



• 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,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)

氢吗啡酮自控镇痛在难治性癌痛中的应用

唐冬艳 张慕娟[△]

(开平市中心医院肿瘤二区,江门 529300)

1. 一般资料

病例:男性,77岁,2021-07-22因“肺癌术后复发3年,反复胸背痛8月”入院。病人于2017-07-06因右下肺占位性病变在广州某医院行右下肺切除+纵隔淋巴结清扫术。术后诊断:右肺鳞癌pT4N0M0 IIIA期。基因检测无突变,PD-L1免疫组化:75%。病人术后未同意静脉辅助化疗,于2017-07-26口服替吉奥化疗1疗程,随后自行服用中药治疗。2018-09-26复查CT示肿瘤复发(右残肺内小块样密度增高影,胸膜及肋骨多发转移)。病人仍拒绝化疗,于2018-10-12至2018-12-17予纳武利尤单抗免疫治疗5疗程,最佳疗效SD(稳定),此后未再继续治疗。2019年6月因反复咳嗽伴胸背痛复查CT示肿瘤进展,于2019-08-27至2019-10-29予卡瑞利珠单抗治疗4疗程,疗效评价SD,病人依从性差且反复出现皮肤毛细血管增生症未维持该方案治疗。

2020年11月病人右侧胸背痛较前明显加重,持续钝痛为主,间中前胸部刺痛感,复查CT肿瘤进展(双肺及胸膜转移瘤增多增大、右侧肋骨多发转移并局部软组织形成)。于2020-11-06至2021-01-08予白蛋白紫杉醇+卡瑞利珠单抗化疗4疗程,最佳疗效SD。4疗程化疗后维持替雷利珠单抗免疫治疗,末次治疗时间2021-06-05。自2020年11月开始病人反复出现右侧胸背痛,口服洛芬待因、氨

酚羟考酮等药物镇痛治疗疼痛可缓解。2021年6月病人疼痛较前加重,性质同前,NRS评分5~8不等,于门诊口服羟考酮缓释片20mg,q12h起始镇痛,并逐渐增加剂量,至本次入院前羟考酮缓释片剂量已调整至200mg,q12h。同时联用口服塞来昔布100mg,bid镇痛治疗,并每4周应用唑来膦酸抗骨转移治疗。右侧胸背痛仍明显加重,伴右肩部放射性点状痛,为针刺样,NRS评分5。且频发右前胸处爆发痛,严重影响睡眠,爆发痛时NRS评分8~10,每日3~5次,需反复使用吗啡类药物解救治疗,其解救量为过去24h使用的阿片类药物总剂量的10%~20%,根据阿片类药物转换原则(吗啡注射液:羟考酮=1.5~2:1),即每次使用吗啡注射液量为20~50mg静脉注射镇痛治疗。

2. 查体

KPS功能状态评分50,PS评分3,NRS评分8。双肺呼吸音粗,右肺呼吸音减弱,双肺可闻及干湿罗音。

3. 疼痛评估

病人疼痛为右背部持续性钝痛及右前胸阵发性刺痛,伴右肩部放射性点状疼痛,为针刺样,疼痛影响睡眠,NRS评分4,且频发右前胸处爆发痛,爆发痛时NRS评分8~10,每日3~5次,需多次使用阿片类药物解救治疗。根据难治性癌痛定义及诊断标准,病人目前持续性疼痛NRS评分已>4且

[△]通信作者 张慕娟



爆发痛次数超过每日 3 次, 并使用阿片类药物联合辅助(塞来昔布)镇痛药物治疗 2 周以上疼痛缓解仍不明显, 考虑为原发肿瘤及胸膜和骨转移引起的难治性癌痛。

4. 临床诊断

右肺下叶鳞癌 RT4N3M1 IV 期; 难治性癌痛。

5. 镇痛治疗

病人目前口服大剂量羟考酮缓释片镇痛治疗仍频发爆发痛, 且肿瘤明显进展预计其生存期 < 2 个月, 依据《NCCN 成人癌痛指南》以及《难治性癌痛专家共识》, 予氢吗啡酮 PCIA (静脉自控镇痛) 快速滴定镇痛治疗。病人目前基础镇痛药物为羟考酮缓释片 200 mg, q12 h, 根据阿片类药物剂量换算原则 (60 mg 吗啡片 $\approx$ 30 mg 羟考酮缓释片 $\approx$ 3 mg 氢吗啡酮), 计算氢吗啡酮每日用量 40 mg。于 2022-07-27 09:00 给予配置氢吗啡酮静脉自控镇痛 (使用亚光牌 200 ml 电子镇痛泵, 氢吗啡酮剂型为 2 mg: 2 ml/支)。具体配置如下: 氢吗啡酮注射液 100 ml + 生理盐水 100 ml, 设定背景量 3 ml/h, PCA 量 4 ml, 锁定时间 15 min。配置前病人疼痛评估 NRS 评分 7, 予单次按压负荷量 4 ml 后即维持背景量 3 ml/h。此后病人于 12:10、17:10、次日 02:05 再次出现爆发痛 3 次, 自行按压镇痛泵镇痛, 24 h 后疼痛评估 NRS 评分 3, 爆发痛共 4 次。计算 24 h 内病人镇痛泵共使用 88 ml (氢吗啡酮总量 44 mg), 第 2 日调整镇痛泵背景量 3.6 ml/h, PCA 量 5 ml, 锁定时间 30 min, 滴定期间病人再次出现 2 次爆发痛, 自行按压镇痛泵镇痛, 第 2 日镇痛泵共使用 96.4 ml (氢吗啡酮总量 48.2 mg), 48 h 后再次疼痛评估 NRS 评分 1。遂计算病人所需氢吗啡酮剂量为每日 48 mg。重新配置氢吗啡酮静脉自控镇痛泵参数如下: 氢吗啡酮注射液 160 ml + 生理盐水 40 ml。背景量 2.5 ml/h, PCA 量 3.5 ml, 锁定时间 30 min, NRS 评分 1, 偶有爆发痛。此后病人持续应用氢吗啡酮静脉镇痛泵镇痛, 疼痛控制稳定。病人于 2021-09-17 因呼吸衰竭临床死亡, 共应用氢吗啡酮 52 天, 氢吗啡酮剂量每日 48 mg, NRS 评分 1~2, 疼痛控制良好。

病人镇痛治疗第 1 天曾出现恶心、呕吐、便秘, 无皮肤瘙痒、多汗等不良反应。予昂丹司琼注射液止吐及使用甘油通便治疗后症状缓解。同时针对病人骨转移瘤, 继续予唑来膦酸 4 mg, q28 d 抑制因破骨活性增加而导致的骨吸收。病人使用镇痛泵治疗期间无明显呼吸抑制现象, 睡眠及精神状态明显改善。

6. 讨论

肺癌晚期病人由于肿瘤不断生长会对周围神经组织造成一定损伤, 使机体产生强烈的疼痛感, 而难治性癌痛为较为棘手的癌痛类型, 多为混合性疼痛, 既往常规使用阿片类药物 (如吗啡) 镇痛。但吗啡具有一定的局限性, 难以缓解重度癌痛, 且耐受性迅速需不断加大剂量, 容易出现吗啡中毒等不良反应。氢吗啡酮是吗啡的半合成衍生物, 亲水性强, 可用于缓解多种慢性及急性疼痛。与同等剂量吗啡相比, 可达到其镇痛效果的 5~10 倍, 且半衰期明显短于吗啡, 代谢产物无活性, 肝肾不良反应小, 尤其适用于肝肾功能受损的病人。氢吗啡酮自控镇痛镇痛效果好, 起效快, 不仅明显改善了晚期肿瘤病人的疼痛控制情况, 也有效地减少了医护工作者的工作量。

专 家 点 评

中山大学附属第六医院 阮祥才: 该病例为晚期肺癌疼痛病例。病人入院后对其及时的进行了疼痛评估, 基于病人疼痛强度极为剧烈且爆发痛频发, 优先给予病人 PCA 自控镇痛治疗, 把疼痛强度和爆发痛控制到了恰当水平。充分发挥了病人 PCA 自控镇痛的优势, 提高了病人生活质量。但阿片类药物转化过程值得进一步探讨, 建议在转化计算过程中先将现用阿片药物 24 h 剂量转化为口服吗啡剂量再转化为静脉吗啡剂量最后转化为静脉氢吗啡酮的剂量, 根据不完全交叉耐受原则换算成的氢吗啡酮每日当量先降低 50%, 再根据疼痛评分进行剂量的增加, 这样可以更快速准确的制订出病人的疼痛治疗方案。

海南省肿瘤医院 张志春教授: 该病例为高龄老年晚期肺癌病人, 伴发多部位中重度癌性疼痛和频繁发作的爆发痛, 属于典型的难治性癌痛。在服用大剂量羟考酮缓释片和非甾体消炎镇痛药依然得不到缓解的情况下, 果断选用氢吗啡酮, 实施病人 PCA 自控镇痛技术, 经 48 h 持续滴定后, 即达到一个长期稳定的最低有效剂量的血药浓度, 直至病人死亡, 是 1 例成功的姑息治疗病例。随着《难治性癌痛专家共识》的推广, 利用 PCA 技术治疗难治性癌痛是非常有效的手段, 在临床上得到越来越多的应用。氢吗啡酮用于 PCA 治疗难治性癌痛, 安全性良好, 起效快, 镇痛强, 不良反应轻微, 几乎可以忽略呼吸抑制的风险。对于晚期恶性肿瘤病人的中重度癌痛, 建议提早实施 PCA 技术, 而不必作为最后的选择手段。