

盐酸羟考酮缓释片滴定治疗中度癌痛的临床研究

赵建国^{1*}, 王建芳¹, 吴东平¹, 熊建萍^{2#}(1.绍兴市人民医院/浙江大学绍兴医院肿瘤内科, 浙江 绍兴 312000; 2.南昌大学第一附属医院肿瘤科, 南昌 330006)

中图分类号 R971[·]1;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)46-4369-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.46.18

摘要 目的:研究盐酸羟考酮缓释片对中度癌痛患者进行剂量滴定及维持治疗的疗效和不良反应。方法:选取70例无阿片类药物使用史的中度癌痛患者,按1:1分为两组。A组采用盐酸羟考酮缓释片10 mg作为起始剂量进行滴定,B组采用吗啡即释片5~10 mg进行滴定;达到部分缓解或完全缓解后,分别给予盐酸羟考酮缓释片和硫酸吗啡缓释片维持治疗。比较两组的疼痛缓解率和不良反应发生率。结果:服药1 h后A组有效率为62.9%,B组为37.1%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);12 h时A组的有效率为80.0%,B组为57.1%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);24、48、72 h时两组有效率相近,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组的不良反应主要为便秘、头晕、恶心、呕吐、嗜睡及厌食等,A组的便秘和恶心发生率明显低于B组,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$);其他不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:盐酸羟考酮缓释片滴定治疗中度癌痛起效快,且便秘、恶心的发生率低,可以作为中度癌痛滴定治疗的首选药。

关键词 癌痛;羟考酮缓释片;吗啡;滴定;疗效;不良反应

Clinical Study of Titration Treatment for Moderate Cancer Pain with Oxycodone Hydrochloride Sustained-release Tablets

ZHAO Jian-guo¹, WANG Jian-fang¹, WU Dong-ping¹, XIONG Jian-ping²(1. Dept. of Oncology, Shaoxing Municipal People's Hospital/Shaoxing Hospital of Zhejiang University, Zhejiang Shaoxing 312000, China; 2. Dept. of Oncology, The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To study therapeutic efficacy and adverse reactions advantage of titration and maintenance therapy of Oxycodone hydrochloride sustained-release tablets for moderate cancer pain. **METHODS:** 70 moderate cancer pain patients without opioids history were collected and divided into 2 groups according to the proportion of 1:1. Group A received Oxycodone hydrochloride sustained-release tablets with initial dose of 10 mg, and group B received Morphine immediate-release tablets 5-10 mg for titration. Patients who achieved partial remission or complete remission were respectively treated with Oxycodone hydrochloride sustained-release tablets and Morphine sulfate sustained-release tablets as maintenance therapy. The rate of pain relief and the incidence of ADR were compared between 2 groups. **RESULTS:** 1 h after medication, the effective rate was 62.9% in group A and 37.1% in group B, there was significant difference between 2 groups ($P<0.05$); 12 h after medication, the effective rate was 80.0% in group A and 57.1% in group B, there was also significant difference between 2 groups ($P<0.05$); 24 h, 48 h and 72 h after medication, there was no statistical significance between 2 groups ($P>0.05$). The main ADR were constipation, dizziness, nausea, vomiting, lethargy and anorexia. The incidence of constipation and nausea in group A was significantly lower than in group B, there was significant difference between 2 groups ($P<0.05$); there was no statistical significance in the incidence of other ADR ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Titration therapy of Oxycodone hydrochloride sustained-release tablets has rapid onset for moderate cancer pain, and demonstrate low incidence of constipation and nausea; therefore, it is the first choice for moderate cancer pain.

KEYWORDS Cancer pain; Oxycodone hydrochloride sustained-release tablets; Morphine; Titration; Therapeutic efficacy; ADR

癌痛是指因癌症、癌症相关性病变及抗癌治疗引起的疼痛,是中晚期癌症患者最常见的症状,约60%~90%的癌症患者承受着不同程度的癌痛,因此也是迫切需要处理的主要症状^[1]。由于个体对麻醉药品的敏感性存在差异,阿片类药物应用并无标准的起始剂量,因此需要对于初次使用阿片类药物的患者进行个体化的剂量滴定,以达到良好的镇痛疗效及尽可能低的不良反应。吗啡即释片是常用的口服阿片类药物剂量滴定

用药;因为盐酸羟考酮缓释片含有38%即释成分,因此也可以用于滴定。笔者对初次使用阿片类药物的中度癌痛患者分别采用盐酸羟考酮缓释片与吗啡即释片进行剂量滴定及维持治疗,比较两者的疗效及不良反应。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择2012年3月—2013年4月在我院住院治疗的中度癌痛患者共70例。入选标准:(1)未使用过阿片类癌痛患者;(2)滴定评价期间未进行放疗等抗肿瘤治疗;(3)数字评分法(NRS)疼痛评分4~6分的中度癌痛患者;(4)无精神障碍,能配合疼痛评分;(5)年龄 ≥ 18 岁,预期生存 ≥ 3 个月;(6)无严重

* 副主任医师。研究方向:肿瘤内科综合治疗。电话:0575-88229072。E-mail:654194016@qq.com

通信作者:主任医师,教授,硕士研究生导师。研究方向:恶性肿瘤化疗。电话:0791-8693509。E-mail:jpxiong@medmail.com.cn

心、肝、肾功能障碍,无缺氧性呼吸抑制、慢性阻塞性呼吸道疾病等。经我院医学伦理委员会批准本研究方案,并在患者知情情况下签署知情同意后,按照治疗方法的不同按1:1分为A组和B组,两组患者的基本情况比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

表1 两组患者基本情况比较

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups

| 组别 | n | 性别、年龄 | | | 疼痛性质,例 | | | | NRS评分,例 | | |
|----------|----|-------|------|--------|--------|----|------|-----|---------|----|----|
| | | 男性,例 | 女性,例 | 中位年龄,岁 | 内脏痛 | 骨痛 | 软组织痛 | 神经痛 | 4分 | 5分 | 6分 |
| A组 | 35 | 22 | 13 | 57 | 16 | 12 | 3 | 4 | 11 | 15 | 9 |
| B组 | 35 | 18 | 17 | 60 | 14 | 15 | 4 | 2 | 13 | 16 | 6 |
| χ^2 | | 0.933 | | | 1.29 | | | | 0.799 | | |
| P | | 0.334 | | 0.39* | 0.731 | | | | 0.671 | | |

*t检验

*t-test

1.2 治疗方法

1.2.1 镇痛治疗。A组采用盐酸羟考酮缓释片进行剂量滴定,起始剂量为10 mg/12 h;B组采用吗啡即释片5~10 mg。根据美国国立癌症综合网络(NCCN)疼痛指南进行剂量滴定,给药1 h后评估疗效,若疼痛降至轻度疼痛(1~3分),则按当前有效剂量按需给药;若疼痛未减轻(仍是4~6分),则重复相同剂量的镇痛药物,给药1 h后再次评估疗效和上述给药方法,直至疼痛将至1~3分,再按当前有效剂量按需给药。两组患者若癌痛控制在NRS评分0~3分以内时,按前24 h镇痛药的总量,A组换算为等效的盐酸羟考酮缓释片、B组换算为硫酸吗啡缓释片作为维持治疗。

1.2.2 不良反应处理。治疗期间多饮水,多摄取富含纤维素食物,适当运动,减少便秘发生;便秘者予口服番泻叶、酚酞片或比沙可啶片等助便,或直接予开塞露塞肛。恶心、呕吐者予甲氧氯普胺、昂丹司琼等止吐药。出现阿片类药物中毒者,予纳洛酮解救。

1.3 评判标准

1.3.1 止痛疗效评定标准^[2]。用NRS评价疗效。完全缓解(CR):治疗后完全无痛(0分);部分缓解(PR):疼痛较前明显减轻,疼痛降至轻度疼痛(1~3分);轻度缓解(MR):疼痛较前减轻,但仍然大于4分;无效(NR):与治疗前相比无减轻。有效率=(CR例数+PR例数+MR例数)/本组总例数×100%。

1.3.2 止痛疗效评定时间。滴定期间根据NCCN疼痛指南行剂量滴定和疗效评价,即每次给药后1 h均评定NRS分值;记录每位患者第1、12、24、48、72 h的即刻NRS分值。

1.3.3 不良反应评价标准。采用世界卫生组织(WHO)标准^[2]评价头晕、嗜睡、恶心、呕吐、食欲及便秘等,按严重程度分为4级。轻度:有症状出现,但很轻微;中度:症状稍重,但能很好地耐受,不影响正常生活;重度:症状影响正常生活,患者难以忍受,需要停药或对症处理;严重:症状严重,危及患者生命,致死或致残,须立即停药或紧急处理。

1.4 统计学方法

采用SPSS 15.9软件进行统计、分析,两组患者的疼痛缓解率、不良反应率采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 止痛效果比较

1 h有效率:A组为62.9%,其中CR1例、PR14例、MR7例;B组为37.1%,其中CR1例、PR8例、MR4例;两组有效率比

较差异有统计学意义($P<0.05$)。12 h有效率:A组为80.0%,其中CR3例、PR20例、MR5例;B组为57.1%,其中CR2例、PR16例、MR2例;两组有效率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。24、48、72 h时两组有效率相近,两组比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表2。

表2 两组患者各时间点疼痛缓解比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of pain relief between 2 groups at different time points[case(%)]

| 组别 | n | 1 h | 12 h | 24 h | 48 h | 72 h |
|----------|----|----------|----------|----------|----------|----------|
| A组 | 35 | 22(62.9) | 28(80.0) | 31(88.6) | 32(91.4) | 32(91.4) |
| B组 | 35 | 13(37.1) | 20(57.1) | 28(80.0) | 31(88.6) | 33(94.3) |
| χ^2 | | 4.629 | 4.242 | 0.971 | 0.156 | 0.212 |
| P | | 0.031 | 0.039 | 0.324 | 0.692 | 0.645 |

2.2 维持期疗效比较

两组患者通过初始剂量滴定和后续维持治疗,疼痛控制理想,治疗3 d后两组有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表3 两组患者72 h疼痛缓解度比较(例)

Tab 3 Comparison of pain relief between 2 groups 72 h after treatment(case)

| 组别 | n | CR | PR | MR | NR | 有效率,% |
|----------|----|----|----|-------|----|-------|
| A组 | 35 | 4 | 22 | 6 | 3 | 91.4 |
| B组 | 35 | 2 | 21 | 10 | 2 | 94.3 |
| χ^2 | | | | 1.915 | | 0.212 |
| P | | | | 0.590 | | 0.645 |

2.3 不良反应发生率比较

两组患者的不良反应均为轻度,主要为便秘、头晕、恶心、呕吐、嗜睡及厌食等,予对症治疗后症状均能缓解,未出现精神依赖、严重不良事件及药物滥用等。其中A组患者的便秘及恶心发生率显著低于B组,两者比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组不良反应发生情况见表4。

表4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of the incidence of ADR between 2 groups[case(%)]

| 组别 | n | 便秘 | 头晕 | 恶心 | 呕吐 | 厌食 | 嗜睡 | 一过性排尿困难 |
|----------|----|----------|---------|----------|---------|---------|--------|---------|
| A组 | 35 | 11(31.4) | 6(17.1) | 7(20.0) | 4(11.4) | 8(22.9) | 3(8.6) | 2(5.7) |
| B组 | 35 | 20(57.1) | 8(22.9) | 15(42.9) | 6(17.1) | 7(20.0) | 2(5.7) | 4(11.4) |
| χ^2 | | 4.690 | 0.357 | 4.242 | 0.467 | 0.085 | 0.215 | 0.729 |
| P | | 0.030 | 0.550 | 0.039 | 0.495 | 0.771 | 1.000 | 0.637 |

3 讨论

癌痛是晚期癌症患者常见的症状,约80%以上的晚期癌症患者伴有癌痛,严重影响患者的生活质量^[4]。有效控制癌痛可以减轻患者症状、改善其生活质量。

药物治疗是控制癌痛的主要方法,正确地、个体化地治疗可以缓解绝大多数患者的癌痛。WHO三阶梯止痛原则是目前癌痛治疗的指导原则,而阿片类药物是目前癌痛治疗的主要药物^[2],初次使用阿片类药物时需要进行个体化的剂量滴定。

因为弱阿片类药物存在“天花板效应”的缺点,对于中度癌痛患者,可以弱化第二阶梯镇痛药,直接予第三阶梯药,尤其是羟考酮^[5]。羟考酮缓释片是阿片 μ 、 κ 受体的纯激动药,可以实现双相释放和吸收,其即释相达峰迅速,38%的药物1 h内迅速释放,快速止痛;控释相药效持久,62%的药物12 h精确缓慢释放,平稳持续镇痛^[6]。吗啡即释片是目前常用的口服剂量滴定用药^[7]。而盐酸羟考酮缓释片内有38%的即释成分,比

如10 mg的剂型中含3.8 mg的即释羟考酮,按羟考酮:吗啡为1.5~2:1的比例换算,约5.25~7.6 mg吗啡,符合NCCN癌痛治疗指南中初次使用阿片类药物的患者进行口服剂量滴定时予5~15 mg短效吗啡的原则。

在本研究中,采用盐酸羟考酮缓释片对初次使用阿片类药物的中度癌痛患者进行剂量滴定治疗,大部分患者的疼痛得到快速缓解,1 h有效率为62.9%,显著高于吗啡即释片组的37.1%。这可能是因为盐酸羟考酮缓释片独有的Acro Contin控释技术可以实现双相释放,速效成分实现迅速起效、立即镇痛;12 h有效率为80.0%,同样显著高于吗啡即释片组的57.1%,这可能是因为其控释成分能够维持平稳的血药浓度,有利于长期且平稳地控制疼痛;且本研究中,盐酸羟考酮缓释片组的患者在给药1 h后,若疼痛评价仍在中度疼痛(NRS 4~6分),需再次重复同样剂量的盐酸羟考酮缓释片,因此在下一个评估周期中前次所给盐酸羟考酮缓释片的控释成分仍以每小时5%的速率释放,这可能也是造成两组患者12 h有效率存在显著性差异的原因;本研究结果亦与国外文献^[8]报道相符合。两组24、48、72 h的有效率差异无统计学意义,这可能与经过多次给药后吗啡组的血药浓度达到平稳状态有关;还与两组患者在疼痛得到有效控制后均给予等效的缓释剂型有关。阿片类药物常见的不良反应是主要为便秘、头晕、恶心、呕吐、嗜睡及厌食等。本研究中,A组的便秘及恶心发生率显著低于B组,两者差异有统计学意义($P<0.05$)。有研究认为恶心、呕吐及便秘等的发生主要与 κ 受体的作用有关^[9],羟考酮对 μ 受体作用小,主要通过激动外周 κ 受体止痛,而 κ 受体激动药不抑制肠道蠕动,不易引起便秘。总体上,本研究两组患者的不良反应发生率均较低,通过调整食物结构、适当运动、口服番泻叶、酚酞片或比沙可啶片可减少和缓解便秘,通过给予甲氧氯普胺、昂丹司琼等止吐剂可缓解恶心、呕吐。

本研究结果显示,采用盐酸羟考酮缓释片作为初次使用阿片类药物剂量滴定治疗中度癌痛患者,起效快,且便秘、恶

等的不良反应发生率低,可以作为中度癌痛滴定治疗的首选药,值得临床推广使用。

参考文献

- [1] 王喆元,杨懿,朱斌,等.临床思维指导下的癌痛药物治疗[J].中国药房,2012,23(10):943.
- [2] 曾春生,黄作超,郭守俊,等.羟考酮控释片与吗啡缓释片治疗中重度癌痛的疗效比较[J].中国药房,2011,22(44):4163.
- [3] 赵建国,王建芳,吴东平,等.紫杉醇脂质体联合卡培他滨一线治疗晚期胃癌的临床观察[J].中国药房,2010,21(14):1313.
- [4] Margarit C, Juliá J, López R, et al. Breakthrough cancer pain-still a challenge[J]. *J Pain Res*, 2012, 5(5):559.
- [5] Trescot AM, Glaser SE, Hansen H, et al. Effectiveness of opioids in the treatment of chronic non-cancer pain[J]. *Pain Physician*, 2008, 11(2 Suppl):181.
- [6] Biancofiore G. Oxycodone controlled release in cancer pain management[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2006, 2(3):229.
- [7] Boland J, Boland E, Brooks D. Importance of the correct diagnosis of opioid-induced respiratory depression in adult cancer patients and titration of naloxone[J]. *Clin Med*, 2013, 13(2):149.
- [8] Salzman RT, Roberts MS, Wild J, et al. Can a controlled-release oral dose form of oxycodone be used as readily as an immediate-release form for the purpose of titrating to stable pain control?[J]. *J Pain Symptom Manage*, 1999, 18(4):271.
- [9] 梁鹏,钟进才.羟考酮替换盐酸吗啡减轻阿片类药物耐药的临床研究[J].中国癌症防治杂志,2011,3(1):69.

(收稿日期:2014-05-29 修回日期:2014-08-25)

应对埃博拉出血热疫情联防联控机制办公室组织对广交会期间埃博拉出血热疫情防控工作进行督导检查

本刊讯 为贯彻落实国务院领导同志指示精神,进一步强化重点区域、重点人群、重点时段的防控工作,2014年10月22-26日,应对埃博拉出血热疫情联防联控机制办公室组织督导组,对116期广交会期间埃博拉出血热疫情防控工作进行督导检查。督导组由国家卫生和计划生育委员会副主任崔丽带队,外交部、公安部、商务部和国家质检总局有关司局负责同志参与督导。

督导组在广州工作期间,实地走访考察了机场口岸,详细查看了西非疫情国航班入境人员在重点航班检疫查验区、体温检测和医学排查等检疫处置流程和措施;查看了广东省埃博拉出血热病例定点医院广州市第八人民医院发热门诊、负压隔离病房,了解转运、收治和处置流程及救治措施;在广交会场馆,现场了解体温监测、医疗救治隔离以及西非疫情国采购商管控流程和措施落实情况;走访了广州市越秀区非洲人聚集点了解西非疫情国有关人员的管理情况。

督导组还召集广东省、广州市、深圳市、珠海市、佛山市、东莞市的分管领导和广东省埃博拉出血热联防联控各成员单位负责同志召开了广交会期间埃博拉出血热疫情防控工作专题会,传达了国务院专题会议精神,听取了广东省政府及

各有关部门、广交会承办方的工作汇报。督导组充分肯定了广东省各级政府、各部门应对埃博拉出血热疫情防控工作前期所做的工作,特别是10月20日国务院专题会议以来,广东省委、省政府高度重视,主要领导亲自指挥部署,进一步加大防控力度,明确目标任务,采取了一系列行之有效的防控措施,各项防控工作都取得了积极的进展。

针对督导检查发现的问题和地方反应的问题,督导组给予了具体的指导意见和建议,并要求广东省各级政府和各有关方面要极端重视,抓紧落实重点区域、重点人群、重点时段、重点岗位、重点环节的防控措施,进一步加大力度部署实施,明确职责分工,切实强化和落实属地政府和广交会承办方的责任,确保组织、人员、措施、保障到位。同时,强化公安、质检、卫生计生等部门间、区域间协调联动,抓住疫情防控重点,严防疫情输入及蔓延。

广东省政府、广州、深圳、珠海和佛山市政府和有关部门根据督导组提出的建议和要求,正在进一步加大力度,对疫情防控工作进行再动员、再部署、再强化,全力以赴做好埃博拉出血热疫情防控工作。