

奥施康定剂量滴定治疗中重度癌痛的临床观察

王海燕 刘晓艳 孙 莉

摘要 目的 观察盐酸羟考酮控释片(奥施康定)通过剂量滴定治疗中重度癌痛的疗效及不良反应。**方法** 应用盐酸羟考酮控释片治疗 115 例中重度癌痛患者,对所有患者进行个体化用药,剂量滴定。依据疼痛程度初始剂量为 10~20 毫克/次,12h 口服一次。根据患者疼痛缓解程度的不同逐渐增加剂量,直至疼痛缓解,连续服药并观察 4 周,记录其疗效及不良反应。**结果** 经剂量滴定后患者口服剂量范围 10~180mg/12h,115 例患者中疼痛完全缓解 45 例(39.1%),部分缓解 63 例(54.8%),轻微缓解 7 例(6.1%),总的疼痛缓解率为 93.9%。主要不良反应为便秘,其次为恶心、呕吐、口干、瘙痒、厌食、头晕、嗜睡、一过性排尿困难等。**结论** 盐酸羟考酮控释片(奥施康定)通过剂量个体化给药可以更有效地控制中重度癌痛,镇痛效果确切,不良反应轻,服用安全。

关键词 盐酸羟考酮控释片 癌痛 疗效 不良反应

Clinical Observation of Controlled-release Oxycodone with Dose Titration Therapy on Moderate and Severe Chronic Cancer Pain Wang Haiyan, Liu Xiaoyan, Sun Li. Department of Anesthesia, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, 100021 Beijing, China

Abstract Objective To observe the analgesic effect and adverse effects of controlled-release Oxycodone tablets (Oxycontin) with dose titration therapy on moderate and severe chronic cancer pain. **Methods** 115 patients with moderate and severe chronic cancer pain were given Oxycontin with dose titration therapy. Oxycontin tablets were administered at an initial dose of 10~20mg every 12 hours according to the degree of pain. The dosage was gradually increased according to the pain relief degree until pain relief. All patients received this therapy for 4 weeks, the efficacy and side effects were observed and recorded. **Results** The doses ranged between 10~180mg/12h after dose titration. Among the 115 patients with moderate and severe chronic cancer pain, 45(39.1%) achieved complete remission, 63(54.8%) achieved partial remission, 7(6.1%) achieved minor remission. Total pain relief was 93.9%. The main side effects were constipation, followed by nausea, vomiting, dry mouth, itching, loss of appetite, dizziness, drowsiness, transient dysuria. **Conclusion** Oxycodone hydrochloride controlled release tablets (Oxycontin) through the administration of individual doses can be more effective in controlling moderate and severe cancer pain, with accurate analgesic effects, less adverse reactions and take safety.

Key words Oxycodone hydrochloride controlled-release tablets; Cancer pain; Curative effect; Adverse effect

慢性癌痛对癌症患者及其家属是一种折磨,生活质量受到严重影响。据报道约 1/4 新诊断恶性肿瘤的患者、1/3 正在接受治疗的患者以及 3/4 晚期肿瘤患者合并疼痛^[1]。在我国有 61.6% 肿瘤患者伴有癌痛^[2]。有效的镇痛治疗对中晚期癌症患者非常重要。阿片类镇痛药治疗是缓解中重度癌痛的主要药物^[3]。盐酸羟考酮控释片(奥施康定)因对中重度癌痛疗效确切,不良反应少,顺应性好^[4]而得到应用和推广。2009 年 6 月~2010 年 6 月笔者使用奥施康定个体化用药,剂量滴定治疗我院门诊癌痛患者,观察其疗效及不良反应,得到了较好的止痛效果。

资料与方法

1. 一般资料:选择 115 例在我院止痛门诊治疗疼痛的中重度癌痛患者,女性 53 例,男性 62 例,年龄 23~84 岁。原发肿瘤部位为:肺癌 37 例,食管癌 9 例,肾癌 3 例,直肠癌 11 例,肝癌 12 例,胃癌 4 例,口底癌 1 例,胰腺癌 8 例,宫颈癌 10 例,淋巴瘤 1 例,甲状腺癌 2 例,乳腺癌 7 例,胸壁肿瘤 1 例,鼻咽癌 4 例,下咽癌 1 例,卵巢癌 2 例,贲门癌 2 例。99 例患者接受过手术、放疗或化疗等治疗,16 例患者确诊为晚期癌症后因各种原因未做任何治疗只行止痛治疗维持生命。所有病例按照三阶梯止痛原则,经服用非甾体类镇痛药或其他弱阿片类药物治疗失败,需口服第三阶梯药物治疗。入组患者均无缺氧性呼吸抑制、心功能障碍、脑功能障碍及重度肝肾功能不全,无药物滥用史;行奥施康定治疗期间未同时接受放化疗、放射性核素治疗等抗肿瘤治疗。疼痛类型主要为骨痛、内脏痛、软组织痛及神经痛等。

2. 疼痛程度分级:选用 0~10 数字疼痛强度评分法(NRS)。0 为无痛,1~3 为轻度疼痛,4~6 为中度疼痛,7~9

作者单位:100021 北京,中国医学科学院肿瘤医院麻醉科

通讯作者:孙莉,主任医师,博士生导师,电子信箱:whyhao@yahoo.com

为重度疼痛,10 为极度疼痛,让患者自己圈出一个最能代表其疼痛程度的数字。本组病例重度疼痛 81 例,中度疼痛 34 例。

3. 治疗方法与疗程:患者均服用奥施康定(盐酸羟考酮控释片,北京萌蒂制药有限公司),剂型为 10mg 和 40mg 两种。告知患者奥施康定必须整片吞服,不得掰开、咀嚼或研磨。对所有患者进行个体化用药,剂量滴定。初始剂量依据疼痛程度及服药史而定,一般剂量为 10~20 毫克/次,12h 口服 1 次。当患者应用奥施康定后达不到 12h 镇痛并需要加用即释吗啡时,应考虑增加下次奥施康定的用量;当突破性疼痛发生时,应用即释吗啡来解救,其剂量是 12h 奥施康定剂量的 1/4~1/3,奥施康定和吗啡的换算比例为口服 10mg 奥施康定相当于口服吗啡 20mg。依据患者疼痛缓解程度来进行剂量滴定,若治疗后疼痛程度为 ≥ 7 ,增加剂量 50%~100%;若治疗后疼痛程度 5~6,增加剂量 25%~50%;若治疗后疼痛程度 ≤ 4 ,增加剂量 25%;每 24h 调整剂量一次,直至剂量滴定达稳态,持续 48h NRS 评分 ≤ 3 ,12h 给药 1 次,期间不需要服用镇痛药及辅助用药。治疗前、第 1 天、第 3 天、第 7 天、第 14 天和连续用药 4 周后对患者进行追踪随访,由患者本人或患者家属分别纪录患者每日疼痛评分、爆发痛次数、服用即释吗啡剂量、不良反应、生命体征及是否需要辅助用药,随时掌握患者疼痛缓解情况,合理调整药物剂量。治疗期间如发生药物不良反应对症处理。

4. 疗效评定:(1)疼痛缓解度评定:完全缓解(CR):无疼痛;部分缓解(PR):疼痛较给药前明显减轻,睡眠基本不受干扰,能正常生活;轻微缓解(MR):疼痛较给药前减轻,但仍感有明显疼痛,睡眠受干扰;无效(NR):与治疗前相比无明显减轻;CR+PR 为有效。(2)不良反应记录:观察记录患者用药后不良反应的发生并判断其与使用奥施康定的相关性。

结 果

1. 奥施康定个体剂量滴定的结果:115 例患者中 83 例(72%)需要剂量滴定调整剂量,经过剂量调整基本能获得满意的镇痛效果。最终滴定剂量:本组患者口服羟考酮控释片最大剂量 180mg/12h,最小剂量 10mg/12h,其中 $\leq 30\text{mg}/12\text{h}$ 29 例(25.2%),40~60mg/12h 56 例(48.7%),70~100mg/12h 26 例(22.6%),110~180mg/12h 4 例(3.5%)。剂量滴定达维持量的平均天数为 3 天(1~11 天),达最大剂量的天数为 11 天(1~28 天)。

2. 疼痛缓解情况:经过剂量调整绝大部分患者达到部分缓解以上,总缓解率 93.9%(108/115),其中完全缓解 45 例(39.1%),部分缓解 63 例(54.8%),见表 1。

表 1 患者疼痛缓解程度

疼痛程度	n	CR	PR	MR	NR	缓解率(CR+PR,%)
中度	34	19	15	0	0	100
重度	81	26	48	7	0	91.3
合计	115	42	63	7	0	93.9

3. 不良反应情况:115 例患者连续服药 4 周后记录的主要不良反应为便秘(41.7%),其次为恶心呕吐(9.6%)、口干(8.7%)、瘙痒(6.1%)、厌食(11.3%)、头晕(3.4%)、嗜睡(10.4%)、一过性排尿困难(2.6%)等。大多不良反应经对症处理后减轻,有些不良反应随服药时间的延长,症状消失。没有因严重不良反应而停药的病例。

讨 论

慢性癌痛是晚期癌症患者的常见症状,癌痛对癌症患者及其家属是一种折磨,癌痛得不到有效控制,会加重患者的精神心理负担,影响患者的生活质量,加速肿瘤的发展。因此,正确有效的镇痛治疗对癌痛患者非常重要。

药物治疗是控制慢性癌痛的主要方法,正确的治疗方法可以缓解绝大多数癌症患者的疼痛。阿片类镇痛药是癌症疼痛治疗的主要药物,因每个人对疼痛的耐受程度不同,对麻醉药品的敏感度个体间差异也

很大,同一个患者在癌症不同病程阶段,疼痛的程度也在变化,所以阿片类药物并没有标准用量,临床要时刻根据病人的疼痛状况增减、调整镇痛药的剂量凡能使疼痛得到缓解并且不良反应最低的剂量就是最佳剂量^[3,5]。因此 WHO 三阶梯止痛原则提倡个体化用药,根据患者的个体差异进行镇痛药剂量滴定。

奥施康定(羟考酮控释片)为阿片受体(μ, κ)纯激动剂,它采用先进的 Acro Contin 控释技术,实现双相释放和吸收^[6];即释相达峰迅速,38%的药物快速释放,1h 内快速止痛;控释相药效持久,62%的药物精确、缓慢释放,12h 平稳持续镇痛^[7]。有研究报道奥施康定 1 天之内即可达到稳定的血药浓度,易于剂量滴定^[8]。有效地剂量滴定可以显著提高奥施康定控制疼痛的成功率^[4]。本研究中使用奥施康定片治疗中重度癌痛,严格遵循 WHO 三阶梯镇痛及 NCCN 成人癌痛临床实践指南中提出的个体化用药原则,对患者进行个体剂量滴定来确定奥施康定片的用药剂

量,使 93.9% 的患者的疼痛得到完全缓解和部分缓解,比国外研究报道的 90% 略高^[9]。

奥施康定片的不良反应发生率低于吗啡,其不良反应轻微,只需对症处理或继续给药可自行消失^[6]。本组病例中以便秘最多见,其次出现了恶心、呕吐、口干、瘙痒、厌食、头晕、嗜睡、一过性排尿困难等不良反应,经对症处理后可明显缓解。便秘的发生可能与患者的病变部位和进食的食物种类有关,多数患者即使不用任何辅助药物长时间服用奥施康定也不出现便秘。有研究认为奥施康定的不良反应是可以预见的,通过个体化的剂量及避免出现阿片类药物血药浓度大幅度波动,可以最大限度地限制不良反应的发生率^[10,11]。NCCN 成人癌痛临床实践指南中指出及时防治不良反应是实施剂量个体化的重要保障,所以阿片类药物不良反应的处理应在阿片类药物治疗开始时同步进行。本组中有 7 例患者疼痛缓解不明显,考虑存在有神经病理性疼痛、严重的骨转移性疼痛及内脏疼痛等难治性疼痛,经加服相应的辅助用药后疼痛得到缓解,没有因无效而停止服用奥施康定片的病例。

综上所述,盐酸羟考酮控释片(奥施康定)是一种镇痛效果确切、口服安全性高、不良反应轻微的治疗中重度癌痛的强效阿片类药物。本研究中有有效的剂量滴定显著提高了奥施康定控制疼痛的成功率。对于特殊的难治性疼痛建议进行个体化综合治疗,加用辅助药物,可以协同奥施康定有效控制疼痛。特别注意的是镇痛治疗的同时应及时防治不良反应,避免患者因不良反应而停用镇痛药物。

参考文献

- 1 NCCN 成人癌痛临床实践指南 - 2008. 第 1 版, MS - 5
- 2 Hongming Pan, Zaiyun Zhang, et al. Efficacy and tolerability of oxycodone HCl controlled - release tablets on moderate to severe cancer pain. Clin Drug Invest, 2007, 27(4): 259 - 267
- 3 刘华, 王蔚, 郑垂志, 等. 癌症二三阶梯止痛 563 例分析[J]. 中国肿瘤临床, 2004, 31(23): 1346 - 1348
- 4 Yu SY. Postmarketing surveillance study of OxyContin tablets for relieving moderate to severe cancer pain. Oncology, 2008, 74(suppl): 46 - 51
- 5 Clohisy DR, Mantyh PW. Bone cancer pain. Cancer, 2003, 97(Suppl3): 866 - 873
- 6 GR Lauretti, GM Oliveira, NL Pereira. Comparison of sustained - release morphine with sustained - release oxycodone in advanced cancer patients. British Journal of Cancer, 2003, 89(11): 2027 - 2030
- 7 Gallego AO, Barón MG, Arranz EE. Oxycodone: a pharmacological and clinical review. Clin Transl Oncol, 2007, 9(5): 298 - 307
- 8 Greiner W, Lehmann K, Earnshaw S, et al. Economic evaluation of Durogesic in moderate to severe, nonmalignant, chronic pain in Germany. Eur J Econ, 2006, 7(4): 290 - 296
- 9 Koizumi W, Toma H, Watanabe K, et al. Efficacy and tolerability of cancer pain management with controlled - release oxycodone tablets in opioid-naïve cancer pain patients starting with 5mg tablets. Jpn J Clin Oncol, 2004, 34(10): 608 - 614
- 10 Watson CP, Moulin D, Watt Watson J, et al. Controlled - release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. Pain, 2003, 105(1-2): 71 - 78
- 11 Ackerman SJ, Mordin M, Reblando J, et al. Patient - reported utilization patterns of fentanyl transdermal system and oxycodone hydrochloride controlled - release among patients with chronic nonmalignant pain. J Manag Care Pharm, 2003, 9(3): 223 - 231

(收稿: 2011 - 01 - 06)

(修回: 2011 - 01 - 11)

FSH 基值、垂体兴奋试验及克罗米芬刺激试验在预测卵巢功能衰竭中的价值

徐肖文 吕杰强 林金芳 王乐丹 林明 涂权梅

摘要 目的 通过对卵巢功能衰退患者相关生殖激素指标的跟踪观察,探讨其在预测 3 年内卵巢功能衰竭中的价值。**方法** 测定卵巢功能衰退患者 FSH 基值及对促性腺激素释放激素(GnRH)和克罗米酚(CC)的反应峰值,跟踪观察直至卵巢功能衰竭(观察终点)。分析上述各项指标与卵巢储备功能变化的相关关系。通过受试者操作特征曲线(ROC 曲线)寻找预测 3 年内卵巢功能衰竭的 bFSH、FSH 峰值和 FSHD₁₀ 值的最佳临界点及其灵敏度和特异度。**结果** 研究组妇女 FSH 基值、GnRH 和 CC

作者单位: 325027 温州医学院附属第二医院妇产科(徐肖文、吕杰强、王乐丹、林明、涂权梅); 复旦大学附属妇产科医院(林金芳)

通讯作者: 林金芳, 电子信箱: linjinfang2002@yahoo.com.cn