

盐酸氯丙嗪联合帕洛诺司琼预防化疗药物致恶心呕吐的临床观察

向 梅, 魏小丽*

襄阳市中心医院, 湖北 襄阳 441021

摘要: **目的** 探讨盐酸氯丙嗪联合帕洛诺司琼预防化疗药物致恶心呕吐的临床疗效。**方法** 2014年1月—2014年7月在襄阳市中心医院行高致吐性化疗药物的住院患者126例, 随机分为对照组和治疗组, 每组63例。对照组患者在化疗第1天, 开始化疗前30 min 静脉滴注盐酸帕洛诺司琼注射液, 0.25 mg/次, 1次/d, 注射时间30 s以上。治疗组在对照组基础上肌肉注射盐酸氯丙嗪注射液25 mg/次。3周为1个化疗周期, 两组在1个化疗周期后观察恶心、呕吐的控制率。**结果** 对照组和治疗组急性呕吐控制率分别为76.19%、84.13%, 延迟性呕吐控制率分别为50.79%、63.49%, 治疗组急性、延迟性呕吐控制率均显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。对照组和治疗组急性恶心控制率分别为58.73%、77.78%, 延迟性恶心控制率分别为49.21%、65.08%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。对照组和治疗组急性食欲减退控制率分别为87.30%、90.48%, 延迟性食欲减退控制率分别为84.12%、87.30%, 两组比较差异无统计学意义。**结论** 盐酸氯丙嗪联合帕洛诺司琼预防化疗药物致恶心呕吐具有较好的临床疗效, 且不会增加不良反应, 值得临床推广应用。

关键词: 盐酸氯丙嗪注射液; 盐酸帕洛诺司琼注射液; 化疗; 恶心; 呕吐; 食欲减退

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2015)05-0551-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.05.017

Clinical observation of chlorpromazine hydrochloride combined with palonosetron in preventing nausea and vomiting induced by chemotherapy drugs

XIANG Mei, WEI Xiao-li

Xiangyang Central Hospital, Xiangyang 441021, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of chlorpromazine hydrochloride combined with palonosetron in preventing nausea and vomiting induced by chemotherapy drugs. **Methods** Patients (126 cases) with malignant tumor receiving emetogenic chemotherapy in Xiangyang Central Hospital from January 2014 to July 2014 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 63 cases. The patients in the control group were iv administered with Palonosetron Hydrochloride Injection 30 min before chemotherapy at the first day of the chemotherapy, 0.25 mg/time, once daily, and the injection time was more than 30 s. The patients in the treatment group were im administered with Chlorpromazine Hydrochloride Injection at the basis of the control group, 25 mg/time. One course of treatment was 3 weeks, the control rates of nausea and vomiting were observed after one chemotherapy cycle. **Results** The acute vomiting control rates in the control and treatment groups were 76.19% and 84.13%, respectively, while delayed vomiting control rates in two groups were 50.79% and 63.49%, respectively. The acute and delayed vomiting control rates in treatment group were higher than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). The acute nausea control rates in the control and treatment groups were 58.73% and 77.78%, respectively, while delayed nausea control rates in two groups were 49.21% and 65.08%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). The acute nausea control rates in the control and treatment groups were 87.30% and 90.48%, respectively, while delayed nausea control rates in two groups were 84.12% and 87.30%, respectively, and there was no difference between two groups. **Conclusion** Chlorpromazine hydrochloride combined with palonosetron has the good clinical effect in preventing nausea and vomiting induced by chemotherapy drugs, and will not increase adverse reactions, which is worth clinical promotion.

Key words: Chlorpromazine Hydrochloride Injection; Palonosetron Hydrochloride Injection; chemotherapy; nausea; vomiting; anorexia

收稿日期: 2015-02-09

作者简介: 向 梅 (1974—), 女, 主管护师, 本科, 研究方向为肿瘤相关用药研究及护理。Tel: 18086058896 E-mail: 352019760@qq.com

*通信作者 魏小丽, 女, 副主任护师, 研究方向为肿瘤相关用药研究及护理。Tel: 15971095866 E-mail: 1258876433@qq.com

恶心、呕吐是恶性肿瘤患者化疗过程中最为常见的不良反应,不但会造成患者厌食、营养不良,对化疗效果产生间接影响,严重的恶心、呕吐甚至导致化疗无法完成,直接影响治疗的效果。为减轻化疗过程的不良反应,在高致吐性化疗方案前,常需对患者进行止吐药物预防性治疗^[1]。盐酸帕洛诺司琼是美国FDA批准的用于防治化疗所致恶心、呕吐的唯一药物,与第一代5-羟色胺(5-HT)受体拮抗剂相比,其半衰期长,使用简单,患者依从性高^[2]。为进一步探讨更为有效的预防性措施,襄阳市中心医院采用盐酸氯丙嗪联合帕洛诺司琼预防化疗药物致恶心呕吐取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

研究对象是2014年1月—2014年7月在襄阳市中心医院行高致吐性化疗药物的住院患者,共有126例患者参与。其中男性70例,女性56例,最小年龄22岁,最大年龄69岁,平均年龄(58.4±11.3)岁,中位年龄59岁。本研究获得医院医学伦理委员会批准,患者依从性良好,均表示自愿参与且书面签署知情同意书。

入选标准 (1)临床确诊的恶性肿瘤患者;(2)患者身体状况良好,KPS评分60分以上,符合化疗适应证,预计生存期3个月以上;(3)患者化疗方案中含有高致吐性药物顺铂,且在75 mg/m²以上;(4)患者无使用止吐药物历史且化疗前24 h无呕吐史;(5)年龄70岁以下。

排除标准 (1)各种原因所致颅内压升高导致呕吐患者;(2)化疗前有止吐药应用史者;(3)上消化道梗阻患者;(4)盐酸帕洛诺司琼或其他5-HT受体拮抗剂过敏的患者。

1.2 药物

盐酸氯丙嗪注射液由西安利君制药有限责任公司生产,规格1 mL:25 mg,产品批号W131202;盐酸帕洛诺司琼注射液由江苏正大天晴药业股份有限公司生产,规格5 mL:0.25 mg,产品批号131203。

1.3 分组和治疗方法

将所有患者以随机数字表法随机分为对照组和治疗组,每组63例。其中,对照组男35例,女28例,平均年龄(58.6±10.2)岁,KPS评分平均为(60.2±5.4)分。治疗组男35例,女28例,平均年龄(58.2±11.3)岁,KPS评分平均(60.7±8.6)分。两组患者基本信息差异无统计学意义,

均衡可比。

对照组在化疗第1天,开始化疗前30 min静脉滴注盐酸帕洛诺司琼注射液,0.25 mg/次,1次/d,注射时间30 s以上。治疗期间未出现呕吐患者仅用药1次,如出现呕吐发作2次以上/d,则于化疗第2天行解救治疗,剧烈呕吐者增加止吐药物治疗,并注意补液。治疗组在对照组基础上肌肉注射盐酸氯丙嗪注射液25 mg/次,自治疗第1天起间断应用或连用3~4 d,不超过5 d。3周为1个化疗周期。

1.4 临床疗效判定标准

对患者观察1个化疗周期以进行疗效评价。其中第1、2天发生的为急性恶心、急性呕吐和急性食欲减退;第3~7发生的为延迟性恶心、延迟性呕吐和延迟性食欲减退。评价标准参考国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统——通用不良反应术语标准4.0版^[3]。恶心、食欲评价标准均分为0~3级,其中完全无恶心为0级;患者严重恶心,需要卧床休息为3级。患者食欲未受影响,进食完全正常为0级;完全不能进食为3级。止吐评价标准分为4个等级,完全缓解(CR):呕吐次数<1次/24 h;部分缓解(PR):呕吐次数1~2次/24 h;轻度缓解(MR):呕吐次数3~5次/24 h;无效(NC):呕吐次数≥6次/24 h。治疗前后对患者进行机体状态监测,监测内容包括血尿常规、心电图和肝肾功能等。

控制率=(0级+1级)/总例数

控制率=(CR+PR)/总例数

1.5 不良反应

治疗过程中注意记录便秘、腹泻、头痛、头昏、乏力等不良反应,并记录失眠、焦虑发生情况及需用药预防解救情况。

1.6 统计学分析

本研究所有数据均以Excel 2007录入,SPSS 20.0软件包进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 形式进行描述,满足正态分布时以独立样本 t 检验进行分析,不满足正态分布时采用Mann-Whitney U检验进行分析;计数资料以实际数描述, χ^2 检验进行比较,疗效分析采用秩和检验进行。

2 结果

2.1 两组急性、延迟性呕吐控制情况分析

本研究中126例患者均完成1个疗程的化疗,观察完成率100%。对照组急性呕吐CR 22例,PR 26例,控制率为76.19%,延迟性呕吐CR 15例,PR 17例,控制率为50.79%;治疗组急性呕吐CR 23例,

PR 30 例, 控制率为 84.13%, 延迟性呕吐 CR 18 例, PR 22 例, 控制率为 63.49%, 治疗组急性、延迟性呕吐控制率均显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组急性、延迟性恶心控制情况分析

对照组急性恶心 0 级 11 例, 1 级 26 例, 控制率为 58.73%, 延迟性恶心 0 级 9 例, 1 级 22 例, 控制率为 49.21%; 治疗组急性恶心 0 级 15 例, 1 级 34 例, 控制率为 77.78%, 延迟性恶心 0 级 13 例, 1 级 28 例, 控制率为 65.08%, 治疗组急性、延迟

性恶心控制率均高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组食欲减退控制情况分析

对照组急性食欲减退 0 级 26 例, 1 级 29 例, 控制率为 87.30%, 延迟性恶心 0 级 26 例, 1 级 27 例, 控制率为 84.12%; 治疗组急性恶心 0 级 29 例, 1 级 28 例, 控制率为 90.48%, 延迟性恶心 0 级 25 例, 1 级 30 例, 控制率为 87.30%, 治疗组急性、延迟性食欲减退控制率虽高于对照组, 但两组比较差异无统计学意义, 见表 3。

表 1 两组急性、延迟性呕吐控制情况比较

Table 1 Comparison on acute and delayed emesis control situation between two groups

组别	n/例	急性呕吐					延迟性呕吐				
		CR/例	PR/例	MR/例	NC/例	控制率/%	CR/例	PR/例	MR/例	NC/例	控制率/%
对照	63	22	26	7	8	76.19	15	17	18	13	50.79
治疗	63	23	30	4	6	84.13*	18	22	12	11	63.49*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组急性、延迟性恶心控制情况比较

Table 2 Comparison on acute and delayed nausea control situation between two groups

组别	n/例	急性恶心					延迟性恶心				
		0 级/例	1 级/例	2 级/例	3 级/例	控制率/%	0 级/例	1 级/例	2 级/例	3 级/例	控制率/%
对照	63	11	26	15	11	58.73	9	22	23	9	49.21
治疗	63	15	34	8	6	77.78*	13	28	13	9	65.08*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组食欲减退控制情况比较

Table 3 Comparison on appetite loss control situation between two groups

组别	n/例	急性食欲减退					延迟性食欲减退				
		0 级/例	1 级/例	2 级/例	3 级/例	控制率/%	0 级/例	1 级/例	2 级/例	3 级/例	控制率/%
对照	63	26	29	5	3	87.30	26	27	6	4	84.12
治疗	63	29	28	3	3	90.48	25	30	5	3	87.30

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.4 不良反应

治疗过程中, 对照组发生便秘 5 例, 腹泻 1 例, 头痛 3 例, 头晕 2 例, 乏力 4 例, 不良反应发生率为 23.81%; 治疗组发生便秘 5 例, 腹泻 2 例, 头痛 3 例, 头晕 3 例, 乏力 3 例, 发生率为 25.39%, 两组比较差异无统计学意义。但对照组需用药预防失眠、焦虑者为 26 例 (41.27%), 治疗组仅为 5 例 (7.94%), 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

多数化疗药物都具有毒副作用, 如免疫功能降低、肝肾损害等、胃肠道不良反应等。这些不良反应不仅影响了患者的生活质量, 而且影响了化疗的效果, 因此探讨在化疗过程中更为有效的预防性措施意义重大。盐酸帕洛诺司琼是第二代 5-HT 受体拮抗剂, 可以提前阻断外周神经系统突触 5-HT₃ 与受体的结合, 抑制受体兴奋, 从而阻断呕吐兴奋信

号的化学传递过程,起到明显预防止吐的作用^[4]。多数研究已证实,盐酸帕洛诺司琼对多种化疗药物所致的急性恶心、呕吐均具有良好的预防效果^[5-6]。同时,由于盐酸帕洛诺司琼半衰期较长,也是目前用于延迟性恶心、呕吐的唯一推荐药物,其预防效果明显高于第一代药物如托烷司琼、昂丹司琼等。目前,盐酸帕洛诺司琼已成为临床预防高、中度致吐性化疗方案的首选药物,在乳腺癌、肺癌、胸腔化疗等全身或局部化疗中发挥有效作用。

基础研究表明,化疗后的恶心、呕吐有多种机制,除 5-HT 外,多巴胺(DA)、组胺等也可作用于胃肠道受体,引起中枢神经呕吐中枢发出神经冲动^[7]。氯丙嗪能够阻断多巴胺与受体的结合,不但可以使中脑皮层通路的多巴胺受体神经冲动传导受阻,而且能够直接抑制中枢神经系统呕吐化学感受区的 DA 受体,发挥直接的止吐、镇吐效果^[8]。同时,使用氯丙嗪后患者处于镇静、嗜睡状态,也有利于患者精神和体力的恢复。但氯丙嗪使用过于频繁或一次使用量过大,有可能导致胆碱能受体的相对亢进,反而出现锥体外系反应或中枢抑制,因此,对氯丙嗪的应用务必慎重,多用于手术后的镇静、止吐中,肿瘤化疗药物以氯丙嗪进行预防性治疗较少,多作为不良反应发生后止吐、镇吐药物使用^[9]。但近年来也有学者尝试将氯丙嗪与其他药物联合,在化疗之前预防性治疗,如边春鸽等^[10]在 143 例乳腺癌患者化疗前以氯丙嗪联合托烷司琼进行预防,其恶心、呕吐发生率明显降低,预防效果显著。

本研究采用完全随机设计对联合用药的效果进行探讨,两组基线资料一致,具有可比性。结果发现,盐酸氯丙嗪联合帕洛诺司琼后预防效果更佳,无论是急性恶心、呕吐,还是延迟性恶心、呕吐,治疗组的控制率均明显高于对照组,说明联合用药的效果要优于单一用药。Elsenberg 等^[11]也认为,简单的多种药物联合,可以从多个途径发挥止吐作用。Kim 等^[12]也认为,联合用药时多种药物间的协同作用可以提高治疗作用,使止吐效果更佳。

对两组患者不良反应的比较发现,联合用药并未增加治疗组不良反应发生率,同时,患者状态更佳,需用药预防失眠、焦虑者明显减少,说明采用盐酸氯丙嗪联合帕洛诺司琼对患者进行预防,患者状态更佳,更有利于化疗方案的实行。

综上所述,盐酸氯丙嗪联合帕洛诺司琼预防化疗药物致恶心呕吐具有较好的临床疗效,且不会增加不良反应,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 纪媛媛,李军扩,王俊生. 盐酸帕洛诺司琼预防含顺铂方案化疗所致胃肠道反应的疗效观察 [J]. 实用癌症杂志, 2012, 27(4): 414-416.
- [2] Ingersoll G L, Wasilewski A, Hailerr M, *et al.* Effect of concord grape juice on chemotherapy-induced nausea and vomiting: results of a pilot study [J]. *Oncol Nurs Forum*, 2010, 37(2): 213-215.
- [3] 皋文君,刘砚燕,袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统——通用不良反应术语标准 4.0 版 [J]. 肿瘤, 2012, 31(2): 321-326.
- [4] Stoltz R, Cyong J C, Shah A, *et al.* Pharmacokinetic and safety evaluation of palonosetron, a 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist, in US and Japanese health subjects [J]. *J Clin Pharmacol*, 2012, 44(5): 520-523.
- [5] Maemondo M, Masuda N, Sekine I, *et al.* A phase II study of palonosetron combined with dexamethasone to prevent nausea and vomiting induced by highly emetogenic chemotherapy [J]. *Ann Oncol*, 2013, 20(11): 1860-1866.
- [6] 于礼建,龙桂宁,崔建东,等. 帕洛诺司琼联合地塞米松预防顺铂化疗所致恶心呕吐的临床研究 [J]. 天津医药, 2010, 38(11): 974-976.
- [7] 梁平,徐伟军,黄敏莲,等. 不同时机应用止吐药预防化疗胃肠道反应效果观察 [J]. 国际护理学杂志, 2011, 30(12): 1890-1892.
- [8] 黄回,胡雁. 化疗相关性恶心呕吐评估工具的研究进展 [J]. 护理与康复, 2012, 10(11): 924-927.
- [9] 汤丽娜,林峰,姚阳. 注射盐酸帕洛诺司琼预防骨肉瘤大剂量化疗引起胃肠道反应的疗效观察 [J]. 中国肿瘤临床, 2001, 40(3): 168-170.
- [10] 边春鸽,赵巧英. 托烷司琼加镇静剂对减轻乳腺癌化疗所致恶心呕吐的效果评价 [J]. 中国实用护理杂志, 2014, 30(3): 54-56.
- [11] Elsenberg P, Mackintosh F R, Rich P, *et al.* Efficacy, safety and pharmacokinetics of palonosetron in patients receiving highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy: a dose-ranging clinical study [J]. *Ann Oncol*, 2013, 15(2): 330-337.
- [12] Kim S S, Choi B Y, Seo S I, *et al.* The comparison between 6th and 7th International Union Against Cancer/American Joint Committee on cancer classification for survival prognosis of gastric cancer [J]. *Korean J Gastroenterol*, 2011, 58(5): 258-263.