

奥氮平用于化疗相关性恶心呕吐的临床应用分析

Clinical application analysis of olanzapine in the treatment of chemotherapy induced nausea and vomiting

张明¹, 王瑾², 王睿²,
白楠²

(1. 清华大学附属北京清华长庚医院 药学部 / 清华大学 临床医学院, 北京 102218; 2. 中国人民解放军总医院 药物临床研究中心, 北京 100853)

ZHANG Ming¹, WANG Jin²,
WANG Rui², BAI Nan²

(1. Department of Pharmacy, Tsinghua University Affiliated Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China; 2. Center of Medicine Clinical Research, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China)

收稿日期: 2021-01-28

定稿日期: 2020-02-26

作者简介: 张明(1993-), 男, 药师, 主要从事医院药学工作

通信作者: 白楠, 副主任药师

Tel: (010)66937166

E-mail: bainan82@126.com

摘要:目的 用文献计量学的方法分析奥氮平用于化疗相关性恶心呕吐(CINV)的研究现状。方法 检索自2000年1月到2019年4月PubMed、EmBase、SCI、中国知网公开发表的文献,用EndNote 7.0软件进行去重,并分类整理分析。结果 最终纳入文献242篇,其中外文200篇,中文42篇;发表的文献类型均以论著为主,其次为综述,其中论著177篇,综述59篇;第1篇相关文献发表于2000年;发表文章最多的第一作者是NAVARI R M;被引频次最高的文献为134次;研究内容主要是奥氮平用于不同类型CINV的疗效评价、临床对照研究和综述。结论 奥氮平可以用于CINV,尤其是用于难治性CINV,但也存在过度镇静的风险,临床使用时应慎重选择。

关键词:奥氮平;化疗相关性恶心呕吐;文献计量分析

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.07.023

中图分类号:R971.41 **文献标志码:**B

文章编号:1001-6821(2021)07-0887-04

Abstract: Objective To investigate the recent development of olanzapine in the treatment of chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV) based on a bibliometric approach. **Methods** All literatures were searched on PubMed, EmBase, SCI and CNKI from January 2000 to April 2019. EndNote 7.0 was used to sort out and summarize. **Results** A total of 242 papers were collected, including 200 foreign literature and 42 Chinese papers. Among 242 papers, there were 177 original articles and 59 reviews; the first article was published in 2000; most of the first author was NAVARI R M; the highest cited frequently was 134 times. The main contents of previous studies were the efficacy evaluation, clinical research and review of olanzapine in the treatment of different types of CINV. **Conclusion** Olanzapine in the treatment of CINV has a certain rationality, especially for refractory CINV, but there are certain risks, doctors should choose carefully.

Key words: olanzapine; chemotherapy induced nausea and vomiting; bibliometric analysis

化疗相关性恶心呕吐(CINV)是癌症化疗患者最害怕的症状之一^[1]。指南指出与CINV关系最密切的神经递质为5-羟色胺(5-HT)、P物质、多巴胺、乙酰胆碱、组胺和大麻素等^[2]。奥氮平由于可以阻断5-HT、多巴胺、乙酰胆碱和组胺,目前临床上常超说明书用于各种类型CINV的治疗。本文用文献计量方法,对文献中关于奥氮平治疗CINV的现状和发展趋势进行分析。

材料和方法

1 资料来源

数据库:PubMed、EmBase、SCI、中国知网(CNKI)。用自由词和主题词结合检索。英文数据库以“olanzapine”“chemotherapy-induced nausea and vomiting”“CINV”为关键式进行检索;中文数据库以“奥氮平”“化疗相关性恶心呕吐”“止吐或恶心”为关键式检索。检索时间2000年1月到2019年4月。

纳入标准 与奥氮平治疗CINV有关的文献。

排除标准 重复文献、科普报道、信件以及不符合的文献等。

2 文献计量分析内容

用文献计量学方法提取数据,对发表文献的年份分布、第一作者、研究机构、被引频次以及文献主要研究内容等进行分析阐述。

3 统计学处理

用EndNote 7.0软件进行去重、整理,结合Excel软件及人工筛重,分类整理,对研究内容进行分析。

结果

1 文献检出情况及分类

检索情况 共检出相关研究文献814篇,经过删除重复文献以及不符合的文献,外文共纳入200篇,其中PubMed 7篇,EmBase 151篇,SCI 42篇,其中论著144篇,综述53篇,会议资料2篇,博硕士论文1篇;国内共纳入中文相关文献42篇,其中论著33篇,综述6篇,博硕士论文2篇,会议资料1篇。

文献发表时间分布 外文最早的第1篇相关文献是PIRL等^[3]于2000年发表的1份个案报道,文章叙述了1例白血病患者在使用奥氮平后,其长期的恶心症状得到缓解。最新的文献发表时间为2019年3月^[4]。国内于2011年发表第1篇^[5]相关文献:用随机交叉、自身对照法,观察46例恶性肿瘤患者自身先后2次化疗对奥氮平、格拉司琼、地塞米松预防恶心、呕吐的程度及疗效。2017年发表文献达到52篇(最高),2019年骤减,考虑与统计时间有关(非全年文献)。

作者、研究机构分布 发表相关文献数量最多的5位第一作者依次是NAVARI R M(34篇)、MUKHOPADHYAY S(10篇)、ABE M(8篇)、FLANK J(7篇)、CHIU L(5篇)。发表相关文献最多的研究机构是Indiana University, School of Medicine South Bend, United States,共17篇;其他依次是Department of Gynecology,

Shizuoka Cancer Center, 9篇; Department of Pharmacy, Hospital for Sick Children, Toronto, Canada, 7篇; Department of Radiation Oncology, Odette Cancer Centre, Sunnybrook Health Sciences Centre, 6篇; University of Notre Dame, Notre Dame Cancer Institute, United States, 5篇。

被引频次 被引用最多的文献是NAVARI等^[6]于2011年在《J Support Oncol》发表的文章,该文章被引用了134次,文章阐述了在了一项随机Ⅲ期临床试验中,比较了联合帕洛诺司琼及地塞米松,奥氮平相对于阿瑞吡坦控制CINV及改善生活质量的有效性,结果显示,奥氮平与阿瑞吡坦对于化疗所致急性、延迟性呕吐及急性恶心的疗效相当,但对于迟发性恶心,奥氮平则显示出更好的疗效。被引频次排序前5位的可参见相关文献[6-10]。

2 奥氮平用于不同类型CINV的研究

2.1 奥氮平用于暴发性CINV

涉及奥氮平用于暴发性CINV的有49篇。一项Ⅱ期临床试验^[10]发现,154例发生暴发性CINV的患者,在标准止吐药物治疗失败后给予奥氮平2.5~5.0 mg·d⁻¹进行治疗,结果显示,恶心和呕吐的完全缓解(CR)率分别为100%和35%,表明口服奥氮平治疗预期性和暴发性CINV是有效的,对恶心的改善尤为明显。NAVARI等^[7]的一项随机、双盲临床验证,与对照组相比,试验组口服奥氮平10 mg·d⁻¹治疗暴发性CINV的疗效更佳,呕吐CR率分别为70%(39例/56例)和31%(16例/52例),恶心CR率分别为68%(38例/56例)和23%(12例/52例)。这证明奥氮平用于暴发性CINV是合理的。

2.2 奥氮平用于急性CINV

有43篇文献涉及奥氮平用于急性CINV。刘玉等^[11]将96例患者随机均分为试验组和对照组,试验组和对照组均在化疗前30 min静脉滴注托烷司琼及静脉注射地塞米松,试验组自化疗前24 h晚上开始口服奥氮平5 mg,连续服用3 d,第1个化疗周期结束后的结果显示,试验组的急性恶心呕吐发生率(6.25%)和迟发性恶心呕吐发生率(10.41%)均明显低于对照组(27.08%和33.33%),差异均有统计学意义(均P<0.05)。田瑞华等^[12]将100例乳腺癌患者,随机分为2组,每组各50例,2组均采用帕洛诺司琼、地塞米松止吐,其中试验组同时加用奥氮平止吐,结果显示,试验组的急性和延迟性恶心呕吐控制有效率分别为92%和76%,均显著高于对照组的74%和54%,差异均有统计学意义(均P<0.05)。这证明奥氮平可以用于急性CINV的治疗。

2.3 奥氮平用于延迟性 CINV

涉及奥氮平用于延迟性 CINV 的有 27 篇。PASSIK 等^[13]开展的一项临床试验旨在研究奥氮平预防高度致吐化疗(HEC)和中度致吐化疗(MEC)引起的延迟性恶心呕吐的最大耐受剂量,结果显示,6 例使用 HEC 的患者中有 4 例获得 CR,9 例使用 MEC 的患者全部获得 CR,15 例患者无一例出现Ⅳ级药物不良反应。MIZUKAMI 等^[14]评估了奥氮平(第 1~5 天口服 $5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)联合标准方案[神经激肽-1(NK-1)受体拮抗药,5-HT₃受体拮抗药和地塞米松]组与标准方案组对 CINV 的改善作用,结果显示,2 组患者的急性期呕吐 CR 率分别为 86% 和 55%,延迟期恶心 CR 率分别为 64% 和 23%,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。这表明奥氮平用于延迟性 CINV 是安全的,且药物不良反应轻微,尤其是对延迟性恶心的改善较为突出。

2.4 奥氮平用于难治性 CINV

涉及奥氮平用于难治性 CINV 的有 11 篇。ABE 等^[15]纳入了 50 名在接受化疗标准治疗后出现 2 级或 3 级恶心的患者,从下一个周期化疗前 1 d 开始给予奥氮平 5 mg ,连用 7 d,结果显示,难治性恶心的控制率从 0% 提高到 92%,差异有统计学意义($P < 0.001$)。SHINJO 等^[16]对 5 名接受过标准药物治疗后出现难治性呕吐的癌症患者,给予奥氮平 $5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗,结果显示,3 例患者呕吐的 CR 率达到了 100%,并且也改善了厌食症状,2 例患者的呕吐改善明显,且没有观察到药物不良反应。由于目前尚无随机、双盲试验在难治性 CINV 中对症药的应用研究,2014 年我国相关指南^[2]指出对于难治性 CINV 患者,相关治疗可参见解救性治疗,推荐奥氮平作为难治性 CINV 的辅助治疗药物。文献报道奥氮平用于难治性 CINV 取得了较好的效果,根据指南推荐,可以作为难治性 CINV 的选择用药。

2.5 奥氮平用于预期性 CINV

涉及奥氮平用于预期性 CINV 的有 8 篇。ABE 等^[17]报道了 40 名妇科癌症患者接受帕洛诺司琼,阿瑞吡坦和地塞米松三联疗法用于 CINV 疗效不佳后,在下次化疗前 1 d 口服奥氮平 5 mg ,在第 1~5 天口服奥氮平 5 mg 并联合三联疗法,评价标准为整个期间(化疗后 0~120 h)的 CR 率、急性期 CR 率和延迟期 CR 率,结果显示,急性期、延迟期和整个期间的 CR 率分别为 97.5%、95.0% 和 92.5%,表明预防性使用奥氮平联合三联疗法可获得更好的结果。NAVARI 等^[18]研究显示,高度致吐组急性期、延迟期、整个期间的呕吐 CR 率分别为 100%、75% 和 75%,恶心 CR 率

分别为 100%、50% 和 50%,中度致吐组呕吐 CR 率分别为 97%、95% 和 72%,恶心 CR 率分别为 100%、78% 和 78%。奥氮平可以增加高、中度致吐性方案恶心和呕吐的控制率,减少预期性 CINV 的发生。

3 奥氮平用于 CINV 的临床对照研究

奥氮平用于 CINV 的临床药物对照研究共有 29 篇。LIU 等^[18]研究结果显示,奥氮平组与 5-HT₃受体拮抗药组的恶心 CR 率分别为 76.85% 和 46.2%,呕吐 CR 率为 84.3% 和 67.6%,在延迟的 CINV 中奥氮平组强于 5-HT₃受体拮抗药组。SHUMWAY 等^[19]进行了一项随机对照试验研究,评估奥氮平与阿瑞吡坦用于预防 CINV 的疗效,试验纳入了 20 名患者,结果显示,奥氮平与阿瑞吡坦的急性期 CR 率分别为 62.5% 和 33.3%,延迟期 CR 率分别为 66.7% 和 55.6%,药物不良反应发生均轻微,证明了含有奥氮平的方案耐受性良好,并且与含阿瑞吡坦的方案具有相似的疗效。其他的临床对照试验包括奥氮平与甲氧氯普胺^[7]、福沙匹坦^[20]等,奥氮平用于 CINV 均取得良好的治疗效果,且疗效优于对照组。

4 其他论著研究内容

在美国,奥氮平治疗 4 d 的费用约为阿瑞吡坦治疗 3 d 费用的 10%~20%,且疗效相仿^[21]。东南亚地区(如泰国、马来西亚和印度尼西亚),阿瑞吡坦组用于 CINV 取得的疗效,在同等疗效的情况下使用奥氮平,单次化疗分别节省了 2.94、5.55 和 2.20 美元^[4]。美国国立综合癌症网络(NCCN)指南^[22]推荐奥氮平的给药剂量为口服 $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,在化疗的第 1~4 天或第 1~3 天给药,但部分患者会出现明显的镇静作用或嗜睡。部分文献证实,奥氮平 $5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的用量具有相似的功效和较少的镇静作用,并且可以最大限度地减少日间活动的干扰^[14,23]。由于人种的差异,日本的研究可能更适用于中国人,该研究表明,奥氮平 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的剂量足以控制 CINV 的发生,如控制不佳,可增加剂量^[24]。

讨 论

CINV 是化疗药物常见的并发症。对于 HEC,提倡用三联标准疗法,即 5-HT₃受体拮抗药联合地塞米松及 NK-1 受体拮抗药;对于 MEC,提倡 5-HT₃受体拮抗药联合地塞米松的疗法,但疗效不够满意。由于在化疗后第 1 天,患者体内的 5-HT₃代谢产物 5-羟基吲哚乙酸水平达到峰值,因此推测 5-HT₃受体拮抗药的作用应该在化疗后的 24 h 内最强。2014 年,美国 NCCN 指南推荐将奥氮平作为预防 HEC/MEC 所致 CINV 的预

防用药;我国指南^[2]推荐奥氮平作为解救性止吐和难治性 CINV 的治疗药物,因此,从 2014 年开始,有关奥氮平用于 CINV 的文献逐年增多。

CINV 严重降低患者对治疗的依从性,影响化疗的效果,奥氮平可以用于各型 CINV,临床治疗效果良好。根据我国指南^[2]及 NCCN 指南^[22]的推荐,建议用药剂量为 5~10 mg·d⁻¹;对于体质较弱者和老年人,建议用药剂量为 2.5~5.0 mg·d⁻¹。在临床使用时,应告知患者及其家属超说明书用药的相关风险,如较强的镇静作用,并根据患者的情况进行用药调整。

参考文献:

- [1] KEARNEY N, MILLER M, MAGUIRE R, *et al.* WISECARE + : Results of a European study of a nursing intervention for the management of chemotherapy – related symptoms [J]. *Eur J Oncol Nurs*, 2008,12(5):443–448.
- [2] 于世英,印季良,秦叔逵,等. 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.
- [3] PIRL W F, ROTH A J. Remission of chemotherapy – induced emesis with concurrent olanzapine treatment: A case report [J]. *Psychooncology*, 2000,9(1):84–87.
- [4] CHANTHAWONG S, LIM Y H, SUBONGKOT S, *et al.* Cost – effectiveness analysis of olanzapine – containing antiemetic therapy for managing highly emetogenic chemotherapy in Southeast Asia: A multinational study [J]. *Support Care Cancer*, 2019,27(3):1109–1110.
- [5] 毛文奎,彭雷. 奥氮平配合格拉斯琼预防恶性肿瘤化疗所致恶心、呕吐临床疗效观察[J]. *中国医药导刊*,2011,13(3):452–454.
- [6] NAVARI R M, GRAY S E, KERR A C. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy – induced nausea and vomiting: A randomized phase III trial [J]. *J Support Oncol*, 2011,9(5):188–195.
- [7] NAVARI R M, NAGE C K, GRAY S E. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of break – through chemotherapy – induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy [J]. *Support Care Cancer*, 2013,21(6):1655–1663.
- [8] NAVARI R M, EINHORN L H, LOEHRER P J, *et al.* A phase II trial of olanzapine, dexamethasone, and palonosetron for the prevention of chemotherapy – induced nausea and vomiting: A Hoosier oncology group study [J]. *Support Care Cancer*, 2007,15(11):1285–1291.
- [9] JORDAN K, JAHN F, APRO M. Recent developments in the prevention of chemotherapy – induced nausea and vomiting (CINV): A comprehensive review [J]. *Ann Oncol*, 2015,26(6):1081–1090.
- [10] CHIU L, CHIU N, CHOW R, *et al.* Olanzapine for the prophylaxis and rescue of chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV): A retrospective study [J]. *Ann Palliat Med*, 2016,5(3):172–178.
- [11] 刘玉,高炳玉,夏立平,等. 奥氮平在乳腺癌联合治疗方案中辅助化疗所致恶心呕吐的疗效观察[J]. *解放军药学报*,2017,33(2):180–182.
- [12] 田瑞华,郑宗柱,陈祥明,等. 奥氮平在乳腺癌新辅助化疗中的止吐疗效分析[J]. *中外医疗*,2017,36(22):118–120.
- [13] PASSIK S D, NAVARI R M, JUNG S H, *et al.* A phase I trial of olanzapine (zyprexa) for the prevention of delayed emesis in cancer patients: A Hoosier Oncology Group Study [J]. *Cancer Invest*, 2004,22(3):383–388.
- [14] MIZUKAMI N, YAMAUCHI M, KOIKE K, *et al.* Olanzapine for the prevention of chemotherapy – induced nausea and vomiting in patients receiving highly or moderately emetogenic chemotherapy: A randomized, double – blind, placebo – controlled study [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2014,47(3):542–550.
- [15] ABE M, KASAMATSU Y, KADO N, *et al.* Efficacy of olanzapine combined therapy for patients receiving highly emetogenic chemotherapy resistant to standard antiemetic therapy [J]. *Biomed Res Int*, 2015,2015(6):1–6.
- [16] SHINJO T, OKADA M. Olanzapine use in cancer patients for refractory vomiting [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2006,33(3):349–352.
- [17] ABE M, HIRASHIMA Y, KASAMATSU Y, *et al.* Efficacy and safety of olanzapine combined with aprepitant, palonosetron, and dexamethasone for preventing nausea and vomiting induced by cisplatin – based chemotherapy in gynecological cancer: KCOG – G1301 phase II trial [J]. *Support Care Cancer*, 2016,24(2):675–682.
- [18] LIU J, TAN L, ZHANG H, *et al.* QoL evaluation of olanzapine for chemotherapy – induced nausea and vomiting comparing with 5 – HT₃ receptor antagonist [J]. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2015,24(3):436–443.
- [19] SHUMWAY N M, TERRAZZINO S E, JONES C B. A randomized pilot study comparing olanzapine (Zyprexa) to aprepitant (emend) for treatment of chemotherapy – induced nausea and vomiting [J]. *J Pain Manag*, 2015,8(3):233–241.
- [20] SOROOSHIAN H, VO L. A modified olanzapine regimen for the prevention of chemotherapy – induced nausea and vomiting [J]. *J Community Support Oncol*, 2015,13(11):388–391.
- [21] NAVARI R M, GRAY S E, KERR A C. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy – induced nausea and vomiting: A randomized phase III trial [J]. *J Support Oncol*, 2011,9(5):188–195.
- [22] NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology: Antiemesis, Version 2. 2017 [EB/OL]. Pennsylvania: NCCN, 2017 – 03 – 28 [2017 – 09 – 27]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf.
- [23] MUKHOPADHYAY S, DUTTA P, BHATTACHARYA B, *et al.* Low dose olanzapine in chemotherapy induced nausea and vomiting: The ideal 8 pm antiemetic [J]. *Support Care Cancer*, 2018,26(2):S79.
- [24] BUN S, YONEMOR K, AKAGI T, *et al.* Feasibility of olanzapine, multi acting receptor targeted antipsychotic agent, for the prevention of emesis caused by continuous cisplatin or ifosfamide – based chemotherapy [J]. *Invest New Drugs*, 2018,36(1):151–155.

(本文编辑 戴荣源)