

奥施康定联合塞来昔布治疗中重度癌痛的疗效分析

The Efficacy of Oxycontin Combined with Celecoxib in the Treatment for Cancer Pain with Moderate to Severe Degree // DONG Xiao-fang, HU Xiao-yan, DU Fang-min, et al.

董小芳, 胡晓燕, 杜方民, 卢益芳

(温州医学院附属东阳医院, 浙江 东阳 322100)

摘要: [目的] 观察奥施康定(盐酸羟考酮)联合塞来昔布治疗中、重度癌痛的临床疗效、不良反应及患者生活质量改善情况。[方法] 回顾性分析 110 例中、重度癌痛患者, 对照组(n=57)以奥施康定 5mg/12h 或 10mg/12h 为起始剂量, 按 25%~50%递增剂量直至达到维持剂量; 治疗组(n=53)奥施康定采用相同起始剂量, 再加用塞来昔布 200mg/12h, 若数字分级法(NRS)评分 ≥ 4 , 则增加至 400mg/12h, 若 24h 内仍然 NRS ≥ 4 则增加奥施康定剂量直至维持剂量(NRS <3), 对比分析两组患者的疼痛缓解情况、主要不良反应、药物成瘾性以及患者生活质量的改善情况。[结果] 镇痛效果相同情况下, 治疗组平均维持剂量低于对照组($P=0.042$), 治疗组便秘的发生率较对照组明显减少($P=0.017$), 两组患者的生活质量均有所改善。[结论] 奥施康定联合塞来昔布能有效控制中、重度癌痛, 提高晚期肿瘤患者的生活质量, 同时奥施康定相关的不良反应发生率也有所下降。

关键词: 盐酸羟考酮; 塞来昔布; 癌性疼痛

中图分类号: R730.9 **文献标识码:** B

文章编号: 1671-170X(2013)08-0654-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2013.08.B015

癌痛是肿瘤患者最常见的症状之一, 尤其是慢性疼痛可导致患者食欲不振、睡眠障碍、免疫功能低下等, 严重影响患者的生活质量, 因此癌痛的有效控制刻不容缓。然而由于患者疼痛阈值的不同, 对镇痛药物的敏感性也有很大的差别。因此, WHO 提出的“癌症病人三阶梯药物止痛”已成为癌痛治疗的标准, 其中奥施康定(盐酸羟考酮)是最理想的一种剂型, 但在一部分患者中由于不可耐受的不良反应, 如顽固性便秘、恶心呕吐、头晕等, 从而限制了其使用。塞来昔布(西乐葆)是一种特异性抑制环氧合酶-2(COX-2)的非类固醇类抗炎药, 胃肠道反应小, 且对血小板功能、出血时间均无影响的镇痛药^[1], 目前已作为轻中度癌痛治疗的常用药物。本文通过观察奥施康定联合塞来昔布治疗中、重度癌痛的临床疗效, 评价用药安全性和患者生活质量改善情况, 为癌痛的治疗提供更多的方法及依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集温州医学院附属东阳医院 2009 年 12 月至 2011 年 12 月期间住院并经病理证实为晚期肿瘤患者共 110 例, 其中男性 58 例, 女性 52 例, 平均年龄 63.3 岁(19~89 岁)。其中肺癌 54 例、胃癌 31 例、肝癌 10 例、食管

收稿日期: 2013-02-25; 修回日期: 2013-06-14

癌 5 例、胰腺癌 3 例、卵巢癌 2 例、宫颈癌 2 例、肾癌 1 例、软组织肉瘤 1 例和前列腺癌 1 例, 患者疼痛的原因主要为骨转移引起, 其次为肿瘤局部侵犯或压迫周围组织或神经。经服用非甾体类止痛药或盐酸曲马多等药物治疗失败, 数字分级法(numeric rating scale, NRS)评分 ≥ 4 分(Table 1)。

1.2 治疗方法

将上述患者采用随机抽签(1:1)的方法分为两组, 对照组(n=57)以奥施康定(盐酸羟考酮, 北京萌蒂制药)5mg/12h 或 10mg/12h 为起始剂量并按个体化剂量开始滴定, 24h 内评估, 若疼痛不能缓解(NRS ≥ 4), 按 25%~50%递增剂量直至达到维持剂量(NRS <3); 治疗组(n=53)采用与对照组相同起始剂量的奥施康定, 同时加用塞来昔布 200mg/12h, 24h 内评估, 若疼痛不缓解(NRS ≥ 4)则增加至 400mg/12h, 24h 内再次评估, 若疼痛仍不缓解(NRS ≥ 4)则按 25%~50%递增奥施康定剂量, 直至维持剂量(NRS <3), 每半个月复查血常规及肝肾功能, 便秘患者每天给予酚酞片或麻仁丸等缓泻剂口服, 嗜睡可不处理, 出现呼吸抑制可给予呼吸兴奋剂短时间缓解, 排尿困难给予导尿处理, 恶心呕吐给予胃复安片口服止吐。治疗期间一直记录患者相关不良反应、有无成瘾性及生活质量的改善情况至用药终止。

1.3 疗效观察及评定指标

1.3.1 疼痛强度评价

疼痛强度应用 NRS 数字评分法, 0 分为不痛, 10 分为极痛, 1~3 分为轻度疼痛, 4~6 分为中度疼痛, 7~10 分为重度疼痛。

1.3.2 疼痛缓解度

根据 NRS 法, 疼痛减轻程度及百分数=(用药前评分-用药后评分)/用药前评分 $\times 100\%$, 可分为: 0 度: 未缓解(疼痛未减轻, $\leq 24\%$); 1 度: 轻度缓解(疼痛减轻 1/4 以上, 25%~49%); 2 度: 中度缓解(疼痛减轻 1/2 以上, 50%~74%); 3 度: 明显缓

Table 1 Basic information for two groups

Groups	n	Gender		Average age (years)	NRS score before treatment	
		Male	Female		4~6	7~10
Control group	57	30	27	62.7	24	33
Treatment group	53	28	25	63.9	26	27
P		0.769		0.552	0.853	

解(疼痛减轻 3/4 以上,75%~99%);4 度:完全缓解(疼痛消失,即 100%)。

1.4 不良反应评定

按常见评定不良反应通用术语标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events,CTCAE)3.0 版进行评价,如便秘、恶心呕吐、头晕、口干、嗜睡、排尿困难、呼吸抑制等症状观察记录,并根据患者的病情,结合药理学,判断其与奥施康定及塞来昔布的相关性。

1.5 Karnofsky (KPS) 评分

采用国际抗癌联盟(UICC)Karnofsky 评分(KPS)法。明显改善:治疗后 KPS 评分提高 ≥ 20 分;改善:KPS 评分提高 ≥ 10 分;稳定:KPS 评分变化 <10 分;降低:KPS 评分减少 ≥ 10 分;明显降低:KPS 评分减少 ≥ 20 分。

1.6 统计学处理

应用 SPSS16.0 统计软件对计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 疼痛缓解情况

2.1.1 疼痛缓解度

对照组疼痛完全缓解和明显缓解率分别为 40.4%和 47.4%,治疗组分别为 45.3%和 49.1%,两组均有 85%以上的患者疼痛能获得明显缓解,但两组间差异无显著性($P=0.162$),提示通过用药两组均能较好地控制疼痛(Table 2)。

Table 2 Pain relief rate in two groups (%)

Groups	Pain degree				
	0	1	2	3	4
Control group	0(0/57)	3.5(2/57)	18.5(5/57)	47.4(27/57)	40.4(23/57)
Treatment group*	0(0/53)	1.9(1/53)	3.8(2/53)	49.1(26/53)	45.3(24/53)

*:Compared to control group, $P=0.162$.

Table 3 The use of drug in two groups

Groups	Onset time (min)	Dose range (mg)	Maintenance dose (mg/d)	Administration time (d)
Control group	34.6	20~400	69.3	56
Treatment group	25.3	10~360	52.5	59
P	0.023	0.524	0.042	0.685

Table 4 Comparison of improvement of quality of life before and after treatment in two groups

Groups	Before treatment	After treatment	P
Control group	50 $\pm$ 10	70 $\pm$ 15	0.015
Treatment group	50 $\pm$ 17	75 $\pm$ 14	0.011

Table 5 Incidence of toxicities in two groups after treatment (%)

Groups	Constipation	Nausea and vomiting	Dizziness	Drowsiness	Dysuria
Control group	56.1(32/57)	28.1(16/57)	21.1(12/57)	14.3(8/57)	3.5(2/57)
Treatment group	39.6(21/53)	26.4(14/53)	18.9(10/53)	13.2(7/53)	0(0/57)
P	0.017	0.480	0.520	0.230	0.069

2.1.2 平均镇痛时间

所有病例服药后疼痛均有缓解,没有无效病例,对照组平均镇痛起效时间为 34.6min,治疗组平均镇痛起效时间为 25.3min,两组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.1.3 平均维持剂量

对照组 57 例患者日口服奥施康定剂量在 20~400mg 之间,平均维持剂量为 69.3mg/d,平均用药时间 56d(23~396d),治疗组 53 例患者日口服奥施康定剂量在 10~360mg 之间,平均维持量为 52.5mg/d,平均用药时间为 59d(28~337d),经比较,两组间平均维持剂量差异有统计学意义($P<0.05$)(Table 3)。

2.1.4 生活质量

两组患者治疗前及治疗两周后分别进行评分,对照组 KPS 评分 12 例明显改善,30 例改善,15 例稳定,治疗组明显改善 16 例,改善 23 例,稳定 14 例,两组均无评分下降,两组治疗前后比较差异均有统计学意义($P<0.05$)(Table 4)。

2.2 主要不良反应

两组均未出现呼吸抑制情况,主要不良反应为便秘、恶心呕吐、头晕、嗜睡、排尿困难等,经对症处理后缓解,治疗组观察期间未发现有消化道出血及心血管等严重不良反应,其中便秘的发生率治疗组较对照组明显减少,有统计学意义($P<0.05$),其他不良反应均无明显差异($P>0.05$)(Table 5)。

3 讨论

癌痛作为肿瘤患者伴随症状之一,直接影响到患者的正

常生活,癌痛的控制情况是评估患者生活质量的一个重要指标。据 WHO 统计,有 30%~50%的癌症患者有不同程度的疼痛,而在中国伴随有疼痛的患者达到 51%~61.6%,其中 70%的晚期肿瘤患者有中、重度癌痛^[2]。1984 年 WHO 提出的“癌症三阶梯药物止痛”方法,使 80%~90%的癌痛得到缓解^[3],但仍有一部分患者的癌痛不能很好地得到控制,因此癌痛治疗刻不容缓。

在“癌症三阶梯药物止痛”方案中,阿片类药物是治疗中重度癌痛的首选药物^[4],奥施康定具有使用方便、止痛效果确切、维持时间长等优点,按照滴定原则能在短时间内达到止痛效果,目前已在临床上广泛应用^[5],但由于大剂量及长期使用后

部分患者会出现不能耐受的副作用,如顽固性便秘、消化道反应、头晕、嗜睡、呼吸抑制等,从而限制其应用。因此,如何减轻镇痛药物不良反应,提高患者生活质量已成为临床医生的共识。癌痛是一种慢性疼痛,非甾体类镇痛药因其消化道反应较大,不能长期服药。而塞来昔布作为 COX-2 特异性抑制剂,通过抑制外周和中枢中的 COX-2 能有效地治疗各种急性疼痛和各种骨关节慢性疼痛,对胃肠道安全性更好,且对血液系统的影响轻微,可长期应用。另有体外实验报道塞来昔布可能通过下调 COX-2 水平,抑制肿瘤的生长,促进肿瘤细胞凋亡,并通过下调 VEGF 水平抑制肿瘤组织新生血管的形成,使肿瘤组织血管数目减少,血管通透性降低,从而抑制肿瘤进展^[6,7],长期应用还具有抗肿瘤的作用。由此可见,奥施康定与塞来昔布分别作用于疼痛产生的不同环节,理论上应该具有协同镇痛的作用。

因此,本研究以此为出发点,通过联合应用两类止痛药物来观察患者的止痛效果及不良反应,从结果来看,治疗组平均起效时间为 25.3min,比对照组缩短了 26.9%,有统计学差异($P=0.023$),在镇痛效果上与对照组相当(94.4% vs 87.8%),但平均维持剂量减少了 24.2%($P=0.042$),可见联合用药比单药起效快,能在最短的时间内达到镇痛的效果,减少患者疼痛时间,且奥施康定的用药剂量相对减少,从而降低了奥施康定的相关不良反应,提高患者生活质量。本研究发现治疗组较对照组便秘的发生率有所减少,有统计学差异,而头晕、恶心呕吐、嗜睡及排尿困难两组均无明显差异,两组未发生上消化道出血、肝肾功能损害及心血管等不良事件,提示奥施康定与塞来昔布联合应用是比较安全的。另外,两组在总用药时间上无明显差异,我们推测总用药时间可能与肿瘤的总生存时间有关,而与镇痛治疗无关,具体关联有待进一步大样本研究。从以上结果可表明奥施康定联合塞来昔布应用于中、重度癌痛患者,可以在发挥镇痛效果的同时减少奥施康定用量,从而减少与奥施康定相关的一些不良反应的发生率。

目前,虽然大部分肿瘤患者的疼痛已得到良好的控制,但仍有部分患者遭受癌痛折磨,尤其在偏远地区,因此,癌痛治疗任重而道远,我们相信可通过进一步大样本量临床研究,以确立塞来昔布与奥施康定联合应用在癌痛治疗中的地

位,从而为癌痛治疗提供更多的方法。

参考文献:

- [1] Singh G, Rosen Ramey D. NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective-1997. Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System [J]. J Rheumatol Suppl, 1998, 51: 8-16.
- [2] Wang HY. Cancer pain relief and palliative therapy [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2003. 163-164. [王宏羽. 癌症疼痛缓解及姑息性治疗 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003. 163-164.]
- [3] Sun Y, Gu WP. Guiding principle of three step analgesia for cancer pain [M]. Beijing: Beijing Medical University Press, 2002. 5. [孙燕, 顾慰萍. 癌症三阶梯止痛指导原则 [M]. 北京: 北京医科大学出版社, 2002. 5.]
- [4] Liu H, Wang W, Zheng CZ, et al. The effects of three step analgesic ladder therapy in 563 cases of cancer pain [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2004, 31(23): 1346-1348. [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.]
- [5] Jing YM, Wang SX, Tao F. Impact of patient controlled epidural analgesia combined with oxycodone hydrochloride controlled-release tablets on intestinal function recovery in patients with postoperative gastric cancer [J]. Journal of Chinese Oncology, 2010, 16(7): 586-587. [景元明, 王松祥, 陶锋. 奥施康定联合硬膜外自控镇痛用于胃癌术后镇痛对肠功能的影响 [J]. 肿瘤学杂志, 2010, 16(7): 586-587.]
- [6] Basu GD, Pathangey LB, Tindern TL, et al. Mechanisms underlying the growth inhibitory effects of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib in human breast cancer cells [J]. Breast Cancer Res, 2005, 7(4): R422-R435.
- [7] Li Y, Zhang T, Gao H, et al. Effects of celecoxib on VEGF-C expression in colon cancer cell line [J]. Journal of Chinese Oncology, 2010, 16(2): 87-89. [李焱, 张涛, 高辉, 等. 塞来昔布对人结肠癌细胞 VEGF-C 表达的影响 [J]. 肿瘤学杂志, 2010, 16(2): 87-89.]