维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2004)06－0825－02

罗非昔布应用于晚期癌症止痛的疗效评价

罗 琼，黄 华

(重庆医科大学临床学院疗养院，重庆 400016)

【摘 要】目的：评价罗非昔布对晚期癌痛病人的镇痛作用。方法：108 例经病理学确诊的晚期癌症疼痛病人，给予口服罗非昔布片治疗，每次 25～50mg，每天 1 次，观察病人疼痛缓解情况 结果：罗非昔布片每天口服 1 次，可以有效地控制晚期癌症病人的轻、中度疼痛，临床镇痛总有效率为 84.26%。无明显头晕，恶心、呕吐，胃部不适，便秘等不良反应 结论：罗非昔布片对晚期癌症疼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】罗非昔布；不良反应；晚期癌症；止痛

【中国图书分类法分类号】R971⁺.1；R730.53 【文献标识码】B 【收稿日期】2003－04－08

Study on analgesic effect of rofecoxib on patients with advanced carcinoma

LUO Qiong, et al

(*Department of Hospice, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To study the analgesic effect of rofecoxib on patients with advanced carcinoma. *Methods*: In a randomized clinical trial, 108 pathologically diagnosed cancer patients were treated with rofecoxib(dose 25～50mg/d) and the pain relief was observed among all the patients. *Results*: Rofecoxib was effective in control of cancer related pain in an oral dose of 25～50mg/day with a total effective rate of 84.26%. The main adverse reactions such as drowsiness, dizziness, nausea, vomiting, discomfort in stomach and constipation were slight. *Conclusion*: Rofecoxib is effective for relieving cancer related pain with sustained duration and slight in adverse reaction and convenient for administration.

【Key words】Rofecoxib; Adverse reaction; Advanced carcinoma; Analgesia

癌性疼痛是晚期癌症病人的常见症状，随着我国针对癌症病人的三阶梯止痛治疗工作的开展，应用口服止痛药物治疗癌性疼痛已较为普及。在癌性疼痛的三阶梯治疗中，一阶梯用药主要是 NSAIDs 类药物。传统 NSAIDs 由于环氧化酶－1 的抑制可引起严重的胃肠道不良反应。罗非昔布作为环氧化酶－2 特异性抑制剂，具有良好的抗炎及镇痛作用，它几乎不抑制环氧化酶－1 的活性，具有相当高的胃肠安全性。我们自 2002 年起采用罗非昔布治疗轻、中、重度的晚期癌性疼痛，疗效满意，现总结如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

本组 108 例，为 2002 年 4 月至 2003 年 12 月我科收治的，经病理学检查确诊患有不同类型的晚期癌症病人，伴有轻、中或重度癌性疼痛。其中 10～19 岁 2 例，20～39 岁 11 例，40～59 岁 50 例，≥60 岁为 45 例，年龄最小 10 岁，最大 76 岁，平均年龄为 56.2 岁。其中，男性 58 例，女性 50 例。

临床诊断：主要为肺癌、消化道癌(食管癌、肝癌、胃癌、结肠癌等)、乳腺癌、骨恶性肿瘤或转移性癌等。

1.2 药物及给药方法

罗非昔布片(商品名万络)，25mg/片，采用每天 1 次给药，每次 25mg，服药 3～4 天后效果不佳者调整剂量(50mg/次，1 次/天)。服药时间最短 28 天，最长 335 天。

1.3 疼痛强度(Pain intensity, PI)[1]

采用数字分级法(NRS)：用 0～10 的数字代表不同程度的疼痛，0 为无痛，10 为剧痛。让患者圈出一个最能代表自己疼痛程度的数字。

0：无痛 1～3：轻度疼痛

4～6：中度疼痛 7～10：重度疼痛

按 NRS 疼痛分级标准统计本组病例，其中轻度疼痛 38 例，中度疼痛 50 例，重度疼痛 20 例。

1.4 疗效评定标准

作者介绍：罗 琼(1965－)，女，主治医师，主要研究方向：癌症止痛。

维普资讯 http://www.cqvip.com

所有病人在服药后连续观察 7～10 天，按 WHO 评定标准予以评定：

完全缓解(CR)：治疗后完全无痛。

部分缓解(PR)：疼痛较治疗前明显缓解，睡眠基本上不受干扰，能正常生活。

轻度缓解(MR)：疼痛较给药前减轻，但仍感疼痛明显，睡眠受干扰。

无缓解(NR)：与治疗前比较疼痛无减轻。

疼痛缓解度(Pain relief，PAR)由医务人员判断，将患者疼痛缓解程度予以记录。记录时间与疼痛强度变化时间同步。

1.5 生活质量评分(Quality of life，QOL)[2]

共 60 分。极差≤20 分；差：21～30 分；一般 31～40 分；较好：41～50 分；良好：51～60 分。

1.6 观察与判定

记录受试者血压、呼吸、心率变化 严密观察临床出现的不良反应，如头晕、恶心、呕吐等，其不良反应程度以轻、中、重度记录，并判定不良反应与受试药的相关性(无关，可能有关，很可能有关，肯定有关)。

2 结 果

2.1 疗效

罗非昔布治疗 108 例癌性疼痛的疗效见表 1。

表 1 罗非昔布对 108 例癌性疼痛的疗效(n)

疼痛疗效	例数	CR	PR	MR	NR	总有效率(%)
轻度	38	24	12	2	0	94.73
中度(未使用二阶梯药物)	15	4	7	2	2	73.33
中度(合并使用二阶梯药物)	35	19	11	3	2	85.71
重度(合并使用三阶梯药物)	20	6	8	3	3	70.00
合计	108	53	38	10	7	84.26

总有效率＝CR＋PR。

38 例轻度癌性疼痛病人均是仅用罗非昔布进行止痛治疗，其中有 13 例从未服用过止痛药物，25 例曾服用其它 NSAIDs 药物，由于有较重的胃肠道反应而不能耐受或服用其它 NSAIDs 后止痛效果不佳者，改用罗非昔布片，服药 1.5h 后疼痛明显缓解，连续服药 4 天止痛效果达稳定状态。该组有效率达 94.73%。

50 例中度癌性疼痛病人中，35 例病人是已经使用一定剂量的二阶梯止痛药物而止痛效果不佳者，不增加二阶梯止痛药物剂量而合并使用罗非昔布治疗癌性疼痛；15 例病人未使用二阶梯止痛药物，单用罗非昔布治疗；其疼痛控制的有效率分别达 85.71%及 73.33%。

20 例重度癌性疼痛病人均是使用强阿片类药物盐酸吗啡(美菲康 60mg/天)而疗效不佳者，同时加用罗非昔布治疗后其疼痛也得到了明显控制，其有效率达 70.00%。

2.2 生活质量的改善

108 例患者中 101 例患者的 QOL 有不同程度的增加(3～10)分，主要表现为睡眠质量明显改善及精神、食欲增强。

2.3 不良反应

108 例服用罗非昔布的患者中均未出现恶心，呕吐等胃肠道反应。其服药前后的血压、呼吸、心率均无明显变化。

3 讨 论

罗非昔布(rofecoxib)为第 2 个用于临床的环氧化酶(cyclooxygenase，COX)－2 高选择性(或称特异性)抑制剂，通过选择性抑制 COX－2 来抑制前列腺素合成而发挥止痛作用[3～4]。本研究结果表明，罗非昔布对晚期癌症疼痛病人有良好的镇痛效果。对轻度及部分中度癌痛病人单纯使用罗非昔布即可达到良好的镇痛效果，对部分中度及重度癌痛病人，与二、三阶梯止痛药合用可以增强二、三阶梯止痛药的止痛效果，减少其用量，从而减少二阶梯或三阶梯止痛药物的不良反应。

另一方面，罗非昔布为口服制剂，临床应用方便，其达峰时间快，作用维持时间较长，通常每日仅需服药一次即可以达到较好的临床止痛效果，主要是由于应用罗非昔布后，其血浆浓度达峰时间为 2～3h、经多次用药后，4d 后达稳态。所以，初次使用罗非昔布可首先服用 25mg，每日 1 次，根据观察镇痛效果，如果效果不佳，止痛效果不满意，可在 3～4 天后增大药物剂量，一般每日 50rug，即可以达到癌性疼痛的止痛目的。

3.2 关于不良反应

传统的 NSAIDs 对 COX 的抑制无选择性，对 COX－1 及 COX－2 都有一定程度的抑制作用。COX 能催化花生四烯酸途径中前列腺素的合成，其中 COX－2 主要介导疼痛及炎症应答，是 NSAIDs 发挥抗炎镇痛的靶酶；而 COX－1 涉及到正常的生理活性如胃粘膜保护作用。罗非昔布对 COX－2 的抑制有更高的选择性阈，所以与传统(下转第 850 页)

维普资讯 http://www.cqvip.com

高于血透,且生活质量差[1]。国外研究表明,糖尿病患者腹透生存率第 1 年为 83%,5 年仅为 39%,远低于非糖尿病腹透患者,也低于糖尿病血透患者[2]。

据 NCDS 报告,Kt/V 与 Ccr 合用对透析充分性判断更趋合理,而血浆蛋白质尤其是白蛋白水平亦与透析效能密切相关。白蛋白与 Kt/V 呈正相关。当血浆白蛋白 < 35g/L 时,可以肯定患者的透析效能下降且预后不良。白蛋白下降再加之腹膜透析高转运(high transport),腹膜超滤低甚至负超滤,全身水肿加重,并发症增加,死亡率上升[3,4],长期 CAPD 患者存在脂代谢紊乱,主要表现为高甘油三脂血症,提示 CAPD 患者动脉粥样硬化的危险性更高[5~7]。

糖尿病肾病替代治疗,PD 与 HD 比较存在的主要缺点:①严重低蛋白血症、营养不良:本组观察结果表明,PD 组患者的血浆白蛋白水平显著低于 HD 组。低蛋白血症诱发感染等并发症,是影响病死率的一个重要因素。②对于腹膜高运转、残余肾功极低(无尿),透析不充分,体内水分过多,全身水肿,这也是导致病死率增加的原因。③目前腹透组采用葡萄糖透析液(据情况加入对抗胰岛素),对糖尿病患者而言,导致糖、蛋白、脂肪代谢紊乱。观察表明,PD 组胰岛素用量高于 HD 组。但血糖控制却不如 HD 组。④PD 组甘油三脂、低密度脂蛋白显著高于 HD 组,这增加了心脑血管并发症。

综上所述,糖尿病肾病终末期替代治疗方案,应综合考虑,不限于某一种透析方式。开始阶段 1~2 年可采用腹透,尽可能保护残余肾功,以后再据情况改为血透,尽可能延长病人生存时间,改善病人的生存质量。

参 考 文 献

[1] Coles GA, Williams JD. What is the place of peritoneal dialysis in the integrated treatment of renal failure[J]. Kidney Int, 1998;54:2234-2240.

[2] Foucan L, Merault H, Deloumeaux J, et al. Survival analysis of diabetic patients on dialysis in Guadeloupe[J]. Diabetes Metab, 2000;26:307-313.

[3] Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R, et al. Peritoneal dialysis modifieadonns to aroia[J]. CAPD dropouts, Petits, Dial Ball Inc, 1987;171.

[4] Twardwski ZJ, Nolph. KD, Khanna R, et al. Peritoneal equilibration test[J]. Petit Dial Bull Inc, 1987;7:138.

[5] 余学清,沈清瑞,李惠群. 不同透析方法对透析病者血浆脂蛋白和载脂蛋白的影响[J]. 中山医科大学学报, 1996;17:120-125.

[6] 叶任高,余 英,刘作海. 不卧床持续性腹膜透析中的代谢问题[J]. 中华肾病杂志, 1986;2:135-136.

[7] 张 训. CAPD 病人的营养与代谢[J]. 中华肾病杂志, 1992;8:42-44.

(上接第 826 页)NSAIDs 相比,最大的优点是胃肠道的安全性大大提高,主要是由于对 COX—1 的抑制而引起严重的胃肠道不良反应的发生率明显下降。另外罗非昔布无耐药性,长期使用无成瘾性产生。

本研究结果表明,长期口服罗非昔布而无明显的胃肠道反应,如胃肠不适、恶心、呕吐等,本组病例中最长使用罗非昔布达 335 天,并无明显的胃肠道反应,说明应用罗非昔布有更高的胃肠安全性,从而可以明显改善患者的生活质量,容易被患者接受。

参 考 文 献

[1] 李民度,刘俊淑,孙 燕. WHO 三阶梯止痛原则[M]. 见孙 燕,顾慰萍,主编. 癌症三阶梯止痛指导原则. 北京:北京医科大学出版社, 2002;16.

[2] 孙 燕,周际昌,主编. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京:人民卫生出版社, 1997;53.

[3] 王仁云. 罗非昔布的药理及临床研究[J]. 中国新药杂志, 2000;9(9):601-604.

[4] Ehrich EW, Dallob A, Lepeleire ID, et al. Characterization of rofecoxib as a cyclooxygenase-2 isoform inhibitor and demonstration of analgesia in the dental model[J]. Clin Pharmacol Ther, 1999;65:336-347.

[5] 刘海洁,刘海净,孙忠实,等. 环氧化酶-2 抑制剂——罗非昔布[J]. 中国药学杂志, 2001;36(2):135-137.