

比较芬太尼与布托啡诺对吗啡不耐受的晚期中重度癌痛患者的镇痛疗效及相关指标的影响

姜卫荣^{1*}, 蒋士新², 宋春梅¹ (1.山东省医学科学院附属医院麻醉科, 济南 250031; 2.济南市槐荫人民医院, 济南 250031)

中图分类号 R614 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)33-4662-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.33.19

摘要 目的:比较芬太尼透皮贴剂与布托啡诺鼻喷剂对吗啡不耐受的晚期中重度癌痛患者的镇痛疗效及相关指标的影响。方法:64例口服吗啡镇痛后存在对吗啡不耐受的晚期中重度癌痛患者随机分为芬太尼组(32例)和布托啡诺组(32例)。所有患者按口服吗啡剂量为参考换算芬太尼透皮贴剂与布托啡诺鼻喷剂的使用剂量:口服吗啡100 mg/d=芬太尼透皮贴剂1 mg/d=布托啡诺鼻喷剂1 mg/d。芬太尼组患者给予芬太尼透皮贴剂1贴,每72 h更换1次。布托啡诺组患者给予酒石酸布托啡诺鼻喷剂1喷,每24 h 1喷。镇痛效果控制不佳者加用芬太尼静脉自控镇痛,至患者疼痛控制且不良反应缓解,若出现不可耐受的不良反应则在自控镇痛时减少剂量。两组均连续用药10 d。观察两组患者的镇痛效果、治疗前后疼痛评分、5-羟色胺(5-HT)水平、去甲肾上腺素(NE)水平、生存质量(一般状态、日常活动、情绪、行走、社交、睡眠、娱乐)评分及不良反应发生情况。结果:芬太尼组患者镇痛总有效率显著高于布托啡诺组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组患者疼痛评分、5-NT水平、NE水平、生存质量评分、不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者疼痛评分、5-NT水平、NE水平、生存质量评分、不良反应发生率均显著低于同组治疗前,且芬太尼组患者疼痛评分、5-NT水平、NE水平、一般状态评分、日常活动评分、情绪评分、娱乐评分、头晕嗜睡发生率均低于布托啡诺组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:芬太尼透皮贴剂用于对吗啡不耐受的晚期中重度癌痛患者在镇痛疗效、降低疼痛介质水平、改善生存质量及减少不良反应发生率方面均显著优于布托啡诺鼻喷剂。

关键词 芬太尼透皮贴剂;布托啡诺鼻喷剂;吗啡;癌痛;镇痛

Comparison of Fentanyl Transdermal Patch and Butorphanol Nasal Spray for Morphine Intolerant Patients with Advanced Cancer and Effects on Related Indicators

JIANG Weirong¹, JIANG Shixin², SONG Chunmei¹ (1.Dept. of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Shandong Academy of Medical Sciences, Ji'nan 250031, China; 2.Huaiyin People's Hospital of Ji'nan, Ji'nan 250031, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the analgesic efficacy of Fentanyl transdermal patch versus Butorphanol nasal spray for morphine intolerant patients with advanced cancer and its effect on related indicators. **METHODS:** 64 morphine intolerant patients with advanced cancer were randomly divided into fentanyl group (32 cases) and butorphanol group (32 cases). Based on the dose of oral morphine, all patients changed the dose of Fentanyl transdermal patch and Butorphanol nasal spray. Morphine dose 100 mg/d=Fentanyl transdermal patch 1 mg/d=Butorphanol nasal spray 1 mg/d. Fentanyl group was given 1 Fentanyl transdermal patch, replaced once every 72 h; butorphanol group was given 1 Butorphanol tartrate nasal spray, sprayed every 24 h. If the analgesic effect was poor, then self-controlled with fentanyl intravenously for analgesia, until it was controlled and adverse reaction relieved, and dose was decreased in self-controlled analgesia if there were intolerable adverse reactions. Both groups were given continuous medication for 10 d. Analgesic effects, pain scores, 5-hydroxytryptamine (5-HT), norepinephrine (NE), and scores of life quality (general status, daily activities, emotions, walk, social contact, sleep) before and after treatment, and the incidence of adverse reactions in 2 groups were observed. **RESULTS:** The total effective rate in fentanyl group was significantly higher than butorphanol group, with statistic significance ($P<0.05$). Before treatment, there were no significant differences in pain scores, 5-HT, NE level, scores of life quality and the incidence of adverse reactions in 2 groups ($P>0.05$). After treatment, pain scores, 5-HT, NE level, scores of life quality and the incidence of adverse reactions in 2 groups were significantly lower than before, pain scores, 5-NT, NE level, general status scores, daily activities scores, emotions scores and entertainment scores and the incidence of dizziness and sleepiness in fentanyl group were significantly lower than butorphanol group, with statistic significances ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** Fentanyl transdermal patch is superior to Butorphanol nasal spray in the treatment of morphine intolerant patients with advanced cancer in terms of analgesic efficacy, reducing pain level, improving life quality and reducing the incidence of adverse reactions.

KEYWORDS Fentanyl transdermal patch; Butorphanol nasal spray; Morphine; Cancer pain; Analgesic

癌痛是影响患者生存质量的主要因素,因此缓解和消除

癌痛就显得十分重要^[1]。目前,临床缓解和消除癌痛的主要手段为使用麻醉性镇痛药。吗啡因疗效好、方便、安全、价廉、易

*主治医师。研究方向:麻醉学。电话:0531-58688877

取得而被作为治疗中晚期癌痛的首选药物,但临床实际应用中仍有部分患者服用吗啡后存在不耐受的情况,对于此类患者可通过改用其他阿片类药物来提高镇痛效果^[2]。芬太尼透皮贴剂为唯一的经皮给药的阿片类镇痛药,尤其是对于合并胃肠道疾病、吞咽困难的患者具有一定优势^[3]。布托啡诺是吗啡的衍生物,为混合阿片受体激动药,主要激动κ受体,对μ受体具有激动和拮抗的双重作用。布托啡诺鼻喷剂通过鼻腔黏膜无创伤给药,无胃肠道降解作用,可用于缓解术后急性疼痛和癌症患者的慢性疼痛^[4]。鉴于,在本研究中笔者比较了芬太尼透皮贴剂与布托啡诺鼻喷剂对吗啡不耐受的晚期中重度癌痛患者的镇痛疗效及相关指标的影响,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2014年6月—2015年6月山东省医学科学院附属医院收治的64例口服吗啡镇痛后存在对吗啡不耐受的晚期中重度癌痛患者,其中男性35例、女性29例,年龄40~75岁;肺癌10例,食管癌11例,乳腺癌12例,胃癌8例,结肠癌7例,肝癌4例,胰腺癌9例,前列腺癌2例,咽癌1例。按随机数字表法将所有患者分为芬太尼组(32例)和布托啡诺组(32例)。两组患者性别、年龄等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经山东省医学科学院附属医院医学伦理委员会审核通过,所有患者家属均签署了知情同意书。

表1 两组患者基本资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	男性/女性,例	年龄,岁	体质量,kg	躯体痛/内脏痛/神经痛,例
芬太尼组	32	17/15	62.78±6.95	61.85±8.34	17/13/2
布托啡诺组	32	18/14	63.25±6.73	60.05±8.15	16/15/1

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)观察期间未接受放疗;(2)符合吗啡不耐受标准^[5]①持续性疼痛,连续口服吗啡 >7 d;②短时间内吗啡剂量迅速增加(24 h增加25%~50%,连续增加3 d)或不良反应增加;③不良反应不可耐受,减量后再次出现中重度疼痛;④疼痛缓解不足,调整剂量或联用辅助镇痛药物后效果仍不理想;⑤增加吗啡剂量后曾发生过不可耐受的不良反应;⑥对不良反应进行了恰当的对症处理后,不良反应持续存在或增加。排除标准:(1)以急性爆发痛为主;(2)意识障碍、认知功能障碍或合并其他精神系统疾病;(3)高热;(4)吞咽困难;(5)未经过规范化三阶梯镇痛治疗;(6)观察期间需接受抗肿瘤治疗;(7)过敏体质或存在布托啡诺或芬太尼使用禁忌;(8)主要器官功能衰竭,如失代偿的心、肺、肝、肾功能衰竭;(9)妊娠期或哺乳期妇女。

1.3 治疗方法

所有患者按口服吗啡剂量为参考换算芬太尼透皮贴剂与布托啡诺鼻喷剂的使用剂量:口服吗啡100 mg/d=芬太尼透皮贴剂1 mg/d=布托啡诺鼻喷剂1 mg/d。芬太尼组患者给予芬太尼透皮贴剂(常州四制药有限公司,规格:5 mg/贴,批准文号:国药准字H20057054)1贴,每72 h更换1次。布托啡诺组患者给予酒石酸布托啡诺鼻喷剂(上海恒瑞医药有限公司,规格:1 mg/喷,批准文号:国药准字H20046359)1喷,每24 h1喷。镇痛效果控制不佳者加用芬太尼静脉自控镇痛,至患者疼痛控制且不良反应缓解,若出现不可耐受的不良反应则在

自控镇痛时减少剂量。两组均连续用药10 d。

1.4 观察指标

观察两组患者治疗前后疼痛评分、5-羟色胺(5-HT)水平、去甲肾上腺素(NE)水平、生存质量评分及不良反应发生情况。疼痛评分:0分为无疼痛;1~3分为轻度;4~6分为中度;7~10分为重度。生存质量评分包括一般状态、日常活动、情绪、行走、社交、睡眠、娱乐等7个方面,0分为无干扰,10分为严重干扰。

1.5 疗效判定标准^[6]

完全缓解:疼痛消失;明显缓解:疼痛减轻75%;中度缓解:疼痛减轻50%;轻度缓解:疼痛减轻25%;未缓解:疼痛无减轻。总有效率=(完全缓解例数+明显缓解例数+中度缓解例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后疼痛评分比较

治疗前,两组患者疼痛评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者疼痛评分均显著低于同组治疗前,且芬太尼组低于布托啡诺组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后疼痛评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

Tab 2 Comparison of pain scores between 2 groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, score)

组别	n	治疗前	治疗后
芬太尼组	32	6.23±1.45	3.72±1.18**
布托啡诺组	32	6.31±1.42	4.28±1.25*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与布托啡诺组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. butorphanol group, ** $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后5-NT水平、NE水平比较

治疗前,两组患者5-NT、NE水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者5-NT、NE水平均显著低于同组治疗前,且芬太尼组低于布托啡诺组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后5-NT、NE水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of 5-HT, NE level between 2 groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时段	5-NT, $\mu\text{mol/ml}$	NE, pg/ml
芬太尼组	32	治疗前	0.62±0.15	5.54±0.58
		治疗后	0.39±0.05**	3.38±0.84**
布托啡诺组	32	治疗前	0.61±0.13	5.63±0.52
		治疗后	0.42±0.10*	4.51±1.06*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与布托啡诺组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. butorphanol group, ** $P<0.05$

2.3 两组患者镇痛疗效比较

芬太尼组患者镇痛总有效率显著高于布托啡诺组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

2.4 两组患者治疗前后生存质量评分比较

治疗前,两组患者生存质量评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者生存质量评分显著低于同组治疗前,且芬太尼组患者一般状态评分、日常活动评分、情绪评分、

娱乐评分均低于布托啡诺组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表5。

表4 两组患者镇痛疗效比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of analgesic efficacy between 2 groups [case(%)]

组别	n	完全缓解	明显缓解	中度缓解	轻度缓解	未缓解	总有效率, %
芬太尼组	32	5(15.63)	17(53.13)	6(18.75)	3(9.38)	1(3.13)	87.50*
布托啡诺组	32	3(9.38)	12(37.50)	8(25.00)	7(21.88)	2(6.25)	71.88

注:与布托啡诺组比较, * $P<0.05$

Note: vs. butorphanol group, * $P<0.05$

表5 两组患者治疗前后生存质量评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

Tab 5 comparison of life quality between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$, score)

项目	芬太尼组(n=32)		布托啡诺组(n=32)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
一般状态	9.20±0.70	4.50±1.10**	9.10±0.60	6.50±1.50*
日常活动	4.90±0.50	2.80±0.40**	4.80±0.40	3.50±0.30*
情绪	4.20±0.70	1.80±0.30**	4.30±0.90	3.40±0.80*
行走	4.60±0.40	2.70±0.40*	4.50±0.60	2.90±0.90*
社交	2.40±0.10	1.30±0.30*	2.40±0.20	1.40±0.50*
睡眠	4.60±0.50	1.10±0.50*	4.80±0.40	1.30±0.90*
娱乐	5.60±0.50	2.10±0.50**	5.50±0.70	3.20±0.80*

注:与治疗前比较, * $P<0.05$;与布托啡诺组比较, ** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. butorphanol group, ** $P<0.05$

2.5 两组患者治疗前后不良反应发生率比较

治疗前,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者不良反应发生率显著低于同组治疗前,且芬太尼组患者头晕嗜睡发生率低于布托啡诺组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表6。

表6 两组患者治疗前后不良反应发生率比较[例(%)]

Tab 6 Comparison of the incidence of adverse reactions between 2 groups before and after treatment [case(%)]

项目	芬太尼组(n=32)		布托啡诺组(n=32)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
恶心呕吐	18(56.25)	6(18.75)*	17(53.13)	5(15.63)*
头晕嗜睡	6(18.75)	4(12.50)**	8(25.00)	11(34.38)*
便秘	16(50.00)	7(21.88)*	19(59.38)	5(15.63)*
瘙痒	5(15.63)	1(3.13)*	6(18.75)	0(0)*

注:与治疗前比较, * $P<0.05$;与布托啡诺组比较, ** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. butorphanol group, ** $P<0.05$

3 讨论

癌痛是晚期癌症患者最主要的症状,70%以上的晚期癌症患者伴有疼痛,加上止痛药物所致的并发症严重影响了患者的身心状况^[7]。因此,有效地控制癌痛并减轻止痛药物所致的并发症是提高晚期癌症患者生存质量的关键。

有效缓解晚期癌症患者的疼痛,往往需要使用麻醉性镇痛药,吗啡可与 μ 受体结合,起到中枢性镇痛作用,疗效可靠,是目前世界卫生组织推荐的治疗中重度癌痛的首选药物^[8],但有部分患者存在对吗啡不耐受的情况。

芬太尼为阿片 μ 受体激动药,具有止痛和镇静的作用^[9]。芬太尼透皮贴剂使用方便,无创性,可通过皮肤缓慢吸收,无

首关效应,依从性高,适合于不能口服及不能耐受口服药物(如吗啡)不良反应或对其过敏的患者^[10]。

布托啡诺镇痛效力为吗啡的3.5~7倍,其经鼻给药具有起效快、无胃肠道降解的优点,可避免肝脏的首关效应,维持时间长,疗效肯定,对术后的急性疼痛和癌症患者的慢性疼痛同样具有显著的镇痛效果^[11]。

本研究结果显示,芬太尼组患者镇痛总有效率显著高于布托啡诺组,差异有统计学意义。治疗后,两组患者疼痛评分、5-NT水平、NE水平、生存质量评分、不良反应发生率均显著低于同组治疗前,且芬太尼组患者疼痛评分、5-NT水平、NE水平、一般状态评分、日常活动评分、情绪评分、娱乐评分、头晕嗜睡发生率均低于布托啡诺组,差异均有统计学意义。

综上所述,芬太尼透皮贴剂用于对吗啡不耐受的晚期中重度癌痛患者在镇痛疗效、降低疼痛介质水平、改善生存质量及减少不良反应发生率方面均显著优于布托啡诺鼻喷剂。由于本研究纳入的样本量较小,观察时间较短,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 王海慧.晚期癌症患者麻醉性镇痛药物的应用研究[J].实用癌症杂志,2015,30(4):600.
- [2] 孙燕,石远凯.临床肿瘤内科手册[M].3版.北京:人民卫生出版社,2007:255-285.
- [3] 于世英,孙燕,吴一龙,等.芬太尼透皮贴剂治疗4492例癌痛的临床疗效分析[J].中华肿瘤杂志,2005,27(6):369.
- [4] 甘存良.布托啡诺鼻喷剂治疗癌症爆发痛的效果观察与护理[J].当代护士,2008(7):63.
- [5] Narabayashi M, Saijo Y, Takenoshita S, et al. Opioid rotation from oral morphine to oral oxycodone in cancer patients with intolerable adverse effects: an open-label trial [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2008, 38(4):296.
- [6] 李之曦,侯梅,曾晓梅,等.阿片转换在吗啡不耐受的癌痛患者的临床研究[J].现代预防医学,2012,39(17):4 616.
- [7] 石丽丽,孙玉红.吗啡皮下注射联合芬太尼透皮贴剂治疗中重度癌痛患者的并发症及其护理观察[J].中国实用医药,2013,8(29):176.
- [8] 莫娟梅,崔建东,宋向群,等.盐酸吗啡缓释片不同给药途径对缓解癌症疼痛的分析研究[J].中国医学装备,2014(4):49.
- [9] 黎辉.吗啡向芬太尼转换改善癌痛止痛效果的临床评价[D].南宁:广西医科大学,2012.
- [10] 何朗,侯梅.缓释芬太尼透皮贴剂对比控释盐酸吗啡在癌痛治疗中的临床研究[J].华西医学,2008,23(2):308.
- [11] 赵零卿,李方,赵赟博,等.酒石酸布托啡诺鼻喷剂治疗252例癌痛患者临床疗效观察[J].中国肿瘤临床,2009,36(9):497.

(收稿日期:2015-12-09 修回日期:2016-09-18)

(编辑:陈宏)