

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2020.11.015

## • 临床病例报告 •

# 舒芬太尼滴鼻与皮下注射吗啡治疗癌性爆发痛的临床效果比较\*

陈丽<sup>1</sup> 邢冬<sup>2</sup> 国丽茹<sup>1</sup> 刘小立<sup>3△</sup>

(河北医科大学第四医院<sup>1</sup>全科医疗科; <sup>2</sup>急诊科; <sup>3</sup>疼痛科, 石家庄 050000)

爆发痛是一种难治性癌痛,严重影响病人生活质量及治疗依从性。Mercadante等<sup>[1]</sup>研究分析了4016名癌痛病人的数据,爆发痛发作的平均每日数为2.4次,平均强度为7.5,平均持续时间为43.3 min,在68.9%的病人中观察到爆发痛,有86.0%的病人表达日常活动明显受到干扰。针对爆发痛的药物治疗国内仍以传统的即释吗啡作为主要的解救药物。而即释吗啡存在起效时间与爆发痛特征不相符的问题:即释吗啡的起效时间为30~60 min,达到起效时,爆发痛可能已经自行缓解,镇痛效果有限,若增加阿片类药物会增加不良反应发生<sup>[2]</sup>。因此,需要我们探索新的更为快捷的镇痛方案来治疗爆发痛,理想的治疗爆发痛的药物应是起效快,达峰时间短,并且作用时间短于2 h。相比吗啡而言,舒芬太尼(sufentanil)具有高脂溶性、镇痛作用强大、镇痛持续时间较短等优势,并且鼻腔内用药可以避免肝脏的首过效应从而快速经局部吸收到达血循环发挥镇痛作用<sup>[3]</sup>。本研究以皮下注射吗啡治疗癌性爆发痛为对照,对同一病人发生在一天内的2次爆发痛,分别采取鼻腔内滴注舒芬太尼或皮下注射吗啡治疗,比较两种不同的处理方法镇痛起效时间、疼痛缓解程度、不良反应、病人满意度。评价舒芬太尼滴鼻治疗癌性爆发痛的临床效果、安全性以及病人的依从性。

## 方 法

### 1. 一般资料

选取2019年2月至2019年6月河北医科大学第四医院收治的30例癌性疼痛病人,男18例,女12例,年龄51~80岁,平均(60.7±8.0)岁。肺癌骨转移10例,结直肠癌多发转移6例,乳腺癌骨转移6例,子宫内膜癌多发转移2例,肾癌骨转移

2例,胰腺癌2例,胆管癌多发转移2例。本研究已通过我院伦理委员会的批准,且取得入选病人的知情理解并签署知情同意书。

纳入标准:病理学和/或影像学确诊为晚期恶性肿瘤;性别不限、年龄≥18岁、神志清楚、无交流障碍;使用阿片类药物经滴定后,接受规范化镇痛治疗的住院癌性疼痛病人,每日口服等效吗啡日剂量60~150 mg,病人有2次爆发痛发生(日间8:00~18:00),为感受伤害性疼痛。

排除标准:有鼻咽部手术史或放疗史;癌性疼痛病人口服等效阿片剂量<60 mg或>150 mg;爆发痛次数>2或于8:00~18:00时间段之外发生爆发痛;自发性神经病理性疼痛。

实验药品:枸橼酸舒芬太尼(规格:50 μg/ml,宜昌人福药业有限公司生产,生产批号:91A05019)、盐酸吗啡注射液(规格:10 mg/ml,东北制药集团沈阳第一制药有限公司生产,生产批号:190304-1)、1 ml注射器,可精确至0.1 ml(生产许可证:鲁食药监械生产许20100031号)。

### 2. 治疗方法

病人8:00~18:00之间发生的2次爆发痛分别接受皮下注射盐酸吗啡注射液和枸橼酸舒芬太尼滴鼻治疗,处理爆发痛时剂量选择:爆发痛时即释吗啡解救剂量为吗啡日剂量的10%,按照口服:皮下:静脉=3:2:1,吗啡:舒芬太尼=1000:1。

### 3. 观察指标

镇痛评分标准采用数字评分法(numerical rating scale, NRS)评分(无痛0分,剧烈疼痛10分);轻度痛:1~3分,中度痛:NRS评分4~6分,重度痛:NRS评分大于7分。NRS≥4分即视为爆发痛发生,需要治疗。

针对每次爆发痛的疼痛程度,采用NRS评分记

\* 基金项目:河北省卫生厅医学科学研究重点课题(20170729)

△ 通讯作者 xiaoliliu311@vip.163.com

录爆发痛发生时  $T_0$ , 5 min ( $T_1$ ), 10 min ( $T_2$ ), 15 min ( $T_3$ ), 30 min ( $T_4$ ), 60 min ( $T_5$ ), 120 min ( $T_6$ ) 的疼痛程度。

不良反应包括恶心、嗜睡、幻觉、呼吸抑制、皮肤瘙痒等。

爆发痛控制后的满意度由病人对爆发痛的治疗进行综合评价, 分为: 很满意: 自我感觉良好、舒适; 满意: 没有明显不适的感受; 不满意: 有止痛不全或/和恶心呕吐, 有其他不适感觉。

#### 4. 统计学分析

应用 SPSS 19.0 统计软件进行分析, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm SD$ ) 表示, 组间计量资料比较作配对  $t$  检验,  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 结 果

### 1. 病人的一般资料

背景阿片剂量以等效吗啡日剂量计算, 吗啡日剂量 60~90 mg 7 例 (23.3%), 90~120 mg 15 例 (50%), 120~150 mg 8 例 (26.7%)。

将 30 例癌痛病人的共计 60 次爆发痛按疼痛病理类型分为: 内脏痛 16 (26.7%), 骨痛 36 (60%), 混合性疼痛 8 (13.3%)。

对比癌痛病人同日 2 次爆发痛发作时 ( $T_0$ ) 的疼痛评分差异无统计学意义。舒芬太尼滴鼻后各时间点的 NRS 与  $T_0$  相比较均明显下降 ( $P < 0.05$ ); 吗啡治疗后 5 min ( $T_1$ )、10 min ( $T_2$ )、15 min ( $T_3$ ) 的 NRS 与  $T_0$  相比差异无统计学意义, 而吗啡治疗后 30 min ( $T_4$ )、60 min ( $T_5$ )、120 min ( $T_6$ ) 的 NRS 显著低于  $T_0$  ( $P < 0.01$ )。病人治疗后 5 min ( $T_1$ )、10 min ( $T_2$ )、15 min ( $T_3$ ), 舒芬太尼滴鼻治疗后的

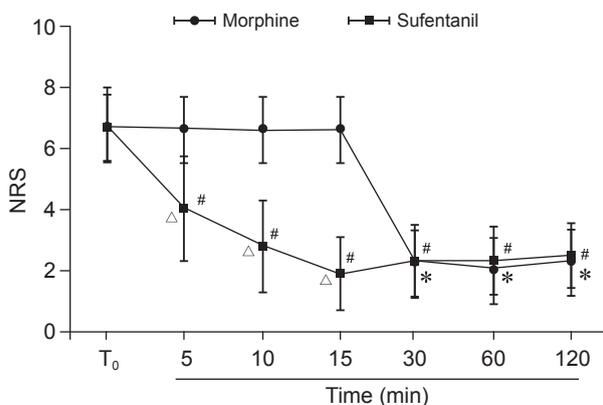


图 1 NRS 评分变化

<sup>#</sup> $P < 0.05$ , 舒芬太尼组 5、10、15 min 与  $T_0$  相比; <sup>Δ</sup> $P < 0.01$ , 与吗啡组相比; <sup>\*</sup> $P < 0.01$ , 吗啡组 30、60、120 min 与  $T_0$  相比

NRS 显著低于吗啡治疗后的 NRS ( $P < 0.01$ ); 爆发痛治疗后 30 min ( $T_4$ )、60 min ( $T_5$ )、120 min ( $T_6$ ) 时, 吗啡治疗与舒芬太尼滴鼻相比, NRS 差异无统计学意义 (见图 1)。

两种治疗方式病人均未出现恶心、幻觉、呼吸抑制、皮肤瘙痒等不良反应, 3 例病人皮下注射吗啡后入睡, 1 例病人经舒芬太尼滴鼻后入睡。

### 2. 满意度评价

所有病人爆发痛均得到满意控制, 因舒芬太尼滴鼻镇痛效果起效很快, 18 例病人表示使用舒芬太尼滴鼻后为非常满意, 8 例病人表示更倾向于使用吗啡镇痛, 原因为皮下注射吗啡后镇痛效果持续时间更长, 另外 4 例病人表示对两种镇痛方法满意度无差别。

## 讨 论

癌性爆发痛的概念由 Portenoy 和 Hagen<sup>[4]</sup> 在 1990 年首次提出, 即在用阿片类药物治疗的癌痛病人持续痛 (persistent pain) 的基础上, 所出现的短暂而剧烈的疼痛。文献报道其发生率在 40%~80%<sup>[5]</sup>, 终末期癌症病人发生率更高, 可达 89%<sup>[6]</sup>。典型的癌性爆发痛通常快速发作 (平均 3 min 达疼痛峰值)、持续时间短 (平均 30~60 min)、程度为中重度疼痛。发生频率从每日 1 次至 10 多次不等, 与没有爆发痛的癌痛病人相比, 爆发痛病人遭受疼痛相关功能损害和心理痛苦显著增多<sup>[7]</sup>。鉴于爆发痛的特点, 其理想的救援药物包括: 有效、起效迅速、作用持续时间短、耐受性好、不良反应小、使用方便、病人愿意使用、容易获得、费用低廉等。2019 版成人癌痛 NCCN 指南<sup>[8]</sup> 及癌性爆发痛专家共识 (2019 年版)<sup>[2]</sup> 建议使用每日背景阿片类镇痛剂量的 10%~20% 用于癌性爆发痛。国内仍以传统的即释吗啡作为主要的解救药物。而即释吗啡存在起效时间与爆发痛特征不相符的问题: 相对快速起效的阿片类镇痛制剂, 即释吗啡的起效时间为 30~60 min, 达到起效时, 爆发痛可能已经自行缓解, 若增加阿片类药物会增加不良反应发生。因此, 需要探索新的更为快捷的镇痛方案, 才可能更好治疗爆发痛。为便于观察和记录, 本研究将日间发生爆发痛病人纳入试验, 考虑到神经病理性疼痛是由于神经系统受到肿瘤压迫或浸润所致的疼痛, 在临床上单纯应用阿片类镇痛药物疗效不佳, 故本研究中排除判定为神经病理性疼痛病人, 因时间节点, 共纳入 30 例癌痛病人。

舒芬太尼是芬太尼 (fentanyl) N-4 噻吩基衍生物, 对  $\mu$  受体的亲和力比芬太尼强 7~8 倍, 其镇

痛效应是吗啡的 1000 倍。舒芬太尼与血浆蛋白结合率高, 为 92.5%, 其亲脂性是芬太尼的 2 倍, 因此可迅速通过生物膜, 在脑内达到有效血药浓度, 产生临床效应较芬太尼快。Meuldermans 等<sup>[9]</sup>报道大鼠静注舒芬太尼 2.5 μg/kg 后 2 min 在脑、肺、肝、肾、心、肌肉组织达到最大浓度。相对比癌性疼痛治疗的经典药物吗啡, 舒芬太尼具有起效快, 能够有效降低疼痛引起的应激反应, 具有良好的血流动力学稳定性等优势, 目前越来越多的应用于癌性疼痛的治疗<sup>[10-12]</sup>。研究表明阿片类药物经鼻给药能够达到快速而安全的镇痛作用, 是无创、简便、病人易于接受的给药方法<sup>[3]</sup>。鼻腔内给药以其吸收快、使用方便、可避免药物胃肠道降解和肝脏首过效应、生物利用度高和实现脑靶向等特点, 日益受到人们的重视。

舒芬太尼与血浆蛋白结合率高, 亲脂性高, 可迅速通过生物膜, 因此适用于滴鼻。鼻腔分为鼻前庭、嗅区、呼吸区。嗅区位于上鼻甲, 面积约 10 cm<sup>2</sup>, 紧贴筛板之下, 药物可由此吸收进入脑脊液, 从而进入中枢神经系统。呼吸区是鼻腔中最大的部分, 其黏膜富含毛细血管, 血流丰富, 药物可由此进入体循环。本研究中为避免操作引起的误差, 每位病人用药均由同一位有经验的医师进行, 单侧鼻孔最大单次滴鼻剂量为 0.1 ml。

Helmers 等<sup>[13]</sup>研究发现给予 15 μg 的舒芬太尼在喷鼻后 5 min 和 10 min 的血药浓度可达相同剂量舒芬太尼静脉注射的 36% 和 56%; 鼻喷和静脉注射给药后 30、60、120 min 两者的血药浓度和镇静程度差异无统计学意义; 舒芬太尼经鼻给药的生物利用度为 78%。Good 等<sup>[12]</sup>对 30 例共计 64 次癌性相关爆发痛病人鼻喷入舒芬太尼, 用药后 15、30min 疼痛评分明显降低, 4/64 (16%) 爆发痛喷鼻效果不好, 需要再次实施之前的镇痛措施, 23 例 (77%) 病人表示鼻喷舒芬太尼比之前的处理措施更加满意。在本研究中, 鼻腔内滴入舒芬太尼后 5 min, 病人 NRS 评分即开始降低, 产生的镇痛作用明显快于皮下注射吗啡, 所有病人的爆发痛均能有效减轻, 本研究比 Good 等<sup>[12]</sup>的治疗效果好的原因可能为本研究将癌性爆发痛进一步分类, 将神经病理性疼痛病人排除在外。在爆发痛治疗后 30~120 min, 两种治疗方案的 NRS 评分无明显差异。但有 8 例病人表示更倾向于使用吗啡镇痛, 病人诉其原因为皮下注射吗啡后镇痛效果持续时间更长。

因为考虑到鼻腔内用药容积受限, 故本研究入选的癌痛病人阿片基础剂量不大, 并且样本含量较小, 虽有一定的代表性, 但需要更大样本含量数据

的观察和研究。鼻腔喷雾剂易于使药液分布在鼻腔呼吸区毛细血管网, 更利于药物吸收, 因此关于舒芬太尼新的剂型及喷雾装置有待于继续研发。

爆发痛是一种难治性癌痛, 舒芬太尼滴鼻治疗癌性爆发痛操作方便、起效快、无明显不良反应, 是治疗爆发痛的一种有效方法。

## 参 考 文 献

- [1] Mercadante S, Marchetti P, Cuomo A, *et al.* Factors influencing the clinical presentation of breakthrough pain in cancer patients[J]. *Cancers*, 2018, 10:E175.
- [2] 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会难治性癌痛学组, 中华医学会疼痛学分会癌痛学组. 癌性爆发痛专家共识 (2019 年版) [J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 6:267-271.
- [3] Dale O, Hjortkjaer R, Kharasch ED. Nasal administration of opioids for pain management in adults[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002, 46:759-770.
- [4] Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: Definition, prevalence and characteristics[J]. *Pain*, 1990, 41:273-281.
- [5] Deandrea S, Corli O, Consonni D, *et al.* Prevalence of breakthrough cancer pain: A systematic review and a pooled analysis of published literature[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2014, 47:57-76.
- [6] Margarit C, Julia J, Lopez R, *et al.* Breakthrough cancer pain-still a challenge[J]. *J Pain Res*, 2012, 5:559-566.
- [7] Hjermstad MJ, Kaasa S, Caraceni A, *et al.* Characteristics of breakthrough cancer pain and its influence on quality of life in an international cohort of patients with cancer[J]. *BMJ Support Palliat Care*, 2016, 6:344-352.
- [8] Swarm RA, Paice JA, Angheliescu DL, *et al.* Adult cancer pain, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17:977-1007.
- [9] Meuldermans W, Hendrickx J, Lauwers W, *et al.* Excretion and biotransformation of alfentanil and sufentanil in rats and dogs[J]. *Drug Metab Dispos*, 1987, 15:905-913.
- [10] 陈丽, 刘小立, 杨娟丽, 等. 大剂量吗啡/舒芬太尼 PCSA 治疗难治性癌痛 1 例报道 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(7):559-560.
- [11] 楼尉, 陈骏萍. 舒芬太尼静脉自控镇痛与吗啡硬膜外镇痛在爆发性癌痛治疗中的比较 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2011, 17(12):762-763.
- [12] Good P, Jackson K, Brumley D, *et al.* Intranasal sufentanil for cancer-associated breakthrough pain[J]. *Palliat Med*, 2009, 23:54-58.
- [13] Helmerts JH, Noorduyn H, Van Peer A, *et al.* Comparison of intravenous and intranasal sufentanil absorption and sedation[J]. *Can J Anaesth*, 1989, 36:494-497.