

芬太尼透皮贴剂治疗 中重度癌性疼痛疗效与安全性的 Meta 分析

石大伟¹, 李铭铭²

(1. 温州医学院附属第一医院药剂科, 325000; 2. 温州医学院药学院 2003 级, 325000)

[摘要] 目的 应用 Meta 分析, 系统评价芬太尼透皮贴剂(简称: 芬太尼)治疗中晚期癌性疼痛的临床疗效及安全性。方法 采用电子检索进行文献初检, 纳入芬太尼与硫酸吗啡缓释片(简称: 吗啡)治疗中重度癌性疼痛的随机对照试验(RCT), 数据由两名作者分别独立提取, 纳入研究的方法学质量采用 Jadad 质量评分标准, 使用 Cochrane 协作网提供的专用 RevMan 4.2 进行统计数据分析。结果 入选的 10 个研究报道无异质性, 采用固定效应模型分析; 芬太尼与吗啡治疗中重度癌性疼痛有效率之间差异无显著性(OR=0.70; 95% CI 0.47~1.04, P>0.05); 吗啡治疗中重度癌性疼痛显著有效率高于芬太尼组(OR=0.68; 95% CI 0.52~0.90, P<0.01); 吗啡组常见的不良反应, 如便秘、恶心及呕吐发生的概率大于芬太尼组, 而头晕、嗜睡及尿潴留发生的概率两组差异无显著性。结论 吗啡治疗中重度癌性疼痛的有效缓解率与芬太尼差异无显著性, 而显著有效缓解率优于芬太尼, 但不良反应发生率高于芬太尼。

[关键词] 芬太尼; 疼痛, 癌性; 安全性; Meta 分析

[中图分类号] R971.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2009)03-0368-03

癌痛的治疗在肿瘤治疗中, 尤其是在中晚期肿瘤的治疗中占有重要地位。尽管理论上约 80% 肿瘤患者的疼痛可以完全控制, 然而实际上有 50%~80% 的肿瘤患者仍未能得到满意的镇痛治疗^[1]。芬太尼透皮贴剂(商品名: 多瑞吉, 简称: 芬太尼)是目前临床上常用的第 3 阶梯镇痛药, 笔者应用 Meta 分析, 系统评价芬太尼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 文献收集 采用芬太尼(或多瑞芬)和癌性疼痛作为关键词、主题词在中国期刊全文数据库(1979~2008 年)、重庆维普信息资源系统(2000~2008 年)、万方数字化期刊(~2008 年)、生物医学期刊数据库 Web 版(1978~2008 年)进行检索, 收集国内发表的文献。在中国期刊全文数据库中, 共搜到 177 篇相关文献; 在重庆维普信息系统中 6 篇相关文献; 万方数字化期刊中 27 篇; 生物医学期刊数据库 Web 版 32 篇。共搜索到 232 篇相关资料文献。

1.2 纳入标准 ①实验设计采用随机对照; ②有治疗组和对照组观察例数、有效率等指标; ③论文中一般资料齐全; ④论文中有对药物的疗效评定采用标准(五度法)^[2][0 度为未缓解(疼痛未缓解); 1 度为轻度缓解(疼痛减轻约 1/4); 2 度为中度缓解(疼痛减轻约 1/2); 3 度为明显缓解(疼痛减轻约 3/4); 4 度为完全缓解(疼痛消失); 有效缓解=完全缓解+明显缓解+中度缓解; 显著缓解=完全缓解+明显缓解]; ⑤药物疗效以量化性质反映出来, 且为计数资料, 具体以痊愈加显效除总病例数为有效率; ⑥患者为中晚期癌症患者, 中重度疼痛, 疼痛标

准为数字疼痛分级法(NRS)(采用 0~10 数字疼痛强度分级法: 0 为无痛, 1~3 为轻度疼痛, ~6 为中度疼痛, ~9 为重度疼痛, 10 为极度疼痛); ⑦遵循 WHO 癌痛三阶梯治疗方案。

1.3 筛选标准 按纳入标准, 对一些重复报告、质量差、信息不全、无随机对照等无法利用的文献予以删除, 剔除不符合标准的文献。在选取病例时, 剔除了有以下症状的患者: 呼吸抑制、呼吸道阻塞、低氧者; 心动过缓或明显肝肾功能不全者; 脑功能障碍者; 高热患者; 对阿片类镇痛药变态反应者。

1.4 评价方法 评价纳入研究的方法学质量采用 Jadad 质量计分法^[3]。RCT 分为 1~5 分(1~2 分为低质量研究, 3~5 分为高质量研究)。统计软件用 Cochrane 协作网提供的 RevMan4.2。用 Meta 分析图展示结果, 当试验结果存在异质性的用随机效应模型表达, 反之用固定效应模型分析。

2 结果

2.1 原始资料数量和质量 电子检索中文文献, 再通过阅读标题和摘要, 重复文献及非临床或研究目的与本研究不相符的被排除, 最后共有 10 篇相关资料^[4-13]纳入标准的 RCTs, 共包括 988 例患者。

2.2 结果描述

2.2.1 芬太尼与硫酸吗啡缓释片(简称: 吗啡)治疗中重度癌性疼痛有效率的比较 10 篇研究报道芬太尼与吗啡治疗中重度癌性疼痛有效率(表 1), 异质性检验差异无显著性(P>0.05), 提示 10 个研究间的效应量是同质的, 用固定效应模型合并资料进行分析, 合并后有效率: 芬太尼组与吗啡组差异无显著性(OR=0.70; 95% CI 0.47~1.04; P>0.05)。

2.2.2 芬太尼与吗啡治疗中重度癌性疼痛显著有效率的比较 10 篇研究报道芬太尼与吗啡治疗中重度癌性疼痛显著有效率(表 2)异质性检验显示差异无显著性(P>0.05), 提示 10 个研究间的效应量是同质的, 用固定效应模型合并资料进行分

[收稿日期] 2008-03-28 **[修回日期]** 2008-06-06

[作者简介] 石大伟(1980-), 男, 辽宁沈阳人, 药师, 学士, 主要从事临床药学工作。电话: 0577-88069699, E-mail: shidawei800@gmail.com。

析,合并后显著有效率:吗啡组高于芬太尼组 (OR = 0.68; 95% CI 0.52-0.90, $P < 0.01$)。

表 1 芬太尼与吗啡治疗中重度癌性疼痛有效率的比较

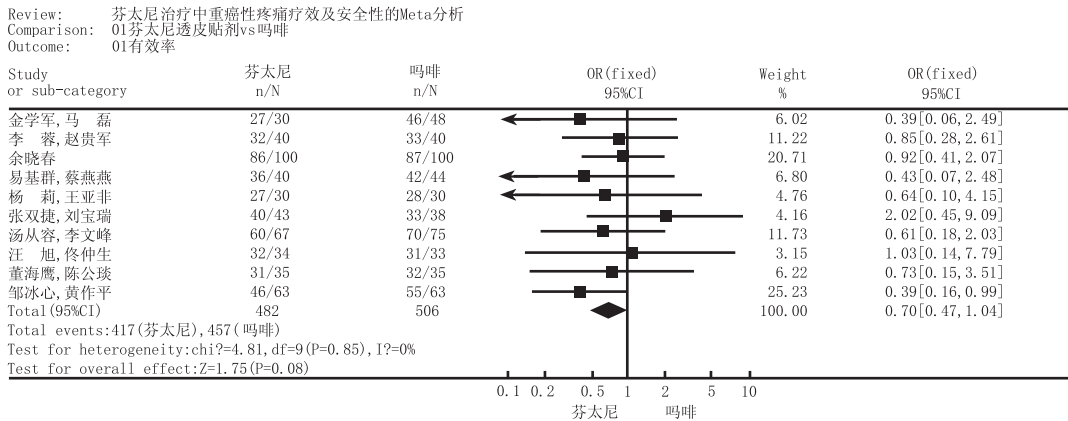
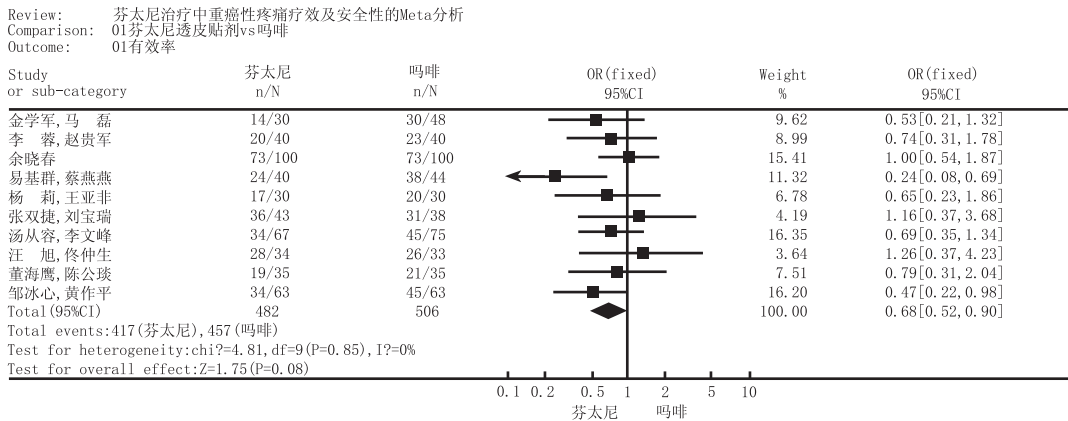


表 2 芬太尼与吗啡治疗中重度癌性疼痛显著有效率的比较



2.2.3 芬太尼与吗啡治疗中重度癌性疼痛安全性的评价 在 10 篇研究报道芬太尼与吗啡治疗中重度癌性疼痛中,常见的不良反应为便秘、恶心、呕吐、头晕、嗜睡、尿潴留等。

其中 10 篇研究均有便秘的报道,各研究间的异质性检验结果为 0.18,差异无显著性 ($P > 0.05$),提示 10 个研究间的效应量是同质的,用固定效应模型合并资料进行分析。合并后,Meta 分析结果显示,吗啡组发生便秘的概率大于芬太尼组 (OR = 0.22; 95% CI 0.16 ~ 0.30, $P < 0.01$)。

10 篇研究均有恶心、呕吐的报道,各研究间的异质性检验结果为 0.08 及 0.54,差异无显著性 ($P > 0.05$),提示 10 个研究间的效应量是同质的,用固定效应模型合并资料进行分析。合并后,Meta 分析结果显示,吗啡组发生恶心、呕吐的概率明显大于芬太尼组 (恶心 OR = 0.55; 95% CI 0.40 ~ 0.75, $P < 0.01$; 呕吐 OR = 0.54; 95% CI 0.38 ~ 0.79, $P < 0.01$)。

头晕、嗜睡及尿潴留的报道,各研究间的异质性检验结果为 0.43, 0.64 及 0.67,差异无显著性 ($P > 0.05$),提示 10 个研究间的效应量是同质的,用固定效应模型合并资料进行分析。合并后,Meta 分析结果显示,两组之间的差异无显著性 (头晕 OR = 0.77; 95% CI 0.52 ~ 0.75; ($P > 0.05$); 嗜睡 (OR = 0.73; 95% CI 0.47 ~ 1.15; $P > 0.05$); 尿潴留 (OR = 0.67; 95% CI 0.45 ~ 1.09; $P > 0.05$)。

3 讨论

疼痛是晚期癌症患者的常见症状,大多数癌症患者在疾病

的晚期都面临着疼痛的困扰,因此癌痛的治疗在全世界范围内得到了广泛的关注。WHO 为此专门制定了三阶梯癌痛治疗方案作为临床治疗的指导。芬太尼透皮贴剂和吗啡片属于第三阶梯用药,是治疗中、重度癌痛的主要方法。

通过 Meta 分析的结果,可以看出芬太尼与吗啡在癌性镇痛的有效缓解上差异无显著性,而显著有效缓解上吗啡要优于芬太尼,这与一些文献报道^[4-13]的结果不同。而不良反应的发生率上芬太尼明显低于吗啡,除头晕、嗜睡及尿潴留的发生率两组差异无显著性,其余的便秘、恶心及呕吐的发生率两组间差异有显著性。因此在临床上在能获得相同的疗效时,芬太尼在安全性上要好于吗啡。

本文研究的局限性是收集的文献均是已发表的国内正式期刊的医学论文,并且存在小样本数量的研究,通过做“倒漏斗图”分析^[14],显示明显不对称,差异较大,说明存在一定的发表偏倚。

Meta 分析的结论是建立在各个临床研究基础上的,这些单个研究的质量直接关系到 Meta 分析结论的真实性和科学性,因此还有待于更多、更严格的多中心随机双盲对照试验的开展,在获得了更严谨、更客观的临床证据基础上,对于临床上客观、合理地针对患者自身的特点选择高效、低毒、经济的镇痛方案会更有意义。

[参考文献]

[1] 张天泽,徐光炜. 肿瘤学[M]. 天津:天津科学技术出版社,1996:2725-2737.

[2] 王 昆,谢广茹. 临床癌症疼痛治疗学[M]. 北京:人民军医出版社,2003:56-67.

[3] JADA A R,MOORE A,CARROLL D,et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary [J]. *Control Clin Trials*,1996,17(1):1-12.

[4] 董海鹰,陈公琰,李晓莉. 芬太尼与吗啡控制晚期癌痛 70 例的临床观察[J]. 中国医师杂志,2006,8(10):1430-1431.

[5] 汤从容,李文峰. 芬太尼与吗啡在晚期癌痛治疗中的药物经济学分析[J]. 肿瘤防治杂志,2005,12(6):479-480.

[6] 邹冰心,黄作平,谢 强,等. 芬太尼治疗中晚期癌症疼痛的临床疗效与生活质量分析[J]. 肿瘤防治研究,2007,34(3):207-208.

[7] 杨 莉,王亚非. 芬太尼贴剂与硫酸吗啡控释片治疗癌痛临床观察[J]. 现代肿瘤医学,2004,12(6):563-565.

[8] 汪 旭,佟仲生,李淑芬,等. 芬太尼透皮贴剂与硫酸吗啡控释片治疗中重度慢性癌痛疗效及不良反应临床观察[J]. 天津医科大学学报,2005,11(4):586-589.

[9] 张双捷,刘宝瑞,钱晓萍. 芬太尼透皮贴剂与吗啡控制中重度癌痛临床疗效比较[J]. 东南大学学报(医学版),2004,23(5):317-319.

[10] 李 蓉,赵贵军,沈 华,等. 硫酸吗啡控释片及芬太尼透皮贴剂治疗癌痛的临床观察[J]. 中国综合临床观察,2002,18(5):471-472.

[11] 易基群,蔡燕燕,李宇清,等. 硫酸吗啡控释片与芬太尼透皮贴剂控制晚期癌症患者疼痛的比较[J]. 现代临床医学生物工程学报,2003,9(4):332-333.

[12] 金学军,马 磊,刘城林,等. 芬太尼透皮贴剂与吗啡在中重度癌痛治疗中的疗效比较[J]. 中国肿瘤临床,2002,29(11):825-826.

[13] 余晓春. 芬太尼透皮贴剂治疗中重度癌痛的效果[J]. 江西医学院学报,2002,42(2):124.

[14] 康德英,洪 旗,刘关键,等. Meta 分析中发表性偏倚的识别与处理[J]. 中国循证医学杂志,2003,3(1):45-49.

基于 PASS 监测数据制订住院医嘱用药质量考评指标

袁 进,龚丽娟,石 磊

(广州军区广州总医院药剂科,510010)

[摘要] 目的 基于合理用药监控系统(PASS)监测数据,制订住院医嘱用药质量考评指标。方法 利用 PASS 监测数据,以黑灯警示医嘱的修改率和未修改黑灯警示医嘱为指标项,分别赋予权重为 0.2 和 0.8。对于黑灯警示医嘱修改率<10%的扣 2 分,~30%的扣 1 分,>30%不扣分。同时以全院未修改黑灯警示医嘱的平均数为基线,基线以下不扣分,基线~2 倍基线扣 0.5 分,~3 倍基线扣 1 分,~4 倍基线扣 1.5 分,>4 倍基线扣 2 分。结果 通过数据模拟,实施新指标扩大了被扣分科室的范围,但相对减少了被扣分数,由于兼顾修改率和未修改黑灯警示医嘱数,体现了公平性和科学性。结论 新指标更有助于提高医师重视 PASS 监测结果,提高黑灯警示医嘱的修改率,防止发生用药差错。

[关键词] 监控系统;医嘱;加权法

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2009)03-0370-02

临床治疗中,药物因素对合理用药水平影响复杂。我国住院患者因不合理用药导致或促成死亡者占住院死亡人数的比例 5%~17%^[1],因此为保障患者用药安全、有效,提高医生医嘱用药合理性并对其进行监控成为发展趋势。基于合理用药监控系统(prescription automatic screening system, PASS)^[2,3],将临床不合理用药监控纳入医院医疗质量考评体系,制订较科学化的 PASS 监测质量考评指标,具有重要意义。

1 目前我院 PASS 监测考评情况

我院于 2006 年起将 PASS 监测结果正式纳入医疗质量综合考评(占 2 分),与科室绩效挂钩。考虑到假阳性结果,对于黑灯警示医嘱修改比例<10%的扣 2 分,~30%的扣 1 分,>30%不扣分^[4]。由药学服务小组每月底在院内政务网上公布

各临床科室 PASS 监测结果,让临床医生分析问题医嘱。2007 年我院首次在临床科室设立 PASS 联络员制度,联络员负责本科室 PASS 监测结果的分析与反馈,最终结果由主管副院长在全院科主任大会上讲评。

2 目前考评指标存在的问题

利用行政干预手段将 PASS 监测结果纳入考评指标,具有可操作性,客观上提高医生对问题医嘱的修改率,也提高了广大临床科医生,尤其是临床科主任对 PASS 监测的重视,是一项值得推广的促进合理用药的工作模式。但是从 2006~2007 年运行情况看,还存在以下问题:①目前只将黑灯警示医嘱的修改纳入考评指标,而忽视了对红灯警示医嘱的修改。②黑灯警示医嘱的修改比例总体偏低,而且从黑灯警示医嘱的绝对数和出现的比例看,2005~2007 年黑灯警示医嘱占全部监测医嘱的比例分别为 0.93%,1.12%和 1.60%,上升趋势明显。③考评指标只考虑了修改率,而没有考虑出现问题医嘱的绝对数多少,因此从问题医嘱绝对条数和修改率两方面入手并进行加权可能是解决指标的办法之一。

[收稿日期] 2008-02-26 **[修回日期]** 2008-07-15

[作者简介] 袁 进(1971-),男,江苏泰州人,主管药师,硕士,主要从事药事管理和合理用药研究。电话:020-36654464, E-mail: yuanjin-888@163.com。