

引用本文:汪永宏.乳腺癌化疗167例的质子泵抑制剂使用合理性分析[J].安徽医药,2021,25(9):1901-1904.DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.09.049.

◇医院药学◇



乳腺癌化疗167例的质子泵抑制剂使用合理性分析

汪永宏

作者单位:安徽医科大学第三附属医院、合肥市第一人民医院药学部,安徽 合肥 230061

基金项目:安徽省“十三五”医疗卫生重点专科建设项目(皖卫科教[2017]30号)

摘要: **目的** 分析乳腺癌化疗病人质子泵抑制剂使用的合理性,为临床乳腺癌化疗病人规范使用质子泵抑制剂提供参考。**方法** 收集2018年6月至2019年5月合肥市第一人民医院乳腺癌化疗病人167例,通过回顾性调查分析,对质子泵抑制剂使用情况进行统计,依据指南对其分析。**结果** 167例病例中,134例使用了质子泵抑制剂,适应证不适宜101例,用法用量不适宜109例,其它不适宜2例。**结论** 该院乳腺癌化疗病例质子泵抑制剂的无指征使用和用法用量不适宜现象较多。建议该院采取整改措施,通过多部门联动,实施用药干预,规范质子泵抑制剂在乳腺癌化疗病人中的应用。**关键词:** 处方不当; 质子泵抑制剂; 乳腺肿瘤; 化疗病人

Rationality of using proton pump inhibitors in 167 cases of breast cancer patients undergoing chemotherapy

WANG Yonghong

Author Affiliation: Department of Pharmacy, The First People's Hospital of Hefei, The Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230061, China

Abstract: **Objective** To analyze the rationality of using proton pump inhibitors (PPIs) in breast cancer patients treated with chemotherapy and provide references for the standard use of. **Methods** A hundred and sixty-seven cases of breast cancer patients undergoing chemotherapy in The First People's Hospital of Hefei from June 2018 to May 2019 were collected. The use of PPIs in these cases was counted and analyzed retrospectively based on the practice guidelines. **Results** Of the 167 cases, there were 134 cases treated with PPIs, and mismatched indications were found in 101 cases, inappropriate usage and dosage in 109 cases, and other inappropriateness in 2 cases. **Conclusions** Inappropriate use of PPIs including mismatched indications and unsuitable usage and dosage occurs frequently in the hospital. It is suggested to take rectification measures, through multidepartment interaction and drug intervention, to regulate the application of PPIs in chemotherapy for breast cancer patients.

Key words: Inappropriate prescribing; Proton pump inhibitors; Breast neoplasms; Chemotherapy patients

质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)吸收入血液后,浓集于胃黏膜壁细胞的微管和微囊,在酸性环境中活化为亚磺酰胺代谢物与质子泵特异性结合,使质子泵不可逆的失活,对基础胃酸和刺激引起的胃酸分泌都有很强的抑制作用,是现今减少胃酸分泌最强效的药物。适应证主要为治疗急、慢性消化系统酸相关性疾病,包括胃食管反流病、消化性溃疡、卓-艾综合征、上消化道出血及相关疾病,预防和治疗应激性胃黏膜病变,根除幽门螺杆菌感染等。随着PPIs的广泛应用,临床过度使用等现象日益突显。虽然该类药物相对安全,但是不合理使用仍然存在诸多风险,如:感染、骨折、维生素B₁₂缺乏、低镁血症等^[1],同时加重病人经济负担。化疗病人有胃灼热、返酸等上消化道症状的情况下,可以治疗性使用PPIs,恶心呕吐预防失败时

可加用PPIs^[2],或者存在应激性黏膜病变危险因素的病人可在化疗过程中应用PPIs,不建议常规化疗前预防性使用PPIs^[3]。本研究通过调查合肥市第一人民医院乳腺癌化疗病人应用PPIs情况,分析使用合理性并提出改进建议,以期临床合理使用PPIs提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源 从合肥市第一人民医院HIS电子病历系统中,检索收集2018年6月至2019年5月所有乳腺癌化疗病人的病历,纳入标准:乳腺癌未手术化疗病人;术后化疗病人;术后转移并化疗病人。排除标准:联合进行放疗的乳腺癌病人;有精神疾病的乳腺癌病人。共167例。

1.2 方法 采用回顾性分析方法,对病人的年龄、性别、用药方案、胃肠道疾病、恶心呕吐反应、是否

使用PPIs等情况进行统计,依据中国《肿瘤治疗相关呕吐防治指南(2014版)》^[4]、*NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology:Antiemesis*^[5]、《肿瘤药物治疗相关恶心呕吐防治中国专家共识(2019年版)》^[2]、《应激性溃疡防治专家建议(2018版)》^[6]、《质子泵抑制剂临床应用指导原则(2020年版)》^[3],及药品说明书,建立乳腺癌化疗病人PPIs使用的评价标准(见表1),以评价病人使用PPIs的合理性。

2 结果

2.1 病人的基本资料 167例病人均为女性,年龄(49.8 ± 7.9)岁,范围为31~76岁;乳腺癌未转移化疗的148例,转移并化疗19例,无暴发性恶心呕吐病例,详见表2。

表2 乳腺癌化疗病人基本资料/例(%)

病人信息		例数(%)	使用PPIs	未使用PPIs
性别	女	167(100.00)	134(80.24)	33(19.76)
年龄	≤ 50岁	84(50.30)	64(38.32)	20(11.98)
	> 50岁	83(49.70)	71(42.51)	12(7.19)
诊断	未转移化疗	148(88.62)	122(73.05)	26(15.57)
	转移并化疗	19(11.38)	12(7.19)	7(4.19)

注:PPIs为质子泵抑制剂。

2.2 PPIs使用情况 167例乳腺癌化疗病人中:(1)134例使用了PPIs,使用率为80.24%,病程记录主要用药目的为化疗时预防性使用;(2)114例病例使用了1种PPIs,15例病例前后使用了2种PPIs,5例病例前后使用了3种PPIs,分别按使用品种统计为例次数;(3)55例化疗前1~3 d开始使用,73例化疗当天开始使用,6例化疗后使用;(4)给药途径:126例静脉滴注,7例口服,1例静脉滴注3 d后改口服;(5)134例病例疗程(4.11 ± 1.56)d。具体用法用量见表3,病程记录PPIs使用情况见表4。

2.3 PPIs使用不合理情况分析 167例乳腺癌化疗病人,化疗前或同时预防性使用PPIs及病程未记

表3 质子泵抑制剂(PPIs)的用法用量情况

品种	给药方法	推荐标准剂量	医嘱剂量	例次
泮托拉唑	静脉滴注	40 mg, qd	120 mg, qd	54
			60 mg, qd	6
			60 mg, bid	20
			40 mg, qd	3
兰索拉唑	静脉滴注	30 mg, qd	60 mg, qd	29
			30 mg, bid	9
			30 mg, qd	7
艾司奥美拉唑	静脉滴注	40 mg, qd	80 mg, qd	1
			40 mg, qd	16
			20 mg, qd	1
			20 mg, qd	7
奥美拉唑	静脉滴注	40 mg, qd	80 mg, qd	2
			40 mg, qd	2
雷贝拉唑	口服	20 mg, qd	20 mg, qd	2

注:1.qd为每日1次,bid为每日2次。

2.其中部分病例前后使用了2种或2种以上PPIs。

录PPIs使用目的的,如病历诊断无急、慢性消化系统酸相关性疾病以及病程记录无消化系统不适等症状,亦未有预防恶心呕吐方案失败再调整方案记录,共101例,为适应证不适宜,占60.48%;不符合说明书推荐的用法用量,均为用法用量不适宜,共109例,占65.27%;另2例(1.20%)有指征使用而未使用,为其他不适宜,其中1例病例长期使用阿司匹林同时合用地塞米松10 mg静脉注射,应预防使用PPIs而未使用,1例有胃部疾病应治疗用PPIs而未使用;33例有指征使用病例无同时联合使用抑酸剂情况,疗程亦均合理。

2.4 干预建议 有胃部疾病的病人加用PPIs,使用高度及中度催吐风险化疗药物的病人,恶心呕吐预防失败时可加用PPIs,或者存在应激性黏膜病变危险因素的病人可在化疗过程中应用PPIs,不建议常规化疗前预防性使用PPIs。预防恶心呕吐方案概要^[4-5]见表5,有指征使用PPIs的35例病例具体PPIs

表1 乳腺癌化疗病人质子泵抑制剂(PPIs)使用的评价标准

评价内容	合理	不合理
适应证	用于胃食管反流病、消化性溃疡、卓-艾综合征、上消化道出血及消化系统其他酸相关疾病;预防和治疗应激性胃黏膜病变;抗肿瘤药物治疗病人恶心呕吐方案预防失败调整方案时	病历诊断、病程及相关检查未记录有:(1)胃食管反流病、消化性溃疡、卓-艾综合征、上消化道出血及消化系统酸相关疾病;(2)上腹部疼痛、饱胀、返酸、烧心、纳差、恶心等症状的;应激性胃黏膜病变的危险因素;(3)酸相关性消化系统疾病病人化疗前预防性使用质子泵抑制剂
用法用量	各品种说明书推荐的剂量和用法	不符合说明书推荐的剂量和用法
用药疗程	肿瘤化疗病人出现的上消化道病变,根据病人症状、体征、实验室检查结果调整治疗方案,应予适合所治疗疾病的最短疗程;预防应激性黏膜病变的,在病情稳定,临床症状开始好转,开始进食或可耐受肠内营养的,可考虑停用	不符合该规定的
联合使用	不与其他抑酸剂联合使用,若存在夜间酸突破症状,可在睡前或夜间加用H ₂ 受体拮抗剂	无正当理由,联合使用2种及以上抑酸剂

推荐使用方案^[3]见表6。

3 讨论

3.1 无适应证用药 中国《肿瘤治疗相关呕吐防治指南(2014版)》、*NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis* 指出,在肿瘤化疗过程中,PPIs 选择性用于有胃部疾病的病人,或者存在应激性黏膜病变危险因素时预防使用PPIs;另因呕吐导致的贲门撕裂、反流性食管炎等可治疗使用PPIs^[8]。近年来一些研究发现PPIs对诱导乳腺癌细胞凋亡^[9]、提高化疗药物效果^[10]以及对三阴性乳腺癌细

胞的抗转移活性^[11]等有一定作用,但还需进一步证实。另有研究表明PPIs可能损害乳腺癌幸存者的认知功能,包括记忆和注意力^[12]。现有的证据及PPIs潜在的不良反应,不建议化疗前常规使用PPIs。

(1)化疗药物引起的胃黏膜损伤通常限于浅层,糜烂较多,溃疡较少,通过内镜检查评估的黏膜损伤发生率较高,但临床症状与内镜黏膜损伤的表现无关,很少有严重的后果,在停止化疗后可能会自行消退。当已经使用最佳止吐方案,仍有胃灼热或上消化道症状的情况下,可以治疗性使用

表4 乳腺癌化疗167例病例病程记录中质子泵抑制剂(PPIs)使用情况

胃部疾病情况	例数(%)	PPIs的使用	例数(%)	指征情况
未记录有胃部疾病	132(79.04)	化疗前或同时预防性使用PPIs	71(42.51)	无
		病程未记录PPIs使用目的	30(17.96)	无
		未使用PPIs	31(18.56)	无
有上腹部疼痛、饱胀、返酸、烧心、纳差、恶心等症状	28(16.77)	使用PPIs	27(16.17)	有
		未使用PPIs	1(0.60)	有
有两项应激性胃黏膜病变潜在危险因素	7(4.19)	使用PPIs	6(3.59)	有
		未使用PPIs	1(0.60)	有

表5 167例乳腺癌化疗病例化疗方案各催吐危险级别及相应预防恶心呕吐方案概要

催吐危险级别	例数(%)	化疗方案	恶心呕吐的防治方案	
			急性期	延迟期
高度催吐危险(呕吐发生率>90%)	92(55.09)	含顺铂化疗方案;含EC化疗方案	5-HT ₃ RA + DXM + NK-1RA 奥氮平 + DXM + 帕洛诺司琼 5-HT ₃ RA + DXM + NK-1RA + 奥氮平	DXM + NK-1RA 奥氮平 奥氮平
中度催吐危险(呕吐发生率>30%~90%)	3(1.80)	含卡铂多药化疗	5-HT ₃ RA + DXM + NK-1RA	DXM
低度催吐危险(呕吐发生率10%~30%)	67(40.12)	含卡培他滨口服化疗;多西他赛单药或联合曲妥珠单抗化疗;紫杉醇单药化疗;曲妥珠单抗单药治疗	DXM;甲氧氯普胺;5-HT ₃ RA; 丙氯拉嗪	无常规预防
轻微催吐危险(呕吐发生率<10%)	5(2.99)	长春瑞滨化疗;拉帕替尼靶向治疗	无常规预防	无常规预防

注:EC化疗方案为表柔比星+环磷酰胺,5-HT₃RA为5-HT₃受体拮抗剂,DXM为地塞米松,NK-1RA为NK-1受体拮抗剂(用于中度催吐风险时,仅选择性用于部分病人,例如卡铂≥300 mg/m²、环磷酰胺≥600~1 000 mg/m²、阿霉素≥50 mg/m²)。

表6 35例乳腺癌化疗有质子泵抑制剂(PPIs)使用指征病人的抗肿瘤方案及相应PPIs推荐方案

方案	例数	PPIs使用指征	PPIs推荐方案 ^①
多西他赛单药或联合曲妥珠单抗化疗	6	返酸、纳差、恶心、食欲差等胃肠道	标准剂量PPIs每日1次,首选口服,不能口服的静脉用药;化疗方案含多西他赛的不推荐奥美拉唑 ^[7]
EC化疗方案	1	不适	
	10		
NX化疗方案	1		
NP化疗方案	1		
FEC化疗方案	9		
TCH化疗方案	1	大便隐血联合大剂量地塞米松	标准剂量PPIs每日1次口服,化疗过程中使用,不推荐奥美拉唑 ^[7]
曲妥珠单抗靶向	6	长期口服阿司匹林联合大剂量地塞米松	标准剂量PPIs每日1次,首选口服,不能口服的静脉用药,化疗过程中使用

注:EC化疗方案为表柔比星+环磷酰胺,NX化疗方案为长春瑞滨+卡培他滨,NP化疗方案为长春瑞滨+顺铂,FEC化疗方案为氟尿嘧啶+环磷酰胺+吡柔比星,TCH化疗方案为多西他赛+卡铂+曲妥珠单抗。

①肝功能异常:严重者艾司奥美拉唑和奥美拉唑≤20 mg/d,重度异常者泮托拉唑≤20 mg/d,肝、肾功能异常病人兰索拉唑15 mg/d。

PPIs^[13]。(2)根据化疗方案,部分病例化疗前需要使用糖皮质激素预处理预防过敏、止吐、体液潴留等。167例病例中,144例使用了地塞米松,给药方案为地塞米松注射液5~10 mg化疗前静脉注射或地塞米松片7.5 mg每日两次口服2~4 d。根据《应激性溃疡防治专家建议(2018版)》,大剂量使用糖皮质激素(相当于地塞米松>9.375 mg/d)合用非甾体抗炎药或者粪便隐血持续时间>3 d,应预防使用PPIs。(3)化疗病人出现恶心呕吐的高危因素一般有两个方面:病人因素和治疗因素,病人因素主要有年龄、性别、饮酒史、焦虑、既往恶心呕吐史等^[14],治疗因素在于乳腺癌化疗药物大部分为高催吐危险级别药物。《抗肿瘤治疗相关恶心呕吐预防和治疗指南(CS-CO)2019.V1.0》《肿瘤药物治疗相关恶心呕吐防治中国专家共识(2019年版)》均提出,CINV的治疗原则以预防为主,注重全程及个体化管理,制定合适的预防恶心呕吐方案,恶心呕吐预防失败时可加用PPIs。本研究167例病例,病程记录无恶心呕吐预防失败需调整方案记录。

3.2 用法用量不适宜 PPIs仅能与激活状态的质子泵结合,体内消除半衰期较短,通常在1 h以内,当达到单次最佳给药剂量后,进一步提高剂量对抑酸作用没有明显的提高,增加给药次数可以增加PPIs捕获活性泵的概率,效果优于提高单次剂量。临床应明确用药指征,制定个体化给药方案,注意药物之间的相互作用及特殊人群的剂量问题,在不影响疗效的前提下,尽可能选择小剂量、短疗程^[3]。有奥美拉唑对多西他赛在乳腺癌大鼠体内药动学影响的研究^[7],口服奥美拉唑可显著提高多西他赛在乳腺癌大鼠体内的生物利用度,减缓消除速率,所以乳腺癌病人化疗方案含多西他赛时,合用奥美拉唑可能会导致多西他赛药效及毒副作用增加,可优先选择其他PPIs。

化疗病人有胃灼热、返酸等上消化道症状的情况下,可以治疗性使用PPIs,PPIs的用法用量根据病人的症状,参照药品说明书推荐的剂量使用,注射剂用于上消化道出血、禁食或吞咽困难的病人^[3]。化疗病人糖皮质激素相关的高危人群应激性溃疡预防用药,标准剂量PPIs每日1次即可,不能口服的方可考虑静脉用药^[15]。本研究109例用法用量不适宜,普遍单次剂量过大。

综上情况,该院乳腺癌化疗病人PPIs的使用存在诸多不合理现象,主要在使用指征和用法用量方面,用药指征不明确,使用剂量过大。主要原因是临床医生对PPIs的药理作用及临床适应证掌握不确切。不合理使用增加了病人用药风险,同时,PPIs

因升高胃液PH,会影响一些药物的溶解和吸收如卡培他滨等,影响化疗效果^[16]。建议该院采取整改措施,通过多部门联动,实施用药干预,规范PPIs在乳腺癌化疗病人中的应用。

参考文献

- [1] 陈辰,史天陆,吴文信,等.质子泵抑制剂潜在用药风险的研究进展[J].中国医院用药评价与分析,2018,18(12):1722-1724.
- [2] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会,中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会.肿瘤药物治疗相关恶心呕吐防治中国专家共识(2019年版)[J/CD].中国医学前沿杂志(电子版),2019,11(11):16-26.DOI:10.12037/YXQY.2019.11-04.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.质子泵抑制剂临床应用指导原则(2020年版)[J].中国实用乡村医生杂志,2021,28(1):1-9.
- [4] 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(2014版)[J].临床肿瘤学杂志,2014,19(3):263-273.
- [5] THE NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN Clinical practice guidelines in oncology: antiemesis. Version 1.2019. [EB/OL]. (2019-02-28) [2019-8-30]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf.
- [6] 柏愚,李延青,任旭,等.应激性溃疡防治专家建议(2018版)[J].中华医学杂志,2018,98(42):3392-3395.
- [7] 刘颖,何瑶,蒋德锡.奥美拉唑对多西他赛在乳腺癌大鼠体内药动学的影响[J].中国新药与临床杂志,2019,38(5):282-287.
- [8] 王强,谭文苗,康宁,等.注射用质子泵抑制剂合理利用评价标准[J].临床药物治疗杂志,2018,16(10):17-20.
- [9] ZHANG S, WANG Y, LI SJ. Lansoprazole induces apoptosis of breast cancer cells through inhibition of intracellular proton extrusion[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2014,448(4):424-429.
- [10] TAN Q, JOSHUA AM, WANG M, et al. Up-regulation of autophagy is a mechanism of resistance to chemotherapy and can be inhibited by pantoprazole to increase drug sensitivity[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2017,79(5):959-969.
- [11] JIN UH, LEE SO, PFENT C, et al. The aryl hydrocarbon receptor ligand omeprazole inhibits breast cancer cell invasion and metastasis[J]. BMC Cancer, 2014,14:498.
- [12] MADISON AA, WOODY A, BAILEY B, et al. Cognitive problems of breast cancer survivors on proton pump Inhibitors[J]. J Cancer Surviv, 2020,14(2):226-234.
- [13] 黄琼,杜洁,成舒乔,等.癌症患者质子泵抑制剂使用的研究进展[J].中国临床药理学与治疗学,2018,23(10):1179-1187.
- [14] 柴丽敏,贾俊婷,杨静,等.化疗致恶心呕吐的高危因素分析[J].中国药物与临床,2019,19(16):2770-2772.
- [15] 湖南省临床用药质控中心.湖南省质子泵抑制剂的临床应用指导原则[J].中南药学,2016,14(7):673-683.
- [16] 翟蒙蒙,李志刚,沈杰,等.质子泵抑制剂对进展期胃癌化疗方案临床疗效的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2017,22(8):933-936.

(收稿日期:2021-04-19,修回日期:2021-06-23)