用于转移性乳腺癌的治疗。近年来,紫杉醇和多西他赛凭借其独特的作用机制,逐渐成为临床的一线化疗药物,被广泛用于多种恶性肿瘤的治疗。

多西他赛作为第二代紫杉烷类药物,因其良好的抗肿瘤活性,受到了人们越来越多的关注。与此同时,多西他赛所带来的不良反应(ADR)也逐渐进入人们的视野。本文以多西他赛为研究对象,通过ScienceDirect数据库和万方数据库检索国内、外相关文献,归纳其ADR及处理对策,同时从药物相互作用方面进行分析和总结,旨在为临床合理应用多西他赛、减少其所致ADR提供参考。

1 多西他赛的药理作用和临床应用

多西他赛是通过紫杉醇母环结构进行改造而得到的紫杉醇衍生物,是第二代紫杉烷类抗癌药的代表。紫杉烷类药物是目前所知的惟一种可以促进微管聚合和稳定已聚合微管的药物,其作用机制主要是与 β 微管蛋白N端第31位氨基酸和第217~231位氨基酸结合,使两者之间失去平衡,增加微管微丝间的相互作用,诱导和促进微管蛋白聚合,抑制其解聚,显著稳定微管蛋白构象,导致细胞在有丝分裂时不能形成纺锤体和纺锤丝,抑制细胞的分裂增殖,将细胞周期阻断于G2/M期,从而导致癌细胞的死亡,由此产生抗癌作用^[1]。与紫杉醇相比,多西他赛与微管结合部位的亲和力更高,是紫杉醇的2倍;同时,多西他赛抑制微管解聚和促进微管合成的能力也是紫杉醇的2倍。体外抗癌活性研究证实,多西他赛对多种小鼠及人的肿瘤细胞株具有细胞毒作用,约是紫杉醇的1.3~12倍,其原因可以解释为多西他赛在细胞内的浓度远高于紫杉醇,并且在胞内滞留时间也 longer。除了上述作用外,多西他赛还能够降低Bcl2基因(抑制凋亡基因)的表达,促进细胞周期调节因子p27的表达,从而促使癌细胞凋亡^[2]。此外,相比紫杉醇,多西他赛有更好的水溶性和更小的毒副作用。目前,临床上多西他赛主要用于治疗晚期乳腺癌、非小细胞肺癌、头颈部癌、胃癌和卵巢癌等^[3],其与多种化疗药物具有协同抗癌作用^[7]。

2 多西他赛的不良反应及处理对策

2.1 血液学毒性

骨髓抑制是由多西他赛引起的最常见的剂量限制性毒性,主要表现为中性粒细胞减少^[8]。与紫杉醇引起的骨髓抑制不同,其中性粒细胞减少呈剂量依赖性,而不是时间依赖性,给药后中性粒细胞达到最低点的中位时间一般是7 d。发生中性粒细胞减少时,患者通常会感到全身乏力、头晕、虚弱以及寒战等。另外,多西他赛可引起轻度血小板减少,发生率为12.9%;贫血现象比较常见,发生率为85.5%,但是只有2.4%的患者发生IV度贫血^[9]。因此,在用药过程中,应当严密监测患者的血液学变化。一旦发生骨髓抑制,可以考虑调整药物剂量,而更有效的方法是使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)进行治疗。需要注意的是,接受多西他赛治疗的患者,有时会出现发热性中性粒细胞减少(发热没有临床症状和细菌学证据)。国外研究表明,乳腺癌患者使用多柔比星、环磷酰胺序贯多西他赛治疗,发热性中性粒细胞减少的发生率为5%~25%;乳腺癌患者应用多西他赛联合多柔比星治疗,发热性中性粒细胞减少发生率为33%~48%;对于非小细胞肺癌而言,联合使用多西他赛和卡铂后,患者出现发热性中性粒细胞减

少的可能性为4%~26%;卵巢癌患者单独使用多西他赛引起发热性中性粒细胞减少的可能性为33%^[10-11]。出现发热性中性粒细胞减少的患者,因存在很高的感染风险需要及时进行治疗,一旦发生不可控制的感染将会严重影响其生存率^[12]。因此,对于某些特殊患者,包括65岁以上的老年患者、体力状态或者营养状态差的患者、存在创伤或者感染的患者、接受联合化疗的患者、曾有过类似发热史的化疗患者、晚期癌症患者以及有严重合并症的患者,可以预防性使用G-CSF来降低发热性中性粒细胞减少的发生率。此外,预防性使用G-CSF也被证实能够降低发热性中性粒细胞减少的严重程度和持续时间^[10-11]。

2.2 过敏反应

与多西他赛有关的过敏反应大多发生在输液开始后的最初几分钟里,患者通常有以下的表现,包括面部潮红、皮疹、瘙痒、胸部压迫感、背疼、低血压、支气管痉挛、弥漫性荨麻疹和血管神经性水肿等。对于轻度的过敏反应(例如面部潮红等),一般不需要停止治疗,通常可以采用减慢滴注速度来缓解^[13]。对于严重的过敏反应,尽管非常少见(4%左右),但是由于其发生快、症状急,处理不当会危及生命,因此应当引起足够重视。当患者开始接受多西他赛治疗时,特别是最初的两次输注时,医护人员通常需要对其观察5 min以上,并且准备好干预措施,包括肾上腺素、糖皮质激素、抗组胺药、支气管扩张剂等急救药品以及氧气等^[14-15]。一旦发生严重过敏反应,应立即终止治疗并及时进行对症处理,同时注意监测血压。此外需要注意的是,发生严重过敏反应的患者是不能继续使用该药进行治疗的。目前,为了预防过敏反应的发生,临床通常要求患者在给药前连续口服3~5 d糖皮质激素,例如地塞米松,每天16 mg,至少连续服用3 d^[16]。

2.3 体液潴留

体液潴留是一种容易被识别的蓄积性的ADR,主要表现为:外周性水肿、胸腔积液、腹水、心包积液及体质量增加等。体液潴留常见于化疗4~5周期后(此时多西他赛的累积剂量为400~500 mg/m²)。目前,对于体液潴留临床的预防措施同样是在给药前连续口服3~5 d的糖皮质激素。研究证实,糖皮质激素的使用不仅能够降低发生过敏反应的风险,同时也能延迟和抑制体液潴留的发生,并降低体液潴留的严重程度^[17]。另外,国外有学者对多西他赛引起的体液潴留的处理方式进行了回顾性分析,结果发现,口服低剂量的地塞米松即能够有效地预防体液潴留的发生,减少了服用大量激素所带来的副作用^[18]。

2.4 指甲、皮肤毒性等

指甲毒性是由多西他赛引起的一种常见的局部ADR,主要表现为:指甲变色、松动、剥离、疼痛、甲下血肿和甲下囊肿等。据报道,应用多西他赛引起指甲毒性的发生率约为35%^[19]。指甲毒性会给患者带来难以忍受的疼痛和巨大的心理压力,有可能会使后续治疗中断。目前认为,指甲毒性的严重程度与化疗周期数及多西他赛的累积剂量有关,因此在化疗过程中减少多西他赛的用量并不能降低指甲毒性的发生率^[17]。多西他赛引起的指甲病变并不能被治愈,但是停药后随着指甲的生长,症状会逐渐消失(通常手指甲需要6个月,脚趾甲需要12个月)。在化疗过程中,患者可以通过保持指甲及周围皮肤的湿润以及穿着舒适的鞋袜等一些保护措施来降低指甲

毒性的发生。目前,国内、外有研究报道,可以通过使用冰敷的方式,例如冰冻的手套和袜子,阻止指甲毒性的发生以及减轻症状的严重程度,原因可能是通过降低手足部位的温度,减少血液供应,从而降低多西他赛到达手足部位的剂量,进而达到保护手足的目的^[20-22]。需要注意的是,雷诺综合征、动脉病变以及肿瘤远处转移的患者不适合采用冰敷的治疗方法^[20]。

皮肤毒性主要表现为用药后四肢及双手皮肤出现异常(斑丘疹、红肿、脱屑和瘙痒等),这与药物具有较强的抗原性、易引起发病理性免疫反应有关。一般情况下,由多西他赛引起的皮肤毒性程度较轻,及时给予对症处理即可。

由药物引起的脱发现象,停药后一段时间通常会逐渐恢复正常。另外,国外研究报道,接受多西他赛治疗的患者,可能会引起结膜炎导致流泪增多,并引起眼睑皮肤红肿,严重的会导致泪小管和鼻泪管的狭窄,目前认为这一现象与眼泪中药物对眼睛及周围皮肤的刺激有关^[23]。

2.5 神经毒性

由多西他赛引起的神经毒性主要表现为周围神经病变,是一种剂量累积性中毒。在多数情况下,停止使用多西他赛后神经毒性会逐渐消失,但是对于某些比较严重的情况,神经毒性会在停药后持续很长一段时间。这种神经毒性主要包括感觉、运动与视神经毒性,发生率分别为27.8%、12.5%和1.6%^[9],症状表现为:感觉异常(皮肤的灼热感、刺痛感、麻刺感和瘙痒等)、手脚出现麻木以及沉闷感、足踝反射和膝跳反射消失等。目前,对于轻度的神经毒性,一般不主张使用药物治疗,可通过按摩等理疗手段减轻患者的不适。对于中、重度的神经毒性,可以采取一定的药物治疗手段。国外有研究表明,维生素B₆和谷胱甘肽在发生该种ADR时能够起到保护神经的作用^[24-25];在国内,通常根据患者的实际情况,给予维生素B₁、维生素B₁₂、甲钴胺、非甾体抗炎药和神经生长因子等进行治疗。对于不能耐受的神经毒性,可以考虑减少给药剂量的甚至停药。

2.6 消化道反应

消化道反应是多西他赛常见的ADR之一,也是大多数抗肿瘤药物常见的ADR。主要包括恶心、呕吐,腹泻和口腔黏膜炎等。对于多西他赛,恶心、呕吐的发生率为41.6%^[9],发生时通常根据恶心、呕吐的严重程度选择不同的药物。由于NK₁受体拮抗药(阿瑞吡坦等)尚未在国内上市,因此对于程度较重的患者宜采用帕洛诺司琼等新型强效的5-HT₃受体拮抗药,而对于程度较轻的患者,可以选用地塞米松、甲氧氯普胺、丙氯拉嗪或苯海拉明等低价位的药物,既能有效防治药物引起的恶心、呕吐,又可降低治疗成本。多西他赛引起腹泻的发生率为31.8%^[9],在无明显炎症和感染的情况下,给予及时的对症处理即可。另外,患者一旦发生口腔黏膜炎(发生率为18.4%^[9]),应及时采取以下措施:(1)进行必要的口腔护理,以减轻痛苦,如饭后用复方硼砂溶液漱口等。对于发现的口腔部位细菌或真菌感染,要及时进行相应的抗菌治疗。(2)调整膳食,避免刺激性食物。(3)加强支持治疗,例如服用维生素B₂等。

3 多西他赛与化疗辅助药物的相互作用

在体内,大部分的多西他赛(64%~93%)通过CYP3A4/5代谢成低毒产物,然后通过粪便和尿液排泄。由于多西他赛与CYP3A4的亲合力[米氏常数(K_m)=0.91 μmol/L]显著高于CYP3A5(K_m=9.28 μmol/L),而最大反应速度(V_{max}, CYP3A4:

1.17 μmol/min; CYP3A5: 1.36 μmol/min)相差不大,因此推断多西他赛主要通过CYP3A4进行代谢^[26]。化疗期间,在使用多西他赛的同时,通常会使用多种辅助药物,例如5-HT₃受体拮抗药、阿片类药物及质子泵抑制剂等。如果其中一种药物对CYP3A4有抑制或者诱导作用,很可能对多西他赛的代谢造成影响,进而影响药物疗效或加重ADR的发生,因此如何选择合适的辅助药物显得尤为重要。

3.1 5-HT₃受体拮抗药

5-HT₃受体拮抗药是目前肿瘤患者常用的辅助药物,是止吐治疗的“金标准”。常用的5-HT₃受体拮抗药有昂丹司琼、格拉司琼、托烷司琼、多拉司琼以及帕洛诺司琼等,这5种药物除格拉司琼外,代谢均涉及CYP2D6,详见表1(表中“√”表示药物涉及此种代谢酶)。其中,格拉司琼主要通过CYP3A进行代谢,但其对CYP3A没有诱导或抑制作用;托烷司琼主要依赖CYP2D6代谢;昂丹司琼和帕洛诺司琼则涉及多种代谢途径,而通常认为,对于涉及多种代谢途径的药物,同时应用其他药物时发生相互作用的可能性较小,干扰其中一种代谢途径通常不会引起药物浓度的明显改变^[27]。需要注意的是,尽管昂丹司琼涉及多种代谢途径,但是经研究发现仍有多种药物能干扰其代谢,例如顺铂、环磷酰胺及曲马多等^[27]。根据美国国立综合癌症研究网络(NCCN)2012年第1版止吐临床实践指南,多西他赛作为低度致吐风险药物,化疗前不推荐使用5-HT₃受体拮抗药。但是,多西他赛通常不单独使用,一般与铂类或蒽环类等中、高度致吐风险药物联合应用,此时需使用5-HT₃受体拮抗药。化疗药物与止吐药之间的相互作用已引起人们的广泛关注,多西他赛与5-HT₃受体拮抗药之间暂时未见有临床意义的药物相互作用报道。

表1 5种5-HT₃受体拮抗药所涉及的代谢酶^[27]

药物	CYP1A1	CYP1A2	CYP2D6	CYP3A3/4/5
格拉司琼				√(无诱导或抑制)
昂丹司琼	√(少量)	√(中度抑制)	√(中度抑制)	√
托烷司琼			√(微弱抑制)	√(少量)
多拉司琼			√(微弱抑制)	√
帕洛诺司琼		√	√	√

3.2 阿片类药物

根据NCCN 2010年第1版成人癌痛临床实践指南,对于中、重度疼痛的癌症患者,通常需要使用阿片类药物缓解疼痛。阿片类药物需通过CYP2D6代谢转化成活性代谢产物而发挥药效,因此同服阿片类药物与CYP2D6抑制剂时会降低阿片类药物的镇痛效果^[27]。芬太尼和美沙酮除上述CYP2D6代谢途径外,还通过CYP3A4代谢,因此在服用此类药物时,会影响多西他赛的代谢从而导致ADR的发生^[28],故在临床使用过程中需要引起足够的重视。

3.3 质子泵抑制剂

临床通常使用质子泵抑制剂预防和治疗化疗所引起的胃炎及上消化道症状。大多数质子泵抑制剂,除雷贝拉唑外,主要经过CYP2C19代谢,详见表2。其中,兰索拉唑和奥美拉唑对CYP2C19的抑制作用最强,泮托拉唑最弱。目前认为,约98%的奥美拉唑和73%的埃索美拉唑通过CYP2C19代谢;对于泮托拉唑而言,其与CYP2C19和CYP3A4的亲合力较低,且存在Ⅱ相代谢途径,与多种药物合用时,未见有临床意义的相互作用;雷贝拉唑则是通过非酶降解形成硫酸酯复合物,而CYP2C19和CYP3A4很少参与其代谢。因此,质子泵抑制剂

与经CYP2C19代谢的多种药物同时使用,发生相互作用的可能性更大,与主要经CYP3A4代谢的多西他赛同时使用时,发生有临床意义的相互作用的可能性较小。Tamaro I等^[29]在体外实验中验证了雷贝拉唑并不影响多西他赛的代谢。Niraula S等^[30]通过回顾性分析发现,对于前列腺癌患者,长期同时服用多西他赛和质子泵抑制剂并不会对患者的生存期产生明显的影响,提示两种药物之间可能并不存在有临床意义的相互作用。

表2 质子泵抑制剂所涉及的代谢酶^[31]

代谢途径	兰索拉唑	奥美拉唑	泮托拉唑	雷贝拉唑	埃索美拉唑
主要代谢途径	CYP2C19	CYP2C19	CYP2C19	非酶	CYP2C19
次要代谢途径	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP2C19 CYP3A4	CYP3A4

4 结语

多西他赛作为紫杉醇衍生物,具有更好的水溶性,但是溶解度仍然偏低(多西他赛溶解度为紫杉醇溶解度的65~90倍^[32])。为满足临床需要,达到有效的给药剂量,目前多西他赛的制剂中仍然需要通过加入一定的有机溶剂和表面活性剂增加其溶解度。例如:市售制剂泰索帝(Taxotere)采用吐温80增溶、乙醇助溶,将其制成含一个注射剂浓缩液和一个溶剂的两瓶装。其中,注射剂浓缩液为含有主药的吐温80溶液,溶剂为13%(W/W)的注射用乙醇水溶液,使用时先将溶剂加入浓缩液中混合均匀,临用前稀释使用。众所周知,乙醇和吐温80均能增加不良反应的发生。适当浓度的乙醇可以提高药物在水中的溶解度,但是乙醇属于中枢神经系统抑制剂,过量摄入可以导致脊髓反应降低、嗜睡、健忘、体温降低、低血糖、昏迷、麻木、呼吸抑制、心血管衰竭。此外,乙醇易透过人红细胞膜,导致红细胞变性或溶血。吐温80是非离子型表面活性剂,常用作难溶性药物的溶剂或乳化剂,使用含有吐温80的注射剂时,有时会发生过敏反应,发生率约为5%~40%,主要表现为低血压、支气管痉挛、面部潮红、皮疹、呼吸困难、心率加快、发烧、寒战。此外,吐温80还能引起溶血反应^[33]。因此,通过开发药物新制剂,减少有机溶剂和表面活性剂的使用,可以降低ADR的发生率。传统的紫杉醇制剂由于含有一定量的聚氧乙炔蓖麻油,ADR发生率较高。通过新剂型的开发,例如脂质体和白蛋白纳米粒制剂,能够明显降低ADR的发生率。注射用紫杉醇(白蛋白结合型)的说明书中明确指出,本药给药前不需给予患者抗过敏药预处理。因此,通过药物新剂型的开发和使用,消除传统方法增溶所带来的ADR,将会成为未来多西他赛研究的热点。

在多西他赛的临床使用过程中,医护人员应当对患者特别是初次应用及有过敏史的患者进行密切观察,一旦发生ADR,应及时进行处理。更为重要的是,医护人员应加强与患者的沟通,这样才能尽早发现并及时处理ADR,减少患者痛苦。

另外,医护人员应当了解多西他赛的代谢过程及在化疗期间可能与之发生相互作用的药物,对于临床化疗方案的制定非常重要。在选择辅助用药时,应尽量选用理论上发生相互作用可能性较小的药物,这样才能降低患者的用药风险,保证患者的用药安全。

综上所述,多西他赛作为新一代紫杉烷类化疗药物,具有确切的疗效,安全性和耐受性良好,其引起的ADR通常可以预测,并且在多数情况下能够有效地预防和治疗。医护人员应

熟悉药物的体内过程,加强临床的观察和监测,掌握ADR的种类和处理措施,提高其在发生ADR时的应急能力,才能更好地保证患者的用药安全。

参考文献

- [1] Wani MC, Taylor HL, Wall ME, *et al.* Plant antitumor agents VI Isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from taxus brevifolia[J]. *J Am Chem Soc*, 1971,93(9):2 325.
- [2] Schiff PB, Fant J, Horwitz SB. Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol[J]. *Nature*, 1979,277(5 698): 665.
- [3] Parness J, Horwitz SB. Taxol binds to polymerized tubulin in vitro[J]. *J Cell Biol*, 1981,91(2 Pt 1):479.
- [4] Symmans WF, Volm MD, Shapiro RL, *et al.* Paclitaxel induced apoptosis and mitotic arrest assessed by serial fine needle aspiration: implication for early prediction of breast cancer response to neoadjuvant treatment[J]. *Clin Cancer Res*, 2000,6(12):4 610.
- [5] Van Poppel H. Recent docetaxel studies establish a new standard of care in hormone refractory prostate cancer[J]. *Can J Urol*, 2005,12(Suppl 1):81.
- [6] Fitzpatrick FA, Wheeler R. The immunopharmacology of paclitaxel (Taxol), docetaxel (Taxotere), and related agents[J]. *Int Immunopharmacol*, 2003,3(13/14):1 699.
- [7] Moons PJ, Fitzpatrick FA. Taxane-mediated gene induction is independent of microtubule stabilization: induction of transcription regulators and enzymes that modulate inflammation and apoptosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998,95(7):3 896.
- [8] Hong J, Park SH, Choi SJ, *et al.* 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.
- [9] 孙燕,石远凯.临床肿瘤内科手册[M].5版.北京:人民卫生出版社,2011:815.
- [10] Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, *et al.* Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2006,24(19):3 187.
- [11] Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, *et al.* EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours[J]. *Eur J Cancer*, 2006,42(15):2 433.
- [12] Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, *et al.* Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review[J]. *J Clin Oncol*, 2007,25(21):3 158.
- [13] Ardavanis A, Tryfonopoulos D, Yiotis I, *et al.* Non-allergic nature of docetaxel-induced acute hypersensitivity reactions[J]. *Anticancer Drugs*, 2004,15(6):581.

- [14] Massacesi C, Marcucci F, Rocchi MB, *et al.* Factors predicting docetaxel-related toxicity: experience at a single institution[J]. *J Chemother*, 2004,16(1):86.
- [15] Feldweg AM, Lee CW, Matulonis UA, *et al.* Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to paclitaxel and docetaxel: a new standard protocol used in 77 successful treatments[J]. *Gynecol Oncol*, 2005,96(3):824.
- [16] Markman M. Managing taxane toxicities[J]. *Support Care Cancer*, 2003,11(3):144.
- [17] Jackie B, Jaffer A, Florian S, *et al.* Docetaxel-related side effects and their management[J]. *Eur J Oncol Nurs*, 2009,13(1):49.
- [18] Montoya ME, Markowitz AB, Klementich F, *et al.* Docetaxel and fluid retention: use of single-dose dexamethasone. ASCO Annual Meeting Proceedings[J]. *J Clin Oncol*, 2007,25(18S):19 635.
- [19] Trudeau ME. Docetaxol (Taxotere): an overview of first-line monotherapy[J]. *Semin Oncol*, 1995,22(6 Suppl 13): 17.
- [20] Scotté F, Tourani JM, Banu E, *et al.* Multicenter study of a frozen glove to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the hand[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(19):4 424.
- [21] Scotté F, Banu E, Medioni J, *et al.* Matched case-control phase 2 study to evaluate the use of a frozen sock to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the foot[J]. *Cancer*, 2008,112(7):1 625.
- [22] 李建媛,周虹,朱书兰.冰手套预防多西紫杉醇引起手部甲毒性的护理干预[J].*中国误诊学杂志*,2009,9(20): 4 814.
- [23] Esmali B. Mangement of excessive tearing as a side effect of docetaxel[J]. *Clin Breast Cancer*, 2005,5(6):455.
- [24] Cascinu S, Catalano V, Cordella L, *et al.* Neuroprotective effect of reduced glutathione on oxaliplatin-based chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Clin Oncol*, 2002,20(16):3 478.
- [25] Smyth JF, Bowman A, Perren T, *et al.* Glutathione reduces the toxicity and improves quality of life of women diagnosed with ovarian cancer treated with cisplatin: results of a double-blind, randomised trial[J]. *Ann Oncol*, 1997,8(6):569.
- [26] Shou M, Martinet M, Korzekwa KR, *et al.* Role of human cytochrome P450 3A4 and 3A5 in the metabolism of taxotere and its derivatives: enzyme specificity, interindividual distribution and metabolic contribution in human liver[J]. *Pharmacogenetics*, 1998,8(5):391.
- [27] Blower P, de Wit R, Goodin S, *et al.* Drug-drug interactions in oncology: why are they important and can they be minimized?[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2005,55(2): 117.
- [28] Hansten PD, Horn JR. *Drug interactions analysis and management*[M]. St. Louis, MO: Facts and Comparisons,2001:1.
- [29] Tamaro I, Genazzani A, Canonico P, *et al.* Lack of in vitro interactions using human liver microsomes between rabeprazole and anticancer drugs[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2009,34(1):19.
- [30] Niraula S, Pond G, de Wit R, *et al.* Influence of concurrent medications on outcomes of men with prostate cancer included in the TAX 327 study[J]. *Can Urol Assoc J*, 2013, 7(1/2):E74.
- [31] 孙培红,鲁云兰.质子泵抑制剂的代谢比较[J].*中国医院用药评价与分析*,2003,3(2):122.
- [32] Du W, Hong L, Yao T, *et al.* Synthesis and evaluation of water-soluble docetaxel prodrugs-docetaxel esters of malic acid[J]. *Bioorg Med Chem*, 2007,15(18):6 323.
- [33] 赵祎镭,宋永熙.注射剂中添加剂的不良反应问题研究[C].2008年中国药学会学术年会暨第八届中国药师周论文集,2008.

(收稿日期:2013-10-16 修回日期:2013-11-12)

国家卫生和计划生育委员会副主任崔丽出席中华健康快车2013周年答谢表彰会

本刊讯 2013年11月20日,由中华健康快车基金会主办的“爱的力量——中华健康快车2013周年答谢表彰会”在北京举行。国家卫生和计划生育委员会副主任崔丽应邀出席。来自国务院港澳事务办公室、中国铁路总公司、公安部、中国石化集团、澳门基金会等单位的负责人,以及上车服务的医院代表共200多人出席了活动。

崔丽副主任在周年答谢表彰会上致辞,充分肯定了健康快车项目是卫生扶贫项目,是关系民生事业、关心群众、服务群众的慈善事业,16年来对我国老少边穷地区基层卫生扶贫工作做出了突出贡献。崔丽表示,国家卫生和计划生育委员会将继续鼓励并支持健康快车项目,关注农村和基层百姓健康。基层卫生事业发展需要政府推动,也需要社会力量参与

和支持,希望全社会共同努力,用健康梦托起中华民族复兴的中国梦。答谢表彰会通过视频的形式,展现了贫困白内障患者复明的感人故事和医护人员在健康快车上工作和生活情况,总结了健康快车近一年来的工作成果。中华健康快车基金会对支持和参与健康快车工作的有关政府部门、捐款企业、民间团体和志愿者进行了表彰。

中华健康快车周年答谢表彰会每年举办一次,回顾健康快车一年的工作,答谢和表彰社会各界对健康快车项目的捐助和支持。健康快车成立16年来,已累计为全国14.5万余名白内障患者免费实施了白内障复明手术,累计为地方基层医院捐建了36个白内障治疗中心。