

· 临床药学 ·

芬太尼透皮贴剂联合康莱特注射液治疗晚期癌痛的疗效观察

罗易¹, 林风云^{2*} (1. 重庆市第九人民医院, 重庆 400700; 2. 重庆医药高等专科学校, 重庆401331)

摘要 目的: 观察芬太尼透皮贴剂联合康莱特注射液治疗晚期癌痛的疗效与不良反应。方法: 将重庆市第九人民医院 2016 年收治的 64 例晚期癌痛患者随机分为治疗组和对照组, 每组各 32 例。治疗组给予芬太尼透皮贴剂, 每贴 8.4 mg, 每 72 h 更换 1 次, 联合康莱特注射液 100 ~ 200 mL 静脉滴注, 每天 1 次, 每周 5 次。对照组仅给予芬太尼贴剂治疗。两组均治疗 28 天后, 进行评估。观察镇痛效果、生活质量评分和不良反应情况。结果: 治疗组的疼痛缓解率和卡氏 (KPS) 评分明显优于对照组, 差异具有统计学意义。两组不良反应均较轻微, 差异无统计学意义。结论: 芬太尼透皮贴剂联合康莱特注射液能有效缓解癌痛, 改善晚期癌症患者的生存质量。

关键词: 芬太尼透皮贴剂; 康莱特注射液; 癌痛

中图分类号: R969.4 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)01-0034-04

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.01.006

Therapeutic Effect of Fentanyl Transdermal Patch Combined with Kanglaite Injection in the Treatment of Advanced Cancer Pain

Luo Yi¹, Lin Fengyun^{2*} (1. No. 9 People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400700, China; 2. Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing 401331, China)

Abstract Objective: To study the therapeutic effect and adverse reactions, of Fentanyl transdermal patch combined with Kanglaite injection in the treatment of advanced cancer pain. **Methods:** 64 cases suffering from advanced cancer pain admitted to No. 9 People's Hospital of Chongqing during 2016 were randomly divided into treatment group (32 cases) and control group (32 cases). The treatment group was given Fentanyl transdermal patches, 8.4 mg per patch every 72 hours combined with Kanglaite injection 100-200 mL by intravenous injection once a day for 5 days a week. The control group was only given Fentanyl transdermal patches. The two groups were evaluated the analgesic effect, score of quality of life and adverse reactions after 28 days. **Results:** The remission rate of the treatment group and Karnofsky score were significantly better than those of control group ($P < 0.05$). The adverse reactions of the two groups were minimal and there was no significant difference between 2 groups. **Conclusion:** Fentanyl transdermal patches combined with Kanglaite injection could effectively relieve cancer pain and improve the quality of life of the patients with advanced cancer.

Keywords: Fentanyl transdermal patch; Kanglaite injection; cancer pain

作者简介: 罗易, 副主任药师, 硕士; 研究方向: 临床药学; Tel: (023) 68207249; E-mail: nednod@sina.com

通信作者: 林风云, 副教授, 硕士; 研究方向: 药物新剂型与新技术; Tel: (023) 61969185; E-mail: linfengyun2009@126.com

癌痛是癌症晚期患者最常见也是最痛苦的症状,据世界卫生组织(WHO)统计,晚期癌症患者中约60%~80%出现中重度疼痛^[1]。肿瘤压迫神经、骨转移等可导致持续性针刺样或烧灼样疼痛;肿瘤对痛觉敏感组织的刺激可导致持续加重的胀痛和绞痛^[2]。疼痛的反复折磨容易造成患者焦虑和抑郁等精神症状,甚至导致患者丧失生活的勇气^[3]。因此,控制疼痛是改善癌症患者(特别是晚期癌症患者)生存质量的重要措施,WHO已将控制疼痛列为第三种抗癌治疗手段^[4]。2016年,我院肿瘤科应用芬太尼透皮贴剂联合康莱特注射液治疗晚期癌痛患者,笔者通过参照视觉模拟评分(VAS)标准、生存质量(KPS)评分标准及不良反应发生率对其癌痛治疗效果进行评价。

1 资料与方法

1.1 一般资料

资料来源于我院肿瘤科2016年1月至12月经病理确诊的64例恶性肿瘤癌痛患者。按照《NCCN成人癌痛临床实践指南》(2015版)区分中度和重度疼痛患者,选择疼痛数字评价量表(NRS)评分在4分以上患者,其中中度疼痛45例,重度疼痛19例。肺癌27例,肝癌14例,胃癌10例,乳腺癌8例,食管癌5例。WHO的TNM分期标准均为IV期。所有患者均知晓试验目的、药物临床应用范围及可能出现的不良反应,受试者均签署知情同意书,且神智清楚,配合治疗。所有患者均经第二阶梯镇痛治疗效果不满意,卡氏行为状态(Karnofsky Performance Status, KPS)评分>60分,估计生存期>3个月。排除:严重肝肾功能障碍、血常规异常及有麻醉药品禁忌证的患者。

患者分组情况:治疗组中度疼痛22例,重度疼痛10例;对照组中度疼痛23例,重度疼痛9例。两组患者在性别、年龄、病理、临床分期、疼痛程度上的差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

对照组患者仅给予芬太尼透皮贴剂多瑞吉(比利时杨森制药,批号ELB1700C),每贴8.4 mg,每次1贴,每72 h更换1贴进行治疗。治疗组患者除给予芬太尼贴剂外,联合给予康莱特注射液(浙江康莱特药业,批号1508061-1),100~200 mL静脉滴注,每天1次,每周5次进行治疗。两组患者治

疗28 d后进行评估。

贴剂给药时选择躯干或上臂无破损、体毛少且平坦的平整皮肤,去除其部位的毛发,用温水洗涤并干燥;使用时将贴剂平整地贴于皮肤上,用手掌按压30 s,以确保贴剂与皮肤完全接触;并嘱患者避免用药部位与热水瓶、电热毯、烤灯等热源直接接触,也不可长时间地进行热水浴或在室外暴晒,避免局部过热造成药物释放加速和吸收过度,减少不良反应的发生。72 h后在更换贴剂的同时更换粘贴部位,以避免芬太尼蓄积。

1.3 疗效评价

1.3.1 疼痛指标

在用药前对患者及家属进行宣教,教会其疼痛的评分方法。疼痛强度采用数字评定量表(NRS)评分,疼痛程度分为0~10级。0级为无痛;1~3级为轻度疼痛;4~6级为中度疼痛;7~9级为重度疼痛(不能入睡或者睡眠中痛醒);10级为剧痛。

疼痛疗效评定标准:将疼痛缓解的程度分为4个级别,即完全缓解(CR):经治疗后完全无痛;部分缓解(PR):疼痛较给药前明显减轻,睡眠基本不受影响,能正常生活;轻度缓解(MP):疼痛较治疗前减轻,但仍明显,睡眠仍受干扰;无效(NR):与治疗前比疼痛无减轻。

显效率=(CR+PR)例数/总例数×100%。

1.3.2 生活质量评分

采用ECOG(美国东部肿瘤协作组)KPS评分,具体评分标准见下表1。评定标准:患者治疗前后均进行评分,增加10分记为改善,减少10分记为恶化,变化在10分之内记为稳定。

表1 KPS评分表

状态	分值
正常,无症状和体征	100
能进行正常活动,有轻微症状和体征	90
勉强可进行正常活动,有一些症状或体征	80
生活可自理,但不能维持正常生活工作	70
生活能大部分自理,但偶尔需要别人帮助	60
常需人照料	50
生活不能自理,需要特别照顾和帮助	40
生活严重不能自理	30
病重,需要住院和积极的支持治疗	20
重危,临近死亡	10
死亡	0

1.3.3 不良反应

观察并记录患者恶心、呕吐、嗜睡、头晕、便秘、失眠等不良反应。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行统计学处理。计数资料以例(百分率)表示,组间比较采用卡方(χ^2)

检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疼痛疗效比较

对照组显效率为75.0%,治疗组显效率为93.8%,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=4.27$, $P < 0.05$)。

表2 两组患者疼痛疗效比较

组别	例数	CR	PR	MP	NR	显效率/%
对照组	32	10 (31.2)	14 (43.8)	4 (12.5)	4 (12.5)	24 (75.0)
治疗组	32	18 (56.2)	12 (34.4)	3 (9.4)	1 (3.1)	30 (93.8)*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 生活质量评分

治疗前,对照组和治疗组患者的KPS评分分别为(78.14 ± 13.21)分和(77.85 ± 12.38)分;治疗后,两组患者的KPS评分分别为(85.77 ± 11.32)分和(90.54 ± 12.61)分。两组患者KPS评分均高于治疗前并保持稳定,治疗组患者的KPS评分明显高于对照组,差异有统计学意义(P

< 0.05)。

2.3 不良反应

治疗前后两组患者的心电图、肝肾功能及血常规检查无明显变化。两组均有不同程度的不良反应发生,经 χ^2 检验,两组不良反应发生率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。主要不良反应及发生情况见下表4。

表3 两组患者KPS评分比较

组别	例数	改善	稳定	恶化
对照组	32	9	13	10
治疗组	32	18	11	3
χ^2		5.19	0.27	4.73
P		< 0.05	> 0.05	< 0.05

表4 两组患者不良反应发生情况

组别	例数	便秘	恶心	排尿困难	嗜睡	皮肤瘙痒	头晕
对照组	32	7	9	1	2	3	7
治疗组	32	5	5	0	1	5	8

3 讨论

疼痛是恶性肿瘤晚期最常见的症状之一,国际疼痛协会(IASP)定义癌痛为一种令人不快的感觉和情绪上的感受,并伴随有现存或潜在的组织损伤^[5]。研究显示,癌痛患者常出现睡眠异常、食欲丧失、疲乏、大便异常等躯体不适和注意力不集中、学习记忆能力下降、精神运动能力下降等认知功能障碍,从而影响患者的生活质量^[6]。身心的双重折磨,往往使患者失去生活的信心,产生焦虑、烦躁、恐惧、抑郁、绝望等负面情绪,甚至出现轻

生的行为,给家庭和社会带来沉重的经济和精神负担。规范、有效的镇痛治疗能显著减少这些不良事件的发生^[7]。

芬太尼是与 μ 受体有高亲和力和选择性强的阿片受体激动剂,镇痛效价与吗啡相比在肠胃外给药时为1:80,镇痛作用有耐受性,但无封顶效应^[8]。芬太尼透皮贴剂为无创给药新剂型,是WHO三阶梯镇痛疗法推荐用药,也是2015年版美国国家癌症综合网(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)成人癌痛临床实践指南对耐受阿

片类药物患者的推荐药物^[9]。其主要成分枸橼酸芬太尼经皮肤直接进入血液循环,无首过效应,生物利用度高,血药浓度稳定,镇痛效果持久,不良反应少。临床研究显示芬太尼贴剂是目前控制晚期恶性肿瘤患者中、重度疼痛的一种有效方法^[10]。

康莱特注射液是从传统中药薏苡仁中提取制备的薏苡仁油注射用乳剂,为新型双相广谱抗肿瘤药物^[11]。具有抑制和杀伤肿瘤细胞DNA的作用,通过阻断癌细胞G2/M期,减少癌细胞有丝分裂,诱导肿瘤细胞坏死、凋亡,从而抑制肿瘤细胞生长,延长患者的生存期。同时还可显著提高机体免疫功能,激活T淋巴细胞和NK细胞的活性,增强巨噬细胞的吞噬功能,调节细胞因子水平,逆转肿瘤多药耐药,减轻化疗的毒性反应,阻止癌细胞扩散、转移,有效抗恶病质,控制癌痛,增加体质量,改善患者生存质量和延长生存期^[12]。动物实验表明^[13],康莱特注射液可提高大鼠的疼痛阈值。临床研究^[14]也证实其可缓解癌痛,镇痛有效率可达52.9%。需要注意的是,康莱特注射液价格较高,使用前应向患者和家属说明费用情况。

治疗组入选患者均为应用吗啡缓释片镇痛效果不佳或发生严重的不可耐受的不良反应转换为芬太尼透皮贴剂联合康莱特注射液治疗。研究结果显示芬太尼透皮贴剂联合康莱特注射液治疗晚期癌痛,显效率为93.8%,治疗前后KPS评分分别为(77.85 ± 12.38)分和(90.54 ± 12.61)分,生活质量明显提高。治疗组镇痛效果好于对照组。整个治疗过程中未出现严重不良反应,以便秘(15.6%)、恶心(15.6%)、嗜睡(3.1%)、皮肤瘙痒(15.6%)、头晕(25%)比较常见,无严重过敏及呼吸抑制,无排尿困难、血常规、肝肾功能及心电图异常,未发现精神依赖和其他罕见不良反应。不良反应症状较轻,一周左右可自行缓解,比李云霞^[15]等观察的不良反应发生率略低,考虑与康莱特注射液协同作用有关。以上结果说明,芬太尼透皮贴剂联合康莱特注射液对晚期癌痛的镇痛效果良好,能显著提高患者生活质量,不良反应轻微,临床可根据患者情况选用。

参考文献:

[1] Kongsgaard U E. Epidemiology of Cancer Pain[J]. Scandinavian Journal of Pain, 2009, 1(1): 30-31.

- [2] MARCUS D A. Epidemiology of Cancer Pain[J]. Curr Pain Headache Rep, 2011, 15(4): 231-234.
- [3] SHEINFELD G S, KREBS P, BADR H, et al. Meta-analysis of Psychosocial Interventions to Reduce Pain in Patients with Cancer[J]. Clin. Oncol, 2012, 30(5): 539-547.
- [4] 吴一龙, 秦叔逵, 马军. 中国临床肿瘤学进展2015[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [5] 吴培钿, 邓卓娟. 芬太尼透皮贴剂与口服硫酸吗啡缓释片治疗中重度癌痛的效果、成本及不良反应观察[J]. 广东药学院学报, 2016, 32(3): 387-389.
- [6] Vissers KCP, Besse K, Hans G, et al. Opioid Rotation in the Management of Chronic Pain: Where is the Evidence[J]. Pain Practice the Official Journal of World Institute of Pain, 2010, (2): 85-93.
- [7] 罗盛, 美国NCCN成人癌痛指南解读[J]. 中国处方药, 2014, 12(1): 4-6.
- [8] 程熠, 于世英. 癌痛机制及常见阿片类药物的镇痛机制[J]. 药品评价, 2012, 9(3): 6-9.
- [9] 李萌, 周庆, 刘珏, 等. 2015与2010年版NCCN成人癌痛临床实践指南的比较[J]. 肿瘤, 2017, 37(1): 1-11.
- [10] 乔宏伟, 陈丽霞. 芬太尼透皮贴联合复方苦参注射液治疗晚期癌痛39例临床观察[J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(11): 2394-2396.
- [11] 王子红. 培美曲塞联合康莱特治疗晚期肺腺癌近期疗效及对生活质量的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(12): 1329-1331.
- [12] 李丹, 温玉芳, 刘怡安. 康莱特注射液联合放疗治疗中晚期宫颈癌50例[J]. 长春中医药大学学报, 2015, 31(1): 151-153.
- [13] 宋东升, 周庆伟. 穴位埋线联合康莱特注射液治疗晚期肺癌癌痛的疗效分析[J]. 中医临床研究, 2015, 27(7): 127-129.
- [14] 李婷, 崔峰, 张黎. 康莱特注射液联合深部热疗对改善老年晚期非小细胞肺癌患者生存质量的临床观察[J]. 新疆中医药, 2016, 34(2): 11-12.
- [15] 李云霞, 沈丽达, 易子寒. 芬太尼透皮贴剂治疗126例癌痛临床观察[J]. 大理大学学报, 2016, 1(4): 39-41.

(收稿日期 2017年05月02日 编辑 邹宇玲)