

氟比洛芬酯脂微球注射液对癌症疼痛及生存质量影响的临床观察

沈朝萍¹ 刘红星²

摘要 目的:观察氟比洛芬酯脂微球载体注射液治疗癌痛的疗效和副作用。**方法:**48 例未使用阿片类药物的中重度癌性疼痛患者每天静脉注射 50mg/5ml 氟比洛芬酯脂微球载体注射液, 分别就其疗效、生存质量改善情况及不良反应等方面进行评价。**结果:**氟比洛芬酯脂微球载体注射液治疗中、重度癌痛的有效率为 71%, 生存质量改善情况治疗前后比较差异有显著性意义($P<0.05$)。但未见一般非甾体类药物常见腹痛、消化道出血等副作用; 也未见便秘、恶心、呕吐、嗜睡等阿片类药物常见不良反应。**结论:**氟比洛芬酯脂微球载体注射液治疗中重度癌痛疗效可靠, 患者生存质量可得到改善, 不良反应发生率较低, 可部分作为临床候选药品或口服吗啡替代药。

关键词 氟比洛芬酯; 脂微球; 镇痛作用; 癌性疼痛

中图分类号:R493, R441.1, R73 **文献标识码:**B **文章编号:**1001-1242(2006)-02-0165-02

肿瘤患者的癌痛控制与早期预防、早期诊断和早期治疗, 被列为世界卫生组织(WHO)的 4 项重点规划。解除癌痛是提高患者生存质量的一个重要方面^[1]。氟比洛芬酯脂微球载体注射液(北京泰德制药有限公司, 凯纷)是非甾体类静脉注射靶向镇痛药物, 具有作用持久、疗效明确的优点^[2-3]。该药的应用为有吞咽困难和肿瘤并发症或因药物本身的毒副作用而不能接受口服药物的患者提供了一种新的给药途径。我们对未用过阿片类药物的 48 例中重度癌痛患者使用氟比洛芬酯脂微球载体注射液进行止痛治疗, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本组患者共 48 例, 男 31 例, 女 17 例; 年龄 41—76 岁。均经组织病理学或细胞病理学确诊, 其中肺癌 6 例, 原发性肝癌 9 例, 食道癌 4 例, 胃癌 11 例, 大肠癌 8 例, 乳腺癌 6 例, 骨肉瘤 4 例。病例入选标准: 确诊的晚期癌症中重度疼痛患者, 既往使用其他非甾体药物(布洛芬、芬必得等)无效, 未曾使用过阿片类药物; 预计生存期在 3 个月以上; 心、肝、肾无器质性病变。

1.2 用药方法

本组患者均于入组后予以凯纷缓慢静脉注射, 每次 1 支, 每支 5ml, 含氟比洛芬酯 50mg, 每天 1 次, 连续用药 2 周。根据疼痛缓解程度调整药量。用药前后监测血压、呼吸、脉搏、血象、肝肾功能及心电图。

1.3 疗效评定标准

疼痛强度按 0—10 分级记录。0 级: 无痛; 1—3 级: 轻度疼痛; 4—6 级: 中度疼痛; >7 级: 重度疼痛; 10 级: 最严重的疼痛。

疼痛缓解程度: 0 度: 未缓解疼痛; 1 度: 轻度缓解, 疼痛减轻约 1/4; 2 度: 中度缓解疼痛, 减轻约 1/2; 3 度: 明显缓解, 疼痛减轻约 3/4 以上; 4 度: 完全缓解, 疼痛消失。

疼痛对生存质量干扰的评定: 以远期生存质量评分(Karnofsky Performance Scale, KPS)^[4]进行评估。不良反应按 WHO 抗癌急性与亚急性药物毒性分级标准, 尤其注意用药后有无头晕、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、便秘、排尿困难、血管刺

激等。

1.4 统计学分析

应用 SAS 软件对全部定量资料, 采用 t 检验。

2 结果

2.1 止痛疗效

用药后疼痛轻度缓解 14 例, 中度缓解 12 例, 明显缓解 12 例, 完全缓解 10 例。总有效率(中度缓解+明显缓解+完全缓解)为 71%(34/48)。

2.2 追加用药情况

1 例肺癌患者和 1 例胃癌患者在用药 1 周后表述疼痛难以忍受, 随后增加用量为每次 1 支, 每天 2 次。其他患者未调整用量。

2.3 生存质量评估变化

48 例患者使用凯纷前后在食欲、睡眠、日常生活、精神状态、情绪、与人交往、生活乐趣等方面均有显著改善(表 1)。

表 1 48 例恶性肿瘤患者在凯纷治疗前后生存质量变化 KPS 得分比较 ($\bar{x} \pm s$)

评定内容	治疗前	治疗后
睡眠	6.85±2.12	4.12±1.20 ^①
情绪	7.81±1.15	3.46±1.62 ^①
日常生活	7.01±1.31	4.28±1.46 ^①
精神状态	8.21±1.31	4.05±1.71 ^①
与人交往	6.62±1.35	3.04±1.05 ^①
生活乐趣	7.34±1.27	4.91±1.52 ^①

①与治疗前比较 $P<0.05$

2.4 不良反应

48 例癌性疼痛患者用药过程中, 出现上腹不适 2 例, 血管刺激 3 例。但未见腹痛、消化道出血等非甾体类药物常见副作用, 也未见阿片类药物易出现的头晕、嗜睡、便秘、排尿困难等副作用。2 周用药期间, 患者呼吸、血压、脉搏无明显变化, 用药前后血象、肝、肾功能及心电图无异常改变。

1 山东中医药大学附属医院医保办, 山东济南, 250011

2 中日友好医院药学部

作者简介: 沈朝萍, 女, 副主任护师

收稿日期: 2005-11-17

3 讨论

治疗疼痛是提高生存质量的一个关键问题。WHO 提倡的“三阶梯止痛”临床治疗原则已在临床上得到了广泛实施, 并被癌症患者所接受。目前对患者的癌痛由采用三阶梯止痛原则逐渐向疼痛的规范化处理 (good pain management, GPM) 过渡^[1]。

在北京、上海、天津、江西 4 地区对癌症患者疼痛及相关情况调查显示 93.38%(有效应答 544 例) 的癌症患者接受过止痛治疗。在接受止痛治疗的各种方法中, 选用药物镇痛的占 94.19%。镇痛药的使用率由高至低排列依次为弱阿片类镇痛药(52.99%)、强阿片类镇痛药(45.60%)和非激素类消炎止痛药(26.58%)。患者不接受使用镇痛药的原因主要有包括害怕使用镇痛药成瘾、镇痛药的副作用和经济原因^[5]。

氟比洛芬酯脂微球注射液是新近批准上市的国家二类新药。氟比洛芬酯注射液由脂微球(lipid microspheres, LM)和其所包裹的氟比洛芬酯组成。LM 是一种以脂肪油为软基质并被磷脂膜包封的微粒体分散系, 平均直径为 0.2 μ m; 外膜为卵磷脂, 内层为软基质油, 其中溶解脂溶性药物^[6-7]。

氟比洛芬是临床广泛使用的非甾体抗炎药, 具有抗炎、止痛及解热作用, 临床用于疼痛或炎症疾病的治疗^[8]。目前市场制剂多为口服制剂, 易引起胃肠道功能紊乱等不良反应。而且在治疗术后疼痛或因癌症引起的疼痛时, 许多患者无法口服药物。氟比洛芬酯注射液是酯化后的氟比洛芬的制剂, 于 1992 年 7 月在日本上市, 每 5ml 乳剂中含 50mg 氟比洛芬酯, 用于治疗术后痛和癌痛^[9-10]。与口服制剂相比, 氟比洛芬酯脂微球注射液可避免局部胃黏膜刺激等不良反应, 而且起效更快; 与阿片类制剂相比, 氟比洛芬酯属非甾体结构, 无成瘾性^[2]。

我们采用氟比洛芬酯脂微球注射液治疗 48 例未使用阿片类药物的中重度癌性疼痛患者。每天静脉注射 50mg/5ml 氟比洛芬酯脂微球注射液, 分别就其疗效、生存质量改善情况以及不良反应等方面进行了观察。结果显示氟比洛芬酯脂微球注射液治疗中重度癌痛的有效率为 71%, 生存质量改善情况治疗前后有显著差异($P<0.05$)。但未见一般非甾体类药物常见腹痛、嗜睡、便秘、排尿困难等阿片类药物常见不良反应。当然, 我们应进一步扩大研究的样本数, 以期更多考察该药对癌性疼痛的疗效, 摸索进一步提高止痛效果的方法与

途径。

分析氟比洛芬酯脂微球注射液发挥较高止痛效果、产生较低毒副作用的原因, 主要得益于脂微球这一新型的药物载体系统^[2,5]。LM 对其所包裹的药物的药效主要有 3 个方面的影响: ①靶向性, 使包裹药物在血供较为丰富的肿瘤部位聚集, 从而增强药效。②控制包裹药物的释放, 使药效持续时间更长。③易于跨越细胞膜, 从而促进包裹药物的吸收, 进一步缩短起效时间。

4 结论

氟比洛芬酯脂微球载体注射液治疗中重度癌痛疗效较为可靠, 不良反应发生率较低。特别适合阿片类反应较重、不能口服止痛药的患者。氟比洛芬酯脂微球载体注射液可作为癌症患者止痛药物应用。

参考文献

- [1] 孙燕, 顾慰萍, 主编. 癌症三阶梯止痛指导原则[M]. 北京: 北京医科大学出版社, 1999. 115—141.
- [2] 段砺瑕, 李晓玲. 氟比洛芬酯注射液的药理作用及临床应用[J]. 中国新药杂志, 2004, 13: 851—852.
- [3] 徐国柱, 李晓玲, 段砺瑕, 等. 氟比洛芬酯注射治疗中度术后疼痛的 II 期临床试验[J]. 中国新药杂志, 2004, 13: 846—848.
- [4] Crooks V, Waller S, Smith T, et al. The use of the Karnofsky Performance Scale in determining outcomes and risk in geriatric outpatients[J]. J Gerontol, 1991, 46: M139—M144.
- [5] 刘锐克, 王娟, 季新强, 等. 我国部分地区癌症患者疼痛现况调查[J]. 中国药物依赖性杂志, 2005, 19(5): 10.
- [6] Washington C. 新型药物载体: 脂质微球[J]. 国外医学·药学分册, 1997, 24: 305—308.
- [7] 钟延强, 王春燕. 新型非甾体抗炎药—氟比洛芬制剂学研究进展[J]. 药学实践杂志, 1997, 17: 97—101.
- [8] 鄞锋. 消炎、镇痛药—氟比洛芬(Flurbiprofen)[J]. 山东医药工业, 1998, 17: 35—36.
- [9] Mizuno J, Sugimoto S, Kaneko A, et al. Convulsion following the combination of single preoperative oral administration of enoxacin and single postoperative intravenous administration of flurbiprofen axetil[J]. Jpn J Anesth, 2001, 50: 425—428.
- [10] Ohmukai O. Lipo NSAID preparation[J]. Adv Drug Deliv Rev, 1996, 20 (2—3): 203—207.