

## 二氢可待因控释片对晚期癌痛病人镇痛效果临床观察\*

崔 薇 刘亚利 胡炳强(长沙 410006 湖南省肿瘤医院)

**摘要** 目的:研究二氢可待因控释片对晚期癌痛病人的镇痛作用。方法:47例经病理学确诊的中晚期癌症病人,采用随机临床试验,口服二氢可待因控释片,每次60~120mg,每12h一次,日剂量<240mg,连用7d。资料采用t检验或卡方检验作统计处理。结果:二氢可待因控释片每12h口服一次,可以有效地控制晚期癌症慢性中度以上疼痛,临床镇痛总有效率为100%。主要不良反应有头晕、恶心、呕吐、胃部不适、便秘。结论:二氢可待因控释片对晚期癌痛有明显的镇痛作用,药效持续时间长,不良反应小,使用方便。

**关键词** 二氢可待因控释片;不良反应;癌症止痛

### Study on analgesic effect of dihydrocodeine tartrate controlled release tablets in the treatment of pain for late cancer patients

Cui Wei(Cui W),Liu Yali(Liu YL),Hu Bingqiang(Hunan Tumor Hospital,Changsha 410006)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:**To study the analgesic effect of dihydrocodeine tartrate controlled release tablets(CDHC) in treatment of pain for cancer patients. **METHODS:**In a randomized clinical trial,47 diagnosed cancer patients were treated with CDHC(dose 60~120mg,q 12h,7d,total dose <240mg/d). **RESULTS:**CDHC was effective in the control of moderate to severe cancer-related pain while administered every 12-hours and the total effective rate was 100%.The main adverse reactions are drowsiness,dizziness,nausea,vomiting,discomfort in stomach and itching. **CONCLUSION:**CDHC is effective for pain relieving.Its period of action was long and adverse reactions were slight.

**KEY WORDS** dihydrocodeine tartrate controlled release tablets(CDHC),adverse reaction,analgesic of cancer

二氢可待因控释片(简称CDHC)系北京萌帝医药有限公司研制的新型麻醉性镇痛药,内含酒石酸二氢可待因,1988年在英美上市,其镇痛效果高于可待因。1998年经卫生部批准进行临床验证,为考证其镇痛效果和不良反应,我院对47例晚期癌症病人进行了临床观察,现将结果报告如下。

#### 1 资料与方法

##### 1.1 病例选择

选择经病理学确诊的中晚期癌症伴中度或中度以上持续疼痛的住院病人47例,其中男性38例,女性9例,年龄18~65岁。平均 $53.91 \pm 12.29$ 岁。凡在48h内用过镇痛药,有呼吸抑制、缺氧、呼吸道阻塞者,有明显的心、肝、肾、脑功能障碍及胆道疾病,正在做放疗的病人,血液系统疾病病人均不能入选。

##### 1.2 给药方法

二氢可待因控释片(60~120mg)每12h一次,连用

7d,第1~5天进行剂量调整(给药时间不变,调整每次给药剂量,从低剂量到高剂量)最大剂量每日 $\leq 240$ mg。

##### 1.3 镇痛效果判定

**1.3.1 疼痛强度(PI)** 采用0~10数字分级法记录,0为无痛,10为剧烈疼痛,1~3轻度,4~6中度,7~9重度,每天在用药前与用药后1,2,4,8和12h记录。

**1.3.2 疼痛强度差(PID)** 病人用药前疼痛强度与用药后每次测定的疼痛强度之差值。

**1.3.3 疼痛缓解度(PAR)** 按5级标准记录:0度未缓解,1度轻度缓解(缓解1/4),2度中度缓解(缓解约1/2),3度明显缓解(缓解约3/4),4度完全缓解(疼痛消失),与疼痛强度同步记录。

**1.3.4 有效率** 显效(明显缓解加完全缓解),有效(中

\* 本文属卫生部(97)进口药临床验证课题,批文是卫药特发(1997)第454号

度缓解),无效(未缓解加轻度缓),总有效(显效加有效)。

1.4 不良反应观察及实验室检查

记录病人的呼吸,心率,血压变化及临床出现的头晕,嗜睡,恶心,呕吐,瘙痒,排尿困难等。判断与受试药的相关性,检查用药前后血,尿常规,心肝肾功能。因不良反应中途退出者,不参加疗效判断评价,计入不表 1 47 例开放试验的疼痛强度差 ( $\bar{X} \pm s$ )和疼痛缓解率  $n, \%$

| 用药天数 | 用药后时间 | 疼痛强度差 / PID     | 疼痛缓解率/ PAR, $n, \%$ |          |          |          |          |          |
|------|-------|-----------------|---------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
|      |       |                 | 无缓解                 | 轻度缓解     | 中度缓解     | 明显缓解     | 完全缓解     | 中度以上缓解   |
|      | T0    | 6.51 $\pm$ 1.54 | 47(100)             | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |
| d1   | T1 2  | 2.04 $\pm$ 1.94 | 6(12.8)             | 22(46.8) | 9(19.1)  | 6(12.8)  | 4(8.5)   | 19(40.4) |
| d4   | T1 2  | 3.81 $\pm$ 1.87 | 4(8.5)              | 2(4.3)   | 16(34.0) | 17(36.2) | 8(17.0)  | 41(87.2) |
| d7   | T1 2  | 4.83 $\pm$ 2.07 | 2(4.3)              | 2(4.3)   | 8(17.0)  | 12(25.5) | 23(48.9) | 43(91.5) |

表 2 47 例开放试验的总疼痛强度差 (SPID) .总疼痛缓解率 (TPAR) 和总镇痛分 (TANS)

| 用药天数 | SPID            | TPAR             | TANS             |
|------|-----------------|------------------|------------------|
| D1   | 2.32 $\pm$ 2.35 | 6.60 $\pm$ 4.67  | 9.86 $\pm$ 7.32  |
| D2   | 5.18 $\pm$ 3.70 | 10.32 $\pm$ 5.19 | 15.50 $\pm$ 8.49 |
| D3   | 6.33 $\pm$ 3.72 | 11.11 $\pm$ 5.30 | 17.43 $\pm$ 8.50 |
| D4   | 7.12 $\pm$ 3.44 | 12.62 $\pm$ 4.47 | 19.74 $\pm$ 7.36 |
| D5   | 8.08 $\pm$ 3.49 | 13.87 $\pm$ 4.60 | 21.95 $\pm$ 7.54 |
| D6   | 8.65 $\pm$ 4.01 | 14.60 $\pm$ 5.03 | 23.24 $\pm$ 8.51 |
| D7   | 9.38 $\pm$ 4.14 | 15.55 $\pm$ 5.34 | 24.93 $\pm$ 8.90 |

从表 1 还可看出用药后未缓解和轻度缓解呈下降趋势,经剂量调整到第 4 天后下降到 10 %以下,中度以上缓解率则呈明显上升趋势,第 4 天后中度以上缓解率达 87.2 %,第 7 天 12h 末,完全缓解率达 48.9 %。临床总有效率 100 %,其疼痛缓解度与剂量无明显的相关性表 3,4。

2.2 不良反应分析

经对服用二氢可待因控释片受试者 7d 呼吸,血压,心率观察,其用药前后自身对照检查无异常改变。二氢可待因控释片主要不良反应为头晕,恶心,呕吐,胃部不适等,以用药第 1 天最明显,以后逐渐减轻,少表 5 开放试验前三天不良反应发生率/  $n, \%$

| 120 mg, $n = 23$ |   |          | 180 mg, $n = 18$ |          |          | 240 mg, $n = 6$ |          |   |
|------------------|---|----------|------------------|----------|----------|-----------------|----------|---|
| 1                |   |          | 1                |          |          | 2               |          |   |
| 头晕               | 轻 | 0        | 1(5.56)          | 1(16.67) | 0        | 1(16.67)        | 0        | 0 |
|                  | 中 | 0        |                  |          |          |                 |          |   |
| 头痛               | 轻 | 1(4.35)  | 0                | 0        | 0        | 0               | 0        | 0 |
|                  | 中 | 0        |                  |          |          |                 |          |   |
| 恶心               | 轻 | 2(8.70)  | 0                | 0        | 0        | 0               | 0        | 0 |
|                  | 中 | 0        |                  |          |          |                 |          |   |
| 胃部不适             | 轻 | 2(8.70)  | 0                | 0        | 0        | 0               | 0        | 0 |
|                  | 中 | 1(4.35)  |                  |          |          |                 |          |   |
| 呃逆               | 轻 | 0        | 1(4.35)          | 0        | 0        | 0               | 0        | 0 |
|                  | 中 | 0        |                  |          |          |                 |          |   |
| 便秘               | 轻 | 4(17.39) | 1(4.35)          | 0        | 1(16.67) | 0               | 1(16.67) | 0 |
|                  | 中 | 0        |                  |          |          |                 |          |   |
| 皮肤瘙痒             | 轻 | 0        | 1(4.35)          | 0        | 0        | 0               | 0        | 0 |
|                  | 中 | 0        |                  |          |          |                 |          |   |
| 排尿困难             | 轻 | 0        | 0                | 0        | 1(16.67) | 0               | 0        | 0 |
|                  | 中 | 1(4.35)  |                  |          |          |                 |          |   |
| 尿痛               | 轻 | 1(4.35)  | 0                | 0        | 0        | 0               | 0        | 0 |
|                  | 中 | 0        |                  |          |          |                 |          |   |

不良反应病例数。

2 结 果

2.1 镇痛效果分析

疼痛强度呈逐渐下降趋势,治疗前平均在 6.51  $\pm$  1.54,属中,重度痛范围。用药后第 1 天开始下降,疼痛强度差和总疼痛强度差呈逐日上升。后者与总疼痛缓解率和总镇痛分变化一致。见表 1,2。

表 3 开放试验中剂量与疼痛缓解度的关系  $n( \%)$

|        | 120 mg $\cdot$ d <sup>-1</sup><br>$n = 23$ | 180 mg $\cdot$ d <sup>-1</sup><br>$n = 18$ | 240 mg $\cdot$ d <sup>-1</sup><br>$n = 6$ |
|--------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 未缓解    | 0                                          | 0                                          | 0                                         |
| 轻度缓解   | 0                                          | 0                                          | 0                                         |
| 中度缓解   | 0                                          | 0                                          | 2(33.3)                                   |
| 明显缓解   | 6(26.1)                                    | 8(44.4)                                    | 3(50.0)                                   |
| 完全缓解   | 17(73.9)                                   | 10(55.6)                                   | 1(16.7)                                   |
| 中度以上缓解 | 23(100.0)                                  | 18(100.0)                                  | 6(100.0)                                  |

表 4 各试验组的临床疗效/  $n, \%$

| 项 目  | 开放试验/ $n = 47$                             |                                            |                                           |
|------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|
|      | 120 mg $\cdot$ d <sup>-1</sup><br>$n = 23$ | 180 mg $\cdot$ d <sup>-1</sup><br>$n = 18$ | 240 mg $\cdot$ d <sup>-1</sup><br>$n = 6$ |
| 显效   | 23(100.0)                                  | 18(100.0)                                  | 4(66.67)                                  |
| 有效   | 0                                          | 0                                          | 2(33.33)                                  |
| 部分有效 | 0                                          | 0                                          | 0                                         |
| 无效   | 0                                          | 0                                          | 0                                         |

数皮肤瘙痒,排尿困难。大多数为轻,中度,仅一例排尿困难和一例恶心是重度,但均未退出临床试验。便秘为持续性,详见表 5,6。发生不良反应的病人,其临床表现在同一人身上大多出现 1 ~ 2 种,三种以上者少见。

表 6 开放试验后三天不良反应发生率/  $n, \%$

|      |   | 120 mg, $n = 23$ |          | 180 mg, $n = 18$ | 240 mg, $n = 6$ |          |
|------|---|------------------|----------|------------------|-----------------|----------|
|      |   | 1                | 2        | 1                | 1               | 3        |
| 头晕   | 轻 | 0                | 0        | 1(5.56)          | 0               | 0        |
| 恶心   | 中 | 0                | 1(4.35)  | 0                | 0               | 0        |
|      | 重 | 0                | 0        | 1(5.56)          | 0               | 0        |
| 呕吐   | 中 | 0                | 2(8.70)  | 1(5.56)          | 0               | 0        |
| 胃不适  | 中 | 1(4.35)          | 0        | 0                | 0               | 0        |
| 便秘   | 轻 | 0                | 1(4.35)  | 1(5.56)          | 0               | 1(16.67) |
|      | 中 | 0                | 4(17.39) | 0                | 0               | 0        |
| 皮肤瘙痒 | 中 | 0                | 1(4.35)  | 0                | 0               | 0        |
| 排尿困难 | 轻 | 0                | 0        | 1(5.56)          | 1(16.67)        | 0        |

### 3 讨 论

3.1 本研究结果表明,二氢可待因控释片对中晚期癌症病人的中、重度疼痛有良好的镇痛效果。通常是先服用 60mg, 每 12h 一次, 根据镇痛效果, 一般在第 1~2 天后调整剂量, 这是因为该药物要经 1~2 天才能达到稳定血药浓度。3d 后镇痛效果稳定而持久, 第 7 天 12h 末, 疼痛完全缓解率达 48.9%。47 例病人的临床总疼痛缓解率是 100%。其中完全缓解率每日 120mg, 180mg 剂量组均为 100%, 说明大多病人不必增加太大剂量即可达到满意的效果, 而 240mg 组则有少数病人, 逐日增加剂量到最大也未完全缓解。可能是个体差异所致, 应改用其它镇痛药。

3.2 关于不良反应 本品同其他阿片类制剂一样, 主要表现为头晕, 恶心, 呕吐, 胃部不适, 以前 1~2 天多

见, 以后渐日减少, 便秘呈持续性。胃肠反应是病人拒绝服药的原因。临床剂量的增加并未明显增加不良反应的发生率。在上述剂量下未见对呼吸、血液系统及其它器官的影响, 也未见到药物的身体依赖和精神依赖性。

3.3 总之, 二氢可待因控释片对晚期癌痛有明显镇痛效果, 药效维持时间长, 不良反应轻, 使用方便。

### 参考文献

- 徐国柱, 蔡志基. 镇痛药临床评价方法研究. 中国新药杂志, 1995, 4(4): 20.
- Strobel B. Drug therapy in severe tumor pain. Fortschr Med, 1992, 110: 411.

收稿日期: 1998 - 11 - 11