

· 论著 ·

羟考酮剂量优化对乳腺癌骨转移癌痛患者镇痛效果及安全性的影响

朱雅静*

河南科技大学第一附属医院药学部 (河南 洛阳 471003)

【摘要】目的 分析羟考酮剂量优化对乳腺癌骨转移癌痛患者镇痛效果及安全性的影响。**方法** 前瞻选择2020年1月-2022年1月医院88例乳腺癌骨转移癌痛患者作为研究对象, 随机数字表法分为两组各44例, 在排除药物禁忌和明确疼痛严重程度后, 给予所有患者乙酰氨基酚片口服治疗14d, 治疗期间观察组加用低剂量的羟考酮缓释片; 对照组治疗前7d加用常规剂量羟考酮缓释片, 7d后改服低剂量羟考酮缓释片。治疗14d, 比较两组镇痛效果; 治疗前、治疗14d, 比较两组生命质量[使用乳腺癌患者生命质量测定量表(FACT-B)评估], 治疗期间统计不良反应发生情况并比较。**结果** 治疗14d, 两组镇痛效果比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗前, 两组一般模块(FACT-G)、乳腺癌特异模块评分比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗14d, 两组FACT-G、乳腺癌特异模块评分均升高, 且观察组FACT-G、乳腺癌特异模块评分均高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 观察组嗜睡、便秘、恶心呕吐、头晕等不良反应总发生率低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 长期应用低剂量羟考酮缓释片治疗乳腺癌骨转移癌痛, 不影响整体镇痛效果, 在一定程度上还可减少不良反应发生, 患者生命质量提高, 有较高的临床应用价值。

【关键词】 乳腺癌; 骨转移; 癌痛; 羟考酮缓释片; 疗效; 疼痛; 生命质量; 不良反应

【中图分类号】 R979.1

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.2.022

The Effect of Oxycodone Dose Optimization on the Analgesic Effect and Safety of Breast Cancer Patients with Bone Metastases Pain

ZHU Ya-jing*

Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, Henan Province, China

Abstract: Objective To analyze the effect of oxycodone dose optimization on analgesic effect and safety of breast cancer patients with bone metastases pain.

Methods 88 patients with cancer pain of bone metastasis of breast cancer in the hospital from January 2020 to January 2022 were selected as the research subjects, a random number table method was used to divide them into 2 groups, with 44 cases in each group. A random number table method was used to divide them into two groups, each with 44 cases. After excluding drug contraindications and clarifying the severity of pain, all patients were given oral acetaminophen tablets for 14 days. During the treatment, the observation group was treated with low-dose Oxycodone Hydrochloride Prolonged-release Tablets. The control group was treated with conventional dose of Oxycodone Hydrochloride Prolonged-release Tablets 7 days before treatment, and then changed to low-dose Oxycodone Hydrochloride Prolonged-release Tablets 7 days later. After 14 days of treatment, the analgesic effects of the two groups were compared; before treatment and 14 days after treatment, the quality of life of the two groups was compared [evaluated by The Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Cancer (FACT-B)], the occurrence of adverse reactions was analyzed and compared during the treatment. **Results** After 14 days of treatment, there was no statistical significant difference in analgesic effect between the two groups ($P>0.05$); before treatment, there was no statistical significant difference in the scores of Functional Cancer Therapy-General (FACT-G) and specific modules of breast cancer between the two groups ($P>0.05$); after 14 days of treatment, the scores of FACT-G and specific modules of breast cancer in both groups were increased, and the scores of FACT-G and specific modules of breast cancer in the observation group were higher than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$); the total incidence of sleepiness, constipation, nausea and vomiting, dizziness and other adverse reactions in the observation group was lower than that in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The long-term application of low-dose Oxycodone Hydrochloride Prolonged-release Tablets in the treatment of cancer pain of bone metastasis of breast cancer will not affect the overall analgesic effect, and can reduce the occurrence of adverse reactions to a certain extent, the quality of life of patients is improved, with high clinical application value.

Keywords: Breast Cancer; Bone Metastasis; Cancer Pain; Oxycodone Hydrochloride Prolonged-release Tablets; Therapeutic Effect; Pain; Quality of Life; Adverse Reactions

转移是恶性肿瘤患者常见情况, 骨转移是肿瘤患者转移类型的一种, 因乳腺癌激素受体为阳性, 因此相较于其他恶性肿瘤患者更容易发生骨转移^[1]。癌痛在恶性肿瘤患者中均较常见, 尤其是发生转移的患者, 癌痛程度相对严重, 而骨转移癌所引起的癌痛相较于普通癌痛更为复杂, 不仅包括局部炎症反应所造成的疼痛, 还包括骨质破坏导致的疼痛, 同时疼痛程度更重, 多为中重度疼痛^[2]。对于癌痛, 目前多按照世界卫生组织的阶梯镇痛原则进行干预, 镇痛药物强度随疼痛的增加而增加^[3]。但是, 骨转移癌患者疼痛程度较重, WHO阶梯镇痛是否是最优方法尚不明确。最新证据表明, 中重度癌痛患者镇痛治疗时, 相较于第二阶梯的弱阿片类药物, 更易对第三阶梯的强阿片类药物有反应, 且药物不良反应无明显差异^[4]。可见, 对于某些癌痛患者, 阶梯镇痛并不完全适用, 应针对不同患者探索更有效、安全的镇痛方式。羟

考酮缓释片属于三阶强效阿片类镇痛药物, 起效快, 镇痛维持时间长达12h^[5]。但是, 强效的阿片类药物易引起胃肠反应、呼吸抑制等不良反应, 对患者的依从性造成影响^[6]。考虑是否可以通过在减少剂量的基础上延长用药时间来提高药物整体的治疗获益, 目前尚不可知, 且相关的研究也较少。基于此, 本研究将重点分析长期应用低剂量羟考酮缓释片治疗乳腺癌骨转移癌痛的效果和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究的实施获得医院伦理委员会审核通过, 前瞻选2020年1月至2022年1月医院88例乳腺癌骨转移癌痛患者作为研究对象, 随机数字表法分为观察组与对照组, 患者与家属均对本次研究知情, 并签署研究知情同意书。对照组年龄39-67

【第一作者】朱雅静, 女, 药师, 主要研究方向: 降糖药与抗糖药研究。E-mail: 979900450@qq.com

【通讯作者】朱雅静

岁, 平均年龄(49.64±4.22)岁; 体重指数18.22-25.67kg/m², 平均体重指数(22.01±0.42)kg/m²; 有生育史42例; 病理类型: 乳腺浸润性导管癌33例, 乳腺导管内癌7例, 乳腺浸润性小叶癌4例; 病灶部位: 左乳腺癌20例, 右乳腺癌24例。观察组年龄36-69岁, 平均年龄(49.51±4.31)岁; 体重指数18.08-25.64kg/m², 平均体重指数(21.95±1.043)kg/m²; 有生育史40例; 病理类型: 乳腺浸润性导管癌33例, 乳腺导管内癌6例, 乳腺浸润性小叶癌5例; 病灶部位: 左乳腺癌18例, 右乳腺癌26例。统计学比较两组一般资料(P>0.05), 具有可比性。

1.2 入选标准

纳入标准: 符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2013版)》^[7]中乳腺癌诊断标准; 经病理学检查、乳腺磁共振检查等确诊为乳腺癌; X线检查、骨穿刺活检确诊为骨转移; 符合《癌症疼痛诊疗规范(2018年版)》^[8]中癌痛诊断标准; 过去24h内平均疼痛强度[疼痛数字评分法(numerical rating scale, NRS)评分≥4分], 且阿片类药物未耐受; 镇痛药物剂量调整期间能够排除化疗、放疗、靶向治疗等抗肿瘤治疗对镇痛作用的影响; 经医生判断能够适应羟考酮缓释片剂量调整方案; 使用奥施康定12h内使用即释吗啡补救镇痛至少1次。排除标准: 合并病理性骨折; 合并下腰疼、骨关节炎疼痛等非肿瘤因素性疼痛; 难治性癌痛或复杂性癌痛; 预期生存时间少于3个月; 近2周存在单氨氧化酶抑制剂药物使用史; 存在潜在胃肠疾病风险; 合并发烧、脓肿、感染; 药物过敏。

1.3 方法 (1) 用药方法: 在排除药物禁忌和明确疼痛严重程度后, 给予所有患者乙酰氨基酚片口服治疗14d, 治疗期间观察组加用低剂量的羟考酮缓释片; 对照组治疗前7d加用常规剂量羟考酮缓释片, 7d后改服低剂量羟考酮缓释片。具体用法如下: 观察组每12h口服40mg羟考酮缓释片(北京萌蒂制药有限公司, 注册证号: H20140315, 规格: 40mg), 整片吞服, 不可咀嚼, 连续治疗14d, 口服0.5g对乙酰氨基酚片(华中药业股份有限公司, 国药准字: H42020607, 规格: 0.5g), 连续治疗14d, 治疗过程中对患者加强监督, 出现严重不良反应及时停药。对照组每12h口服40mg羟考酮缓释片(北京萌蒂制药有限公司, 注册证号: H20140315, 规格: 40mg), 整片吞服, 不可咀嚼, 根据疼痛程度调整剂量, 连续治疗7d, 而后改为每12h口服10mg羟考酮缓释片(萌蒂(中国)制药有限公司, 注册证号: H20140313, 规格: 10mg), 继续治疗7d; 口服0.5g对乙酰氨基酚片(华中药业股份有限公司, 国药准字: H42020607, 规格: 0.5g), 连续治疗14d, 治疗过程中对患者加强监督, 出现严重不良反应及时停药。(2) 药学干预: ①对患者及家属进行癌痛治疗药物的用药指导, 首先, 患者应在医师指导下, 按照要求规律、合理用药, 不可自行调整治疗方案, 包括药物种类、药物剂量、使用频次等; 其次, 部分患者在应用癌痛治疗药物时可能会出现药物依赖情况, 应及时与医师沟通; 此外, 在治疗过程中可能会出现不良反应, 应及时告知医务人员, 必要时调整治疗方案。②及时观察、记录患者用药的疗效、不良反应等, 有效评估患者的疼痛情况。③对患者进行心理建设与心理疏导, 注重人文关怀, 鼓励患者向医护人员描述疼痛程度, 表达自身需求, 最大限度满足病人的镇痛需要。

1.4 评价指标 ①镇痛效果: 治疗14d, 根据《临床肿瘤内科手册》^[9]评估镇痛效果, 显效: 疼痛评分降低>75%以上; 有效: 疼痛评分降低50%-75%; 无效: 疼痛评分降低<50%。总有效率=(显效+有效)/总数×100%。疼痛评分通过疼痛数字评分法(numerical rating scale, NRS)^[10]评估获得, NRS即用通过0-10分表示疼痛程度, 评分越高, 疼痛程度越重, 0分、1-3分、4-6分、7-10分分别表示无痛、轻度疼痛、中度疼痛、重度疼痛。②生命质量: 治疗前、14d, 使用乳腺癌患者生命质量测定量表(functional assessment of cancer therapy-breast, FACT-B)^[11]评估, 由一般模块(FACT-general module, FACT-G)和乳腺癌特异模块构成, 其中, FACT-G包括功能状况、生理状况、情感状况、社会/家庭状况4个分量表, FACT-G分量表及乳腺癌特异模

块均使用五级评分法, 用4分、3分、3分、1分、0分分别表示非常、相当、有些、有一点、一点也不, 评分越高表示生命质量越佳。③不良反应: 包括嗜睡、便秘、恶心呕吐、头晕。

1.5 统计学方法 采用SPSS 24.0软件进行数据处理, 计量资料均经Shapiro-Wilk正态性检验, 呈正态分布以表示, 组间用独立样本t检验, 组内用配对样本t检验, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, 等级资料采用秩和检验, P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 镇痛效果评估 治疗14d, 两组镇痛效果比较, 差异无统计学意义(P>0.05)。见表1。

2.2 生命质量 治疗前, 两组FACT-G、乳腺癌特异模块评分比较, 差异无统计学意义(P>0.05); 治疗14d, 两组FACT-G、乳腺癌特异模块评分均升高, 且观察组高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

2.3 不良反应 观察组不良反应发生率低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

表1 两组患者镇痛效果比较n(%)

组别	显效	有效	无效	总有效率
观察组(n=44)	15(34.09)	24(54.55)	5(11.36)	39(88.64)
对照组(n=44)	18(40.91)	23(52.27)	3(6.82)	41(93.18)
Z/ χ^2	Z=0.819	$\chi^2=0.138$		
P	0.413	0.711		

表2 两组生命质量比较(分)

时间	组别	FACT-G	乳腺癌特异模块
治疗前	观察组(n=44)	68.23±6.35	22.36±2.44
	对照组(n=44)	67.87±6.14	22.45±2.17
	t	0.270	0.183
治疗14d	观察组(n=44)	75.36±7.14a	25.14±2.08a
	对照组(n=44)	71.98±6.95a	23.96±1.58a
	t	2.250	2.997
P	0.027	0.004	

注: a. 与同组治疗前比较, P<0.05。

表3 两组不良反应发生情况比较n(%)

组别	嗜睡	便秘	恶心呕吐	头晕	不良反应
观察组(n=44)	1(2.27)	1(2.27)	2(4.55)	1(2.27)	5(11.36)
对照组(n=44)	3(6.82)	2(4.55)	5(11.36)	4(9.09)	14(31.82)
χ^2	-	-	-	-	5.437
P	-	-	-	-	0.020

3 讨论

目前, 癌痛患者常根据阶梯原则接受镇痛治疗, 但阶梯镇痛是否是所有癌痛患者最优治疗方式尚不明确^[12]。乳腺癌合并骨转移患者通常存在中重度癌痛, 更适合使用三阶梯镇痛中的强效阿片类药物进行治疗, 如羟考酮^[13]。然而, 阿片类药物易引起嗜睡、恶心呕吐等不良反应, 且不良反应发生风险随镇痛效果强度的增加而升高^[14]。可见, 探索安全有效的镇痛方法对乳腺癌骨转移癌痛患者较为重要。

羟考酮缓释片是一种阿片受体激动剂, 可通过作用于中枢神经发挥镇痛效果, 效果较强^[15]。或可考虑降低羟考酮缓释片使用剂量, 以减少不良反应, 提高用药安全性。但降低使用量是否会影

可考虑药物长期应用。本研究观察长期应用低剂量羟考酮缓释片对乳腺癌骨转移癌痛患者的影响与短期应用常规剂量羟考酮缓释片对比, 结果发现, 治疗14d, 两组镇痛效果间比较无明显差异。说明, 低剂量羟考酮缓释片长期应用联合对乙酰氨基酚片治疗乳腺癌骨转移癌痛, 获得的镇痛效果与药物常规剂量短期应用一致, 不影响疗效。分析原因: 羟考酮缓释片相较于吗啡, 镇痛作用起效快, 效果持久^[16]。作为强效阿片类药物, 羟考酮缓释片能结合脊髓、中枢神经系统中的 κ 阿片受体, 激动 κ 受体; 不仅如此, 羟考酮缓释片的活性代谢产物羟吗啡酮属于 μ 受体激动剂, 还可同时抑制P物质释放, 从而阻滞痛感的传导, 发挥镇痛作用^[17-18]。而在此基础上联合对乙酰氨基酚, 该药属于非甾体解热镇痛药, 通过抑制前列腺素分泌, 减少痛觉末梢神经信息, 可辅助羟考酮缓释片获得更好的镇痛作用^[19]。此外, 对乙酰氨基酚还能通过结合中枢神经系统的花生四烯酸, 增加强效N-花生四烯酰-酚妥拉明(TRPVI激动剂)的形成, 阻滞内源性大麻素摄取和降解, 从而发挥镇痛效果^[20]。羟考酮缓释片、对乙酰氨基酚联合用于癌痛患者治疗, 生物利用度良好, 能发挥协同镇痛效果, 不仅降低了羟考酮的依赖性, 而且也减轻了非甾体抗炎镇痛药的胃肠刺激^[21]。因此, 两组患者均达到良好的镇痛效果, 癌痛得到缓解, 而两组比较无明显差异可能是由于, 与对乙酰氨基酚联用使羟考酮的依赖性降低, 因此低剂量羟考酮也能达到理想的镇痛效果。

本研究还对这两种方案治疗乳腺癌骨转移癌痛患者不良反应发生情况, 结果显示观察组不良反应发生率低于对照组。说明, 相较于常规剂量短期治疗, 羟考酮低剂量长期治疗更安全。分析原因为: 阿片类药物激活阿片受体后会对胃肠功能产生抑制, 引起便秘, 增加恶心、呕吐等胃肠道反应; 阿片类药物剂量较高会造成过度镇静, 引起嗜睡、头晕等不良反应^[22-23]。此外, 本研究还观察了治疗方案对患者生命质量的影响, 结果显示, 治疗14d, 两组FACT-G、乳腺癌特异模块评分均升高, 且观察组高于对照组。说明, 两种治疗方案均能提升患者生命质量, 但羟考酮低剂量长期治疗效果更佳。分析原因可能为: 两种治疗方案均能有效缓解患者癌痛, 能改善患者的精神状态、日常生活、睡眠情况等, 从而促进患者生命质量的提升^[24]。而羟考酮低剂量长期治疗引起的不良反应较少, 患者接受度更高, 治疗依从性更高, 因此更有利于生命质量的提升。低剂量羟考酮缓释片虽然能减少不良反应的发生, 但用药初期仍可能出现恶心、呕吐症状, 可应用甲氧氯普胺片等止吐药物缓解症状, 而便秘症状可能伴随整个止痛治疗过程, 可通过日常增加蔬菜、水果等纤维食物的摄入和多饮水、适当运动等改善, 情况严重者可通乳果糖口服液等润肠通便药物改善症状。不仅如此, 在使用羟考酮缓释片时还需注意, 虽然羟考酮缓释片为缓释制剂, 可起到长效镇痛的作用, 但必须严格遵循用药原则, 按时按量服用, 一天两次, 早、晚严格按照间隔12小时服用, 必须整片吞服, 不得掰开、咀嚼或研磨药片。

综上所述, 长期应用低剂量羟考酮缓释片治疗乳腺癌骨转移癌痛, 不影响整体镇痛效果, 在一定程度上还可减少不良反应发生, 患者生命质量提高, 有较高的临床应用价值。

参考文献

- [1] Tahara RK, Brewer TM, Theriault RL, et al. Bone metastasis of breast cancer[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 52(1152): 105-129.
- [2] 孙嘉婧, 曹勇, 郑咏池. 临床药师对乳腺癌全身多处转移患者的药学监护[J]. *华西医*

学, 2015, 30(10): 1887-1890.

- [3] 周丽群, 蔡惠凤, 谢淑君, 等. 辨证施护联合三阶梯止痛疗法对重度癌性疼痛的应用效果分析[J]. *中华全科医学*, 2018, 16(7): 1212-1215.
- [4] Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, et al. Randomized trial of low-dose morphine versus weak opioids in moderate cancer pain[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(5): 436-442.
- [5] 杨洋, 吴夏慧, 罗毅. 盐酸羟考酮缓释片与硫酸吗啡缓释片治疗老年患者中重度癌痛的效果和安全性比较[J]. *中国医药*, 2018, 13(5): 725-728.
- [6] Cicero TJ, Ellis MS. Understanding the demand side of the prescription opioid epidemic: does the initial source of opioids matter[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2017, 42(173): S4-S10.
- [7] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2013版)[J]. *中国癌症杂志*, 2013, 23(8): 637-693.
- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 癌症疼痛诊疗规范(2018年版)[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2018, 23(10): 937-944.
- [9] 孙燕, 石运凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 257.
- [10] Rosas S, Paço M, Lemos C, et al. Comparison between the Visual Analog Scale and the Numerical Rating Scale in the perception of esthetics and pain[J]. *Int Orthod*, 2017, 15(4): 543-560.
- [11] 张冬梅, 万崇华, 李文辉, 等. 乳腺癌患者生命质量测定量表的研制及考评[J]. *中国行为医学科学*, 2002, 11(3): 104-106, 109.
- [12] Candido KD, Kuser TM, Knezevic NN. New cancer pain treatment options[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2017, 21(2): 12.
- [13] 汪龙, 王慕华. 晚期乳腺癌患者的用药分析及药学监护[J]. *中国药师*, 2017, 20(10): 1820-1822.
- [14] Müller-Lissner S, Bassotti G, Coffin B, et al. Opioid-induced constipation and bowel dysfunction: a clinical guideline[J]. *Pain Med*, 2017, 18(10): 1837-1863.
- [15] 张凌宇, 高海鹰, 张庆洪, 等. 羟考酮联合氟比洛芬酯对于乳腺癌术后患者的镇痛效果及应激、免疫水平的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(11): 1166-1170.
- [16] Cajanus K, Holmström EJ, Wessman M, et al. Effect of endocannabinoid degradation on pain: role of FAAH polymorphisms in experimental and postoperative pain in women treated for breast cancer[J]. *Pain*, 2016, 157(2): 361-369.
- [17] 何双亮, 涂青, 甘建辉, 等. 羟考酮注射液联合氟比洛芬酯用于乳腺癌改良根治术后患者镇痛的临床效果[J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17(12): 1329-1332.
- [18] 马良泰. 盐酸羟考酮缓释片联合阿米替林治疗重度癌症疼痛的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(2): 122-124.
- [19] Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al. Oral paracetamol (acetaminophen) for cancer pain[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 7(7): CD012637.
- [20] Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Tramadol with or without paracetamol (acetaminophen) for cancer pain[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 5(5): CD012508.
- [21] Matsuoka H, Tsurutani J, Chiba Y, et al. Selection of opioids for cancer-related pain using a biomarker: a randomized, multi-institutional, open-label trial (RELIEF study)[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 674.
- [22] 刘秋霞, 孙彩萍, 陈遐林, 等. 预防性服用一线缓泻剂防治阿片类镇痛药物相关便秘的临床疗效[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 28(2): 97-101.
- [23] 隆清娥, 赵丽, 张程亮. 972例阿片类药物不良反应/事件的回顾性研究[J]. *药物流行病学杂志*, 2019, 28(5): 314-318.
- [24] 陈卓园园, 韩兴平, 邓德琴. 癌痛患者生存质量症状领域影响因素分析[J]. *海南医学*, 2018, 29(2): 275-279.

(收稿日期: 2023-02-25)

(校对编辑: 韩敏求)