

紫杉醇致肌肉酸痛发生情况分析 & 治疗

胡丽丽^{1*},董超^{1#},王来成¹,尹弟²,朱正秋³,高超³,黄广清³,李晓²(1.徐州医科大学附属医院药学部,江苏徐州 221006;2.徐州医科大学药学院,江苏徐州 221006;3.徐州医科大学附属医院肿瘤内科,江苏徐州 221006)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)15-2063-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.15.14

摘要 目的:观察紫杉醇所致肌肉酸痛的发生情况,并观察双氯芬酸钠治疗的疗效和安全性。方法:84例接受紫杉醇化疗的恶性肿瘤患者中共有56例出现紫杉醇所致肌肉酸痛,其中22例女性患者发生中、重度肌肉酸痛,将其随机分为A组(11例)和B组(11例)。A组患者给予双氯芬酸钠缓释片75 mg,口服,每日1次;B组患者给予氨酚曲马多片1片,口服,每日1次,肌肉酸痛难以忍受时给予盐酸布桂嗪注射液100 mg,皮下注射,每日2~3次。两组疗程均为5 d。观察患者肌肉酸痛分布情况及疼痛出现时间和持续时间,A、B组患者疼痛缓解情况及不良反应发生情况。结果:84例患者中,肌肉酸痛发生率为66.67%,其中轻度疼痛占23.81%,中度疼痛占13.10%,重度疼痛占29.76%。56例肌肉酸痛患者中,疼痛最早出现在给药当天,大多数患者出现在用药1~3 d后,主要表现为酸痛,严重疼痛时活动受限,多数伴乏力。A、B组患者疼痛缓解率均为100%,但A组患者不良反应发生率显著低于B组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:双氯芬酸钠治疗紫杉醇所致肌肉酸痛的疗效与氨酚曲马多相当,且安全性优于氨酚曲马多。

关键词 双氯芬酸钠;氨酚曲马多;紫杉醇;肌肉酸痛;疗效;安全性

Analysis and Treatment of Paclitaxel-induced Muscle Soreness

HU Lili¹, DONG Chao¹, WANG Laicheng¹, YIN Di², ZHU Zhengqiu³, GAO Chao³, HUANG Guangqing³, LI Xiao² (1.Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu Xuzhou 221006, China; 2. College of Pharmacy, Xuzhou Medical University, Jiangsu Xuzhou 221006, China; 3.Dept. of Medical Oncology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu Xuzhou 221006, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the occurrence of paclitaxel (PTX)-induced muscle soreness and therapeutic efficacy and safety of diclofenac sodium. **METHODS:** Among 84 patients with malignant tumor receiving PTX chemotherapy, 56 patients suffered from PTX-induced muscle soreness, among which 22 female patients suffered from medium and severe muscle soreness and then were randomly divided into group A and B, with 11 cases in each group. Group A was given Diclofenac sodium sustained-release tablet 75 mg orally, once a day; group B was given Paracetamol and tramadol hydrochloride tablets one tablet orally, once a day, and then given Promethazine hydrochloride injection 100 mg subcutaneously, 2-3 times a day when muscle soreness could not be born. Treatment course of both groups lasted for 5 d. The distribution of muscle soreness were observed. The onset time and duration of muscle soreness were also observed as well as pain relief and the occurrence of ADR in group A and B. **RESULTS:** Among 84 cases, the incidence of muscle soreness was 66.67%, among which mild pain accounted for 23.81%, moderate pain accounted for 13.10%, and severe pain accounted for 29.76%. Among 56 patients with muscle soreness, earliest muscle soreness occurred on the day of medication, and most of muscle soreness occurred on 1-3 days after medication, mainly manifesting as sore, activity limitation when severe, associated with fatigue. The pain relief rate of group A and B were 100%, but the incidence of adverse reactions in group A was significantly lower than group B, with statistical significances ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** Diclofenac sodium is similar to paracetamol and tramadol hydrochloride in the treatment of PTX-induced muscle soreness, but it is better than paracetamol and tramadol hydrochloride in safety.

KEYWORDS Diclofenac sodium; Tramadol; Paclitaxel; Muscle soreness; Efficacy; Safety

紫杉醇(Paclitaxel, PTX)可通过抑制微管解聚、终止肿瘤细胞的有丝分裂而促进肿瘤细胞凋亡,从而具有广谱抗癌作用^[1]。随着PTX在临床上的广泛应用,其不良反应(ADR)发生率也明显增加^[2-4],其所致肌肉酸痛文献

多有提及^[5],发生率高达55%,多发生于四肢肌肉及关节,呈剂量依赖性,该症状能否得到有效控制将影响PTX化疗的依从性。临床对于PTX所致肌肉酸痛的治疗,通常仅凭经验给予氨酚曲马多,但其ADR发生风险较高。双氯芬酸钠为非甾体类抗炎药,对骨、关节、肌肉痛疗效确切,且ADR发生率相对较低。为此,在本研究中笔者观察了PTX所致肌肉酸痛的发生情况,及双氯芬酸钠治疗的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学、临床药理学。电话:0516-85806335。E-mail: elieven1982@163.com

通信作者:副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0516-85802190。E-mail: 13505205962@139.com

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2015年12月1日—2016年11月30日我院肿瘤内科84例接受PTX化疗的恶性肿瘤患者,其中男性21例,女性63例;共有56例出现PTX所致肌肉酸痛,发生率为66.67%(男性15例,女性41例,女性41例中含中、重度肌肉酸痛23例)。按纳入与排除标准,23例中、重度肌肉酸痛女性患者中有1例出现合并症予以排除,将其余22例女性患者按随机数字表法分为A组(11例)和B组(11例)。A组患者年龄29~72岁,平均(56.45±10.87)岁;体质量指数(BMI)为(22.89±0.79)kg/m²。B组患者年龄28~65岁,平均(53.18±12.85)岁;BMI为(21.90±1.12)kg/m²。两组患者年龄、BMI等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)有明确的肿瘤病理诊断结果;(2)首次接受PTX单药或联合用药方案治疗,依从性好;(3)无其他原因导致的基础性疼痛;(4)未同时服用其他止痛药物,如地西泮等中枢神经抑制剂。排除标准:(1)PTX化疗期间合并其他镇痛治疗;(2)出现其他疼痛性疾病(如疼痛综合征、其他药物引起的肌肉酸痛、风湿性关节炎、骨关节炎、外伤等);(3)存在相关止痛药物的应用禁忌;(4)其他研究者认为不适合入组的情况。

1.3 治疗方法

A组患者给予双氯芬酸钠缓释片(北京诺华制药有限公司,规格:75 mg/片,批准文号:国药准字H10980297)75 mg,口服,每日1次。B组患者给予氨酚曲马多片(西安杨森制药有限公司,规格:每片含盐酸曲马多37.5 mg、对乙酰氨基酚325 mg,批准文号:国药准字H20050676)1片,口服,每日1次,肌肉酸痛难以忍受时给予盐酸布桂嗪注射液(天津金耀药业有限公司,规格:2 mL:100 mg,批准文号:国药准字H12020966)100 mg,皮下注射,每日2~3次。两组疗程均为5 d。

1.4 观察指标

观察患者肌肉酸痛分布情况及疼痛出现时间和持续时间,A、B组患者疼痛缓解情况及ADR发生情况。采用疼痛程度数字评估量表(NRS),评估肌肉酸痛的严重程度及缓解情况——完全缓解:0分(无疼痛);明显缓解:1~3分(轻度疼痛);部分缓解:4~6分(中度疼痛);无缓解:7~10分(重度疼痛)^[6]。疼痛缓解率=治疗后NRS评分≤3分患者例数/总例数×100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。计量资

料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者肌肉酸痛分布情况

84例患者中,肌肉轻度疼痛占23.81%,中度疼痛占13.10%,重度疼痛占29.76%。疼痛部位以双下肢,尤其是膝盖以下部位为主,少数患者出现双上肢,极少数波及全身、脊柱、关节等,详见表1。

表1 患者肌肉酸痛分布情况(例)
Tab 1 Distribution of muscle soreness(case)

NRS评分/程度	n	男性		女性	
		例数	疼痛部位及例数	例数	疼痛部位及例数
0分/无痛	28	6		22	
1~3分/轻度疼痛	20	2	双下肢2	18	双下肢8,四肢3,全身、脊柱尤其膝盖以下3,双膝关节1,双上肢1,双下肢、脚掌2
4~6分/中度疼痛	11	1	双下肢1	10	双下肢7,四肢3
7~10分/重度疼痛	25	12	双下肢9,四肢3	13	双下肢6,四肢6,全身、脊柱尤其膝盖以下1
合计	84	21	15	63	41

2.2 肌肉酸痛患者疼痛出现时间和持续时间

56例肌肉酸痛患者中,疼痛最早出现在给药当天,大多数患者出现在用药1~3 d后;主要表现为酸痛,严重疼痛时活动受限,多数伴乏力。肌肉酸痛患者疼痛出现时间和持续时间见表2。

表2 肌肉酸痛患者疼痛出现时间和持续时间($\bar{x} \pm s$)
Tab 2 Onset time and duration of pain with muscle soreness($\bar{x} \pm s$)

NRS评分/程度	n	症状	出现时间,d	持续时间,d
1~3分/轻度疼痛	20	可耐受,不影响睡眠、活动,偶有疼痛	1.40±1.05	4.95±1.54
4~6分/中度疼痛	11	平静时疼痛,影响睡眠、情绪	2.36±0.67	5.64±1.12
7~10分/重度疼痛	25	无法入睡或全身大汗,甚至无法忍受	2.04±0.84	6.56±2.02

2.3 A、B组患者疼痛缓解情况比较

A、B组患者疼痛缓解率均为100%,详见表3。

表3 A、B组患者疼痛缓解情况比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of pain relief situation between group A and B[case(%)]

组别	n	完全缓解	明显缓解	部分缓解	无缓解	缓解率,%
A组	11	5(45.45)	6(54.55)	0(0)	0(0)	100
B组	11	6(54.55)	5(45.45)	0(0)	0(0)	100

2.4 ADR

A组患者治疗期间均未见明显ADR发生,ADR发生率为0。B组患者出现3例轻度恶心、呕吐,ADR发生率为27.27%。A组ADR发生率显著低于B组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

随着PTX在化疗一线地位的确立,其特有的肌肉、关节酸痛ADR越来越受到人们的关注^[7]。有报道显示,PTX化疗后发生较明显肌肉酸痛的比例为61.3%,其中

有10%为重度疼痛^[8]。而本研究中肌肉酸痛发生率为66.67%,高于文献报道。另据报道,其肌肉酸痛的部位以双下肢尤其是膝盖以下部位为主,也有少数患者出现于全身、双上肢、脊柱^[9],与本研究结果基本一致。56例患者大多在使用PTX 0~3 d后出现肌肉酸痛,故用药3 d内应重点监测,及时处理ADR,同时加强用药教育。

虽然,PTX引起肌肉酸痛临床多见,许多报道均有提及^[10],但其机制仍未明了。有动物实验证实PTX可造成大鼠坐骨神经髓鞘板层结构松散、肿胀变形、机械痛阈和热痛阈变化^[11]。另有文献报道,PTX可促进产生和释放致痛物质,如前列腺素等^[12]。前列腺素具有一定的致痛作用,可提高痛觉感受器的敏感度;同时,可参与炎症反应,扩张血管,提高通透性,导致局部组织出现炎性疼痛症状。本研究中,疼痛主要表现为肌肉关节酸、胀痛,推测与前列腺素的释放存在一定的相关性。

双氯芬酸钠是非甾体类解热镇痛抗炎药,可通过抑制环氧酶,阻断前列腺素的合成,减轻组织充血肿胀和炎症反应以及对缓激肽的致痛敏感性,从而发挥抗炎、镇痛作用。曲马多和布桂嗪均为中枢性镇痛药,可非选择性作用于阿片类受体,ADR较多。有研究表明,双氯芬酸钠可改善肌肉酸痛的程度^[13]。单剂量口服双氯芬酸钠可明显减少因膀胱镜检查引起的疼痛,且ADR较少^[14]。另有研究比较了对乙酰氨基酚、布洛芬、双氯芬酸对拔牙后疼痛的缓解情况,发现双氯芬酸更有效^[15]。本研究应用双氯芬酸钠治疗PTX引起的肌肉酸痛的疗效与氨酚曲马多相当,且在治疗期间未见明显的ADR发生,但长期使用仍需谨慎。此外,由于男性患者用药依从性较差,所得数据不具有可比性,故在本研究中未纳入男性患者。

综上所述,双氯芬酸钠治疗PTX所致肌肉酸痛的疗效与氨酚曲马多相当,且安全性较好。由于本研究纳入的样本量较小,观察时间较短,且仅对中、重度肌肉酸痛女性患者进行了观察,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] 周小勤,周惠玲.紫杉醇的不良反应及预防处理[J].中国医药导刊,2012,14(2):634-635.
[2] 周美珍,张永强,李文举,等.国产紫杉醇治疗40例中晚期恶性肿瘤[J].中国癌症杂志,2000,10(1):73-74.
[3] ten Tije AJ, Verweij J, Loos WJ, *et al.* Pharmacological effects of formulation vehicles: implications for cancer

chemotherapy[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2003, 42 (7) : 665-685.
[4] Apef SC. Managing the neurotoxicity of paclitaxel (taxol) and docetaxel (taxotere) with neurotrophic factors[J]. *Cancer Invest*, 2000, 18(6):564-573.
[5] 苏薇,张晟,李春艳,等.紫杉醇脂质体和多西紫杉醇在乳腺癌新辅助化疗中的应用[J].中华肿瘤杂志,2015,37(5):379-382.
[6] 王阳,邹明雷,贺新爱,等.以数字分级法为基础的患者报告结局量表在癌痛评估中的应用[J].中国临床研究,2015,28(2):181-183.
[7] Singh S, Dash AK. Paclitaxel in cancer treatment: perspectives and prospects of its delivery challenges[J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 2009, 26(4):333-372.
[8] 刘洁,刘悦.紫杉醇的不良反应及在临床应用中的注意事项[J].山西医药杂志,2009,38(7):633-634.
[9] 张力,姜文奇,徐瑞华,等.紫杉醇治疗晚期鼻咽癌的临床研究[J].癌症,2009,19(8):811-813.
[10] Saini VK, Sewal RK, Ahmad Y, *et al.* Prospective observational study of adverse drug reactions of anticancer drugs used in cancer treatment in a tertiary care hospital [J]. *Indian J Pharm Sci*, 2015, 77(6):687-693.
[11] 陆志军,田玉科,罗放,等.紫杉醇致大鼠外周神经病理性疼痛模型的建立[J].华中科技大学学报,2008,37(6):785-790.
[12] 梁万霞,卢成成,聂玉,等.紫杉醇引起关节肌肉痛及消炎痛栓缓解其疼痛的疗效观察[J].安徽医学,2013,34(7):906-908.
[13] 侯敏,赵妍丽,李秋梅,等.双氯芬酸钠缓释片预防紫杉醇所致的肌肉关节疼痛的临床研究[J].肿瘤预防与治疗,2010,23(6):467-469.
[14] Karthikeyan VS, Keshavamurthy R, Mallya A, *et al.* Efficacy of preprocedural diclofenac in men undergoing double J stent removal under local anesthesia: a double-blind, randomized control trial[J]. *Indian J Urol*, 2017, 33(1):53-57.
[15] Gazal G, Al-Samadani KH. Comparison of paracetamol, ibuprofen, and diclofenac potassium for pain relief following dental extractions and deep cavity preparations[J]. *Saudi Med J*, 2017, 38(3):284-291.

(收稿日期:2016-07-30 修回日期:2017-03-13)

(编辑:陈 宏)