

羟考酮缓释片联合唑来膦酸治疗骨转移癌痛的效果观察

年 峰¹,袁 圆²,王 莉¹,李 露¹

[摘要] **目的:** 回顾性分析羟考酮缓释片联合唑来膦酸在恶性肿瘤骨转移癌痛治疗中的临床效果和不良反应。 **方法:** 选择 64 例恶性肿瘤伴骨转移癌痛的病人,其中采用羟考酮缓释片联合唑来膦酸治疗的病人归为观察组,单独使用羟考酮缓释片治疗的病人归为对照组。回顾性分析病人羟考酮缓释片的用量、不良反应以及病人的疼痛评分及生活质量。 **结果:** 2 组在首次滴定后羟考酮缓释片用量、生活质量、疼痛数字评分(NRS)差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 2 周后,2 组之间羟考酮缓释片用量、治疗 4 周后 2 组之间生活质量差异均有统计学意义($P < 0.05$),而疼痛 NRS 评分无统计学意义($P > 0.05$)。不良反应主要是便秘、恶心、呕吐、嗜睡、尿潴留、谵妄、认知障碍等,2 组差异有统计学意义($P < 0.05$)。 **结论:** 联合唑来膦酸治疗骨转移癌痛可以减少羟考酮缓释片的用量,提高生活质量,降低不良反应发生率。

[关键词] 恶性肿瘤;骨转移癌痛;羟考酮缓释片;唑来膦酸

[中图分类号] R 73

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.04.014

Effect of hydrocodone sustained-release tablet combined with zoledronic acid in the treatment of bone metastasis cancer pain

NIAN Feng¹, YUAN Yuan², WANG Li¹, LI Lu¹

(1. Department of Oncology, The Third People's Hospital, Bengbu Anhui 233000;

2. Department of Anatomy, Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233030, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the clinical effects and adverse reactions of oxycodone sustained-release tablet combined with zoledronic acid in the treatment of malignant tumor bone metastasis pain. **Methods:** Sixty-four patients with malignant tumor complicated with bone metastasis pain were selected. The patients treated with oxycodone sustained-release tablet combined with zoledronic acid and oxycodone sustained-release tablet were divided into the observation group and control group, respectively. The dosage of oxycodone sustained-release tablet, adverse reaction, pain score and quality of life in two groups were retrospectively analyzed. **Results:** There was no statistical significance in the dosage of oxycodone sustained-release tablet, quality of life and NRS score between two groups after the first titration($P > 0.05$). The differences of the dose of oxycodone sustained-release tablet after two weeks of treatment, and quality of life after four weeks of treatment between two groups were statistically significant($P < 0.05$), and the difference of the NRS score between two groups was not statistically significant($P > 0.05$). The differences of the adverse reactions, which included constipation, nausea, vomiting, lethargy, urinary retention, paralysis and cognitive impairment, were statistically significant between two groups($P < 0.05$). **Conclusions:** Zoledronic acid in treating bone metastasis cancer pain can reduce the dosage of oxycodone sustained-release tablet, improve the quality of life, and reduce the incidence rate of adverse reactions.

[Key words] malignant tumor; bone metastasis cancer pain; oxycodone sustained-release tablet; zoledronic acid

在世界范围内,超过三分之一的肿瘤病人在治疗后,超过一半的病人在治疗期间,以及三分之二的晚期、转移性肿瘤病人有疼痛症状。总的来说超过三分之一的肿瘤病人伴有疼痛^[1]。尽管目前越来越重视癌痛的评估和管理,但是疼痛仍然是癌症病人的一个常见临床症状。而骨转移是晚期肿瘤病人常见的疼痛原因,多见于肺癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、大肠癌、肾癌等。一旦发生骨转移出现骨痛,病

人会出现一系列严重的临床症状,如果得不到有效治疗,病人将感到极度不适,很有可能引起或进一步加重病人的乏力、纳差、抑郁、烦躁、睡眠障碍等状况,严重影响生活质量,使病情进一步发展。

目前对于恶性肿瘤癌痛病人,尤其是终末期病人,其主要治疗方法是口服阿片类镇痛药。但随着病人病情的进展,口服镇痛药的剂量会越来越大,这不仅导致了严重的不良反应,也加重了病人及其家庭的经济负担。怎样改善晚期恶性肿瘤病人的生活质量、减轻不良反应并降低治疗费用,是肿瘤科医生需要面对和解决的尖锐问题。本研究主要探讨羟考酮缓释片联合唑来膦酸在骨转移癌痛治疗中的临床效果。现作报道。

[收稿日期] 2018-08-01 **[修回日期]** 2019-01-07

[作者单位] 1. 安徽省蚌埠市第三人民医院 肿瘤内科,233000; 2. 蚌埠医学院 解剖学教研室,安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 年 峰(1974-),男,硕士,主治医师。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 1 月至 2017 年 10 月我院收治的恶性肿瘤骨转移癌痛病人 64 例,其中采用羟考酮缓释片联合唑来磷酸治疗的病人归为观察组,单独使用羟考酮缓释片治疗的病人归为对照组。入选标准:(1)所有病例均经过临床或病理学确诊为恶性肿瘤,并经影像学确诊存在骨转移,排除肿瘤科急症,如病理性骨折;(2)疼痛部位为骨转移瘤部位;(3)既往未曾使用过双磷酸盐;(4)疼痛数字(NRS)评分 >3 分;(5)治疗期间未接受手术或放疗治疗癌痛。原发肿瘤类型:肺癌 22 例、肝癌 9 例、大肠癌 6 例、乳腺癌 4 例、前列腺癌 5 例、胰腺癌 4 例、胆囊癌 3 例、其他 11 例;初治病人 45 例,复治病人 19 例;阿片类药物未耐受病人 50 例,耐受病人 14 例。其中观察组 33 例,男 22 例,女 11 例,年龄(68.52 ± 15.11)岁;对照组 31 例,男 20 例,女 11 例,年龄(72.90 ± 13.84)岁。2 组病人年龄、性别、原发肿瘤类型、治疗类型(初治/复治)、阿片类药物耐受情况以及治疗前 NRS 疼痛评分、功能状态(PS)评分、生活质量评分等方面均具有可比性。

1.2 方法 对照组:给予羟考酮缓释片或吗啡即释片,按照《癌症疼痛诊疗规范(2011 年版)》,对于阿片类药物未耐受病人,根据疼痛程度从低剂量进行滴定。对于阿片类药物耐受的病人(每天至少接受 60 mg 吗啡或 30 mg 羟考酮达到 1 周以上),首先把前 24 h 阿片类药物的总量,参照换算系数,转化为等效的盐酸羟考酮缓释片分 2 次给药,每 12 h 一次。再按照现有的疼痛程度进行滴定。使疼痛 NRS 评分 ≤ 3 分且爆发痛 ≤ 3 次/天。同时注意便秘、恶心、呕吐、嗜睡、尿潴留、谵妄、认知障碍等不良反应,要及时处理。以后每天对病人疼痛进行评分,对于疼痛 NRS >3 分,或是爆发痛 >3 次/天,继续给予剂量滴定,直至疼痛 NRS 评分控制在 ≤ 3 分且爆发痛 ≤ 3 次/天。如果病情需要减少或停用羟考酮缓释片,应采取逐步减量法,剂量按照每天 10% ~ 25% 减少,直至每天剂量相当于口服吗啡 30 mg 药量,再服用 2 d 后即可停药。

观察组:以同样的方法给予阿片类药物滴定后,使疼痛控制在 NRS 评分 ≤ 3 分,爆发痛 ≤ 3 次/天。同时将 4 mg 唑来磷酸注射液加入 0.9% 氯化钠注射液 100 mL 中,静脉输注,时间 >15 min,每 28 d 一次。

1.3 观察指标 (1)羟考酮缓释片用量:记录治疗过程中羟考酮缓释片的每天口服量。(2)不良反

应:便秘、恶心、呕吐、嗜睡、尿潴留、谵妄、认知障碍等。(3)疼痛程度:以 NRS 评分评估 2 组病人治疗过程中的疼痛程度,0 分为无痛,10 分为最痛。(4)生活质量(QOL)评分:满分为 60 分,良好为 51 ~ 60 分,较好为 41 ~ 50 分,一般为 31 ~ 40 分,差为 21 ~ 30 分,生活质量极差为 <20 分。

1.4 统计学方法 采用 *t* 检验和 χ^2 检验。

2 结果

2.1 羟考酮缓释片用量的比较 2 组首次滴定后羟考酮缓释片起始用量差异无统计学意义($P > 0.05$)。而治疗 2 周、4 周、6 周后,观察组羟考酮缓释片用量均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)(见表 1)。

表 1 2 组羟考酮缓释片用量的比较($\bar{x} \pm s$;mg/d)

| 分组 | <i>n</i> | 首次 滴定后 | 治疗 2 周后 | 治疗 4 周后 | 治疗 6 周后 |
|----------|----------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 对照组 | 31 | 26.45 ± 10.81 | 38.06 ± 13.02 | 60.64 ± 27.07 | 97.10 ± 38.22 |
| 观察组 | 33 | 26.06 ± 11.70 | 30.30 ± 13.34 | 47.27 ± 21.68 | 79.39 ± 30.61 |
| <i>t</i> | — | 0.14 | 2.35 | 2.19 | 2.05 |
| <i>P</i> | — | >0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

2.2 不良反应 观察组不良反应发生率明显低于对照组($P < 0.05$)(见表 2)。

表 2 2 组不良反应发生情况(*n*)

| 分组 | <i>n</i> | 恶心呕吐 | 便秘 | 嗜睡 | 尿潴留 | 总发生率/% | χ^2 | <i>P</i> |
|-----|----------|------|----|----|-----|--------|----------|----------|
| 对照组 | 31 | 9 | 11 | 3 | 1 | 77.41 | | |
| 观察组 | 33 | 6 | 9 | 1 | 0 | 48.48 | 5.71 | <0.05 |
| 合计 | 64 | 15 | 20 | 4 | 1 | 62.50 | | |

2.3 疼痛程度 2 组病人治疗前疼痛 NRS 评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗期间,2 组病人经过剂量滴定及解救治疗,始终可控制在 NRS ≤ 3 分,爆发痛 ≤ 3 次/天,病人疼痛可以得到稳定控制,2 组疼痛 NRS 评分差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表 3)。

表 3 2 组疼痛 NRS 评分比较($\bar{x} \pm s$;分)

| 分组 | <i>n</i> | 首次滴定前 | 治疗 2 周后 | 治疗 4 周后 | 治疗 6 周后 |
|----------|----------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 对照组 | 31 | 6.00 ± 1.57 | 1.35 ± 1.11 | 1.42 ± 0.92 | 1.10 ± 0.91 |
| 观察组 | 33 | 5.97 ± 1.65 | 1.30 ± 0.95 | 1.34 ± 0.83 | 1.37 ± 0.96 |
| <i>t</i> | — | 0.07 | 0.19 | 0.37 | 1.15 |
| <i>P</i> | — | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 |

2.4 QOL 评分 2 组病人首次滴定和治疗 2 周后, QOL 评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。但是治疗 4 周及 6 周后, 观察组明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$) (见表 4)。

表 4 2 组 QOL 评分比较($\bar{x} \pm s$; 分)

| 分组 | n | 首次滴定后 | 治疗 2 周后 | 治疗 4 周后 | 治疗 6 周后 |
|-----|----|---------------|--------------|--------------|--------------|
| 对照组 | 31 | 38.16 ± 10.35 | 40.87 ± 5.52 | 33.35 ± 6.93 | 33.48 ± 6.22 |
| 观察组 | 33 | 42.76 ± 9.42 | 42.55 ± 6.92 | 41.18 ± 6.18 | 37.67 ± 7.66 |
| t | — | 1.86 | 1.07 | 4.78 | 2.39 |
| P | — | >0.05 | >0.05 | <0.01 | <0.05 |

3 讨论

阿片类药物是目前临床治疗恶性肿瘤中重度疼痛的首选口服药物。其中羟考酮为半合成的纯阿片受体激动药, 其药理作用主要是激动中枢神经系统的阿片受体起到镇痛作用, 镇痛效力中等。同时也可作用于咳嗽中枢, 起到镇咳的效果。此外, 该药还具有镇静、抗焦虑等作用。并且镇痛治疗过程中, 羟考酮比吗啡更具有优势。在亚洲人群中, 通过静脉输注给予中度至重度癌痛病人的羟考酮和吗啡具有类似的疗效和安全性。而羟考酮的作用更快, 可以成为吗啡的良好替代品^[2]。盐酸羟考酮缓释片与硫酸吗啡缓释片相比, 尤其是在重度癌痛病人的治疗中, 可更快速、更有效地降低疼痛 NRS 评分^[3]。长期使用羟考酮缓释片的费用会低于吗啡, 是中重度癌痛病人镇痛治疗的较优选择^[4]。并且作为纯阿片受体激动剂, 其镇痛效果随着给药剂量的增加而增加, 没有给药上限剂量, 无“天花板效应”。给药的最大剂量要根据其镇痛的效果和产生的不良反应来确定, 若出现明显的不良反应, 如便秘、恶心、呕吐、嗜睡、尿潴留、谵妄、认知障碍等, 则应立即减少给药剂量或停药, 以免危及病人生命。正因为如此, 为减少阿片类药物的用药剂量, 减轻不良反应, 目前临床镇痛治疗多采用联合治疗模式: 盐酸羟考酮缓释片联合氟哌啶吨美利曲辛片治疗晚期癌痛病人^[5]; 硫酸吗啡缓释片联合钆亚甲基二膦酸盐治疗骨转移癌痛^[6]; 盐酸羟考酮缓释片联合加巴喷丁治疗严重癌痛^[7]; 羟考酮联合普瑞巴林治疗神经性癌痛^[8]; 放疗联合盐酸羟考酮缓释片治疗肿瘤骨转移癌痛^[9]。唑来膦酸作为第三代二膦酸盐类药物, 能特异性地作用于骨, 抑制破骨细胞活性, 阻止肿瘤引起的溶骨性病损, 减轻疼痛、降低溶骨性病损导致的

高钙血症等并发症。且对骨的生长、形成、钙化、力学特性无不良影响。与第一、二代双膦酸盐比较, 唑来膦酸具有治疗效果好, 不良反应轻, 给药方便等优点。还有研究^[10]表明, 唑来膦酸可能直接抑制癌细胞增殖, 将 survivin 鉴定为其下游靶标之一。

本研究主要探讨羟考酮缓释片联合唑来膦酸在骨转移癌痛治疗中的临床效果, 结果发现, 2 组在规范化镇痛治疗后骨转移癌痛均可获得缓解(NRS 评分 ≤ 3 分)。但是观察组羟考酮缓释片用量少, QOL 要高于对照组, 不良反应较少, 病人耐受较好。这说明联合唑来膦酸治疗骨转移癌痛不但可以减少羟考酮缓释片的用量, 还可以降低不良作用的发生率。除此之外, 两药联合也在一定程度上减轻了病人及家庭的经济负担, 是值得在临床上推广和使用的给药方式。

[参 考 文 献]

- [1] VAN DEN BEUKEN-VAN EVERDINGEN MH, HOCHSTENBACH LM, JOOSTEN EA, *et al.* Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2016, 51(6):1070.
- [2] LEE KH, KANG JH, OH HS, *et al.* Intravenous oxycodone versus intravenous morphine in cancer pain: a randomized, open-label, parallel-group, active-control study[J]. *Pain Res Manag*, 2017, 2017(37):1.
- [3] 谢林浩, 刘驯炎. 不同剂量盐酸羟考酮缓释片治疗胃癌重度癌痛的前瞻性对照研究[J]. 2017, 30(8):1050.
- [4] 彭秀兰, 郭荣春, 姚文秀, 等. 盐酸羟考酮缓释片治疗中重度癌痛的疗效及经济学分析[J]. *西部医学*, 2015, 27(10):1538.
- [5] 卜岗, 孙欣, 王辉, 等. 盐酸羟考酮缓释片联合氟哌啶吨美利曲辛片治疗晚期癌痛的疗效观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2018(4):609.
- [6] 李应宏, 张宇杰, 刘永生, 等. 硫酸吗啡缓释片联合钆⁹⁹Tc 亚甲基二膦酸盐治疗骨转移癌痛疗效观察[J]. *内科*, 2017, 12(4):465.
- [7] CHEN DL, LI YH, WANG ZJ, *et al.* The research on long-term clinical effects and patients' satisfaction of gabapentin combined with oxycontin in treatment of severe cancer pain[J]. *Medicine*, 2016, 95(42):e5144.
- [8] SANTIS SD, BORGHESI C, RICCIARDI S, *et al.* Analgesic effectiveness and tolerability of oral oxycodone/naloxone and pregabalin in patients with lung cancer and neuropathic pain: an observational analysis[J]. *Onco Targets Therapy*, 2016, 9:4043.
- [9] 易军. 放疗联合盐酸羟考酮缓释片治疗骨转移癌痛的效果观察[J]. *中国当代医药*, 2015, 22(29):70.
- [10] FRAGNI M, BONINI SA, STABILE A, *et al.* Inhibition of survivin is associated with zoledronic acid-induced apoptosis of prostate cancer cells[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(3):913.