

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002158

盐酸羟考酮缓释片联合加巴喷丁治疗老年癌性神经病理性疼痛的回顾性研究

王 婷¹, 方 俊², 田 玲¹, 童永红¹, 尹 哲¹, 唐 龙¹

(1. 重庆大学附属肿瘤医院/重庆市肿瘤研究所/重庆市肿瘤医院肿瘤内科, 重庆 400030;

2. 重庆康华众联心血管病医院心外科, 重庆 400023)

【摘要】目的:观察盐酸羟考酮缓释片联合加巴喷丁治疗老年癌性神经病理性疼痛的镇痛效果。**方法:**回顾性分析 60 例在院接受羟考酮单药或联合加巴喷丁镇痛治疗 14 d 以上、合并中度以上癌性神经病理性疼痛的老年患者的临床疗效及安全性。比较 2 组各 30 例患者在给药后 3、7、14 d 时盐酸羟考酮缓释片的用量、镇痛效果和生活质量, 观察 2 组患者的不良反应。**结果:**联合用药组盐酸羟考酮缓释片在 3、7、14 d 的日均用量均低于单药组 ($P<0.05$); 2 组治疗后疼痛均有不同程度缓解, 联合用药组优于单药组 ($P<0.05$); 2 组患者治疗后各时间点的各项生活质量评分较治疗前均有明显改善, 其中日常活动、情绪、睡眠及生活乐趣 4 个方面的评分, 联合用药组与单药组组间差异明显 ($P<0.05$), 行走能力、日常工作、与他人的关系 3 个方面组间差异不明显 ($P>0.05$); 联合用药组便秘及恶心、呕吐的发生率低于单药组 ($P<0.05$), 头晕、嗜睡的不良反应用于高于单药组 ($P>0.05$)。**结论:**盐酸羟考酮缓释片联合加巴喷丁能有效控制老年患者癌性神经病理性疼痛, 可减少羟考酮的用量, 降低其不良反应, 提高患者的生活质量, 值得在临床推广应用。

【关键词】羟考酮; 加巴喷丁; 老年; 癌性神经病理性疼痛**【中图分类号】**R730.6**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2018-02-16

Clinical effect of oxycodone hydrochloride sustained-release tablets combined with gabapentin in treatment of cancerous neuropathic pain in elderly cancer patients: A retrospective study

Wang Ting¹, Fang Jun², Tian Ling¹, Tong Yonghong¹, Yin Zhe¹, Tang Long¹

(1. Department of Medical Oncology, Chongqing University Cancer Hospital & Chongqing Cancer Institute & Chongqing Cancer Hospital;

2. First Department of Cardiothoracic Surgery, Chongqing Kanghua Zonglian Cardiovascular Hospital)

【Abstract】Objective: To investigate the analgesic effect of oxycodone hydrochloride sustained-release tablets combined with gabapentin in the treatment of cancerous neuropathic pain in elderly cancer patients. **Methods:** A retrospective analysis was performed for the clinical outcome and safety of 60 elderly patients with moderate or above cancerous neuropathic pain who were treated with oxycodone hydrochloride sustained-release tablets alone or combined with gabapentin for more than 14 days in our hospital. There were 30 patients in the combination group and 30 in the monotherapy group, and the two groups were compared in terms of the dose of oxycodone hydrochloride sustained-release tablets, analgesic effect, and quality of life on days 3, 7, and 14 of treatment. Adverse reactions were observed for both groups. **Results:** On days 3, 7, and 14 of treatment, the combination group had a significantly lower average daily dose of oxycodone hydrochloride than the monotherapy group ($P<0.05$). Both groups had a certain degree of pain relief after treatment, and the combination group had significantly greater pain relief than the monotherapy group ($P<0.05$). Both groups had significant improvements in the scores of each item of quality of life at each time point after treatment, and there were significant differences in the scores of daily activities, mood, sleep, and the pleasures of life between the two groups ($P<0.05$), while there were no significant differences in walking ability, daily work, and relationship with others between the two groups ($P>0.05$). Compared with the monotherapy group, the combination group had significantly lower incidence rates of constipation, nausea, and vomiting ($P<0.05$) and higher incidence rates of dizziness

作者介绍: 王 婷, Email: 86584672@qq.com,

研究方向: 呼吸和消化道肿瘤研究。

通信作者: 唐 龙, Email: 358668799@qq.com。

基金项目: 重庆市科学技术委员会资助项目 (编号: cstc2018jcyjAX0814)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190510.1559.082.html> (2019-05-13)

and somnolence($P>0.05$). **Conclusion:** In elderly cancer patients with cancerous neuropathic pain, oxycodone hydrochloride sustained-release tablets combined with gabapentin can effectively control the pain, reduce the dose of oxycontin hydrochloride and adverse reactions, and improve their quality of life. Therefore, it holds promise for clinical application.

[Key words] oxycodone; gabapentin; elderly; cancerous neuropathic pain

2008年 NeuPSIG 更新了神经病理性疼痛(neuropathic pain, NP)的定义:由躯体感觉系统的损害或疾病导致的疼痛^[1]。其病因多种多样,由癌症引起的 NP 为癌性神经病理性疼痛(malignant neuropathic pain, MNP),是癌痛的重要类型之一,严重影响患者生活质量。癌症发病率日趋增加,癌痛发生率在癌症早期为 48%,晚期高达 64%~75%^[2-3]。阿片类药物最常用于癌痛患者,但对神经病理性疼痛疗效不理想。MNP 患者常需联合使用辅助性镇痛措施^[4],如抗抑郁和抗惊厥药物加巴喷丁、阿米替林及普瑞巴林等^[5]。在我国老年癌症患者中处于中晚期及选择姑息治疗的较多,大多合并心、肺、胃肠道等器官的慢性病变,对癌痛的耐受力较差及敏感度相对较高,故老年患者使用阿片类药物联合辅助镇痛药物的疗效及安全性亟需判断和研究。

现回顾我科 2015 年 5 月至 2017 年 10 月使用盐酸羟考酮控释片联合加巴喷丁治疗老年癌性神经病理性疼痛患者的临床疗效和不良反应。

1 资料和方法

1.1 临床资料

本文回顾性分析 2015 年 5 月至 2017 年 10 月期间于我科住院治疗的 MNP 患者 60 例,其中单药组 30 例,联合用药组 30 例。纳入分析的患者符合以下条件:年龄>60 岁;卡氏行为状态评分(karnofsky performance status, KPS)≥70;符合癌性神经病理性疼痛定义;测量数值评分量表(numerical rating scale, NRS)≥6;无严重心、肝、肺、肾等功能障碍;无意识障碍及智力障碍,能清楚表达感受;住院接受羟考酮单药或联合加巴喷丁镇痛治疗时间超过 14 d。排除条件:存在使用盐酸羟考酮缓释片和加巴喷丁的禁忌证;具有影响口服药物的因素(如不能口服、慢性腹泻等);药物依赖;重度肝肾及心肺功能不全;距上次使用加巴喷丁<1 个月。

1.2 药品来源

盐酸羟考酮缓释片,10 mg/片,萌帝(中国)制药有限公

司;国药准字 J20110013。加巴喷丁胶囊,300 mg/片,江苏恩华药业股份有限公司;国药准字 H20050271。

1.3 初始羟考酮的使用剂量(滴定)及爆发性疼痛的处理流程

1.3.1 初始剂量滴定 针对初次使用阿片类药物止痛的患者。原则如下:根据疼痛程度,拟定盐酸吗啡片初始固定剂量 5~15 mg, Q4h;用药后疼痛不缓解或缓解不满意,于 1 h 后根据疼痛程度给予滴定剂量:NRS 7~10,比初始固定剂量增幅 50%~100%;NRS 4~6,增幅 25%~50%;NRS 2~3,增幅≤25%。第 1 天治疗结束后,计算第 2 天总量=前 24 h 总固定剂量+前 24 h 总滴定剂量,按羟考酮:吗啡=1:2 换算为羟考酮后,每隔 12 h 口服该剂量的 1/2。

1.3.2 爆发性疼痛 针对正在使用阿片类药物止痛的患者。在羟考酮治疗的基础上,出现爆发性疼痛时,解救药物为盐酸吗啡片,解救剂量为前 24 h 用药总量的 5%~10%。每日解救用药次数大于 3 次时,将前 24 h 解救用药总量换算成羟考酮的剂量,与基础羟考酮使用量累积应用。

1.4 加巴喷丁

1.4.1 加巴喷丁使用方法 第 1 天睡前口服 300 mg,第 2 天开始逐渐加量至 300 mg/次,2 次/d,到第 3 天及以后加量至维持剂量 300 mg/次,3 次/d。

1.4.2 药物剂量调整 如加用加巴喷丁后患者疼痛改善明显,NRS 持续≤3 且无爆发性疼痛的出现,可重新调整盐酸羟考酮缓释片的剂量(按照滴定流程开始)。如对加巴喷丁的药物副反应不能耐受,停止加量或酌情减量处理。

1.5 观察指标

1.5.1 盐羟考酮缓释片的用量情况 单药组:入院后第 1 天即开始滴定或按照爆发性疼痛进行处理,逐步调整盐酸羟考酮缓释片的剂量。联合用药组:羟考酮用法同单药组,加巴喷丁用法如上。比较 2 组在治疗后 3、7、14 d 时的羟考酮用量。

1.5.2 盐酸羟考酮用量稳定的时间和剂量 选择治疗前、治疗后 3 d、治疗后 7 d 及治疗后 14 d 作为观察点,在治疗后 3、7、14 d 时患者的羟考酮使用量按顺序较前 1 个观察点未再做增加,称为 1 个稳定时间点;反之,按顺序较前 1 个观察点的剂量有调整,则称为 1 个非稳定时间点。若出现 3 个稳定时间点,0 个非稳定时间点,记录第 3 天为用量稳定所需时间,同时记录此时羟考酮用量;出现 2 个稳定时间点,0 个

表 1 2 组患者的基本资料比较

分组	初始 NRS	年龄 (岁)	性别 (n, %)		分期 (n, %)		合并疾病 (n, %)			
			男 (n=46)	女 (n=14)	Ⅲ (n=13)	Ⅳ (n=47)	高血压 (n=16)	糖尿病 (n=12)	冠心病 (n=7)	慢支炎、 肺气肿 (n=11)
单药组 (n=30)	7.233 ± 0.935	67.966 ± 6.305	25 (83)	5 (17)	8 (27)	22 (73)	6 (20)	4 (13)	2 (7)	7 (23)
联合用药组 (n=30)	7.300 ± 1.263 ^a	69.233 ± 7.122 ^a	21 (70) ^a	9 (30) ^a	5 (17) ^a	25 (83) ^a	10 (33) ^a	8 (27) ^a	5 (17) ^a	4 (13) ^a
χ^2/t 值	0.212	0.710	1.490		0.883		1.363	1.666	1.455	1.001
<i>P</i> 值	0.833	0.483	0.222		0.347		0.242	0.196	0.227	0.316

注: a, 与单药组相比, $P>0.05$

非稳定时间点, 记录为第 7 天和此时用量; 出现 2 个稳定时间点, 1 个非稳定时间点, 或 1 个稳定时间点, 2 个非稳定时间点, 或 0 个非稳定时间点均记录为第 14 天和此时用量; 另, 需按滴定流程重新调整羟考酮用量的患者不按此方法计算。

1.5.3 疼痛评估 本文借助 NP 的特异性问卷连续动态评估患者疼痛情况, 选用的是简化 McGill 疼痛问卷 (simplification McGill pain questionnaire, SF-MPQ)^[6]。比较 2 组治疗前、治疗后 3 d、治疗后 7 d 及治疗后 14 d 时的疼痛情况。

1.5.4 生活质量评估 采用简明疼痛评估量表 (brief pain inventory, BPI)^[7] 评估疼痛对患者日常活动、情绪、行走能力、日常工作、与他人的关系、睡眠、生活乐趣共 7 项生活质量指标的影响。

1.5.5 不良反应 详细记录并比较 2 组治疗后 3、7、14 d 时的不良反应。按照常见药物毒性反应分级标准 (NCI-CTCAE4.03)^[8] (由美国国家癌症研究所指定) 评价不良反应, 分为 0~4 级。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件, 计量数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。对数据进行重复测量方差分析, 非重复测量设计 2 组比较采用 *t* 检验, 为减少 I 型错误进行 Bonferroni 校正; 计数资料采用百分比表示, 比较采用卡方检验。

2 结 果

2.1 临床资料

选取患者中男 46 例, 女 14 例。NRS 评分 6~10 分, 平均

(7.26 ± 0.14) 分。年龄 61~87 岁, 平均 (68.60 ± 6.69) 岁。病种包括肺癌、结直肠癌、食管癌、肝癌、胃癌、原发性肝癌、恶性淋巴瘤、乳腺癌、胰腺癌、宫颈癌、卵巢癌、鼻咽癌等。所有患者按国际 TNM 分期, 其中Ⅲ期 13 例, Ⅳ期 47 例。合并原发性高血压 16 例, 糖尿病 12 例, 冠心病 7 例, 慢支炎、肺气肿 11 例。所有患者均无其他脏器的严重合并症。2 组患者年龄、性别、疾病分期等各项指标比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。见表 1。

2.2 加巴喷丁使用情况

联合用药组 30 例患者中有 25 例成功添加并维持 300 mg/次 3 次/d (83.3%), 3 例仅能耐受 300 mg/次 1 次/d (10%), 2 例患者仅能耐受 300 mg/次 2 次/d (6.6%)。30 例患者未存在加入加巴喷丁后, 需重新按照滴定流程调整羟考酮用量的情况。详见表 2。

表 2 加巴喷丁耐受情况

耐受剂量 (mg)	300	600	900
耐受例数 (n, %)	30 (100)	27 (90)	25 (83.3)
不能耐受例数 (n, %)	0 (0)	3 (10)	5 (16.6)

2.3 2 组患者药物用量比较

2 组患者各时间点羟考酮用量见表 3。与单药组相比, 3 d 及以后联合用药组盐酸羟考酮控释片日均消耗量均低于单药组 ($P<0.05$)。

2.4 2 组患者盐酸羟考酮用量稳定的时间和剂量比较

联合用药组比单药组达到盐酸羟考酮用量稳定所用的时间短、剂量少, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。详见表 4。

表 3 2 组羟考酮用量比较 (mg/d)

组别	0 d	3 d	7 d	14 d
单药组 (n=30)	51.333 ± 18.705	66.666 ± 25.370	76.666 ± 28.324	82.667 ± 25.587
联合用药组 (n=30)	48.666 ± 22.086 ^a	50.000 ± 24.494 ^b	58.666 ± 21.613 ^b	66.666 ± 21.866 ^b
<i>t</i> 值	1.682	2.400	2.523	2.424
<i>P</i> 值 (Bonferroni 校正)	0.206	0.046	0.034	0.044

注: a, 治疗前, $P'>0.05$, 2 组用量差异无统计学差异; b, 治疗后与单药组相比, $P'<0.05$, 组间差异均有统计学意义

表 4 2 组盐酸羟考酮用量稳定的时间和剂量比较

组别	时间 (d)	剂量 (mg)
单药组 ($n=30$)	12.000 ± 3.444	82.667 ± 25.587
联合用药组 ($n=30$)	9.900 ± 4.943^a	66.666 ± 21.866^a
t 值	2.068	2.424
P 值	0.048	0.022

2.5 2 组患者疼痛情况比较

治疗前 2 组疼痛评分差异无统计学意义 ($P>0.05$)。2 组患者治疗后各时间点 (3、7、14 d) 的疼痛评分与治疗前组内比较,均有不同程度下降,差异有统计学意义 ($P<0.05$);联合用药组的评分下降程度明显,与单药组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。详见表 5。

2.6 2 组患者治疗前后生活质量评分比较

治疗前,2 组患者在日常活动、情绪、行走能力、日常工作、与他人的关系、睡眠以及生活乐趣 7 方面的评分差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后各时间点的各项指标评分与治疗前比较,各组组长内差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后 2 组在日常活动、情绪、睡眠及生活乐趣 4 个方面组间差异具有统计学意义 ($P<0.05$);其余 3 个方面组间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。详见表 6。

2.7 2 组不良反应的比较

所有病例不良反应可评价,均为 CTC AE4.03 分级 1~2 级,未因不能耐受不良反应需要调整或停止羟考酮的使用。单药组便秘和恶心、呕吐的发生率比联合用药组高,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。头晕、嗜睡的发生率联合用药组高于单药组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。其他不良反应:乏力、皮肤瘙痒、排尿困难等发生率较低,2 组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。详见表 7。

3 讨 论

MNP 发生率约为 62.4%^[9],是全球疼痛治疗的难题之一。在癌症患者中,肿瘤相关因素(如炎症因子反应等)的神经生物学作用及恶病质等肿瘤相关并发症加大了 MNP 的治疗难度,严重影响患者生

活质量,甚至因镇痛不佳阻碍抗肿瘤治疗计划。强阿片类药物是治疗 MNP 的基础,盐酸羟考酮缓释片作为其代表之一,镇痛强度是口服吗啡的 2 倍,效果持久,生物利用度高,可快速有效控制晚期癌痛^[10-11]。缺点是随着剂量增加,便秘等相应副作用增多,影响患者生活质量。MNP 辅助治疗药物加巴喷丁是一种抗惊厥药物,其结构与 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)类似,在中枢神经系统中,主要与突触前神经元背角电压门控钙离子通道的 N 及 PQ 上的 α -2 δ 亚基结合,抑制活性钙离子的兴奋偶联^[12],增加 GABA 容量,并间接抑制 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)^[13];其镇痛作用通过中枢、脊髓、外周多种途径介导,不受阿片拮抗的影响,减少耐药发生^[5]。根据以上作用机制判断,加巴喷丁可辅助强阿片类药物治疗神经病理性疼痛,反复给药不易出现耐药。同时,另有临床报道其耐受性良好,具有改善睡眠、提高生活质量的效果^[14-16]。

本研究发现,加巴喷丁的加量计划按照规范执行后,联合用药组中大多数患者能耐受至 300 mg/次 3 次/d 的剂量,极少数不能耐受者亦可维持至 300 mg/次 1 次/d,研究表明,在每日分 3 次口服总剂量为 900 mg 时的加巴喷丁生物利用度最高,可达 60%,故本文选择的时间观察点为加巴喷丁加量至维持剂量的第 3 天开始,并延长观察至 14 d。在我国相当部分老年患者不能耐受或不愿接受积极抗肿瘤治疗,使得肿瘤快速进展的实际情况,是导致癌痛程度日趋加重的重要原因之一,羟考酮用量因此常需逐渐调整增加,而 MNP 较普通癌痛更难控制。从本文中可以看到 2 组患者羟考酮用量随着时间的发展均有增加,而联合用药组羟考酮用量在使用加巴喷丁维持量的第 3 天开始即明显低于单药组,并出现持续平稳状态,疼痛评分逐渐下降,而单药组的镇痛剂量仍在积极调整后才能更好地降低

表 5 2 组 SM-MPQ 疼痛评分的比较

组别	治疗前评分	治疗后评分		
		3 d	7 d	14 d
单药组 ($n=30$)	29.300 ± 5.621	25.733 ± 6.496	22.266 ± 5.381	17.900 ± 4.237
联合用药组 ($n=30$)	29.033 ± 6.266	22.466 ± 4.272	19.433 ± 3.856	13.766 ± 3.125
t 值	0.330	3.514	3.983	4.502
P 值 (Bonferroni 校正)	1.488	0.002	0.000	0.000

表 6 2 组患者生活质量评分比较

项目	分组	例数	治疗前评分	治疗后评分		
				3 d	7 d	14 d
日常活动评分	单药组	30	6.633 ± 2.008	4.700 ± 1.465	3.966 ± 1.159	3.866 ± 1.008
	联合用药组	30	6.333 ± 1.971	3.266 ± 0.980	2.866 ± 0.899	2.500 ± 0.682
<i>t</i> 值			1.430	5.787	5.086	7.244
<i>P'</i> 值(Bonferroni 校正)			0.326	0.000	0.000	0.000
不同时间点之间有统计学差异 ($F=160.472, P=0.000$);时间与分组之间存在交互效应 ($F=4.729, P=0.014$);不同组别之间存在统计学差异 ($F=13.912, P=0.000$)						
情绪评分	单药组	30	5.800 ± 1.399	3.700 ± 1.055	3.333 ± 0.802	3.200 ± 0.805
	联合用药组	30	5.666 ± 1.470	2.766 ± 0.626	2.033 ± 0.927	1.800 ± 0.961
<i>t</i> 值			0.779	6.513	6.547	6.011
<i>P'</i> 值(Bonferroni 校正)			0.884	0.000	0.000	0.000
不同时间点之间有统计学差异 ($F=172.391, P=0.000$);时间与分组之间存在交互效应 ($F=6.362, P=0.005$);不同组别之间存在统计学差异 ($F=26.441, P=0.0000$)						
行走能力评分	单药组	30	4.433 ± 3.212	3.233 ± 2.112	2.800 ± 1.669	2.600 ± 1.452
	联合用药组	30	4.733 ± 3.128	3.200 ± 1.901	2.566 ± 1.381	2.333 ± 1.212
<i>t</i> 值			0.134	0.004	0.348	0.596
<i>P'</i> 值(Bonferroni 校正)			0.715	0.949	0.558	0.443
不同时间点之间有统计学差异 ($F=38.758, P=0.000$);时间与分组之间不存在交互效应 ($F=0.726, P=0.439$);不同组别之间不存在统计学差异 ($F=0.015, P=0.904$)						
日常工作评分	单药组	30	8.033 ± 1.884	6.933 ± 1.740	6.366 ± 1.542	5.266 ± 1.201
	联合用药组	30	8.333 ± 1.347	7.400 ± 1.379	6.666 ± 1.561	5.400 ± 1.566
<i>t</i> 值			1.430	1.998	1.795	0.643
<i>P'</i> 值(Bonferroni 校正)			0.326	0.110	0.166	1.052
不同时间点之间有统计学差异 ($F=76.607, P=0.000$);时间与分组之间存在不交互效应 ($F=0.249, P=0.824$);不同组别之间不存在统计学差异 ($F=0.877, P=0.353$)						
与他人关系评分	单药组	30	2.900 ± 1.900	2.033 ± 1.351	1.833 ± 1.147	1.666 ± 0.958
	联合用药组	30	3.633 ± 2.355	2.766 ± 2.011	2.366 ± 1.542	2.033 ± 1.401
<i>t</i> 值			1.613	1.856	1.944	1.459
<i>P'</i> 值(Bonferroni 校正)			0.236	0.148	0.124	0.310
不同时间点之间有统计学差异 ($F=37.640, P=0.000$);时间与分组之间存在不交互效应 ($F=0.775, P=0.438$);不同组别之间不存在统计学差异 ($F=2.338, P=0.132$)						
睡眠评分	单药组	30	6.633 ± 2.042	5.033 ± 1.425	4.533 ± 1.041	3.866 ± 0.973
	联合用药组	30	6.933 ± 2.033	4.066 ± 1.460	3.666 ± 0.958	2.966 ± 0.556
<i>t</i> 值			1.725	3.713	4.878	4.382
<i>P'</i> 值(Bonferroni 校正)			0.190	0.002	0.000	0.000
不同时间点之间有统计学差异 ($F=106.037, P=0.000$);时间与分组之间存在交互效应 ($F=4.600, P=0.011$);不同组别之间存在统计学差异 ($F=5.210, P=0.026$)						
生活乐趣评分	单药组	30	5.300 ± 1.985	4.133 ± 1.407	3.600 ± 1.132	3.000 ± 1.050
	联合用药组	30	5.533 ± 1.634	3.400 ± 0.813	2.633 ± 0.718	1.866 ± 0.628
<i>t</i> 值			1.229	3.003	4.690	4.753
<i>P'</i> 值(Bonferroni 校正)			0.458	0.010	0.000	0.000
不同时间点之间有统计学差异 ($F=104.198, P=0.000$);时间与分组之间存在交互效应 ($F=5.966, P=0.004$);不同组别之间存在统计学差异 ($F=7.330, P=0.009$)						

疼痛评分,这考虑与加巴喷丁会提高吗啡血药浓度、增强其镇痛效果的优点相关,因此会减少羟考酮用量及其带来的相关不良反应。说明加巴喷丁对于应

用羟考酮控制的 MNP 的治疗可起到一定协同作用。这点与其他文献报道结果一致^[17]。在老年人的生活中,生活质量的高低与情绪、睡眠和生活兴趣 3 个

表 7 2 组不良反应发生例数比较

不良反应	单药组 (n=30,n,%)	联合用药组 (n=30,n,%)	χ^2 值	P 值
便秘	20 (66.7) ^a	12 (40.0)	4.285	0.038
恶心、呕吐	12 (40.0) ^a	4 (13.3)	5.454	0.019
头晕	3 (10.0)	10 (33.3) ^b	4.811	0.028
嗜睡	2 (6.7)	9 (30.0) ^b	5.454	0.019
乏力	6 (20.0)	5 (16.7) ^c	0.111	0.738
皮肤瘙痒	2 (6.7)	1 (3.3) ^c	—	1.000
排尿困难	2 (6.7)	2 (6.7) ^c	—	1.000

注:“—”为 Fisher 确切概率法。a:与联合用药组相比, $P<0.05$,差异有统计学意义;与单药组相比,b: $P<0.05$,差异有统计学意义;c: $P>0.05$,差异无统计学意义

方面密切相关。本研究发现,随着疼痛的缓解,2 组患者的生活质量各方面均较治疗前提高,特别是在治疗后联合用药组较单药组的老年患者在情绪、睡眠质量以及生活乐趣 3 个方面的改善更为显著。所有患者治疗过程中均未出现严重不良反应,联合用药组便秘和恶心、呕吐的发生率明显低于单药组,可能与联合使用加巴喷丁后,羟考酮的用量相应减少有关。头晕、嗜睡的发生率联合用药组高于单药组,考虑与加巴喷丁对 GABA 介导的传入通道的抑制(减少兴奋性传入信号)的机制相关。

但本研究仍存在以下局限性:疼痛评分的改善与患者进行的抗肿瘤治疗的相关性不能排除,仍需进一步分析研究;这是 1 项小样本单中心的回顾性分析,目前尚需更大样本的多中心研究数据来证实羟考酮联合加巴喷丁在老年 MNP 患者中应用的疗效及安全性。从目前看来联合治疗比单独使用羟考酮更能使老年患者获得相对满意的镇痛效果,有效减少羟考酮用量,明显减轻羟考酮药物不良反应,改善患者生活质量。

参 考 文 献

[1] Jensen TS, Baron R, Haanpää M, et al. A new definition of neuropathic pain[J]. Pain, 2011, 152(10): 2204–2205.
[2] Bray F, Jemal A, Grey N, et al. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(8): 790–801.

[3] Błaszczyk F, Droń A. Pain therapy with oxycodone/naloxone prolonged-release combination: case report[J]. Contemp Oncol, 2013, 17(4): 404–406.
[4] Smith HS. Opioids and neuropathic pain[J]. Pain Physician, 2012, 15(3S): 93–110.
[5] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines for Adult Cancer Pain (2014 Version)[DB/OL]. <http://www.nccn.org>.
[6] Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire[J]. Pain, 1987, 30(2): 191–197.
[7] Cleeland CS. Measurement and prevalence of pain in cancer[J]. Semin Oncol Nurs, 1985, 1(2): 87–92.
[8] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03, June 14, 2010. US Department of Health and Human Services. National Institutes of Health National Cancer Institute. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
[9] 沈倩, 尹玉平, 于世英. 165 例癌痛患者癌症相关神经病理性疼痛的诊疗现状调查[J]. 实用肿瘤学杂志, 2012, 26(4): 343–347.
[10] Arendt-Nielsen L, Olesen AE, Staahl C, et al. Analgesic efficacy of peripheral κ -opioid receptor agonist CR665 compared to oxycodone in a multi-modal, multi-tissue experimental human pain model: selective effect on visceral pain[J]. Anesthesiology, 2009, 111(3): 616–624.
[11] Gomes T, Mamdani MM, Paterson JM, et al. Trends in high-dose opioid prescribing in Canada[J]. Can Fam Physician, 2014, 60(9): 826–832.
[12] Kukkar A, Bali A, Singh N, et al. Implications and mechanism of action of gabapentin in neuropathic pain[J]. Arch Pharm Res, 2013, 36(3): 237–251.
[13] Yoshizumi M, Parker RA, Eisenach JC, et al. Gabapentin inhibits γ -amino butyric acid release in the locus coeruleus but not in the spinal dorsal horn after peripheral nerve injury in rats[J]. Anesthesiology, 2012, 116(6): 1347–1353.
[14] Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain[J]. Pain, 2010, 150(3): 573–581.
[15] Mishra S, Bhatnagar S, Goyal GN, et al. A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study[J]. Am J Hosp Palliat Care, 2012, 29(3): 177–182.
[16] 张宁. 加巴喷丁联合硫酸吗啡控释片治疗癌性神经痛的疗效及不良反应[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(11): 40–42.
[17] 刘宁红, 吴海玲. 盐酸羟考酮缓释片联合加巴喷丁治疗老年重度癌痛的临床观察[J]. 中国药物与临床, 2015, 15(9): 1301–1303.

(责任编辑: 冉明会)