

# 羟考酮控释片用于滴定中度癌痛的疗效观察

张颖一 韩廷 汪颖 刘璐 王宁 王雅杰

**摘要** **目的** 评价盐酸羟考酮控释片对中度癌性疼痛滴定期的疗效优势。**方法** 本研究选取 67 例无阿片类药物使用史的中度癌痛患者,随机分为两组,A 组(35 例)使用盐酸羟考酮控释片 5mg 作为初始剂量对其进行滴定,B 组(32 例)使用硫酸吗啡控释片 10mg 滴定,达到疼痛明显缓解或完全缓解后进入维持期。观察期 4 天,以服药后 1h 的 NRS 评分( numerical rating scale,数字模拟评分法)为主要观察指标,将两组疗效进行对比。**结果** 给药 1h 后盐酸羟考酮控释片组中有 1 例患者疼痛获得完全缓解,12 例症状明显缓解,11 例达到中度缓解,总有效率高达 68.6% ;硫酸吗啡控释片组有 4 例获得明显缓解,10 例疼痛中度缓解,总有效率 43.8% 。服药第 4 天两组患者疼痛总缓解率均在 90% 左右。**结论** 在迅速缓解疼痛方面,盐酸羟考酮控释片组具有优势;而在维持期控制疼痛方面,两组疗效相当。

**关键词** 盐酸羟考酮控释片 硫酸吗啡控释片 剂量滴定 癌症 中度疼痛

**Effect of the Titration of Oxycodone Controlled - release Tablets on Moderate Pain.** Zhang Yingyi, Han Ting, Wang Ying, Liu Lu, Wang Ning, Wang Yajie. Department of Oncology. Changhai Hospital the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**Abstract Objective** To evaluate the efficacy advantage of oxycodone hydrochloride controlled - release tablets for moderate cancer pain. **Methods** This study selected 67 patients suffering from moderate pain without a history of opioid. They were randomly divided into 2 groups. A group (35 cases) used the oxycodone hydrochloride controlled - release tablets 5mg as the initial dose for titration, and B group (32 cases) used the morphine sulfate controlled - release tablets 10mg. All of them entered the maintenance phase after been titrated to achieve obvious relief or complete relief of pain. Within 4 - day observation period, we got the NRS score (Numerical Rating Scale, digital analog scale) [2] the first hour after taking the pills as the main observation index to compare the two groups. **Results** In the group of oxycodone hydrochloride controlled - release tablets, 1 patient achieved complete relief after 1 hour administration, 12 were obviously relieved, and 11 were moderate relieved. The total efficiency was up to 68.6% . At the same time, in the group of morphine sulfate controlled - release tablets, 4 patients were obviously relieved, 10 got moderate relief, and the total effective was 43.8% . The total pain relief rate of both two group were at 90% on the 4th day. **Conclusion** Oxycodone hydrochloride controlled - release tablets group has advantages in rapid pain relief. In the terms of maintenance of pain control, the two groups has the similar effects.

**Key words** Oxycodone hydrochloride controlled release tablets; Morphine sulfate controlled - releast tablets; Dose titration; Cancer; Moderate pain

对于恶性肿瘤患者而言,疼痛是一项直接影响生活质量的临床症状。至少 1/3 的新近被诊断为恶性肿瘤的患者及 70% ~ 90% 的晚期癌症患者均伴有该症状<sup>[1]</sup>。NRS 处于 4 ~ 6 分范围内的中度癌痛患者是一类较为特殊的群体,其疼痛症状不如重度癌痛者剧烈,有时患者本人的治疗意愿并非极其强烈,不理想的滴定可能造成此类患者对治疗产生抵触情绪,但疼痛症状又确实影响着他们的生活并带来不必要承受的痛苦。因此,对中度癌性疼痛的短期快速滴定及

长期良好控制是临床治疗的一项迫切要求。本研究选取既往无阿片类药物使用史的中度癌性疼痛患者,拟观察盐酸羟考酮控释片的剂量滴定期及维持期疗效,并将其与硫酸吗啡控释片疗效进行对比。

## 对象与方法

1. 对象:本研究共入组 67 例恶性肿瘤患者,均有稳定的疼痛主诉。其中男性 38 例,女性 29 例,平均年龄  $53.06 \pm 10.06$  岁。所有病例均经病理、细胞学或临床检查确诊,为局部晚期或转移性恶性肿瘤,病种包括结直肠癌 16 例,肺癌 11 例,胃癌 11 例,乳腺癌 8 例,胰腺癌 6 例,恶性淋巴瘤 5 例,胆管癌 2 例,前列腺癌 2 例,食管癌、肝癌、宫颈癌、恶性黑色素瘤、甲状腺癌、多发性骨髓瘤各 1 例。所有患者均无阿片类药物暴露史,经评定为中度癌痛<sup>[2]</sup>。

2. 方法:(1)利用随机数字表将所有患者按照完全随机化原则分为两组。其中 A 组(35 例)给予盐酸羟考酮控释片(奥

基金项目:上海市重点学科建设项目资助(B905)

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院

通讯作者:王雅杰,电子邮箱:yajiewa0459@163.com

施康定), B组(32例)给予硫酸吗啡控释片(美施康定)。(2)疼痛评分采用NRS评分法(numerical rating scale, 数字模拟评分法)<sup>[3]</sup>, 0分为完全无痛, 1~3分为轻度疼痛, 4~6分为中度疼痛, 7~10分为重度疼痛, 具体评价方法为: ①中度缓解: NRS分值下降但仍为中度疼痛; ②明显缓解: 疼痛降至轻度(1~3分); ③完全缓解: 达到无痛(0分); ④有效率的计算方法: 即疼痛缓解率(%) = [(中度缓解例数 + 明显缓解例数 + 完全缓解例数) / 总例数] × 100%<sup>[4]</sup>。(3)记录每位患者第0.5、1、1.5、2、4、8、12、24、48、36、72、96h的即刻NRS分值, 根据疼痛评分判定疗效并调整用药剂量后每12h给药, NRS评分仍处于4~6分则按50%~100%剂量逐渐递增, 一旦疼痛降至3分以下则维持当前剂量。(4)对所有患者的睡眠质量及不良反应(便秘、恶心呕吐、头晕、多汗、嗜睡)等指标进行评估。

3. 统计学处理: 所有研究数据均采用SPSS V15.0软件进行分析处理, 对服药后1h两组间疼痛缓解率的差异分析采用 $\chi^2$ 检验, 对服药第96h两组间疼痛缓解率的差异分析

采用 Fisher 精确检验法, 若  $P < 0.05$  则提示存在差异有统计学意义。

结 果

1. 随机后 A 组男性 21 例, 女性 14 例, 平均年龄  $52.7 \pm 9.6$  岁; B 组男性 18 例, 女性 14 例, 平均年龄  $53.5 \pm 10.5$  岁; 各组患者年龄、性别分布、肿瘤分期及转移脏器分布差异无统计学意义。

2. 24h 内滴定疗效(图 1): 服用盐酸羟考酮控释片(A组)患者中, 1h 内起效者 24/35 例(68.6%), 其中中度缓解者 11 例, 明显缓解者 12 例, 完全缓解 1 例。硫酸吗啡控释片(B组)患者中, 1h 内起效者 14/32 例(43.8%), 其中中度缓解者 10 例, 明显缓解 4 例, 无完全缓解者。两组差异具有统计学意义( $\chi^2 = 4.195317, P = 0.04$ )。

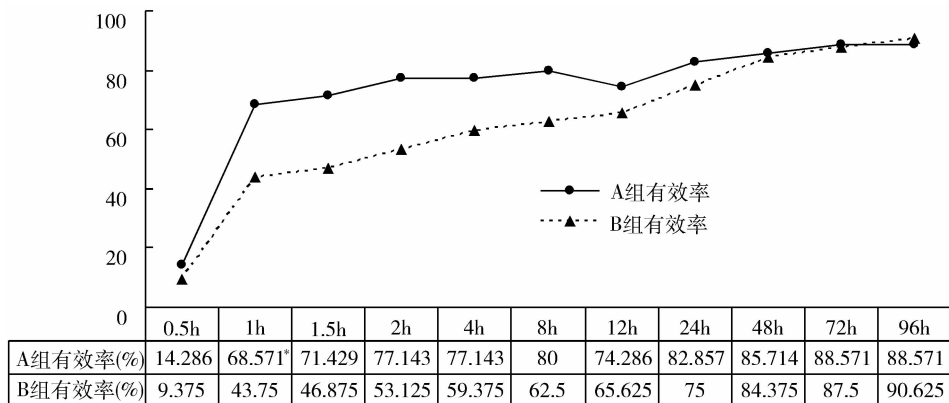


图 1 各时间点疼痛缓解率比较

A 组服用盐酸羟考酮控释片; B 组服用硫酸吗啡控释片。A 组第 1h 有效率与 B 组比较, \*  $P < 0.05$

2. 维持期疗效分析: 首次给药 96h 后进行评价, 共有 46 例患者滴定成功, NRS 评分降至 3 分及以下(达到明显缓解), 进入维持期, 其中 A 组 24 例, B 组 22 例。服用盐酸羟考酮控释片后疼痛症状完全缓解者 3 例, 明显缓解者 21 例, 中度缓解者 7 例, 总有效率 88.6%。服用硫酸吗啡控释片的患者达到完全缓解 3 例, 明显缓解 19 例, 中度缓解 8 例, 总有效率 90.6%。两组间疗效无显著差异( $\chi^2 = 0.015703, P = 0.90$ )(表 2)。

4. 不良反应及对生活质量影响程度的观察: (1)不良反应的种类主要为便秘, 盐酸羟考酮控释片(A组) 15 例(42.9%), 硫酸吗啡控释片(B组) 13 例(40.6%), 发生率相当。其次尚有恶心(A组 28.6%, B组 31.3%)、呕吐(A组 11.4%, B组 12.5%)、嗜睡(A组 8.6%, B组 3.1%)、多汗(A组 5.7%, B组 0%)等。所有不良反应均为轻-中度, 无一例患者因不能耐受而退出研究。绝大部分患者服用酚酞片或乳果糖口服液后便秘症状明显缓解, 且超过 90% 的患者仅需口服甲氧氯普胺即可控制恶心、呕吐。(2)服用盐酸羟考酮控释片(A组)的患者睡眠改善尤为明显, 在第 96h 进行疗效评价时, 有超过 1/2 的 A 组患者自述睡眠质量有明显提高(B组仅有 4 例)。

表 2 第 96h 疼痛缓解率比较 [n(%)]

组别	n	中度缓解	明显缓解	完全缓解	总有效
A	35	7(20)	21(60)	3(8.6)	31(88.6)*
B	32	8(25)	18(56.3)	3(9.4)	29(90.6)

与 B 组比较, \*  $P < 0.05$

## 讨 论

对于恶性肿瘤患者的综合治疗而言,控制癌痛是一项非常必要的任务<sup>[5]</sup>。根据 WHO 镇痛三阶梯原则,治疗中重度癌痛的首选方法即阿片类药物,同时提倡按时给药、按阶梯给药及口服给药。因弱阿片类药物存在天花板效应等劣势,近期临床治疗指南提出“弱化二阶梯”治疗策略,中度癌痛更倾向于直接使用强阿片类药物治疗。由于疼痛强度不同,再评估的紧迫性亦有所不同。重度疼痛患者(NRS 7~10分)应在24h内对其镇痛疗效进行再评估,而对于中度(NRS 4~6分)和轻度疼痛(NRS 3分以下)患者,服药后再次评估疼痛的时间点则可延长至24~48h以后<sup>[6]</sup>。因此,速效吗啡的滴定对于中度癌痛患者而言,明显增加了服药次数及成瘾风险,临床治疗需要一种更为适合的药物用于中度癌痛患者的剂量滴定,它应具有短期内快速滴定成功的能力,又能给此类患者带来长期镇痛的疗效。

盐酸羟考酮控释片为双相释放制剂,其含有38%的速效释放成分以及62%的控释成分。速效成分构成了其迅速起效、立即镇痛的特点,控释成分能够维持平稳的血药浓度,有益于长期且平稳的控制疼痛,故用于中度癌痛初始剂量滴定具有明显优势<sup>[7]</sup>。该药在国外临床已广泛应用于直接治疗中度疼痛患者,初始采用小剂量,根据疼痛症状改善情况而调整剂量,可跨越第2阶梯给药,避免了弱阿片类药物的劣势,是快速有效治疗中度癌痛的纯阿片受体激动剂<sup>[8]</sup>。本研究结果中两组患者滴定期总体有效率差异显著,证实服用盐酸羟考酮控释片患者的镇痛效果能在短时间内达到较为理想的水平,对中度癌痛的滴定疗效明显优于硫酸吗啡控释片组,而进入维持期后两组对疼痛的控制效果均良好,适合中度癌痛的滴定并长期使用。

本研究总体有效率略低于国内部分研究结果,可能与研究对象均为初次使用阿片类药物,且观察窗较短(最长观察时间仅为96h)有关,部分患者尚未达到最适剂量<sup>[4,9]</sup>。服药过程中两组的不良反应相似,包括便秘、恶心呕吐、嗜睡等,均为目前已知的常见不良反应,且程度较为轻微,最主要表现为便秘,本研究发生率高于国外研究结果,与部分患者存在顽固性便秘有关,可通过增加纤维素的摄入量,并联合使用含番

泻叶和酚酞等成分的药物以促进肠蠕动和排便,使该症状明显缓解<sup>[7,10-14]</sup>。

综上所述,盐酸羟考酮控释片具有既能快速滴定控制癌痛,又能缓效释放稳定症状的特点,短期及长期疗效理想,滴定期转入维持期治疗无需中途换药,安全性好,不良反应易于处理并可耐受,尤其适用于中度癌痛患者的剂量滴定。

## 参 考 文 献

- 1 Kapil R, Nolting A, Roy P, *et al.* Pharmacokinetic properties of combination oxycodone plus racemic ibuprofen: two randomized, open-label, crossover studies in healthy adult volunteers. *Clin Ther*, 2004, 26(12):2015-2025
- 2 薛丽娜. 三阶梯治疗癌症疼痛的评估与护理. 医学信息(中旬刊), 2010,5(4):922-923
- 3 肖军章. 疼痛评估方法的优与劣. 中国临床医药研究杂志, 2007,(15):39-40
- 4 张冠中, 谢晓冬, 刘大为. 盐酸羟考酮控释片治疗晚期癌症疼痛的临床应用. 中国肿瘤临床, 2007,34(2):72-74
- 5 Schrijvers D. Pain control in cancer: recent findings and trends. *Ann Oncol*, 2007, 18 Suppl 9:ix37-42
- 6 车薛华, 梁伟民. NCCN 成人癌性疼痛控制指南解读. 中国医药指南, 2010,8(13):84-85
- 7 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 Pain Symptom Manage*, 1999,18(4):271-279
- 8 Trescot AM, Glaser SE, Hansen H, *et al.* Effectiveness of opioids in the treatment of chronic non-cancer pain. *Pain Physician*, 2008,11(2 Suppl):S181-200
- 9 梁小岩, 刘国璋. 羟考酮控释片治疗癌痛150例临床观察. 国际肿瘤学杂志, 2010,37(3):239-240
- 10 Suzuki T, Morishita M, Ito E, *et al.* Analgesic efficacy of controlled-release oxycodone in patients with uterine or ovarian cancer. *Am J Ther*, 2008,15(1):31-35
- 11 Czarnecki ML, Jandrisevits MD, Theiler SC, *et al.* Controlled-release oxycodone for the management of pediatric postoperative pain. *J Pain Symptom Manage*, 2004,27(4):379-386
- 12 De Luca A, Coupar IM. Insights into opioid action in the intestinal tract. *Pharmacol Ther*, 1996,69(2):103-115
- 13 Pappagallo M. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. *Am J Surg*, 2001,182(5A Suppl):11S-18S
- 14 Herndon CM, 2nd JKC, Hallin PA. Management of opioid-induced gastrointestinal effects in patients receiving palliative care. *Pharmacotherapy*, 2002,22(2):240-250

(收稿:2010-10-18)

(修回:2011-02-20)