

右美托咪定对晚期癌痛患者睡眠功能障碍的影响

Effect of Dexmedetomidine on Sleep Disorders in Patients with Advanced Cancer

ZHOU Jian-min, HU Zhong-kun, PAN Bi-yun, et al.

周建敏, 胡中坤, 潘碧赞, 厉志章, 许丽丹
(永嘉县人民医院, 浙江 永嘉 325100)

摘要: [目的] 评价右美托咪定(Dex)对晚期癌痛患者睡眠功能障碍的影响。[方法] 选择口服硫酸吗啡控释片镇痛的晚期癌痛患者60例, 采取随机数字表法分为2组: 观察组(D组)和对照组(C组)。D组: 静脉缓慢输注负荷剂量 Dex 0.5~1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后, 以 0.2~0.5 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{h}$ 持续输注 5~7h; C组给予等容量的生理盐水, 每天1次, 30天为一个疗程。记录治疗期间日均 30min 内入睡、觉醒>1次和需要吗啡即释片治疗爆发痛的晚期癌痛患者例数, 记录治疗期间晚期癌痛患者日均不良反应发生情况。采用匹茨堡睡眠质量指数(PSQI)进行睡眠质量评估: PSQI 总分>7分为睡眠功能障碍, 记录治疗前后 PSQI 总分>7分的晚期癌痛患者例数。[结果] 与C组比较, D组治疗期间日均 30min 内入睡的患者例数明显增加, 觉醒>1次和需要吗啡即释片治疗爆发痛的晚期癌痛患者例数明显减少(P 均<0.05)。D组治疗期间心动过缓明显增加($\chi^2=4.320, P=0.038$), 恶心呕吐明显减少($\chi^2=5.454, P=0.020$), 呼吸抑制、低血压的发生率差异无统计学意义。治疗一个疗程后, 组内 PSQI 评分情况: 与治疗前比较, D组 PSQI 总分>7分的晚期癌痛患者例数明显减少($\chi^2=4.593, P=0.032$); C组 PSQI 总分>7分的晚期癌痛患者明显增加($\chi^2=4.444, P=0.035$)。[结论] Dex对晚期癌痛患者睡眠功能障碍有预防和治疗作用, 能提高晚期癌痛患者的睡眠质量。

关键词: 右美托咪定; 睡眠障碍; 癌痛

中图分类号: R73 **文献标识码:** B

文章编号: 1671-170X(2015)10-0860-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.10.B017

在恶性肿瘤诊治过程中, 患者的恐惧、焦虑心理因素诱发睡眠功能障碍, 并呈进行性加重^[1]。对于晚期癌痛患者, 难以控制的混合性疼痛和镇痛药物的不良反应已成为睡眠功能障碍的重要因素之一。而睡眠功能障碍会严重影响癌痛综合治疗的效果, 降低癌痛患者的生活质量, 因此对晚期癌痛患者睡眠功能障碍进行预防和治疗显得十分必要。地西泮是临床上治疗睡眠障碍的常用药, 但有诸多的不良反应, 具有局限性, 且协同吗啡增加晚期癌痛患者呼吸抑制。右美托咪定(dexmedetomidine, Dex)是一种高选择性的 α_2 肾上腺素能受体激动剂, 具有镇静、催眠、抗交感神经活性和镇痛作用^[2], 与苯二氮卓类药物比较, Dex 更具优点。本研究评价 Dex 对晚期癌痛患者睡眠功能障碍的影响, 为临床应用提供参考。

基金项目: 浙江省医学会临床科研基金项目(2013 ZYC-A82); 温州市科技计划项目(Y20130121)

通讯作者: 周建敏, 主任, 副主任医师; 永嘉县人民医院麻醉科, 浙江省永嘉县上塘永建路 25 号(325100); E-mail: 1512541101@qq.com

收稿日期: 2015-05-16; **修回日期:** 2015-07-03

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院 2013 年 10 月至 2015 年 2 月, 预计生存期 3 个月以上口服美施康定镇痛的晚期癌痛患者 60 例, 所有晚期癌痛患者均在我院癌痛规范化病房接受“癌痛三阶梯规范化治疗”。其中男性 40 例, 女性 20 例, 年龄 50~76 岁(65.28 ± 4.27 岁)。肺癌 20 例, 乳腺癌 12 例, 结肠癌 10 例, 肝癌 10 例, 胃癌 8 例。排除标准: 伴有系统危急症、严重的心功能不全、心脏传导功能异常、严重容量不足、电解质紊乱、神经系统疾病的患者。经本院伦理学委员会批准, 并与患者家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 分组

将符合上述条件的患者按随机数字表法分为观察组(D组)和对照组(C组), 各 30 例。D组男性 19 例, 女性 11 例, 年龄(65.5 ± 4.2)岁, 体重指数(18.5 ± 4.1) kg/m^2 , 治疗前 NRS 评分 3.52 分; C组男性 21 例, 女性 9 例, 年龄(64.7 ± 5.2)岁, 体重指数(17.9 ± 3.5) kg/m^2 , 治疗前 NRS 评分 3.45 分。两组患者性别、年龄、体重指数和治疗前 NRS 评分比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2.2 睡眠质量评分

采用匹茨堡睡眠质量指数量表(pittsburgh sleep quality index, PSQI)^[3]进行评分。19 个自评条目组成 7 个因子, 每个按 0~3 分计算, “0”指没有困难, “1”指轻度困难, “2”中度困难, “3”指重度困难。累计各因子成分得分为 PSQI 的总分, 总分在 0~21 分之间, 得分越高, 表示睡眠质量越差。“0”分指没有困难, “21”分指在所有方面都非常困难, PSQI>7 分为睡眠障碍。

1.2.3 治疗方法

所有患者均选择在夜间 20~23 点时间段有睡眠意向时开始给药。D组: 静脉缓慢注射(注射时间在 10min 以上)负荷剂量的 Dex(批号: 13051434, 江苏恒瑞医药股份有限公司) 0.5~1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后, 以 0.2~0.5 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{h}$ 持续注射; C组注射等容

量的生理盐水,两组持续注射时间为 5~7h。每天一次,30 天为一个疗程。夜间因爆发痛(NRS 评分 4 分以上)睡眠维持障碍者,口服吗啡即释片治疗爆发痛。常规监测心电图、血压、呼吸、血氧饱和度。治疗过程中,患者出现下列情况之一者视为不良反应:心率小于 50 次/分,收缩压低于 90mmHg 和/或血压下降大于治疗前的 20%,呼吸频率小于 10 次/分和/或血氧饱和度下降到 90%以下。处理方法:出现心动过缓时静脉注射阿托品 0.5mg,发生低血压时静脉注射麻黄素 5mg,造成呼吸抑制时给予患者吸氧或人工辅助呼吸,严重者停止注射 Dex。

1.3 观察指标

记录治疗期间日均 30min 内入睡、觉醒>1 次和需要吗啡即释片治疗爆发痛的晚期癌痛患者例数;治疗期间晚期癌痛患者日均不良反应(呼吸抑制、心动过缓、低血压、恶心呕吐)发生情况;治疗前后两组 PSQI 总分>7 分的晚期癌痛患者例数。

1.4 统计学处理

采用 SPSS14.0 统计软件进行分析。计量数据以均值±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。组间比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况

所有晚期癌痛患者均顺利完成一个疗程的治疗。两组晚期癌痛患者性别、年龄、体重指数和治疗前 NRS 评分差异无统计学意义(*P*<0.05)(Table 1)。

2.2 睡眠质量比较

与 C 组比较,D 组治疗期间日均 30min 内入睡的晚期癌痛患者例数明显增加(*P*<0.01)、觉醒>1 次和需要吗啡即释片治疗爆发痛的晚期癌痛患者例数明显减少(*P*<0.05)(Table 2)。

2.3 不良反应发生情况比较

与 C 组比较,D 组治疗期间心动过缓发生率明显增加(*P*<0.05),恶心、呕吐发生率明显降低(*P*<0.05),呼吸抑制、低血压的发生率差异无统计学意义(Table 3)。

2.4 治疗前后 PSQI 评分比较

与治疗前比较,D 组睡眠功能障碍晚期癌痛患者例数明显减少(*P*<0.05);C 组睡眠功能障碍晚期癌痛患者明显增加(*P*<0.05)(Table 4)。

3 讨论

晚期癌痛患者除了疼痛外,常伴有睡眠剥夺、焦虑、烦躁和谵妄,严重干扰

生活质量。长期睡眠剥夺会引起病理性焦虑^[4]。适度的夜间镇静能够降低癌痛患者的痛苦,改善睡眠,提高生活质量。苯二氮卓类药物作为治疗晚期癌痛患者神经系统症状的主要药物,但其有一定的不良反应,包括日间困倦、头昏、肌张力减退、颠倒、认知功能减退等^[5]。临床证据表明,Dex 镇静时的脑电图与正常睡眠时的非快眼动波相似,由于有如此独特的性质,被选为研究缓解睡眠障碍和 ICU 后长期认知功能障碍的优秀候选药。因此本研究选择 Dex 用于预防和治疗晚期癌痛患者的睡眠功能障碍,探讨其临床效果。

本研究结果显示,与对照组比较,观察组治疗期间日均 30min 内入睡的晚期癌痛患者例数明显增加(*P*<0.01)、觉醒>1 次和需要吗啡即释片治疗爆发痛的晚期癌痛患者例数明显减少(*P*<0.05)。提示使用本研究剂量的 Dex 可以降低晚期癌痛患者焦虑、烦躁、缩短夜间入睡时间和维持有效的睡眠时间,并增强镇痛效果及减少吗啡使用剂量,说明 Dex 能协同美施康定增强镇静、镇痛的疗效,与许多文献报道相一致。Dex 是一种高选择性的 α_2 肾上腺素受体激动剂,脑干蓝斑核发出的去甲肾上腺素背束神经纤维控制大脑皮层的觉醒反应,是 Dex 镇静作用的关键部位,该核团 α_2 肾上腺素受体兴奋会对突触后神经发生负反馈抑制,致使觉醒下降,产生类似生理睡眠的效果^[6],文献报道静脉注射 Dex 可产生剂量依赖性镇痛作用,降低术后阿片类镇痛药物的消耗量^[7]。对于晚

Table 1 Comparison of clinical features before treatment in 2 groups(*n*=30, $\bar{x}\pm s$)

Groups	N	Gender	Age(years)	BMI(kg/m ²)	NRS score before treatment
D group	30	19/11	65.5 ± 4.2	18.5 ± 4.1	3.52
C group	30	21/9	64.7 ± 5.2	17.9 ± 3.5	3.45

Table 2 Comparison of the number of patients sleeping in 30min,awakening>1 and morphine requirement [n(%)]

Groups	N	Sleeping in 30min	Awakening	The case of morphine requirement
D group	30	24(80.0)	5(16.7)	4(13.3)
C group	30	10(33.3)	16(53.3)	12(40.0)
χ^2		13.303	8.864	5.454
<i>P</i>		0.000	0.003	0.020

Table 3 Incidence rate of side effects of patients in 2 groups [n(%)]

Groups	N	Hypotension	Bradycardia	Respiratory depression	Nausea and vomiting
D group	30	6(20.0)	8(26.7)	2(6.7)	2(6.7)
C group	30	2(6.7)	2(6.7)	3(10.0)	9(30.0)
χ^2		2.308	4.320	0.218	5.454
<i>P</i>		0.129	0.038	0.640	0.020

Table 4 Comparison of patients with PSQI>7 before or after treatment [n(%)]

Groups	N	Before treatment	After treatment	χ^2	<i>P</i>
D group	30	15(50.0)	7(23.3)	4.593	0.032
C group	30	14(46.7)	22(73.3)	4.444	0.035

期癌痛患者来说,除焦虑、烦躁等交感神经系统兴奋因素外,疼痛是另外一个影响睡眠质量的重要因素,Dex 能在抗交感神经系统兴奋和镇痛两个方面发挥作用,降低晚期癌痛患者过度兴奋的交感神经活动及协同吗啡增加镇痛效果,从而达到改善睡眠质量的目的。

值得注意的是,在不良反应方面,观察组晚期癌痛患者在原来比较快的心率基础上均有明显减慢,其中有 3 例晚期癌痛患者在给 Dex 负荷量时,出现一过性心率下降到 50 次/min 以下,给予静脉注射阿托品 0.5mg 后好转。与对照组比较,观察组晚期癌痛患者心动过缓发生率明显增加。有研究报道 Dex 的不良反应主要有高血压、低血压和心动过缓等,不适合静脉推注,应该静脉缓慢输注,输注时间大于 10min^[8]。但本研究中同时也发现晚期癌痛患者的心率常常比较快,部分晚期癌痛患者心率超过 100 次/min。 α_2 受体激动剂可以稳定心血管手术围术期的血流动力学^[9],维持心肌的氧供需趋近平衡,我们认为 Dex 的缓慢心率作用适度降低晚期癌痛患者本来比较快的心率,有利于减少心肌耗氧,有稳定血流动力学作用,提高综合治疗质量。但在使用中注意患者个体差异和做好监测、防范措施。有文献表明 Dex 剂量高于 0.5 μ g/kg·h 只会造成过度镇静^[10]。为避免发生严重的不良反应,在本研究中,均采用静脉缓慢注射(注射时间在 10min 以上)负荷剂量的 Dex 0.5~1.0 μ g/kg 后,以 0.2~0.5 μ g/kg·h 持续注射,并做好生命体征监测,保证晚期癌痛患者的安全。本研究结果显示,Dex 不增加晚期癌痛患者呼吸抑制和低血压的发生,两组差异无统计学意义,这与许多文献报道的 Dex 对呼吸无抑制作用一致。另外,观察组恶心、呕吐发生率明显降低,两组差异有统计学意义($P<0.05$),Dex 降低晚期癌痛患者恶心、呕吐的原因:具有镇痛、镇静作用而降低吗啡的使用剂量;抑制交感张力,降低儿茶酚胺的释放,对恶心、呕吐有间接抑制作用;可能直接作用于中枢和其他部位的 α_2 受体,发挥抑制恶心、呕吐的作用;也可能与睡眠功能的改善有密切关系。

为晚期癌痛患者提供无痛、舒适治疗,减少治疗期间药物不良反应,提高其生存质量,应贯穿整个癌痛诊疗过程。Hall 等^[11]静脉输注 Dex 用于健康青年志愿者镇静时,可出现舒适睡眠。本研究结果显示,经过一个月的治疗,对各自组内晚期癌痛患者治疗前后的 PSQI 进行评分,发现观察组治疗后 PSQI>7 分的晚期癌痛患者例数明显减少,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$);而对照组治疗后 PSQI>7 分的晚期癌痛患者例数明显增加,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。本研究结果说明,Dex 具有治疗晚期癌痛患者睡眠功能障碍和预防睡眠功能障碍发生的作用。有研究表明,Dex 具有独特的类似于正常睡眠的“可唤醒”的镇静作用^[12],这种类似于正常睡眠的过程有效降低了晚期癌痛患者的 PSQI 评分。Dex 静脉泵注可以改善癌痛患者焦虑、抑郁情绪,提高癌痛患者及其家属对癌痛综合癌痛治疗质量的总体满意度,改善癌痛患者生活质量^[13],通过本研究不断地临

床研究观察,给予一定时间的 Dex 治疗,发现能够提高晚期癌痛患者的睡眠质量,降低焦虑、抑郁情绪,消除其与睡眠功能障碍的恶性循环,降低晚期癌痛患者的 PSQI 评分。

综上所述,Dex 对晚期癌痛患者睡眠功能障碍有预防和治疗作用,提高晚期癌痛患者的睡眠质量。由于 Dex 具有一定的镇静效果和降低心率效应,在使用过程中要注意个体差异和安全防范措施。

参考文献:

- [1] Sela RA, Watanabe S, Nekolaichuk CL. Sleep disturbances in palliative cancer patients attending a pain and symptom control clinic[J]. Palliat Support Care, 2005, 3(1): 23-31.
- [2] Bamgbade OA, Alfa JA. Dexmedetomidine anaesthesia for patients with obstructive sleep apnoea undergoing bariatric surgery[J]. Eur J Anaesthesiol, 2009, 26(2): 176-177.
- [3] Erie EA, Mahr MA, Hodge DO, et al. Effect of sleep deprivation on the performance of simulated anterior segment surgical skill[J]. Can J Ophthalmol, 2011, 46(1): 61-65.
- [4] Wu XQ, Zhao J, Yang LQ, et al. Effects of Qishenfukang capsule on sleep deprivation N270[J]. Journal of Chinese Physician, 2012, 14(12): 1625-1627. [吴兴曲, 赵瑾, 杨来启, 等. 芪参复康胶囊对睡眠剥夺 N270 的影响[J]. 中国医师杂志, 2012, 14(12): 1625-1627.]
- [5] Glass J, Lancot KL, Herrmann N, et al. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits[J]. SMJ, 2005, 331: 1169.
- [6] Wang CY, Tong TH, Liu YH, et al. The clinical effect of dexmedetomidine on short-term memory[J]. International Journal of Anesthesiology and Resuscitation, 2014, 35(2): 120-123. [王春艳, 童庭辉, 刘元恒, 等. 右美托咪定对短期记忆影响的临床观察[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2014, 35(2): 120-123.]
- [7] Olutoye OA, Glover CD, Diefenderfer JW, et al. The effect of intraoperative dexmedetomidine on postoperative analgesia and sedation in pediatric patients undergoing tonsillectomy and adenoidectomy[J]. Anesth Analg, 2010, 111(2): 490-495.
- [8] He ZY, Wang XR. The application of dexmedetomidine in the prevention and control of postoperative delirium[J]. The Journal of Clinical Anesthesiology, 2010, 26(4): 687-695. [何征宇, 王祥瑞. 右美托咪啉在术后谵妄防治中的应用[J]. 临床麻醉学杂志, 2010, 26(4): 687-695.]
- [9] Kang WS, Kim SY, Son JC, et al. The effect of dexmedetomidine on the adjuvant propofol requirement and intraoperative hemodynamics during remifentanyl-based anesthesia[J]. Korean J Anesthesiol, 2012, 62(2): 113-144.
- [10] Zhang Y, Zheng LM. The progress of pharmacological action and clinical application of dexmedetomidine[J]. International Journal of Anesthesiology and Resuscitation, 2007, 28(6): 544-547. [张燕, 郑利民. 右美托咪定的药理作用及临床应用进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2007, 28(6): 544-547.]
- [11] Hall JE, Barney JA, Arain SR, et al. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions[J]. Anesth Analg, 2000, 90(3): 699-705.
- [12] Venn RM, Karol MD, Crouds RM. Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care[J]. Br J Anaesth, 2002, 88(5): 669-675.
- [13] Zhou JM, Zou XM, Pan BY, et al. The improvement of intravenous dexmedetomidine therapy in cancer pain patients' psychology, with anxiety and depression[J]. China Modern Doctor, 2015, 53(9): 107-110. [周建敏, 邹筱萌, 潘碧赞, 等. 右美托咪定静脉泵注治疗对癌痛患者焦虑、抑郁情绪的改善[J]. 中国现代医生, 2015, 53(9): 107-110.]