

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2012.02.023

阿扎司琼注射液预防芬太尼透皮贴剂所致的肿瘤患者恶心呕吐的疗效观察

赵迎超,程晶,张盛,董晓荣,黄方,姜瑶

Azasetron Prevents of Nausea and Vomiting Caused by Transdermal Fentanyl in Cancer Patients

Zhao Yingchao, Cheng Jing, Zhang Sheng, Dong Xiaorong, Huang Fang, Jiang Yao

Cancer Center, Union Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430023, China

Corresponding Author: Cheng Jing, E-mail: chenjin1118@hotmail.com

Abstract: Objective To study the efficacy of Azasetron in prevention of transdermal fentanyl induced nausea and vomiting in cancer patients. Methods One hundred and forty patients with the moderate-severe cancer-related pain were randomly divided into test group(70 patients) and control group(70 patients). Transdermal fentanyl and Azasetron were given to test group in the first week and transdermal fentanyl alone to control group. The side effects of transdermal fentanyl, including nausea and vomiting, were observed within at least 2 weeks. Results (1)The incidence and intensity of nausea and vomiting in the test group were significantly lower than those in the control group during the first week. As to the second week, there was no significant difference between two groups. (2)The patients in the control group had more severe nausea and vomiting in the first week than those in the following week with a significant difference. No significant difference was found in test group between the first and second week. Conclusion Azasetron could effectively prevent the nausea and vomiting caused by transdermal fentanyl in cancer patients.

Key words: Neoplasm; Pain; Transdermal fentanyl(Durogesic); Antiemesis

摘要:目的 观察阿扎司琼注射液对芬太尼透皮贴剂所致的肿瘤患者恶心呕吐的预防作用。方法 将140例中重度癌痛患者随机分为试验组(70例)和对照组(70例)。两组均接受芬太尼透皮贴剂止痛治疗。试验组在使用芬太尼透皮贴剂第一周时,每日同时予以阿扎司琼注射液静脉滴注。对照组单纯予以芬太尼透皮贴剂治疗。连续两周观察患者在止痛治疗中恶心、呕吐的情况。结果 (1)实验组患者第一周恶心及呕吐的发生概率及严重程度较对照组有明显改善,其差异有统计学意义。两组患者第二周恶心呕吐发生概率未见明显差异。(2)对照组患者第一周恶心及呕吐情况较第二周严重,其差异有统计学意义。试验组患者第一周和第二周之间恶心呕吐情况未见明显差异。结论 阿扎司琼注射液可以有效预防芬太尼帖剂所致的恶心呕吐等不良反应。

关键词:肿瘤;疼痛;芬太尼透皮贴(多瑞吉);止吐

中图分类号:R730.53 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2012)02-0210-03

0 引言

癌痛是多数晚期肿瘤患者的主要症状,因此癌痛的治疗在全世界范围内得到了广泛的关注。WHO为此专门制定了三阶梯癌痛治疗方案作为临床治疗的指导。芬太尼透皮贴剂属于强效阿片类镇痛药物,是第三阶梯用药,也是治疗中、重度癌痛的主要方法。多瑞吉(芬太尼透皮贴剂)是一

种特殊的给药装置可持续72小时释放芬太尼,通过皮肤给药进入血液循环到达中枢系统发挥疗效,为癌痛患者提供了一种新的镇痛方法,尤其是为不能口服药物的患者提供了一种全新的镇痛治疗途径。恶性呕吐是多瑞吉使用过程中常见的不良反应^[1],剧烈的恶心呕吐又可导致脱水、电解质紊乱及营养不良,加剧与恶性肿瘤相关的分解代谢,加重化疗药物的肾毒性及其他脏器的损害。为减轻使用多瑞吉的中晚期肿瘤患者的不良反应,我们对2007年1月至2010年12月期间部分使用多瑞吉治疗的患者应用阿扎司琼注射液,并观察其疗效,现报告如下。

收稿日期:2011-04-11;修回日期:2011-09-16

作者单位:430023 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心

通信作者:程晶,E-mail:chenjin1118@hotmail.com

作者简介:赵迎超(1981-),女,博士在读,主治医师,主要从事肿瘤诊断与治疗的研究

1 资料和方法

1.1 病例选择

本组患者 140 例,男 92 例,女 48 例;年龄 25~78 岁,平均年龄 56.5 岁。其中,肺癌 72 例,乳腺癌 24 例,卵巢癌 12 例,前列腺癌 9 例,子宫颈癌 7 例,肝癌 4 例,舌癌 3 例,淋巴瘤 3 例,鼻咽癌 2 例,膀胱癌 2 例,骨肉瘤 2 例。以上病例均经病理或细胞学证实,且伴有中重度疼痛。入选标准:(1)Karnofsky 评分 ≥60 分,预计生存期 3 月以上;(2)血象、肝、肾功能及心电图正常;距末次放化疗至少 2 周以上;(3)患者依从性好,需同意并签署知情同意书。排除标准:(1)哺乳和怀孕期妇女;(2)有严重的心脑肺疾患,或肝肾功能严重异常者;(3)合并严重的高血压;(4)有消化道梗阻者;(5)24 h 内用过止吐药(包括皮质类固醇及甲羟孕酮)或止痛药的患者;(6)因精神或语言障碍,或因脑转移有颅内高压所致呕吐,影响病情诉述及不良反应观察者;(7)对 5-HT3 受体拮抗剂止吐药或吗啡有过敏史者。运用数字随机法将患者随机分为试验组及对照组,每组 70 人。

1.2 用药方法

对照组使用芬太尼透皮贴,试验组在第一周使用芬太尼透皮贴同时每天予以阿扎司琼注射液。

芬太尼用药原则:商品名为多瑞吉骨架型,西安杨森制药有限公司生产。其初始剂量为 25 μg/h。第一次应用多瑞吉 12~24 h 内如出现疼痛可应用短效吗啡,12~24 h 后如出现疼痛可应用短效吗啡进行剂量滴定,调整多瑞吉用量(多瑞吉剂量 μg/h = 1/2 每日口服吗啡剂量 mg/d),直至患者视觉模拟量表(visual analog scale, VAS)值达到 3 或 3 以下为止。

阿扎司琼注射液用药原则:商品名为丁锐(规格:10 mg:50 ml),山东鲁抗辰欣药业有限公司生产。对于试验组患者在使用芬太尼透皮贴剂第一周内,每日上午 9 点予以阿扎司琼注射液 10 mg 静脉滴注。

1.3 观察指标及评价标准

连续两周观察患者在止痛治疗中恶心、呕吐的情况,院外患者电话随访。恶心、呕吐分级标准参照 1990 年欧洲临床肿瘤学术会议推荐的分度标准。恶心分度:0:无恶心;I:有恶心,不影响进食及日常生活;II:有恶心,影响进食及日常生活;III:因恶心而卧床。呕吐分度:0:无呕吐;I:呕吐 1~2 次/天;II:呕吐 3~5 次/天;III:呕吐 >5 次/天。

1.4 统计学方法

连续性变量采用 t 检验,离散型或有序变量采用卡方检验。检验水准为双侧 P < 0.05。采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析。

2 结果

2.1 两组患者一般状况比较

两组患者临床资料比较差异无统计学意义,具有良好的可比性,见表 1。

表 1 两组患者的临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of clinic characteristics between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Items	Control group (n = 70)	Test group (n = 70)	P
Gender(n)			
Male	44	48	
Female	26	22	0.48
Age(years)	59.57 ± 8.28	53.43 ± 10.09	0.59
KPS	72.13 ± 8.72	75.65 ± 7.34	0.34
Dose of fentanyl(μg/h)	59.24 ± 13.47	52.18 ± 19.36	0.23
Dose of morphine(mg/d)	7.41 ± 1.96	6.52 ± 2.24	0.29

2.2 两组患者第一周恶心及呕吐情况比较

对照组患者第一周内恶心的发生率明显高于试验组($\chi^2 = 7.766, P = 0.005$)。且其呕吐发生率亦明显高于试验组($\chi^2 = 6.048, P = 0.014$),见表 2。

表 2 两组患者第一周恶心及呕吐情况比较(n = 70)

Table 2 Incidence of nausea and vomiting between the two groups for the first week (n = 70)

Groups	Grade of nausea(n)			Incidence of nausea (%)			Grade of vomiting(n)			Incidence of vomiting (%)		
	0	I	II	III	0	I	II	III	0	I	II	III
Control group	53	10	6	1	24.29	58	10	2	0	17.14		
Test group	65	4	1	0	7.14	67	2	1	0	4.29		

2.3 两组患者第二周恶心及呕吐情况比较

试验组患者第二周末使用止吐药物,其恶心发生率与对照组之间差异无统计学意义(10.00% vs. 8.57%, $\chi^2 = 0.085, P = 0.771$)。试验组患者第二周呕吐的发生率与对照组之间差异亦无统计学意义(5.71% vs. 4.29%, $\chi^2 = 0.150, P = 0.698$)。

2.4 两组患者不同时间段恶心呕吐发生率的自身比较

对照组第一周及第二周恶心的发生率分别为 24.29% 及 8.57%,两者间差异有统计学意义($\chi^2 = 6.295, P = 0.012$)。其呕吐的发生率第一周亦明显高于第二周(17.14% vs. 4.29%, $\chi^2 = 6.048, P = 0.014$)。试验组患者第一周及第二周比较,恶心及呕吐的发生率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.5 各年龄组及不同性别患者恶心呕吐发生比例

从表 3 可知,两组患者中,男性患者各年龄段发生恶心呕吐的概率比较平均(除 31~40 岁年龄段,

入组该组病例仅3例,因入组病例太少,故其比例不作参考)。而女性患者恶心呕吐的发生多集中在41~50岁段和51~60岁段。两组患者中,男性发生恶心呕吐的概率总体为11.96%,而女性发生恶心呕吐的概率为27.08%。两者之间差异有统计学意义($\chi^2 = 5.081, P = 0.024$)。

表3 各年龄组及不同性别患者恶心呕吐发生比例
Table 3 Incidence of nausea and vomiting between different gender in different age groups

(各年龄组不同性别发生恶心呕吐的患者例数/
该年龄组不同性别的入组患者例数×100%)

Gender	Age(years)						Total (%)
	≤30	31~40	41~50	51~60	61~70	≥71	
Male	0	33.33	12.50	8.33	10.00	18.18	11.96
Female	0	0	33.33	35.71	19.05	20.00	27.08
Total(%)	0	33.33	18.18	18.42	14.29	17.65	17.14

3 讨论

芬太尼透皮贴是一种强效阿片类镇痛药物,其分子量适中、脂溶性好、镇痛效果强、对皮肤刺激性小体内半衰期长(约17 h)^[2],这些方面均有利于经皮给药,尤其适用于不愿或不能口服给药的患者^[3],故芬太尼透皮贴剂在临幊上得到了越来越普遍的认可和应用,其药的不良反应也日益引起临幊工作者重视。恶心呕吐为多瑞吉常见的不良反应,其发生率的报道多在11%~31%之间,严重影响肿瘤患者生活质量。目前有关多瑞吉恶心呕吐的预防性处理尚未见报道,阿扎司琼为一种临幊上常规使用高效、高选择性的5-HT3受体拮抗剂,能选择性地拮抗中枢化学感受区及外周迷走神经的5-HT3受体,从而起到抑制恶心呕吐的发生,且无锥体外系反应。本研究选取了部分临幊癌痛患者,对比其在使用多瑞吉贴剂时是否预防使用阿扎司琼,从而评估其恶心呕吐的发生概率,以便为临幊选择提供进一步的参考。

本项研究中,对照组和试验组的用药差异主要在第一周,对照组第一周恶心及呕吐的发生率分别为24.29%和17.14%,试验组第一周恶心及呕吐的发生率分别为7.14%和4.29%。且对照组发生恶心呕吐的级别主要集中于I~II度,试验组患者发生恶心呕吐则多为I度。故使用阿扎

司琼预防处理后,第一周恶心呕吐无论是发生概率还是严重程度,皆有明显改善。两组患者第二周用药相似,皆未使用预防性止吐药物,其恶心呕吐的发生概率差异无统计学意义。但对比对照组第一周及第二周的消化道反应,可以看到在皆未使用预防性止吐药物的情况下,第二周患者无论是恶心还是呕吐的发生概率都明显低于第一周,其严重程度亦明显减轻,提示多瑞吉的恶心呕吐不良反应主要体现在第一周的时间内,且临幊观察到患者恶心呕吐的发生尤以第18~72小时内最明显,这说明患者对此种药物的消化道反应可能可以随时间的延长而逐渐耐受。但该试验不能排除多瑞吉第一周用量调整的影响,第一周多瑞吉剂量仍处于上升调整阶段,每一个更新的高剂量,都可能导致新的呕吐发生,但第二周剂量趋于稳定,更利于机体对呕吐的耐受调整。另外,将两组患者综合成整体,对比不同性别的恶心呕吐发生的概率,结果显示,女性患者发生恶心呕吐的概率明显高于男性患者,推测这可能女性患者较易出现紧张恐惧焦虑等不良情绪,从而降低了机体对恶心呕吐的耐受性有关。且女性患者发生该不良反应主要集中在41~50岁段和51~60岁段,显示更年期患者更易于出现恶心呕吐。

综上所述,使用阿扎司琼可以有效预防多瑞吉贴剂所致的恶心呕吐不良反应,尤其针对更年期女性等易感人群,其临床意义更为显著。对于其使用时间,可以于使用多瑞吉的第一周同时使用。至于更短的预防使用时间及更窄谱更有效的“高危人群”,则需要临幊进一步探索。

参考文献:

- [1] Shao ZJ, Qin SK, Qian J, et al. Clinical Observation of Durogesic in treatment of severe cancer pain[J]. Chin Clin Oncol, 2002, 7(1):35-37. [邵志坚,秦叔達,钱军,等.芬太尼透皮贴剂治疗晚期癌痛的临床观察[J].临床肿瘤学杂志,2002,7(1):35-37.]
- [2] Muijsers RB, Wagstaff AJ. Transdermal fentanyl: an updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in chronic cancer pain control[J]. Drugs, 2001, 61(15):2289-2307.
- [3] Gourlay GK. Treatment of cancer pain with transdermal fentanyl[J]. Lancet Oncol, 2001, 2(3):165-172.

[编辑:刘红武;校对:杨卉]