

羟考酮与吗啡片用于中度癌症疼痛患者治疗效果比较

刘玉华

(甘肃省肿瘤医院 肿瘤内科 甘肃 兰州 730050)

摘要: **目的** 通过 Pain Vision 法及 NRS、KPS、QOL 评分比较中度癌痛患者经过盐酸羟考酮缓释片和吗啡即释片两种不同滴定方式的治疗效果和不良反应。**方法** 回顾性分析 60 例中度癌痛患者,根据治疗方法不同分为羟考酮组及吗啡组,每组 30 例。羟考酮组患者进行盐酸羟考酮缓释片直接滴定治疗,吗啡组患者则口服即释吗啡片滴定后转换为盐酸羟考酮缓释片治疗,治疗后比较 2 组的 PD 值、NRS、KPS、QOL 评分及不良反应情况。**结果** 羟考酮组疼痛缓解率明显高于吗啡组($P<0.05$);两组患者 24 h、72 h 时 PD 值比较,差异无显著性;两组患者 72 h 时 KPS 及 QOL 评分与 24 h 相比均得到明显提高($P<0.05$);羟考酮组总体不良反应低于吗啡组($P<0.05$)。**结论** 恶性肿瘤患者,中度癌性疼痛治疗中,盐酸羟考酮缓释片相较于吗啡片起效快、毒副反应小。

关键词: 盐酸羟考酮缓释片; 吗啡即释片; 癌性疼痛

中图分类号:R730.5 文献标识码:A

Comparison of oxycodone hydrochloride sustained-release tablets and morphine tablets in the treatment for moderate cancer pain

LIU Yuhua

(Department of Oncology; Gansu Cancer Hospital, Lanzhou 730050, Gansu, China)

Abstract: **Objective** To compare the efficacy and safety of sustained-release oxycodone hydrochloride tablets and morphine tablets in the treatment of moderate cancer pain by pain vision system, NRS (Numerical rating scale), KPS (Karnofsky), QOL (Quality of Life). **Methods** 60 patients with moderate cancer pain in our hospital were assigned to two groups. 30 cases were given oxycodone hydrochloride sustained-release tablets and 30 cases were given morphine tablets and then converted to oxycodone hydrochloride sustained-release tablets. The differences of PD, NRS, KPS, QOL and side effects were compared between 2 groups. **Results** The pain control in oxycodone hydrochloride group was significantly higher than morphine group ($P<0.05$). There was no significant difference in PD value between the two groups ($P>0.05$). KPS and QOL scores in both groups were improved significantly after 72 h treatment ($P<0.05$). The incidence of adverse drug reactions in the oxycodone hydrochloride group was lower than morphine group ($P<0.05$). **Conclusion** Compared with morphine tablets, Oxycodone hydrochloride sustained-release tablets work quickly, with small toxic and side reaction.

Key words: oxycodone hydrochloride sustained-release tablets; morphine tablets; moderate cancer pain

癌性疼痛即癌痛,是癌症患者常见症状之一,其中 50% 患者有中至重度疼痛,30% 是难以忍受的重度疼痛,因此镇痛是肿瘤姑息治疗的一个重要方面^[1]。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^[2],我国《癌痛诊疗规范 2011 版》^[3]推荐使用吗啡进行快速滴定。目前,吗啡虽然作为中重度癌痛一线止痛药被广泛应用于

临床,但临床实际应用中随着病人使用吗啡时间的延长明显增加了服药次数及成瘾风险。因此,临床需要一种更为适合的药物用于中度癌痛患者的剂量滴定。盐酸羟考酮缓释片作为一类双相释放制剂,不仅具有迅速起效、立即镇痛的特点,其缓释成分能够维持平稳的血药浓度^[4]。因此我们对中度癌痛患者随机采用盐酸羟考酮缓释剂型直接滴定并维持治疗和口服吗啡滴定完成后转换成盐酸羟考酮缓释剂型维持治疗做一比较,记录其治疗后 Pain Vision

检测值、疼痛评定数字分级 (Numerical rating scale, NRS)、卡氏行为状态评分 (Karnofsky, KPS)、生活质量评分 (Quality of Life, QOL) 及不良反应情况, 为癌痛的个体化治疗提供一定的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院 2014 年 11 月至 2016 年 11 月收治的恶性肿瘤患者 60 例, 均经病理学确诊为晚期恶性肿瘤, 且伴有中度疼痛, 疼痛评分 4~6。所有患者近两周未进行放、化疗, 既往未使用阿片类止痛药物, 排除感染、急腹症以及外伤骨折等引起的疼痛, 并排除严重心、肺及肝肾功能障碍者。采用数字表法随机分为盐酸羟考酮缓释片组和吗啡组。两组患者一般情况和治疗前疼痛评分差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性, 见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	羟考酮组	吗啡组	t 或 χ^2 值	P 值
年龄	52±11.2	53±13.4	0.659	0.912
性别			0.278	0.396
男	19	17		
女	11	13		
恶性肿瘤类型				
肝癌	5	4	0.715	0.994
肺癌	5	6		
肠癌	8	10		
食管癌	3	2		
胰腺癌	2	2		
胃癌	6	5		
恶性黑色素瘤	1	1		
NRS 评分	5.64±1.09	5.78±1.32	0.156	0.872

1.2 方法 羟考酮组: 给予盐酸羟考酮缓释片进行剂量滴定, 初始剂量为每次 10 mg, 口服, 1 小时后评估, 若 $NRS \geq 4$ 分, 给予 10 mg 口服即释吗啡 ($NRS \leq 3$ 分, 2~4 h 再次评估); 1 h 后再次评估, 若 $NRS \geq 4$ 分, 维持当前剂量的口服即释吗啡 ($NRS \leq 3$ 分, 2~4 h 再次评估)。如此持续, 12 h 后仍给予 10 mg 盐酸羟考酮缓释片; 总结 24 h 阿片类药物总体用量, 转化成等效盐酸羟考酮缓释片, 即为第 2 天盐酸羟考酮缓释片全天用量。如疼痛控制理想, 维持此剂量, 如仍疼痛, 则以盐酸羟考酮缓释片作为基础量, 加用即释吗啡处理爆发痛, 滴定同第 1 天。

吗啡组: 初始剂量为即释吗啡片 5 mg, 口服, 1 h 后评估, 若 $NRS \geq 4$ 分, 给予 10 mg 口服即释吗啡

($NRS \leq 3$ 分, 2~4 h 再次评估); 1 h 后再次评估, 若 $NRS \geq 4$ 分, 维持当前剂量的口服即释吗啡 ($NRS \leq 3$ 分, 2~4 h 再次评估)。如此持续, 每 4 h 仍给予 5 mg 口服即释吗啡。总结 24 h 阿片类药物总体用量, 转化成等效盐酸羟考酮缓释片, 即为第 2 天盐酸羟考酮缓释片全天用量。如疼痛控制理想, 维持此剂量, 如仍疼痛, 则以盐酸羟考酮缓释片作为基础量, 加用即释吗啡处理爆发痛, 滴定同第 1 天。

1.3 评价指标

1.3.1 疗效评定 疗效判定标准疼痛评估采用疼痛评定 NRS, 完全缓解: $NRS=0$ 分; 明显缓解: $NRS < 4$ 分; 部分缓解: $NRS < 7$ 分; 无效: 与治疗前相比疼痛无明显减轻或增加。缓解率 = (完全缓解例数 + 明显缓解例数 + 部分缓解例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 Pain Vision 法 应用 PS-2100 型 Pain Vision 知觉痛觉定量分析仪 (日本 Nipro 公司), 把电极片贴在患者前臂, 打开开关刺激尺神经。当患者报告在电极贴片处开始感觉轻微电流刺激时, 记录数值为电流知觉临界值 (CPT); 急需加大电流刺激, 检测患者疼痛相对应的电流量 (PEC); 计算表示疼痛程度的 PD 值: $PD = (CPT - PEC) / PEC$; 每个检测值测量 3 次, 取其平均值。

1.3.3 活动能力评分 采用 KPS 评分, 用 0~100 分表示患者活动能力, 100 分表示一切正常, 无不适病症; 90 分表示能进行活动, 有轻微疾病症状; 以此类推直至死亡为 0 分。

1.3.4 生活质量评估 生活质量评估采用肿瘤病人 QOL 评分, 对患者用药前后的食欲、精神、睡眠、疲乏、疼痛、家庭的理解和配合、同事的理解和配合、自身对疾病的认识、对治疗的态度、日常生活能力、治疗的副作用、面部表情进行评分, 共 12 项因素, 每项设 1~5 分, 1 分为最差, 5 分为最好, 满分为 60 分。生活质量极差的为小于 20 分, 差的为 21~30 分, 一般为 31~40 分, 较好为 41~50 分, 良好为 51~60 分。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表达, 组间比较采用单因素方差分析, 计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 羟考酮组与吗啡组患者不同时间点疼痛缓解情况比较治疗 在时间点 1 h、2 h、3 h、4 h、12 h、

24 h 时,羟考酮组疼痛缓解率明显高于吗啡组,差异均有统计学意义($P<0.05$);在 48 h、72 h 时羟考

酮组与吗啡组疼痛缓解率差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 两组患者不同时间点疼痛缓解情况比较($n, \%$)

组别	例数	1 h	2 h	3 h	4 h	12 h	24 h	48 h	72 h
羟考酮组	30	16(53.33)	17(56.67)	18(60.00)	18(60.00)	24(80.00)	27(90.00)	28(93.33)	29(96.67)
吗啡组	30	8(26.67)	9(30.00)	10(33.33)	9(30.00)	16(53.33)	20(66.67)	26(86.67)	28(93.33)
χ^2 值		4.444	4.344	4.286	5.455	4.800	4.812	0.741	0.351
P 值		0.035	0.037	0.038	0.020	0.028	0.028	0.389	0.554

2.2 两组患者 PD 值、KPS 及 QOL 评分比较 两组患者 24 h、72 h 时 PD 值比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者 72 h 时 KPS 及 QOL 评分与 24 h 相比均得到明显提高,差异均有统计学意义($P<0.05$);但两组患者 24 h、72 h 时 KPS 及 QOL 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.3 两组患者不良反应比较 两组出现的不良反应主要为便秘、头晕嗜睡、恶心呕吐、排尿困难以及皮肤瘙痒,羟考酮组总体不良反应低于吗啡组,差

异具有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 3 两组患者 PD 值、KPS 及 QOL 评分比较

时间	组别	例数	PD 值	KPS 评分	QOL 评分
24 h	羟考酮组	30	2.93±1.26	49.18±6.11	37.86±6.08
	吗啡组	30	3.01±1.08	48.42±6.09	38.12±5.92
72 h	羟考酮组	30	2.88±1.19	69.94±8.97 ^a	47.74±7.72 ^a
	吗啡组	30	2.92±1.16	69.54±9.09 ^a	46.40±7.98 ^a

与 24 h 相比, a: $P<0.05$

表 4 两组不良反应比较($n, \%$)

组别	例数	便秘	头晕嗜睡	恶心呕吐	排尿困难	皮肤瘙痒	总计
羟考酮组	30	2(6.67)	3(10.00)	4(13.33)	1(3.33)	1(3.33)	11(36.67)
吗啡组	30	4(13.33)	5(16.67)	7(23.33)	3(10.00)	0(0.00)	19(63.33)
χ^2 值							4.267
P 值							0.039

3 讨 论

癌性疼痛主要是由癌症及癌症相关性病变所致的疼痛,作为一类慢性疼痛,是恶性肿瘤患者常见并发症之一。因此,研究使用何种有效镇痛药物能够缓解癌痛对肿瘤患者具有重要意义。目前,吗啡虽然作为中重度癌痛一线止痛药被广泛应用于临床,但存在着诸如滴定方案复杂、服用次数增多易于成瘾等弊端^[5]。近年来有研究表明,盐酸羟考酮缓释片作为一类新型阿片类镇痛药,其镇痛效果可能更佳^[6]。羟考酮是阿片受体纯激动剂,为一类半合成的蒂巴因衍生物。目前临床上使用的盐酸羟考酮缓释片为即释型与控释型相结合双重作用的剂型,其中有效剂量的 62%为控释,38%为即释,具有双相吸收峰,血清半衰期为 3~4h,血药浓度于 24~36h 达到稳定^[7]。吗啡主要作用于 μ 受体,通过抑制部分电压门控钙离子通道,从而起到镇痛作用^[8],而研

究显示羟考酮的镇痛作用不仅与 μ 受体有关,对 κ 受体具有更高亲和性。有实验研究证实 κ 受体与内脏痛密切相关,外周 κ 受体在内脏疼痛刺激时较 μ 受体上调更多^[9];Mika 等^[10]发现敲除 κ 受体基因的小鼠对内脏疼痛刺激反应显著加强。Schmidt 等^[11]研究发现羟考酮的镇痛强度是口服吗啡的 1.5~2.0 倍,91.7%~93.1% 的患者在口服羟考酮缓释片后 1 h 内可控制疼痛。而在本研究发现,1~24 h 时,羟考酮组疼痛缓解率明显高于吗啡组,显示盐酸羟考酮缓释片即释效果优于吗啡,缩短滴定时间,24 h 后两组均用盐酸羟考酮缓释片维持后,疼痛缓解率逐渐趋于一致。提示盐酸羟考酮缓释片缓释部分药物浓度较平稳,可以在更短时间内完成剂量滴定,这可能是由于羟考酮通过主要作用于 κ 受体,更加迅速的降低神经元兴奋性,减少神经元轴突末梢递质释放,进一步阻断神经冲动的传递。盐酸羟考酮缓释片与吗啡片均能良好控制疼痛,两组患

者 72 h 时 KPS 及 QOL 评分与 24 h 相比均得到明显提高,提示经镇痛治疗后患者生活质量得到改善;但两组患者 24 h、72 h 时 KPS 及 QOL 评分比较,差异无统计学意义,这则表明两药在即释和维持治疗方面对于改善患者生活质量无显著差异。

阿片镇痛药可以通过静脉、口服、皮下以及直肠等多种途径,但由于易产生阿片类药物的副作用,使得临床的使用受到较大限制。本研究中,两组患者出现的不良反应主要为便秘、头晕嗜睡、恶心呕吐、排尿困难以及皮肤瘙痒。此外,羟考酮组便秘、头晕嗜睡、恶心呕吐不良反应明显低于吗啡组。研究认为阿片类药物产生的副作用主要是由于对脊髓水平 μ 受体的刺激所产生, κ 阿片受体激动剂抑制肠道蠕动和导致便秘的程度显著低于 μ 受体激动剂。而羟考酮主要通过外周 κ 受体起到镇痛作用,对 μ 受体作用则较低^[12],这也解释了在本研究中羟考酮组一些不良反应低于吗啡组患者。

临床上对于癌痛患者评估主要为 VAS 和 NRS 法,但这两种方法主要凭患者主观进行评分。Pain Vision 法是一种新型客观评估疼痛的方法,主要是通过 50~2000Hz 的脉冲电流刺激与痛觉相关的感觉神经 A β 和 A δ 纤维,将疼痛值进行量化。目前,国内外不少研究认为 Pain Vision 法可对患者疼痛值进行量化,Hiraki 等^[13]研究发现 Pain Vision 法能有效评价腹腔镜术后患者急性疼痛,常向阳,等^[14]发现 Pain Vision 法能客观评价分娩疼痛程度,并与 VAS 评分具有相关性。然而,也有文献对 Pain Vision 法产生质疑,认为其对于疼痛的评价不显著^[15]。而本研究中,两组患者 24 h、72 h 时 PD 值比较,差异无统计学意义,评价疼痛值不敏感。由此,我们认为 Pain Vision 法未能完全替代经典评价癌痛方法,对于其评估作用仍需进一步研究。

综上所述,在恶性肿瘤患者中毒癌性疼痛治疗中,盐酸羟考酮缓释片相较于吗啡片起效快、毒副反应小,值得在临床推广应用。

参考文献:

[1] 金英虎,王锡山.癌性疼痛的治疗[J].中华结直肠疾病电子杂志,2015,4(1):71-72.
[2] 孙燕,顾慰萍.癌症三阶梯止痛指导原则[M].2版.北京:北京医科大学出版社,2002:15-17.

[3] 中华人民共和国卫生部.癌症疼痛诊疗规范(2011年版)[J/OL].中华危重症医学杂志:电子版,2012,5(1):24-28.
[4] Mercadante S,Tirelli W,David F,et al.Morphine Versus Oxycodone in pancreatic cancer pain:a randomized controlled study[J].Clin J Pain,2010,26(9):794-797.
[5] Beakley BD,Kaye AM,Kaye AD,et al.Tramadol,pharmacology,side effects,and serotonin syndrome:a review[J].Pain Physician,2015,18(4):395-400.
[6] 葛飞娇,赵传华,高亚杰,等.盐酸羟考酮片治疗癌性疼痛的Ⅱ期临床研究[J].中国疼痛医学杂志,2013,19(7):162-163.
[7] 钟敏珏.盐酸羟考酮控释片直肠给药治疗中重度癌痛的临床观察[J].中国疼痛医学杂志,2013,19(9):173-174.
[8] Nieder C,Norum J.Early palliative care in patients with metastatic nonsmall cell lung cancer [J].Ann Palliat Med,2012,1(1):84-86.
[9] Caraceni A,Hanks G,Kaasa S,et al.Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain:evidence-based recommendations from the EAPC[J].The lancet Oncology,2012,13(2):e58-68.
[10] Mika J,Popielek-Barczyk K,Rojewska E,et al.Delta-opioid receptor analgesia is independent of microglial activation in a rat model of neuropathic pain [J].PLOS One,2014,9(8):e104420.
[11] Schmidt-Hansen M,Bennett MI,Arnold S,et al.Oxycodone for cancer-related pain[J].Cochrane Database Syst Rev,2015,27(2):CD003870.
[12] Riley J,Branford R,Droney J,et al.Morphine or oxycodone for cancer-related pain A randomized,open-label,controlled trial [J].J Pain Symptom Manage,2015,49(2):161-172.
[13] Hiraki M,Takemasa I,Uemura M,et al.Evaluation of invasiveness in single-site laparoscopic colectomy,using "the Pain Vision TM system" for quantitative analysis of pain sensation [J].Surgical Endoscopy,2014,28(11):3216-3223.
[14] 常向阳,刘明娟,张引法,等.Pain vision 法评估分娩疼痛程度的可靠性:与 VAS 的比较[J].中华麻醉学杂志,2013,33(11):1349-1350.
[15] Saito S,Ishii T,Kamogawa Y,et al.Extracorporeal shock wave therapy for digital ulcers of systemic sclerosis:a phase 2 pilot study [J].Tohoku J Exp Med,2016,238(1):39-47.

(本文编辑:秦旭平)