

北京大学肿瘤医院门诊患者 2008—2017 年强阿片类药物使用分析

王欣, 乔怿, 徐健, 庞娟, 宁华*

(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所 药剂科 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142)

【摘要】目的: 分析北京大学肿瘤医院(以下简称我院)门诊近10年强阿片类药物用量趋势。**方法:** 采用等效剂量分析方法, 比较2008—2017年总年人均用量及不同强阿片类药物年人均用量的趋势, 并进一步分析短效与长效强阿片类药物的年人均用量差异。**结果:** 近10年我院门诊强阿片类药物的年人均用量呈递增趋势, 2017年为2008年的2.11倍, 其中长效制剂增长2.21倍, 短效制剂减少31%。羟考酮缓释片年人均用量逐年大幅增加, 2017年羟考酮缓释片的人均用量最大, 占总年人均用量的69.79%; 吗啡缓释片与吗啡片年人均用量趋势一致, 表现为先增加后减少再趋于平稳; 氨酚羟考酮片与芬太尼透皮贴剂的年人均用量均为逐年递增趋势。**结论:** 2008—2017年我院门诊强阿片类药物的使用趋于规范、合理。

【关键词】 癌痛; 强阿片类药物; 麻醉药品

【中图分类号】 R971.2; R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)04-0053-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.04.012

Use analysis of strong opioid drugs for outpatients in Peking University Cancer Hospital from 2008 to 2017

WANG Xin, QIAO Yi, XU Jian, PANG Juan, NING Hua*

(Department of Pharmacy, Peking University Cancer Hospital & Institute, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research of Education Ministry, Beijing 100142, China)

【Abstract】 Objective: To analyzing the trend of strong opioid drugs consumption in the outpatient department of Beijing Cancer Hospital (hereinafter referred to as our hospital) in last ten years. **Methods:** Equivalent dose analysis method was used to compare the trend of the total annual per capita consumption and the annual per capita consumption of different strong opioid drugs from 2008 to 2017, and the difference of the annual per capita consumption of ordinary and sustained-release strong opioid drugs were further analyze. **Results:** In last ten years, the annual per capita consumption of strong opioid drugs for outpatient in our hospital showed an increasing trend. The per capita consumption in 2017 was 2.11 times as much as that in 2008. The sustained-release preparations increased by 2.21 times, while ordinary preparations decreased by 31%. The annual per capita consumption of oxycodone sustained-release tablets increased significantly year by year. In 2017, the per capita consumption of oxycodone sustained-release tablets was maximized, accounting for 69.79% of the total annual per capita consumption. The trend of per capita consumption of morphine sustained-release tablets and morphine tablets was the same, which showed that the annual per capita consumption was increased first, then decreased and stabilized. The annual per capita consumption of oxycodone tablets and fentanyl transdermal patches was increased year by year. **Conclusion:** From 2008 to 2017, the use of strong opioid drugs for outpatients of our hospital tends to be standardized and reasonable.

【Key words】 cancer pain; strong opioid drugs; stupefacient drugs

疼痛是癌症患者最常见的症状之一, 严重影响患者的生活质量。初诊癌症患者的疼痛发生率

约为25%, 晚期癌症患者的疼痛发生率为60%~80%, 其中1/3的患者为重度疼痛^[1]。以吗啡为

[收稿日期] 2019-02-15

[作者简介] 王欣, 女, 硕士, 主管药师; 研究方向: 医院药学; Tel: (010)88196147; E-mail: wangxin44091@sina.com

[通信作者] *宁华, 女, 大学本科, 主任药师; 研究方向: 医院药学; Tel: (010)88196341; E-mail: ninghua72@163.com

代表的强阿片类药物是中、重度疼痛治疗的首选药物，其消耗量是衡量一个国家和地区的癌痛患者是否得到合理治疗的重要评价指标。国际麻醉品管制局（International Narcotics Control Board, INCB）报告，2016年占全球人口5.1%的美国医用吗啡消耗量占全球用量的50.1%，中国约占世界人口20%，医用吗啡消耗量仅占全球用量的4.98%^[2]。我国自1990年卫生部推行世界卫生组织（World Health Organization, WHO）癌痛三阶梯止痛治疗原则以来，癌痛治疗逐步规范，吗啡用药消耗量与自身比较有大幅增长，但与北美及欧洲国家尚存在较大差距。本研究通过分析北京大学肿瘤医院（以下简称我院）门诊患者2008—2017年强阿片类药物使用情况，探讨临床癌痛治疗的药物使用变化趋势，以期促进临床合理用药。

1 资料与方法

1.1 资料

通过HIS系统调取我院2008—2017年门诊就诊人次及门诊处方中的强阿片类药物数据，包括通用名、商品名、规格、使用数量信息。

1.2 方法

采用等效剂量分析方法，直观体现药物的使用变化趋势。将不同强阿片类药物年用量分别转换为吗啡等效剂量，强阿片类药物与吗啡等效剂量换算关系为：羟考酮：吗啡 = 1 : 2，芬太尼：吗啡 = 1 : 12^[3]。计算年人均用量，公式为：年人均用量 = 年用量 / 年就诊人次。比较2008—2017年总年人均用量及不同强阿片类药物年人均用量的趋势，并进一步分析短效与长效强阿片类药物的年人均用量差异。

2 结果

2.1 强阿片类药物年人均用量及门诊就诊人次统计

我院癌痛治疗以门诊治疗为主，主要使用的强阿片类药物有吗啡片（5 mg），吗啡缓释片（10、30 和 60 mg），羟考酮缓释片（5、10 和 40 mg），芬太尼透皮贴剂（4.2 mg，25 $\mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1}$ ；8.4 mg，50 $\mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1}$ ）及氨酚羟考酮片（盐酸羟考酮 5 mg 和对乙酰氨基酚 325 mg）。其中氨酚羟考酮用量以羟考酮计算。

我院2008—2017年门诊年就诊人次逐年增加，2017年是2008年的2.62倍；门诊患者强阿片类药物的总年人均用量亦呈逐年增加趋势，2017年是2008年的2.11倍。自我院2011年采购羟考酮缓释片后，其年人均用量逐年大幅增加，2017年的年人均用量是2011年的3.58倍；吗啡缓释片与吗啡片年人均用量表现一致，从2008年至2010年呈增加趋势而2011年大幅减少后用量趋于平稳；氨酚羟考酮片与芬太尼透皮贴剂的年人均用量均为逐年递增趋势。比较2017年强阿片类药物，羟考酮缓释片的年人均用量最大，占总年人均用量的69.79%。吗啡缓释片、氨酚羟考酮片、吗啡片、芬太尼透皮贴剂年人均用量依次降低，分别占总年人均用量的11.61%、7.72%、6.50%和4.40%，详见表1。

2.2 短效及长效阿片类药物年人均用量统计

2008—2017年长效强阿片类药物的年人均用量表现为大幅增加趋势，2017年年人均用量较2008年增长2.21倍；而短效强阿片类药物则为先增加后大幅下降再趋于平稳，2017年较2008年减少31%；长效与短效强阿片类药物年人均用量的差异逐年增大，2008年长效制剂的年人均用量是短效制剂的1.39倍，而这一数值在2017年为6.03倍，详见表2。

表1 2008—2017年门诊强阿片类药物年人均用量(吗啡等效剂量:mg)

药品名称	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年
羟考酮缓释片				6.41	9.59	15.90	15.73	21.51	22.10	22.96
吗啡缓释片	7.86	6.50	10.20	8.78	5.53	4.88	4.97	6.00	3.72	3.82
吗啡片	4.83	5.98	5.50	2.34	1.66	2.10	2.20	1.93	1.97	2.14
氨酚羟考酮片	1.99	2.00	2.59	2.43	2.39	2.42	2.37	2.07	2.45	2.54
芬太尼透皮贴剂	0.91	0.89	1.15	1.55	1.30	1.61	1.96	2.06	1.46	1.44
合计	15.60	15.37	19.44	21.52	20.47	26.91	27.22	33.56	31.69	32.90

表2 2008—2017年门诊短效、长效强阿片类药物年人均用量统计(吗啡等效剂量:mg)

类别	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年
长效阿片类药物	8.78	7.39	11.35	16.75	16.42	22.39	22.66	29.57	27.27	28.22
短效阿片类药物	6.83	7.98	8.09	4.77	4.05	4.52	4.56	3.99	4.42	4.68
合计	15.60	15.37	19.44	21.52	20.47	26.91	27.22	33.56	31.69	32.90

3 讨论

3.1 强阿片类药物使用分析

癌痛是一种慢性疼痛,部分中、晚期肿瘤患者的癌痛治疗会长期伴随肿瘤治疗过程^[4],我院2008—2017年强阿片类药物的总年人均用量逐年增加,一方面更多的患者开始进行强阿片类药物的癌痛治疗,另一方面表明患者使用了更大剂量,得到了更加充分的治疗。此外,2012年欧洲姑息治疗学会(European Association for Palliative Care, EAPC)发布的《欧洲癌痛阿片类药物镇痛指南》指出,由于二阶梯药物的天花板效应,可考虑低剂量强阿片类药物替代可待因或曲马多用于二阶梯止痛。低剂量羟考酮($\leq 20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)、低剂量吗啡($\leq 30 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)均属于第二阶梯止痛药物^[5],医生可以选择用于中度疼痛的治疗,强阿片类药物年人均用量的增加与这一治疗理念的改变也可能相关。

3.2 短效强阿片类药物使用分析

3.2.1 吗啡片使用分析 美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南建议吗啡片主要用于初始剂量滴定和爆发痛的治疗^[3],其不存在天花板效应,利于个体化用药的需要。此外吗啡片价格低廉,有医生倾向选择吗啡片用于经济条件不好的患者的长期治疗。但数据表明2011年以来吗啡片年人均用量较之前下降,临床治疗中药物剂型更趋于选择长效阿片类药物。该变化趋势考虑与2011年卫生部启动癌痛规范化治疗示范病房创建活动^[6],进一步推进癌痛规范化治疗相关。

3.2.2 氨酚羟考酮片使用分析 氨酚羟考酮片是临床常用的止痛药物,近10年来年人均用量逐渐增加,主要原因为:①氨酚羟考酮为复方制剂,每片含有5 mg 羟考酮及325 mg 对乙酰氨基酚,由于作用机制不同,可以增强阿片类药物的止痛效果,并可减少阿片类药物用量,尤其对伴有炎性反应及骨和软组织疼痛效果肯定^[7]。②根据我国相关政

策,氨酚羟考酮片按处方药管理^[8],临床应用时医生无需开具麻醉药品处方,患者无需办理使用登记,且处方量不受麻醉药品处方量的限制。

3.3 长效强阿片类药物使用分析

3.3.1 口服长效阿片类药物使用分析 口服给药作为首选的阿片类药物给药方式已成为各种指南的共识^[9],长效强阿片类药物的人均用量10年间大幅增加,说明患者更多的从滴定、处理爆发痛的短效制剂过度到长效制剂的治疗。

羟考酮缓释片自2011年开始在我院临床使用后,同期的吗啡缓释片用量呈下降趋势,2017年羟考酮缓释片用量是吗啡缓释片的6.01倍,提示临床更倾向于选择羟考酮缓释片。分析原因如下:①尽管有研究显示口服吗啡、羟考酮镇痛效果无明显差异,均可推荐作为首选第三阶梯阿片类药物用于中重度癌痛的治疗,但盐酸羟考酮缓释片(商品名:奥施康定)为新型制剂,含有38%的即释成分及62%的缓释成分,口服用药后1 h内发挥镇痛作用,同时保证12 h平稳镇痛,生物利用度为60%~87%^[10]。有研究显示,羟考酮缓释片与吗啡缓释片相比,羟考酮缓释片具有起效迅速、便秘等不良反应轻等优点^[11],而且爆发痛发生次数以及解救药物使用剂量均少于吗啡缓释片,疼痛能够更快的得到控制,并且控制的更加稳定^[12]。②羟考酮缓释片用于滴定。《欧洲癌痛阿片类药物镇痛指南》提出吗啡、羟考酮与氢吗啡酮的短效和长效制剂均可用于滴定。使用羟考酮缓释片进行滴定,1、4和24 h疼痛缓解率均显著优于吗啡即释片,滴定周期和镇痛起效时间较吗啡即释片显著缩短,便秘、恶心的不良反应发生率显著低于吗啡即释片,其他不良反应发生率差异无统计学意义^[13-14]。应用长效制剂滴定,更便于医生指导患者调整剂量,利于实现患者居家疼痛治疗,因此可能会成为门诊患者癌痛治疗用药的方向。

3.3.2 芬太尼透皮贴剂使用分析 通常情况下,

芬太尼透皮贴在较低剂量时即可达到满意的止痛效果,为门诊癌痛治疗的选择药物之一^[15]。近10年来芬太尼透皮贴年人均用量逐渐增加,因其在临床应用过程中较口服制剂有明显的优势。首先,癌痛治疗应首选口服给药,但是对吞咽困难、口腔黏膜炎、肠梗阻、严重恶心呕吐、严重便秘及认知障碍等患者人群芬太尼透皮贴剂更加适用^[16];其次,便秘是阿片类药物最常见且最棘手的不良反应,有研究表明,芬太尼透皮贴剂与口服长效制剂相比,便秘的发生率明显降低^[17]。此外,由于芬太尼透皮贴剂不含吗啡成分,无需口服且镇痛效果可持续72 h,减少了患者对于麻药成瘾的担心,很多患者偏好选择^[15],在一定程度上也会影响医生的处方行为。

综上所述,合理规范的癌痛治疗可以减少患者的痛苦,改善患者生活质量,提高患者战胜癌症的信心,从而有效增加抗癌治疗的效果。本研究中我院门诊近10年强阿片类药物的使用数据体现了癌痛治疗的快速发展及日趋规范。随着止痛药物的发展和对癌痛认知的逐渐深入,临床治疗将不断提高镇痛效果,让更多的患者受益。

【参考文献】

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 癌痛疼痛诊疗规范(2018年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(10): 937-943.
- [2] INCB. Report of the International Narcotics Control Board for 2017[R]. Vienna: United Nations Office, 2017.
- [3] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology: adult cancer pain (version 1.2018) [EB/OL]. (2018-10-12) [2018-12-08]. <https://www.nccn.org/>.
- [4] Harrington C B, Hansen J A, Moskowitz M, et al. It's not over when it's over: long-term symptoms in cancer survivors: a systematic review[J]. Int J Psychiat Med, 2010, 40(2): 163-181.
- [5] Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from EAPC[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(2): e58-e68.
- [6] 中华人民共和国卫生部. “癌痛规范化治疗示范病房”创建活动方
- 活动方案:卫办医政发[2011]43号[EB/OL]. (2011-03-30) [2018-12-08]. <https://wenku.baidu.com/view/c1626476f46527d3240ce097.html>.
- [7] 李璐, 刘一, 钱文璟. 羟考酮控释片与氨酚羟考酮在中重度疼痛治疗的临床疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2015, 25(24): 9-11.
- [8] 国家食品药品监管局. 国家食品药品监管局印发《关于含麻醉药品复方制剂管理的通知》: 国食药监安[2004]71号[J]. 中国药事, 2004, 18(4): 207.
- [9] Caraceni A, Pigni A, Brunelli C. Is oral morphine still the first choice opioid for moderate to severe cancer pain? A systematic review within the European Palliative Care Research Collaborative guidelines project[J]. Palliat Med, 2010, 25(5): 402-409.
- [10] Olkkola K T, Kontinen V K, Saari T I, et al. Does the pharmacology of oxycodone justify its increasing use as an analgesic[J]. Trends Pharmacol Sci, 2013, 34(4): 206-214.
- [11] 曾春生, 曾红学, 黄作超. “癌痛规范化治疗示范病房”创建前后癌痛药使用分析[J]. 中国疼痛医学杂志, 2015, 21(4): 312-316.
- [12] 孙慧, 李莉, 张明慧, 等. 超大剂量盐酸羟考酮缓释片与硫酸吗啡缓释片治疗重度癌痛的疗效及安全性比较[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(22): 3683-3687.
- [13] 胡夕春, 王杰军, 常建华, 等. 癌痛疼痛诊疗上海专家共识(2017年版)[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(4): 312-320.
- [14] 刘勇, 宋正波, 梁军, 等. 羟考酮缓释片和吗啡即释片在中重度癌痛滴定中疗效及安全性比较的 Meta 分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(7): 585-592.
- [15] 陈衍智, 李萍萍, 杨丽芳, 等. 芬太尼透皮贴剂治疗中重度癌性疼痛的疗效观察[J]. 肿瘤防治杂志, 2005, 12(7): 545-546.
- [16] 程志祥, 王科明. 芬太尼透皮贴剂治疗癌痛的药理特点及其临床应用[J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40(24): 1495-1497.
- [17] Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, et al. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature [J]. J Palliat Med, 2008, 11(3): 492-501.

(本文编辑:杨昕)