

文拉法辛联合阿片类药物治疗 41 例癌痛患者的临床观察

Clinical Observation of Venlafaxine Combined with Opioid Drugs in the Treatment of 41 Patients with Cancer Pain // ZHOU Qin-fei, GONG Li-yan, BAO Guan-ai

周琴飞, 龚黎燕, 鲍关爱

(浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要: [目的] 探讨对伴有抑郁情绪的癌痛患者止痛治疗的同时, 运用抗抑郁药物进行辅助性干预, 观察其临床效果。[方法] 采用回顾性研究方法收集 86 例伴中重度抑郁情绪的癌痛患者, 根据治疗方案分为两组, 一组为文拉法辛联合阿片类药物治疗(联合用药组, 41 例), 另一组为单纯阿片类药物治疗(对照组, 45 例)。两组患者均于治疗前及治疗后 2 周完成了抑郁自评量表(SDS)、癌症患者生活质量量表(EORTC QLQ-C30 v3.0)及疼痛缓解度(PAR)评价。[结果] 联合用药组癌痛总缓解率为 85.3%, 对照组总缓解率为 77.8%, 无统计学差异($P>0.05$); 治疗 2 周后联合用药组奥施康定平均剂量(53 ± 36.9)mg; 对照组奥施康定平均剂量(70 ± 50.4)mg, 存在统计学差异; 回归分析显示癌痛患者的抑郁情绪受年龄、婚姻状况、医保类型及疼痛评分的影响, 两组在治疗前抑郁水平无明显差异, 治疗 2 周后联合用药组抑郁情绪改善更为明显; 癌痛患者的生活质量普遍较差, 治疗 2 周后患者的总体生命质量、躯体功能、角色功能、情感功能、社会功能均优于治疗前, 联合治疗组在情感功能和社会功能两个维度显著优于对照组。[结论] 阿片类药物联合吗啡滴定可达到良好的止痛效果; 伴有中重度抑郁情绪的癌痛患者, 联用抗抑郁药物可明显改善患者的抑郁情绪, 获得更好的止痛效果, 提高患者的生活质量。

关键词: 癌痛; 阿片类药物; 抑郁; 生活质量

中图分类号: R73 **文献标识码:** B

文章编号: 1671-170X(2016)11-0962-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.11.B018

疼痛是癌症患者常见的症状和疾病。据 WHO 统计, 每年全球新发癌症患者约为 1 000 万以上, 其中 30%~50% 伴有不同程度的疼痛^[1]。在我国各期癌症患者中, 有 51%~62% 的患者伴有不同程度的疼痛, 且中度和重度达到 30% 以上。众多研究证实, 癌痛不仅可引起一系列机体的生理心理反应, 还可引发焦虑、抑郁、失眠等心理困扰^[2], 中重度疼痛甚至可导致患者严重抑郁^[3], 这些情绪又可能加重患者对疼痛的感知和体验, 对癌痛的治疗产生明显的影响, 甚至加重病情。2016 年 NCCN(National Comprehensive Cancer Network)成人癌痛指南也强调了对癌痛患者心理问题的关注及综合治疗的重要性。本研究意在伴有抑郁情绪的癌痛患者止痛治疗的同时, 运用抗抑郁药物进行辅助性干预, 观察其临床效果。

基金项目: 浙江省中医药科技计划项目(2016ZB027)

通讯作者: 龚黎燕, 副主任医师, 硕士; 浙江省肿瘤医院 906 综合内科, 浙江省杭州市拱墅区半山山东路 1 号(310022); E-mail: zqfbb@126.com

收稿日期: 2016-08-29; **修回日期:** 2016-10-08

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准: 经临床表现、影像学证据及病理学证实为Ⅲ~Ⅳ期晚期肿瘤患者, 合并中重度癌痛症状, 疼痛评分(数字分级法 NRS) >6 分, 2 周内行单纯性姑息镇痛治疗。

排除标准: 中枢神经系统疾病; 严重心肺功能障碍及重度肝肾功能不全; 年龄大于 75 岁或小于 15 岁; 既往有认知障碍或精神疾病病史; 文化水平太低不能完成测试者; 对阿片类药物或文拉法辛过敏的患者。

采用回顾性研究方法收集了 2014 年 5 月至 2016 年 5 月在浙江省肿瘤医院门诊及住院治疗的中重度癌痛患者共 309 例, 治疗前均采用抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)进行筛查, 联合首诊精神状况检查, 共选取了伴中重度抑郁(SDS 得分 >63 分, 问诊探及明显抑郁情绪)癌痛患者 86 例, 55 例为阿片类药物不耐受患者, 31 例为阿片类药物耐受患者。其中肺癌 35 例, 肝癌 14 例, 胃癌 17 例, 肠癌 14 例, 头颈部肿瘤 6 例。根据治疗方案分为两组, 一组为文拉法辛联合阿片类药物治疗(联合用药组), 另一组为单纯阿片类药物治疗(对照组)。联合用药组共 41 例, 其中男性 23 例, 女性 18 例, 平均年龄(60.95 ± 10.43)岁; 对照组共 45 例, 其中男性 28 例, 女性 17 例, 平均年龄(62.54 ± 11.23)岁。一般资料的统计学分析显示两组在性别、年龄、受教育程度、婚姻状况、癌症种类等方面无显著性差异($P>0.05$), 此外, 两组之间阿片类药物耐受与不耐受患者的分布差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 盐酸羟考酮缓释片(奥施康定, 萌蒂制药有限公司)联合吗啡滴定^[4]

阿片类药物不耐受患者, 经过评估, 对于出现癌痛中度及以上(NRS ≥ 4 分), 起始剂量为奥施康定 10mg q12h 按时口服。首次服药 1h 后进行评估: 如 NRS 评分小于 4 分则观察, 24h 内按需给予当前有效剂量(即释吗啡片 5mg)镇痛; 如 NRS 评分未达到 4 分以下, 给予即释吗啡片 5~10mg 口服并在 1h 后继续评估, 按 NCCN 指南即释吗啡滴定原则予以调整

吗啡片剂量,如经过 2~3 个周期给药而 NRS $\geq$ 4 分需重新评估,考虑给予吗啡针皮下注射镇痛。24h 内按当前有效剂量按需给予即释吗啡片。

对于阿片类药物耐受患者疼痛控制不达标的,出现癌痛中度及以上(NRS $\geq$ 4 分),参照阿片类药物镇痛效能比,将其他强阿片类药物转换为相应剂量奥施康定,分 2 次(q12h)口服。首次服药 1h 后进行评估:如 NRS 评分小于 4 分则观察,24h 内按需给予当前有效剂量即释吗啡片(当前 24h 奥施康定总量的 10%~20%);如 NRS 评分未达到 4 分以下给予即释吗啡片(当前 24h 奥施康定总量的 10%~20%)并在 1h 后继续评估,按 NCCN 指南即释吗啡滴定原则予以调整吗啡片剂量,如 2~3 个周期给药而 NRS $\geq$ 4 分需重新评估,考虑给予吗啡针皮下注射镇痛)。24h 内按当前有效剂量按需给予即释吗啡片。

次日奥施康定给药剂量:前 24h 奥施康定固定量+前 24h 即释吗啡总解救量(口服吗啡转换为口服经考酮相对镇痛效能比为 1:1.5~2),q12h 口服。所有患者继续治疗 2 周,及时评估,如有爆发痛(NRS $\geq$ 4 分)出现,即释吗啡的解救量相当于 24h 奥施康定总量的 10%~20%。如 24h 内出现 3 次及以上的爆发痛,考虑增加背景剂量,方法同前。

1.2.2 盐酸文拉法辛缓释胶囊(怡诺思,惠氏制药有限公司)抗抑郁治疗

文拉法辛,为 5-HT 和 NE 再摄取抑制剂(SNRI),经 FDA 批准用于治疗抑郁症、焦虑症等,对 M1、H1、 α 1 受体作用轻微,不良反应较少。本次入组患者抗抑郁治疗采用盐酸文拉法辛缓释胶囊(怡诺思,惠氏制药有限公司),起始剂量为 75mg/d,定期行精神状况检查及药物不良反应评估,根据患者病情逐渐调整剂量,联合用药组 41 例患者中怡诺思最大剂量为 225mg/d。对照组单独使用奥施康定联合吗啡止痛治疗。

1.3 评价标准

1.3.1 疼痛评分

疼痛强度评分应用数字分级法(NRS),0 分为无痛,1~3 分为轻度疼痛,即虽有疼痛感仍能正常工作,睡眠不受干扰;4~6 分为中度疼痛,疼痛明显不能忍受,要求服用止痛剂,睡眠受干扰;7~10 为重度疼痛,疼痛剧烈,可伴植物神经功能紊乱,睡眠受到严重干扰,须服用止痛剂。

1.3.2 疼痛缓解度评价

参照 WHO 疼痛治疗缓解度(PAR)分为 4 级。完全缓解(CR):无痛;部分缓解(PR):疼痛较用药前明显减轻,睡眠基本不受干扰;轻度缓解(MR):疼痛较用药前减轻,但仍有明显疼痛,睡眠受干扰;无效(NR):与治疗前比较无缓解。CR 和 PR 为有效。

1.3.3 抑郁自评量表(SDS)

共 20 个条目,由患者自己评价,所有条目总分乘以 1.25 取整数,即得标准分,按照中国常模,SDS 标准分的分界值为 53 分,其中 53~62 分为轻度抑郁,63~72 分为中度抑郁,72 分以上为重度抑郁,低于 53 分属正常群体。分别在治疗前和治

疗后 2 周进行自我测评。

1.3.4 生活质量评定

采用癌症患者生活质量问卷(EORTC QLQ-C30 v3.0)量表^[5],由患者自己评价,分别在治疗前和治疗后 2 周对患者的总体生命质量、躯体功能、角色功能、认知功能、情感功能、社会功能进行自我评价。

1.4 统计学处理

将患者量表资料的数据进行录入、整理和编码,建立 SPSS 数据库,采用 SPSS19.0 进行分析和处理。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。对计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验及非参数检验,影响因素分析采用回归分析等,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者奥施康定用药剂量

治疗 2 周后联合用药组奥施康定用量为每 24h 20~160mg,平均用量(53 ± 36.9)mg;对照组奥施康定用量为每 24h 20~240mg,平均用量(70 ± 50.4)mg;经非参数检验(Wilcoxon 秩和检验), $P=0.036$,两组患者奥施康定用量存在统计学差异。

2.2 患者疼痛缓解度评价

经过 2 周奥施康定联合吗啡镇痛治疗,根据患者的疼痛强度评分及临床表现对患者的疼痛缓解度进行评价。两组总体缓解率为 81.4%,其中联合用药组总缓解率为 85.3%;对照组总缓解率为 77.8%;经卡方检验, $\chi^2=0.084$, $P>0.05$ (Table 1)。

Table 1 Evaluation of pain relief after 2 weeks of treatment in two groups

Groups	CR	PR	Remission rate (CR+PR, %)
United group (n=41)	12	23	85.3
Control group (n=45)	10	25	77.8

2.3 患者抑郁情绪评价

本研究入组 86 例癌痛伴中重度抑郁患者,治疗前 SDS 得分(68.34 ± 10.24)分,以 SDS 得分为因变量,将分析因素作为自变量,进行多元逐步回归分析。分析因素包括患者性别、年龄、受教育程度、婚姻状况、医保类型、癌症种类等一般资料以及患者疼痛评分。结果显示,患者的抑郁情绪受年龄、婚姻状况、医保类型及疼痛评分的影响。年龄较小、未婚、自费及疼痛评分高的患者抑郁情绪较重(Table 2)。

Table 2 Multiple regression analysis of depression in patients with cancer pain

Factors	B	t	P
Pain assessment	6.766	7.006	0.000
Age(years)	-0.187	-2.428	0.016
Marital status	-4.650	-2.575	0.011
Type of medical insurance	3.398	2.054	0.041

联合治疗组与对照组两组在治疗前 SDS 得分差异无统计学意义。治疗 2 周后联合用药组的 SDS 得分低于对照组($P<0.05$),提示联合用药组的抑郁情绪改善更为明显(Table 3)。

Table 3 SDS score of patients in two groups

	United group	Control group	t	P
SDS score before treatment	67.99±10.08	68.88±10.57	-0.398	0.691
SDS score after 2 weeks of treatment	50.84±11.93	56.38±10.15	-2.325	0.022

2.4 患者生活质量评价

本研究中所有癌痛患者均在治疗前及治疗 2 周后行癌症患者生活质量问卷(EORTC QLQ-C30 v3.0),结果显示治疗后患者的总体生命质量、躯体功能、角色功能、情感功能、社会功能均优于治疗前。进一步将两组患者的生活质量进行比较,联合治疗组在情感功能和社会功能两个维度显著优于对照组(Table 4,5)。

Table 4 Quality of life in cancer patients before and after treatment

Dimension	Before treatment (n=86)	After treatment (n=86)
Total quality of life	52.4±4.1	70.1±5.7
Physical function	54.6±3.8	73.5±4.3
Role function	50.3±14.5	58.6±13.5
Cognitive function	59.8±8.5	61.3±7.3
Emotional function	50.7±8.8	60.3±6.3
Social function	47.8±6.4	58.5±7.5

Table 5 Comparison of the quality of life in two groups of patients after 2 weeks of treatment

Dimension	United group(n=41)	Control group (n=45)
Total quality of life	71.4±3.4	69.1±3.6
Physical function	73.6±5.3	71.8±2.5
Role function	59.3±12.3	57.3±13.1
Cognitive function	61.8±6.6	60.9±5.5
Emotional function	64.1±6.3	56.3±6.1
Social function	61.8±6.2	54.9±6.5

3 讨论

3.1 奥施康定联合吗啡滴定的有效性

阿片类药物为麻醉性镇痛药,包括吗啡、芬太尼、羟考酮等,具有止痛效果强、长期用器器官毒性小、不良反应可控、剂量无最高限制等优点。因此,对于中重度癌痛患者,有着无可取代的地位。然而目前我国的阿片类药物消耗量较低,与发达国家差距较大,吗啡作为癌痛治疗的首选药物,在我国医疗使用上仍比较保守,使得我国很大一部分癌痛患者未得到充分治疗,其中阿片类药物使用限制过多可能是其中的一个重要原因。

根据 NCCN 癌痛指南,本次入组患者均采用奥施康定联合吗啡滴定止痛,结果显示两组的总体疼痛缓解率为 81.2%,虽较目前国内外研究结果稍低^[6-8],仍足以证明奥施康定联合吗啡镇痛的有效性,因本研究纳入的为伴有中重度抑郁情绪的癌痛患者,因此考虑存在抑郁情绪影响止痛效果的可能,

此外,治疗 2 周后联合治疗组和对照组的疼痛缓解率分别为 85.3%和 77.8%,虽差异不具统计学意义,也提示了上述可能性的存在。在奥施康定联合吗啡滴定过程中,由于患者的个体差异性,本研究中治疗末患者的奥施康定剂量差异较大,因此对于癌痛患者,应定制个体化治疗方案,从小剂量药物开始,通过滴定逐渐增加剂量以达到最佳效果,能使疼痛缓解而不引起严重不良反应的剂量即是最佳药物剂量,而不对药量控制过严,导致无法有效控制癌痛。

3.2 癌痛与抑郁

本次研究纳入 86 例伴有中重度抑郁情绪的癌痛患者,回归分析显示,疼痛评分高、年龄较小、未婚、自费的患者抑郁情绪较重。由此提示了行为(病人角色行为)、认知(自我效能)及社会(社会角色功能)对癌痛患者抑郁发生的影响^[9],自我效能是指认为自己能够进行某一行为的主观判断,是一种积极的自我信念。首先,患者本身的疼痛行为及程度直接影响患者的抑郁情绪,疼痛主观感觉越强烈,抑郁情绪越重;其次,年龄越小,越难以接受自己身患癌症甚至进入临终治疗期的事实,也更倾向于从各方面了解疾病相关信息,过多的关注和了解使得患者对自己的预后更悲观,从而降低了自我效能,引发抑郁等心理问题;此外,婚姻是很重要的社会关系,已婚患者不仅获得配偶给予的经济、物质等有形支持,还能得到情感、心理上的支持,这种社会支持对于晚期癌痛患者尤为重要;再者,癌症治疗使患者本身及其家庭都承受了沉重的经济负担,对于没有医保的自费患者,由此带来的心理压力更重,也更容易出现抑郁症状。因此,临床上应重视从行为、认知及社会三个层面认识患者的抑郁情绪,从而针对性地给予建议及处理。

本次入组患者文拉法辛的用药剂量为 75~225mg/d,在用药过程中进行副反应监测,41 例癌痛患者中,7 例患者出现口干、疲劳、睡眠较多等不适,症状较轻,未行特殊处理。治疗 2 周后联合用药组抑郁情绪较对照组明显改善,两组奥施康定用药剂量也存在统计学差异,即联合用药组奥施康定平均用药剂量要低于对照组。由此可见,患者的抑郁情绪与疼痛存在明显关联,抑郁情绪使患者对负性情感的调节能力降低,导致慢性交感神经高唤醒状态,过于关注或夸大引起情绪唤醒的躯体感觉,并将其解释为一种严重躯体应激或疾病信号,即抑郁情绪增加了患者对躯体不适的敏感性,提高对疼痛的体验和感知^[10,11]。不容忽视的是,虽经过两周的抗抑郁药物治疗,联合用药组的 SDS 得分仍明显高于正常人群,提示癌痛患者的抑郁情绪仍存在。因癌痛治疗的复杂性(后期需放疗等),本次研究的观察时限仅为 2 周,而抗抑郁药物起效时间较长(2~4 周),因此随着抗抑郁药物的继续使用,癌痛患者的抑郁情绪可得到进一步改善。

3.3 癌痛与生活质量

随着现代生物医学模式向生物—心理—社会医学模式

的转变,衡量疾病治疗成功与否不再仅仅是关注患者的生存率,患者的心理状态、生存质量也是重要指标。对于很多癌痛患者而言,癌症已进入姑息治疗阶段,如何让患者在有限的生命获得尽可能有质量的生活,安详无痛苦的离开显得尤为重要。

根据 WHO 对生活质量的定义,其内涵应包括三个方面,一为生理上的完好,包括自我满足、疾病症状、灵活性等;二为心理上的完好,包括情感上的认知及行为状态;三为社会适应的完好。本次研究中我们发现癌痛患者的生活质量普遍较差,经过 2 周治疗后,癌痛患者的生活质量较前改善,由此可见癌痛是影响患者生活质量的重要因素,特别是中重度疼痛,给患者带来机体和精神上的痛苦,导致脏器功能下降、体力下降、食欲睡眠欠佳,继而引发焦虑、抑郁、社会功能下降等,从而全面影响患者的生活质量。值得注意的是联合治疗组的生活质量较对照组改善更为明显,其中情感功能、社会功能两个维度具统计学差异,提示除癌痛之外,患者的心理状态也与生活质量息息相关,生活质量越差,患者的抑郁情绪越重;反之,抑郁情绪越严重,患者躯体、角色、认知、情绪、社会功能和整体生命质量状态越差^[12]。两者相互影响,形成恶性循环。因此,对于癌痛患者而言,规范有效的镇痛治疗,识别患者抑郁情绪并及时干预是改善患者生活质量的重要手段,也是肿瘤临床医师需要积极去完成的工作。

参考文献:

- [1] Senthil PK. Cancer pain;a critical review of mechanism-based classification and physical therapy management in palliative care[J]. Indian J Palliat Care,2011,17:116-126.
- [2] Li XM,Xiao WH,Jiao SC,et al. A retrospective cohort study of anxiety and depression in patients with cancer pain [J]. Chinese Journal of Pain Medicine,2016,22(5):354-359.[李小梅,肖文华,焦顺昌,等.一项癌痛患者焦虑抑郁的回顾性队列研究[J].中国疼痛医学杂志,2016,22(5):354-359.]
- [3] Zhu L,Zhu JQ,Cai GY,et al. Investigation on the different degree of anxiety and depression in patients with cancer pain[J].Chinese Journal of Preventive Medicine,2016,17(6):455-457.[朱应,朱均权,蔡国英,等.不同程度癌痛患者焦虑与抑郁状况调查研究 [J]. 中国预防医学杂志,2016,17(6):455-457.]
- [4] Gong LY,Kong XM,Qiu YH,et al. Effects of dose titration with controlled-release oxycodone and morphine tablets on the patients with moderate to severe cancer pain [J]. Chinese Journal of Pain Medicine,2014,20(7):481-485.[龚黎燕,孔祥鸣,裘友好,等.盐酸羟考酮缓释片联合吗啡片滴定中重度癌痛的临床观察 [J]. 中国疼痛医学杂志,2014,20(7):481-485.]
- [5] Luo N,Fones CS,Lim SE,et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30):validation of English version in Singapore[J]. Qual Life Res,2005,14:1181-1186.
- [6] Wang HY,Liu XY,Sun L,et al. Clinical observation of dose titration with controlled-release oxycodone tablets on patients with moderate to severe cancer pain [J].Journal of Medical Research,2011,40(1):128-130.[王海燕,刘晓艳,孙莉,等.盐酸羟考酮缓释片剂量滴定治疗中重度癌痛的临床观察[J].医学研究杂志,2011,40(1):128-130.]
- [7] Chen YG,Yang JW,Li H,et al.Clinical experience of oxycodone tablets treating 118 patients with moderate to severe pain [J]. Guide of China Medicine,2012,10:99-101.[陈奕贵,杨建伟,李惠,等.奥施康定片治疗 118 例中重度癌痛临床体会[J].中国医药指南,2012,10:99-101.]
- [8] Gatti A,Reale C,Luzi M,et al. Effects of opioid rotation in chronic pain patients:ORTIBARN study [J].Clin Drug Investig,2010,30:39-47.
- [9] Novy DM,Aigner CJ.The biopsychosocial model in cancer pain[J].Curr Opin Support Palliat Care,2014,8(2):117-123.
- [10] Zambito Marsala S,Pistacchi M,Tocco P,et al.Pain perception in major depressive disorder;a neurophysiological case-control study[J].J Neurol Sci,2015,357(1-2):19-21.
- [11] Scanlon GC,Jain FA,Hunter AM,et al. Neurophysiologic correlates of headache pain in subjects with major depressive disorder[J]. Clin EEG Neurosci,2016.[Epub ahead of print]
- [12] Agboola SO,Ju W,Elfiky A.The effect of technology-based interventions on pain,depression,and quality of life in patients with cancer;a systematic review of randomized controlled trials[J].J Med Internet Res,2015,17(3):e65.