

Discussion on the Medication of Fosaprepitant-Induced Nausea and Vomiting in Children—A Review of Relevant Studies and Clinical Applications

Peiling Lu Shao Wu*

Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong, 510200, China

Abstract

Objective: To analyze and study the treatment of nausea and vomiting caused by malignant tumors in children using Fosapritan Diglumine, and explore its clinical efficacy and safety. **Methods:** Through comprehensive analysis of relevant literature, this paper compares the clinical data of the drug in the treatment process of pediatric malignant tumors and adult malignant tumors from the aspects of drug characteristics, mechanism of action, combination therapy regimen, adverse drug reactions, nausea and vomiting control, and relief degree at home and abroad, and analyzes and comprehensively evaluates the data of the drug in the treatment process of pediatric malignant tumors and adult malignant tumors. **Conclusion:** Fosapritan and Dexmedetomidine provide medication reference for the difference in complete relief of nausea and vomiting when used alone or in combination in the treatment regimen.

Keywords

chemotherapy-induced nausea and vomiting; NK-1RA receptor antagonists; fosaprepitant dimeglumine

儿童恶性肿瘤治疗所致恶心呕吐的研究探讨——福沙匹坦相关研究与临床应用综述

陆佩玲 吴韶*

广州医科大学附属第一医院药学部, 中国·广东 广州 510200

摘要

目的: 分析研究福沙匹坦双葡甲胺用于儿童恶性肿瘤所致恶心呕吐的治疗, 探讨其临床效果以及安全性。**方法:** 论文通过对相关文献综合分析, 从药物特点、作用机制、联合用药方案、药物不良反应、恶心呕吐控制及缓解程度方面, 以国内外临床数据对比, 该药物在儿童恶性肿瘤治疗过程的数据以及成人恶性肿瘤治疗过程的数据, 分析和综合评价。**结论:** 福沙匹坦双葡甲胺在治疗用药方案里单独使用、联合用药对恶心呕吐治疗完全缓解差异性提供用药参考。

关键词

化疗导致的恶心呕吐; NK-1RA受体拮抗剂; 福沙匹坦双葡甲胺

1 引言

肿瘤患者化疗后最常见的不良反应之一为恶心呕吐。恶心呕吐降低了轻度病例的生活质量, 甚至使患者抵抗或延迟进一步治疗, 因此, 化疗期间预防恶心呕吐的发生对于降低呕吐率、降低医疗成本、减轻患者病痛的折磨起到了关键作用。福沙匹坦双葡甲胺可与5-羟色胺3受体拮抗剂(5-HT₃RA)和地塞米松联合使用, 预防化疗引起的呕吐。

【作者简介】 陆佩玲(1985-), 女, 中国广东中山人, 本科, 初级药师, 从事药学研究。

【通讯作者】 吴韶, 女, 中国广东人, 本科, 副主任药师, 从事医院药学研究。

在接受高致吐性化疗(HEC)的癌症患者中, 福沙匹坦对CINV的控制是有效和安全的。论文综述NK-1RA在CINV的作用机制, 在系统梳理福沙匹坦在儿童用药方面的现有研究成果, 包括其药效学、药代动力学特点、临床应用效果、安全性及潜在的不良反应等, 为临床合理用药提供参考依据, 以期优化儿童肿瘤患者化疗期间的止吐治疗方案。

2 NK-1RA受体拮抗剂在恶心呕吐中的作用机理

恶心呕吐发生的机制尚未明确, 大部分研究数据表明: 主要原因有: 化疗药物使肠嗜铬细胞释放神经递质引起呕吐^[1,2]; NK1受体的药物抑制肿瘤因子的合成, 干扰涉及甚至导致恶心呕吐的神经递质传导途径^[3]。

3 NK-1RA 受体拮抗剂——口服阿瑞匹坦的药代动力学研究

根据相关研究表明,成人口服福沙匹坦的药代动力学相对稳定。药物的吸收、分布、代谢和排泄呈现出较为规律和可预测的模式,这使得给药剂量和治疗方案的制定有了较为明确的依据。然而,对于儿童而言,福沙匹坦的药代动力学情况却尚不明确。由于儿童的生理机能和生长发育阶段与成人存在显著差异,这可能会对福沙匹坦在体内的代谢和消除过程产生重要影响。因此,迫切需要进一步深入研究,以明确儿童使用福沙匹坦时的药代动力学特点,在保障儿童用药安全同时药物有效性得到体现,达到真正治疗目的。

有报道指出,治疗幼儿需要液体制剂。然而,在很长一段时间内,全球范围内都没有用于粉末悬浮液,因此,临时制备了 10mg/mL 阿瑞匹坦幼儿市售(非)口服悬浮液的适当替代品,根据相关药代动力学方面研究,结果,单室模型充分描述了阿瑞匹坦在儿童中的药代动力学。观察到的整个人群的生物利用度为 83% (95%CI 为 69%~97%)。临时口服混悬液的吸收率为 39.4% (95%CI 19.5~57.4%) 的吸收速度快于胶囊平均吸收时间 1.78h (95%CI 1.32-2.35)^[4]。

4 NK-1RA 受体拮抗剂在高度致吐性化疗 (HEC) 方案中的应用

阿瑞匹坦为首个上市 NK-1 受体拮抗剂,目前多个临床研究已证实该药对各个阶段的 CINV 均有效,且不良反应轻微,患者亦可耐受;福沙匹坦是阿瑞匹坦的前体药物,用药途径为静脉用药,通过在体内转化为阿瑞匹坦而发挥作用,既避免了肝脏首过效应,又可以提高生物利用度。

三药联合已成为高致吐方案的标准预防方案: NK1 受体拮抗剂、5-HT3 受体拮抗剂、皮质类固醇激素。三联用药预防方案,与细胞色素 P4503A4 酶有关,福沙匹坦对地塞米松代谢第 1~2 天影响明显,曲线下面积可增加约 50%,而其对地塞米松代谢第 3 天及以后影响不明显。因此,皮质类固醇激素的给药剂量在第 1~2 天须减少约 50%;在三药联合预防急性 CINV 的方案中,第 1 天地塞米松的剂量减少到 12mg^[5]。

在一项针对接受中度或高度致吐风险化疗方案的儿童患者的研究中,使用福沙匹坦组较未使用福沙匹坦组患者急性 CINV 及延迟性 CINV 的发生率均有显著降低^[6]。

5 NK-1RA 受体拮抗剂的不良反应

NK-1RA 最常见的毒副作用有消化系统反应,如便秘、腹泻、消化不良;血液系统反应,如粒细胞减少等,偶见循环系统、呼吸系统反应,如脓毒性休克、脱水、呼吸困难等。另外福沙匹坦还会发生头痛、注射部位疼痛及硬结等^[7]。有研究^[8]调查了福沙匹坦与含蒽环类药物化疗后的 ISAEs/HSRs, 35/127 例患者 (28%) 在化疗和止吐治疗后出现 ISAEs/HSRs; 32 例患者出现 137 例单独 ISAEs, 主要表现为皮肤红斑、身体疼痛和导管部位出现肿胀现象; 16 例发

展为 50 例单独 hsr, 主要是水肿/肿胀、红斑或皮炎(无过敏反应)。每一位患者不良反应各异,经过轻微治疗或观察,大多数患者可耐受,在使用时预先判断,提前与患者及家属沟通药物可能产生不良反应,减少患者焦虑情绪,能够配合医生做下一步治疗。

6 NK-1RA 受体拮抗剂在儿童呕吐控制作用的探讨

Venkatraman Radhakrishnan^[9] 等研究表明,福沙匹坦关于在儿童中使用的数据有限,因此研究进行了一项 III 期随机对照试验。试验过程: 1~12 岁计划接受中度或高度致吐性化疗的儿童被随机分配到 a 组 (fosaprepitant) 或 b 组 (安慰剂)。招募到 a 组的儿童接受静脉注射昂丹司琼加地塞米松,随后静脉输注福沙匹坦。b 组的儿童接受的药物与 a 组的相同,只是用安慰剂代替了福沙匹坦。化疗结束后继续使用昂丹司琼和地塞米松 48h。该研究的主要终点是确定在最后一次化疗给药后 24~120h (延迟期) 内达到完全缓解 (CR) 的患者比例, CR 定义为无呕吐、无干呕、无使用抢救药物。次要终点是在急性期 (0~24h) 达到 CR 的患者比例,以及在最后一次化疗后的总体比例。结果: 共分析了 163 例患者 (fosaprepitant 组 81 例,安慰剂组 82 例)。在急性期 (86% vs 60%, $P < 0.001$)、延迟期 (79% vs 51%, $P < 0.001$) 和总期 (70% vs 41%, $P < 0.001$), 福沙匹坦组的 CR 率显著高于安慰剂组。福沙匹坦组 3 例 (4%) 患者和安慰剂组 16 例 (20%) 患者需要紧急止吐药 ($P = 0.0017$)。结论: 在昂丹司琼和地塞米松的基础上加用福沙匹坦,能改善中度或高度致吐性化疗患儿化疗诱导呕吐的控制。研究综合评价了福沙匹坦在临床应用的安全性和有效性,综上所述,有临床研究支持在使用昂丹司琼、地塞米松,加用福沙匹坦预防儿童 CIV 是安全有效的。

研究表明儿童患者的症状往往比成人严重,特别是使用 HEC 药物 (铂类、大剂量环磷酰胺及药物联合的 HEC 方案) 的患儿,若不预防性使用止吐药物,呕吐率 > 90%^[10]。目前我国上市的 NK-1RA 类的药物主要有口服阿瑞匹坦胶囊和注射用福沙匹坦粉针剂,由于阿瑞匹坦胶囊没有儿童规格,医生不能根据儿童的年龄、体重等个人身体状况开医嘱,况且服药过程中患儿口服药物配合度不高,胶囊剂型不易吞咽、或由于年纪太小的原因不会吞咽胶囊等原因,因此注射用福沙匹坦对于儿童肿瘤患者有一定优势。

国外也有儿童使用福沙匹坦的临床研究,例如对接受 HEC 或 MEC 的儿科患者使用阿瑞匹坦或福沙匹坦的 5 项临床试验的数据进行了个体、患者水平的汇总分析。研究了急性期完全 CIV 控制 (从第一次化疗剂量到化疗阻滞最后一次化疗剂量后 24h) 与年龄、性别、种族、癌症类型、急性期持续时间和止吐方案的关系。检查相同因素与急性期完 CIV 控制与延迟期 (急性期结束至 96h 后) 完全 CIV 控制之间的关系。结果: 共 735 例患者 (平均年龄 8.9

岁；范围0.3~17.9岁）纳入急性期分析。老年患者急性期完全 CIV 制的可能性较小（相对危险度 [RR], 0.97/年；95%CI, 0.96~0.98/年）和更长的急性期持续时间（R 0.89/天；95%CI 值, 0.84~0.94/天）。与单用昂丹司琼相比，接受昂丹司琼联合阿瑞吡坦或福萨坦与急性期完全 CIV 控制的可能性更高（RR, 1.28；95%CI, 1.09~1.50）。急性期完全 CIV 控制患者有可能出现延迟期完全 CIV 控制（RR, 1.19；95%CI, 1.06~1.34）和接受阿瑞吡坦或磷沙吡坦的患者。结论：在接受 HEC 或 MEC 的儿科患者中，年龄更小、急性期持续时间更短和止吐方案与急性期完全 CIV 控制相关。急性期完全 CIV 控制和止吐方案与延迟期完全 CIV 控制相关。

还有根据成人研究结果，由于药物相互作用与阿瑞吡坦联用时剂量减少了 50%，尽管缺乏儿童相互作用的数据。目前的研究旨在对儿童地塞米松清除率（CL）的影响，以评估在目前的止吐方案中，阿瑞吡坦同时使用量减少是否合适。

方法：共纳入 65 名儿童（0.6~17.9 岁），接受静脉或口服止吐治疗（地塞米松阿瑞吡坦）作为标准用 LC-MS/MS 法测定 305 例地塞米松血药浓度。采用非线性混合效应模型建立地塞米松与阿代动力学综合模型，探讨阿瑞吡坦给药对地塞米松 CL 的影响。

结果：在该人群中，同时给予阿瑞吡坦的患者地塞米松 CL 降低了约 30% 的未抑制 CL_{23.3L} 置信区间 20.4~26.0。这一结果与成人研究的结果（降低 50%）不一致。结论：当静脉给予地塞米松作为预防儿童 CINV 三联治疗的组成部分时，我们建议将地塞米减少 30% 而不是 50%^[11]。

7 结语

根据 GLOBOCAN 2020 数据库的资料，中国 0~14 岁儿童恶性肿瘤发病率略高于世界平均发病水平，但明显低于美国、英国、韩国和日本等发达国家的水平^[12]，可能与家庭环境、饮食习惯和人种因素有关^[13,14]，但对于一个家庭来说，儿童患恶性肿瘤无疑是沉重的打击，为杀死癌细胞使用抗肿瘤药物，但抗肿瘤药物除了对癌细胞有杀死、抑制作用，也会对正在发育阶段的儿童正常细胞造成损害，最常见之一的化疗后发生恶心呕吐问题无可避免，NK-1RA 受体拮抗剂在 CINV 管理中继续发挥着重要作用，即使随着 CINV 的发展，NK1RA 受体拮抗剂和第二代 5-HT₃ 受体拮抗剂的广泛使用，对 CINV 的控制是有效和安全的。针对儿童急性 CINV 引起的高致吐风险化疗，相关肿瘤指南中尚未形成统一的推荐意见。儿童患者制定止吐治疗方案时还需考虑首选给药途径、止吐药物作用时间以及适当的给药间隔、止吐药每天的最大耐受量以及患者的依从性问题等，医生、药师还需要充分考虑患者年龄小，依从性差以及各组织器官未发育完全等问题，在遵循临床循证医学基础上，制定个体化治疗方案，使恶心呕吐现象完全缓解。

参考文献

[1] HT₃ receptor antagonists injected into the area postrema

inhibit cisplatin-induced emesis in the ferret[J]. *Br J Pharmacol*, 1989,97(1):247-255.

- [2] The clinical research study for fosaprepitant to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting: A review[J]. *Adv Clin Exp Med*,2023(4):7.
- [3] Italian Group for Antiemetic Research. Double-blind, dose-finding study of four intravenous doses of dexamethasone in the prevention of cisplatin-induced acute emesis[J]. *J Clin Oncol*,1998,16(9):2937-2942.
- [4] A simple extemporaneous oral suspension of aprepitant yields sufficient pharmacokinetic exposure in children[J]. *Oncol Pharm Pract*,2023,29(4):899-904.
- [5] 薛飞,刘鑫,齐晓.磷酸沙吡坦预防化疗引起的恶心呕吐的临床研究综述[J].*中华临床医学杂志*,2009,31(2):531-531.
- [6] WILLIER S, CABANILLAS STANCHI K M, VON HAVEM, et al. Efficacy,safety and feasibility of fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric patients receiving moderately and highly emetogenic chemotherapy-results of a non -interventional observation study[J].*BMC Cancer*,2019,19(1):1118.
- [7] 何斯怡,张敏,陆筱灵,等.福沙吡坦双葡甲胺联合5-HT₃拮抗剂及地塞米松预防高致吐化疗药物所致恶心呕吐的疗效及安全性[J].*当代医学*,2022,28(11):66-68.
- [8] 聂国庆.福沙吡坦联合5-HT₃受体拮抗剂预防化疗相关性呕吐的临床观察[J].*安徽师范大学学报(自然科学版)*,2021,44(3):264-267.
- [9] Boccia R, Geller RB, Clendeninn N, et al. Hypersensitivity and infusion-site adverse events with intravenous fosaprepitant after anthracycline-containing chemotherapy: a retrospective study[J]. *Future Oncol*,2019,15(3).
- [10] Radhakrishnan V, Joshi A, Ramamoorthy J, et al. Sagar TG, Intravenous fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced vomiting in children: A double-blind, placebo-controlled, phase III randomized trial[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019,66(3).
- [11] A Laura Nijstad, Evelien de Vos-Kerkhof, Catherine F Enters-Weijnen Marianne D van de Wetering Wim J E Tissing, et al. Hilde Rosing Arief Lalmohamed Alwin D R Huitema C Michel Zwaan Overestimation of the effect of (fos)aprepitant on intravenous dexamethasone pharmacokinetics requires adaptation of the guidelines for children with chemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. *Support Care Cancer*, 2022,30(12).
- [12] GLOBOCAN 2020: Estimated Cancer Incidence Mortality and Prevalence Worldwide in 2020[EB/OL].[2021-08-14].<https://gco.iarc.fr/today/>.
- [13] Linabery A M, Ross J A. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992—2004)[J]. *Cancer*,2008,112(2):416-432.
- [14] BAADE P D, YOULDEN D R, VALERY P C, et al. Trends in incidence of childhood cancer in Australia,1983-2006[J]. *Br J Cancer*,2010,102(3):620-626.