

口服盐酸羟考酮与硫酸吗啡控释片治疗 中重度癌痛临床疗效 Meta 分析

Oral Oxycodone Hydrochloride and Morphine Sulfate Controlled-release Tablets in the Treatment for Moderate and Severe Cancer Pain: A Meta-analysis // CUI Nan-nan, DONG Jun-ming

崔南南¹, 董骏铭²

(1. 天津市海河医院, 天津 300350; 2. 天津市传染病医院, 天津 300192)

摘要: [目的] 通过 Meta 分析, 探讨口服盐酸羟考酮与硫酸吗啡控释片在癌痛治疗中的临床应用价值。[方法] 以中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献库(CBM)、维普数据库(VIP)等国内数据库为检索来源, 收集国内有关口服盐酸羟考酮与硫酸吗啡控释片治疗癌痛的随机临床对照试验(RCT), 分析指标为疼痛缓解率和不良反应发生率。[结果] 6 个研究共 399 例患者纳入分析, 口服盐酸羟考酮与硫酸吗啡控释片的疼痛缓解率分别是 88.8% 和 87.6% ($P=0.66$); 在不良反应方面, 口服盐酸羟考酮控释片相比硫酸吗啡控释片便秘的发生率降低 19% ($P=0.006$), 恶心呕吐的发生率降低 32% ($P=0.002$)。[结论] 口服盐酸羟考酮控释片与硫酸吗啡控释片治疗中重度癌痛的疗效相近, 但前者不良反应的发生率相对较低。

关键词: 盐酸羟考酮; 吗啡控释片; Meta 分析; 癌痛

中图分类号: R730.53 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2012)02-0134-04

慢性癌痛会从生理、心理、精神及社会等多方面影响患者的生活质量, 因此, 有效控制疼痛不仅能减轻癌证患者的痛苦, 还能提高患者的生活质量, 这对晚期癌痛患者尤为重要。盐酸羟考酮与硫酸吗啡控释片在中重度癌痛的治疗中得到了广泛的应用, 对两者的疗效和副作用进行评价将有助于临床医师合理选择止痛药物。目前国内有关口服盐酸羟考酮与硫酸吗啡控释片治疗中重度癌痛的随机对照试验质量参差不齐, 且均为小样本, 临床参考价值有限。因此本研究拟通过 Meta 分析, 系统评价口服盐酸羟考酮与硫酸吗啡控释片在治疗中晚期癌性疼痛的临床疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 检索策略

以中国期刊全文数据库(CNKI)(1979~), 中国生物医学文献库(CBM)(1978~), 维普数据库(1989~)为检索来源, 以“盐酸羟考酮”、“吗啡”、“癌痛”为检索词。中国期刊全文数据库检索方法包括主题词检索和基本检索, 其余数据库采用基本检索, 后者检索词的搜索范围限制在“摘要”内。收集的相关文献限于
收稿日期: 2011-09-30; 修回日期: 2012-01-07

2011 年 7 月 31 日之前发表的。

1.2 纳入标准

①原始研究的类型为前瞻性随机对照临床研究, 患者同质性好, 如年龄、性别、病情轻重、癌症种类有较好的配对。②研究对象为中重度癌痛患者, 且疼痛部位未进行放射治疗、30d 内未接受化学药物或免疫治疗, 无阿片类药物过敏史以及滥用阿片类药物史, 无伴随肿瘤急症。③研究内容为有关口服盐酸羟考酮与硫酸吗啡控释片治疗中重度癌痛疗效对比的临床研究。④原始研究有规范的疗效和毒副作用评价指标。⑤原始文献有明确的止痛治疗时间跨度及治疗截尾时的例数。

1.3 排除标准

①原始研究的类型为历史性对照、非随机对照试验、病例复习、回顾性研究和综述性文献等。②原始研究的患者有严重的心脑血管疾病, 严重的呼吸系统疾病, 肝、肾功能障碍或有其他重大疾病将影响止痛药的安全使用者。③原始研究没有对疗效和毒副作用资料进行详细记录, 以致无法用于 Meta 分析。

1.4 资料收集与分析

数据提取由两名评价员使用统一的提取表独立进行, 并交叉核对, 如遇分歧通过讨论或由第三方评价员协助解决。使用 Jadad 对文献进行评价, 其中包

括①研究随机分组序列的产生方法(2分);②双盲法(2分);③对退出和失访有无处理(1分)。

1.5 统计学处理

Meta 分析由软件 RevMan5.0 版完成,主要评价指标是疼痛缓解率和不良反应的发生率(便秘、恶心呕吐及头晕嗜睡)。计数资料用相对危险度(RR),计量资料用加权均数差(WMD),同时计算 95%可信区间(CI)。采用 χ^2 检验判断各纳入研究结果间的异质性,若 $P<0.1$, $I^2\geq 50\%$,则采用随机效应模型,反之,则采用固定效应模型 Mantel-Haenszel 法进行合并分析。绘制森林图展示 Meta 分析的结果与特征。同时采用敏感性分析检测 Meta 分析结果的稳定性。

2 结 果

2.1 文献检索结果

初检出 265 篇相关文献,通过阅读文题、摘要及全文后,排除非随机对照试验和重复研究等,最终共

有 6 个临床随机对照试验^[1-6]被纳入,共计 399 例。

Jadad 评分量表结果显示,6 个试验得分均为:①随机性:试验提到随机分配,但产生随机序列的方法未予交待得 1 分;②盲法:试验仅提及采用双盲法,得 1 分;③退出与失访:没有提到退出与失访,得 0 分。由于 6 个试验均未提及随机分组的具体方法和盲法的使用情况,Jadad 评分均为 2 分。

2.2 疗效分析

6 篇研究报道口服盐酸羟考酮与硫酸吗啡控释片治疗中重度癌性疼痛有效率比较(图 1),Meta 分析的同质性检验结果显示,同质性较好($\chi^2=0.68$, $P=0.98$),故采用固定效应模型 Mantel-Haenszel 法分析。口服盐酸羟考酮与硫酸吗啡控释片的疼痛缓解率分别是 88.8%(175/197)和 87.6%(177/202),两组比较差异无统计学意义($RR=1.02$,95%CI:0.95~1.09, $P=0.66$)。

2.3 不良反应分析

2.3.1 便秘

4 个临床试验^[1-4]提供了便秘发生率的数据,总

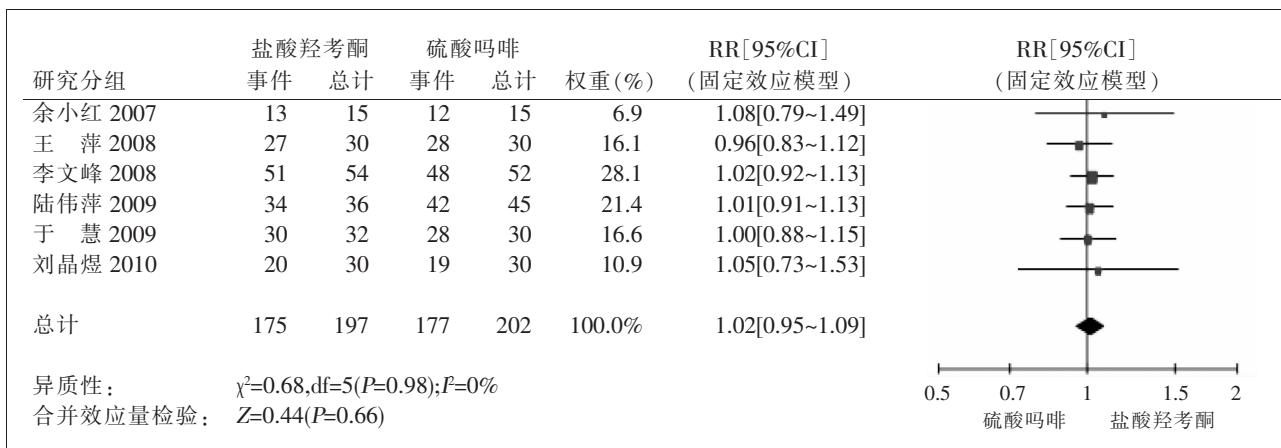


图 1 两组镇痛效果比较的 Meta 分析

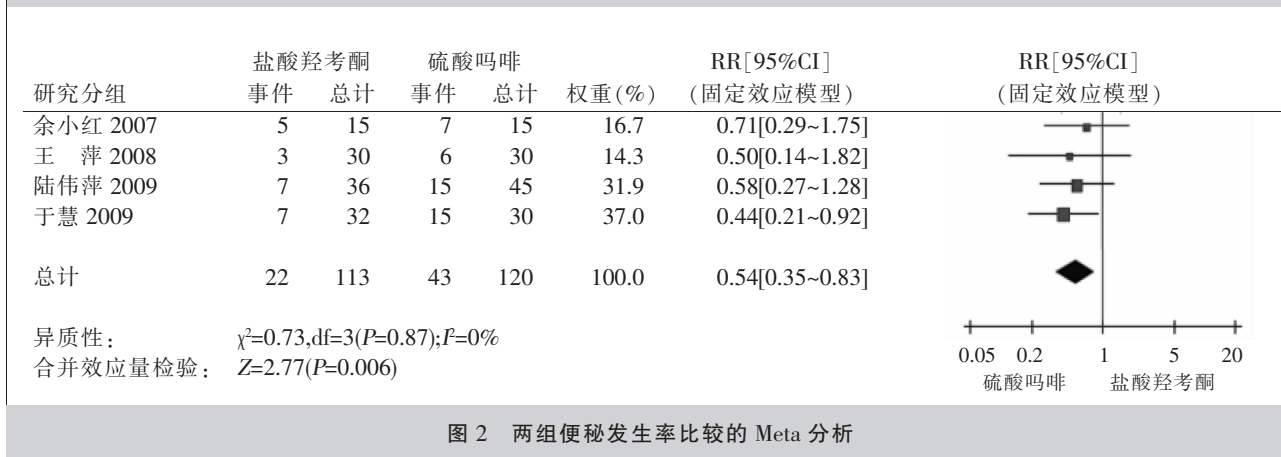


图 2 两组便秘发生率比较的 Meta 分析

病例数 233 例。同质性检验结果显示,同质性较好($\chi^2=0.73,P=0.87$),采用固定效应模型 Mantel-Haenszel 法分析。盐酸羟考酮组发生便秘的概率小于硫酸吗啡组 (19.5% vs 35.8%),有统计学差异 (RR=0.54,95%CI:0.35~0.83, $P=0.006$)。见图 2。

2.3.2 恶心呕吐

5 个临床试验 [1-5] 提供了恶心呕吐发生率的数据,总病例数 339 例。同质性检验结果显示,同质性较好 ($\chi^2=1.86,P=0.76$),采用固定效应模型 Mantel-Haenszel 法分析。盐酸羟考酮组发生恶心呕吐的概率小于硫酸吗啡组(32.3% vs 47.1%),有统计学差异 (RR=0.67,95%CI:0.51~0.86, $P=0.002$)。见图 3。

2.3.3 头晕嗜睡

4 个临床试验 [1-4] 提供了头晕嗜睡发生率的数据,总病例数 233 例。同质性检验结果显示,同质性较好 ($\chi^2=1.42,P=0.70$),采用固定效应模型 Mantel-Haenszel 法分析。两组比较差异无统计学意义(RR=0.90,95%CI:0.53~1.53, $P=0.069$)。见图 4。

2.4 敏感性分析

口服盐酸羟考酮与硫酸吗啡控释片对于癌痛疗效的 Meta 分析中,逐一排除某项研究重新进行 Meta 分析后的结果与未排除前比较,改变不明显 (文献 1~6, P 值分别为 0.52、0.77、0.69、0.66、0.78、0.73),说明此 Meta 分析结果较可靠。

3 讨论

诊断癌症时约 1/4、抗癌治疗过程中约 1/2、晚期癌症中约 3/4 患者伴有癌痛,而药物治疗是控制癌痛的主要手段 [7]。根据癌痛的三阶梯治疗原则,慢性中重度癌痛主要选择阿片类药物。盐酸羟考酮和硫酸吗啡片属于阿片类药物,是治疗中重度癌痛的主要方法。盐酸羟考酮控释片的主要特点为:口服生物利用度高达 87%,高效、半衰期短,对神经病理性疼痛疗效较好;双相吸收模式,1h 内快速起效,并能持续 12h 稳定控制疼痛,用药 24~36h 即可达到

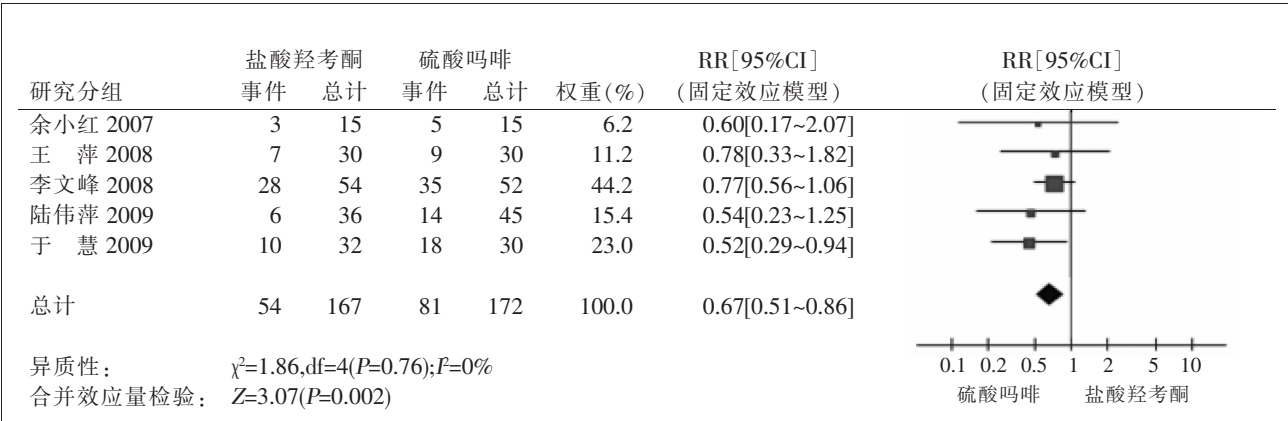


图 3 两组恶心呕吐发生率比较的 Meta 分析

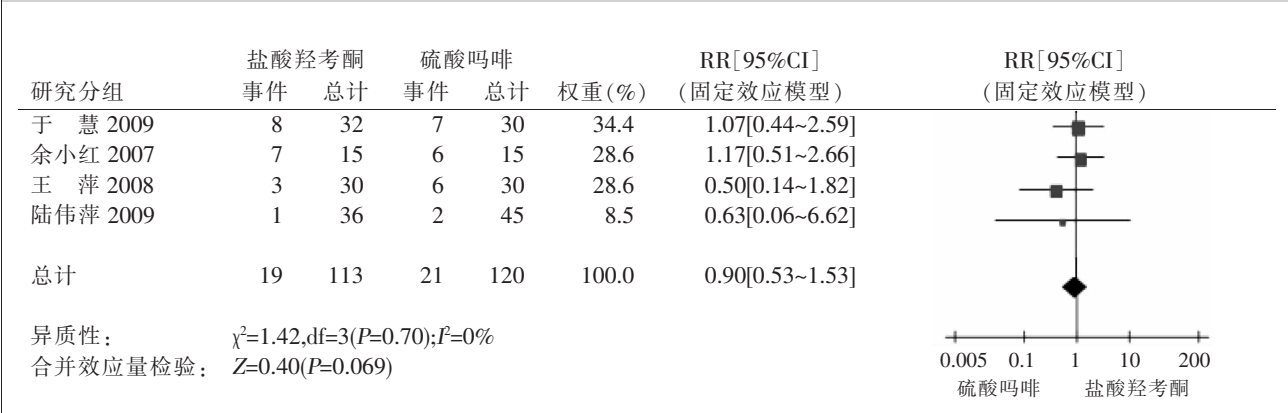


图 4 两组头晕嗜睡发生率比较的 Meta 分析

稳态血药浓度;无剂量封顶效应,长期用药无蓄积;可直接进行剂量滴定,每 12h 服用 1 次,方便、安全,不良反应较少,并具有良好的耐受性,随着用药时间延长,不良反应明显减少^[8]。本研究中口服盐酸羟考酮控释片与硫酸吗啡控释片的疼痛缓解率分别是 88.8%(175/197)和 87.6%(177/202),即两者的镇痛效果相近且均可以有效地控制中重度慢性癌痛。这也证实了目前将两者作为控制中重度慢性癌痛的一线用药的观点。国外 King 等^[9]的 Meta 分析同样得出相似的结果。

在不良反应方面,本研究结果显示盐酸羟考酮控释片与硫酸吗啡控释片相比,口服盐酸羟考酮控释片便秘、恶心呕吐发生率均较口服硫酸吗啡控释片低。便秘、恶心呕吐这类消化道症状是阿片类药物最常见的不良反应,而不同于其他的不良反应,阿片类药物导致的便秘是不可耐受的,常伴随整个止痛治疗过程,严重影响患者生活质量,成为患者拒绝继续治疗的常见原因。而口服盐酸羟考酮控释片毒副反应发生率低于口服吗啡控释片,特别是便秘发生减少,可能有助于提高患者的生活质量及治疗的依从性。盐酸羟考酮控释片较硫酸吗啡控释片不良反应较轻的机制可能是:①这些不良反应主要与 μ 受体的作用有关^[10],羟考酮对 μ 受体作用较小;②羟考酮主要通过外周 κ 受体止痛,避免了中枢受体兴奋引起的不良反应,另外 κ 受体激动剂不抑制肠道蠕动,不引起便秘^[11]。

但是由于本研究纳入的研究均未提及随机分组的具体方法和盲法的使用情况,文献样本量太少,并且没有纳入未发表文献,可能导致信息偏倚及选择偏倚。因此,上述结果值得进一步验证。

通过对国内盐酸羟考酮与硫酸吗啡控释片对中重度癌痛治疗效果的系统分析,基于当前临床证据,口服盐酸羟考酮控释片和硫酸吗啡控释片均可有效地控制中重度癌性癌痛,前者不良反应发生率可能较低,临床医生应根据患者个体的实际情况进行选择。

参考文献:

- [1] 王萍,刘勇,汪涛,等.盐酸羟考酮控释片治疗中重度癌痛疗效观察[J].现代肿瘤医学,2008,16(11):1983-1985.
- [2] 余小红,吴定国,杨金凤,等.盐酸羟考酮控释片治疗癌痛疗效观察 [J]. 中国医院药学杂志,2007,27 (9):1277-1278.
- [3] 陆伟萍,谢文娟.奥施康定与美施康定控制中重度癌痛临床疗效比较[J].中国医学创新,2009,6(34):93-94.
- [4] 于慧,梁立双,王建峰,等.盐酸羟考酮和硫酸吗啡控释片治疗癌性内脏痛的疗效比较[J].中国现代普通外科进展,2009,12(9):769-811.
- [5] 李文峰,张春红.多瑞吉、美施康定和奥施康定在晚期癌痛治疗中的成本—效果分析 [J]. 海峡药学,2008,20(9):116-118.
- [6] 刘晶煜,胥萍.硫酸吗啡控释片与盐酸羟考酮控释片治疗癌症疼痛的成本—效果分析 [J]. 中国药房,2010,21(14):1269-1271.
- [7] 李倩,罗健.阿片类药物治疗慢性中、重度癌痛研究进展[J].中国疼痛医学杂志,2011,17(2):116-118.
- [8] 周晓敏.盐酸羟考酮控释片治疗癌痛的研究进展[J].广西医科大学学报,2009,26(5):813-816.
- [9] King SJ,Reid C,Forbes K,et al. A systematic review of oxycodone in the management of cancer pain [J].Palliat Med,2011,25(5):454-470.
- [10] 金有豫. 治疗学的药理学基础[M].第 10 版.北京:人民卫生出版社,2004.447-449.
- [11] 梁鹏.用羟考酮替换吗啡减轻阿片类药物耐受的临床研究[D].南宁:广西医科大学,2011.