

简易滴定法治疗阿片类药物耐受癌痛的疗效分析

潘东 邢士超 徐杰丰 岑燕蓉 李子龙

【摘要】目的 探讨简易滴定法在阿片类药物口服耐受癌痛患者疼痛控制中的疗效及不良反应。**方法** 选取接受长效阿片类药物口服镇痛治疗的癌痛患者 85 例,采用随机数字表法分为背景滴定组 40 例和简易滴定组 45 例。背景滴定组患者每次给予与前 24h 阿片类药物总剂量 10%~20%相等效的盐酸吗啡片,逐步滴定控制疼痛;简易滴定组患者通过每 12h 增加前一次给药剂量的 50%逐步滴定控制疼痛。比较两组患者滴定周期、滴定达稳时间、最高疼痛数字模拟评分(NRS)、滴定剂量、滴定达稳剂量和不良反应发生率。**结果** 两组患者均完成疼痛治疗。与背景滴定组相比,简易滴定组滴定周期缩短、滴定达稳时间减少,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$),但两组滴定过程中最高 NRS 评分、滴定剂量、滴定达稳剂量、便秘及恶心、呕吐发生率比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。**结论** 简易滴定法用于阿片类药物耐受癌痛患者的镇痛治疗,能明显缩短滴定时间,快速控制疼痛,且方法简单,不良反应控制平稳。

【关键词】 滴定 阿片类药物 羟考酮 癌痛 疼痛控制

近年来,癌症发病率呈不断上升趋势。Kapil 等^[1]研究显示约 30%的一般癌症患者有不同程度的疼痛症状;而晚期癌症患者疼痛比例更是高达 60%~90%,其中 50%左右为剧烈疼痛。癌痛的产生不但严重影响患者的日常生活质量,而且也给患者家属带来一定的经济压力与精神压力,因此癌痛控制治疗成为了癌症治疗的重要组成部分^[2]。目前阿片类药物在癌痛治疗中具有重要地位^[3],但要做到规范、准确给药避免剂量过大产生严重不良反应或剂量过低导致不能有效控制疼痛则需要进行给药剂量的滴定。临床传统滴定方法包括短效阿片类药物滴定法^[4]和长效阿片类药物背景滴定法^[5],但这两种传统滴定方法均存在滴定过程较繁琐,滴定周期较长,患者需住院治疗等局限性。为减少传统滴定方法中遇到的不足,笔者尝试应用简易滴定法^[6]控制和调整阿片类药物耐受癌痛患者给药剂量,并从滴定周期、滴定达稳时间、滴定剂量、滴定达稳剂量及不良反应等方面与背景滴定法比较,为肿瘤疼痛临床治疗提供一种新的思路 and 依据。

1 对象和方法

1.1 对象 选择 2017 年 1 月至 2018 年 8 月在本院接

受长效阿片类药物口服镇痛治疗的癌痛患者 85 例,其中肺癌 34 例,结肠癌和胃癌各 11 例,食管癌 9 例,肝癌、输尿管癌、下咽癌、胰腺癌、直肠癌各 3 例,胆囊癌、多发性骨髓瘤、膀胱癌、前列腺癌、乳腺癌分别各 1 例。纳入标准:(1)阿片类药物耐受。根据美国食品药品监督管理局对阿片类药物耐受定义,口服吗啡 60mg/d 或口服羟考酮 30mg/d 1 周及以上即为阿片类药物耐受。(2)疼痛数字模拟评分(numerical rating scale,NRS)^[7]≥4 分(NRS 评分标准:0 分为无痛,1~3 分为轻度疼痛,4~6 分为中度疼痛,7~10 分为重度疼痛)。(3)生存质量卡氏评分(Karnofsky performance scale,KPS)>60 分(KPS 评分标准:0 分为死亡,100 分为正常体征,得分越高,健康状况越好,其中 60 分以上生活可自理)。(4)无阿片类药物使用禁忌证,无合用其他非阿片类镇痛药物。排除标准:(1)排除重度肝肾功能不全,心肺功能障碍,肠梗阻患者。(2)服用大剂量阿片类药物镇痛者(即口服等效吗啡剂量≥300mg/d^[8])。采用随机数字表法将 85 例患者分为背景滴定组 40 例和简易滴定组 45 例。两组患者性别、年龄、肿瘤分布情况、初始 NRS 评分、KPS 评分和滴定前 24h 阿片类药物使用剂量比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。

1.2 药品 盐酸羟考酮控释片 10mg(批号:195028)、40mg(批号:193737),盐酸吗啡缓释片 10mg(批号:1609231)、30mg(批号:1608121)购于瑞士萌蒂(中国)制药有限公司;盐酸吗啡片 5mg(批号:20160327)购于

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.14.2019-331

基金项目:余姚市人民医院院级课题一般项目(2017YA08)

作者单位:315400 余姚市人民医院药剂科(潘东、岑燕蓉),肿瘤内科(邢士超),急诊科(徐杰丰、李子龙)

通信作者:李子龙,E-mail:lizilong55@vip.sina.com

表 1 两组患者一般情况比较

组别	n	性别 (男/女,n)	年龄(岁)	肿瘤分布(n)			初始 NRS 评分(n)		KPS 评分 (分)	滴定前 24h 阿片类药物使用 剂量(mg)(按羟考酮计) [△]
				肺癌	消化道肿瘤*	其他	4~6 分	7~10 分		
简易滴定组	45	29/16	67.8 ± 8.5	16	17	12	38	7	69.9 ± 5.4	20.00(20.00,40.00)
背景滴定组	40	24/16	66.9 ± 9.1	18	14	8	35	5	68.9 ± 6.9	30.00(20.00,40.00)
$\chi^2/t/Z$ 值		0.056	-1.462		0.917			0.163	0.956	-0.374
P 值		0.813	0.148		0.621			0.686	0.342	0.708

注:* 消化道肿瘤包括食管癌、胃癌和结肠癌;[△]阿片类药物之间等效剂量换算依据 2010 美国国立综合癌症网络指南进行,羟考酮控释片:吗啡片或吗啡缓释片:吗啡注射液=1.5:3:1^[9]

中国青海制药厂;盐酸吗啡注射液 10mg(批号:161109-2)购于中国东北制药集团沈阳第一制药有限公司。

1.3 治疗方法

1.3.1 背景滴定组 根据患者 NRS 评分决定是否调整剂量,如患者出现疼痛 NRS 评分 ≥ 4 分,则继续使用原长效阿片类药物,同时用与前 24h 总剂量 10%~20%等效的盐酸吗啡片作为滴定剂量,口服后观察 1h。若 NRS 评分增加,则滴定剂量增加 50%~100%再观察和评分;若 NRS 评分未变,则再次重复给予相同滴定剂量后再观察和评分;若 NRS 评分降至 0~3 分,则按需给药。计算前 24h 阿片类药物使用总量,累计换算成原用长效阿片类药物,分为 2 等份,每 12h 给药 1 次。持续 48h 患者自觉疼痛控制满意^[10]且 NRS 评分 ≤ 3 分,则滴定结束。

1.3.2 简易滴定组 根据患者爆发痛次数或疼痛睡眠状况每 12h 调整 1 次滴定剂量:(1)若疼痛不影响睡眠且 12h 内爆发痛次数 <3 次,则维持当前剂量不变;(2)若疼痛影响睡眠或 12h 内爆发痛次数 ≥ 3 次,则在前一次长效阿片类药物给药基础上剂量再增加 50%,增加部分作为滴定剂量,每 12h 滴定 1 次;(3)疼痛控制持续 48h 不影响睡眠且 12h 内爆发痛次数 <3 次,则滴定结束,并以最后一次给药剂量作为维持剂量,每 12h 给药 1 次。(4)48h 内仍未满意控制疼痛的患者,应有医师再次介入。滴定过程中,针对爆发痛患者采用口服与前 24h 总剂量 10%~20%等效的吗啡即释片进行解救。简易滴定组实施流程图见图 1。

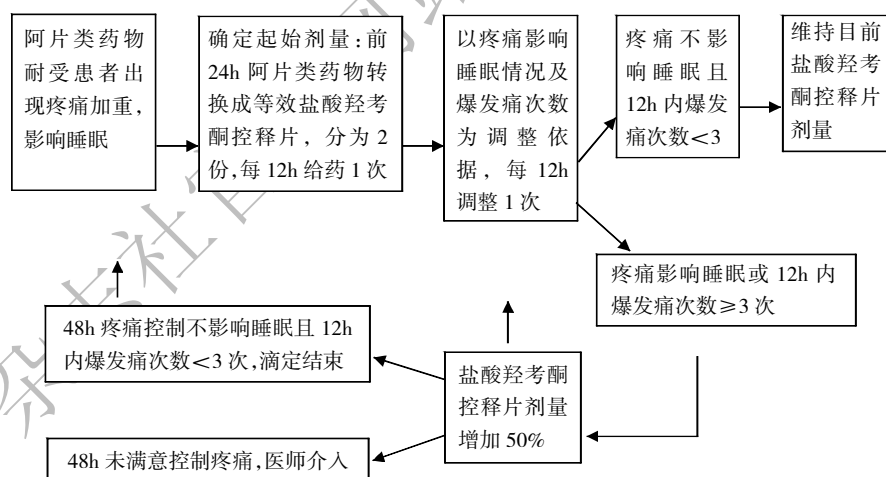


图 1 简易滴定组实施流程图

1.3.3 不良反应处理 患者长期使用阿片类药物若出现便秘等情况,滴定前予以乳果糖口服液口服,以防便秘发生。若出现恶心、呕吐则予以胃动力药物甲氧氯普胺片治疗。

1.4 疗效评价 比较两组患者滴定周期、滴定达稳时间、最高 NRS 评分、滴定剂量、滴定达稳剂量和不良反应发生率。滴定周期定义:滴定完成时所需的滴定次数。滴定达稳时间定义:从滴定开始至结束所需的时间。最

高 NRS 评分定义:滴定过程中记录的患者疼痛最大数字评分。滴定剂量定义:滴定过程中的每一次滴定剂量之和。滴定达稳剂量定义:滴定结束后,患者服用的阿片类药物日总剂量。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件。计量资料采用 Shapiro-Wilk 法检验正态性分布,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比

较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较 与背景滴定组相比, 简易滴

定组滴定周期缩短、滴定达稳时间减少, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$), 但两组滴定过程中最高 NRS 评分、滴定剂量和滴定达稳剂量比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者疗效比较

组别	n	滴定周期(次)	滴定达稳时间(h)	最高 NRS 评分(分)	滴定剂量(mg, 折算成羟考酮)	滴定达稳剂量(mg, 折算成羟考酮)
简易滴定组	45	2.00(1.00, 2.00)	12.0(0.0, 12.0)	4.0(4.0, 5.0)	10.0(10.0, 20.0)	60.0(40.0, 80.0)
背景滴定组	40	3.00(2.00, 3.00)	25.0(17.5, 40.0)	4.5(4.0, 5.0)	11.8(8.8, 20.0)	45.0(40.0, 60.0)
Z 值		-2.955	-5.302	-0.434	-1.413	-1.606
P 值		0.003	0.000	0.665	0.158	0.108

2.2 两组患者不良反应发生率比较 85 例患者在整个滴定过程中均未出现严重不良反应, 且无药物滥用现象发生。常见的不良反应为便秘及恶心、呕吐。简易滴定组便秘发生率为 26.7%(12/45), 恶心、呕吐发生率为 24.4%(11/45); 背景滴定组便秘发生率为 25.0%(10/40), 恶心、呕吐发生率为 22.5%(9/40), 两组便秘及恶心、呕吐发生率比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

3 讨论

肿瘤患者的生存期与疼痛控制相关, 疼痛滴定是癌痛规范化治疗的第一步^[1]。而阿片类药物药物治疗癌症疼痛是一种快速有效的控制方法, 但因每例患者个体差异大, 对阿片类药物敏感程度也不尽相同。伴随疾病的进展, 原疼痛控制良好的阿片类药物耐受患者会出现疼痛加重, 与此同时, 阿片类药物介导的抗伤害性感受通路脱敏, 亦可使药物效能下降, 量效曲线右移^[2], 这类患者临床疼痛控制往往较难, 目前常用的长效阿片类药物背景滴定法是在维持原长效阿片类药物使用的基础上, 当 NRS 评分 ≥ 4 分, 按照前 24h 阿片给药总量的 10%~20%(按吗啡计)逐步进行即释吗啡片或吗啡注射液滴定, 直至疼痛控制满意。此法虽能有效控制疼痛, 但步骤较为繁琐, 通常需要患者住院完成治疗, 这不但给患者及其家庭带来额外的经济和精神压力, 而且也在一定程度上占用了非必需的病房医疗资源。因此需要探寻一种新的简易有效的滴定方法, 既能有效控制疼痛又能让患者在门诊也可以完成疼痛控制剂量的调整。

本研究中 85 例癌痛患者均对阿片类药物耐受, 且疼痛持续加重。简易滴定组根据患者睡眠或爆发痛次数调整剂量, 睡眠受影响或日爆发痛次数 ≥ 3 次则在原有阿片类药物使用基础上, 剂量增加 50%, 反之剂量维持不变。背景滴定组在原长效阿片类药物使用的基础上逐

步进行即释吗啡片或吗啡注射液滴定。结果从数据上显示, 与背景滴定组相比, 简易滴定组患者滴定周期缩短、滴定达稳时间减少, 而且最高 NRS 评分及不良反应亦较为稳定。从两组治疗方法上比较, 简易滴定法判断指标——睡眠质量与爆发痛次数, 通俗易懂, 而且剂量调整算法便捷, 仅需在上一次给药基础上增加 50%, 患者及家属较易掌握, 有条件自行完成给药剂量的调整。而背景滴定法判断标准需要用到医学专业的 NRS 评分法, 滴定剂量需要多次等效换算才能得出, 一般患者很难自行掌握, 只有在专业医务人员帮助下才能完成剂量调整。此外, 简易滴定法治疗过程中出现的爆发痛, 当前研究采用口服与前 24h 阿片总剂量 10%~20%等效的吗啡即释片进行解救, 但是否有更好的解决方法, 仍需进一步研究。

综上所述, 简易滴定法是一种通过癌痛患者睡眠质量与爆发痛次数来调整阿片类药物口服给药剂量, 从而控制疼痛的滴定方法。其滴定周期短, 疼痛控制迅速有效, 不良反应平稳, 方法简单, 患者或家属易掌握, 因此具有时效优势和操作优势, 值得在阿片类药物口服耐受的癌痛患者中尝试应用。

4 参考文献

- [1] Kapil R, Nolting A, Roy P, et al. Pharmacokinetic properties of combination oxycodone plus racemic ibuprofen: two randomized, open-label, crossover studies in healthy adult volunteers[J]. Clin Ther, 2004, 26(12):2015-2025. DOI:10.1016/j.clinthera.2004.12.013.
- [2] Schrijvers D. Pain control in cancer: recent findings and trends[J]. Ann Oncol, 2007, 18(Suppl 9): ix37-42. DOI:10.1093/annonc/mdm292.
- [3] 张天燕, 杨娟丽, 张健, 等. 癌症患者生存质量影响因素分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(3): 166-171. DOI:10.3969/j.issn.1006-9852.2012.06.010.

- [4] 中华人民共和国卫生部. 癌症疼痛诊疗规范(2011 年版)[J/CD]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2012, 5(1): 31-38. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2012.02.014.
- [5] 陈韵, 卢丽琴, 钦志泉, 等. 背景滴定用于阿片类药物耐受癌痛患者的可行性分析[J]. 浙江医学, 2014, 36(13): 1144-1146, 1181.
- [6] 梁军, 吕静. 盐酸羟考酮缓释片简化剂量滴定方案解析[N]. 中国医学论坛报, 2015-05-28.
- [7] Robert J, Abernethy AP, Angheliescu DL, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Adult Cancer Pain[J]. National Comprehensive Cancer Network, 2010. DOI: 10.6004/jnccn.2010.0076.
- [8] Bercovitch M, Adunsky A. Patterns of high-dose morphine use in a home-care hospice service[J]. Cancer, 2004, 101(6): 1473-1477. DOI: 10.1002/cncr.20485.
- [9] 王术江, 李伟彦. 阿片类药物在癌痛治疗的剂量滴定与转换[J]. 东南国防医药, 2016, 18(5): 522-526. DOI: 10.3969/j.issn.1672-271X.2016.05.022.
- [10] 黄蕾, 吴海鹰, 刘俊玲, 等. 羟考酮控释片(奥施康定)缓解癌痛及改善肺癌患者生活质量的观察[J]. 中国疼痛医学杂志, 2007, 13(2): 88-91. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2007.02.010.
- [11] Centers for Disease Control and Prevention Public Health Service US Department of Health and Human Services. Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain[J]. J Pain Palliat Care Pharmacother, 2016, 30(2): 138-140. DOI: 10.1001/jama.2016.1464.
- [12] 王小慧, 王俊. 阿片类药物诱导痛觉过敏的研究进展[J]. 实用药物与临床, 2011, 14(5): 419-423. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2016.10.012.

(收稿日期: 2019-01-28)

(本文编辑: 陈丽)

(上接第 1537 页)

较少、血清炎症标志物(包括超敏 C 反应蛋白)增高幅度较低, 这说明补充维生素 D 有助于降低老年 OP 患者接受唑来膦酸治疗后急性期反应(包括发热)的发生率。

本研究结果表明, 年龄也是老年男性 OP 患者在静脉滴注唑来膦酸后出现急性发热的相关因素, 提示老年男性 OP 患者的年龄越高, 在静脉滴注唑来膦酸后越容易出现发热, 这可能与高龄老年男性 OP 患者机体免疫功能较低、体温调节中枢功能下降和肾功能衰退等因素有关^[8]。因此, 高龄老年男性 OP 患者在接受该药治疗后, 应注意多喝水、勤测体温, 一旦出现体温升高, 应及时采取相应措施, 如服用乙酰氨基酚、布洛芬等解热止痛药物^[5]。

综上所述, 老年男性 OP 患者在静脉滴注唑来膦酸后容易出现急性发热, 其中无 BPs 药物使用史、血清 25(OH)D 水平较低、年龄较高的患者更容易出现发热。本研究结果为减少老年男性 OP 患者静脉滴注唑来膦酸后出现发热等急性期反应提供了预防思路, 比如在使用该药前, 预防性地应用其他 BPs 药物(如口服阿仑膦酸钠)^[9]和补充维生素 D^[10], 而对年龄较高、体质较差的老年男性 OP 患者则应谨慎使用唑来膦酸。

4 参考文献

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南(2017 年)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(5): 413-436. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2017.05.002.

- [2] Wolverson D, Elliott DP. Evaluating the evidence behind treating osteoporosis in the oldest adults[J]. Consult Pharm, 2018, 33(6): 308-316. DOI: 10.4140/TCP.n.2018.308.
- [3] 边平达, 寿张轩, 钱素凤, 等. 老年女性骨质疏松症患者静脉滴注唑来膦酸注射液急性期反应观察[J]. 药物流行病学, 2016, 25(7): 432-434.
- [4] Sugie T, Suzuki E, Yamauchi A, et al. Combined effects of neoadjuvant letrozole and zoledronic acid on γ 8T cells in postmenopausal women with early-stage breast cancer[J]. Breast, 2018, 38(2): 114-119. DOI: 10.1016/j.breast.2017.12.017.
- [5] Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. N Engl J Med, 2007, 356(18): 1809-1822.
- [6] Gur EB, Gur MS, Ince O, et al. Vitamin D deficiency in pregnancy may affect fetal thymus development[J]. Ginekol Pol, 2016, 87(5): 378-383. DOI: 10.5603/gp.2016.0008.
- [7] Catalano A, Morabito N, Atteritano M, et al. Vitamin D reduces musculoskeletal pain after infusion of zoledronic acid for postmenopausal osteoporosis[J]. Calcif Tissue Int, 2012, 90(4): 279-285. DOI: 10.1007/s00223-01209577-6.
- [8] Yang L, Du S. Efficacy and safety of zoledronic acid and pamidronate disodium in the treatment of malignant skeletal metastasis: a meta-analysis[J]. Medicine, 2015, 94(42): e1822. DOI: 10.1097/MD.0000000000001822.
- [9] 孟佳, 王秋军, 范鹰, 等. 双膦酸盐预防治疗减少首次应用唑来膦酸不良反应的研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(7): 938-941. DOI: 1006-7108(2017)07-0938-04.
- [10] 潘林雅, 钱素凤, 边平达, 等. 春季肌肉注射维生素 D₂ 针对高龄男性血清 25-羟基维生素 D 的影响[J]. 浙江医学, 2018, 40(15): 1730-1732. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2018.40.15.2017-267.

(收稿日期: 2019-02-08)

(本文编辑: 陈丽)