

■ 技术·思维

癌性肠梗阻的临床用药策略(上)

□ 邓运宗

癌性肠梗阻(MBO)是由恶性肿瘤及相关因素导致的肠梗阻,常见于进展期的卵巢肿瘤、胃肿瘤和结直肠肿瘤患者,也可见于发生乳腺癌、黑色素瘤、肺癌等腹腔转移的患者。

MBO的病理生理机制与良性疾病所致的肠梗阻有相似之处,又存在显著差异。MBO初期的治疗主要包括维持水电解质平衡、禁水禁食和胃肠减压等,以争取手术切除或做支架植入。由于MBO患者多处于肿瘤晚期,其全身功能状态下下降、肠梗阻多发、腹腔解剖结构被破坏或出现恶性腹水,多失去手术治疗机会。无法手术的MBO患者预后不良,且疾病进展迅速。此时,保守治疗发挥着重要作用,而药物治疗是保守治疗的主要内容。生长抑素类似物、类固醇、H-2受体阻滞剂等药物可以有效缓解肠梗阻症状,甚至达到转化治疗的目标,使患者获得手术等临床治愈的机会。系统了解治疗MBO的不同药物特点,选择合适的药物及临床应用策略,是总体治疗获益的关键环节。

MBO最早最直接影响的是肠道功能。肠蠕动功能障碍是恶性MBO最突出的局部病理变化之一,会引起恶心、呕吐等症状。当发生肠梗阻时,肠管扩张,吸收减少,消化液分泌增加,导致恶性循环,引发一系列问题,如水电解质、酸碱平衡紊乱,肠腔内细菌及毒素增多,肠黏膜屏障受损,甚至可能导致肠坏死、肠穿孔和继发感染。因此,减少消化液分泌,避免出现恶性循环是治疗的关键。

有效的胃肠道减压是减少胃肠道液体最直接的物理措施,而抗分泌药物是不可手术MBO患者主要使用的药物。其主要机制为:减少消化液分泌,减轻肠水肿,主要包括生长抑素类似物、H-2受体阻滞剂、质子泵抑制剂(PPIs)、类固醇和抗胆碱能药。

目前,常见的生长抑素类似物有十四肽(施他宁)和八肽(奥曲肽)两种环状化合物。施他宁半衰期较短,为1.1分钟~3.0分钟,而奥曲肽半衰期长,为80分钟~160分钟。在控制消化道出血和抑制消化液分泌方面,施他宁更具优势,而奥曲肽则更多用于MBO、消化道肿瘤及神经内分泌肿瘤的化疗。

奥曲肽有长效和短效两种制剂,它们的作用和安全性相似,但长效奥曲肽使用起来更加便捷。在MBO患者中,奥曲肽是抑制消化液分泌的首选药物,推荐尽早使用。奥曲肽越来越多地用于MBO的姑息性治疗。其作用机制包括收缩内脏血管,减少消化液分泌,减缓胃排空,减慢平滑肌收缩。在全胃肠外营养的基础上联用这种药物,能使消化液分泌减少90%,减轻肠管扩张,改善肠梗阻,维护与改善肠黏膜屏障,改善胃肠功能,控制炎症反应等。奥曲肽为即时释放制剂,初始皮下剂量为100皮克,每天3次~4次,最大剂量为每天1毫克。在出现持续症状时,MBO患者应考虑开始使用奥曲肽。研究表明,奥曲肽的疗效在治疗的前三天最为明显,如果临床无改善,如鼻胃管输出量减少,应停止用药。奥曲肽已被证明在减少分泌物以及恶心和呕吐的频率方面比抗胆碱能药更有效。应用奥曲肽能加快鼻胃管的移除,肠功能的恢复,提高患者的生活质量。奥曲肽被认为是MBO姑息性治疗的一线药物。

研究表明,奥曲肽与类固醇、H-2受体阻滞剂或PPIs联合治疗可能是一个有效和经济的选项。在MBO治疗中使用类固醇的基本原理是其能够减少瘤周水肿,促进肠道对盐和水的吸收;PPIs和H-2受体阻滞剂通过减少胃分泌物的量来减轻腹胀、疼痛和呕吐。一项Ⅲ期临床试验发现,PPIs和H-2受体阻滞剂均有效,雷尼替丁的疗效略优于PPIs和H-2受体阻滞剂。

与单独使用奥曲肽相比,类固醇加奥曲肽联合地塞米松疗效明确;国外学者发现,与单独使用奥曲肽相比,联合使用类固醇的患者更有可能更早拔除鼻胃管。研究表明,联合治疗以减轻水钠潴留时,地塞米松的剂量应为每天一次,每次8毫克。

抗胆碱能药也能减少分泌物,这是传统的治疗选择,被认为是二线疗法。抗胆碱能药包括丁溴东莨菪碱、氢溴酸东莨菪碱及甘罗溴铵。这类药物具有抑制平滑肌蠕动和消化液分泌的双重作用,但抑制平滑肌蠕动作用相对明显,抑制消化液分泌作用较弱,可能会加重腹胀,并引起口腔干燥和口渴等不适。与其他治疗方案相比,它们的疗效较低,而且它们有恶化认知功能的副作用,但对于那些不能忍受其他治疗副作用的持续症状患者有益。

减少消化液分泌

控制呕吐

恶心、呕吐的发生是由于胃壁迷走神经纤维的激活和化学感受器触发区的刺激引起。止吐药的作用机理围绕这个发病机制展开。

对于MBO患者,不同作用机制的止吐药联合应用往往比单纯使用任何一种止吐药效果更好。需要注意的是,MBO患者在进行有效的胃肠道减压治疗时,呕吐症状多会明显缓解或消失,因此呕吐症状的控制也是一个综合治疗的问题。

根据相关标准,恶心可以分为3级:

1级:食欲下降,不伴进食习惯改变。

2级:经口摄食减少,不伴有明显体重下降。

3级:经口摄入能量和水分不足,需要鼻饲、全肠外营养或住院治疗。

呕吐分为5级:

1级:不需要进行医学干预。

2级:门诊静脉补液,需要医学干预。

3级:需要鼻饲、全肠外营养或住院治疗。

4级:危及生命,需要紧急治疗。

5级:死亡。

MBO患者因为口服受限,使用非肠道止吐药是最佳的初始选择。

临床上常用的传统止吐药有:

1.促动力药:甲氧氯普胺(胃复安)是经典的止吐药物,属于多巴胺受体拮抗剂,适用于功能性肠梗阻、不完全性肠梗阻及无腹部绞痛的患者。需要注意的是,对于机械性肠梗阻和完全性肠梗阻患者,不推荐使用甲氧氯普胺,因为它可能会加重腹部绞痛、恶心和呕吐症状。

2.中枢性止吐药:中枢性止吐药属于神经阻滞剂,

如氟哌啶醇、甲氧氯普胺及氯丙嗪。其中,氟哌啶醇的镇定和抗胆碱能作用相对较弱,副作用也较小。

此外,对于甲氧氯普胺和氯丙嗪,不建议连续皮下注射,因为它们可能会引起皮肤刺激。

3.抗组胺药:抗组胺药如赛克利嗪、茶苯海明、茶海拉明等,在部分国家是梗阻性呕吐的一线用药。

随着临床研究的不断进展,一系列更高效的止吐药不断涌现,为患者带来了更好的临床体验。这类药物主要有:

1.可以与机体5-HT₃(这里的5-HT中文名为5-羟色胺,又名血清素,是一种自体活性物质)受体特异性结合并通过拮抗作用发挥治疗作用的药物(5-HT₃受体拮抗剂)。这类药物通过阻断迷走神经和催吐化学感受区中5-HT₃受体与5-HT₃结合发挥作用。

目前,5-HT₃受体拮抗剂分为两代:第一代包括昂丹司琼、格拉司琼、多拉司琼、托烷司琼、阿扎司琼、雷莫司琼,它们在控制急性恶心、呕吐方面表现出色,且各药物疗效相当,安全性相似。第二代帕洛诺司琼更具优势,其对5-HT₃受体的亲和力增加近100倍,半衰期延长至40小时。另外,帕洛诺司琼在预防延迟性恶心、呕吐方面效果显著优于第一代5-HT₃受体拮抗剂。

2.NK-1(神经激肽-1)受体拮抗剂。这类药物通过竞争性抑制NK-1受体与P物质结合发挥止吐作用,主要用于预防延迟性恶心、呕吐。主要药物有阿瑞匹坦、福沙匹坦、罗拉吡坦等。其中,阿瑞匹坦有口服制剂和静脉制剂两种。多项国内外的Ⅲ期随机

临床研究表明,包含阿瑞匹坦(口服制剂)的三药方案,相较于5-HT₃受体拮抗剂+地塞米松的双药方案,显著提高了中-高致吐风险方案中恶心、呕吐的全程完全缓解率。福沙匹坦是阿瑞匹坦的前体药物,仅有静脉注射剂型。此外,NK-1/5-HT₃受体拮抗剂复方制剂,包括口服制剂复方奈妥匹坦帕洛诺司琼和静脉制剂复方福奈妥匹坦帕洛诺司琼,被证实能显著提高全程恶心、呕吐的完全缓解率,且口服制剂与静脉制剂在疗效和安全性方面基本一致。

3.地塞米松。在预防恶心、呕吐方面,地塞米松也发挥着重要作用。它可通过与5-HT₃、NK-1和NK-2(神经激肽-2)受体蛋白相互作用,或直接作用于髓内的孤束核来预防恶心、呕吐。

对于有糖皮质激素使用禁忌者,奥氮平可以替代地塞米松。如果治疗方案或预处理方案中已包含糖皮质激素,对于地塞米松需要酌情下调剂量或不再使用。

4.非典型抗精神病药物。奥氮平和米氮平都属于非典型抗精神病药物,通过拮抗多种受体,在预防急性及延迟性恶心、呕吐方面疗效显著。

一项对不完全性肠梗阻患者的研究发现,对类固醇和氟哌啶醇等药物治疗无效的患者,加用奥氮平,可显著减少恶心、呕吐的发生。

需要注意的是,阿瑞匹坦、福沙匹坦、复方奈妥匹坦帕洛诺司琼、复方福奈妥匹坦帕洛诺司琼与地塞米松联用时,均会不同程度地增加地塞米松的血药浓度。

(作者供职于河南中医药大学第三附属医院)

■ 临床提醒

临床上,很多患者及部分医生对持续性房颤消融围手术期是否应用抗心律失常药物,存有疑问。

要回答这个问题,需要从术前及术后用药两个方面进行叙述。发生房颤时,心房组织分为两部分:一部分为房颤的触发灶或者维持房颤持续存在的“主导”基质,另一部分为被动激动组织。射频消融的目的为消灭或隔离前者(切断其与其他组织的传导)。术前是否使用抗心律失常药物,主要取决于医生的手术策略和消融终点,若是以消融终止房颤为手术终点,则术前需要使用抗心律失常药物;若是以固定的术式为终点,则术前是否使用抗心律失常药物,对手术影响不大。

采取固定部位消融术式,无须考虑这个部位的电活动情况,只需要解剖定位消融即可;而通过消融终止房颤,除了需要肺静脉电隔离,还需要特意对心房组织的房颤维持基质进行消融。我和同事的体会是,针对复杂电位(部分类似碎裂电位)进行消融,持续性房颤消融的终止率可达到60%以上。出现持续性房颤时,复杂电位分布广泛,但很多部位的复杂电位属于被动激动,如果对所有的复杂电位进行消融,会误伤相对正常的心肌且消融部位广泛,导致消融时间延长,以及增加术中发生并发症的风险。

如何对复杂电位进行合理消融呢?

房颤是心房电活动紊乱的终极表现形式,是结果而非病因。房颤的发生发展是一个从量变到质变的过程。随着各种病理因素对心肌的损伤,心脏维持窦性心律的基础逐渐减少,电不稳定性出现的可能性逐渐增加,起初可能表现为房性早搏、房性心动过速等,最终发展为房颤。也可以这样说,在房颤的发生发展和维持中,有些心肌组织已经严重病变,成为维持房颤的主导或骨干力量;而有的部位则处于病变的早中期,在无外界触发灶“煽动”或激发的情况下,参与窦性心律的维持。术前应用抗心律失常药物可抑制此类部位的电活性,起到孤立或暴露房颤骨干或“主导”基质的作用。

术前经常应用Ⅰ类或Ⅲ类抗心律失常药物。我们认为,最好应用胺碘酮,术前常规负荷量10克,并注意监测心率和QT间期(可反映心室肌除极和复极的全过程)。若服用胺碘酮有禁忌,可考虑给予普罗帕酮。

持续性房颤术后刚刚转复为窦性心律,通过手术的方式改变了疾病的自然发展进程,术后使用抗心律失常药物的目的在于尽可能长时间维持窦性心律。在房颤的发展中,我们经常说“房颤促房颤,窦律促窦律”,即房颤持续的时间越长,越难以终止;房颤终止,维持窦性心律的时间越长,则房颤复发的概率越小。房颤持续的时间长,则会出现负性的心肌电重构,导致房颤自我促进与发展;窦性心律时出现正性的心肌电重构,促进窦性心律的维持。这类物理学的“惯性定律”。

术后用药可起到“正气”抑“邪气”的作用。持续性房颤消融一段时间内,疾病容易复发,术后用3个月既可维持消融效果,又不易出现药物副作用。我们常用的药物是胺碘酮,尤其是对于心力衰竭患者。

综上所述,持续性房颤术前术后应用抗心律失常药物是和消融紧密结合的整体治疗的一部分,术前后用药有助于提高手术成功率及手术效率;术前后用药则可以“窦律促窦律”,改善心肌电重构,通过短药物治疗,以获得理想的长期疗效。

(作者供职于郑州大学第一附属医院)

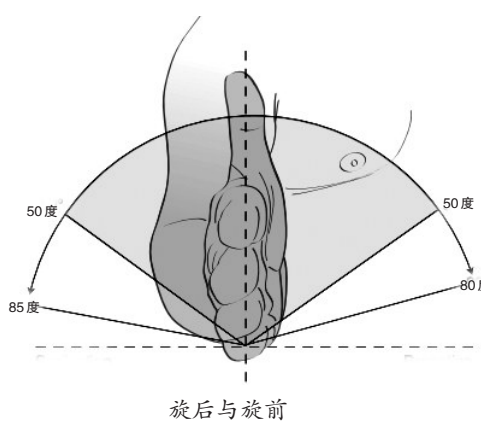
关于持续性房颤消融术的用药思考

□ 吴磊明

■ 临床笔记

肘关节脱位的治疗

□ 潘芋钢 文/图



旋后与旋前

来自新密的虎女士因为复杂右肘关节脱位,右肘关节内外侧副韧带损伤,右肘关节极度不稳,来到郑州市骨科医院就诊。在主任郑世军的带领下,我们为虎女士制订了严格的保守治疗计划。接受治疗1周后,虎女士肘关节无脱位现象,肱尺关节及桡腕关节对合良好。这给了我们信心。以前,对于这种肘关节极度不稳患者,大多数要通过手术(缝合韧带)的方式进行治

疗。手术会让患者产生恐惧心理,并且所需费用也多。

我们对虎女士采用的保守治疗方法,效果很好。下面,我介绍一下。

先介绍一下什么是肘关节脱位。肘关节脱位就是肱尺关节及桡腕关节不匹配。肘关节脱位是骨科临床上常见的肘部损伤,约占全身四大关节(髋关节、膝关节、肩关节、肘关节)脱位总数的一半。对于肘关节脱位,一般通过闭合复位能够获得成功,但复位后如何治疗,仍存在诸多争议。

肘关节的骨性结构包括:1.肱尺关节,由肱骨滑车与尺骨半月切迹构成。2.桡腕关节,由桡骨小头与桡骨头凹构成。3.上尺桡关节,由桡骨头环状关节面与尺骨的桡骨切迹构成。

肘关节的韧带包括:1.内侧副韧带复合体,呈三角形,起源于桡骨内上髁,呈放射状止于尺骨半月切迹的边缘,由前束、后束、斜束组成。2.外侧副韧带复合体,也呈三角形,附着于桡骨外上髁与桡骨环状韧带之间,由尺侧束、桡侧束、环状韧带组成。3.关节囊,附着于各关节面附近的骨面上,前后松弛薄弱,两侧紧张增厚并形成侧副韧带带。肘关节还有一个特殊的肘后三角,由桡骨内上髁、桡骨外上髁、尺骨鹰嘴组成。这个三角的关系,是判断肘关节脱位和桡骨髁上骨折的标志。

肘关节的动力学是:肘关节的屈、伸度,平均屈135度~145度;肘关节平均伸0度,一般儿童有10度~15度的过伸,尺骨鹰嘴进入桡骨鹰嘴窝而终止。桡尺联结的运动范围:在前臂处于中

间位时,一般认为旋前和旋后各90度,但多数人旋前仅为80度。在检查旋前和旋后时,肘关节应呈半屈曲位,并贴于胸侧壁,这样可防止肩关节旋转运动的参与。

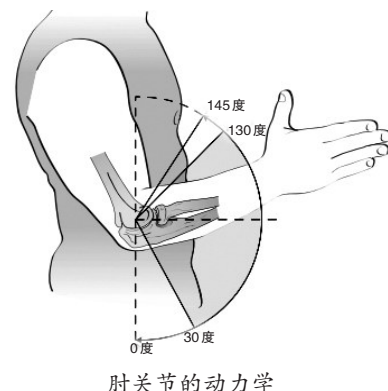
肘关节脱位一般分为3种:1.后脱位。这种脱位较常见,青少年多发,容易发生内外侧副韧带骨折。2.前脱位。这种脱位较少见,常合并尺骨鹰嘴骨折,肘部软组织损伤较严重。3.侧方脱位。青少年多发,常合并内外侧副韧带骨折,尤其是内上髁。

怎么判断肘关节脱位了呢?肘部肿胀、疼痛、畸形,肘关节弹性固定,肘后三角关系被破坏。需要拍X线片给予证实。

治疗理念一般是:1.对新发的肘关节脱位应以手法复位为主,复位前后要注意是否合并神经血管损伤。2.对合

并骨折者,根据骨折范围大小及类型,先整复脱位,后处理骨折。3.对陈旧性脱位患者,若复位失败,考虑手术。4.复位后肘关节呈屈曲位进行“8”字形固定。5.一周后,使用超关节可活动支具固定,并用三角巾悬挂于胸前。6.对关节积液过多者,可进行无菌穿刺抽吸,预防发生关节粘连及骨化性肌炎。

(作者供职于郑州市骨科医院)



肘关节的动力学

征稿

科室开展的新技术,在临床工作中积累的心得体会,在治疗方面取得的新进展,对某种疾病的治疗思路……本版设置的主要栏目有《技术·思维》《医技在线》《临床笔记》《临床提醒》《误诊误治》《医学影像》等,请您关注,并期待您提供稿件。

稿件要求:言之有物,可以为同行提供借鉴,或有助于业界交流学习;文章可搭配1张~3张医学影像图片,以帮助读者更直观地了解技术要点或效果。

电话:16799911313

投稿邮箱:337852179@qq.com

邮编:450046

地址:郑州市金水东路河南省卫生健康委8楼医药卫生报社总编室