

# 癌痛患者的不同滴定策略对比分析

谭勇川<sup>1</sup>, 唐茂怀<sup>2</sup>

(1. 川北医学院第二附属医院肿瘤科, 四川 南充 637000;

2. 南充卫生学校附属医院妇产科, 四川 南充 637000)

**摘要:**目的 观察中重度癌痛治疗中不同滴定策略的效果, 为临床中重度癌痛患者选择较优滴定方案。方法 选取我院 2014 年 12 月~2017 年 6 月接受治疗的 120 例中重度癌痛患者, 随机分为 A 组、B 组和 C 组, 每组 40 例。A 组患者使用即释吗啡片 5 mg q4h 作为初始剂量滴定治疗; B 组、C 组患者分别使用盐酸吗啡缓释片 10 mg、20 mg q12h 作为初始剂量治疗。各组滴定至显效后即改为足量盐酸吗啡缓释片维持治疗。观察三组滴定显效时间、用药依从性、主要不良反应及平均初始日费用。结果 给药后 A、B、C 三组滴定显效时间分别为  $(1.53 \pm 0.96)$  d、 $(4.13 \pm 1.71)$  d 和  $(2.76 \pm 0.81)$  d, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。A、B、C 三组患者的用药依从性分别为 35.00%、90.00% 和 60.00%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。主要不良反应表现: B 组便秘发生率为 13.00%, 低于 A 组的 20.00% 和 C 组的 53.00%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); B 组头晕发生率为 3.00%, 低于 A 组的 23.00% 和 C 组的 28.00%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。A、B、C 三组平均初始日费用分别为  $(39.5 \pm 17.13)$  元、 $(55.25 \pm 27.43)$  元和  $(65.13 \pm 27.07)$  元, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论 以 10 mg 盐酸吗啡缓释片为初始剂量治疗中、重度癌痛患者显效时间稍长, 但具有良好的用药依从性, 不良反应较轻, 容易管理, 价格适中, 是基层医院首选的滴定药物之一。

**关键词:** 癌痛; 吗啡; 滴定; 用药依从性; 不良反应

中图分类号: R730.53

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2019.03.034

文章编号: 1006-1959(2019)03-0110-03

## Comparative Analysis of Different Titration Strategies for Patients with Cancer Pain

TAN Yong-chuan<sup>1</sup>, TANG Mao-huai<sup>2</sup>

(1. Department of Oncology, the Second Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China;

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Nanchong Health School, Nanchong 637000, Sichuan, China)

**Abstract:** Objective To observe the effect of different titration strategies in the treatment of moderate to severe cancer pain, and to select a better titration scheme for patients with severe cancer pain in the clinic. Methods A total of 120 patients with moderate to severe cancer pain who were treated in our hospital from December 2014 to June 2017 were randomly divided into group A, group B and group C, with 40 cases in each group. Patients in group A were treated with immediate release morphine tablets 5 mg q4h as initial dose titration; patients in group B and C were treated with morphine hydrochloride sustained release tablets 10 mg and 20 mg q12h as initial doses. After titration to significant effect, each group was changed to a sufficient amount of morphine hydrochloride sustained-release tablets for maintenance treatment. Three groups of titration time, medication compliance, major adverse reactions, and average initial day cost were observed. Results The effective time of titration in group A, B and C was  $(1.53 \pm 0.96)$  d,  $(4.13 \pm 1.71)$  d and  $(2.76 \pm 0.81)$  d, respectively, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The medication compliance of the three groups A, B, and C were 35.00%, 90.00%, and 60.00%, respectively, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The main adverse reactions: the incidence of constipation in group B was 13.00%, which was lower than 20.00% in group A and 53.00% in group C, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The incidence of dizziness in group B was 3.00%, Less than 23.00% in Group A and 28.00% in group C, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The average initial daily expenses of the three groups A, B and C were  $(39.5 \pm 17.13)$  yuan,  $(55.25 \pm 27.43)$  yuan and  $(65.13 \pm 27.07)$  yuan, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Conclusion The 10 mg morphine hydrochloride sustained-release tablets as the initial dose for the treatment of patients with moderate to severe cancer pain has a slightly longer time, but has good medication compliance, mild adverse reactions, easy management, and moderate price. It is one of the preferred titration drugs for primary hospitals.

**Key words:** Cancer pain; Morphine; Titration; Medication compliance; Adverse reactions

随着肿瘤患者的逐年增加, 癌痛已成为临床中影响患者生活质量的主要症状之一。WHO 推荐第三阶梯强阿片类止痛药物用于中重度癌痛的治疗, 阿片类药物的镇痛效果在不同患者间有一定差异, 大约 10%~30% 的癌痛患者无法达到满意的镇痛效果<sup>[1]</sup>。而且, 副反应在长期使用阿片类药物的患者中也较为常见。如何采用合理的滴定方式, 尽可能快速高效经济地缓解患者痛苦, 值得探讨。我科从 2014 年 12 月~2017 年 6 月观察了三种不同的滴定方式治疗 120 例中重度癌痛患者, 现报道如下。

作者简介: 谭勇川 (1988.7-), 男, 四川南充人, 硕士, 住院医师, 主要从事老年肿瘤患者的姑息治疗

通讯作者: 唐茂怀 (1991.2-), 女, 四川南充人, 本科, 住院医师, 主要从事妇科肿瘤的综合治疗

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集川北医学院第二附属医院肿瘤科 2014 年 12 月~2017 年 6 月收治入院的中、重度癌痛患者 120 例, 采用单盲数字随机表法分为 A、B、C 三组, 每组 40 例。A 组男性 23 例, 女性 17 例; 年龄 55~84 岁, 平均年龄  $(68.81 \pm 8.36)$  岁; 原发肿瘤: 肺癌 13 例, 鼻咽癌 8 例, 前列腺癌 7 例, 乳腺癌 5 例, 其他 7 例; 肿瘤临床分期: II 期 13 例, III 期 18 例, IV 期 9 例。B 组男性 25 例, 女性 15 例; 年龄 54~86 岁, 平均年龄  $(69.79 \pm 8.45)$  岁; 原发肿瘤: 肺癌 12 例, 鼻咽癌 9 例, 前列腺癌 9 例, 乳腺癌 4 例, 其他 6 例; 肿瘤临床分期: II 期 12 例, III 期 20 例, IV 期 8 例。C 组男性 27 例, 女性 13 例; 年龄 57~83 岁, 平均年龄  $(68.76 \pm 8.52)$  岁; 原发肿瘤: 肺癌 15 例, 鼻咽癌

10 例,前列腺癌 8 例,乳腺癌 5 例,其他 2 例;肿瘤临床分期:Ⅱ期 14 例,Ⅲ期 19 例,Ⅳ期 7 例。三组患者的一般情况比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

## 1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 所有病例均为临床病理学证实的恶性肿瘤,疼痛均为肿瘤相关性疼痛,既往无阿片类药物滥用史,疼痛经数字评分法(NRS)评分均 $\geq 4$ 分,预计生存期 $\geq 3$ 个月。

1.2.2 排除标准 严重心、肝、肾功能障碍者,有精神、意识障碍者,严重呼吸中枢抑制风险、颅内高压、肿瘤脑转移者,妊娠期或哺乳期妇女。

## 1.3 方法

1.3.1 A 组 予以盐酸即释吗啡片(青海制药厂有限公司,国药准字 H63020014)口服,初始剂量为 5 mg,每 4 h 用药 1 次,首次服药后 1 h 后评估(之后 4 h 一次动态评估),若 NRS $\leq 3$  分则可继续观察,若  $4 \leq \text{NRS} \leq 6$  分则按照前次剂量的 25%~50%递增,若 NRS $>6$  分则将原剂量增加 50%~100%,直到 NRS $\leq 3$  分,达到最佳的维持剂量。

1.3.2 B 组 予以盐酸吗啡缓释片(西南药业股份有限公司,国药准字 H10930001)10 mg 口服,每 12 h 用药 1 次。动态评估,必要时盐酸吗啡片 5~10 mg 处理余痛和爆发痛,24 h 计算总量后调整吗啡即释片用量,如此循环直至确定最佳吗啡缓释片剂量。

1.3.3 C 组 予以盐酸吗啡缓释片 20 mg 口服,每 12 h 用药 1 次。滴定方法同 B 组。

B、C 组滴定初始 1 h 内予以即释吗啡片 5 mg 治疗 1 次,之后口服缓释片,滴定至显效后即改为足量盐酸吗啡缓释片维持治疗。爆发痛的处理:使用盐酸吗啡片,按照前一日 24 h 吗啡总固定量的 10%~20%,总固定量=前日总固定量+前日总解救量。

## 1.4 观察指标

1.4.1 显效时间 观察三组疼痛患者给予不同方法止痛后疼痛按美国国立综合癌症网(NCCN)成人癌痛指南(2017 年英文版)数字评分表标准十分法, NRS $\leq 3$  分者占每组总人数 50%的平均起效时间。

1.4.2 用药依从性 患者接受不同给药方法后,用药依从性可分为好、中、差三级:好:患者服用此药后止痛效果好,不良反应轻微且可以耐受,愿意作为首选用药;中:感觉止痛尚可,但较另外一种药没有明显优势,可以耐受不良反应并愿意继续使用;差:止痛效果不佳或不良反应难以耐受,强烈要求停药或换药。用药依从性=(好+中)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.3 不良反应 三组患者接受不同给药方法后,患者出现不良反应如便秘、恶心呕吐、嗜睡、头晕、尿潴留、口干多汗等。经预防性处理后,大多患者用药后 3~5 d,副反应耐受或消失。

1.4.4 平均初始日费用 比较三组患者镇痛显效后维持稳定剂量的初始日用量产生费用的平均值。

1.5 统计学方法 采用 SPSS21.0 软件分析数据,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用单因素方差分析,如方差齐可采用 LSD 两两比较法,计数资料以(%)表示,采用行 $\times$ 列表 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 显效时间 A、B、C 三组平均显效时间分别为( $1.53 \pm 0.96$ )d、( $4.13 \pm 1.71$ )d 和( $2.76 \pm 0.81$ )d,三组比较,差异具有统计学意义( $F=22.60, P<0.05$ )。A 组平均显效时间低于 B 组和 C 组,C 组平均显效时间低于 B 组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

2.2 用药依从性 三组患者用药依从性比较,差异具有统计学意义( $\chi^2=28.038, P=0.000$ )。B 组患者依从性优于 A 组和 C 组,且 C 组依从性优于 A 组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 三组患者接受不同给药途径后依从性比较[n(%)]

组别	n	好	中	差
A 组	40	8(20.00)	6(15.00)	26(65.00)
B 组	40	30(75.00)	6(15.00)	4(10.00)
C 组	40	4(10.00)	20(50.00)	16(40.00)

2.3 不良反应 三组患者主要不良反应表现为便秘、恶心呕吐、嗜睡、口干多汗、尿潴留、头晕。A、B 组的便秘发生率低于 C 组( $P<0.05$ ),但 A、B 组比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.827, P>0.05$ );A、C 组头晕发生率高于 B 组( $P<0.05$ ),但 A、C 组比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.267, P>0.05$ );其余不良反应发生率三组比较,差异均无统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

2.4 平均初始日费用 A、B、C 三组平均初始日费用

分别为( $39.5 \pm 17.13$ )元/d、( $55.25 \pm 27.43$ )元/d 和( $65.13 \pm 27.07$ )元/d,三组比较,差异具有统计学意义( $F=11.27, P<0.05$ );A 组初始日费用低于 B 组和 C 组( $P<0.05$ ),B 组与 C 组对比,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 3 讨论

癌症相关性疼痛在恶性肿瘤患者中占 15%~75%<sup>[2]</sup>,成为目前世界范围内癌症研究者急需攻克

表 2 三组患者的不良反应比较[n=40, n(%)]

组别	便秘	恶心呕吐	嗜睡	口干多汗	尿潴留	头晕
A 组	8(0.20)	4(0.10)	3(0.08)	3(0.08)	5(0.13)	9(0.23)
B 组	5(0.13) <sup>a</sup>	3(0.08)	2(0.05)	2(0.05)	4(0.10)	1(0.03) <sup>a</sup>
C 组	21(0.53) <sup>bc</sup>	9(0.23)	4(0.10)	5(0.13)	7(0.18)	11(0.28) <sup>bc</sup>
$\chi^2$	17.811	4.471	0.721	1.527	1.010	9.697
P	0.000	0.107	0.697	0.466	0.604	0.008

注:便秘:A 组与 B 组比较,<sup>a</sup>P>0.05,B 组与 C 组比较,<sup>b</sup>P<0.05,C 组与 A 组比较,<sup>c</sup>P<0.05;头晕:A 组与 B 组比较,<sup>a</sup>P<0.05,B 组与 C 组比较,

<sup>b</sup>P<0.05,C 组与 A 组比较,<sup>c</sup>P>0.05

重大难题。根据 WHO 制定的疼痛三阶梯治疗原则,治疗重度癌痛首选强阿片类药物,近年来疼痛指南已弱化或简化为二阶梯用药<sup>[9]</sup>,对于中度癌痛患者提倡直接使用强阿片类药物。我院常用强阿片类止痛药物为盐酸吗啡即释片、盐酸吗啡缓释片及盐酸羟考酮缓释片,国外研究表明<sup>[4-6]</sup>盐酸羟考酮缓释片可延长患者心电图 QT 间期,导致严重心律失常等心脏副反应,而盐酸吗啡缓释片上市时间更长,国内有多中心 IV 期临床试验报道<sup>[7]</sup>其镇痛治疗效果不受年龄、性别、病种、疼痛类型等因素影响,还能够有效改善患者生活质量。Hammig R<sup>[8]</sup>等研究发现,吗啡缓释片在阿片依赖型患者中有很好的疗效且能够长期耐受维持治疗,故选此药作为研究药物。

盐酸吗啡即释片为 NCCN 镇痛指南推荐的标准癌痛滴定药物<sup>[9]</sup>,但也常因服用次数较多,导致患者依从性及耐受性较低<sup>[10]</sup>。本研究,A 组患者虽显效时间较短,但给药次数较频繁,一天至少 6 次以上,患者夜间睡眠受到干扰,导致依从性较 B 组、C 组差。不良反应中头晕发生率高于 B 组(P<0.05),可能与给药较频繁,患者夜间休息受干扰相关。A 组平均初始日费用低于 B、C 组(P<0.05),初始日费用经济上有很明显的优势。A 组患者用药管理较复杂,更适合住院患者选用;院外使用不便,若院外不规范使用会严重影响治疗效果及生活质量。

B 组患者显效时间为三组中最长,但达到维持剂量后依从性为三组中最好,可达到 90%。B 组的便秘和头晕发生率均低于 A 组和 C 组,经济上优势不明显。B 组滴定方式较简单,容易管理,不良反应较少,更易被临床中重度癌痛患者接受。

C 组平均显效时间在三组中相对较短,但用药依从性较 B 组差,不良反应发生率为三组最高,且初始日用费用经济上有优势。但临床上针对既往已经服用过较大剂量吗啡且癌痛未控的中重度癌痛患者可酌情选用,符合癌痛个体化治疗原则,但需注意细节化处理,仔细分析癌痛未控的原因,去除原因的同时加辅助用药,提高中重度癌痛患者生活质量。

川东北地区是一个以农业经济生产为主的区域,大部分患者来自农村,如果在治疗中重度癌痛过程中,能通过利用以吗啡为基础的最优滴定策略,既能最大限度地提高镇痛效果,又能尽可能减轻患者副反应,增加患者依从性的同时还经济实惠。无疑可为县城、乡镇等基层医院的癌痛治疗提供更加规范和有效的保障。本研究样本量较少,需要进一步扩大研究。

#### 参考文献:

- [1]Imanaka K,Tominaga Y,Etropolis M,et al.Ready conversion of patients with well-controlled, moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain on other opioids to tapentadol extended release[J].Clin Drug Investig,2014,34(7):501-511.
- [2]Wiffen PJ,Wee B,Derry S,et al.Opioids for cancer pain--an overview of Cochrane reviews [J].Cochrane Database Syst Rev, 2017(6):CD012592.
- [3]Robert Twycross.Introducing Palliative Care[M].第 5 版.李金祥,译.北京:人民卫生出版社,2017:90.
- [4]Juba KM,Khadem TM,Hutchinson DJ,et al.Methadone and Corrected QT Prolongation in Pain and Palliative Care Patients: A Case-Control Study[J].J Palliat Med,2017,20(7):722-728.
- [5]Angheliescu DL,Patel RM,Mahoney DP,et al.Methadone prolongs cardiac conduction in young patients with cancer-related pain[J].J Opioid Manag,2016,12(2):131-138.
- [6]Isbister GK,Brown AL,Gill A,et al.QT interval prolongation in opioid agonist treatment: analysis of continuous 12-lead electrocardiogram recordings [J].Br J Clin Pharmacol,2017,83(10): 2274-2282.
- [7]于世英,邱红,马振山,等.盐酸吗啡缓释片治疗癌症疼痛的临床疗效分析[J].中华医学杂志,2004(6):14-19.
- [8]Hammig R,Kohler W,Bonorden-Kleij K,et al.Safety and tolerability of slow-release oral morphine versus methadone in the treatment of opioid dependence [J].J Subst Abuse Treat,2014,47(4):275-281.
- [9]NCCN.Practice Guidelines in Adult Cancer Pain[S].V.2.2017.
- [10]程凯,蔡红,魏阳,等.盐酸羟考酮缓释片与盐酸吗啡缓释片治疗中度癌痛回顾性分析[J].中国药师,2014,17(7):1170-1172.

收稿日期:2018-10-31;修回日期:2018-11-10

编辑/杨倩