

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2013.10.001

• 国外医学动态 •

鞘内药物输注镇痛治疗和管理—多学科专家共识

1979年Wang等首次将吗啡蛛网膜下腔注射控制癌疼痛以来,鞘内镇痛用于治疗各类慢性顽固性疼痛在全世界范围得到了广泛认可。2000年,多学科鞘内镇痛专家小组召开第1次会议(the polyanalgesic consensus conference, PACC)并制定第1个关于鞘内镇痛管理的专家共识。随着鞘内镇痛的不断进展,分别于2003年和2007年二度修改和更新专家共识。本着追求最佳临床治疗效果和病人整体预后的宗旨,2011年PACC专家组31位专家再次聚会,回顾分析了2007年1月15日到2011年3月1日相关文献(391篇),调研总结全世界15000临床医生鞘内镇痛应用情况,修改并制定了2012版专家共识,与2007年老版相比,主要更新在于以下几个方面:

1. 对鞘内药物治疗的方案和流程做了更合理的优化

此专家共识首次根据慢性疼痛病因不同制定不同的鞘内药物推荐方案,包括神经病理性疼痛和伤害性疼痛等(见表1和表2)。同时第1次将齐考诺肽作为慢性疼痛鞘内镇痛的一线药物。对于混合性慢性疼痛,首先需明确其主要/最初的疼痛来源(伤害性或是神经病理性),并选择治疗方案。当某些病例很难确定其病因时,临床医生可根据药物治疗反应再评估再决策。

2. 鞘内镇痛药物应用管理的更新

与2007版本相比较,本专家共识推荐的鞘内应用的药物起始浓度有较大修改,详见表3。鞘内吗啡能有效镇痛已经被广泛认可,但如何减少阿片类药物诱导痛觉过敏(opioid-induced hyperalgesia, OIH)和肉芽肿炎的发生等问题一直是专注的热点。基于复杂的脑脊液液体动力学和神经生理学机制,目前认为鞘内微剂量吗啡(25~50 μg/d)可提供长时间有效镇痛,同时可减少OIH发生机会。虽然这一方案仍存在争论,此专家共识推荐吗啡的起始剂量明显降低,对临床应用更具有指导。

新专家共识认为:当所选用的鞘内药物在可接受剂量范围内应用后,患者的疼痛评分、功能和生活质量等改善不明显和不良反应明显时,建议药

物轮换。当不良反应在可以接受范围内而疗效下降时建议加用辅助药物而不是药物轮换。当植入性药物输注系统(implantable drug delivery system, IDDS)应用时,选用专家共识推荐药物而疗效不满意时,需评估导管是否移位、泵功能是否正常等,需要考虑是否存在疾病进展或者新的疾病出现等,否则可考虑应用其他治疗手段如骨髓刺激(SCS)、射频治疗、口服药物治疗。

与2007年版本不同的是,本专家共识首次认定GABA类似物巴氯芬和加巴喷丁、罗哌卡因、奥曲肽鞘内应用是安全的,但是其有效性有待于进一步验证。而阿片类药物(如哌替啶、美沙酮、曲马多)、局部麻醉药(如丁卡因)、肾上腺素能激动剂(如右美托咪啶)、所有的NMDA抑制剂、其他非阿片类药物(如咪唑安定、甲强龙、氟哌利多、昂丹司琼)具有神经毒性,因此不推荐应用于鞘内。然而,专家组认为某些临床情况下(如终末期癌痛患者),被充分良好告知的情况下,可应用更大的药物剂量、更大的浓度和合用一些超指南范围的药物,以取得最佳的治疗效果。

3. IDDS 植入前测试观念的更新

(1) 植入前测试是否必要:以往认为植入前测试很重要、是必须的。此专家共识,据最新文献研究等结果,认为是否每一个病人都必须进行植入前测试存在争论。理由如下:单次注射或甚至是72~96h的连续输注测试很难发觉OIH、疾病进展等影响IDDS疗效乃至失败的因素,即使癌症或者终末期患者其他途径应用阿片类药物已经出现耐受,植入前测试鞘内镇痛的效果也没有必要。此专家共识首次认为以下患者可以考虑不做植入前测试:考虑到患者的社会、经济因素;患者因终末性疾病如癌症而时间紧迫。

(2) 植入前测试选用的药物:对于植入前测试所应用的药物尚没有统一的建议,目前临床普遍应用的是吗啡和氢吗啡酮。尚没有阿片类药物应用经历的患者应用极小剂量测试便会产生良好的效果,但对于较长时间应用阿片类药物治疗慢性顽固性疼痛的患者,系统性阿片类药物的剂量在测试前如何

调整尚没有定论。一些中心的做法是植入前镇痛药物不减量，测试或者 IDDS 植入后才逐步减少系统性阿片类药物。

对于阿片类药物治疗没有反应的神经病理性疼痛患者，可以考虑应用齐考诺肽测试。鉴于齐考诺肽的不良反应与剂量增加速度相关，因此建议其测试时植入连续导管缓慢滴定剂量（数天增加 0.5 ~ 1.0 μg），同时测试前静滴生理盐水以预防低血压。

(3) 植入前测试药物的推荐剂量：对于既往有系统性药物应用史的患者，可以换算为测试剂量（系统用药量的 1/100 或 1/200）。持续输注时需要住院观察，仔细滴定其剂量，输注剂量基于既往镇痛药物剂量和效果的观察、监测（见表 3）。

(4) 植入前测试方法：尚无明确的统一的途径和方法。其原则基本为：保障患者安全、药物选择根据专家共识推荐方案和合适的监测。不同的药物注射途径其药代动力学是不同的，硬膜外注射作为 IDDS 前测试意义不大。强烈建议至少 24 h 监测测

试患者，尤其是癌痛患者、非癌痛接受阿片类药物测试、或者接受短效阿片类药物测试时需住院接受监测。

(5) 测试前注意事项：测试前需事先控制患者伴发的系统性疾病，如糖尿病、呼吸睡眠暂停综合征、感染、免疫功能低下等。使用抗凝剂的患者停用抗凝剂，长期使用苯二氮卓类药物的患者需减量应用，应用阿片类药物测试期间加强监测。若某些因素苯二氮卓类药物不能减量，阿片类药物剂量滴定时须减慢剂量增加速度。

4. 患者选择原则的更新

对于慢性非癌痛患者，常常伴随着情绪、饮食、睡眠、个性等方面的改变和失调。在决定是否 IDDS 永久植入时需要实现评估患者的心理和精神状态。同时需要评估患者对测试和 IDDS 镇痛的期望值、依从性、患者是否具有稳定的精神状态、社会支持等。

齐考诺肽的增量过快可导致精神方面的不良反应而影响其疗效和应用，因此建议缓慢滴定以减少

表 1 2012 PACC 共识关于神经病理性疼痛鞘内治疗的推荐方案

一线治疗	吗啡 齐考诺肽 吗啡 + 布比卡因
二线治疗	氢吗啡酮 氢吗啡酮 + 布比卡因 or 氢吗啡酮 + 可乐定 吗啡 + 可乐定
三线治疗	可乐定 齐考诺肽 + 阿片类药物 芬太尼 芬太尼 + 布比卡因 or 芬太尼 + 可乐定
四线治疗	阿片类药物 + 可乐定 + 布比卡因 布比卡因 + 可乐定
五线治疗	巴氯芬

吗啡和齐考诺肽是美国 FDA 批准可用于鞘内镇痛的药物。吗啡 + 布比卡因推荐为一线治疗复合药物是基于大量的临床应用和明确的安全性。

表 2 2012 PACC 共识关于伤害性疼痛鞘内治疗的推荐方案

一线治疗	吗啡 氢吗啡酮 齐考诺肽 芬太尼
二线治疗	吗啡 + 布比卡因 齐考诺肽 + 阿片类药物 氢吗啡酮 + 布比卡因 芬太尼 + 布比卡因
三线治疗	阿片类药物（吗啡、氢吗啡酮、芬太尼）+ 可乐定 舒芬太尼
四线治疗	阿片类药物 + 可乐定 + 布比卡因 舒芬太尼 + 布比卡因 or 可乐定
五线治疗	舒芬太尼 + 布比卡因 + 可乐定

吗啡和齐考诺肽是美国 FDA 批准可用于鞘内镇痛的药物。氢吗啡酮推荐为一线治疗药物是基于大量的临床应用和明确的安全性。芬太尼也被 APCC 专家推荐为伤害性疼痛的一线药物。

表 3 建议用于鞘内治疗的药物剂量和浓度以及测试剂量

药物	建议测试剂量	建议治疗初始剂量	每日治疗最大剂量	药盒最高浓度
硫酸吗啡	0.2 ~ 1.0 mg	0.1 ~ 0.5 mg/d	15 mg	20 mg/ml
盐酸氢吗啡酮	0.04 ~ 0.2 mg	0.02 ~ 0.5 mg/d	10 mg	15 mg/ml
齐考诺肽	1 ~ 5 μg	0.5 ~ 2.4 μg/d	19.2 μg/d	100 μg/ml
芬太尼	25 ~ 75 μg	25 ~ 75 μg/d	待定	10 mg/ml
盐酸布比卡因	0.5 ~ 2.5 mg	1 ~ 4 mg/d	10 mg	30 mg/ml
可乐定	5 ~ 20 μg	40 ~ 100 μg/d	40 ~ 600 μg/d	1 mg/ml
舒芬太尼	5 ~ 20 μg	10 ~ 20 μg/d	待定	5 mg/ml

不良反应，加强精神评估。对独居者须安排家属或者照看者监护。鉴于文献报道应用齐考诺肽后患者发生自杀、出现自杀意念和情绪障碍恶化等增加，或可能并发认知功能障碍、新发精神错乱和神智改变等，不推荐齐考诺肽应用于既往有精神错乱病史的患者。即使测试时齐考诺肽镇痛效果甚佳，也必须在 IDDS 植入前和植入后反复多次评估患者的精神状态。

5. IDDS 患者监测

建议鞘内镇痛启动后、导管复查后、药盒更换重新启动后常规住院监测，以免发生严重的并发症甚至死亡事件。伴发睡眠呼吸暂停综合征、精神疾病、有伴发症需要药物治疗者和同时应用辅助药物治疗疼痛的患者须加强监测。在第 1 个 12 h 每 1~2 h、第 2 个 12 h 每 2 h 监测通气、氧合和意识状态。启动齐考诺肽镇痛泵后，若出现不明原因的虚弱、肌痛或者消瘦，则需要监测肌酸激酶。

6. 鞘内镇痛的不良反应

包括患者因素、药物相关反应、植入术相关不良反应和机械装置障碍。另外，肉芽肿形成主要与应用的药物相关，包括吗啡、氢吗啡酮、舒芬太尼和曲马多等。巴氯芬也会引起与阿片类药物不同的导管尖端异物反应。减少肉芽肿形成的方法包括：应用尽可能小的剂量和浓度的阿片类药物；间断给

药而非持续给药；使用非阿片类的辅助药物；可选用一些不会导致肉芽肿形成的药物包括齐考诺肽、芬太尼等。

7. 晚期肿瘤患者鞘内镇痛

对于晚期癌痛，专家共识强调植入前测试不必要，即使测试也不一定能达到预期目的，植入前精神心理评估可能不必要，因为有效镇痛后能明显改善患者精神状态。以往认为只有预期寿命大于 3 个月的患者才考虑 IDDS 植入，最近文献报道，有效鞘内镇痛后，晚期癌痛患者的寿命会得到不同程度的延长。因此，除了预期数天的晚期癌痛患者，其余均可以考虑植入 IDDS，但也需权衡考虑外科手术风险、感染风险和鞘内镇痛管理风险等因素。

8. 今后发展方向

最后，专家共识也指出鞘内镇痛和 IDDS 技术尚有很多方面需要改进和提高，以更好地提高安全性和有效性，包括如何更好的显示药盒容量和位置、显示导管位置，应用超声引导药盒的再灌注，应用压力检测以发现导管是否通畅，新材料增强导管耐用系数，新的阿片制剂的研发等。

(Deer TR *et al.* Neuromodulation, 2012, 15:436~464.) 冯智英译(浙江大学医学院附属第一医院)

· 消 息 ·

中华医学会疼痛学分会第十届学术年会通知（一）

中华医学会疼痛学分会定于 2013 年 11 月 15~18 日在北京召开第十届学术年会。届时大会将邀请国内外疼痛学和相关学科的权威学者及著名专家做专题学术报告。欢迎投寄相关内容文章，要求详见征文通知。本次会议将对以下内容进行研讨：疼痛基础研究；头面部痛；颈腰痛；神经病理性疼痛；癌痛；骨关节疼痛；软组织；麻醉镇痛；微创介入镇痛；针灸镇痛；中医骨伤痛；妇科镇痛；椎间孔技术；疼痛与心理；疼痛护理；口腔颌面疼痛。

大会报到信息：

一、报到日期：2013 年 11 月 15 日 9:00~22:00

二、报到地点：北京国际会议中心（奥运场馆鸟巢东侧）北京朝阳区北四环北辰东路 8 号

三、现场注册费：人民币：1200.00 元；包括：会务费、会议资料、翻译费用、会议期间餐费。

四、报名方式：

1. 网上在线注册：网址：www.cmacasp.org；

2. 秘书处联系方式：中华医学会疼痛学分会 北京市海淀区学院路 38 号 邮编：100191

电话：010-82801712；010-82801705；联系人：任莉梅 13910566182 电子邮箱：casp82801712@126.com