

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2021.08.017

• 合理用药 •

导言 难治性癌痛的治疗工作艰难且重要,近年来,中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会广泛推广“治痛道合-难治性癌痛规范化管理(MICP)”等一系列项目,探索一条适合中国特色的难治性癌痛治疗之路。为提升临床难治性癌痛规范化诊疗水平,通过多期的难治性癌痛临床案例MDT研讨和技能比拼,每期将评选出的对临床具有借鉴价值的典型难治性癌痛案例,邀请专家全面解析点评,刊登在《中国疼痛医学杂志》合理用药栏目中(本期为第12篇);以期为广大临床医师提供参考。

(王杰军,国家卫生健康委员会肿瘤合理用药专家委员会副主任委员、中国临床肿瘤学会肿瘤支持与康复治疗专家委员会主任委员、中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会荣誉主任委员)

长时间大剂量氢吗啡酮 PCIA 治疗难治性癌痛 1 例 *

吴官鸿¹ 樊碧发² 谢广伦^{1△}

(¹ 郑州大学附属肿瘤医院疼痛康复与姑息医学科, 郑州 450000; ² 中日友好医院疼痛科, 北京 100029)

1. 病例介绍

1.1 一般资料

病例,男性,46岁,因“纵隔型肺腺癌2年余、背部疼痛2年余”于2020-8-31入院。2017-10月因背部疼痛于当地医院行胸部CT示:上纵隔占位,与主动脉弓分界不清,左锁骨上可疑淋巴结转移。2017-10月至北京某医院行左锁骨上淋巴结活检示:转移性腺癌,免疫组化支持肺来源。2017-11-18至2018-1-15同步放化疗,行“EP”方案化疗同步进行纵隔区肿瘤放疗。2018-10-16复查CT提示胆囊结节,恶性可能大。遂于2018-10-23于我院肝胆外科行腹腔镜下胆囊切除术,术后病理示:(胆囊)低分化腺癌浸润/转移,侵及外膜,免疫组化提示肺来源可能性大。术后于2018-11-7至2019-1-9给予“培美曲塞+卡铂+贝伐珠单抗”方案化疗4周期。于2019-1-25开始行帕博利珠单抗免疫治疗,2019-4-2复查PET-CT提示骨转移,于2019-4-9、2019-4-30行“紫杉醇+帕博利珠单抗”化疗2周期,疗效评价SD。为进一步提高疗效,后行“帕博利珠单抗+安罗替尼+白蛋白结合型紫杉醇”化疗2周期,2019-7-4始行“帕博利珠单抗+安罗替尼”方案治疗6周期,并每3周应用唑来膦酸抗骨转移治疗。2020-1-19MRI提示胆总管上段结节,肝内胆管、左右肝管扩张,并胆红素升高,于我院介入科行经皮穿刺肝胆管造影置管引流术,并行腰椎转移灶

放射治疗,放疗后给予“长春瑞滨+安罗替尼+英飞凡(PD-L1抑制剂)”治疗10周期,耐受良好。2020-8-31我院内科复查CT提示:多发胸腰椎及附件、左侧坐骨及右侧髂骨骨质破坏,较前范围增大,考虑转移,病人胃肠功能差,消化道造影检查提示不全性肠梗阻。

病人因背部疼痛,于2018-10月起间断口服“去痛片、双氯芬酸钠”镇痛治疗,后因背部疼痛加重,口服奥施康定10mg,q12h起始镇痛治疗,并逐渐增加剂量,至本次入院奥施康定已加量至200mg,q12h。现病人因不全性肠梗阻禁食水,无法口服镇痛药物,背部疼痛NRS评分7分,停药奥施康定后24小时内爆发痛10次,共肌注吗啡100mg效果不佳,且恶心呕吐症状明显,请我科会诊后建议转我科镇痛治疗。

1.2 查体

转入我科后查体:病人精神欠佳,全身皮肤及巩膜中度黄染,睡眠质量差,慢性病容。胆道外引流管通畅,引流量少。

1.3 疼痛评估

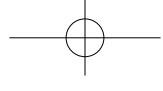
背部疼痛为主,呈持续性钝痛,偶尔会放射至前胸,NRS评分7分,爆发痛频繁,因疼痛剧烈无法保持平卧体位。考虑原发肿瘤生长痛,合并胸椎转移灶骨癌痛伴神经病理性疼痛。

1.4 临床诊断

①纵隔型肺腺癌左侧锁骨上淋巴结转移、胆囊

* 基金项目:河南省医学科技攻关计划(联合共建)项目(LHGJ20190651);河南省高等学校重点科研项目计划(20A320023)

△ 通信作者 谢广伦 xieguanglun@126.com



转移、多发骨转移 IV 期; ②癌痛; ③不全性肠梗阻; ④胆道外引流术后。

1.5 镇痛治疗

病人口服大剂量奥施康定镇痛效果不佳, 肌注吗啡后出现恶心呕吐症状加重, 且合并不全性肠梗阻, 梗阻性黄疸, 无法配合体位, 预期生存期小于 2 个月, 病人及家属均拒绝采用鞘内镇痛技术治疗。依据《难治性癌痛专家共识》^[1] 考虑该病人为晚期恶性肿瘤合并难治性癌痛, 决定采用病人自控镇痛技术 (patient-controlled analgesia, PCA) 治疗, 因考虑该病人肌注吗啡后恶心呕吐症状加重, 改用氢吗啡酮病人自控静脉镇痛泵 (patient-controlled intravenous analgesia, PCIA) 治疗。基础镇痛药物为奥施康定 200 mg, q12 h, 换算折合口服吗啡剂量每日 600 mg, 换算静脉吗啡用量每日 200 mg, 静脉氢吗啡酮用量每日 40 mg。给予配置氢吗啡酮静脉 PCIA, 配方如下: 氢吗啡酮 40 mg + 生理盐水 160 ml, 初始剂量设置为背景量 0.6mg/h, 单次追加量每次 0.6 mg, NRS 评分 5 分, 爆发痛每日 10 次。24 小时后调整氢吗啡酮剂量为每日 30 mg, 背景量 1.0 mg/h, 单次追加量每次 0.5 mg, NRS 评分 4 分, 爆发痛 6 次, 48 小时后再次调整氢吗啡酮泵为每日 40 mg, 背景量 1.5 mg/h, 单次追加量每次 0.5 mg, NRS 评分 2 分, 无爆发痛。病人持续应用静脉镇痛泵疼痛控制稳定。25 天后病人自觉疼痛加剧, 爆发痛频繁。再次调整氢吗啡酮泵为每日 60 mg, 背景量 2.5mg/h, 单次追加量每次 1.0 mg, NRS 评分为 2 分, 无爆发痛。病人持续按此剂量应用静脉镇痛泵 20 天后疼痛症状再次加重。再次调整氢吗啡酮泵为每日 80 mg, 背景量 3.2 mg/h, 单次追加量每次 1.5 mg, NRS 评分 3 分, 无爆发痛。又继续按此剂量用泵 22 天后因心功能衰竭于我院 ICU 去世。病人用泵期间无明显恶心呕吐及呼吸抑制现象, 共应用氢吗啡酮 PCIA 67 天, 使用氢吗啡酮总量 4010 mg, 氢吗啡酮平均用量每日 59.8 mg, 疼痛控制较满意, NRS 评分大多在 3 分以下。

2. 讨论

癌痛是肿瘤病人最常见的症状, 约 80%~90% 的癌痛病人可以通过传统口服给药模式取得良好镇痛效果, 但大约有 10%~20% 的病人属于难治性癌痛^[2,3]。这部分病人可能伴有消化道梗阻、出血等无法口服镇痛药物的情况; 或口服大剂量阿片类药物后不良反应明显、镇痛效果差, 需要选择非口服或微创介入方法进行治疗。近年来, 包括 PCA 在内的各种微创介入方法取得了良好的疗效, 值得被推

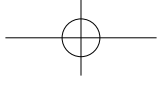
广使用^[4]。PCA 在 20 世纪 90 年代已应用于术后镇痛, 具有起效快、不良反应小等优点。在癌痛治疗方面更是得到了广泛应用, 可根据病人病情选择经静脉、皮下或鞘内等不同的给药途径^[5]。本例病人采用经静脉 PCA 镇痛 (也称 PCIA), 具有按需给药、个体化给药、用药方便、减少医护工作量等优点。

氢吗啡酮是吗啡的半合成衍生物, 为强效阿片类镇痛药物, 其主要作用于 μ 阿片受体, 对 δ 受体有较弱的作用, 而对 κ 及 ϵ 受体没有作用, 其镇痛强度为吗啡的 5~10 倍, 静脉给药后 5 min 起效^[6]。氢吗啡酮药代动力学较吗啡稳定, 经 PCIA 途径给药时, 其直接进入血液循环, 生物利用度高, 起效迅速, 在 8~20 min 发挥最强镇痛作用^[7]。氢吗啡酮不良反应发生率较吗啡少, 其常见不良反应主要为便秘、头晕、恶心、尿潴留等^[7]。既往研究表明, 氢吗啡酮 PCIA 应用于癌痛病人已取得良好疗效与广泛认可^[8,9], 但长时间大剂量静脉应用氢吗啡酮的安全性及有效性, 未见相关报道。

本例病人平均每日静脉氢吗啡酮剂量 59.8 mg, 应用时间长达 67 天, 疼痛控制稳定, 且未发现病人不能耐受的不良反应, 随药物浓度的增加也未加重其不良反应, 表明氢吗啡酮长时间大剂量经 PCIA 应用于癌痛病人可获得良好的镇痛效果, 且不良反应轻微, 能够有效控制难治性癌痛。

参 考 文 献

- [1] 王昆, 金毅. 难治性癌痛专家共识 (2017 年版) [J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(16):787-793.
- [2] Lu F, Li Song, Xie T, *et al.* Current status of malignant neuropathic pain in chinese patients with cancer: Report of a hospital-based investigation of prevalence, etiology, assessment, and treatment[J]. Pain Pract, 2017, 17(1):88-98.
- [3] 王伟宁, 陈晓彤, 陈付强, 等. 氢吗啡酮鞘内自控镇痛治疗难治性癌痛的临床研究 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(7):517-521.
- [4] 癌症疼痛诊疗规范 (2018 年版) [J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(10):937-944.
- [5] 金玉龙, 吴密璐, 张宁, 等. 静脉和皮下自控镇痛在难治性癌痛中的治疗进展 [J]. 当代医学, 2021, 27(10):191-194.
- [6] 燕琳, 张传汉. 氢吗啡酮的药理作用及临床研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2015, 21(9):701-703.
- [7] 郑碧鑫, 宋莉, 刘慧. 氢吗啡酮用于癌性疼痛治疗的研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(9):649-652.
- [8] 朱玮. 多途径自控镇痛技术泵注氢吗啡酮注射液在



癌性疼痛患者中的应用[J]. 中国误诊学杂志, 2021, 16(5):431-432.

- [9] Pigni A, Brunelli C, Caraceni A, *et al*. The role of hydromorphone in cancer pain treatment: A systematic review[J]. Palliat Med, 2011, 25(5):471-477.

专 家 点 评

海军军医大学长征医院 王杰军教授: 本例病人为恶性肿瘤多发转移所致的重度癌痛。从疼痛的发生机制上看, 主要为癌性骨转移痛和神经病理性疼痛, 爆发痛频繁。此病人同时伴有不完全的肠梗阻, 不能正常口服镇痛药物, 这是癌症晚期病人常见的情况, 针对这种病人如何进行有效地镇痛治疗是临床上一个棘手的问题。

此病人在病情发展的较早期, 尚能口服阿片类药物, 疼痛能得到一定的控制; 但当病情到了更晚时间, 再加上肠梗阻的出现, 疼痛治疗方式的选择就很难了; 多学科合作就显得更加重要。本例病人的诊疗过程中, 临床医师根据病人既往对吗啡的反应, 选择了 PCA 的技术, 将口服药物更换为镇痛作用更强、不良反应轻的氢吗啡酮注射液, 通过滴定, 氢吗啡酮的用量至疼痛控制改善, 不良反应可耐受的程度, 是非常合理有效的临床策略。后续的治疗

效果, 也印证了 PCA 镇痛技术和氢吗啡酮注射液在该难治性癌痛病人的治疗中所发挥的巨大价值。本例病人的镇痛治疗过程, 平均每日静脉氢吗啡酮剂量 59.8 mg, 应用时间长达 67 天, 疼痛控制稳定, 且未发现病人不能耐受的不良反应, 随药物浓度的增加也未加重其不良反应, 提示氢吗啡酮长时间大剂量经 PCIA 应用于癌痛病人可获得良好的镇痛效果, 且不良反应轻微, 能够有效控制难治性癌痛。

河南省肿瘤医院 罗素霞教授: 本例病人为肺腺癌多发转移晚期, 重度癌痛。入院后经系统镇痛和支持治疗, 但病情进展快, 出现肠梗阻、恶心呕吐等严重不良反应不可耐受情况, 符合难治性癌痛的诊断标准; 综合考虑病人身体、生存期等状况, 选择经氢吗啡酮静脉 PCA 治疗, 有效改善病人痛苦, 提高了生活质量。由于病人病情危重, 胃肠道功能障碍, 无法口服, 且疼痛不稳定, 需要快速滴定, 解救痛频繁, 选用 PCA 无疑是最为稳妥的方式。随着病人病情进展, 疼痛加重, 最终平均每日静脉氢吗啡酮剂量达到 59.8 mg, 应用时间长达 67 天, 疼痛控制稳定, 无严重不良反应, 充分说明了癌痛治疗的个体化原则, 没有统一的最佳药物, 也没有统一的剂量, 其治疗方案的制定应建立在充分全面动态评估的个体化原则之上。

《中国疼痛医学杂志》编辑部

地 址: 北京市海淀区学院路 38 号, 北京大学医学部

电 话: 010-82801712; 010-82801705

邮 箱: pain1712@126.com

投稿请登录: <http://casp.ijournals.cn> 在线投稿

QQ 群: 222950859 微信公众平台号: pain1712

