

奥施康定联合氯诺昔康治疗骨转移癌疼痛的临床观察

杨生辉¹, 莫安薇¹, 邱纯¹, 陈俊民¹, 高允锁², 王琳¹

(海南省人民医院肿瘤内科¹、设备处², 海南 海口 570311)

【摘要】 目的 探讨奥施康定联合氯诺昔康治疗骨转移癌患者中重度疼痛的疗效及安全性。方法 将 283 例患者随机分为两组, 实验组(145 例)接受奥施康定+氯诺昔康治疗, 对照组(138 例)接受奥施康定治疗。实验组中氯诺昔康片的用法为 8 mg bid, 与奥施康定同日开始服用。实验组及对照组中所有患者均使用奥施康定滴定, 由 10 mg q12 h 开始使用, 根据疼痛缓解程度进行剂量调整, 达到疼痛缓解时(疼痛 NRS 评分 \leq 3 分), 维持治疗直到观察终点, 观察用药 10 d 后两组的镇痛疗效及不良反应。结果 实验组与对照组在用药 10 d 内所有患者疼痛明显缓解。实验组使用高剂量奥施康定人数比例为 20%, 而对照组为 31.2%, 实验组高剂量人群比例低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。实验组与对照组便秘发生率分别为 14.5% 和 25.4%, 实验组便秘发生率低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。但实验组与对照组在头昏、呕吐、呼吸困难、排尿困难、转氨酶增高等不良反应方面差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 氯诺昔康联合奥施康定可以控制骨转移癌的疼痛; 联合用药显著减少了高剂量奥施康定使用的人数, 氯诺昔康增加了其止痛效果, 且减少了便秘的发生; 奥施康定联合氯诺昔康治疗可作为临床治疗骨转移癌疼痛的一种较理想的治疗选择。

【关键词】 奥施康定; 氯诺昔康; 骨转移癌; 中重度癌痛; 疗效; 不良反应

【中图分类号】 R738.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2014)03—0335—03

Clinical observation of OxyContin combined with Lornoxicam for pain in patients with bone metastases. YANG Sheng-hui¹, MO An-wei¹, QIU Chun¹, CHEN Jun-min¹, GAO Yun-suo², WANG Lin¹. Department of Medical Oncology¹, Division of Equipment², People's Hospital of Hainan Province, Haikou 570311, Hainan, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety of OxyContin combined with lornoxicam in the treatment of the moderate to severe pain in patients who suffered from bone metastases. **Methods** A total of 283 patients were randomly divided into two groups. The experiment group ($n=145$) received OxyContin combined with Lornoxicam, and the control group ($n=138$) received only OxyContin. Lornoxicam was given 8 mg bid in experiment group at the same time as OxyContin was used. Initial dosage of OxyContin was 10 mg q12h for both groups. Dosage was adjusted according to the degree of pain relief (NRS score \leq 3). The efficacy and adverse reactions were observed 10 days after treatment. **Results** Patients in both groups got pain released within 10 days. The experiment group (20%) had a lower proportion who need high dosage of OxyContin, compared with the control group (31.2%), with statistically significant difference between the two groups ($P<0.05$). The occurrence of constipation was also lower in experiment group (14.5%) than the control group (25.4%), with statistically significant difference ($P<0.05$). The two groups showed no statistically significant difference in the incidence of adverse effects including faint, vomiting, dyspnea, dysuria, and increased transaminase. **Conclusion** Combination of OxyContin and Lornoxicam has a significant reduction in proportion of high-dose populations, which enhances the analgesic effect and reduces the incidence of constipation, and serves as a better therapeutic choice for the pain in patients with bone metastase in clinic.

【Key words】 Oxycontin; Lornoxicam; Bone metastases; Moderate to severe pain; Efficacy; Adverse effects

恶性肿瘤易发生远处转移,骨是晚期肿瘤最常见的转移部位之一。疼痛是骨转移癌的常见症状。当疼痛产生时,患者的睡眠、生活会受到一些影响,甚至患者的情绪、心理也会发生变化。控制疼痛有助于改善患者的生存质量和延长患者的生存。在癌痛治疗中药物治疗是最常用的治疗方式,然而疼痛的发生是

多因素参与的,单一种药物在治疗中很难获得理想的治疗效果或会产生难以忍受的不良反应,联合用药此时则为较理想的治疗选择。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取海南省人民医院 2009 年 1 月至 2013 年 7 月收治的 283 例晚期肿瘤骨转移患者

为研究对象。使用疼痛数字评价量表(Numerical rating scale, NRS)对疼痛程度进行评分,入选标准:年龄 ≥ 18 岁;疼痛 NRS 评分 ≥ 4 分;病理学检查确诊为恶性肿瘤;影像学检查(CT 或全身骨显像)证实肿瘤骨转移;能口服用药;预计生存期在 ≥ 3 个月;在使用两种方式进行疼痛滴定过程中,未使用化疗药物或骨转移灶放疗或手术;所有患者均签订知情同意书。排除标准:原发性骨肿瘤者;对氯诺昔康、羟考酮过敏或有此类药物禁忌者;有急性或严重支气管哮喘或高碳酸血症者;麻痹性肠梗阻者;合并颅内高压者;有出血倾向、止血功能不全者;急性胃肠道出血或溃疡者;心功能或肾功能不全者及妊娠和哺乳妇女。患者随机分为实验组 145 例和对照组 138 例,实验组中男性 82 例,女性 63 例,对照组中男性 73 例,女性 65 例,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。年龄为 23~70 岁,实验组年龄为(52.0 ± 11.0)岁,对照组年龄均值为(51.3 ± 12.0)岁,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 疼痛评分 由患者使用通用的疼痛数字评价量表(Numerical rating scale, NRS)根据自己疼痛程度,将疼痛量化(疼痛评分)。其中 0 分表示无痛;1~3 分表示轻度疼痛;4~6 分为中度疼痛;7~10 分为重度疼痛。NRS 降至 ≤ 3 分,表示疼痛缓解。

1.2.2 治疗方法 实验组采用奥施康定联合氯诺昔康治疗,对照组仅接受奥施康定治疗。实验组中氯诺昔康片(由浙江震元制药有限公司生产,规格:4 mg/片)的用法为 8 mg bid,与奥施康定片(由北京萌蒂药业生产,规格:10 mg/片,20 mg/片)同日开始使用,直至观察终点。实验组及对照组中所有患者均使用奥施康定滴定,由 10 mg q12 h 开始使用。由患者根据自己疼痛程度,使用疼痛数字评价量表(NRS)进行评分。如果有爆发性疼痛,给予吗啡片或吗啡注射液处理疼痛,根据癌痛治疗原则每 24 h 进行调整奥施康定剂量,直到疼痛缓解,即 NRS 降至 ≤ 3 分,24 h 疼痛危象次数 < 3 ,24 h 内需要解救药物次数 < 3 次,即疼痛控制的 3-3 标准,达到疼痛缓解时(疼痛 NRS 评分 ≤ 3 分),维持治疗直到观察终点。给药同时预防性给予缓泻剂及止吐药治疗。若患者出现不可耐受的不良反应,则随时停药。

1.3 评价方法 所有患者均持续给药,观察时间为给药 10 d 后,即第 11 天清晨重新评估所有患者疼痛 NRS 评分,观察其是否降至 3 分及以下并观察达到疼痛缓解时患者所需的奥施康定的剂量。将患者每日所需使用奥施康定 ≤ 120 mg/d 视为低剂量, >

120 mg/d 视为高剂量。判断疼痛缓解时实验组与对照组奥施康定人群分布比例有无差异。

1.4 不良反应 观察治疗过程中两组患者的诸如头昏、呕吐、便秘、呼吸困难、排尿困难、转氨酶增高等不良反应。

1.5 统计学方法 采用 SAS 9.0 统计软件进行数据分析,两组疗效及不良反应的比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疼痛控制情况比较 实验组与对照组在用药 10 d 内所有患者疼痛明显缓解,疼痛 NRS 评分降至了 3 分及以下,符合疼痛控制的 3-3 标准。实验组使用高剂量奥施康定(> 120 mg/d)例数为 29 例(20%),低剂量奥施康定(≤ 120 mg/d)例数为 116 例(80%),而对照组使用高剂量奥施康定例数为 43 例(31.2%),低剂量例数 95 例(68.8%),实验组高剂量组人群比例低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.6420$, $P=0.0312<0.05$)。

2.2 不良反应 实验组便秘发生率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。但实验组与对照组在头昏、呕吐、呼吸困难、排尿困难、转氨酶增高等发生率上差异均无统计学意义,见表 1。本研究中,未出现因不可耐受不良反应而停药的病例。

表 1 实验组与对照组不良反应比较[例(%)]

不良反应	分类	实验组	对照组	χ^2 值	P 值
呕吐	有	16 (11.0)	24 (17.4)	2.3542	0.1249
	无	129 (89.0)	114 (82.6)		
便秘	有	21 (14.5)	35 (25.4)	5.2728	0.0217
	无	124 (85.5)	103 (74.6)		
头昏	有	14 (9.7)	12 (8.7)	0.0780	0.7800
	无	131 (90.3)	126 (91.3)		
排尿困难	有	4 (2.8)	7 (5.1)	1.0133	0.3141
	无	141 (97.2)	131 (94.9)		
呼吸困难	有	6 (4.1)	4 (2.9)	0.0588	0.8085
	无	139 (95.9)	134 (97.1)		
转氨酶增高	有	15 (10.3)	13 (9.4)	0.0678	0.7946
	无	130 (89.7)	125 (90.6)		

3 讨论

骨转移癌的疼痛为慢性疼痛,常伴有爆发痛,对于晚期癌症疼痛,常常需要中枢性镇痛药。羟考酮是一种强阿片类药物,主要作用于 μ 和 κ 受体,具有独特的双相释放技术,羟考酮缓释片镇痛起效快,控制疼痛 12 h,能控制中至重度疼痛。其止痛不存在天花板效应,是一种很好的癌痛治疗药物^[1]。刘勇等^[2]认为奥施康定的镇痛时间及效果不受年龄、性别和疼痛类

型的影响。然而与炎症性疼痛相比,骨转移癌所致疼痛常需要更高的剂量才能获得显著的镇痛作用^[3-4]。奥施康定在镇痛治疗中的效果应得到肯定,然而单一的阿片类药物在肿瘤所致骨疼痛的治疗中往往不足^[5-6]。

氯诺昔康是一种非甾体类抗炎镇痛药,镇痛强度明显强于吡罗昔康和替诺昔康,它不抑制 5-脂质氧化酶活性,也不改变花生四烯酸向 5-脂质氧化酶的转化途径。它能够抑制环氧化酶两种异构体的活性,进而抑制前列腺素的生物合成,减少炎症介质的产生,也可抑制脊髓内伤害性刺激的冲动传导,从而发挥强烈的镇痛、抗炎、解热作用^[7]。

本研究发现,无论是奥施康定单药治疗还是奥施康定和氯诺昔康联合应用,患者的疼痛均能缓解,两种治疗方式均能达到良好的止痛治疗效果。然而联合用药,使高剂量奥施康定需求的人群比例明显减小,氯诺昔康提高了奥施康定的止痛效果。沈伟等^[8]发现,氯诺昔康与吗啡联用时,减少了吗啡用量,吗啡的副作用也相应减轻。一个多中心的临床试验结果表明,奥施康定与对乙酰氨基酚合用明显减轻了骨转移癌患者的疼痛程度,改善了患者的生存质量,增加了患者的满意度^[9]。阿片类药物与非甾体类抗炎药物联用提高了治疗的疗效,可能也在某种程度上减少了阿片类药物的剂量。

本研究还发现,奥施康定便秘的发生率为 25.4%,而联合氯诺昔康治疗时,便秘的发生率为 14.5%,便秘发生率明显下降($P < 0.05$),这可能与奥施康定大剂量需求人群减少,奥施康定用量减小有关。便秘是奥施康定常见的不良反应之一,大多患者常使用缓泻剂等药物减少便秘的发生,但是这是无法避免的,便秘发生后常增加患者痛苦,甚至引起腹压增加,加大了心脑血管疾病的发生率,因而联合氯诺昔康后便秘发生减少具有重要的意义。本研究中,实验组与对照组的呕吐、排尿困难、头昏、呼吸困难、转氨酶增高等不良反应的差异,无统计学意义。Ackerman 等^[10]发现奥施康定的副作用大多是可以慢慢耐受的。雷俊华等^[11]也观察到除便秘之外,其余不良反应随时间延长也在逐渐耐受。Watson 等^[12]认为奥施康定的不良反应是可以预见的,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。

氯诺昔康增强了奥施康定的疗效,联合用药减少了不良反应的发生,奥施康定联合氯诺昔康治疗可作为临床治疗骨转移癌疼痛的一种较理想的治疗选

择。然而骨转移癌的治疗选择中绝对不是仅此一种药物或治疗方式,单一的某种药物或者某治疗方式或许能控制疼痛,但常有难以避免的副作用,在癌痛治疗中并不是最佳选择,骨转移灶的手术或放疗、抗焦虑药等都不失为治疗选择之一,唑来膦酸能抑制因破骨活性增加而导致的骨吸收,其与奥施康定联用在骨转移癌中的效果是肯定的^[13]。联合治疗与个体化治疗是癌痛治疗的基本。在增加疗效的同时,努力避免或减少治疗带来的不良反应,应作为癌痛治疗的方向。

参考文献

- [1] Riley J, Eisenberg E, Müller-Schwefe G, et al. Oxycodone: a review of its use in the management of pain [J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(1): 175-192.
- [2] 刘勇, 谢斌, 程宝智, 等. 奥施康定治疗中重度癌痛临床观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2009, 17(7): 1335-1337.
- [3] Luger NM, Sabino MA, Schwei MJ, et al. Efficacy of systemic morphine suggests a fundamental difference in the mechanisms that generate bone cancer vs inflammatory pain [J]. *Pain*, 2002, 99(3): 397-406.
- [4] Yamamoto J, Kawamata T, Niiyama Y, et al. Down-regulation of mu opioid receptor expression within distinct subpopulations of dorsal root ganglion neurons in a murine model of bone cancer pain [J]. *Neuroscience*, 2008, 151(3): 843-853.
- [5] Mercadante S, Arcuri E. Breakthrough pain in cancer patients: pathophysiology and treatment [J]. *Cancer Treat Rev*, 1998, 24(6): 425-432.
- [6] Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain [J]. *Pain*, 1999, 81(1-2): 129-134.
- [7] Pruss TP, Stroissnig H, Radhofer-Welte S, et al. Overview of the pharmacological properties, pharmacokinetics and animal safety assessment of lornoxicam [J]. *Postgrad Med J*, 1990, 66(Suppl 4): 18-21.
- [8] 沈伟, 陈强. 氯诺昔康治疗骨转移性癌痛的临床疗效[J]. *中国新药杂志*, 2003, 12(7): 561-563.
- [9] Sima L, Fang WX, Wu XM, et al. Efficacy of oxycodone/paracetamol for patients with bone-cancer pain: a multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2012, 37(1): 27-31.
- [10] 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]. *J Manag Care Pharm*, 2003, 9(3): 223-231.
- [11] 雷俊华, 洪涛, 曾江正. 塞来昔布联合奥施康定治疗中重度癌痛的临床观察[J]. *临床误诊误治*, 2013, 26(7): 83-85.
- [12] Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, et al. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy [J]. *Pain*, 2003, 105(1-2): 71-78.
- [13] 杨永福. 奥施康定联合唑来膦酸治疗癌性骨转移疼痛的疗效研究[J]. *北方药学*, 2013, 10(7): 37-39.

(收稿日期: 2013-10-09)