



重度癌痛病人持续静脉吗啡泵注快速滴定的 临床效果观察 *

吕亮亮¹ 杨 阳² 李淑雯¹ 王 稳² 樊碧发^{2△}(¹ 内蒙古医科大学附属医院疼痛科, 呼和浩特 010050; ² 北京中日友好医院疼痛科, 北京 100029)

国家癌症中心发布的 2019 年全国癌症报告预计: 到 2020 年我国癌症新发病例将增至 400 余万人, 且由于种种因素限制, 绝大部分癌症病人确诊时已是中晚期。晚期癌症病人疼痛发生率大于 60%, 其中三成左右为重度癌痛病人。晚期癌痛机制复杂, 各种原因引起外周神经敏化导致病人痛阈下降^[1]。同时原发病往往未得到有效的控制, 各种治疗过程中伴随的疼痛程度较重, 疼痛未能及时、有效的缓解加重了病人及家属的心理和精神负担, 长期用药也增加了家庭的经济负担^[2], 以至于相当数量的病人无法耐受, 会有放弃生命的想法^[3]。所以晚期癌痛的治疗重点逐渐从病因治疗为主过渡到以提高病人的生存质量为主。晚期癌痛病人疼痛程度重, 口服用药调整周期长, 疼痛控制到病人可耐受的状态往往需要 1~2 周的时间, 且大剂量用药容易出现一些较为严重的不良反应。因此, 如何安全、快速、有效的镇痛, 成为临床重度癌痛治疗中最为棘手的问题之一^[4]。以往研究报告吗啡静脉给药, 可安全、快速的缓解病人的疼痛症状^[5]。本研究采用药物输注装置持续静脉吗啡泵注快速滴定缓解病人重度癌痛, 取得了较好的效果, 现报告如下。

方 法

1. 一般资料

本研究已通过我院伦理委员会的风险评估及伦理审查 (WZ2021033), 研究均征得病人或家属同意, 并签署知情同意书。选取于 2018 年 8 月至 2020 年 3 月在内蒙古医科大学附属医院疼痛科住院的所有符合纳入标准的晚期癌痛病人 82 例, 其中呼吸系统肿瘤 27 例, 消化系统肿瘤 21 例, 生殖系统肿瘤 16 例, 其它系统肿瘤 18 例。82 例中有 35 例发生不同程度的骨转移。本组中男 46 例, 女 36 例, 年

龄 33~71 岁, 平均 (49.5±13.6) 岁。

纳入标准: 病人临床表现为伤害感受性或神经病理性疼痛, 或二者兼有, 疼痛程度 24 h 平均疼痛数字评分法 (numerical rating scale, NRS) 评分 > 6, 日爆发痛次数 3~11 次, 爆发痛平均 NRS 评分 ≥ 7.8。肿瘤病人 (zubrod performance status, ZPS) 评分 2~4 分, 平均 (3.0±0.8) 分。入院前口服镇痛药物剂量等量换算为吗啡均大于每日 150 mg。

排除标准: 本研究排除 75 岁以上、意识障碍、患有精神疾病及吗啡不耐受者。

2. 治疗方法

治疗开始前, 统计病人过去 24 h 内应用阿片类药物总量, 以口服转静脉 100:1 确定吗啡的初始滴定剂量。药物输注装置选用我科使用的爱朋 ZTB-I/II 型输注泵, 药盒药物浓度为 10 天吗啡量/200 ml, 行持续静脉吗啡泵注快速滴定, 参数设置为持续量 (ml/h)、追加量 (0 ml/次)、锁定时间 (15 min), 起始持续剂量依据前期评估个体化确定, 15 min 为一个评估、药物调整周期, 评估内容为病人的运动及静息状态疼痛情况, 采用 NRS 评分法, NRS 评分 ≥ 7, 吗啡增加原剂量的 1/2~1, NRS 评分 4~6, 吗啡增加原剂量的 1/2 以内, NRS 评分 1~3, 不增加吗啡剂量。滴定过程中, 如病人出现嗜睡、恶心、皮肤瘙痒、尿潴留等情况时, 及时调低吗啡给药量。滴定结束后, 计算 24 h 吗啡总量。

3. 观察指标

观察时间点选择入院后治疗开始前及治疗后 72 h, 采用 NRS 评分评估病人静息、运动两种状态下的疼痛程度, 0 分代表无痛、1~3 分代表轻度疼痛、4~6 分代表中度疼痛、7~10 分代表重度疼痛。采用汉密尔顿焦虑量表 (Hamilton anxiety scale, HAM-A) 评分、汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton depression scale, HAMD) 评分评估焦虑和抑郁程度, 评分由低到高表示焦虑抑郁状态由轻到重。依据生活质量

* 基金项目: 内蒙古医科大学科技百万项目 (YKD2018KJBW(LH)039)

△ 通信作者 fbfl616@yeah.net



量表 (WHO-QOLIE-31-P) 对病人治疗前后生活质量进行评分, 分数由低到高表示病人生活质量由差到好。

4. 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件处理数据, 计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 表示, 比较采用配对样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 镇痛滴定完成情况

所有病人均在 24 h 内完成滴定, 最短 18 h, 用时最多的为 23 h, 平均用时 (20.5 ± 2.0) h。相较于口服药物较长的滴定周期更有利于在短时间内有效控制疼痛。

2. 疼痛程度 NRS 评分比较

治疗后运动、静息状态下疼痛程度 NRS 评分均低于治疗前, 疼痛程度较治疗前均有明显缓解 ($P < 0.05$, 见表 1)。

3. 心理状态评分比较

治疗后心理状况 HAMA 和 HAMD 评分均优于治疗前, 提示治疗后病人的焦虑、抑郁状态有明显缓解 ($P < 0.05$, 见表 2)。

4. 生活质量评分比较

治疗后生活质量 (WHO-QOLIE-31-P) 评分较治疗前提高, 病人的生活质量较治疗前改善 ($P < 0.05$, 见表 3)。

5. 不良反应发生情况

快速滴定中有 3 例 (3.6%) 病人出现嗜睡症状, 剂量下调后症状消失。

讨 论

本组研究病例治疗前疼痛控制主要为口服吗啡类制剂, 是目前临床普遍使用的镇痛方法^[6]。但鉴于大剂量口服用药在晚期重度癌痛病人治疗中的不足及不良反应, 本研究试行静脉给药方法, 结果显示, 利用药物输注装置恒定给药, 可快速、有效的缓解重度癌痛, 且易于调控。与口服药物相比可明显缩短药物滴定周期, 减少了在口服药物较长药物调整周期中出现的不良反应, 凸显出吗啡类制剂明显的镇痛优势^[7,8]。本研究全部病例完成吗啡静脉泵入快速滴定, 用时最少的为 18 h, 最多的为 23 h, 平均用时 (20.5 ± 2.0) h, 均在 24 h 之内完成滴定, 疼痛得到有效控制, 符合众多癌痛临床治疗指南及共识中明确提出的重度癌痛需要按急症来处理的原则^[9,10]。研究证实, 吗啡静脉泵注快速滴定给药, 其不但镇痛效果较好, 并且还能利用药物输注装置的持续给药特点将吗啡血药浓度维持在一个相对稳定、有效、较低的状态, 尽量降低或避免不良反应^[11]。本研究中, 吗啡的最大使用剂量为 35 mg/24 h, 而吗啡注射液的日使用剂量控制在 40 mg 以内是符合药物推荐使用剂量的, 在此使用范围之内可避免造成药物成瘾和蓄积。

表 1 病人治疗前后疼痛程度 NRS 评分比较 ($\bar{x} \pm SD$)

组别	运动状态 NRS 评分	静息状态 NRS 评分
治疗前	8.8 ± 1.0	8.1 ± 1.9
治疗后	$2.5 \pm 0.9^*$	$2.2 \pm 1.0^*$
t	9.694	9.328

* $P < 0.05$, 与治疗前相比

表 2 治疗前后病人心理状况评分比较 ($\bar{x} \pm SD$)

组别	HAMA 评分	HAMD 评分
治疗前	81.4 ± 7.6	82.5 ± 9.2
治疗后	$32.5 \pm 6.9^*$	$30.2 \pm 6.2^*$
t	21.346	22.679

* $P < 0.05$, 与治疗前相比

表 3 治疗前后病人生活质量评分比较 ($\bar{x} \pm SD$)

组别	心理功能	躯体功能	社会功能	物质生活状态
治疗前	61.6 ± 7.6	62.0 ± 9.2	63.2 ± 8.3	62.0 ± 8.4
治疗后	$92.6 \pm 3.2^*$	$89.5 \pm 7.3^*$	$91.0 \pm 7.3^*$	$90.2 \pm 5.5^*$
t	14.214	12.694	13.573	13.201

* $P < 0.05$, 与治疗前相比

疼痛、心理状态以及生活质量是晚期癌症姑息治疗的重要方面,其中疼痛是绝大多数晚期癌症病人面临的首要的、也是最为主要的困扰^[12],良好的镇痛是改善心理状态、提高生活质量的基础。本研究中病人治疗前所得数据显示,疼痛病人普遍有严重的焦虑及抑郁症状,这种心理状态不仅仅会加重疼痛,影响病人生活质量的同时,还会使病人丧失对治疗的信心^[13]。本研究通过对研究数据及统计结果的分析得出病人治疗前后所有观察指标均优于治疗前,说明采用持续静脉吗啡泵注快速滴定可有效的控制疼痛、避免由此产生的负面情绪、提高病人的生存质量,进而尽可能延长病人的生存时长。这与王栋等^[14]的研究结果一致,进一步证明了采用持续静脉吗啡泵注快速滴定方法的可行性。另外,静脉给药起效快,易于维持稳态的血药浓度,在药物过量时不良反应的出现较早,利于及时调低吗啡给药量保证用药安全^[15]。

但本研究未将一些高龄病人纳入研究范畴,未考虑文化背景、社会支持、原发病因素对观察指标的影响,存在一定的局限性。晚期癌痛病人疼痛治疗多以家庭治疗为主,静脉吗啡镇痛技术含量高,实施风险较大,不适合家庭镇痛治疗,但可作为在院病人口服药物的替代治疗,为后续的微创介入治疗争取时间,也为后续治疗方案的制订提供指导^[16,17]。

综上所述,在临床治疗晚期癌痛病人重度疼痛时,可行持续静脉吗啡泵注快速滴定的方法来迅速有效的缓解病人的疼痛症状,操作过程易于控制的同时也尽可能的减少了不良反应的发生,可明显改善病人的治疗预期,提高生存质量,适合临床应用。

参 考 文 献

- [1] 潘玉真,殷东风,邢玉庆,等. 重度癌痛病人应用吗啡持续静脉泵入法进行快速滴定的临床观察[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(10):2426-2430.
- [2] 杨蕙帆,冯艺. 非甾体抗炎药在癌痛治疗中的进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(6):443-446.
- [3] 欧丹贞,黄倩,何尚香,等. 芬太尼透皮贴剂或静脉吗啡泵维持治疗中重度癌痛疗效的临床观察[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(16):2621-2624.
- [4] 张雯惠,邵洪雪,邹慧超. 病人自控镇痛在难治性癌痛治疗中的应用 1 例[J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(12):959-960.
- [5] 张竞心. 口服与静脉注射吗啡在重度癌痛治疗的疗效、安全性、免疫能力及 BPI 生存质量研究[J]. 数理医药学杂志, 2018, 31(5):753-754.
- [6] Klepstad P, Kaasa S, Borchgrevink PC. Starting Step III opioids for moderate to severe pain in cancer patients: Dose titration: A systematic review[J]. Palliat Med, 2011, 25(5):424-430.
- [7] 陈浩飞,田蜜,朱红梅,等. 吗啡联合右美托咪定静脉自控镇痛用于难治性癌痛的临床研究[J]. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(4): 286-292, 297.
- [8] Elsner F, Radbruch L, Loick G, et al. Intravenous versus subcutaneous morphine titration in patients with persisting exacerbation of cancer pain[J]. J Palliat Med, 2005, 8(4):743-750.
- [9] 余慧青,冯道春,田玲,等. 硬膜外注射与鞘内注射吗啡治疗老年晚期癌症重度癌性疼痛的临床疗效及对生活质量评分的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(24):6122-6125.
- [10] 杨庆美. 吗啡联合咪达唑仑持续静脉泵入治疗重度癌痛观察与护理[J]. 吉林医学, 2013, 34(23):4855-4856.
- [11] Xing F, Yong RJ, Kaye AD, et al. Intrathecal drug delivery and spinal cord stimulation for the treatment of cancer pain [J]. Curr Pain Headache Rep, 2018, 22(2):11.
- [12] Harris JT, Suresh Kumar K, Rajagopal MR. Intravenous morphine for rapid control of severe cancer pain[J]. J Palliat Med, 2003, 17(3):248-256.
- [13] 龚黎燕,周琴飞,蔡鹤,等. 盐酸羟考酮缓释片联合盐酸吗啡片滴定治疗中重度癌痛的效果观察[J]. 现代实用医学, 2018, 30(2):161-162, 272.
- [14] 王栋,刘盈海. 吗啡持续静脉泵入法进行快速滴定在重度癌痛病人中的应用与临床疗效[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(12):1913-1916.
- [15] 毛鹏,李春蕊,朱谦,等. 经皮下输注装置鞘内输注吗啡治疗晚期重度癌痛[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(11):833-837.
- [16] Walega DR, Korn M. Management of a cancer patient with an intrathecal drug delivery system and an acute brain abscess.[J]. J Palliat Med, 2018, 21(5):727-729.
- [17] Bethann M, Scarborough MD, Cardinale B, et al. Optimal pain management for patients with cancer in the modern era[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(3):182-196.