

临床研究 与 经验交流

盐酸格拉司琼片与枢复宁片临床疗效及安全性比较

章杰兵 古卓良 周国华

(南京军区军事医学研究所, 南京 210002)

中图分类号 R975.4

肿瘤除手术治疗外, 化疗仍是现在临床主要的治疗手段。虽然其临床有确切的疗效, 但伴随而来的化疗药物引起的恶心、呕吐等副作用往往使患者治疗难以继续。我所研制的国家四类新药盐酸格拉司琼(granisetron)片剂与枢复宁(ondansetron)片剂, 均属 5HT_3 受体拮抗剂, 能有效地防治化疗药物引起的呕吐, 疗效大大优于灭吐灵等传统抗呕吐药, 且无椎体外系毒性, 是目前国内外试验研究和临床使用最广泛的两种 5HT_3 拮抗剂药物^[1, 2]。虽然有资料提示口服granisetron对 5HT_3 的特异性和亲合力高于枢复宁^[3], 但缺少两药的临床对比研究资料。为比较及评价盐酸格拉司琼片和枢复宁片临床疗效和安全性, 组织江苏省肿瘤医院、南京医科大学附属第一医院及解放军八一医院等医院对此两种药物抗化疗引起的呕吐的疗效及安全性进行了多中心临床试验比较, 结果报道如下。

1 病例选择与方法

1.1 病例选择

诊断明确需进行化疗的住院患者; 无脑转移、胃肠道梗阻及与药物无关的顽固性呕吐者; 化疗前用于预防恶心呕吐的患者; 能合作观察消化道反应的志愿受试者; KS评分 >70 分, 能耐受1周期含顺铂或阿霉素联合化疗方案的患者。

入选病例: 所患肿瘤种类为: 肺癌、乳腺癌、食道癌、鼻咽癌、肠癌、恶性淋巴瘤等恶性肿瘤。

排除病例: 化疗后使用其它止吐药者(包括中草药); 有脑转移者; 有胃肠道梗阻或原因不明的恶心呕吐者; 对试验药物过敏者; 妊娠及哺乳期妇女。

剔除病例: 未完成预定疗程的患者; 误用其它止吐剂者。

共入选病例79例, 最终完成合格病例67例。盐酸格拉司琼组(T组)41例, 其中男22例, 女19例, 年龄41~64岁, 平均 (53.7 ± 11.8) 岁, 病种分布分别为: 肺癌11例, 胃癌10例, 乳腺癌7例, 食道癌2例, 鼻咽癌3例, 恶性淋巴瘤3例, 肠癌2例, 其它3例; 枢复宁组(C组)26例, 男15例, 女11例, 年龄40~67岁, 平均 (53.3 ± 13.5) 岁, 病种分布分别为: 肺癌4例, 胃癌3例, 乳腺癌2例, 食道癌4例, 恶性淋巴瘤6例, 肠癌3例, 其它4例。两组受试者性别、年龄、病种等基本情况经统计学分析无明显差异, 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 试验设计 采用开放对照研究方法。符合入选标准的受试者随机分入T组或C组。根据病种不同, 尽量按一致的临床化疗方案进行一个疗程的化疗。T组: 化疗期间口服盐酸格拉司琼片[每片含格拉司琼(granisetron)1mg(由南京军区军事医学研究所研制, 批号: 971012)]每日化疗前1h服用

治疗寻常型银屑病的重要作用机制。

参考文献

- 1 Brian J, David P, Steven L, *et al.* Keratinocyte interleukin-10 expression is upregulated in tapestripped skin, poisonivy dermatitis, and sezary syndrome, but not in psoriatic plaques. J Immunol, 1994;73:63
- 2 Asadullah K, Sterry W, Stephamek K, *et al.* IL-10 is a key cytokine in psoriasis: proof of principle by IL-10 therapy: a new therapeutic approach. J Clin Invest, 1998;101(4):783
- 3 Prete GD, Del Prete G. Human IL-10 is produced by both type 1 helper(Th1) and type 2 helper(Th2) T cell clones and inhibits their antigen specific proliferation and cytokine production. J Immunol, 1993;150:353
- 4 陈敏珠. 免疫抑制药和增强药实验方法. 见: 徐叔云, 卞如瀛, 主编. 实验方法学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 1208
- 5 Howard M, O'Garra A. Biological properties of interleukin-10. Immunol Today, 1992;13(6):198

1片;12 h后再服1片。C组:化疗期间口服盐酸枢复宁片[每片含恩丹西酮(ondansetron)4 mg(由宁波天衡制药有限公司生产,批号:970603)]每日化疗前1 h口服2片,隔8 h后服2片。

1.2.2 化疗方案 所有入选患者均采用含顺铂或阿霉素的联合化疗方案;各病种尽量采用一致的化疗方案。

1.2.3 观察指标 按试验观察表格要求逐项记录,每天记录恶心呕吐情况。恶心、呕吐严重程度判断标准:a.恶心(分为4级):无(-):无恶心;轻度(+):轻微恶心;中度(++):恶心明显,进食量下降不足一半;重度(+++):严重恶心,进食量减少一半以上。b.呕吐(分为4级,5 min内重复呕吐算1次):无(-):无呕吐;轻度(+):24 h内1~2次呕吐;中度(++):24 h内3~5次呕吐;重度(+++):24 h内呕吐5次以上。

1.2.4 止吐疗效评价标准 完全控制:24 h内无恶心、呕吐或无呕吐、稍有恶心;基本控制:24 h内呕吐1~2次或无呕吐但有中至重度恶心;稍有控制:24 h内3~5次呕吐;无效:24 h内多于5次呕吐。有效率(%):(完全控制+基本控制)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.2.5 安全性观察 a.观察不良反应与试验药品间的关系:(1)肯定有关,(2)可能有关,(3)可能无关,(4)肯定无关,(5)无法评价。b.实验室检查:所有受试者治疗前后均作血、尿常规、心电图及肝肾功能检查。

2 结果

2.1 疗效分析 41例受试者服用盐酸格拉司琼片剂后,24 h内呕吐完全控制患者25例,呕吐基本控制患者12例,呕吐稍有控制患者2例,无效患者2例,呕吐完全控制率为60.98%,有效率92.24%。26例受试者服用枢复宁片剂后,24 h内呕吐完全控制患者14例,呕吐基本控制患者7例,呕吐稍有控制患者3例,无效2例,呕吐完全控制率53.83%,有效率为80.77%。T组与C组比较,两组的完全控制率(分别为60.98%与53.83%)和有效率(分别为92.24%与80.77%)无明显差异($P > 0.05$)。

2.2 安全性评价

2.2.1 不良反应 41例受试者应用盐酸格拉司琼片剂后,出现头昏5例,头痛3例,腹胀3例,便秘8例,共计15例出现19例次(46.3%)不良反应;26

例应用枢复宁片剂后,出现头昏2例,头痛3例,腹胀3例,便秘6例,共计14例出现14例次(53.8%)不良反应。T组与C组不良反应发生率无明显差异($P > 0.05$)。

2.2.2 实验室检查 应用盐酸格拉司琼片和枢复宁片两组受试者,治疗前后血尿常规、肝肾功能及心电图检查的异常发生率无显著差异。

3 讨论

5-HT₃受体在化疗药物导致呕吐的过程中起到重要作用^[4],这一机理的发现促进了抗呕吐药物的研究开发。目前,已有十余种5-HT₃拮抗剂应用于临床,以格拉司琼和枢复宁为代表的5-HT₃拮抗剂已成为肿瘤化疗治疗中首选的抗呕吐药。与大剂量灭吐灵等传统药物相比,5-HT₃拮抗剂具有高效低毒、安全可靠使用方便的特点。本项临床试验结果表明,41例恶性肿瘤病人口服盐酸格拉司琼片剂后呕吐完全控制率达60.98%,有效率90.24%;与对照组药枢复宁镇吐疗效无显著差异($P > 0.05$)。应用盐酸格拉司琼片剂的患者化疗后不良反应发生率与用对照药枢复宁的不良反应发生率也无显著差异($P > 0.05$)。

两组受试者血尿常规、肝肾功能及心电图等项目检验结果显示,试验前后均未发现异常变化,表明两组试验药物是比较安全。

综上所述,盐酸格拉司琼片与枢复宁片两种药物的抗化疗呕吐效果、程度及毒副作用相当。但达到相同的临床效果,枢复宁片所需剂量是盐酸格拉司琼片用量的8倍左右,两药所用剂量的差异说明盐酸格拉司琼可能对5-HT₃受体有更高的特异选择性和内在活性。

参考文献

- 1 曾万勇,孙燕,周际昌,等.枢复宁(ondansetron)预防由顺铂引起的恶心呕吐临床研究报告.中华肿瘤杂志,1992;14(4):273
- 2 Addelman M, Erlichman C, Fine S, *et al*. Phase I/II trial of granisetron: A novel 5 hydroxytryptamine antagonist for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting. Journal of Clinical Oncology, 1990;8(2):337
- 3 王哲海.5-羟色胺及其拮抗剂的研究进展.国外医药—合成药、生化药、制剂分册,1995;16(2):73
- 4 Sanger GJ. The development of selective 5-HT₃ receptor antagonist as antiemetic agents. Br J Cancer, 1990;62:479