

丁丙诺啡透皮贴剂治疗中重度慢性疼痛的疗效及安全性

柯金珍¹, 颜志文¹, 陈丰庆¹, 罗琪² (厦门大学附属第一医院¹药学部,²肿瘤外科, 厦门 361003)

【摘要】 目的 观察丁丙诺啡透皮贴剂治疗中重度慢性疼痛的疗效和安全性。方法 收集2015年10月至2016年3月在我院骨科门诊确诊为中重度慢性疼痛患者68例,给予丁丙诺啡透皮贴剂进行止痛治疗,初始剂量5 mg,qw,根据疼痛情况调整剂量至无痛或基本无痛状态。对每位患者随访1个月,分别评估患者治疗前后疼痛强度、镇痛效果、生活质量、用药依从性,同时监测药物不良反应。结果 治疗前、后患者疼痛数字评分分别为(5.90±1.05)分和(1.35±0.75)分, $P<0.05$;疼痛总缓解率为91.18%;治疗后SF-36生活质量量表(中文版)8个方面维度分数和用药依从性均较治疗前显著提高($P<0.05$);药物不良反应发生率为8.82%。结论 丁丙诺啡透皮贴剂具有镇痛稳定、作用持久、不良反应轻、用药依从性高等特点,可倡导应用于中重度慢性疼痛的治疗。

【关键词】 丁丙诺啡; 透皮贴剂; 中重度慢性疼痛; 临床疗效; 安全性

【文献标志码】 B

【文章编号】 1007-4406(2017)04-0250-04

Efficacy and safety of buprenorphine transdermal patches in relieving moderate to severe chronic pain

KE Jinzhen¹, YAN Zhiwen¹, CHEN Fengqing¹, LUO Qi² (¹Department of Pharmacy, ²Department of Surgical Oncology, First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, China)

【ABSTRACT】 *AIM* To observe the efficacy and safety of buprenorphine transdermal patches in relieving moderate to severe chronic pain. *METHODS* From October 2015 to March 2016, a total of 68 patients with moderate to severe chronic pain in orthopaedics clinic in our hospital were treated with buprenorphine transdermal patches, used with an initial dose of 5 mg qw and adjusted dose until pain disappeared. After one-month follow-up, the patients with moderate to severe chronic pain were respectively evaluated and pain relief, quality of life, medication compliance and adverse drug reactions were compared. *RESULTS* At pre-therapy and post-treatment, the scores of NRS(numerical rating scale) of the patients were (5.90±1.05) and (1.35±0.75) respectively, $P<0.05$. There was significant difference before and after treatment in pain relief, life quality and medication compliance ($P<0.05$). The total remission rate in pain was 91.18%. It was 8.82% in incidence rate of adverse drug reactions. *CONCLUSION* Buprenorphine transdermal patches have the characteristics of stable analgesia, long duration of effect, less adverse drug reactions and higher compliance, and can be advocated for in the treatment of moderate to severe chronic pain.

【KEY WORDS】 buprenorphine; transdermal patch; moderate to severe chronic pain; clinical efficacy; safety

慢性疼痛已严重影响着人类的生活,日益凸显成为公共社会健康问题。治疗慢性疼痛常用药物有非甾体消炎镇痛药、阿片类药物、糖皮质激素等,然

而众所周知的药物不良反应,使得这些药物的临床应用受到局限。故寻找理想的镇痛药已成为临床上研究的热点。丁丙诺啡(buprenorphine)是阿片 μ 受

【第一作者】 柯金珍(1969-),女,主任药师。主要从事医院药学和临床药学研究。E-mail: kejl@163.com

【通信作者】 罗琪,主任医师,教授

体部分激动剂,对 κ , δ 受体有弱的拮抗作用,具有高效镇痛作用和呼吸抑制、戒断症状、成瘾性等不良反应轻的特点。在我国,丁丙诺啡注射剂和舌下含片分别于1991年和1998年获批上市,透皮贴剂于2013年7月获批上市。2010年7月,美国FDA批准丁丙诺啡经皮释药周效贴膏 Butrans 用于治疗中至重度慢性疼痛。目前,国内对丁丙诺啡透皮贴剂的临床应用现状仍难尽人意,这可能与该药伴有阿片类药物类似的不良反应有关。丁丙诺啡透皮贴剂作为我院新引进的一个药品,有必要对该药应用于中重度慢性疼痛治疗进行临床的再评价。

1 资料与方法

1.1 病例选择 选择2015年10月至2016年3月,于我院骨科门诊就诊,符合:①中重度慢性疼痛患者(非癌痛);②疼痛数字评分(numerical rating scale, NRS) > 3分;③年龄18~90岁;④意识清醒,表述清楚,具有配合治疗的能力;⑤采用自愿原则,同意接受随访与指导,并签署知情同意书。并排除:①孕妇或哺乳期妇女;②有吗啡类药物过敏或不耐受患者;③皮肤疾患无法应用透皮贴剂患者;④肝功能异常者;⑤疼痛尚不要求长久使用止痛药的患者;⑥正在使用其他阿片类药物患者。

共选取中重度慢性疼痛患者68例,其中男33例,女35例。年龄(52.69±17.69)岁,26~88岁;以30~39岁居多,占23.53%;其余各个年龄段分布较为均衡。病程(3.44±1.83)年,1~10年。颈部疼痛11例,腰部疼痛22例,肩部疼痛7例,四肢疼痛28例。

在试验期间,若有:①观察中发现不符合入选标准的病例;②观察表记录不规范的病例;③非因不良反应而退出试验的病例;④治疗中断病例;⑤中途拒绝随访病例;⑥失访病例(外地就医患者和病情严重住院患者),则予剔除。

1.2 药品 丁丙诺啡透皮贴剂[德国LTS Lohmann Therapie-Systeme AG生产,萌蒂(中国)制药有限公司分装,国药准字J20130124,批号701174A104,每贴5mg];双氯芬酸钠缓释胶囊(中国药科大学制药有限公司,批号1506191,每粒50mg)。

1.3 给药方法 入选患者予丁丙诺啡透皮贴剂5mg,外贴,qw,并辅助给予双氯芬酸钠缓释胶囊50mg po,bid×2d。2d后停用双氯芬酸钠缓释胶囊(因为丁丙诺啡血药浓度在3d内可达到稳态),于第4天采用NRS进行疼痛评估。若NRS≤3,止痛

效果满意;NRS>3,则治疗效果不佳,应给予剂量调整方案,即在原有治疗用药方案基础上,增加丁丙诺啡透皮贴剂5mg,外贴,qw;每3天调整一次剂量,直至NRS≤3。治疗期间,患者可允许同时使用通便及防治恶心、呕吐等辅助药物。贴剂7d更换1次,每次换药均在丁丙诺啡透皮贴剂上标记时间。贴敷部位可选择上臂外侧、前胸上部、后背上部或胸部侧方,敷贴时用手掌用力按压30s,确保贴剂与皮肤表面完全接触,特别注意对边缘部分的按压。

1.4 随访记录 从入组至观察结束共4周,每周复诊1次,由骨科门诊随诊临床药师进行跟踪评估记录,且患者或家属可24h随时进行相关咨询。随访中填写研究者自行设计的随访登记表,内容包括患者一般资料(姓名、性别、年龄、病历号、临床诊断)和随访指标(疗效评价、NRS、生活质量评估项目、Morisky用药依从性调查和药物不良反应调查)。

1.5 指标的评估及监测

1.5.1 疼痛强度评估 疼痛强度评估用NRS,由患者根据自己的疼痛情况,选择标尺上0~10的数字代表疼痛程度,其中0为无疼痛,1~3分为轻度疼痛,4~6分为中度疼痛,7~10分为重度疼痛。

1.5.2 生活质量评估^[2] 采用SF-36生活量表(Short Form 36-item Health Survey, SF-36)评分法。在征得门诊患者同意的情况下,由患者或家属填写一般资料,包括被调查人的年龄、性别、职业、疾病种类、病程等基本问题,由门诊随诊临床药师依照SF-36(中文版)专人负责评估患者健康状况。评估内容是由36项条目问题构成,并归结为与健康相关的8个维度,即社会功能、情感角色、心理健康、躯体功能、躯体角色、肌体疼痛、生命活力和一般健康。将上述8个方面维度的得分用“转换分数”表示,换算得分=(实际得分-该方面的可能最低得分)/该方面可能分数范围×100%,得分越高表示健康程度越好。

1.5.3 用药依从性评分 使用Morisky用药依从性评分法,有4个条目:①你是否曾经忘记服药;②你是否有时不注意服药;③当你自觉症状改善时,你是否曾停止服药;④当你服药后自觉症状更糟时,你是否曾停止服药。答案分“是”“否”2种。回答“是”得1分,回答“否”得0分。得分越高,依从性越好^[3]。得分为0分者定义为依从性好,得分为1~4分者定义为依从性差。

1.5.4 药物不良反应监测 监测治疗过程中发生

的各种不良反应,如头晕、嗜睡、恶心、呕吐、便秘、瘙痒、尿潴留等不良反应,并计算不良反应发生率。

1.6 疗效评价标准 完全缓解(complete remission, CR):疼痛完全消失;部分缓解(partial remission, PR):疼痛明显改善,睡眠基本不受干扰,生活正常;轻微缓解(minor remission, MR):疼痛有些减轻,仍感明显疼痛,睡眠和正常生活仍受干扰;无效(null remission, NR):疼痛无减轻^[1]。以CR+PR计算总缓解率。

1.7 统计学处理 采用SPSS 18软件进行统计学分析处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 t 检验;计数资料以百分率(%)表示,用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异

有统计学意义。

2 结果

2.1 NRS 治疗前,入选患者的NRS均在4分及以上,其中4~6分者(中度疼痛)有42例,7~10分者(重度疼痛)26例,得分为(5.90 ± 1.05)分;治疗4周后,所有患者的NRS均在3分以内,其中0分者有5例,1~3分者63例,得分为(1.35 ± 0.75)分。将治疗前、后患者NRS进行比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 镇痛效果 随访1个月后,68例患者中CR 5例,PR 57例,MR 6例,总缓解率91.18%。按入选时中、重度疼痛分组2组的缓解情况见表1。

表1 中、重度慢性疼痛患者经丁丙诺啡治疗后的疼痛缓解程度及缓解率

[例(%)]

组别	CR	PR	MR	NR	总缓解
中度疼痛($n=42$)	5(11.90)	36(85.71)	1(2.38)	0(0)	41(97.61)
重度疼痛($n=26$)	0(0)	21(80.77)	5(19.23)	0(0)	21(80.77)

2.3 生活质量 68例患者治疗前后基于SF-36生活质量量表(中文版)8个方面维度分数比较见表2。可见治疗后所有维度的分值均较治疗前有显著提高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。表明丁丙诺啡透皮贴剂治疗中重度慢性疼痛时对患者生活质量有显著提高作用。

表2 治疗前后各组患者生活质量的比较 ($\bar{x} \pm s, n=68$)

维度	治疗前	治疗后
社会功能	45.96 ± 15.79	75.92 ± 6.23 ^b
情感角色	21.08 ± 30.96	56.37 ± 23.22 ^b
心理健康	51.29 ± 9.22	78.82 ± 4.48 ^b
躯体功能	37.13 ± 21.34	69.78 ± 11.76 ^b
躯体角色	15.07 ± 34.32	56.61 ± 33.07 ^b
肌体疼痛	65.78 ± 8.33	80.23 ± 6.57 ^b
生命活力	49.26 ± 7.54	79.12 ± 5.98 ^b
一般健康	48.90 ± 4.13	51.84 ± 4.72 ^b

与治疗前比较, ^b $P < 0.05$

2.4 不良反应 本试验期间共发生不良反应6例(不良反应发生率8.82%),其中恶心3例,头晕2例,皮肤红斑1例,未观察到呼吸抑制和不能耐受去除贴剂者。

2.5 用药依从性 治疗前,患者用药依从性经Morisky评分法评价,其中38例患者(55.88%)的用药依从性好,30例患者(44.12%)的用药依从性为差;经4周治疗后,有59例患者(86.76%)的依

从性被评为好,只有9例患者(13.24%)的依从性依然被评为差。经 χ^2 检验,治疗后患者用药依从性显著好于治疗前($P < 0.05$)。

3 讨论

丁丙诺啡是阿片类强效镇痛药^[4],在相对低的剂量下可激活 μ 阿片受体,产生有效镇痛作用,等剂量丁丙诺啡的镇痛强度是吗啡的25~50倍^[5]。丁丙诺啡透皮贴剂是丁丙诺啡的一种剂型,药理活性与其他剂型相同。已有双盲试验结果^[6]表明,丁丙诺啡透皮贴剂可以有效治疗慢性中度到重度腰痛患者。KARLSSON等^[7]研究结果显示,丁丙诺啡透皮贴剂在低剂量时,对慢性中度到重度的髋关节或膝关节疼痛的关节炎,效果可靠。本研究结果也显示,丁丙诺啡透皮贴剂对中重度慢性疼痛患者具有良好镇痛作用,疼痛缓解率可达91.18%。一般来说,丁丙诺啡透皮贴剂可单独应用。考虑到该药起效时间较长,因此在开始使用治疗和剂量调整期间,需要辅助补充短效止痛药。另外,由于丁丙诺啡药理作用是部分占据受体,在急性疼痛或出现爆发性疼痛时,仍然可使用其他短效阿片类药物作为急救。

众所周知,改善患者的生活质量是中重度慢性疼痛治疗的主要目标之一。有研究^[8-9]证实,在慢性中、重度非癌性疼痛患者中使用丁丙诺啡贴剂治疗(从低剂量开始),1个月内可获得良好的止痛效果,生活质量也明显得到改善。本次研究采用

SF-36 生活质量量表评分法,对使用丁丙诺啡透皮贴剂中重度慢性疼痛患者的生活质量进行了测量和研究,结果显示8方面维度得分治疗后均较治疗前得到显著提高,表明丁丙诺啡透皮贴剂在治疗中重度慢性疼痛时有助于患者生活质量的改善。另外,患者用药依从性的好坏是决定疼痛治疗成败的重要因素。在治疗过程中,患者可能会出现忘记服药、不注意用药、自觉症状改善时停药或自觉症状更坏时停药等多种情况,从而影响到治疗结果。由于丁丙诺啡具有与阿片受体亲和力强、解离速度慢的特点,其透皮贴剂更具有长效的优势,只要每周使用1次,较大提升患者用药便利性,从而提高治疗的依从性,受到临床的好评。本研究结果显示,患者用药依从性在治疗前后比较差异有统计学意义,表明使用丁丙诺啡透皮贴剂可提升患者用药依从性。

相对而言,丁丙诺啡透皮贴剂是一个较安全的药品,临床上常见的药物不良反应有恶心、头痛、头晕、便秘、嗜睡、呕吐、口干和粘贴部位瘙痒、红斑及皮疹等,罕见的有呼吸抑制。本研究结果显示,丁丙诺啡透皮贴剂的药物不良反应发生率为8.82%,均为临床常见的不良反应,未见呼吸抑制病例。由此可见,作为外用制剂,丁丙诺啡透皮贴剂在门诊使用中较为安全,不易引起严重的不良反应。有文献^[10]证实丁丙诺啡在镇痛完全有效的剂量范围内呼吸抑制呈平顶效应,而镇痛作用则没有出现平顶效应。由于丁丙诺啡主要在肝脏代谢,其代谢物通过粪便排出,用于肾功能降低的患者不易发生药物蓄积,故可作为老年及肾功能受损患者镇痛首选药^[11]。

总之,丁丙诺啡透皮贴剂具有镇痛稳定、疗效持久、不良反应轻、用药依从性高等特点,可倡导应用于治疗中重度慢性疼痛。

【参考文献】

- [1] 孙燕,石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2007: 257-264.
- [2] 王军,尹航,潘军英,等. 基于 SF-36 生活质量量表对推拿治疗肩关节周围炎的生活质量研究[J]. 针灸临床杂志, 2013, 29(7): 36.
- [3] TZENG JI, CHANG CC, CHANG HJ, et al. Assessing analgesic regimen adherence with the Morisky Medication Adherence Measure for Taiwanese patients with cancer pain[J]. J Pain Symptom Manage, 2008, 36(2): 157.
- [4] 徐建国,王楠. 中重度疼痛治疗药丁丙诺啡透皮贴剂的药理作用及临床评价[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(23): 2717.
- [5] VADIVELU N, HINES RL. Management of chronic pain in the elderly: focus on transdermal buprenorphine[J]. Clin Interv Aging, 2008, 3(3): 421.
- [6] GORDON A, CALLAGHAN D, SPINK D, et al. Buprenorphine transdermal system in adults with chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study, followed by an open-label extension phase[J]. Clin Ther, 2010, 32(5): 844.
- [7] KARLSSON M, BERGGREN AC. Efficacy and safety of low dose transdermal buprenorphine patches (5, 10, and 20 µg/h) versus prolonged-release tramadol tablets (75, 100, 150, and 200 mg) in patients with chronic osteoarthritis pain: A 12 week, randomized, open-label, controlled, parallel-group noninferiority study[J]. Clin Ther, 2009, 31(3): 503.
- [8] WAHLE K, KRINGS D, SCHWENKE K. Pain therapy in the elderly: 7-day transdermal buprenorphine patch in clinical practice. Results of a non-interventional study[J]. MMW Fortschr Med, 2013, 155(Suppl 1): S25.
- [9] MITRA F, CHOWDHURY S, SHELLEY M, et al. A feasibility study of transdermal buprenorphine versus transdermal fentanyl in the long-term management of persistent non-cancer pain[J]. Pain Med, 2013, 14(1): 75.
- [10] 张开镐. 丁丙诺啡的药理学研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2010, 37(3): 161.
- [11] SRINIVAS NR. Transdermal buprenorphine interesting observations on the metabolite norbuprenorphine levels in elderly subjects[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2013, 69(8): 1607.

(2016-07-08 收稿)