

成人常用镇痛药治疗儿童癌痛的可行性及疗效

甄子俊^{1,2}, 孙晓非^{1,2}, 夏奕^{1,2}, 凌家瑜^{1,2}, 郑磊^{1,2}, 罗文标^{1,2}, 林慧^{1,2}

Feasibility to Treat Pediatric Cancer Pain with Analgesics for Adults and Their Efficacy

ZHEN Zi-Jun^{1,2}, SUN Xiao-Fei^{1,2}, XIA Yi^{1,2}, LING Jia-Yu^{1,2},
ZHENG-Lei^{1,2}, LUO Wen-Biao^{1,2}, LIN-Hui^{1,2}

1. 华南肿瘤学国家重点实验室,
广东 广州 510060
2. 中山大学肿瘤防治中心内科,
广东 广州 510060

1. State Key Laboratory of Oncology
in South China,
Guangzhou, Guangdong, 510060,
P. R. China
2. Department of Medical
Oncology,
Cancer Center,
Sun Yat-sen University,
Guangzhou, Guangdong, 510060,
P. R. China

通讯作者: 孙晓非

Correspondence to: SUN Xiao-Fei
Tel: 86-20-87343347
Fax: 86-20-87754506
E-mail: sunxf@mail.sysu.edu.cn

收稿日期: 2006-11-20

修回日期: 2007-01-31

[ABSTRACT] BACKGROUND & OBJECTIVE: Lacking enough knowledge of pediatric cancer pain and pediatric dosage form of analgesics, current treatment of pediatric cancer pain in China is unsatisfactory. This study was to probe the efficacy and safety of treating pediatric cancer pain with analgesics for adults through summarizing the experience of diagnosis and treatment in Cancer Center of Sun Yet-sen University. METHODS: Basing on the components and the endurable dosage of each component for children, we formulated the appropriate dosage and usage of a few analgesics (including sustained release tablets of morphine, oxycodone and transdermal fentanyl) available in China, most of which were used in adults. Cancer pain of 139 children with newly diagnosed tumors were treated according to the World Health Organization (WHO) analgesic ladder, including 19 cases of mild pain, 41 cases of moderate pain and 79 cases of severe pain. Efficacy and adverse events were evaluated. RESULTS: Of the 139 patients, 104 (74.8%) were treated with analgesics of 1 WHO ladder step, 35 (25.2%) were treated with increased WHO ladder steps (ladder 1→2 or 2→3) or reduced WHO ladder steps (ladder 3→2 or 2→1). The total response rate for pain relief was 100%: 129 (92.8%) patients had complete relief, 7 (5.0%) had obvious relief, 3 (2.2%) had moderate relief. The median time for pain control was 5 days (range, 1-12 days). Sustained release tablets of morphine, transdermal fentanyl, and sustained release tablets of oxycodone were used in 20, 28, and 40 patients, respectively. The median ages of the 3 groups were 10 (5-18), 6 (2.3-16), and 5 (2.5-16) years, respectively. The median of maximum dosages of the 3 single drugs were 20 (10-70) mg, 25 (12.5-50) µg/h, and 10 (5-30) mg, respectively. The median doses used in the 3 groups were 100 (20-360) mg, 5 (1.25-7.5) mg, and 60 (10-200) mg, respectively. The non-steroid anti-inflammatory drug-induced adverse events were nausea and vomiting with very low frequencies. The weak opioid and strong opioid drug-induced adverse events included constipation, nausea, vomiting, and somnolence, all of which were reversible. No severe adverse events, including respiratory depression and drug addiction, happened. CONCLUSIONS: The WHO ladder approach for cancer pain is appropriate for children. Currently in China, most analgesics for adults could be used for pediatric cancer pain treatment. KEYWORDS: Neoplasm; Cancer pain; Analgesia; Children

【摘要】背景与目的:因人们对儿童癌痛的诊治认识不足以及缺乏儿童剂型的镇痛药,目前国内儿童癌痛的治疗仍不理想。本研究通过总结中山大学肿瘤防治中心对儿童癌痛的诊治经验,探讨以成人常用镇痛药治疗儿童癌痛的安全有效性。方法:对国内上市的几种常用镇痛药(大部分为成人剂型)如吗啡控释片、羟考酮控释片、芬太尼透皮贴剂等,根据其组分及儿童对该组分的耐受量,拟定儿童用

量、用法,并按 WHO 癌痛三阶梯治疗原则治疗 139 例初治儿童肿瘤患者的癌痛,其中轻度疼痛 19 例,中度疼痛 41 例,重度疼痛 79 例。评价疗效及不良反应。结果:104 例(74.8%)患者仅接受 1 个 WHO 阶梯的镇痛药治疗,35 例(25.2%)患者需改用更高或更低 WHO 阶梯的镇痛药治疗。治疗后癌痛中度缓解 3 例(2.2%),明显缓解 7 例(5.0%),完全缓解 129 例(92.8%),镇痛总有效率为 100%。癌痛治疗中位时间为 5 天(1~12 天)。使用吗啡控释片、芬太尼透皮贴剂和羟考酮控释片的患者分别为 20 例、28 例和 40 例,中位年龄分别为 10 岁(5~18 岁)、6 岁(2 岁 4 个月至 16 岁)和 5 岁(2 岁 6 个月至 16 岁);3 种药物的单次用药最大量中位数分别为 20 mg(10~70 mg)、25 μ g/h(12.5~50 μ g/h)和 10 mg(5~30 mg),每例患者总用量中位数分别为 100 mg(20~360 mg)、5 mg(1.25~7.5 mg)和 60 mg(10~200 mg)。非甾体类抗炎药的不良反应仅见恶心、呕吐,且发生率较低。弱阿片类药物及强阿片类药物的不良反应以便秘、恶心、呕吐、嗜睡等为主,经积极的对症、支持治疗或停药后均能缓解。未出现呼吸抑制或成瘾等严重不良反应。结论:WHO 癌痛三阶梯治疗原则适用于儿童,目前国内成人使用的镇痛药能用于绝大部分患儿的癌痛治疗。

关键词:肿瘤;癌痛;镇痛;儿童

中图分类号:R734.2 文献标识码:A

文章编号:1000-467X(2007)08-0866-04

癌痛是肿瘤患儿最严重的主观症状,与发热、呕吐等症状相比,癌痛对儿童患者生理及心理造成更大的负担^[1]。儿童肿瘤的治疗效果较成人肿瘤好,约 70% 的患儿获得长期生存。因此,儿童癌痛的治疗尤其重要,积极有效的癌痛治疗能提高患儿生活质量,使其充分配合治疗,争取治愈,同时避免癌痛对患儿的心理发育造成负面影响。然而,因大部分镇痛药缺乏儿童专用剂型,同时担心成人剂型的吗啡类药物会造成儿童呼吸抑制或成瘾等毒副作用,国内儿童癌痛的治疗仍不理想。本文通过总结中山大学肿瘤防治中心对儿童癌痛的诊治经验,探讨以成人常用镇痛药治疗儿童癌痛的安全有效性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

中山大学肿瘤防治中心内科于 2003 年 9 月至 2006 年 9 月收治的初治肿瘤患儿共 360 例,其中初诊时有癌痛者 139 例,癌痛发生率 38.6%。139 例癌痛患者中男性 99 例,女性 40 例;中位年龄 8 岁(2 岁 4 个月至 18 岁),其中 0~3 岁 22 例,4~7 岁 39 例,8~14 岁 70 例,15~18 岁 8 例;恶性淋巴瘤 45 例,急性白血病 13 例,其他实体瘤 81 例。22 例

患者就诊前曾接受镇痛治疗,癌痛未被有效控制。全组患者 12 h 内未用镇痛药。

1.2 儿童癌痛评估方法

根据美国国家综合癌症网(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)儿童癌痛诊治指南(2005 年版)进行儿童癌痛评估:因不同年龄段儿童认知水平及依从性不同,采用相应不同的评估方法;疼痛程度以分值表示,0 为无疼痛,1~3 为轻度疼痛,4~6 为中度疼痛,7~10 为重度疼痛;12 岁以上儿童采用数字评估法,将疼痛程度分为“0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10”分,“0”表示“没有疼痛”,“10”表示“能想象得到的最为严重的疼痛”,让患儿根据自己的疼痛感受选择其中一个数值;3~12 岁儿童采用 Wong-Baker 脸谱法,根据患儿面容估算疼痛程度,将疼痛面容以 6 张脸谱表示(分别为脸谱 0、2、4、6、8、10),脸谱 0 表示“没有疼痛”,脸谱 10 表示“能想象得到的最为严重的疼痛”;3 岁以下儿童或其他原因不能自诉的患儿采用行为分类法,观察颜面、下肢表现、全身活动、哭叫、可安慰性等 5 类行为指标,每一类行为指标分值为 0~2 分,5 类行为指标总分为 0~10 分。

1.3 癌痛表现

癌痛部位:腹痛 59 例,骨关节痛 36 例,软组织痛 25 例,神经痛 19 例。癌痛性质:能描述癌痛性质者 108 例,其中钝痛 38 例,针刺样锐痛 26 例,痉挛样痛 20 例,烧灼样痛 15 例,搏动性痛 9 例;不能描述癌痛性质者 31 例。癌痛程度:轻度疼痛 19 例,中度疼痛 41 例,重度疼痛 79 例。

1.4 治疗方法

按 WHO 癌痛三阶梯治疗原则。轻度疼痛的患者选用非甾体类抗炎药:对乙酰氨基酚,每次用量 10~15 mg/kg,每 4 h 口服一次,婴儿每天用量 $\leq$ 60 mg/kg,其他儿童每天用量 $\leq$ 90 mg/kg。中度疼痛选用弱阿片类药物,加或不加非甾体类抗炎药:双氢可待因+对乙酰氨基酚(每片含 100 mg 酒石酸双氢可待因和 500 mg 对乙酰氨基酚),按可待因用量每次 1 mg/kg,每 4 h 口服一次;或羟考酮+对乙酰氨基酚(每片含 5 mg 盐酸羟考酮和 325 mg 对乙酰氨基酚),按羟考酮用量每次 0.15 mg/kg,每 4 h 口服一次;或羟考酮控释片(最小规格为每片 5 mg,其中即释部分占 38%,即 1.9 mg),起始剂量 5 mg,每 12 h 口服一次,因 WHO 对即释型羟考酮推荐用量以每次 0.05~0.15 mg/kg 开始,故本组仅用于 2 岁以上(体重约 12 kg)的患儿。重度疼痛选用强阿片

类药物:吗啡控释片(最小规格为每片 10 mg),起始剂量 10 mg,每 12 h 口服一次,因 WHO 对吗啡控释片推荐用量以每次 0.3~0.6 mg/kg 开始,故本组仅用于 4 岁以上(体重约 16 kg)的患儿;或芬太尼透皮贴剂(最小规格为每贴 2.5 mg),起始剂量 4 岁以上每 72 h 用 2.5 mg(即 25 $\mu\text{g}/\text{h}$),2 岁以上 4 岁以下每 72 h 用 1.25 mg(将芬太尼透皮贴剂与皮肤接触面的保护膜仅掀起一半,即仅有半片芬太尼透皮贴剂与皮肤接触),贴于前胸、后背或上臂处清洁、干燥、无毛的皮肤,用手掌按压贴剂 30 s。羟考酮可被认为是弱阿片类镇痛药(用量较小时)或强阿片类镇痛药(用量较大时);羟考酮控释片因其镇痛强度是吗啡控释片的两倍^[2],故也用于重度疼痛治疗,用量、用法同上。吗啡控释片、芬太尼透皮贴剂、羟考酮控释片每 24 h 根据病情、镇痛效果等进行剂量滴定一次,直至达满意镇痛效果为止。同时,患儿病情确诊后根据病情及时化疗。

1.5 疼痛缓解评估

分为未缓解、轻度缓解(疼痛缓解 1/4)、中度缓解(疼痛缓解 1/2)、明显缓解(疼痛减轻 3/4 以上)、完全缓解(疼痛消失)5 个等级。总有效率为中度缓解+明显缓解+完全缓解。

1.6 观察方法

观察全组患儿癌痛治疗效果及不良反应。因非甾体类抗炎药和阿片类药物的不良反应有所不同,故分别统计非甾体类抗炎药、弱阿片类药物+非甾

体类抗炎药、强阿片类药物的不良反应发生率。

2 结果

104 例(74.8%)患者仅接受 1 个 WHO 阶梯的镇痛药治疗,35 例(25.2%)患者需改用更高或更低 WHO 阶梯的镇痛药治疗。治疗后癌痛中度缓解 3 例(2.2%),明显缓解 7 例(5.0%),完全缓解 129 例(92.8%),镇痛总有效率为 100%。癌痛治疗中位时间为 5 天(1~12 天)。

强阿片类药物使用情况:吗啡控释片使用者共 20 例,中位年龄为 10 岁(5~18 岁),单次用药最大量中位数为 20 mg(10~70 mg),每例患者总用量中位数为 100 mg(20~360 mg);芬太尼透皮贴剂使用者共 28 例,中位年龄为 6 岁(2 岁 4 个月至 16 岁),单次用药最大量中位数为 25 $\mu\text{g}/\text{h}$ (12.5~50 $\mu\text{g}/\text{h}$),每例患者总用量中位数为 5 mg(1.25~7.5 mg);羟考酮控释片使用者共 40 例,中位年龄为 5 岁(2 岁 6 个月至 16 岁),单次用药最大量中位数为 10 mg(5~30 mg),每例患者总用量中位数为 60 mg(10~200 mg)。

不良反应见表 1。非甾体类抗炎药的不良反应仅见恶心、呕吐,且发生率较低。弱阿片类药物及强阿片类药物的不良反应可见便秘、恶心、呕吐、嗜睡、头晕、排尿困难、出汗等,以便秘、恶心、呕吐、嗜睡等较多见,未出现呼吸抑制或成瘾等严重不良反应。

表 1 139 例儿童癌痛患者癌痛治疗的不良反应发生率

Table 1 Adverse events in 139 children after cancer pain treatment [cases(%)]

Analgesic	Cases	Constipation	Nausea	Vomiting	Somnolence	Dizziness	Urinary retention	Sweating
NSAIDs	19	0 (0)	3 (15.8)	1 (5.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Weak opioid drugs plus NSAIDs	32	12 (37.5)	10 (31.3)	6 (18.8)	6 (18.8)	2 (6.3)	2 (6.3)	2 (6.3)
Strong opioid drugs	88	42 (47.7)	24 (27.3)	13 (14.8)	28 (31.8)	14 (15.9)	8 (9.1)	3 (3.4)

NSAIDs, non-steroid anti-inflammatory drugs.

3 讨论

癌痛是儿童肿瘤主要临床表现之一,发生率较高,本组达 38.6%。从本研究的资料可总结出儿童癌痛具有独特的临床特征:①学龄前患儿占一定比例,本组达 44.0%,此部分患儿因年龄小,认知水平有限,对癌痛的性质和程度等无法描述或描述不准确,故主要依靠 Wong-Baker 脸谱法或行为分类法进行癌痛评估。②儿童肿瘤多为化疗敏感肿瘤,化疗起效快,肿瘤相关性疼痛缓解也快,因此癌痛治

疗时间较短,本组中位时间仅 5 天,远远短于成人癌痛治疗时间^[3]。③因肿瘤化疗起效快,癌痛治疗期间需更改 WHO 阶梯镇痛药的情况较少,本组占 25.2%,而成人占 40.0%以上^[4]。

儿童癌痛治疗与成人一样遵循 WHO 癌痛三阶梯治疗原则,即按阶梯、按时、无创给药,用药个体化,注意细节。目前,由于国内上市的镇痛药除百服宁有儿童剂型外,其余均为成人剂型,因此国内儿童癌痛的治疗无证可循。我们根据药剂的成分组成以及 WHO 对各组分的推荐用量,对成人常用的

几种镇痛药拟定了安全用量及用药的最小年龄,并治疗 139 例儿童癌痛,总有效率达 100%,其中 92.8%获完全缓解。对单一剂型的吗啡类镇痛药如吗啡控释片、芬太尼透皮贴剂、羟考酮控释片只定出起始剂量,可根据病情、镇痛效果等逐渐加量,直至完全止痛。如不良反应可耐受,原则上无“封顶效应”^[5]。本组中有 10 例未达完全缓解,均为重度癌痛患者,因产生较顽固的便秘、腹胀或头晕而未能增加药量,改用其他镇痛药也未见改善,经化疗起效后癌痛消失。

全组患儿不良反应的种类及发生率与成人相似。弱阿片类药物及强阿片类药物的不良反应以便秘、恶心、呕吐、嗜睡等为主,经积极的对症、支持治疗或停药后均能缓解。未出现呼吸抑制或成瘾等严重不良反应。值得一提的是,近年来在国内上市的新型镇痛药羟考酮控释片和芬太尼透皮贴剂在用药方式和/或减少不良反应方面具有独特优势。羟考酮控释片在同一药片中含即释和控释两部分的羟考酮,故镇痛起效快,维持时间较长;镇痛效果相当于吗啡控释片的两倍,用量相对较少,因而便秘、嗜睡等不良反应也较少。本组有一例 9 岁的鼻咽癌多发骨转移的患儿,需每天 120 mg 的吗啡控释片镇痛,但出现严重便秘,患儿较抗拒用药,后改用每天 60 mg 的羟考酮控释片,镇痛完全,便秘也缓解。芬太尼透皮贴剂的优点则在于以恒定速率透过皮肤释放芬太尼,不受消化道内 pH 值、食物及胃肠功能影响,特别适用于进食困难、严重恶心呕吐或不愿口服用药的患儿,而且镇痛效果可靠。为安全起见,起始剂量 4 岁以上用 25 $\mu\text{g}/\text{h}$,4 岁以下用 12.5 $\mu\text{g}/\text{h}$ 。由于芬太尼透皮贴剂最小设计剂型为 25 $\mu\text{g}/\text{h}$,故对 4 岁以下患儿我们将芬太尼透皮贴剂与皮肤接触面的保护膜掀起一半,使仅有半片芬太尼透皮贴剂与皮肤接触,根据芬太尼的血清浓度与芬太尼透皮贴剂的大小成正比的原理^[6],由此推算多瑞吉的释放量为 12.5 $\mu\text{g}/\text{h}$ 。切忌把整片芬太尼透皮贴剂剪断,以免破坏缓释系统,芬太尼瞬间释放,导致中毒。

本组患儿来我院就诊前,癌痛均未得到规范治疗,患儿受疼痛折磨少则 1 周,多则数月。目前国内儿童癌痛得以有效治疗的障碍在于:①家属认为患儿肿瘤未控,癌痛不可能缓解,故未予充分重视。实际上与成人癌痛一样,儿童癌痛应该、也可以用药物控制,而且从本文经验可看出,无创给药可基本满足需要,无需用恒速泵持续静脉镇痛或行硬膜外

给药。②医务人员对儿童癌痛治疗认识不足,选药不当,或剂量不够。实践证明,WHO 癌痛三阶梯治疗原则完全适用于儿童癌痛治疗。③国内上市的镇痛药绝大多数为成人剂型,使医务人员不敢将其用于小儿。本文为国内儿童癌痛的治疗提供了用药依据。④担心儿童使用吗啡类药物更易成瘾。文献报道用吗啡类药物治疗癌痛,患儿成瘾的发生率小于 1%,如正确使用,儿童吗啡类药物成瘾的危险性比成人更小^[7]。⑤担心儿童使用吗啡类药物更易导致呼吸抑制。研究证明,吗啡类药物的应用不增加儿童呼吸抑制的发生,患儿对吗啡类药物其他不良反应耐受性增加的同时,对呼吸抑制的耐受性也增加,因此,儿童使用吗啡类药物无“封顶效应”^[8]。

综上所述,目前国内成人使用的镇痛药根据其组分及儿童对该组分的耐受量计算,能用于绝大部分患儿的癌痛治疗,但对 2 岁以下的婴幼儿癌痛尚缺乏安全、有效、无创的镇痛药。此外,成人剂型的药物用于儿童使用不便,因此有必要开发或引进儿童专用的镇痛药剂型,以确保用药的安全、高效、便捷。

[参 考 文 献]

- [1] Ljungman G, Gordh T, Sorensen S, et al. Pain variations during cancer treatment in children: a descriptive survey [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2000,17(3):211-221.
- [2] Gralow I. Cancer pain;an update of pharmacological approaches in pain therapy [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2002,15(5):555-561.
- [3] Flogegard H, Ljungman G. Characteristics and adequacy of intravenous morphine infusions in children in a paediatric oncology setting [J]. *Med Pediatr Oncol*, 2003,40(4):233-238.
- [4] Zech D F, Grond S, Lynch J, et al. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief:a 10-year prospective study [J]. *Pain*, 1995,63(1):65-76.
- [5] Forgeron P A, Finley G A, Arnaout M, et al. Pediatric pain prevalence and parents' attitudes at a cancer hospital in Jordan [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2006,31(5):440-448.
- [6] Collins J J, Dunkel I J, Gupta S K, et al. Transdermal fentanyl in children with cancer pain: feasibility, tolerability, and pharmacokinetic correlates [J]. *J Pediatr*, 1999,134(3):319-323.
- [7] Cherny N I, Foley K M. Nonopioid and opioid analgesic pharmacotherapy of cancer pain [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1996,10(1):79-102.
- [8] Kart T, Christrup L L, Rasmussen M, et al. Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review:Part 1-Pharmacokinetics [J]. *Paediatr Anaesth*, 1997,7(1):5-11.

[编辑:张 菊;校对:夏宁静]