

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2012.08.032

# 镇痛泵持续静脉泵注吗啡控制难治性癌痛的临床观察

陈理明, 李晓洁, 谢晓原, 陈继暖

## Clinical Observation of Continuous Intravenous Morphine Pumping in Patients with Refractory Cancer Pain

Chen Liming, Li Xiaojie, Xie Xiaoyuan, Chen Jinuan

Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515041, China

**Abstract: Objective** To investigate the efficacy and feasibility of continuous intravenous morphine pumping in patients with refractory cancer pain. **Methods** A total of 84 patients with refractory cancer pain underwent continuous intravenous morphine pumping from April 2010 to Aug, 2011. And to evaluate the time of beginning pain relief, pain intensity, the degree of pain relief and its adverse reaction. And to compare the numerical rating scale(NRS) before and after treatment. **Results** The average time of beginning of pain relief was 32 min. The NRS before and after treatment were 7.57 and 1.87 respectively ( $P < 0.001$ ). The degree of pain relief was 91.7%. The main adverse reaction was constipation, nausea, vomiting and urine retention. **Conclusion** Continuous intravenous morphine pumping is effective, safe and feasible in the treatment of refractory cancer pain.

**Key words:** Morphine; Cancer pain; Analgesia pump

**摘要:目的** 评价镇痛泵持续泵注吗啡治疗难治性癌痛的疗效及可行性。**方法** 对2010年4月—2011年8月在本院应用镇痛泵持续泵注吗啡控制癌痛的84例患者进行观察,评估首次疼痛缓解时间、疼痛强度的变化、疼痛缓解率和不良反应,记录治疗前后的数字分级法(numerical rating scale, NRS)评分并作比较。**结果** 首次疼痛缓解时间平均为32 min;应用镇痛泵前后NRS评分的均值分别为7.57分和1.87分( $P < 0.001$ );全组病例的疼痛缓解率为91.7%;不良反应主要为便秘、恶心呕吐和尿滞留。**结论** 镇痛泵持续泵注吗啡控制难治性癌痛,其首次疼痛缓解时间短、NRS评分明显下降、疼痛缓解率高、不良反应小,是一种有效、安全、简便易行的治疗难治性癌痛的方法。

**关键词:** 吗啡; 癌痛; 镇痛泵

中图分类号:R730.6 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2012)08-1014-03

### 0 引言

资料显示,约80%的中晚期癌症患者遭受癌痛的折磨<sup>[1]</sup>。镇痛药物是治疗癌痛的基础,WHO的三阶梯治疗方案是有效的癌痛药物治疗指南,它可以使70%~90%的患者疼痛缓解,但仍有约20%的癌痛难以控制<sup>[2]</sup>。究其原因,癌痛的病因、病理机制复杂,同一种类型的肿瘤会因病期不同、抗肿瘤治疗不同、病灶部位不同、患者身体状态不同、或镇痛治疗方案不同,而使镇痛效果不同,甚至差异很大,这就需要不同种类的药物和多种镇痛方法协同治疗,包括口服、经皮、静脉及微创介入镇痛等<sup>[3]</sup>。本研究对2010年4月—2011年8月在本院应用镇痛泵行吗啡静脉持续泵注控制难治性癌痛的84例患者进行随访观察,现总结报告如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 临床资料

84例癌痛患者均依照WHO三阶梯治疗原则治疗,但疼痛仍难以控制。其需改用静脉用药的原因大致可分为三类:(1)经无创途径应用大剂量镇痛药,疼痛仍难以控制;(2)无法口服镇痛药物,或因存在消化道疾病造成吸收障碍;(3)无创途径用药出现严重不良反应,如难以控制的嗜睡、恶心呕吐、尿滞留、便秘、幻觉、乱语等(这部分患者32例,占总患者数量的38.1%)。全组临床资料中,男53例,女31例;年龄25~85岁,中位年龄59岁。其中肺癌21例,食管癌16例,肝癌12例,胃癌9例,结直肠癌8例,乳腺癌6例,卵巢癌4例,宫颈癌和前列腺癌各3例,甲状腺癌和脑胶质瘤各1例。所有病例均经病理学确诊。

#### 1.2 药物与给药方法

1.2.1 药物:盐酸吗啡注射液由沈阳第一制药厂生产,规格为10 mg/ml。

1.2.2 给药方法:先计算出24 h吗啡使用总剂量

收稿日期:2011-12-23;修回日期:2012-06-28

作者单位:515041 广东汕头,汕头大学医学院第一附属医院肿瘤科

作者简介:陈理明(1974-),女,硕士,副主任医师,主要从事肿瘤化疗及癌痛治疗工作

(mg),将盐酸吗啡注射液稀释后加入镇痛泵中,连接静脉通道,通过镇痛泵本身的弹性回缩力,使恒定浓度的吗啡缓慢而均速地流出,产生镇痛作用。

1.2.2.1 镇痛泵 采用 Baxter 公司生产的百特泵(规格:容量 250 ml、速度 5 ml/h)。该泵由硅胶储液囊、注药口和连接管三部分组成。配制好的吗啡由注药口加入储液囊后,硅胶储液囊本身的弹性回缩力驱使药物缓慢而均速地流出,进入静脉,产生镇痛作用。

1.2.2.2 静脉通道 为保证镇痛泵匀速进行,患者应先行锁骨下静脉置管、颈内静脉置管、经外周中心静脉置管或普通静脉留置针,以保证静脉通道顺畅。

1.2.2.3 24 h 吗啡使用总剂量(mg)的计算方法 患者入院前 24 h 口服吗啡总剂量的 1/3,即为每日静脉需要的总剂量。在此基础上,根据患者疼痛控制的程度进行剂量调整。通常在第二天早上调整持续量及追加量,按当日追加吗啡剂量及疼痛控制程度,可增加 25%~100% 的 24 h 泵入总剂量。疼痛评分在 7~10,考虑增量 50%~100%;疼痛评分在 4~6,考虑增量 25%~50%;疼痛评分在 1~3,考虑增量 25%。

### 1.3 疼痛强度评估法

采用数字分级法(numerical rating scale, NRS 评分)评估疼痛强度。具体如下:0 分,无痛;1~3 分,轻度疼痛;4~6 分,中度疼痛;7~10 分,重度疼痛<sup>[4]</sup>。首次用药前记录一次 NRS 评分,用药后每日上午记录一次。根据 NRS 评分情况计算追加吗啡的剂量,每日记录前 24 h 吗啡的泵入总剂量。

### 1.4 疗效评价

1.4.1 首次疼痛缓解时间 依 NRS 评分不同,记录患者首次疼痛缓解所需要的时间。治疗过程中,患者的疼痛强度第一次从初始的重度(NRS 评分 7~10 分)下降到中度/轻度/无痛,或者从初始的中度(NRS 评分 4~6 分)下降到轻度/无痛,视为首次疼痛缓解时间。

1.4.2 NRS 评分 评估使用镇痛泵前后患者的疼痛强度,分别记录治疗前后的 NRS 评分,并进行比较。

1.4.3 疼痛缓解率<sup>[5]</sup> 根据 NRS 评分,治疗后完全无痛(NRS 评分:0 分)为完全缓解(CR);疼痛较前明显减轻,睡眠基本上不受干扰,能正常生活(NRS 评分:1~3 分)为部分缓解(PR);与治疗前比较略减轻但未达满意效果(NRS 评分:4~6 分)为微效(MR);与治疗前比较无减轻(NRS 评分:>6 分)为无效(NR)。疼痛缓解率=(CR 例数+PR 例数)/总病例数。

1.4.4 不良反应 记录患者治疗过程中的不良反

应,如头晕、恶心、呕吐、排尿困难、便秘、嗜睡和呼吸抑制等。

### 1.5 统计学方法

吗啡持续静脉给药前后的疼痛强度(NRS 评分)比较采用配对 *t* 检验。统计软件使用 SPSS 16.0 for windows,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 24 h 吗啡使用总剂量(mg)

盐酸吗啡注射液起始治疗剂量为 50~200 mg/d,平均 75.6 mg/d;维持剂量为 50~300 mg/d,平均 100.8 mg/d。

### 2.2 镇痛效果

2.2.1 首次疼痛缓解时间 应用镇痛泵后,患者首次疼痛缓解时间最短为 3 min,最长为 145 min,平均为 32 min。

2.2.2 NRS 评分 用镇痛泵前 NRS 评分为 4~10 分,平均为 7.57 分;用镇痛泵后 NRS 评分为 0~3 分,平均 1.87 分。采用配对 *t* 检验行统计学分析结果示: $t = 35.732, P < 0.001$ ,表明使用镇痛泵前和使用镇痛泵后,患者的 NRS 评分差异有统计学意义。

2.2.3 疼痛缓解率 本研究中,23.8%(20/84)的患者达到完全缓解(CR),67.9%(57/84)的患者达到部分缓解(PR),仅 8.3%(7/84)的患者未达满意效果(MR)。全组病例疼痛缓解率为 91.7%。

2.2.4 不良反应 本研究中,32 例患者来求诊的原因是无法耐受口服吗啡或经皮贴剂的不良反应(难以控制的头晕、嗜睡、恶心呕吐、尿潴留、便秘、幻觉或乱语等)。使用镇痛泵后,上述不良反应均得到明显减轻或完全缓解。全组患者中,发生不良反应的比例按从高到低排列如下:便秘 35.7%(30/84)、恶心或呕吐 13.1%(11/84)、尿潴留 10.7%(9/84)、头晕 8.3%(7/84)、幻觉或乱语 6.0%(5/84)、嗜睡 3.6%(3/84)、局部皮肤瘙痒 2.4%(2/84),无一例发生呼吸困难。上述不良反应通过对症治疗后能缓解,所有患者均能继续使用镇痛泵控制癌痛。

## 3 讨论

WHO 的三阶梯治疗方案是有效的癌痛药物治疗指南,但依照指南通过口服或经皮等无创治疗方法治疗癌痛,仍有约 20% 的患者的癌痛难以控制<sup>[2]</sup>。目前药物治疗的进展不在于发明新的药物,而是对现有的药物行给药理念和方法的改进<sup>[3]</sup>。胃肠道外给药技术的核心理念是在最低血药浓度水平缓解疼痛,降低了血药浓度的波动幅度,减少患者耐

药的概率,不良反应轻微,此方法是缓解晚期难治性癌痛的简便方法<sup>[3]</sup>。

根据 WHO 的三阶梯治疗方案,治疗中重度癌痛的代表药物是吗啡,癌痛治疗的重要原则之一是个体化给药<sup>[2,6]</sup>。静脉持续泵入吗啡后,血清吗啡浓度维持在恒定的水平,是一种迅速达到个体化给药的有效方法<sup>[7]</sup>。吗啡经静脉途径直接进入血液后,再进入中枢神经系统,激活脊髓罗氏胶质区、丘脑内侧、第六脑室和脑导水管周围的阿片受体,产生强大的镇痛作用<sup>[8-9]</sup>。

在本研究中,吗啡注射液先加入镇痛泵,再通过静脉通道入血,而发挥其镇痛作用。研究结果显示:首次疼痛缓解时间短,平均为 32 min;NRS 评分明显下降;疼痛缓解率高,全组病例疼痛缓解率为 91.7%,不良反应小。张海琛等<sup>[10]</sup>通过静脉应用吗啡对 22 例顽固性癌痛进行治疗,结果显示有效率达 86.4%。结合本研究,表明对于难治性癌痛,静脉持续应用吗啡镇痛有效率较高。

本研究结果还表明,静脉应用吗啡不良反应小,主要的不良反应是便秘(35.7%)、恶心呕吐(13.1%)、尿潴留(10.7%),无一例发生呼吸困难。吗啡药代动力学和药效学研究表明,口服吗啡/胃肠外途径应用吗啡的效能比是 1/3,即静脉吗啡需要量大约为口服剂量的 1/3<sup>[11]</sup>,这可能是静脉应用吗啡较口服应用吗啡的不良反反应小的原因。

在本研究中使用了镇痛泵,其优点如下:(1)剂量小:所需吗啡的剂量大约为口服剂量的 1/3;(2)不良反应小:嗜睡、呕吐、尿潴留、便秘等的发生率明显减少;(3)血药浓度稳定:患者使用后,无口服药或贴剂常见的爆发痛现象;(4)药物剂量可调控:若患者仍疼痛,可随时由注药口加入止痛药;(5)便携式设计,患者可自由活动。但是,镇痛泵静脉持续泵注吗啡这种方法也存在其缺点:(1)这是一种有创治疗方法,患者需长期放置静脉留置针或中心静脉导管,生活上造成不便,也增强了感染的机会;(2)患者需住院治疗,增加了费用。

综上所述,静脉持续泵注吗啡控制难治性癌痛,其首次疼痛缓解时间短、NRS 评分明显下降、疼痛

缓解率高、不良反应小,是一种有效、安全、简便易行的控制难治性癌痛的治疗手段。

#### 参考文献:

- [1] Davis MP, Walsh D. Epidemiology of cancer pain and factors influencing poor pain control [J]. *Am J Hosp Palliat Care*, 2004,21(2): 137-42.
- [2] World Health Organization. *Cancer Pain Relief*[R]. Second Edition. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1996.
- [3] Wang K. Overall conception in the treatment of cancer pain [J]. *Zhongguo Teng Tong Yi Xue Za Zhi*, 2007,13(2): 68. [王昆. 以整体的观念对待癌痛治疗问题[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2007,13(2):68.]
- [4] Farrar JT, Young JP, LaMoreaux L, et al. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale [J]. *Pain*, 2001,94(2): 149-58.
- [5] Grond S, Zech D, Diefenbach C, et al. Prevalence and pattern of symptoms in patients with cancer pain: a prospective evaluation of 1635 cancer patients referred to a pain clinic [J]. *J Pain Symptom Manage*, 1994,9(6): 372-82.
- [6] Wang YJ, Wang N. Attaching importance to individualized administration of morphine in treatment of cancer pain patients [J]. *Yao Xue Fu Wu Yu Yan Jiu*, 2010,10(2): 81-4. [王雅杰, 王宁. 重视吗啡治疗癌痛病人的个体差异[J]. *药学服务与研究*, 2010,10(2):81-4.]
- [7] Harris JT, Suresh Kumar K, Rajagopal MR, et al. Intravenous morphine for rapid control of severe cancer pain [J]. *Palliat Med*, 2003,17(3): 248-56.
- [8] Kalso E, Smith L, McQuay HJ, et al. No pain, no gain: clinical excellence and scientific rigour—lessons learned from IA morphine [J]. *Pain*, 2002,98(3): 269-75.
- [9] Li Q, Luo J. The progresses of opioids in the treatment of chronic cancer pain [J]. *Zhongguo Teng Tong Yi Xue Za Zhi*, 2011, 17(2): 116-9. [李倩, 罗健. 阿片类药物治疗慢性中、重度癌痛研究进展[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2011,17(2):116-9.]
- [10] Zhang HC, Li GQ, Shi JB, et al. Clinical application of patient-controlled intravenous analgesia in advanced refractory cancer pain [J]. *Zhongguo Zhong Liu Lin Chuang Yu Kang Fu*, 2008,4(15): 191-3. [张海琛, 李国权, 石静滨, 等. 吗啡自控静脉镇痛在晚期顽固性癌痛中的临床应用[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2008,4(15):191-3.]
- [11] Glare PA, Walsh TD. Clinical pharmacokinetics of morphine [J]. *Ther Drug Monit*, 1991,13(1): 1-23.

[编辑:安 凤;校对:周永红]