

• 癌痛治疗专栏 • 综述 •

盐酸羟考酮缓释片用于癌痛治疗的滴定*

杨平^① 综述 王昆^② 审校

摘要 盐酸羟考酮缓释片作为一种新型的强阿片类镇痛药,镇痛效果确切、口服安全性高、不良反应轻微,持续应用可提高癌痛患者的生存质量,是临床治疗中重度癌痛的首选药物之一。针对盐酸羟考酮缓释片治疗癌痛的药理特点,近年国内外将其用于癌痛治疗过程中的剂量调整,取得了很好的效果,本文对此进行综述。

关键词 羟考酮缓释片 癌痛 滴定

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20150325

Hydrochloride oxycodone sustained-release tablet for titration in cancer pain management

Ping YANG¹, Kun WANG²

Correspondence to: Kun WANG; E-mail: wangk1128@sina.com

¹Department of Oncology, Navy General Hospital, Beijing 100048, China; ²Department of Pain Treatment, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China

This work was supported by the Research Center Project of Health Science and Technology Development for the Ministry of Health (No.W2011BX038)

Abstract Oxycodone sustained-release tablet is a new formulation of potent opioids, which are characterized by their exact analgesic effect, high safety for oral administration, and slight adverse drug reaction. Oxycodone improves the quality of life of patients with cancer pains and is among the selected drugs used for controlling moderate and severe cancer pains. Relief from prolonged pain is achieved by adjusting the dose of Oxycontin (oxycodone hydrochloride) sustained-release tablet according to its pharmacological characteristics. The details are reviewed in this article.

Keywords: oxycodone sustained-release tablet, cancer pain, titration

盐酸羟考酮缓释片是一种强效阿片类半合成镇痛药物,在国内外广泛应用于中重度癌痛患者^[1-3],特别是内脏痛及神经病理性疼痛的治疗^[4-5]。近年来在用于癌痛治疗过程中的剂量调整,取得了很好的临床效果。本文对其药理特点及其临床应用,特别是癌痛治疗的滴定进行综述。

1 盐酸羟考酮缓释片的药理特点

羟考酮的中文化学名称为 4,5-环氧基-14-羟基-3-甲氧基-17-甲基吗啡烷-6-酮盐酸盐,英文化学名称为 4,5-epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-one hydrochloride,分子式为 C₁₈H₂₁NO₄·HCl,分子量为 351.83。盐酸羟考酮的合成是以二甲基吗啡为起始原料,经氧化剂(如过氧化氢、过氧酸等)氧化得到 14 羟基吗啡,再经氢化还原生成羟考酮,最后成盐得到目标化合物^[6]。

羟考酮为阿片受体纯激动剂,对脑和脊髓的阿

片受体具有亲和力。羟考酮的作用类似吗啡,主要药理作用是镇痛,其他药理作用包括抗焦虑、止咳和镇静。羟考酮的使用无极量限制,镇痛作用无封顶效应,仅受限于其不能耐受的副作用^[7]。

羟考酮口服吸收良好,生物利用度为 60%~87%。用药剂量与血药峰值浓度(C_{max})及与药时曲线下面积(AUC)呈比例性变化。其平均消除半衰期为 4.5 h,给药后 1 h 起效,口服后约 3 h 达峰值浓度,约 1 天内达稳态。羟考酮的主要代谢产物是无药理作用的去甲羟考酮和羟氢吗啡酮,主要经肾脏排泄。

2 盐酸羟考酮缓释片在癌痛治疗中的应用

2.1 羟考酮缓释片的作用机制及其应用

羟考酮是一个广谱止痛药,其作用于 μ 受体和 κ 受体,而 κ 受体与内脏痛和神经病理性疼痛相关。因此,羟考酮对于内脏痛、神经病理性疼痛及炎性痛的疗效优于其他阿片类药物^[8]。目前市场广泛应用的

作者单位:①北京解放军海军总医院肿瘤科(北京市 100048);②天津医科大学肿瘤医院疼痛治疗科

*本文课题受卫生部医药卫生科技发展研究中心项目(编号:W2011BX038)资助

通信作者:王昆 wangk1128@sina.com

盐酸羟考酮缓释片是羟考酮的新型制剂,含有 38% 即释成分及 62% 缓释成分,口服后会出现两个释放相,即提供快速镇痛的早期快释放相和随后的持续释放相。口服用药后 1 h 内发挥镇痛作用,同时保证 12 h 平稳镇痛,生物利用度为 60% ~ 87%^[9]。因此用药次数减少,患者依从性增高。

有研究^[10]显示应用盐酸羟考酮缓释片治疗 120 例中重度癌痛患者,口服初始剂量为 10 ~ 20 mg/次,1 次/12 h,并根据疼痛缓解程度调整剂量至理想镇痛。采用数字评分法每日观察患者疼痛评分(numerical rating scale, NRS)、疼痛缓解率、生存质量改善及不良反应的发生情况,共 14 天。结果提示疼痛总缓解率为 96.7%,生存质量评分较治疗前增高($P < 0.05$),不良反应轻,患者食欲、睡眠、日常生活、精神状态及与人际交往评分均较治疗前增高,说明盐酸羟考酮缓释片治疗中重度癌痛效果满意,并可改善患者的生存质量^[11]。

一项 1 824 例羟考酮治疗中重度癌痛的大型临床研究结果显示,羟考酮能有效缓解各种性质的癌痛,尤其对于神经病理性疼痛缓解率高,末次疗效有效率高达 93.6%^[12]。Baek 等^[13]报道在门诊应用大剂量羟考酮缓释片(≥ 80 mg/d)连续服用超过 8 周治疗重度癌痛,共观察 486 例患者,结果显示大剂量羟考酮缓释片治疗重度癌痛患者,安全、有效、耐受性良好。

2.2 盐酸羟考酮缓释片滴定

20 世纪 80 年代 WHO 制定了三阶梯止痛基本原则,推动了强阿片类止痛药在全球癌痛患者中的合理应用。阿片类药物的剂量滴定对治疗的成功十分重要,在给予强阿片类药物镇痛前进行滴定,既能充分迅速地控制疼痛,又能确定药物达到治疗窗的负荷和维持剂量,避免过高药物浓度的副作用和过低浓度的无作用。

EAPC 阿片类药物治疗癌痛指南(2012 年)指出:吗啡、羟考酮和氢吗啡酮的口服即释、缓释剂型可用于阿片剂量滴定,用这两种剂型滴定时,均应按需补充口服即释阿片类药物控制爆发痛^[14]。盐酸羟考酮缓释片剂型强调每 12 小时按时口服,药物的即释部分能在服药 1 h 后起效,达峰时间和即释吗啡片相似。其 10 mg 剂型,即释部分(38%)的剂量相当于吗啡片剂 5.7 ~ 7.6 mg,处于 NCCN 成人癌痛指南中阿片类药物未耐受患者口服吗啡滴定 5 ~ 15 mg 的初始剂量范围内,因此是强阿片类药物滴定时的合适选择。

对于未达到阿片类药物耐受的,经过评估对于出现癌痛中度及以上(NRS ≥ 4 分)患者,起始剂量可选择盐酸羟考酮缓释片 10 mg q12 h 按时口服。

首次服药 1 h 后进行评估:如 NRS < 4 分则可继续观察,24 h 内按需给予当前有效剂量(即释吗啡片 5 mg)镇痛;如 NRS ≥ 4 分,应给予即释吗啡片 5 ~ 10 mg 口服,并在 1 h 后继续评估,按 NCCN 指南即释吗啡滴定原则予以调整吗啡片剂量。经过 2 ~ 3 个周期给药,而 NRS ≥ 4 分需重新评估,考虑给予吗啡皮下注射镇痛。24 h 内按当前有效剂量按需给予即释吗啡片。

对于阿片类药物耐受患者疼痛控制不达标的,出现癌痛中度及以上(NRS ≥ 4 分),参照阿片类药物镇痛效能比,将其他强阿片类药物转换为相应剂量盐酸羟考酮缓释片,分成 2 份每 12 小时按时口服 1 次。口服吗啡转换为口服羟考酮相对镇痛效能比为 1:1.5 ~ 2。对于需要从芬太尼透皮贴剂转换为口服镇痛药的患者,参照 4.2 μ g/h 芬太尼透皮贴剂(骨架型)相当于 30 mg/d 口服羟考酮的镇痛效能比进行转换,并减量 25% ~ 30% 作为滴定的起始剂量^[15]。首次服药 1 h 后进行评估:如 NRS 评分 < 4 分则可继续观察,24 h 内按需给予当前有效剂量即释吗啡片(相当于当前 24 h 盐酸羟考酮缓释片总量 10% ~ 20%);如 NRS ≥ 4 分,给予即释吗啡片(剂量相当于目前 24 h 盐酸羟考酮缓释片总量 10% ~ 20%)并在 1 h 后继续评估,按 NCCN 指南即释吗啡滴定原则予以调整吗啡片剂量,如 2 ~ 3 个周期给药,而 NRS ≥ 4 分需重新评估,考虑给予吗啡皮下注射。24 h 内按当前有效剂量按需给予即释吗啡片^[16]。如患者滴定前使用镇痛药为芬太尼贴剂,则需要撤下芬太尼贴剂 18 h 后才可使用盐酸羟考酮缓释片。次日盐酸羟考酮缓释片给药剂量为前 24 h 盐酸羟考酮缓释片固定量+前 24 h 即释吗啡总解救量(口服吗啡转换为口服羟考酮相对镇痛效能比为 1:1.5 ~ 2)。该剂量分成 2 份,每 12 小时口服 1 次^[17]。

2.3 持续用药

癌痛患者需持续用药,及时评估,如有爆发痛(NRS ≥ 4 分)出现,即释吗啡的解救量相当于 24 h 盐酸羟考酮缓释片总量 10% ~ 20%,24 h 内出现 3 次及以上的爆发痛,需考虑增加背景剂量。前 24 h 盐酸羟考酮固定量+前 24 h 即释吗啡片总解救量(口服吗啡转换为口服羟考酮相对镇痛效能比为 1:1.5 ~ 2)。该剂量分成 2 份,每 12 小时口服 1 次。

一项关于持续用药的研究表明,坚持使用盐酸羟考酮缓释片,可显著提高癌痛患者的生存质量,羟考酮显著降低中度疼痛患者 NRS 分值($P < 0.01$),同时增加患者 QOL 评分值($P < 0.01$),除便秘、恶心、呕吐及嗜睡外未见其他严重不良反应^[18]。

3 结语

盐酸羟考酮缓释片作为一种新型的强阿片类镇

痛药,镇痛效果确切、口服安全性高、不良反应轻微,可用于止痛过程中强阿片类药物的滴定,从而提高癌痛患者的生存质量,是治疗中重度癌痛的首选药物之一。

参考文献

- [1] Yang P. Palliative care for cancer[J]. Journal of Navy General Hospital, 2009, 22(3):160-162.[杨平.癌症的姑息治疗[J].海军总医院学报,2009,22(3):160-162.]
- [2] Raphael J, Ahmedzai S, Hester J, et al. Cancer pain: part 1: Pathophysiology; oncological, pharmacological, and psychological treatments: a perspective from the British Pain Society endorsed by the UK Association of Palliative Medicine and the Royal College of General Practitioners[J]. Pain Med, 2010, 11(5):742-764.
- [3] Ye BF, Wang B, Dai L, et al. Clinical features of bone metastasis in 408 patients with malignant tumor[J]. Chin J Clin Oncol, 2013, 40(4):217-220.[叶飞,王斌,代丽,等.408例恶性肿瘤骨转移临床特征分析[J].中国肿瘤临床,2013,40(4):217-220.]
- [4] Wang WW, Yang XN, Yu ZY, et al. Clinical application of OxyContin hydrochloride controlled release tablets in treatment of pain suffered from advanced cancer[J]. Chinese-German Journal of Clinical Oncology, 2012, 11(7):419-421.[王文武,杨学农,于中阳,等.奥施康定在晚期肿瘤癌痛治疗中的应用[J].中德临床肿瘤学杂志,2012,11(7):419-421.]
- [5] Li XM, Liu DQ. Clinical efficacy of OxyContin in the treatment of cancer pain[J]. Chinese-German Journal of Clinical Oncology, 2007, 6(3):293-295.[李晓梅,刘端祺.奥施康定治疗中重度癌痛疗效观察[J].中德临床肿瘤学杂志,2007,6(3):293-295.]
- [6] Edwards SR, Smith MT. Low-level quantitation of oxycodone and its oxidative metabolites, noroxycodone, and oxymorphone, in rat plasma by high-performance liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2007, 848(2):264-270.
- [7] Zhu Q, Ji GH, Yang P. Comprehensive treatment of intractable pain in 1 patient[J]. Chin J Clin Oncol, 2013, 40(24):1517.[朱奇,姬广辉,杨平.综合治疗顽固性癌痛 1 例[J].中国肿瘤临床,2013,40(24):1517.]
- [8] Nakamura A, Hasegawa M, Minami K, et al. Differential activation of the mu-opioid receptor by oxycodone and morphine in pain-related brain regions in a bone cancer pain model[J]. British Journal of Pharmacology, 2013, 168:375-388.
- [9] Pan H, Zhang Z, Zhang Y, et al. Efficacy and tolerability of oxycodone hydrochloride controlled-release tablets in moderate to severe cancer pain[J]. Clin Drug Investig, 2007, 27(4):259-267.
- [10] Xia XX, Han LL, Deng FY, et al. Clinical observation of Oxycodone Hydrochloride Prolonged-release Tablets in treatment on severe cancer pain[J]. Chinese Journal of Practical Diagnosis and Treatment, 2014, 16(1):91-92.[夏欣欣,韩黎丽,邓文英,等.盐酸羟考酮缓释片治疗中重度癌痛临床观察[J].中华实用诊断与治疗杂志,2014,16(1):91-92.]
- [11] Imanaka K, Tominaga Y, Etropolski M, et al. Efficacy and safety of oral tapentadol extended release in Japanese and Korean patients with moderate to severe, chronic malignant tumor related pain[J]. Curr Med Res Opin, 2013, 29(10):1399-1409.
- [12] Wang YM, Liu ZW, Liu JL, et al. Efficacy and tolerability of oxycodone in moderate-severe cancer related pain: A meta analysis of randomized controlled trials[J]. Exp Ther Med, 2012, 4(2):249-254.
- [13] Back SK, Shin HW, Choi YJ, et al. Noninterventional observational study using high-dose controlled-release oxycodone (cr oxycodone) for cancer pain management in outpatient clinics[J]. Pain Medicine, 2013, 14(12):1866-1872.
- [14] Augusto C, Georey H, Stein K, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC[J]. Lancet Oncol, 2012, 13:58-68.
- [15] Knotkova H, Fine PG, Portenoy RK. Opioid rotation: the science and the limitations of the equianalgesic dose table[J]. J Pain Symptom Manage, 2009, 38(3):426-439.
- [16] Yi JQ, Wang XW, Liang JZ, et al. Feasibility analysis of oxycodone sustained-release tablets for the treatment of patients with cancer pain titration[J]. Chinese Medical Innovation, 2013, 10(19):9-11.[易基群,王秀文,梁继珍,等.羟考酮缓释片用于癌痛患者滴定治疗的可行性分析[J].中国医学创新,2013,10(19):9-11.]
- [17] Gong LY, Kong XM, Qiu YH, et al. Clinical observation of Oxycodone Hydrochloride Prolonged-release Tablets combined with morphine titration of moderate or severe cancer pain[J]. Chinese Journal of Pain Medicine, 2014, 20(7):481-485.[龚黎燕,孔祥鸣,裘友好,等.盐酸羟考酮缓释片联合吗啡片滴定中重度癌痛的临床观察[J].中国疼痛医学杂志,2014,20(7):481-485.]
- [18] Olkkola KT, Kontinen VK, Saari TI, et al. Does the pharmacology of oxycodone justify its increasing use as an analgesic[J]? Trends Pharmacol Sci, 2013, 34(4):206-214.

(2015-03-20 收稿)

(2015-06-02 修回)

(编辑:邢颖)



作者简介

杨平 专业方向为各种实体肿瘤的化疗、分子靶向治疗和生物免疫治疗。

E-mail: yangping177@aliyun.com