

帕洛诺司琼预防老年人机器人辅助下腹部手术后恶心呕吐的有效性和安全性研究

周莉莉, 张转运, 顾小萍* (南京大学医学院附属南京鼓楼医院麻醉科, 南京 210008)

摘要: 目的 探讨帕洛诺司琼用于预防老年人机器人辅助下腹部手术后恶心呕吐的有效性和安全性。方法 60例全麻下行机器人辅助下腹部手术的老年患者(ASA分级I~II)随机分为2组:试验组和对照组,每组30例。于入AICU 30 min后,试验组:缓慢静脉注射帕洛诺司琼0.25 mg,对照组:缓慢静脉注射昂丹司琼4 mg和地塞米松0.1 mg·kg⁻¹。记录患者术后0~6 h、>6~12 h、>12~24 h和>24~48 h内发生恶心、呕吐的例数和完全缓解率(complete response rate, CRR)及相关不良反应。结果 术后0~6 h、>6~12 h和>12~24 h内恶心呕吐CRR 2组比较无统计学差异,术后24~48 h内试验组恶心呕吐CRR明显高于对照组($P < 0.05$)。结论 与昂丹司琼联合地塞米松比较,帕洛诺司琼可显著地降低老年人机器人辅助下腹部手术后48 h内恶心呕吐的发生率,在临床应用中是有效和安全的。

关键词: 帕洛诺司琼; 5-羟色胺3受体; 达芬奇外科手术系统; 术后恶心呕吐

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)02-0231-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.02.025

Efficacy and Safety of Palonosetron to Prevent Elderly Patients' Postoperative Nausea and Vomiting after Lower Abdominal Surgery Which Used Da Vinci Surgical System

ZHOU Lili, ZHANG Zhuanyun, GU Xiaoping* (Department of Anesthesiology, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To discuss the efficacy and safety of palonosetron to prevent elderly patients' postoperative nausea and vomiting after lower abdominal surgery which used da Vinci Surgical System. **METHODS** Sixty cases of elderly patients undergoing general anesthesia for lower abdominal surgery which used da Vinci Surgical System, ASA I - II, were randomly divided into 2 groups: treatment group and control group. The patients of treatment group were given palonosetron 0.25 mg and control group were given ondansetron 4 mg combined with dexamethasone 0.1 mg·kg⁻¹ by intravenous injection after 30 min in AICU. The number of nausea, vomiting and complete response rate(CRR) of the patients during 0-6 h, >6-12 h, >12-24 h and >24-48 h after surgery in 2 groups was recorded. Other related adverse effects were also noted. **RESULTS** The CRR between 2 groups had no statistical difference during 0-6 h, >6-12 h, >12-24 h after surgery. Compared with control group, the CRR during >24-48 h in treatment group was significantly lower than control group($P < 0.05$). **CONCLUSION** Prophylactic therapy with palonosetron is more effective than ondansetron combined with dexamethasone for prevention of elderly patients' postoperative nausea and vomiting after lower abdominal surgery which used da Vinci Surgical System in 48 h, which provides a safe and effective compatibility program in clinical.

KEY WORDS: palonosetron; 5-hydroxytryptamine 3 receptor; da Vinci Surgical System; post operative nausea and vomiting

达芬奇外科手术系统是目前国内外先进的外科技技术,其设计的理念是通过使用微创的方法,实施复杂的外科手术。但简单地说,达芬奇机器人就是高级的腹腔镜系统,因此实施机器人手术也是术后恶心呕吐(PONV)的高危因素之一。PONV是患者不满意和延迟出院的首要原因,特别是老年人PONV会增加术后并发症的发生,因而有效预防和减少PONV对老年患者尤为重要。目前已有不少研究报道:新一代5-HT₃拮抗药帕洛诺司琼对恶心呕吐的预防作用优于第1代^[1-2]。

但在老年人机器人辅助下腹部手术中尚未见报道,本实验旨在探讨第2代抗呕吐药-5-HT₃拮抗药帕洛诺司琼用于预防老年人机器人辅助下腹部手术后恶心呕吐的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

择期行全麻下机器人辅助下腹部手术(前列腺癌、膀胱癌、输尿管癌、结肠癌、子宫内膜癌、宫颈癌根治术)的老年患者(≥65岁)60例,随机分为2组,试验组和对照组,每组30例,年龄65~77

作者简介:周莉莉,女,硕士,主治医师 Tel: 18114462592
任医师 Tel: (025)83304616 E-mail: 13813996903@163.com

E-mail: 824444542@qq.com

*通信作者:顾小萍,女,博士,主

岁, ASA 分级 I~II。排除标准: 术前有恶心呕吐史、术前 24 h 接受抗呕吐药物、严重的高血压或肝肾功能障碍或有严重感染及其他严重并发症、术后 48 h 内使用化疗药物或激素治疗、有症状的脑转移或有精神障碍者、心电图示 Q-T 间期延长者及对药物过敏者。所有患者均无麻醉前用药, 术前均在指导下会使用视觉模拟评分法(VAS)并经医院伦理委员会同意, 患者及家属均签署书面同意书。

1.2 麻醉方法

所有患者均采用静吸复合全身麻醉, 监测无创血压(NIBP)、有创动脉血压(ABP)、中心静脉压(CVP)、心电图(ECG)和血氧饱和度(SpO_2)、呼气末 CO_2 分压($P_{ET}CO_2$), 面罩吸氧。麻醉诱导: 咪达唑仑 $0.01\sim 0.03\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、依托咪酯 $0.3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、维库溴铵 $0.1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、芬太尼 $3\sim 5\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。气管插管后接麻醉机控制呼吸, 术中调整呼吸机参数, 使 $P_{ET}CO_2$ 在 $35\sim 45\text{ mmHg}$ 。麻醉维持: 以丙泊酚 $4\sim 6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 、瑞芬太尼 $0.1\sim 0.3\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 静脉泵注, 并吸入 $1\%\sim 2\%$ 七氟醚(氧流量 $2\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$)调整麻醉深度。拔出机械臂后停用丙泊酚, 手术结束前5 min停用瑞芬太尼和七氟醚的同时静注芬太尼 $1\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。患者术中 CO_2 气腹压力均保持在 12 mmHg , CO_2 流量设定为 $10\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ 。手术结束后放气腹前所有患者均被实施肺复张手法: 头低位 15° , 连续进行5次手动正压通气, 压力 $40\text{ cmH}_2\text{O}$, 每次通气持续5 s, 然后按传统方法放气腹。术毕2组患者均行静脉自控镇痛(PCIA): 药物配方为芬太尼 $15\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ +生理盐水共 100 mL 。均采用福尼泵, 背景剂量 $2\text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}$, PCIA剂量每次 0.5 mL , 锁定时间 15 min , 持续 48 h 。术毕患者均被送至麻醉科监护室(AICU)继续观察治疗。入AICU 30 min后, 试验组: 缓慢静脉注射帕洛诺司琼[齐鲁制药(海南)公司, 批号: B1G1503006, 规格: $5\text{ mL}: 0.25\text{ mg}$] 0.25 mg ; 对照组: 缓慢静脉注射昂丹司琼[齐鲁制药(海南)公司, 批号: 5010011E2, 规格: $2\text{ mL}: 4\text{ mg}$] 4 mg 和地塞米松 $0.1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (辰欣药业公司, 批号: 1501062611, 规格: $1\text{ mL}: 5\text{ mg}$)。如果术后VAS评分 ≥ 7 分即给予肌注曲马多 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 及术后发生呕吐达每天 ≥ 5 次, 则肌注1次 10 mg 胃复安进行补救治疗。

1.3 观察项目

记录患者性别、年龄、BMI 指数、麻醉时间和

PONV 危险评分。

记录患者给药前、给药后 5 min 的 HR、MAP。

记录患者术后 6, 12, 24, 48 h 的视觉模拟评分(VAS)。

记录患者术后 $0\sim 6\text{ h}$ 、 $>6\sim 12\text{ h}$ 、 $>12\sim 24\text{ h}$ 、 $>24\sim 48\text{ h}$ 内发生术后恶心、呕吐的例数和完全缓解率(complete response rate, CRR)。术后无恶心呕吐发作, 且无需药物治疗则定义为完全缓解(complete response, CR)。

记录患者补救治疗的例数及其他不良反应如: 腹胀、头痛、心电图异常、椎体外系症状等。

Apfel简化评分是当前用于接受全麻的成人 PONV简单有效的评估方法, 女性、使用阿片类镇痛药、非吸烟、有PONV史或晕动病史是4种主要的危险因素, 符合一项即记1分^[3]。

VAS 评分: $0\sim 10$ 分。 0 分为无疼痛; $1\sim 3$ 分为轻度疼痛; $4\sim 6$ 分为中度疼痛, 尚能忍受; $7\sim 9$ 分为重度疼痛, 不能忍受; 10 分为剧烈疼痛。

1.4 统计分析

应用 SPSS 17.0 软件包进行统计学分析, 计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 用 t 检验或重复测量的方差分析进行统计检验; VAS 和 PONV 危险评分以中位数表示, 组间用非参数检验进行比较; 计数资料计算构成比(率)用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

2 组患者一般情况(性别、年龄、体质量指数)和麻醉时间比较差异无统计学意义。结果见表 1。

表 1 患者一般情况比较($\bar{x}\pm s$, $n=30$)

Tab. 1 Patients comparison of general situation($\bar{x}\pm s$, $n=30$)

组别	性别 (男/女)	年龄/岁	体质量指数/ $\text{kg}\cdot\text{cm}^{-2}$	麻醉时间/ min
试验组	20/10	69.67 ± 3.04	23.90 ± 2.59	232.90 ± 12.03
对照组	22/8	70.30 ± 2.76	23.70 ± 2.23	233.97 ± 10.50

2.2 血流动力学情况

2 组患者给药前后血流动力学(平均动脉压、心率)比较差异无统计学意义。结果见表 2。

2.3 镇痛情况

2 组患者术前 PONV 危险评分和术后 6, 12, 24, 48 h 的 VAS 评分比较差异无统计学意义。结果见表 3。

表 2 患者血流动力学比较($\bar{x} \pm s$, $n=30$)

Tab. 2 Patients comparison of hemodynamic($\bar{x} \pm s$, $n=30$)

指 标	时间	试验组	对照组
MAP/mmHg	给药前即刻	86.10±7.03	87.67±7.26
	给药后 5 min	86.83±6.47	87.13±6.10
HR/次·min ⁻¹	给药前即刻	70.23±9.02	73.30±11.03
	给药后 5 min	69.97±8.04	73.73±9.51

表 3 患者术前 PONV 危险评分和不同时点的 VAS 评分的比较[中位数(四分位距), $n=30$]

Tab. 3 Patients comparisons of preoperative PONV risk score and VAS score of different point[M(IQR), $n=30$]

组 别	PONV	6 h	12 h	24 h	48 h
试验组	3(3,3)	4(3,5)	3(2,4)	2(2,3)	1(1,2)
对照组	3(2,3)	5(4,5)	3(3,4)	2(2,3)	1(1,2)

2.4 恶心、呕吐的情况

术后 0~6 h、>6~12 h 和>12~24 h 内恶心呕吐 CRR 比较差异无统计学意义, 术后>24~48 h 内右美托咪啶组 CRR 明显低于试验组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结果见表 4。

表 4 48 h 内患者 PONV 情况比较

Tab. 4 Patients comparisons of PONV situation in 48 h

		例(%)			
反应情况	组别	0~6 h	>6~12 h	>12~24 h	>24~48 h
恶心	试验组	2(6.7)	3(10.0)	3(10.0)	2(6.7) ¹⁾
	对照组	3(10.0)	3(10.0)	4(13.3)	8(26.7)
呕吐	试验组	1(3.3)	1(3.3)	1(3.3)	1(3.3) ¹⁾
	对照组	2(6.7)	2(6.7)	3(10.0)	6(16.7)
完全缓解	试验组	28(93.3)	27(90.0)	27(90.0)	27(90.0) ¹⁾
	对照组	26(86.7)	25(83.3)	24(80.0)	17(56.7)

注: 与对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with control group, ¹⁾ $P<0.05$.

2.5 术后补救治疗的例数及其他不良反应

术后 2 组均无使用曲马多、胃复安补救治疗。试验组出现头痛 1 例, 对照组出现腹胀 1 例, 头痛 1 例, 2 组患者的不良反应比较差异无统计学意义。

3 讨论

机器人手术需要机械臂穿过胸部或腹壁在 CO₂ 气腹状态下进行手术操作的。有研究^[4]指出: CO₂ 气腹是引起术后恶心呕吐的重要原因之一。再者, 人工气腹期间可升高颅内压力^[5], 颅内压力增高也可引起催吐中枢的兴奋性增高, 所以机器人手术 PONV 的发生率也不容小觑。因此有效预防 PONV 会与先进的机器人手术技术相得益彰, 使老年患者获益更多。

5-HT₃ 受体拮抗剂是目前临床上应用最为广泛的一类抗吐药, 通过可选择性地阻断位于迷走神经末梢和化学感受诱发区的 5-HT₃ 受体, 从而达到外周和中枢的双重抑制作用^[6]。目前国内外研究较多且临床疗效较好的主要是: 5-HT₃ 受体拮抗剂 (如昂丹司琼) + 类固醇类 (如地塞米松) 的联合疗法。考虑到地塞米松慎用于糖尿病患者而且糖尿病在老年人群中发病率较高, 所以这种联合疗法在老年人群中应用有限制性。故本实验采用已有报道^[7-8]在老人和儿童患者中均表现出较高安全性的第 2 代 5-HT₃ 受体拮抗药帕洛诺司琼与常用的昂丹司琼联合地塞米松相比较, 结果发现术后 0~6 h、>6~12 h 和>12~24 h 内恶心呕吐 CRR 2 组比较无统计学差异, 而>24~48 h 内试验组的 CRR 明显高于对照组。考虑术后 0~6 h、>6~12 h 和>12~24 h 内恶心呕吐 CRR 2 组比较无统计学差异的原因可能是: 虽然昂丹司琼的半衰期约只有 6 h, 但糖皮质激素-地塞米松也是一种有效的止吐药物, 它对中枢和外周 5-HT₃ 的产生和释放均有抑制作用, 可改变血脑屏障对 5-HT₃ 的通透性并降低血液中 5-HT₃ 作用于肠道化学感受器的浓度, 可能是其抗呕吐机制之一^[9]; 也可能是通过释放内啡肽或拮抗前列腺素来改善情绪和自我感觉并促进食欲^[10], 起到长效抗 PONV 的作用。而且目前也无充分证据表明帕洛诺司琼预防急性期(0~24 h) 的恶心呕吐比其他 5-HT₃ 受体拮抗剂有临床优越性。但药效学研究表明帕洛诺司琼与受体的亲和力是第一代受体拮抗剂的 30~100 倍^[11], 且作用持续时间和血浆半衰期长, 约有 40 h, 治疗中位有效期超过 120 h。国外 III 期临床研究显示, 帕洛诺司琼对延迟性呕吐的有效率为 74.1%, 明显高于昂丹司琼的 55%^[12]。国内也有研究^[13]显示: 帕洛诺司琼与昂丹司琼相比可显著地降低术后 48 h 内的恶心呕吐发生率。以上研究结果与本实验的另一结果: >24~48 h 内试验组的 CRR 明显高于对照组类似。同时, 本实验也观察到>24~48 h 内发生恶心、呕吐的患者不论是试验组还是对照组均以女性多见, 故有研究^[3]指出: 对于女性、进行腹腔镜手术等危险因素的患者可给予预防性治疗 PONV。

据统计, 帕洛诺司琼注射液的不良反应主要为头痛和便秘, 分别为 17.1% 和 9.8%^[14-15]。本实验中 2 组患者术后的不良反应发生率均低于上述水平且 2 组比较无统计学意义, 说明帕洛诺司琼

可以安全地用于预防老年人机器人辅助下腹部手术后恶心呕吐。

综上所述,帕洛诺司琼与常用的昂丹司琼联合地塞米松相比,可显著地降低老年人机器人辅助下腹部手术后 48 h 内恶心呕吐的发生率,且无应用激素的顾虑,在临床应用中是有效和安全的。

REFERENCES

- [1] 许仄平,顾连兵.帕洛诺司琼与昂丹司琼预防妇科肿瘤术后恶心呕吐的疗效比较[J].齐齐哈尔医学院学报,2014,32(7):1064-1065.
- [2] 许培阳,吴志云等.盐酸帕洛诺司琼对下腹部手术后恶心呕吐的预防作用[J].南昌大学学报(医学版),2013,53(4):57-63.
- [3] APFEL C C, LAARA E, KOIVURANTA M, et al. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers [J]. Anesthesiology, 1999, 91(3): 693-700.
- [4] KOIVUSALOAM, KELLOKUMPU I, LINDGREN L. Gasless laparoscopic cholecystectomy: comparison of postoperative recovery with conventional technique [J]. Br J Anaesth, 1996, 77(5): 576-580.
- [5] JOSEPHS L G, ESTE-MCDONALD J R, BIRETT D H, et al. Diagnostic laparoscopy increases Intracranial pressure [J]. J Trauma, 1994, 36(6): 815-819.
- [6] HSU E S. A review of granisetron, 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonists, and other antiemetics [J]. Am J Ther, 2010, 17(5): 476-486.
- [7] MASSA E, ASTARA G, MADEDDU C, et al. Palonosetron plus dexamethasone effectively prevents acute and delayed chemotherapy induced nausea and vomiting following highly or moderately emetogenic chemotherapy in pretreated patients who have failed to respond to a previous antiemetic treatment: comparison between elderly and non-elderly patient response [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2009, 70(1): 83-91.
- [8] SEPULVEDA-VILDOSOLA A C, BETANZOS-CABRERA Y, LASTIRI GG, et al. Palonosetron hydrochloride is an effective and safe option to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting in children [J]. Arch Med Res, 2008, 39(6): 601-606.
- [9] FUJII Y, ITAKURA M. Retraction Note: Reduction of postoperative nausea, vomiting, and analgesic requirement with dexamethasone for patients undergoing laparoscopic cholecystectomy [J]. Surg Endosc, 2012, 26(7): 2094.
- [10] JOY Y, LEE J W, SHIM J K, et al. Ramosetron, dexamethasone, and their combination for the prevention of postoperative nausea and vomiting in women undergoing laparoscopic cholecystectomy [J]. Surg Endosc, 2012, 26(8): 2306-2311.
- [11] STOLTZ R, PARISI S, SHAH A, et al. Pharmacokinetics metabolism and excretion of intravenous palonosetron in healthy human volunteers [J]. Biopharm Drug Dispos, 2004, 25(8): 329-337.
- [12] GMLH R, LICHINITSER M, VEGT S V, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron [J]. Ann Oncol, 2003, 14(10): 1570-1577.
- [13] 邝立挺,张涛,徐康清,等.帕洛诺司琼与昂丹司琼预防腹腔镜胆囊切除术后恶心呕吐的比较研究[J].医学理论与实践,2014,27(18):2388-2389.
- [14] MUSSO M, SCALONE R, CRESCIMANNO A, et al. Palonosetron and dexamethasone for prevention of nausea and vomiting in patients receiving high-dose chemotherapy with auto-SCT [J]. Bone Marrow Transplant, 2010, 45(1): 123-127.
- [15] NAVARI R M. Palonosetron: a second generation 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonist [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2009, 5(12): 1577-1586.

收稿日期:2015-08-23

中国药学会近期系列奖项征集通知

为鼓励药学工作者致力于药学相关研究,从而推动药学事业的蓬勃发展,中国药学会特设立了一系列的奖项,现将近期相关奖项征集通知罗列如下,截止日期均为2016年4月30日(以邮戳为准)。

1、关于推荐第四届中国药学会-施维雅青年医院药学奖候选人的通知

通知网址: 中国药学会网站(<http://www.cpa.org.cn/?do=info&cid=74306>)

2、关于推荐第十九届中国药学会-施维雅青年药物化学奖候选人的通知

通知网址: 中国药学会网站(<http://www.cpa.org.cn/?do=info&cid=74304>)

3、关于推荐第八届中国药学会-赛诺菲青年生物药物奖候选人的通知

通知网址: 中国药学会网站(<http://www.cpa.org.cn/?do=info&cid=74303>)

4、关于推荐第十一届中国药学会科学技术奖研究项目的通知

通知网址: 中国药学会网站(<http://www.cpa.org.cn/?do=info&cid=74302>)