



丁丙诺啡治疗癌性疼痛患者阿片类戒断综合征 41 例分析

柳青 曹蕊 李瑞东 孔繁华 刘效维

目前,对癌性疼痛治疗的方法很多,如放射治疗、化疗、外科手术、神经外科治疗及药物镇痛治疗等。但一些基层医院常用的方法是药物镇痛治疗。由于某些医生未遵循三阶梯药物镇痛治疗原则,不正确地使用阿片类药物进行治疗,或患者自己滥用此类药物,造成患者药物依赖,一旦停药便会出现戒断综合征。

临床资料

自 1994 年 2 月~ 1995 年 4 月期间,收治的中晚期恶性肿瘤伴疼痛的患者,VRS (verbal rating scale) 疼痛分级为 2~ 4 级,入院前每日使用度冷丁 400mg 以上,吗啡 30mg 以上或吗啡释控片 80mg 以上的 41 例患者为实验对象。随机抽出 27 例给予放射治疗、化疗、介入治疗(以下统称抗肿瘤治疗)、临床症状缓解后,停用阿片类镇痛药出现如:恶心、呕吐、出汗、流涕、腹痛、焦躁不安、失眠、肌肉疼痛、渴求等戒断症状,症状符合阿片类戒断综合征诊断标准^[1]。经体检排除合并症、传染病和精神病,诊断标准依据 DSM III-R。再随机将 27 例患者分为治疗 1 组和对照组。其余 14 例入院后即停用阿片类镇痛药者为治疗 2 组。

一、治疗 1 组: 14 例,其中男性 9 例、女性 5 例,年龄 21~ 74 岁,平均 58.6 岁,VRS 疼痛分级,2 级 4 例、3 级 8 例、4 级 2 例。所患肿瘤类型: 骨转移癌 8 例、大肠癌、肝癌各 2 例、鼻咽癌、胰腺癌各 1 例。

二、对照组: 13 例,其中男性 8 例、女性 5 例,年龄 25~ 71 岁,平均 53.9 岁,VRS 疼痛分级,2 级 5 例、3 级 7 例、4 级 1 例。所患肿瘤类型: 骨转移癌 7 例、食管癌 2 例、肺癌、胃癌、大肠癌、肝癌各 1 例。

三、治疗 2 组: 14 例,其中男性 10 例、女性 4 例,年龄 19~ 80 岁,平均 59.9 岁,VRS 疼痛分级,2 级 6 例、3 级 7 例、4 级 1 例。所患肿瘤类型: 骨转移癌 9 例、肝癌 2 例、肺癌、食管癌、胃癌各 1 例。

治疗方法

在进行替代治疗时三组患者均未被告知已停用阿片类镇痛药。

一、治疗 1 组: 给予盐酸丁丙诺啡注射剂(青海制药厂出品),每安培 0.15mg。症状较轻者 0.3~ 0.45mg/次,每日 4 次。症状较重者 0.45~ 0.60mg/次,每日 4 次,必要时每日可按相同剂量增加 1~ 2 次。夜间入睡困难者给予硝基安定 10~ 20mg 睡前口服。连用 6 天后逐日减少剂量。疗程一般 12~ 18 天。

二、对照组: 所有病例均给予安痛定 4~ 6mg/次,每日 4~ 6 次。口服硝基安定 10~ 20mg/次,每日 4 次,或冬眠灵 25~ 50mg/次,肌肉注射。

三、治疗 2 组: 入院后即停用阿片类镇痛药,同时给予盐

酸丁丙诺啡 0.3~ 0.6mg/次,每日 4 次,必要时每日可按相同剂量增加 1~ 2 次。入睡困难者给予硝基安定 10~ 20mg 口服。12~ 20 天后逐日减少剂量,疗程 21~ 30 天。

依据国家卫生部制定的阿片类依赖性戒断症状评定指标,对三组病例逐日逐项观察统计用药期间的症状出现率,并于丁丙诺啡停用后第三天作纳络酮促瘾实验。

结果

一、治疗 1 组、治疗 2 组: 替代治疗期间前五大部分患者出现轻度戒断症状,以前 2~ 3 天症状较明显,经调整剂量及对症处理均顺利完成治疗。停药后,未出现明显的戒断症状,纳络酮促瘾试验除 1 例弱阳性外其余为阴性。VRS 分级: 0 级 6 例、1 级 9 例、2 级 7 例、3 级 6 例。

二、对照组: 使用安痛定替代治疗后,患者均出现不同程度的戒断症状。加大安痛定剂量,并辅以安定及冬眠灵治疗,1 例症状较轻者,7 天后戒断症状逐渐消除。其余 12 例患者症状较重不能耐受,强烈要求给予治疗,于第 2~ 3 天改用丁丙诺啡,剂量及方法同前,治疗 12~ 18 天后停药,未出现明显戒断症状,纳络酮促瘾试验阴性。VRS 分级: 0 级 3 例、1 级 5 例、2 级 3 例、3 级 2 例。

讨论

据统计,中晚期恶性肿瘤患者 50~ 71% 均伴有疼痛^[2]。由于该类患者的特殊性以及一些医院缺乏专科治疗经验,或没有治疗设备,不能对引起疼痛的病因进行有效治疗。仅仅依赖使用阿片类药物姑息性治疗,并在治疗中未遵循三阶梯药物镇痛原则,部分患者通过各种途径获得阿片类药物后,随意增加使用剂量和用药次数,从而造成阿片类药物滥用现象。

阿片类镇痛药一日数次,反复使用一周以上,即可出现药物依赖^[3]。以往一些中晚期癌痛患者,未能得到有效地抗肿瘤治疗,造成生存期较短,尚未出现成瘾之前已死亡或因病情较重药物依赖已不成为考虑后果的因素。只是镇痛药物用法不当,过早大量使用阿片类药物,影响了生存质量。目前许多肿瘤专科医院及医疗条件较好的综合医院,对中晚期恶性肿瘤的治疗方法和水平不断提高,使越来越多患者病情缓解,生存期延长,从而使阿片依赖问题越来越多的表现出来。如何提高其生存质量,减轻或消除阿片依赖问题,是摆在各级医疗单位面前需要认真研究和解决的课题。

盐酸丁丙诺啡是一种吗啡受体激动剂,其药理作用特点不仅作为安全有效的镇痛药广泛用于临床,而且它对阿片依赖的替代治疗,也受到国内外学者的高度(下转 235 页)

* 作者单位: 272113 济宁医学院(柳青); 济宁医学院附属医院(曹蕊); 济宁肿瘤医院(李瑞东 孔繁华 刘效维)

- subject (Type A) to a specific challenge *Metabolism*, 1975, 24: 205~ 210
- 24 娄振山, 骆桂珍, 陈桂芬. 飞行员疾病的心理社会因素研究, *中国社会医学*, 1994, 3(52): 36~ 37.
- 25 娄振山, 伏广清, 吴朝霞, 等. 飞行员疾病患者的个性、生活事件、心理健康水平对照研究 *中国行为医学科学*, 1995, 4: 46~ 48
- 26 游自立, 周帮靖. 应激对免疫功能及疾病发生的影响 *中国心理卫生杂志*, 1995, 9(3): 140~ 142
- 27 Derogatis LB. *The SCL—90-revised Manual I* Baltimore: Johns Hopkins university school of Medicine, 1977.
- 28 娄振山, 朱建, 陈沪嘉, 等. 飞行员症状自评量表评定结果分析 *中华航空医学杂志*, 1992, 3(2): 111~ 112
- 29 娄振山, 陈桂芬, 伏广清, 等. 260 名飞行员身心健康相关因素研究 *中国心理卫生杂志*, 1996, 10(3): 120~ 121.
- 30 Cassel JC. The contribution of the social environment to host resistance. *American Journal of Epidemiology*, 1976, 104: 107~ 123
- 31 Goynne JC, Downey G. Stress, social support and the coping process *Ann Rev Psychology*, 1991, 42: 401~ 406
- 32 Thoits PA. Dimensions of life events that influence psychological distress: an evaluation and synthesis of the literature. In: Kaplan H (eds): *Psychological stress*, 1st ed. New York: Academic press, 1983, 33~ 103
- 33 娄振山, 许真, 程军莉. 社会支持与飞行员心身的关系 *健康心理*, 1997, 5(3): 160~ 164
- 34 娄振山, 伏广清, 程军莉. 我军飞行员的婚姻质量测评. *航空军医*, 1997, 25(5): 6~ 8
- 35 Vitaliano PP. Coping as an index of illness behavior in panic disorder. *J of Nervous and Mental Disease*, 1987, 175(2): 78~ 84
- 36 Feifel H. Degree of life-threat and differential use of coping models. *J of Psychosom Res*, 1987, 31(1): 91~ 99
- 37 娄振山, 陈桂芬, 伏广清. 飞行员应对策略及相关因素. *中国社会医学*, 1993, 49: 16~ 18
- 38 伏广清, 娄振山, 陈桂芬. 慢性胃炎飞行员患者心理社会因素对照研究. *中国行为医学科学*, 1997, 6(3): 196~ 197.
- 39 娄振山, 伏广清, 程军莉. 患慢性胃炎飞行员生活质量研究. *南空卫生*, 1997, 45: 14
- 40 娄振山, 伏广清, 程军莉, 等. 飞行员消化性溃疡患者心理社会因素分析. *实用预防医学*, 1998, 2: 16~ 17.
- 41 娄振山, 汪叶红, 程军莉. 慢性头痛飞行员心理社会因素的测评分析. *航空军医*, 1997, 25(1): 7~ 8
- 42 娄振山, 戈燕, 陆建伟. 飞行员睡眠质量多因素分析. *中国行为医学杂志*, 1992, 1(2): 15~ 16
- 43 娄振山, 戈燕, 朱建等. 飞行员睡眠质量与心理社会因素. *中国心理卫生杂志*, 1993, 7(6): 246~ 247.
- 44 娄振山, 许真, 骆桂珍, 等. 影响飞行员睡眠质量的心理社会因素分析. *康复与疗养杂志*, 1996, 11(3): 106~ 108
- 45 娄振山, 陈定光, 戈燕, 等. 飞行员睡眠质量与人格因素及某些心理功能关系的研究. *航空军医*, 1995, 23(1): 8~ 9
- 46 娄振山, 朱建, 陈沪嘉, 等. 飞行员睡眠状况与心理因素及疾病的关系. *解放军医学情报*, 1993, 7(1): 43

(收稿日期: 1998—01—06 编辑、校对: 张作记)

(上接 225 页)重视^[4,5]。丁丙诺啡是半合成蒂巴因的衍生物, 对 μ 受体和 κ 受体均有激动作用。其量效关系表现为当剂量增加到一定程度时, 继续增加剂量其激动作用并不随之增加, 而呈“平台样效应”。再继续增加剂量, 其激动作用反而逐渐降低。达到足够高剂量时, 拮抗作用抵消激动作用。在阿片受体亚型中, μ 受体和 κ 受体直接与镇痛有关。丁丙诺啡主要对 μ 受体和 κ 受体有部分激动作用, 且与 μ 受体的亲和力高于吗啡和其它 μ 受体激动剂, 并且内在活性低。而对激动后, 对药物产生主观感受和幻觉及非真实感作用的 δ 受体的作用, 即使有也很微弱。到目前为止尚未发现有身体依赖性和精神依赖性及其它明显毒副作用。该药主要经肝脏代谢, 经葡萄糖醛酸转化。药物的 68% 以原形由胆汁排泌后随粪便排泄, 27% 以结合形式或以烷基化代谢产物随尿排出^[3,6]。

利用丁丙诺啡对阿片依赖者进行替代治疗, 从药理学研究及动物实验均证实对防止和治疗戒断症状有较好疗效。使用丁丙诺啡对吸毒者进行脱瘾治疗, 国内詹德文、罗晓云等均报道取得较好疗效^[7,8]。而癌痛患者阿片依赖的治疗目前尚未见报道。本文旨在探讨滥用阿片类镇痛药物的癌痛患者, 抗肿瘤治疗病情及疼痛缓解前后, 使用丁丙诺啡对其进行阿片类药物替代及脱瘾治疗的时机、剂量和方法。

通过 3 组 41 例患者治疗结果, 治疗 1 组及治疗 2 组疗

效满意, 而对照组 84.6% 患者戒断症状明显, 不能耐受而改用丁丙诺啡治疗后戒断症状消除。

参考文献

- 李密, 刘志民, 赵董编. 药物滥用与药物依赖性. 第一版. 北京: 中国科学技术出版社, 1992: 126~ 128
- 宋文阁, 类维富主编. 疼痛诊疗手册. 第一版. 济南: 山东科学出版社, 1993: 532
- 姜佐宁主编. 海洛因成瘾与现代治疗. 第一版. 北京: 科学出版社, 1995: 175~ 181.
- Melb NK. Behavioral pharmacology of buprenorphine Depend, 1985, 14: 282
- Lew is JM. Behavioral pharmacology of buprenorphine Depend, 1985, 14: 363
- Paronis CA, Holtzman SG: Development of tolerance to the analgesic agonists after continuous infusion of morphine meperidine or fentanyl in rats *J Pharmacol Exp. Ther*, 1992, 262: 1.
- 詹德文. 盐酸丁丙诺啡治疗海洛因依赖者 1000 例疗效分析. *中级医刊*, 1995, 30(9): 15~ 16
- 罗晓云. 盐酸丁丙诺啡片治疗海洛因依赖者临床观察. *中国药物依赖性通报*, 1994, 3(3): 173~ 175

(收稿日期: 1997- 10- 27 编辑、校对: 张作记)