DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.13.032
第26卷第13期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 13
2004年7月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jul. 2004

论著

文章编号:1000-5404(2004)13-1210-03

国产盐酸托烷司琼对控制顺铂引起的恶心呕吐的疗效评价

梁后杰,边志衡,黄海辉,胡绍毅,陈世旭,张艳玲,蒋金妍,左文伟,沈 健,赵晓昕,康 瑜 (第三军医大学西南医院肿瘤科,重庆 400038)

提 要:目的 比较国产盐酸托烷司琼和进口盐酸托烷司琼在控制由顺铂化疗所致食欲减退、恶心、呕吐反应的疗效和安全性。方法 采用随机、双盲对照方法对48例接受含顺铂化疗的恶性肿瘤患者进行研究。于化疗前1 d开始给予国产盐酸托烷司琼或进口盐酸托烷司琼,1次/d,5 mg/次,连用6 d,同时观察并记录患者食欲减退、恶心、呕吐反应及其他不良反应。结果 入选患者全部按试验要求完成现察,国产盐酸托烷司琼与进口盐酸托烷司琼在控制食欲减退、恶心、呕吐反应方面及发生其它不良反应方面均无显著性差异($P>0.05$)。结论 国产盐酸托烷司琼在控制含顺铂化疗所致食欲减退、恶心、呕吐反应的疗效和用药安全性与进口盐酸托烷司琼相当。

关键词:盐酸托烷司琼;顺铂;化疗;不良反应
中图法分类号:R442.1;R979.1 文献标识码:A

Evaluation of effects of domestic tropisetron hydrocloride on cisplatin-induced nausea and vomiting

LIANG Hou-jie, BIAN Zhi-heng, HUANG Hai-hui, HU Shao-yi, CHEN Shi-xu, ZHANG Yan-ling, JIANG Jin-yan, ZUO Wen-wei, SHEN Jian, ZHAO Xiao-xin, KANG Yu (Department of Oncology, Southwest Hospital, Third Medical Military University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To compare the efficacy and reliability between domestic and imported tropisetron hydrocloride in prevention of chemotherapy-induced anorexia, nausea, and vomiting. **Methods** Randomized double-blind controlled clinical study was carried out. Forty-eight cancer patients receiving chemotherapy containing cisplatin were randomly divided into A (domestic tropisetron hydrocloride) and B (imported tropisetron hydrocloride) study groups. A preventive usage of tropisetron hydrocloride, 5 mg/d for 6 continuous days, was begun one day before chemotherapy and the adverse events such as anorexia, nausea and vomiting during therapy were observed. **Results** All patients completed the trail according to the observation protocol. There was no significant differences between the two groups in respect of controlling adverse events such as anorexia, nausea and vomiting ($P>0.05$). **Conclusion** There are similar efficacy and reliability between domestic and imported tropisetron hydrocloride in prevention of chemotherapy-induced adverse events such as anorexia, nausea, and vomiting.

Key words: tropisetron hydrocloride; cisplatin; chemotherapy; adverse effect

在恶性肿瘤的化疗中,恶心、呕吐是极为常见的副作用,大多数化疗药物会引起不同程度的胃肠道反应,其中尤其是顺铂可引起严重的恶心、呕吐反应,其严重致吐效应有时甚至可成为限制其剂量提高的因素,影响治疗计划的完成。随着国外一批高选择性的5羟色胺3(5-HT_3)受体拮抗剂的相继问世,在预防、控制顺铂等化疗药物引起的恶心、呕吐反应方面取得了显著的疗效,大大提高了肿瘤患者的化疗耐受性和生存质量。目前认为5-HT_3受体拮抗剂是预防和控制化疗引起的恶心呕吐反应最有效的药物[1]。由于进口药物价格昂贵,影响其在临床工作中的广泛使用,近年来,国产的盐酸托烷司琼已研制成功。本试验目的是为了比较国产与进口盐酸托烷司琼在疗效及安全性方面的差异,为国产盐酸托烷司琼进入临床使用阶段提供依据。

1 材料和方法

1.1 病例入选标准

经病理证实的恶性肿瘤患者,年龄18~70岁,KPS≥70分,生存期≥3个月,拟采用含顺铂的联合化疗方案,无严重合并症,无明显的肝、肾功能异常,试验前24 h内无呕吐且未使用过

作者简介:梁后杰(1964-),男,河南省商丘市人,博士,主任医师,教授,主要从事肿瘤放化疗方面的研究。电话:(023)68754128

收稿日期:2004-03-19;修回日期:2004-06-01

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

其它止吐药的 48 例, 已由患者本人签署知情同意书。

1.2　药物来源及规格

国产托烷司琼注射液: 由重庆人本药物研究院研制并生产, 5 mg/支。进口盐酸托烷司琼注射液: 由瑞士诺华制药有限公司生产, 5 mg/支。

1.3　试验设计

随机、双盲对照试验, 对入选患者 48 例, 试验组对照组各 24 例。随机数字表由 SAS 软件产生, 并由厂家完成盲编。试验药物为国产盐酸托烷司琼, 对照药物为进口盐酸托烷司琼, 在进行含顺铂化疗开始前 1 d 使用国产盐酸托烷司琼(A 组)或进口盐酸托烷司琼(B 组), 每天静脉注射 1 次, 5 mg/次, 连续使用 6 d。

1.4　疗效评价

1.4.1　食欲减退分级　　0 级: 进食如常; Ⅰ 级: 进食略减少, 可进食正常食量的 1/2 以上; Ⅱ级: 食量明显减少, 不到正常食量的 1/2; Ⅲ级: 不能进食。

1.4.2　恶心分级　　0 级: 无恶心; Ⅰ 级: 偶有恶心, 程度较轻, 对进食和日常生活无明显影响; Ⅱ级: 恶心较重且较频繁, 明显影响进食及日常生活; Ⅲ级: 严重且持续的恶心, 难以忍受, 不能进食, 需卧床。

1.4.3　呕吐分级　　0 级: 完全控制, 无呕吐; Ⅰ 级: 部分控制, 呕吐 1~2 次/d; Ⅱ级: 轻微控制, 呕吐 3~5 次/d; Ⅲ级: 无效, 呕吐> 6 次/d。

1.5　不良反应基本指标

1.5.1　实验室检查　　治疗前后分别查白细胞(WBC)、血红蛋白(Hb)、血小板(PLT)、血钾(K^+)、血钠(Na^+)、血氯(Cl)、尿素氮(BUN)、血清肌酐(Cr)、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、血糖(Glu)。

1.5.2　不良反应症状观察　　用药过程中仔细观察有无药物毒副反应及出现的时间、表现, 程度及转归, 并逐一进行客观描述及记录。

不良反应的判定 0 级(无): 无不良反应; Ⅰ 级(轻): 轻度不良反应, 不需处理; Ⅱ级(中): 中度不良反应, 需处理, 但不影响日常生活, 不需停用试验药物; Ⅲ级(重): 重度不良反应, 影响日常生活, 需处理并停用试验药物。

1.6　统计学处理

计量资料采用秩和检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

2　结果

2.1　一般情况

共入选 48 例患者, 全部按试验要求完成观察, 评价疗效和不良反应。其中男性 39 例, 女性 9 例, 平均年龄 50 岁(27~70 岁)。均为具有明确病理诊断的恶性肿瘤患者, 完成含顺铂(总剂量 70~90 mg/m^2, 分 1~3 d 使用)的联合化疗 1 周期。

2.2　对食欲减退的控制

国产盐酸托烷司琼与进口盐酸托烷司琼均能较有效地控制化疗后部分患者在一定时间段出现的食欲减退, 二者在不同治疗时间食欲减退程度分级在整个观察期内经统计分析均无显著性差异(P> 0.05)(表 1)。

表 1　两组不同治疗时间食欲减退分级及其比较

Tab 1　Comparison of grades of anorexia during different time course of therapy in the two groups

Time (Day)	Group	n	Grades of anorexia (n)				H value	P value
			0	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ		
1	A	24	21	2	1	0	0.0000	1.0000
	B	24	12	2	1	0		
2	A	24	16	6	1	1	0.8114	0.3677
	B	24	19	3	2	0		
3	A	24	7	11	4	2	0.4330	0.2078
	B	24	11	9	4	0		
4	A	24	6	8	7	3	1.4615	0.2267
	B	24	9	9	4	2		
5	A	24	6	7	6	5	1.1460	0.2844
	B	24	10	5	6	3		
6	A	24	10	5	4	5	0.3908	0.5778
	B	24	11	4	8	1		

2.3　对恶心的控制

化疗后使用国产盐酸托烷司琼与进口盐酸托烷司琼均有部分患者在一定时间段出现恶心, 两种药物均能较有效地加以控制, 组内比较两种药物在不同治疗时间恶心程度分级在整个观察期内经统计分析均无显著性差异(P> 0.05)(表 2)。

表 2　两组不同治疗时间恶心分级及其比较

Tab 2　Comparison of grades of nausea during different time course of therapy in the two groups

Time (Day)	Group	n	Grades of anorexia (n)				H value	P value
			0	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ		
1	A	24	22	2	0	0	0.0000	1.0000
	B	24	22	2	0	0		
2	A	24	17	5	1	1	0.3922	0.5312
	B	24	19	3	2	0		
3	A	24	8	11	3	2	0.2781	0.5980
	B	24	11	7	5	1		
4	A	24	8	5	11	0	0.1805	0.6710
	B	24	9	7	6	2		
5	A	24	9	6	5	4	0.0851	0.7706
	B	24	9	6	8	1		
6	A	24	13	2	6	3	0.0179	0.8936
	B	24	11	7	5	1		

2.4　对呕吐的控制

A、B 两组药物均能较有效地控制化疗后部分患者在一定时间段出现的呕吐, 组内比较两组药物在不同治疗时间呕吐程度分级在整个观察期内经统计分析均无显著性差异(P> 0.05)(表 3)。

2.5　不良反应的观察

2.5.1　实验室检查指标的观察　　在两组的实验室检查结果中有部分患者的 Hb、WBC、PLT、ALT、AST、ALB、TP、BUN、Cr、K^+、Na^+、Cl^-、Glu 等检测值在治疗前后有所改变, 但因化疗药物影响及检验过程诸多干扰因素, 所以多数实验室检查结果改变并无临床意义。两组安全性相当。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

表 3 两组不同治疗时间呕吐分级及其比较

Tab 3 Comparison of grades of vomiting during different time course of therapy in the two groups

Time (Day)	Group	n	Grades of anorexia (n)				H value	P value
			0	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ		
1	A	24	23	1	0	0	0.0000	1.0000
	B	24	23	1	0	0		
2	A	24	20	3	1	0	0.0836	0.7725
	B	24	19	5	0	0		
3	A	24	15	5	3	1	0.5435	0.4610
	B	24	12	8	2	2		
4	A	24	12	5	6	1	0.1659	0.6838
	B	24	10	8	3	3		
5	A	24	9	7	4	4	0.4113	0.5213
	B	24	11	6	5	2		
6	A	24	14	2	5	3	0.3874	0.5337
	B	24	15	4	4	1		

2.5.2 不良反应症状的观察 A、B 组所有患者中没有 1 例出现严重不良反应事件而终止治疗。两组患者的不良反应中：疲劳、头晕出现频率最高，其次为便秘、头痛、腹痛、抑郁和烦躁，腹泻、非自主运动和皮疹均无出现。所有不良反应均较轻微，经常规对症处理后缓解。A、B 两组的不良反应发生率比较经 χ^2 检验统计分析无显著性差异（$P>0.05$）（表 4）。

表 4 两组不良事件发生率及其比较（%）

Tab 4 Comparison of incidence rates of adverse events in the two groups (%)

Adverse events	Group	Cases observed	Cases of occurrence	Incidence rate (%)	P value
Dizziness	A	24	3	12.50	1.0000
	B	24	4	16.67	
Headache	A	24	1	4.17	1.0000
	B	24	2	8.33	
Constipation	A	24	2	8.33	0.4894
	B	24	0	0.00	
Diarrhea	A	24	0	-	-
	B	24	0	-	
Abdominal pain	A	24	0	0.00	1.0000
	B	24	1	4.17	
Fatigue	A	24	3	12.50	0.7008
	B	24	5	20.83	
Depression	A	24	0	0.00	1.0000
	B	24	1	4.17	
Dysphoria	A	24	1	4.17	1.0000
	B	24	0	0.00	
Nonautomatic action	A	24	0	-	-
	B	24	0	-	
Skin eruption	A	24	0	-	-
	B	24	0	-	

3 讨论

化疗作为恶性肿瘤综合治疗中的重要手段之一，目前已广泛运用于临床。恶心、呕吐是化疗过程中极为常见的毒副反应，许多化疗药物均能诱发呕吐[2]。顺铂是化疗药物中致吐作用最强的药物，研究表明顺铂每次用药 30 mg/m^2 以上，其恶心、呕吐反应的发生率为 100%[3]。化疗导致恶心呕吐的主要机制是化疗药物刺激胃肠道粘膜上的嗜铬细胞，使其释放出的 5-HT_3 与中枢及外周的 $5HT_3$ 受体结合而引发呕吐[4]。既往所使用的一些止吐药物，不但疗效不十分理想，同时部分药物还存在着一些不良反应（如：昏睡、低血压、烦躁不安、幻视、口干及椎体外系反应等）[5]，严重地影响了化疗的顺利实施。盐酸托烷司琼是一种中枢及外周 5-HT_3 受体的高效、高选择竞争拮抗剂，它能阻断对 5-HT_3 受体的刺激作用，有效地预防由化疗药物引起的恶心呕吐反应。托烷司琼是惟一与 5-HT 主环结构完全相同的 5-HT_3 受体拮抗剂，在同类产品中，其对 5-HT_3 受体的选择性最高，亲和力最强，在体内的消除半衰期为 8～13 h，因而作用维持时间长[6]，每天只需使用 1 次。其临床运用已获得了 FDA 及 SDA 的批准。

本研究采用随机、双盲对照研究，针对含有顺铂的联合化疗引起的恶心呕吐反应，分别给予国产或进口盐酸托烷司琼进行干预，比较两者在控制恶心呕吐反应中的疗效，同时观察国产盐酸托烷司琼在临床使用不良反应方面与进口产品的差异。结果显示，国产产品在控制化疗过程中出现的食欲减退、恶心、呕吐反应方面的疗效与进口产品无显著性差异；在临床使用不良反应方面，无论是治疗前后相关临床观察指标与实验室指标的变化情况，还是在不良反应发生率方面，国产产品同进口产品相比无显著性差异。以上结果表明，国产盐酸托烷司琼注射液疗效明确，副作用少且轻微，无论在控制化疗引起的恶心呕吐的疗效方面，还是在引起临床不良反应方面，均与进口产品相当。为国产盐酸托烷司琼进入临床使用阶段提供了可靠的依据。

参考文献：

[1] 徐 农，蔡菊芬，余新民. 呕必亭改进方案预防顺铂所致呕吐的临床观察[J]. 中国肿瘤临床，1999，26(9)：675－677.

[2] 黄 伟，严慧芳. 白血病化疗中的心理治疗和保护指导[J]. 中国现代医学杂志，2001，18(2)：102.

[3] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 北京：人民卫生出版社，1999. 331－333.

[4] 汤钊猷. 现代肿瘤学(第 2 版)[M]. 上海：上海医科大学出版社，2000. 581－582.

[5] 袁 君，朱 红，卢景琛. 对预防顺铂化疗不良反应的疗效影响[J]. 中国现代医学杂志，2003，13(1)：75－76.

[6] 朱明炜，曹金铎，祝学光，等. 托烷司琼治疗腹部手术后恶心呕吐的多中心随机对照研究[J]. 中国临床药理学杂志，2003，19(2)：96－99.

（编辑 张大春）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net