

- [4] 吴丽萍, 胡晓斐, 王叶飞. 初产妇产角色适应与应对方式及社会支持的相关性研究[J]. 中华护理杂志, 2012, 47(5): 410.
- [5] Gao LL, Xie W, Yang X, et al. Effects of an interpersonal-psychotherapy-oriented postnatal programme for Chinese first-time mothers: a randomized controlled trial[J]. Int J Nurs Stud, 2015, 52(1): 22.
- [6] 高玲玲, 李毅, 高丽仪, 等. 心理辅导对初产妇产后 6 周父母自我效能水平的影响[J]. 解放军护理杂志, 2011, 28(7): 22-24.
- [7] 臧少敏. 初产妇产后育儿自我效能及影响因素的研究[D]. 北京: 中国协和医科大学, 2009.
- [8] 罗云. 品管圈活动在减少新生儿红臀患儿中的作用[J]. 深圳中西医结合杂志, 2016, 26(16): 114-115.
- [9] 杜艳丽, 韩宗利, 王丽, 等. “自我效能加油站”改善肿瘤化疗患者应对方式和生存质量的研究[J]. 护理学报, 2015, 22(23): 1.
- [10] 李菲, 蔡雪, 宋开兰. 糖尿病患者自我效能干预的研究进展[J]. 护理学报, 2017, 24(5): 26-29.
- [11] 杨雯茜, 谢莉玲. 孕产妇自我效能研究进展[J]. 中国护理管理, 2015, 15(3): 381-384.
- [12] 李爱国, 叶栋恒. 微信语境下大学生思想政治教育策略研究——基于 SWOT 分析[J]. 高教学刊, 2016(20): 230-232.
- [13] 申秀梅. 运用微信对强直性脊柱炎出院患者行延续护理的效果[J]. 世界临床医学, 2016, 10(7): 199.
- [14] 钟夏莲, 张映平, 陈爱军. 微信教育和电话随访对降低产褥期产妇抑郁症的效果观察[J]. 现代临床护理, 2014, 13(5): 24-26.
- 收稿日期: 2018-03-10 修回日期: 2018-03-21 编辑: 王宇

· 护 理 ·

## 普拉克索的人体生物等效性试验受试者不良反应的护理

刘江慧, 程俊霖

南京医科大学附属南京医院临床药理研究室, 江苏 南京 210006

**摘要:** **目的** 探讨普拉克索的人体生物等效性试验中受试者的药物不良反应及护理方法。**方法** 选取 2015 年至 2016 年 96 例健康受试者进行普拉克索的人体生物等效性试验, 分为四个剂量组, 分别为 0.25 mg 空腹、1 mg 空腹、0.25 mg 餐后、1 mg 餐后。试验期间加强对不良反应的观察、记录和护理, 同时采用状况焦虑量表(S-AI)对受试者试验期间的焦虑情况进行评价。**结果** 96 例受试者最终 90 例完成试验, 占 93.75%。其中有 54 例出现不良反应, 不良反应的发生率为 60.00%, 共计 225 例次不良反应。不良反应主要为困倦、恶心、头晕、胃肠道不适, 分别占 36.89%、24.00%、11.56%、11.56%。空腹口服 0.25 mg 普拉克索的不良反应最少(18.67%)。225 例次不良反应均为轻度不良反应, 均恢复正常, 其中有 180 例次(80.00%)不良反应肯定有药物有关, 有 39 例次(17.33%)很有可能相关。54 例出现不良反应的患者中 S-AI 评分为(43.43 ± 8.82)分显著高于国内常模(39.78 ± 8.89)( $P < 0.05$ )。**结论** 普拉克索存在一定的不良反应, 受试者用药的过程中应加强观察和护理, 同时给予相应的心理疏导。

**关键词:** 普拉克索; 人体生物学等效试验; 不良反应; 护理; 状况焦虑量表

**中图分类号:** R 473.74 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2018)08-1149-04

普拉克索是新一代非麦角类多巴胺受体激动剂, 首先由德国勃林格殷格翰公司开发, 最初的适应症是治疗特发性帕金森<sup>[1]</sup>。经十几年的临床应用实践发现, 该药物能提高帕金森患者治疗的有效率, 尤其是对伴有抑郁的帕金森患者更有效<sup>[2-3]</sup>, 这为帕金森及其伴随的其他中枢神经系统疾病的治疗带来曙光。

近年来, 随着盐酸普拉克索的应用, 有报道显示其有困倦、恶心、呕吐、头晕等药物不良事件<sup>[4]</sup>。为了给盐酸普拉克索片临床评价和临床用药提供参考,

对普拉克索进行人体生物等效性试验, 现将受试者在试验过程中出现的不良反应以及护理方法报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2015 年至 2016 年, 本中心进行普拉克索片(规格 0.25 mg)与勃林格殷格翰公司的盐酸普拉克索(森福罗, 规格 1 mg)相关药代动力学参数及相对利用度的研究。选取 96 例受试者, 严格按照人体生物等效试验的标准选择, 年龄 18 ~ 30

(22.53 ± 4.45) 岁。将该组受试者均分为四个剂量组,1 组为普拉克素 0.25 mg 空腹人体生物学等效性研究,入组 24 例受试者全部男性,全部完成试验;2 组为普拉克素 1 mg 空腹人体生物学等效性研究,入组 24 例受试者全部男性,全部完成试验;3 组为普拉克素 0.25 mg 餐后人体生物学等效性研究,入组 24 例受试者,其中 6 例女性,18 例男性,22 例完成试验;4 组为普拉克素 1 mg 餐后人体生物学等效性研究,入组 24 例全部男性,20 例完成试验。本次试验主要在 I 期临床试验病房(配备急救药品和抢救设备)进行,受试者在试验过程中听从研究人员的安排。

1.2 纳入标准 (1) 年龄 ≥ 18 岁;(2) 均签署知情同意书;(3) 健康志愿者,体质量 > 50 kg,体质指数(BMI) 19 ~ 26 kg/m<sup>2</sup>;(4) 受试者若为有生育能力的女性需统一筛选直至试验结束取适合的方式避孕,如伴侣手术绝育 6 个月以上,使用宫内节育环 3 个月以上,手术性绝育 6 个月以上,禁欲(首次服药 30 d 以上),使用避孕套或隔膜者需至少从首次服药前 14 d 至整个试验结束;(5) 女性受试者妊娠试验均为阴性;2 周至整个实验期间不服用其他任何药物;(6) 身体健康:无心肝肾、消化道、神经系统、精神异常及代谢异常等病史;体格检查显示呼吸状况、肝肾功能、心率、血压、心电图、血象无异常;(7) 3 个月内未参加过献血者;(8) 3 个月内未用过已经对某脏器有损害的药物。

1.3 给药方法及剂量 入选者于试验前 1 d 进入 I 期监护病房,禁食 10 h 以上。第 2 天晨采集空腹空白血样后 1 组和 2 组分别口服盐酸普拉克索(T)、森福罗(R),服药后 4 h 内禁食。3、4 组统一进食高脂肪餐,高脂肪餐必须在 30 min 内吃完。30 min 后(从开始吃饭第一口计时)口服盐酸普拉克索(T)、森福罗(R)。所有受试者在工作人员的监督下服用药物,口服药物时嘱受试者不可咀嚼、压缩或分开,必须整个空吞服<sup>[5]</sup>。服药后,研究人员对受试者的手和口腔进行检查以确保试验药物被吞咽。

1.4 不良反应 试验过程中研究护士主要负责观察药物可能出现的不良反应及一般状况,一旦出现不良事件,应采取相应的治疗措施并及时记录<sup>[6]</sup>。同时采用状态焦虑量表(S-AI)对患者的焦虑状况进行调查,该量表常用于评估成年人的焦虑程度,具有广泛的实用性,包括 20 个条目,每个条目采用 4 级评分法,评分越高焦虑程度越严重。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,计数资料采用 % 表示,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 不良反应的种类 96 例受试者最终 90 例完成试验,占 93.75%。其中有 54 例出现不良反应,不良反应的发生率为 60.00%,共计 225 例次不良反应。其中以困倦最为常见,有 83 例次,占 36.89%;其次为恶心,有 54 例次,占 24.00%;再次为头晕,有 26 例次,占 11.56%,胃肠道不适 26 例次,占 11.56%。其他不良反应还有呕吐 20 例次(8.89%),唾液增多 2 例次(0.89%),体位性低血压 1 例次(0.44%),大汗 1 例次(0.44%),头痛 1 例次(0.44%),头胀 1 例次(0.44%)。见表 1。

表 1 普拉克索在健康人中不良反应种类分析

不良反应 排名	不良反应种类	例次	所占比例 (%)	持续时间
1	困倦	83	36.89	4 ~ 24 h
2	恶心	54	24.00	20 min ~ 24 h
3	头晕	26	11.56	20 min ~ 8 d
3	胃肠道不适	26	11.56	6 ~ 24 h
5	呕吐	20	8.89	2 min ~ 3 d
6	唾液增多	2	0.89	24 h
7	体位性低血压	1	0.44	5 min
8	大汗	1	0.44	20 min
9	头痛	1	0.44	23 h
10	头胀	1	0.44	8 d

2.2 四个剂量组的不良反应分析 四个剂量组不良反应多少的顺序是 4 组(1 mg 餐后组) > 2 组(1 mg 空腹组) > 3 组(0.25 mg 餐后组) > 1 组(0.25 mg 空腹组)。分别出现不良反应的例次为 4 组 69 例次(30.67%)、2 组 60 例次(26.67%)、3 组 54 例次(24.00%)、1 组 42 例次(18.67%)。由此可见空腹口服 0.25 mg 普拉克索的不良反应最少。

2.3 不良反应的处理情况 225 例的不良反应均为轻中度不良反应,除对症护理措施外,均未给予药物治疗,未对患者造成严重不良影响,随着药物在体内的代谢不良反应逐渐消除。出组有 1 例受试者血糖略有增高,1 例尿常规有异常,嘱咐饮食控制及休息后复查正常。

2.4 不良反应与研究药物的关系 90 例受试者出现的 225 例次不良反应中 180 例次(80.00%)肯定与药物有关。有 39 例次(17.33%)很有可能相关,3 例次(1.33%)可能无关,3 例次(1.33%)可能有关。不良反应的结果与普拉克索已知不良反应密切相关,1 mg 组不良反应明显多于 0.25 mg 这可能与中枢神经系统药物初次使用,药物剂量未经滴定有关。

2.5 受试者的心理状态评估 第一阶段服药结束后对受试者的焦虑状况进行调查,共发放问卷 96 份,回

收 90 份。54 例出现不良反应的患者中 S-AI 评分为  $(43.43 \pm 8.82)$  分, 高于国内常模  $(39.78 \pm 8.89)$  分, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

**3.1 试验前期准备** 研究护士参与了本试验的方案讨论、制定, 明确本试验的目的、流程、服药方法、血样采集、注意事项、药物常见的不良反应及可能出现的不良反应, 制定了预防措施及对应的处理方法。和主要研究者制定招募计划, 招募遵循了伦理要求的公平性, 具有代表性, 招募采用海报、电话、公众号等。

**3.2 试验前的流程告知** 研究护士配合受试者签署知情同意书, 知情同意书遵从赫尔辛基宣言, 并经院伦理委员会批准。询问病史、用药史, 进行体格检查, 进行生命体征评估, 测量血压、脉搏以及体温等。告知其需要进行的检查内容以及相应的检查地点, 向受试者说明除人类免疫缺陷病毒 (HIV) 以及乙肝筛选 3 个月内有效外, 其他检查需要在首次服药前的 14 d 内进行。通知受试者需要在服药前的 1 d 18:00 左右来临床试验中心报到, 晚上统一清淡饮食, 并空腹过夜, 直至服药后 36 h 可离开试验中心。采集完血样本离开临床研究中心前, 向受试者告知清洗期的注意事项, 并告知受试者报告在清洗期内发生的任何不良事件。研究的持续时间约 4 周, 包括第 14 天的筛选期和 9 d 的试验期, 服药间隔至少 7 d。受试者在试验结束离开前接受简单的体格检查, 包括生命体征、静息状态下 12 导联心电图检查, 采集血液和尿液检查, 进行血常规、血生化以及尿常规的安全测定, 待经过安全性评估获准后可离开试验中心。

**3.3 药物可能出现不良反应的提前指导** 首先要告知受试者可能出现的不良反应, 如嗜睡以及突然睡眠发作, 建议其在试验期间应尽量避免驾驶和操作机器。在试验期间不得使用镇静药物, 及其他相关药物, 禁酒。根据实验室数据显示, 普拉克索服用后 1 ~ 3 h 药物在大鼠的脑组织浓度很高, 因此服药后当天加强对受试者不良反应的观察, 加强巡视, 发现异常及时和监护医生取得联系, 配合处理。针对服用普拉克索还有可能出现胃肠道反应, 如恶心、呕吐、头晕等<sup>[7]</sup>, 让受试者提前有心理准备, 减轻心理负担。告知受试者在服药前空腹时间至少为 10 h, 每次服药的首次进食时间应大致相同。服药后 2 h 内, 告知受试者不可剧烈活动, 需要保持坐位或仰卧位 (除一些必要的活动外), 但也不可长时间卧床, 护理人员对该时间段的受试者需要严密进行观察。同时在使用药期间需要对身体状况稳定性做出保证, 告知受试者开展

抽血工作期间要服从安排, 不迟到、不早退。

**3.4 心理护理** 本试验的受试者为健康人, 且不能从研究中获得直接利益。面对服用药物可能出现的不良反应可能存在有一定的心理压力。本研究结果显示, 出现不良反应的 54 例患者出现了不同程度的焦虑情绪, 尤其对于出现呕吐的受试者, 这种焦虑情绪更为严重。对此, 笔者在如下方面对受试者进行心理疏导。(1) 首先要注重与受试者的沟通, 与受试者建立良好的关系<sup>[8]</sup>, 主动与其聊天, 科学、客观的回答受试者提出的问题, 消除其对本次试验的恐惧。了解其性格特点, 以便有的放矢的实施心理护理。(2) 告知受试者普拉克索的不良反应一般较为轻微, 不会引起强烈的不适, 引导受试者正确的面对所面临的困境, 减轻受试者的心理压力。鼓励受试者说出看待本次试验的真实想法, 使护理人员能够准确了解其整体心理状况, 帮助其从自身角度做出客观评价, 通过启发、指导、安慰、支持等方式引导受试者向积极的态度转化。一个积极向上的心态能够在一定程度上增强机体免疫力, 预防不良反应的发生<sup>[9]</sup>。可讲解前期受试者的经历, 增强受试者顺利完成试验的信心。(3) 指导患者在受试期间可通过听音乐、意向放松训练的方式来转移注意力, 缓解不良情绪。出现不良反应后要告知医护人员, 鼓励患者自己的情绪自己的心理感受, 多给予受试者解释和安慰, 避免了由不良反应引起的中断服药或者不配合试验发生。(4) 本中心为受试者配备了独立卫浴、有活动室有棋牌、象棋、多媒体等设备以丰富受试者在试验期间的乏味、单调的生活。

**3.5 一般护理** 受试者入组前, 应做好病房、治疗室空气消毒, 更换所有床单元的被服<sup>[10]</sup>, 检查补充急救物品和抢救设施, 定点放置, 保证设备的完好无损呈备用状态。试验期间病房每日湿扫, 开窗通风, 保持病房适宜的温度及湿度。所有的治疗及护理遵循护理操作的基本原则。严格管理一次性医疗垃圾, 阻断传染源<sup>[11]</sup>, 告知受试者医疗垃圾入黄色垃圾袋, 其余生活垃圾如黑色垃圾袋, 不能混淆。用小卡片对受试者进行健康宣教, 告知在试验期间保证清淡、不油腻、易消化的食物, 避免强体力劳动及运动量, 保证充足的睡眠。

### 3.6 不良反应的护理

**3.6.1 困倦的护理** 困倦是本组受试者中发生最高的一种不良反应, 与既往研究报道基本一致<sup>[12]</sup>。首先要了解患者的困倦程度、持续时间, 有无其他伴随症状等。结合受试者的日常活动量, 帮助其指定符合自身特点的日常活动安排表, 告知受试者在服药期间

要按时作息,行为规律,保持活动与休息的能力平衡。轻度疲倦者嘱其多参加力所能及的活动,听音乐、看电视等,分散注意力;对于疲倦较为严重者指导其卧床休息,协助其完成日常生活,本组无重度困倦者。受试期间避免引用不利于睡眠的因素,如过度兴奋的音乐及娱乐节目,调整好睡眠时间,睡前避免剧烈活动、饮食及情绪兴奋。

**3.6.2 胃肠道不良反应的护理** 本组中最常见的不良反应就是胃肠道反应,有恶心、呕吐、胃肠道不适。本研究中有 6 例受试者由于呕吐退出试验。因此呕吐的护理是工作的重点。(1)为了尽量减少呕吐的发生,可运用正性心理暗示,向受试者发出一种信息,告知受试者,不要将药物当作身体的大敌,当出现恶心呕吐时相信自己能够应对,产生“望梅止渴”的效应,每天 3 次用意念进行心理暗示,双手握拳,绷紧身体,想象力量从头到脚不停循环。(2)为受试者营造一定舒适、轻松的环境,病房内保持适宜的温度和湿度,减少各种不良刺激,如污物、气味、噪声等,以防止产生不良的条件反射<sup>[13]</sup>。受试者出现呕吐现象及时清理呕吐物,呕吐后给予受试者清水漱口以保持口腔清洁,开窗通风。同时注意观察和记录呕吐物的颜色、性状和量。给予呕吐者半坐位,严重者协助受试者卧床休息予以半卧位。(3)受试者出现呕吐时要及时给予安慰,嘱咐做深呼吸、放松肌肉以减轻恶心呕吐的症状。因此除了要做好心理疏导外,可促进受试者之间相互交流、相互扶持、相互鼓励,克服心理障碍,加强治疗期不适症状的应对能力。帮助受试者分析发生呕吐的原因,但不必过于强调对待恶心呕吐的处理方法,以免认为造成患者的紧张心理。(4)有研究显示,指压内关穴具有降逆止呕的作用,能够缓解化疗患者的恶心和呕吐<sup>[14]</sup>。因此,当受试者有呕吐反应时,指导垂直按压内关穴,有酥麻感后 5 s 放开,然后隔 1~2 s 再次按压,直至呕吐缓解为止<sup>[15]</sup>。(5)告知受试者试验期间(除高脂餐外)要避免进食辛辣、过冷、过热的食物,以减少对胃肠道的刺激。

**3.6.3 头晕的护理** 受试者在临床试验病房期间要加强对其血压的监测并做好记录,密切观察头晕发作的时间、强度、性质及伴随症状等。告知受试者一旦有头晕需保持坐位休息,尽量减少头部旋转动作,特别不宜猛然转头。改变体位时动作应该缓慢,避免由于体位的突然改变而引起不良反应。出现头晕时,予以冷毛巾敷额头,减轻不适感。补足水分,饮食清淡不油腻,告知受试者排便后起身时一定要缓慢,排便要按时,保持大便通畅,避免摒气用力排便引起头晕。

**3.6.4 其他不良反应** 体位性低血压是由于体位改

变,如从坐位转为直立位,引起的脑供血不足引起的低血压。本组有一例体位性低血压的出现,持续 20 min 左右,受试者表现为视力模糊、眩晕、大汗、无力。研究护士在巡视时及时发现,立刻协助医生将受试者转移到监护室,开窗通风,松解衣扣,护理操作动作轻柔,保持安静。鼓励受试者进行深而慢的呼吸运动,促进静脉回流<sup>[16]</sup>,待受试者情况好转后,及时更换受试者汗湿衣物。嘱咐受试者改变体位时要缓慢。研究护士在血样采集点前提前通知受试者,严重反应者予以床边采血,尽量避免受试者突然改变体位出现的头昏、体位性低血压的发生。头胀、唾液增多等不良反应发生率较低,且患者大多能够耐受。普拉克索可引起“突然入睡”,虽然国内鲜有报道,试验前告知受试者,提高警惕。

#### 参考文献

- [1] 刘玉丽. 盐酸普拉克索缓释片的临床应用进展[J]. 国际药学研究杂志, 2014, 41(1): 98-101.
- [2] 马利, 王娟娟, 薛涛. 普拉克索治疗不安腿综合征临床疗效及安全性研究[J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(3): 25-28.
- [3] 张云轩, 陈笑艳, 施孝金, 等. 普拉克索片在健康人体的药动学研究及安全性评价[J]. 复旦学报(医学版), 2015, 42(2): 235.
- [4] 单龙. 多巴胺受体激动剂应用于帕金森病治疗中的剂量选择及疗效观察[J]. 中国医药指南, 2017, 15(28): 86.
- [5] 蓝慧玉. 国产环丝氨酸胶囊的人体药动学和生物等效性研究[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(1): 83-85.
- [6] 原曼, 尹安春, 张秀杰, 等. 帕金森病患者服药不同时期依从性影响因素的质性研究[J]. 护理学杂志, 2016, 31(17): 27-29.
- [7] 徐晓芸. 氟维司群治疗受体阳性的晚期绝经后乳腺癌不良反应的观察及护理[J]. 江苏医药, 2014, 40(23): 2959-2960.
- [8] 刘淑红. 抗精神分裂症药物加量口服不良反应的加强护理[J]. 河南科技大学学报(医学版), 2014, 32(4): 312-313.
- [9] 李钰, 严宇斌, 黄琳. 艾滋病抗病毒治疗药物不良反应与护理措施[J]. 护理实践与研究, 2015, 12(6): 38-40.
- [10] 林小平. 新药 I 期临床试验病房护理管理[J]. 当代护士(学术版), 2011(8): 180-181.
- [11] 张冬林, 刘东, 方淑贤, 等. 新药 I 期临床试验过程中受试者的安全管理问题与管理[J]. 医药导报, 2009, 28(3): 389-390.
- [12] 张妙华. 普拉克索治疗帕金森病临床疗效和安全性研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(1): 117-118.
- [13] 王梅, 胡志华, 万荣, 等. 老年癌症患者围化疗期恶心、呕吐的护理[J]. 解放军护理杂志, 2006, 23(10): 63-64.
- [14] 汪洋, 任海玲, 孙英杰, 等. 无呕吐规范化病房护理工作模式在肿瘤内科的应用探讨[J]. 护士进修杂志, 2016, 31(22): 2048.
- [15] 陈博, 李萍恋, 张莹, 等. 内关穴位按压联合内关穴位生姜贴敷护理对老年恶性肿瘤患者化疗后恶心呕吐及干呕症状的干预效果研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18(7): 838-841.
- [16] 朱志红. 体位性低血压及其护理[J]. 国外医学(护理学分册), 1997(2): 9-12.