

关注吗啡治疗癌痛的个体化

王雅杰



〔作者简介〕 王雅杰,1963年生于黑龙江省哈尔滨市。主任医师,教授,博士生导师,现任第二军医大学附属长海医院肿瘤科主任。1991年获肿瘤学博士学位。1987~1994年在法国波尔多圣·安德鲁医院肿瘤放疗化疗科工作。1995~1996年,在解放军总医院博士后流动站从事头颈部肿瘤分子生物学预后因素的研究。1997年至今,担任第二军医大学长海医院肿瘤科主任,主要从事肿瘤的化疗、生物治疗及乳腺癌的基础研究。现任中国抗癌协会 CSCO 委员,上海市抗癌协会理事。担任多部国内肿瘤学核心杂志编委。发表有关肿瘤的基础和临床研究论文 50 余篇。主攻方向为乳腺癌及消化道肿瘤的综合治疗。

癌痛属于慢性疼痛,因其疼痛时间长且有持续性加重的特点,使患者活动、食欲、睡眠受到严重影响,加重患者的心理负担。严重的疼痛使患者痛不欲生,丧失对治疗的信心。

据 WHO 的统计资料显示^[1],全世界每天约有 550 万人忍受癌痛的折磨,其中 60% 以上为中重度疼痛,需要接受阿片类药物的治疗。吗啡是癌痛治疗的首选药物,经过 20 余年的努力,全球吗啡的消耗量得到快速增长,1988~2007 年,吗啡的消耗量从不到 5.8 吨增长到 39.2 吨^[2]。我国吗啡年消耗量也在 20 年内增长了 10 余倍,2005 年达到 415kg,但也仅占全球用量的 1.5%。由于受到多种因素的影响,我国的癌痛患者仅有 40% 能够得到有效的缓解,而在晚期癌症疼痛患者中,70% 以上的患者仍在疼痛,近一半的患者忍受着重度疼痛的折磨。

癌痛患者未得到足够止痛的障碍因素来自 3 个方面:一是药物的剂量不足及未按剂量调整原则给药或不良反应处置不当;二是患者或患者家属对阿片类药物的“成瘾性”过度担心;三是药品供应与管理上过分强调严格,而忽视了管理的目的是为了保障合理的止痛医疗用药。

一、药物的剂量不足

WHO 的三阶梯原则强调个体化治疗,是由于阿片类药物治疗癌痛存在着明显的个体差异。如同样程度的疼痛,所需硫酸吗啡控释片(美施康定)的剂

量可能波动在 10~60mg 之间。所需剂量的个体差异与药物在机体内产生的药理作用和效应相关。药物的制剂、给药途径、药物间相互作用以及患者的年龄、性别、遗传变异、心理、生理和病理因素对药物的药理作用和效应都会产生影响。

吗啡的代谢产物吗啡-6-葡萄糖苷酸(M6G)具有镇痛作用,影响吗啡代谢为 M6G 的因素会影响吗啡的镇痛作用。Halthe 等^[3]对 239 名癌痛患者 UGT2B7 酶的 12 个单核苷酸基因多态性(SNPs)进行检测,发现不同基因型间患者血浆 M6G 的浓度有较大差异。UGT2B7 上游控制区 SNP 的变化也会影响吗啡的代谢。另外,吗啡与受体结合的活性也明显影响吗啡的镇痛效果。Klepstad 等^[4]检查了 100 名接受吗啡治疗患者 μ 受体的 SNP 变化,发现达到同样的镇痛效果所需要的吗啡剂量在 118G 等位基因纯合子患者为野生型患者的 2 倍。

Rakvag 等^[5]研究发现,非阿片类物质儿茶酚胺的代谢对吗啡的疗效也有一定的影响。他们对 207 名儿茶酚胺代谢酶儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)进行了检测,发现 1947 位点 G>A 的多态性,使酶活性明显降低,吗啡的镇痛效果增强。

疼痛的性质不同,所需要的吗啡剂量也不同。神经病理性疼痛的患者,所需要的吗啡剂量相对较大,但镇痛却往往不完全。在吗啡药物的基础上,辅助应用加巴喷丁、普瑞巴林、三环类抗抑郁药等会进一步提高镇痛效果。

老年人由于其代谢功能降低,肝细胞数减少,微粒体酶活性减低以及肝脏合成清蛋白功能减退,肝血

基金项目:上海市重点学科建设项目资助(B905)

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院肿瘤科

通讯作者:王雅杰,电子信箱:yajiewa0459@163.com

流量减少致药物清除率降低,血浆中游离药物浓度增加,故老年人的用药剂量要相对较低。如果因疼痛加剧需要增加止痛药用药剂量时,应逐渐缓慢增加。另外,老年人基础病多,用药种类增多。药物间相互的作用也会影响吗啡的吸收、分布、代谢和排泄过程。

由于上述诸多原因,使吗啡的有效剂量在个体间存在很大差异。鸦片曾使中华民族承受巨大灾难,人们对鸦片战争还记忆犹新,致使患者本能地对吗啡存在排斥心理,也使部分医务人员对吗啡治疗癌痛持谨慎态度,使很多患者因为用药量不足未能达到满意的止痛效果。尤其是需要较大剂量吗啡的患者,因无法达到有效治疗剂量而无法有效控制癌痛。

有关应用大剂量吗啡的安全性研究国内外都有很多报告。以色列 Tel Hashomer 宁养院的 Bercovitch 等^[6]回顾性分析了 1996 年 1 月~1997 年 12 月间他们治疗的 453 例癌痛患者所需吗啡的剂量以及安全性。453 例中 12.14% 的患者所需吗啡的剂量超过 300mg/d, 8% 的患者需要 600mg/d 以上的吗啡才能有效地控制癌痛。安全性分析的结果证实大剂量吗啡对患者的生存期无影响,未发生呼吸抑制等危及生命的不良反应,也未出现精神依赖。我国也有使用大剂量美施康定的报告。国内学者方容和王兵等^[7,8]也分别报告了口服硫酸吗啡控释片用量超过 1000mg/d 的病例,在较好控制疼痛的同时,只出现轻度的头晕及便秘等不良反应,未出现嗜睡、呼吸抑制等不良反应。

因此,对大剂量吗啡的恐惧是没必要的,只要患者需要,我们就应该本着个体化的原则,为患者处方足剂量的药物,以到达有效地控制癌痛。为此,卫生部于 2007 年发布了麻醉药品临床应用指导原则,明确规定:“晚期癌症长期使用阿片类镇痛药(如吗啡),无剂量限制,即应根据个体对吗啡等阿片类镇痛药的耐受程度决定用药剂量,但应严密注意监控不良反应。注射剂处方 1 次不超过 3 日用量,控(缓)释制剂处方 1 次不超过 15 日剂量,其他剂型的麻醉药品处方 1 次不超过 7 日用量。”临床医生应按管理原则为患者开具足量的药物,包括控缓释制剂和控制爆发痛的即释吗啡以及预防或治疗不良反应的药物,在良好控制疼痛的同时,降低药物的不良反应,提高病人的生活质量。

二、未按剂量调整原则给药

中重度癌痛对患者的日常生活和睡眠会产生严重的影响,疼痛不缓解将延迟患者的恢复,增加医疗

费用,也降低患者对医生的信任度。因此,要在尽短的时间内控制患者的疼痛。

1. 首先正确评估癌痛:评估癌痛是治疗癌痛的关键,通过评估了解疼痛的部位、性质和程度等,通过定期再评估来调整吗啡药物的剂量:疼痛程度 ≥ 7 分时,在前一天总剂量的基础上,再增加 50%~100% 的剂量;疼痛程度 5~6 分时,增加 25%~50% 的剂量;痛程度 ≤ 4 分时,增加约 25% 剂量,直至疼痛有效控制。将即释吗啡转换成控缓释制剂,恒定给药。如在恒定给药期间,患者每天出现 3 次以上的爆发痛或镇痛时间短于常规时间,应按递增原则增加恒定给药的药物剂量(通常是控缓释阿片药物),而非增加给药次数。

2. 及时预防和治疗镇痛药物的不良反应:用于癌痛的吗啡通常是硫酸吗啡控释片,其恒定的释药速度,能控制药物在体内的有效浓度相对稳定和持续时间,不良反应轻微,且“成瘾性”低到可以忽略,已成为癌痛治疗的主体。但由于个体间存在着耐受的差异,不同的个体出现的不良反应多少和轻重程度也不同。应该对常见且不易耐受的不良反应便秘进行预防性干预,以提高患者治疗的依从性。其他的不良反应如恶心、呕吐,在初始治疗的患者中更易出现,这种反应通常在 1 周内耐受,也可给予胃复安预防或治疗。

三、消除对“成瘾”的顾虑

WHO 推行三阶梯原则已 20 余年,全球阿片医疗用量显著上升,但并未增加阿片滥用危险。国内外的研究证明,长期口服美施康定造成的精神依赖只有 0.029%~0.033%。即便是大剂量应用吗啡,Bercovitch 等的研究也未观察到“成瘾”的患者。疼痛是抑制“成瘾”的克星,只要按照滴定原则、定期评估和合理调整的方案进行治疗,对慢性疼痛应用口服或透皮途径的缓释或控释剂型、按时用药、避免出现血药浓度高峰值。这些措施的实施,可保证用药的安全,担心“成瘾”是没有必要的,这也是这类药物长期使用安全性所在。这一点,除了医务人员熟知外,还要细心、全面地对患者和患者家属进行宣教,增强他们战胜癌痛的信心,消除对“成瘾”的恐惧,使治疗能按计划进行。

四、加强行政管理部门的培训

我国于 1990 年在广州召开了第 1 届 WHO 和卫生部组织的癌症疼痛和姑息治疗会议,十几年来对各级临床医师进行了分批次的“癌症疼痛治疗”的培

训,对癌痛的三阶梯镇痛方案以及 NCCN 癌痛治疗指南进行了深入的解析。从事疼痛治疗的医师对麻醉药的使用和管理有了一定的认识。但是,在对药剂系统和医院的行政管理部门的培训上,我国还处于相对空白状态。由于担心麻醉药的滥用问题,在药品供应与管理上过分强调严格,对临床医生所开的 2 周控缓释麻醉药方或单次剂量较大的处方拒绝发放,不了解吗啡所需剂量的个体差异,而忽视了管理的目的是为了保障合理的止痛医疗用药,与卫生部颁发的麻醉药品临床应用指导原则大相径庭,严重阻碍了癌痛的合理化治疗。因此,亟待加强对行政管理部门疼痛治疗相关知识的培训,以便使癌痛的治疗早日走向规范。解除癌症患者的疼痛,是患者的权利,是医务人员的义务,也是政府职能部门的责任。对于晚期癌症患者,我们可能无能力治愈他们,但是,我们多方携手,有能力缓解患者的癌痛,让患者活得有尊严。

总之,癌痛治疗作为一门年轻的学科,无论是基础研究,还是治疗手段都还存在很多没有解决的问题和发展空间。面对这一学科领域中的巨大挑战,临床医师、药师只有不断加强业务知识的更新,多方协作、共同努力,不断开拓新思路和新观点,规范应用有效的治疗药品,才能真正做到为癌痛患者解除疼痛的折磨。

参考文献

- 1 Elliott AM, Smith BH, Penny KI, *et al.* The epidemiology of chronic pain in the community. *The Lancet*, 1999, 354(9186): 1248 - 1252
- 2 Report of the International Narcotics Control Board for 2007. UNITED NATIONS PUBLICATION Sales No. E.08. XI. 1. ISBN 978 - 92 - 1 - 148224 - 9
- 3 Halthe M, Rakvag TN, Klepstad P, *et al.* Sequence variations in the UDP - glucuronosyltransferase 2B7 (UGT2B7) gene: identification of 10 novel single nucleotide polymorphisms (SNPs) and analysis of their relevance to morphine glucuronidation in cancer patients. *Pharmacogenomics Journal*, 2003, 3(1): 679 - 685
- 4 Klepstad P, Rakvag TT, Kaasa S, *et al.* The 118 A > G polymorphism in the human micro - opioid receptor gene may increase morphine requirements in patients with pain caused by malignant disease. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2004, 48: 1232 - 1239
- 5 Rakvag TT, Klepstad P, Baar C, *et al.* The Val158Met polymorphism of the human catechol - O - methyltransferase (COMT) gene may influence morphine requirements in cancer pain patients. *Pain*, 2005, 116(1): 73 - 78
- 6 Bercovitch M, Waller A, Adunsky A. High dose morphine use in the hospice setting. A database survey of patient characteristics and effect on life expectancy. *Cancer*, 1999, 86(5): 871 - 877
- 7 方蓉, 王琳, 陈映霞, 等. 大剂量硫酸吗啡控释片治疗重度癌性疼痛. *中国处方药*, 2008, (2): 68 - 70
- 8 王兵, 高勇, 许青, 等. 大剂量服用硫酸吗啡控释片一例. *中国肿瘤临床与康复*, 2000, 7(3): 51

(收稿: 2010 - 01 - 12)

《医学研究杂志》2010 年征订征稿启事

《医学研究杂志》(原名《医学研究通讯》)于 1972 年创刊,是由卫生部主管,中国医学科学院主办的国家级医学学术刊物。中国科技论文统计源期刊,中国科技核心期刊。中文科技期刊数据库统计源期刊,中文科技期刊数据库核心期刊,中国学术期刊全文数据库收录期刊,中国学术期刊引证报告统计源期刊。本刊的服务对象为从事医、教、研工作的医务人员。月刊。CN11 - 5453/R, ISSN1673 - 548X。

《医学研究杂志》紧跟医学发展趋势,对医学热点予以及时追踪,内容新颖,学术水平较高,以从事医疗、科研工作者为读者对象,以报道医学领域的科研成果和诊疗经验为主要内容,突出科学性、创新性和实用性,及时反映我国医学领域基础、临床、科研工作的重大进展,以促进医学科学领域的学术交流。

《医学研究杂志》自 2008 年起改为大 16 开, 120 页, 80g 铜版纸。杂志信息量大,装帧精美。每册定价: 10 元, 全年 120 元(含邮费)。每月 25 日出版,国内外公开发行人。邮发代号: 2 - 590。全国各地邮局均可订阅,也可通过编辑部订阅。编辑部电话 010 - 52328676, 52328677, 52328678, 52328679; 传真: 010 - 65230946。汇款地址: 北京市朝阳区雅宝路 3 号(100020)医科院信息所《医学研究杂志》编辑部。欢迎广大医务人员踊跃投稿,尤其欢迎国家级基金项目论文及省部级基金项目论文投稿。

《医学研究杂志》编辑部