

加巴喷丁与胃复安辅助控制化疗后 恶心呕吐的临床观察

An Analysis of Gabapentin and Metoclopramide in the Treatment for Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting// CAO Qi-jun, LI Yan-hong, WANG Hai-xia

曹启军, 李艳红, 王海霞

(慈溪市人民医院, 浙江 慈溪 315300)

摘要: [目的] 观察加巴喷丁与胃复安辅助控制化疗后恶心呕吐的临床疗效。[方法] 56例患者计划接受中高度致吐风险的化疗, 所有患者随机分为A、B两组, 第1个周期化疗A组患者接受胃复安方案(托烷司琼+地塞米松+胃复安), B组患者接受加巴喷丁方案(托烷司琼+地塞米松+加巴喷丁)进行止吐治疗; 第2个周期化疗A、B两组患者交换止吐治疗方案, 评估急性期(化疗后24h)和延迟期(化疗后24~120h)的恶心呕吐控制率。[结果] 急性期恶心完全缓解率加巴喷丁方案和胃复安方案分别为53.57%和16.07% ($P<0.05$), 急性期呕吐的完全缓解率分别为51.79%和33.93% ($P>0.05$); 在延迟期, 恶心的完全缓解率分别为51.79%和23.21% ($P<0.05$), 呕吐的完全缓解率分别为57.14%和30.36% ($P<0.05$)。两种方案不良反应无差异。[结论] 加巴喷丁作为辅助性止吐治疗药物明显减轻患者化疗后恶心呕吐, 疗效明显优于胃复安。

关键词: 加巴喷丁; 托烷司琼; 地塞米松; 胃复安; 化疗诱导的恶心呕吐(CINV)

中图分类号: R73 **文献标识码:** B

文章编号: 1671-170X(2014)06-0512-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.06.B017

近十年来, 癌症已成为造成我国城乡居民死亡的第一位病因, 化疗仍然是肿瘤治疗的一种主要治疗方法, 大约80%的肿瘤患者需要使用化疗, 中高度致吐风险的方案中恶心呕吐仍是化疗的主要不良反应之一, 严重影响了患者的生活质量和治疗依从性及耐受性。目前常规的治疗药物有效率偏低, 总体的控制效果仍不能满足临床要求。最近的一些研究显示加巴喷丁有较好的术后和化疗后镇吐作用。2012年1月至2013年8月, 我们在化疗中常规使用托烷司琼(海南灵康药业)+地塞米松针(天津药业)的基础上, 对比加用加巴喷丁胶囊(江苏恒瑞)或胃复安片(山西云鹏)防治化疗呕吐56例, 验证了加巴喷丁有较好的辅助止吐效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2012年1月至2013年8月慈溪市人民医院肿瘤内科收治的56例经病理确诊的恶性肿瘤患者, 其中肺癌18例, 乳腺癌15例, 结直肠癌10例, 食管癌9例, 胃癌4例; 其中晚期肿瘤23例(初治13例, 复治10例), 辅助化疗33例; 男性

31例, 女性25例; 年龄32~66岁, 中位年龄46岁。合并轻度糖尿病9例, 高血压16例, 稳定性冠心病1例; PS评分0~1级, 预计生存期均>3个月, 化疗前血常规、肝肾功能及心电图均正常, 无化疗禁忌证。使用的化疗方案有多西紫杉醇+顺铂(TP)、吉西他滨+顺铂(GP)、表阿霉素+环磷酰胺(EC)、氟尿嘧啶+表阿霉素+环磷酰胺(FEC)、奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶(FOLFOX)。排除标准: 脑转移、消化道梗阻、电解质紊乱、服阿片类止痛药或者有其他可能出现呕吐的合并症。

1.2 治疗方法

入组的患者有确定的化疗方案, 随机分为A、B两组, A组患者第1个周期化疗接受胃复安方案: 托烷司琼5mg/d+地塞米松10mg/d, 共3d, 胃复安片10mg, 3次/d, 共5d, 每天在化疗之前1h开始用药。B组患者第1个周期化疗接受加巴喷丁方案: 化疗前两天口服加巴喷丁胶囊0.3g/次/d, 化疗前一天口服加巴喷丁胶囊0.3g, 2次/d, 化疗当日开始口服加巴喷丁胶囊0.3g, 3次/d, 化疗后共5d, 托烷司琼5mg/d+地塞米松10mg/d, 共3d。第2个周期化疗A组患者使用加巴喷丁方案止吐, B组患者接受胃复安方案止吐, 用法同前不变。根据伦理学要求, 所有患者如有恶心呕吐则所用止吐方案持续给药至恶心呕吐缓解, 并且不妨碍解救治疗。解救治疗是指虽然给予了预防性止吐治疗但仍然发生呕吐, 且呕吐后恶心不缓解, 有进一步发生呕吐的可能, 需要进一步解救性止吐治疗, 方案为肌注胃复安注射液10mg(上海禾丰)。所有患者自身两周期化学治疗的药物和剂量均不变。

1.3 观察项目和评价标准

观察在两种不同止吐方案下患者急性期和延迟期恶心和呕吐的完全缓解率(CR率)以及I度、II度、III度恶心和呕吐的百分比。比较两种方案下需要一次及以上解救治疗的患者所占百分比(解救治疗率), 并观察两种止吐方案的不良反应。疗效评价标准: 参考WHO标准, 将恶心分为0~III度: 0度: 无恶心; I度: 轻度恶心, 不影响进食; II度: 中度恶心, 影响进食; III度: 重度恶心, 需卧床。将呕吐分为0~IV度: 0度: 无呕吐; I度: 每日呕吐1~2次, 不影响进食和日常生活; II度: 每日呕吐3~5次, 影响进食和日常生活; III度: 每日呕吐超过5次, 影响进食和日常生活; IV度: 每日难以控制地频繁

基金项目: 慈溪市科技基金(慈科[2012]51号, CN2012015)

通讯作者: 曹启军, 主治医师, 硕士; 慈溪市人民医院肿瘤内科, 浙江省慈溪市南二环东路999号(315300); E-mail: caoqijun6345@163.com

收稿日期: 2013-12-09; **修回日期:** 2014-01-16

呕吐。

1.4 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理,计数资料采用 χ^2 检验分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 止吐效果

所有 56 例患者均完成了 2 个周期相同方案的化疗。加巴喷丁方案与胃复安方案对比,急性期恶心的完全缓解率分别为 53.57%和 16.07%($P < 0.05$),急性期呕吐的完全缓解率为 51.79%和 33.93%($P > 0.05$);化疗后 I、II、III 级恶心和呕吐的百分比均较胃复安方案要低。急性期呕吐控制的差异虽未达到显著差异,但加巴喷丁组也出现了改善的趋势。在延迟期,恶心的完全缓解率分别为 51.79%和 23.21%($P < 0.05$),呕吐的完全缓解率分别为 57.14%和 30.36%($P < 0.05$)。化疗后 I、II、III 级恶心和呕吐的百分比也均较胃复安方案要低,差异具有显著性(Table 1)。急性期胃复安方案解救治疗率为 17.86%,加巴喷丁方案解救治疗率为 10.71%,在延迟期,两者分别为 10.71%和 7.14%,加巴喷丁方案需要的解救治疗更少。

2.2 不良反应

在每名患者化疗方案相同的前提下,两组止吐治疗的不良反应轻微,主要是便秘,考虑多数为综合因素所致;加巴喷丁相关不良反应无明显增加(Table 2)。

3 讨论

约有 90%的患者经历高致吐风险的化疗后出现呕吐,而经过预防性治疗后仍有约 30%的患者仍会发生呕吐^[1],这与我们使用胃复安方案的效果一致。化疗所致的呕吐显著影响患者的生活质量,导致对进一步治疗的依从性下降,严重者可并发代谢紊乱,诱发营养状态下陷,丧失自理和行为能力,甚至影响心理状态^[2]。影响呕吐的原因较为复杂,除化疗药物因素作为重要因素外,患者的个体因素、临床防治呕吐的措施也是影响化疗后呕吐的重要因素。

根据最新公布的 NCCN 2014 第 1 版指南,对于中高度致吐风险的化疗止吐治疗推荐 5-羟色氨酸受体拮抗剂 (5-HT₃)+地塞米松 (DXM)+神经激肽-1 (NK-1) 受体抑制剂为基础。Saito 等^[3]研究认为 P 物质与 NK-1 受体有高度亲和力,NK-1 受体在急性期和延迟性呕吐发生中起重要作用,通过抑制 P 物质或拮抗 NK-1 受体可产生止吐作用。5-HT₃ 受体拮抗剂联合地塞米松仍然是目前化疗止吐的基石。李海金等^[4]用托烷司琼

加糖皮质激素方法预防含顺铂的联合化疗所致恶心、呕吐,对急性呕吐的有效控制率为 94.64%,对迟发性呕吐的有效控制率为 91.07%~98.21%。

加巴喷丁是一种新的抗癫痫药物,兼有止痛作用,临床常用于带状疱疹后疼痛,癌症止痛指南推荐作为一种有效的癌痛治疗的辅助药物。已有多项研究发现加巴喷丁具有化疗止吐作用和术后止吐作用^[5-7]。2008 年 Pacheco 等^[8]在 ASCO 年会报告了他的研究,在中高度致吐风险的化疗所致的顽固性呕吐的治疗中 77 例患者有 13 例需要挽救止吐治疗,在第 2 个周期化疗中,13 例患者在接受第 1 个周期未能控制呕吐的标准止吐治疗(地塞米松和昂丹司琼)基础上,随机分为 6 例接受阿瑞匹坦 125mg, d₁+80mg, d_{2,3} 或者 7 例接受加巴喷丁 30mg, tid, d₂₋₅, 通过一个经过确认的恶心和呕吐自我评分量表系统(0~15 分)观察患者的呕吐控制情况,同时评估安全性和受试者满意度。结果显示第 2 个周期化疗后,在阿瑞匹坦组平均呕吐评分从第 1 个周期的 7.0 降至 2.66,加巴喷丁组从第 1 个周期的 7.43 降至 1.0,不良反应和满意度无差异显

Table 1 The effect of nausea and vomiting protection under two different antiemesis schemes[n(%)]

Adverse reactions		Degree	Metoclopramide scheme	Gabapentin scheme	χ^2	P
Acute	Nausea	CR	9(16.07)	30(53.57)	18.537	0.000
		I	23(41.07)	16(28.57)		
		II	20(35.71)	9(17.85)		
		III	4(7.14)	1(1.79)		
	Vomiting	CR	19(33.93)	29(51.79)	4.494	0.213
		I	17(30.36)	15(26.79)		
		II	17(30.36)	11(19.64)		
Delayed	Nausea	CR	13(23.21)	29(51.79)	13.742	0.003
		I	23(41.07)	21(37.50)		
		II	14(25.00)	4(7.14)		
		III	6(10.71)	2(3.57)		
	Vomiting	CR	17(30.36)	32(57.14)	23.090	0.000
		I	18(32.14)	13(23.21)		
		II	19(33.93)	11(19.64)		
		III	2(3.57)	0		

Table 2 Other adverse reactions of the two different antiemesis schemes

Adverse reactions	Metoclopramide scheme		Gabapentin scheme	
	N	%	N	%
Dizzy	2	3.57	3	5.35
Sleepiness	0	0	0	0
Abdominal pain	2	3.57	1	1.79
Diarrhea	1	1.79	0	0
Constipation	16	28.57	14	25.00
Abnormal sensation	6	10.71	6	10.71
Peripheral edema	0	0	0	0

示针对顽固性呕吐,加巴喷丁和阿瑞匹坦一样有效,1个周期加巴喷丁的费用21美元对比阿瑞匹坦的255美元,具有较大的性价比优势。最近,Cruz等^[9]在一项先导性研究中,对于80例接受中高度致吐风险化疗的人群,常规给予昂丹司琼8mg和地塞米松10mg,d₁+4mg,bid,d₂₋₃+雷尼替丁50mg,d₁,随机分为两组,实验组自化疗前5天至化疗后5天使用加巴喷丁,对照组为安慰剂,随机双盲设计。结果显示,急性期用和不用加巴喷丁患者恶心和呕吐获得CR的比例分别为62.5%和40%($P=0.04$);在这部分急性期获得CR的人群中,延迟期获得CR的比例分别为89.3%和60.7%($P=0.01$),显示加巴喷丁可以明显改善化疗的止吐效果,尤其是在延迟性呕吐的控制上效果更明显,未见两组在不良事件方面的差异。

加巴喷丁止吐作用的机制目前尚不完全明确。有研究表明加巴喷丁能够抑制P物质的释放,而P物质是神经激肽-1受体的天然配体。罗和国等^[10]发现,患者在麻醉前1h口服600mg加巴喷丁能有效降低术后4h和24h血浆P物质的水平和术后24h恶心呕吐的发生率,这表明加巴喷丁可通过抑制血浆P物质的产生或释放,减轻其对神经激肽-1受体的刺激作用而产生抗呕的效果。Spiegel等^[11]在试用加巴喷丁治疗顽固性妊娠剧吐获得良好疗效后分析指出,呕吐反应是胃肠神经系统、植物神经系统和中枢神经系统相互作用的结果。加巴喷丁作为 γ -GABA类似物,可能与GABA-A和GABA-B受体及苯二氮卓受体相互作用,通过高电压活化的含有 $\alpha(2)\delta$ 亚单位的通道抑制钙电流,从而减少神经递质释放和导致突触后兴奋衰减。另外他还指出,加巴喷丁可以通过控制焦虑,调整潜在的自主神经失常和胃肠节律紊乱来促进胃排空和改善恶心呕吐^[11]。我们的观察结果也发现在中高度致吐风险的化疗中加巴喷丁与胃复安相比有较好的恶心呕吐完全控制率,I、II、III级恶心呕吐的发生率更低,需要的解救治疗也更少,显示它具有较强的抗吐潜力。

综上所述,在中高度致吐风险的化疗中,加巴喷丁作为辅助性抗吐药物,疗效明显优于胃复安,而且安全、廉价、使用方便,值得进一步研究。

参考文献:

- [1] Roila F, Herrstedt J, Aapro M, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21 Suppl 5: v232-v243.
- [2] Richardson JL, Marks G, Levine A. The influence of symptoms of disease and side effects of treatment on compliance with cancer therapy [J]. *J Clin Oncol*, 1988, 6(11): 1746-1752.
- [3] Saito R, Ariumi H, Kubota H, et al. The role of tachykinin NK-1 receptors in emetic action in the area postrema of ferrets [J]. *Nippon Yakurigaku Zasshi*, 1999, 114(Suppl 1): 209p-214p.
- [4] Li HJ, Dong L, Li Y. An analysis of tropisetron for prevention of cisplatin-caused emesis in 56 cases [J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2007, 13(1): 70-71. [李海金, 董良, 李英. 盐酸托烷司琼预防顺铂化疗所致恶心呕吐 56 例 [J]. *肿瘤学杂志*, 2007, 13(1): 70-71.]
- [5] Menendez-Leal A, Quijano C, Menendez-Rivera AG. Is gabapentin effective for preventing delayed nausea and vomiting (NV) after moderately and highly emetogenic chemotherapy (CT)? [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18 Suppl): 18575.
- [6] Ajori L, Nazari L, Mazloomfar MM, et al. Effects of gabapentin on postoperative pain, nausea and vomiting after abdominal hysterectomy: a double blind randomized clinical trial [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 285(3): 677-682.
- [7] Barton DL, Sloan JA, Novotny PJ, et al. Does gabapentin prevent delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting (NV)? Results of a randomized placebo controlled trial, NC-CTG N08C3 (Alliance) [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(15 Suppl): 9513.
- [8] Pacheco A, Verschraegen CF, Mangalik A, et al. A randomized open-label comparison of aprepitant (A) versus gabapentin (G) in the prevention of the refractory nausea and vomiting associated with moderately and severely emetogenic chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15 Suppl): 20509.
- [9] Cruz FM, de Iracema Gomes Cubero D, Taranto P, et al. Gabapentin for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a pilot study [J]. *Support Care Cancer*, 2012, 20(3): 601-606.
- [10] Luo HG, Mei HT, Che JH, et al. Antiemetic effect of gabapentin in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy [J]. *China Journal of Endoscopy*, 2009, 15(5): 492-494. [罗和国, 梅海涛, 车建华, 等. 加巴喷丁对腹腔镜胆囊切除患者术后恶心呕吐的防治作用 [J]. *中国内镜杂志*, 2009, 15(5): 492-494.]
- [11] Spiegel DR, Webb K. A case of treatment refractory hyperemesis gravidarum in a patient with comorbid anxiety, treated successfully with adjunctive gabapentin [J]. *Inn Clin Neuro*, 2012, 9(11-12): 31-38.