

·药物与临床·

盐酸羟考酮缓释片对急性放射性黏膜炎所致疼痛的应用效果评价

张露¹, 刘铭², 彭玉龙¹, 陈荣辉¹, 杨平³, 盘爱兵³, 邓惠君¹(东莞东华医院肿瘤内科¹, 外科², 放疗科³, 广东 东莞 523110)

摘要:目的 探讨应用盐酸羟考酮缓释片处理急性放射性黏膜炎所致疼痛的效果。方法 选择 2014 年 12 月~2018 年 9 月我院肿瘤内科收治 106 例鼻咽癌放疗化疗患者, 随机分为对照组和实验组, 每组 53 例; 对照组常规行口腔护理、雾化治疗、非甾体类止痛药物治疗、抗炎治疗及营养支持治疗, 实验组在对照组基础上应用盐酸羟考酮缓释片替代非甾体类止痛药物, 比较两组患者在放疗期间及结束时止痛效果、睡眠状态、体重变化、口腔黏膜损伤恢复情况及治疗过程中药物不良反应发生情况。结果 实验组镇痛总有效率为 88.68%, 高于对照组的 15.09%, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 实验组治疗前后体重变化低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。实验组中应用羟考酮缓释片期间 15.09% 的患者出现便秘, 5.66% 的患者有轻度的恶心头晕, 副反应小可耐受。结论 应用小剂量盐酸羟考酮缓释片对减轻急性放射性黏膜炎所致疼痛效果显著, 药物不良反应小, 无成瘾性, 改善患者生活质量及治疗依从性, 影响预后。

关键词: 盐酸羟考酮缓释片; 急性放射性黏膜炎; 癌痛

中图分类号: R971+2

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2019.08.045

文章编号: 1006-1959(2019)08-0148-03

Evaluation of the Effect of Oxycodone Hydrochloride Sustained-release Tablets on Pain Caused by Acute Radiation Mucositis

ZHANG Lu¹, LIU Ming², PENG Yu-long¹, CHEN Rong-hui¹, YANG Ping³, PAN Ai-bing³, DENG Hui-jun¹(Department of Oncology¹, Department of Surgery², Department of Radiotherapy³, Dongguan Donghua Hospital, Dongguan 523110, Guangdong, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of oxycodone hydrochloride sustained-release tablets on pain caused by acute radiation mucositis. Methods From December 2014 to September 2018, 106 patients with radiotherapy and chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma were enrolled in our hospital. They were randomly divided into control group and experimental group, with 53 cases in each group. The control group received routine oral care and aerosol therapy. Non-steroidal analgesic drugs, anti-inflammatory treatment and nutritional support treatment. The experimental group used oxycodone hydrochloride sustained-release tablets instead of non-steroidal analgesics on the basis of the control group. The two groups were compared during the radiotherapy period and at the end of the treatment. Effects, sleep status, weight changes, recovery of oral mucosal injury, and adverse drug reactions during treatment. Results The total effective rate of analgesia in the experimental group was 88.68%, which was higher than that in the control group 15.09%, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The weight change of the experimental group before and after treatment was lower than that of the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). In the experimental group, constipation occurred in 15.09% of patients during the administration of oxycodone sustained-release tablets, and 5.66% of patients had mild nausea and dizziness, and the side effects were small tolerable. Conclusion Low-dose oxycodone hydrochloride sustained-release tablets have significant effects on relieving pain caused by acute radiation mucositis. The adverse drug reactions are small, no addiction, improve patients' quality of life and treatment compliance, and affect prognosis.

Key words: Oxycodone hydrochloride sustained-release tablets; Acute radioactive mucositis; Cancer pain

放疗是中晚期鼻咽癌最主要的治疗方法, 急性放射性黏膜炎是鼻咽癌放疗治疗中的常见并发症。文献研究发现, 接受同步或序贯放疗时急性放射性黏膜炎的发生率高达 100%。急性放射性黏膜炎的发生常明显影响患者经口进食摄取营养, 带来疼痛不适主观感受, 影响睡眠及情绪, 生活质量下降, 降低治疗依从性, 严重者甚至中断放疗治疗, 使肿瘤局部控制率降低, 影响预后。而目前治疗急性放射性黏膜炎尚无统一标准方案, 使用药物预防、治疗急性放射性口腔黏膜炎效果欠佳^[1]。因此, 如何显著减轻急性黏膜炎所致疼痛达到提高患者生活质量及治疗依从性成为当前研究热点。盐酸羟考酮缓释片是新型强阿片类口服镇痛药, 具有即释与缓释双重作用,

每间隔 12 h 应用, 在临床癌痛治疗上已证实可达到良好的止痛效果。本研究选取我院肿瘤内科 2014 年 12 月~2018 年 9 月收治的鼻咽癌放疗化疗患者中的 106 例作为研究对象, 旨在比较盐酸羟考酮缓释片减轻急性放射性黏膜炎所致疼痛的效果评价。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取东莞东华医院肿瘤内、外科、放疗科 2014 年 12 月~2018 年 9 月收治鼻咽癌放疗化疗后出现急性放射性黏膜炎的患者 106 例, 所有病例均经病理学或组织学证实。研究经医院伦理委员会审批通过, 患者均知情同意, 签署同意书。其中男性 72 例, 女性 34 例, 年龄 19~70 岁。纳入标准: ①符合诊断标准, TNM 分期为 III 期~IV A 期; ②行三维适形放疗; ③KPS 评分>70 分; ④实验室检查肝肾功能正常, 无内科严重病症, 无放疗化疗禁忌证; ⑤对麻醉类

作者简介: 张露 (1984.1-), 女, 河南开封人, 硕士, 主治医师, 主要从事恶性肿瘤化学药物治疗、靶向治疗及免疫治疗

药物无过敏;⑥放疗期间化疗药物同步或序贯应用。排除标准:未按照要求按时服药。采用随机数字表法随机分为对照组和实验组,各 53 例。其中实验组男 30 例,女 23 例,年龄 19~70 岁,平均年龄(48.23±11.84)岁;对照组男 32 例,女 21 例,年龄 19~70 岁,平均年龄(47.20±11.01)岁两组患者在年龄、性别比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),研究可行。

1.2 诊断标准 执行 RTOG 所制定的急性放射性黏膜损伤分级标准:Ⅰ级:口腔黏膜仅充血,可有轻度疼痛,能进普食或软食;Ⅱ级:口腔、咽喉粘膜片状粘膜炎,或有炎性血清血液分泌物,或有中度疼痛,需止痛药,可进半流质饮食;Ⅲ级:口腔、咽喉粘膜融合的纤维性粘膜炎,可伴重度疼痛,需麻醉药,仅吃全流食,需静脉滴注液体补充营养;Ⅳ级:口腔、咽喉粘膜溃疡、出血、坏死,不能进食。

1.3 方法 两组患者均采用三维适形放疗,具体方法:放疗剂量 DT:鼻咽 70 Gy/35 F,颈部淋巴结引流区 50 Gy/25 F,每周 5 次,2 Gy/次,连续 7 周(直线加速器厂家:美国 VARIAN,型号:2300C/D)。放疗期间予于每周一上午予顺铂注射液 20 mg/m²(江苏豪森药业股份有限公司,国药准字:H20040812,规格:6 ml:30 mg/支)增敏化疗 1 次,连续 7 周。

1.3.1 对照组 放疗开始 3 周后常规行口腔护理,使用 0.9%生理氯化钠溶液(北京双鹤药业股份有限公司,国药准字:H20056130,规格:250 ml:2.25 g/袋),1 次/d,放疗后使用硫酸庆大霉素注射液雾化治疗(金陵药业股份有限公司浙江天峰制药厂,国药准字:H20064457,规格:2 ml:8 万单位/支),1 次/d;塞来昔布胶囊(辉瑞制药有限公司,国药准字:J20140072,规格:0.2 g/粒)1 次/d,晨起餐后口服给药治疗;注射头孢他啶(丽珠集团丽珠制药厂,国药准字:H20033209,规格:1.5 g/支),2 次/d,上午 9 时静脉输注给药,下午 16 时静脉输注给药治疗。

1.3.2 实验组 出现Ⅱ级粘膜损伤时,实验组应用盐酸羟考酮缓释片[萌蒂(中国)制药有限公司,国药准字:J20140125,规格:10 mg/片],10~20 mg/次,口服,1 次/12 h,替代非甾体类止痛药物处理,余处理同对照组。

1.3.3 停药标准 两组患者均在放疗结束 2 周后停止所有药物治疗。

1.4 观察指标及评价标准 比较两组患者疼痛评分、体重变化、药物不良反应发生情况,主要包括头晕、恶心呕吐、便秘、皮肤瘙痒、呼吸困难等;疼痛疗效评价标准:①完全缓解(CR):治疗一个疗程后患者完全无痛;②部分缓解(PR):治疗一个疗程后疼痛明显缓解,睡眠状况良好,基本未受影响;③轻度缓解(MR):治疗一个疗程后疼痛有所缓解,影响睡眠;④

无效(NR):治疗一个疗程后与治疗前比较无变化甚至加重。总有效率=(CR+PR)/总例数×100%。体重变化评价标准:与治疗开始前比较:①A 级:体重下降≤10%;②B 级:体重下降介于 10%~20%;③C 级:体重下降≥20%。

1.5 统计学处理 全部资料采用 SPSS 19.0 进行统计分析,计数资料使用(%)表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组镇痛效果比较 实验组 11.32%(6/53)的患者使用羟考酮缓释片剂量为 20 mg,1 次/12 h,余患者小剂量羟考酮缓释片(每日总剂量≤20 mg)在放疗期间可达到较为满意止痛效果。实验组镇痛总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组镇痛效果比较(n,%)

分组	n	CR+PR	MR	NR	总有效率
对照组	53	8	30	15	15.09
实验组	53	47	6	0	88.68

注:与对照组比较, $\chi^2=7.21$, $P<0.05$

2.2 两组患者体重变化比较 实验组治疗前后体重变化低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组体重变化比较(n)

分组	n	A 级	B 级	C 级
对照组	53	27	16	10
实验组	53	40	12	1

注:与对照组比较, $\chi^2=6.77$, $P<0.05$

2.3 两组不良反应比较 实验组中应用羟考酮缓释片仅有 15.09%(8/53)的患者出现便秘,应用通便药物可明显减轻该副作用,仅 5.66%(3/53)的患者在使用 1 周内有利度的恶心头晕,未行其他药物干预均处理可自行消失,所有实验组患者未出现呕吐、皮肤瘙痒、呼吸困难等不良反应。根据后期随访,实验组患者在放疗结束 2 周后的随访中均可完全停用羟考酮缓释片治疗,停药副反应轻,无依赖性,口腔黏膜恢复情况满意。而对照组中有 67.92%(36/53)的患者在放疗后期因口腔黏膜溃烂引发剧烈疼痛,难以忍受,严重影响睡眠时曾多次应用短效吗啡类药物处理爆发痛。

3 讨论

急性放射性黏膜炎是临床上导致鼻咽癌放化疗治疗中断的最主要原因,也是鼻咽癌放化疗治疗中难以避免的并发症,其发生机制非常复杂,整个过程中涉及到放射线的直接作用、氧化应激、转录因子及促炎因子的激活、病原微生物的繁殖感染等。有研究指出患者进行放疗后大多发生急性放射性黏膜炎,而且随着放疗时间的增加,疼痛程度也随之增加^[2]。患者疼痛感受明显,常在放疗中期因口腔黏膜溃烂

逐渐加重导致疼痛剧烈而恐惧、逃避经口进食,导致营养摄取不足,梁艳芳^[3]等研究也表明放疗后出现的口腔黏膜疼痛加重引起生活质量较放疗前下降,营养不良情况的发生也随疼痛加重而增加,导致患者放化疗耐受性较差,患者也因疼痛剧烈严重影响睡眠质量致使情绪异常,治疗的依从性变差。2016 年 NCCN 成人癌痛指南、ESMO 临床实践指南、EAPC 欧洲缓痛护理协会三大指南均提出弱化二阶梯的治疗理念。有研究^[4]指出第二阶梯被弱化,可更多应用低剂量强阿片类药物进行临床止痛治疗,并且在《癌症疼痛诊疗上海专家共识(2017 版)》^[5]指出低剂量的盐酸羟考酮缓释片能明显缓解肿瘤患者中重度疼痛而临床应用广泛。其中 WHO 癌痛治疗原则的验证性研究指出从第二阶梯转为第三阶梯的原因分别为:镇痛效果不佳(92%)和副作用不耐受(8%)^[6]。第二阶梯弱阿片类药物还存在“天花板效应”,并且复方制剂,如氨酚羟考酮、氨酚曲马多、氨酚可待因中含有对乙酰氨基酚,副作用大,且对乙酰氨基酚日剂量上限仅适用于正常肝功能的患者。

盐酸羟考酮缓释片是新型强阿片类口服镇痛药,目前已作为癌痛第三阶梯治疗的主要用药,其在癌痛治疗中止痛效果好、安全性较高及较少出现严重的不良反应均得到临床证实^[6]。但在临床使用盐酸羟考酮缓释片时仍需注意剂量滴定,保证患者安全,避免直接使用贴剂、未采取剂量滴定、盲目增加缓释制剂的给药频次^[7]。本研究中实验组患者在同等条件下在出现Ⅱ级粘膜损伤时应用盐酸羟考酮缓释片处理疼痛总有效率达 88.68%,高于对照组的 15.09%,差异有统计学意义($P<0.05$),实验组 11.32% 的患者使用羟考酮缓释片剂量为 20 mg,1 次/12 h,大部分患者应用小剂量羟考酮缓释片(每日总剂量 ≤ 20 mg)在放疗期间可达到较为满意止痛效果。在与对照组患者比较,实验组患者急性放射性性黏膜损伤引起疼痛时应用羟考酮缓释片止痛效果好,因此经口进食主动性较强,在放化疗期间体重减轻较少,与对照组患者体重变化比较,差异有统计学意义($P<0.05$),放疗期间体重减轻较不明显,可提高患者放疗耐受性及依从性。在治疗期间应用羟考

酮缓释片时除便秘这一副作用不能随使用时间的延长而减退或消失,需要使用通便药物处理,其他副作用均可逐渐减退或消失,患者耐受性较好,疼痛控制佳,使用羟考酮缓释片依从性佳。而随着放疗进程的增加,急性放射性性黏膜损伤引起疼痛不适感逐渐加重,对照组应用非甾体类止痛药物止痛效果差,为了使患者顺利完成放疗计划在处理疼痛过程中需使用即释型吗啡类药物处理爆发痛,而即释型吗啡类药物控制疼痛时间短,持续性及连续性均不佳,导致患者疼痛反复发作,进而影响患者情绪、活动、进食及睡眠。

本研究存在收集病例样本量少,研究对象后期随访及评估还有待进一步跟进等不足,但从该研究结果表明应用盐酸羟考酮缓释片对减轻急性放射性性黏膜炎所致疼痛效果显著,药物不良反应小,无成瘾性,改善患者生活质量及治疗依从性,影响预后。后期研究仍需要大规模病例及多因素分析比较研究以确定羟考酮缓释片显著减轻急性放射性性黏膜炎所致疼痛的效果评价。

参考文献:

- [1] Lalla RV, Bowen J, Barash A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy[J]. Cancer, 2014, 120(10):1453-1461.
- [2] 尹珍珍, 易俊林, 黄晓东. 鼻咽癌 IMRT 同期 EGFR 单抗和同期化疗与单纯 IMRT 的回顾对照研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2014, 23(6):495-498.
- [3] 梁艳芳, 邵汛帆, 莫志文. 鼻咽癌调强放疗不良反应的预防及处理[J]. 中国医药科学, 2014, 4(1):178-180.
- [4] 陈思现, 李汶珊. 盐酸羟考酮缓释片与硫酸吗啡缓释片治疗阿片未耐受患者中、重度癌痛的效果比较[J]. 广东医学, 2016, 37(3):206-208.
- [5] 胡夕春, 王杰军, 常建华, 等. 癌症疼痛诊疗上海专家共识(2017 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(4):312-319.
- [6] Chethana, Rao PS, Madathil LP, et al. Quantitative Analysis of Acute Phase Proteins in Post Chemo-Radiation Mucositis [J]. J Clin Diagn Res, 2015, 9(10):28-31.
- [7] 曾春生, 曾红学, 黄作超, 等. "癌痛规范化治疗示范病房"创建前后癌痛药物使用分析[J]. 中国癌痛医学杂志, 2015, 21(4):312-316.

收稿日期:2019-1-2;修回日期:2019-1-28

编辑/宋伟