

■ 技术·思维

癌痛治疗阿片类药物怎么用(下)

□李志刚 谢广伦

癌痛是肿瘤患者很常见的症状之一,可对患者及家属的生活质量产生不良影响。近些年来,随着癌痛研究的进展,我们对癌痛的发生机制及镇痛药物的作用机制和遗传药理学等有了进一步的认识。目前,已公开发表了众多癌痛治疗指南和规范;但是,在世界范围内,癌痛控制不佳现象普遍存在。研究表明,超过1/2的癌痛患者未得到充分镇痛。在发展中国家,这一比例甚至达到80%~90%。

(上接3月19日3版)

阿片类药物在临床中的应用

经黏膜给药包括颊黏膜给药、舌下给药、鼻黏膜给药和直肠给药。此种给药途径的最大缺点是药物吸收的个体差异较大,与接触时间、药物的脂溶性等多种因素有关。目前,除了吗啡栓剂,国内还没有其他可通过黏膜给药的阿片类药物上市。透皮给药系统的代表药物为芬太尼透皮贴剂,其主要优点在于使用方便,患者依从性好。芬太尼属于强阿片类药物,其镇痛效果为吗啡的75~100倍;脂溶性高,与血浆蛋白结合紧密;主要在肝脏通过CYP3A4代谢,代谢产物无活性,CYP3A4抑制剂可导致芬太尼血浆浓度升高。患者初次使用芬太尼透皮贴剂时,镇痛时间存在延迟,8~16小时后才开始表现出镇痛效应,在用药72小时后达到稳定状态。在临床上,芬太尼透皮贴剂通常每72小时更换一次,部分患者如果存在剂量终末期疼痛,可能需要每48小时更换一次。

2003年,国内于世英教授领衔的研究团队证实了芬太尼透皮贴剂用于癌痛治疗的有效性和安全性。该研究发现,86.3%的患者应用芬太尼透皮贴剂后镇痛作用出现于用药后第一天,连续用药5天后达到稳定镇痛作用,且镇痛作用持续稳定。不良反应的发生情况与其他强阿片类药物类似,但恶心、呕吐、便秘、嗜睡等不良反应相对较轻。终末期肿瘤患者常常存在恶病质、多汗、发热等症状,这些因素可能会降低芬太尼透皮贴剂的镇痛效果,此时需要考虑转换为口服阿片类药物或者转换为静脉或皮下给药。2007年,德国一项回顾性研究证实了这种策略的有效性和安全性。目前,吗啡和芬太尼等效镇痛剂量转换按照“每日50~60毫克口服吗啡相当于25微克/小时芬太尼”进行。在临床实践中,医务人员还需要根据转换后患者的镇痛效果和不良反应进行适当调整。

三、静脉或皮下给药在临床中的应用

静脉或皮下给药属于不经胃肠道的给药方法。这两种给药途径在安全性、有效性和灵活性上没有显著的差别。在临床上,静脉或皮下给药常用于需要快速镇痛的癌痛患者,如暴发痛的控制、中重度癌痛的快速滴定等;对于需要大剂量阿片类药物控制疼痛的患者,也可考虑静脉或皮下给药。为了确保患者的安全,初始应用此类给药途径的患者应当住院治疗,并且在有使用经验的医护人员的密切观察下进行。大剂量静脉用阿片类药物可通过静脉或皮下持续输注或PCA镇痛泵(患者自控镇痛泵)给药。2002年,美国专家回顾了107例采用静脉吗啡持续输注控制癌痛的患者,中位持续时间是7天,吗啡平均起始剂

量为2毫克/小时(0.5毫克/小时~36毫克/小时),平均最大剂量为4毫克/小时。这一研究不仅证实吗啡持续静脉输注用于治疗癌痛的安全性和有效性,还为临床应用提供了有力的指导。静脉或皮下给药常用的药物有吗啡、氢吗啡酮、芬太尼、舒芬太尼和美沙酮等。这种给药方法最大的优点是起效迅速,药物的起效时间通常与药物的脂溶性有关,不同药物起效时间和达峰时间略有不同。静脉给予吗啡后,需要15~30分钟才能达到最大镇痛效果;而静脉应用芬太尼或舒芬太尼,仅需要6分钟。在临床实践中,医生选择药物时需要综合考虑患者的疼痛类型和特征,既往应用阿片类药物的效果及不良反应,患者的合并疾病,药物的可获得性等多种因素。

美沙酮皮下给药时局部刺激明显,所以只推荐静脉给药。目前,国内还没有使用静脉美沙酮的经验。目前,没有已知的公式可以精准预测癌痛患者对阿片类药物的需求量。在使用PCA镇痛泵时,选择一种阿片类药物后,可根据患者既往阿片类药物的用量计算,需要临床医生预先设定负荷剂量、每小时持续量、单次追加剂量、锁定时间等参数。在确定好上述参数后,医生需要严密观察患者生命体征的变化情况,同时根据镇痛效果调整持续量或单次用量。癌痛患者对阿片类药物的应答存在显著的个体差异,不同研究报告的剂量调整方法也不同;但是,小剂量起始、逐渐增加剂量至最佳有效剂量是最基本的原则。

四、轴索给药在临床中的应用

轴索给药分为硬膜外给药和蛛网膜下腔给药,临床上常用于术后镇痛,也可用于难治性癌痛的镇痛。轴索镇痛技术的理论依据在于阿片类药物可以直接与脊髓背角的阿片受体结合,与全身给药相比,使用较小的剂量便可达到最佳的镇痛效果。需要注意的是,尽管硬膜外镇痛也属于脊髓水平的镇痛,但是大部分药物都通过硬膜外的静脉丛吸收至全身,仅有少部分药物通过硬膜到达脊髓背角。因此,硬膜外给药和蛛网膜下腔给药也存在明显的剂量差别。以吗啡为例,30毫克口服吗啡与10毫克静脉吗啡、1毫克硬膜外吗啡、0.1毫克鞘内吗啡的镇痛效果相当。轴索给药可通过多种方法进行,如间断推注、鞘内药物输注系统植入术和患者自控镇痛技术等。

每一种给药技术都有一定的适应证,对于难治性癌痛患者,鞘内药物输注系统植入术常常是最佳选择;但是,因为完全植入体内的药物输注系统价格昂贵,在国内应用受限。目前,国内临床上常用的植入系统都需要借助蝶形针外接PCA镇痛泵使用,性价比相对较高。2013年,加拿大研究人员等发表的综述研究,围绕轴索镇痛在终末期难治性癌痛患者的应用,结合最新的研究数据,讨论了轴索镇痛患者的选择、治疗计划制订、实施流程、可用的设备、药物的选择、轴索镇痛的并发症和未来的研究方向等问题。专家指出,轴索镇痛的主要适应证有:1.对传统药物治疗反应不佳的难治性癌痛;2.不能耐受传统阿片类药物剂量的增加,出现严重不良反应的患者。

这一技术为临床医生提供了更多的治疗选择,但是成功实施轴索镇痛需要多学科协作。选择合适的患者并提供全面的医疗护理,是轴索镇痛成功的关键。2016年,美国一位医学博士再次对蛛网膜下腔镇痛技术在难治性癌痛患者中的应用进行了综述,其在文章中指出,鞘内镇痛作为一种有效的镇痛手段,受到越来越多人的重视和欢迎,鞘内镇痛技术已广泛用于癌痛的治疗,极大提高了患者的生活质量。鞘内镇痛常用的阿片类药物有吗啡、氢吗啡酮、芬太尼和舒芬太尼。通常为了达到更理想的镇痛效果,医生可能会同时给予局麻药或右美托咪定、钙离子通道拮抗剂等。中国版《难治性癌痛专家共识(2017年)》中对鞘内镇痛的给药方案进行了明确推荐。

总结

癌痛管理是肿瘤综合治疗的重要组成部分,良好的疼痛控制可增加患者对抗肿瘤治疗的依从性,显著提高患者及家属的生活质量。合理使用阿片类药物是癌痛治疗成功的关键。如何为癌痛患者选择正确的阿片类药物,选择正确的给药途径和间隔时间,是每一位临床医生都要面临的重大挑战。临床医生对癌痛类型和特征、常用阿片类药物的药代动力学特征、不同给药途径的优缺点和适应证等知识的掌握,决定了药物治疗的成败。本篇综述简单介绍了阿片类药物的分类和作用机制,详细分析了口服给药途径、经黏膜或皮肤给药途径、静脉或皮下给药途径、轴索镇痛等4类给药途径的优缺点及临床应用的证据支持和注意事项,为临床医护人员合理使用阿片类药物提供了一定程度的指导。随着研究的不断深入,人们对癌痛的发生机制、阿片类药物的药代动力学机制、阿片受体的遗传药理学机制、阿片受体与神经内分泌系统的关系等内容将会有进一步的认识和理解,对阿片类药物使用的显著的个体差异也将会有更合理的解释,未来的研究成果可能修正目前已有的知识体系。每一位临床医护人员都应该不断学习,利用现有的知识为广大患者提供最佳的治疗实践,真正造福于广大患者。

(作者供职于河南省肿瘤医院)

通过小小电极片止剧痛

□周松林

治疗经过

日前,王先生慕名来到河南省中医院疼痛科,以“带状疱疹后遗神经痛”住院治疗。各项身体检查结果基本正常后,3月17日下午,在河南省中医院疼痛科主任黄俊卿带领下,在郑州大学第一附属医院疼痛科专家樊肖冲指导下,杨彬、都帅刚、张中义等医生为王先生实施了脊髓电刺激手术治疗。医务人员为王先生的椎管内植入一个小电极片,通过脉冲电刺激调整脊髓的感觉神经元,对疼痛神经零距离的放电进行“理疗按摩”,阻断疼痛信号的传导,用一种可以忍受的酥麻感来缓解疼痛。术后,医务人员进行脊髓电刺激开机调控、参数设置,王先生的疼痛明显减轻了。

脊髓电刺激手术适应证

据黄俊卿介绍,脊髓电刺激手术(SCS)被称为疼痛科的核心技术,它是在顽固性疼痛患者的脊髓硬脊膜外腔隙中植入刺激电极,将火柴盒大小的刺激器埋在患者腹部皮下,通过实施神经调控,在外周感受神经传入的疼痛感觉信息到达大脑之前,用一种可以忍受的酥麻感进行替代,从而极大缓解疼痛。术后,患者可以通过手中的遥控器控制刺激器脉冲电流的大小,自如地缓解、减轻疼痛感。脊髓电刺激手术的诊疗优势包括:1.创伤小,恢复快,可在局麻下完成。2.医生及患者可根据疼痛情况进行治疗参数的调节,实现个性化治疗。3.其有效率是综合药物治疗的5倍,成功率是再次手术的4倍。脊髓电刺激手术的主要适应证为神经病理性疼痛,包括:外周神经损伤性疼痛、腰背部手术后顽固性腰腿痛、下肢缺血性疼痛、带状疱疹与带状疱疹后神经痛、顽固性心绞痛、复杂性区域疼痛综合征等。

(作者供职于河南省中医院)

征 稿

科室开展的新技术,在临床工作中积累的心得体会,在治疗方面取得的新进展,对某种疾病的治疗思路……本版设置的主要栏目有《技术·思维》《见证》《技术在线》《临床笔记》《精医懂药》《医学检验》《典型病例》《图说》等,请您关注,并期待您提供稿件给我们。

稿件要求:言之有物,可以为同行提供借鉴,或有助于业界交流学习;文章可搭配1~3张医学影像图片,以帮助读者更直观地了解技术要点或效果。联系人:杨小沛电话:(0371)85966391投稿邮箱:343200130@qq.com邮编:450046地址:郑州市金水东路与博学路交叉口东南角河南省卫生健康委员会8楼医药卫生报社编辑部

结核病防治论坛之四十七

河南省疾病预防控制中心结核病预防控制所 朱岩昆

得了结核病不可怕,只要坚持规范化治疗,结核病是完全可以治愈的。结核病的治疗应遵循“早期、规律、联合、适量、全程”原则。如果不遵循这一原则,患者往往要付出沉重的代价。例如,发现结核病后,如果不进行早期治疗,治愈难度会加大,可能会有后遗症;不规律治疗,易导致结核杆菌耐药,一旦引发耐药药结核性脑膜炎,就会危及生命;不联合用药,治疗强度不够,也会产生耐药性,增加治疗难度;不适量用药,剂量过大或不足,都达不到最佳治疗目的;不全程治疗,症状一消失就停药,

容易半途而废,也会增加治疗难度。结核病有几种?结核菌素(PPD)是用来帮助诊断有无结核杆菌感染的生物制品,它是由结核杆菌培养滤液制成的,有效成分为结核杆菌所含的结核蛋白。据了解,我国成年居民的结核杆菌感染率可达50%,而发病者仅为少数人,占被感染者的5%~10%。在一般情况下,通过结核菌素试验可以检测人体是否感染结核杆菌。结核菌素试验结果为阳性反应者,表示有

结核杆菌感染。下面介绍4种结核菌素。一、旧结核菌素(OT):最初由郭霍氏用甘油肉汤培养基所制成,因为方法古老,沿用年代已久,并为了与后来的结核菌素区别,所以叫它旧结核菌素。二、纯蛋白衍生物:是用苏通氏培养基培养结核杆菌,经过灭菌超过滤后,用三氯乙酸将蛋白质沉淀下来,再用乙醚除去三氯乙酸,然后提纯结核蛋白。国内已制成冻干制品供应,性质稳定,阳性率较旧结核菌素略高,可代替旧结核菌素。三、死卡介苗代替结核菌

素:将每毫升50毫克的卡介苗,置于60摄氏度水浴1小时而制成。它引起的结核菌素反应一般较轻。四、卡介苗或其他分枝杆菌素的纯蛋白衍生物:利用卡介苗或其他分枝杆菌的培养滤液制成。现在临床很少用它来诊断结核病。阳性反应者可进行预防性用药在结核菌素试验中,应用5个IU(国际单位)的结核菌素进行试验,其一般阳性结果意义不大。但是,用一两个IU高稀释度的结核菌素进行皮

试,结果呈强阳性时,即提示患者体内有活动性结核病灶。在这种情况下,即使患者并没有表现出咳嗽、咯痰、长期低热、盗汗等结核病临床症状,也可以对其进行药物治疗,以避免日后其抵抗力降低时出现结核病。这种措施就是预防性服药治疗,目的就是保护感染了结核杆菌的高危人群,使其不至于成为结核病患者。结核预防性用药的适应证包括以下几种:一、结核菌素试验结果为阳性但需要较长时间使用肾上腺糖皮质激素或其他免疫抑制剂者。

二、3岁以下婴幼儿未接种卡介苗而结核菌素试验结果为阳性者。三、结核菌素试验结果新近由阴性转为阳性者。四、结核菌素试验结果为阳性伴结核中毒症状者。五、结核菌素试验结果为阳性的,且新患麻疹者或百日咳患儿。

结核菌素有几种,有什么不同

结核病防治论坛

开展“终结结核”行动 共建共享 健康中国

本栏目由河南省疾病预防控制中心主办