

37例鞘内泵入吗啡不良反应的文献分析

牟致平¹, 杜岚², 张志亮³, 安龙⁴, 唐崑^{4*}

1. 北京中医药大学东直门医院 药学部, 北京 101121; 2. 天津中医药大学第二附属医院 药学部, 天津 300250; 3. 武汉市第四医院 华中科技大学同济医学院附属普爱医院 药学部, 武汉 430030; 4. 中日友好医院 药学部, 北京 100029

【摘要】目的 分析鞘内泵入吗啡药物不良反应(ADR)的规律及特点,为临床合理用药提供参考。**方法** 检索中国知网、万方、维普、PubMed、Web of Science等数据库中鞘内泵入吗啡致ADR的文献,检索时限均为从建库至2021年5月31日。对患者一般疾病情况、ADR的发生时间、临床表现、处理及转归等进行汇总分析。**结果** 共纳入文献31篇,病例37例;61~70岁(13例,35%)的例数最多;植入鞘内吗啡泵后12个月内ADR出现最多(17例次,35%);ADR累及多个系统,其中全身性疾病及用药部位反应的发生率最高(29例次,60%),呼吸系统反应最为严重(1例次,2%)。**结论** 临床应重视鞘内泵入吗啡所致的ADR,应用时考虑患者年龄、使用时间等因素,并关注全身性疾病及用药部位反应等系统的临床表现,确保患者安全有效用药。

【关键词】 吗啡;鞘内镇痛泵;不良反应;文献分析

【中图分类号】 R971.2;R969.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-3384(2022)08-0070-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.08.014

Literature analysis of 37 adverse reactions cases induced by intrathecal pumping Morphine

MU Zhi-ping¹, DU Lan², ZHANG Zhi-liang³, AN Long⁴, TANG Kun^{4*}

1. Department of Pharmacy, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 101121, China; 2. Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300250, China; 3. Department of Pharmacy, Wuhan Fourth Hospital, Puai Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; 4. Department of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

【Abstract】Objective This article aimed to analyze the general pattern and characteristics of adverse reactions of intrathecal pumping Morphine, and provide a reference for clinical use. **Methods** The literature of adverse reactions of intrathecal pumping Morphine were retrieved from CNKI, Wanfang, VIP, PubMed, and Web of Science. We searched these databases from inception to May 31, 2021. Data were analyzed on the patients' general disease status, time of the adverse reactions, clinical manifestations, treatments and prognosis. **Results** A total of 31 studies and 37 cases were included. The number of cases aged 61-70 was the most (13 cases, 35%). The most adverse reactions occurred within 12 months after implantation of Morphine pump (17 cases, 35%). Multiple systems were involved adverse reactions, among which the incidence of general disorders and administration site conditions was the highest (29 cases, 60%). The adverse reactions in respiratory system were the most serious (1 case, 2%). **Conclusion** Clinical attention should be paid to ADRs caused by intrathecal pumping Morphine, taking into account the patients' age, medication duration and other factors. And we should pay attention to the clinical manifestations of general disorders, administration site conditions as well as other systems, so as to ensure the safe and effective medication of patients.

【Key words】 Morphine; intrathecal analgesia pump; adverse reactions; literature analysis

鞘内药物输注系统是近年来逐渐普及的新型给药方式,具有起效快、效果确切、药物用量小、药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)少等优点^[1]。多学科镇痛共识会议(Polyanalgesic Consensus Conference,

*通信作者:唐崑,本科,副主任药师,研究方向:临床药学。E-mail:tangkun7332@126.com

PACC)推荐其作为难治性疼痛治疗的首选方案之一^[2]。

吗啡是唯一被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于鞘内泵入的阿片类药物^[1]。鞘内泵入吗啡使用日益广泛,但其使用过程中会产生一些严重的药源性疾病。近年来,国外陆续报道了鞘内泵入吗啡致ADR的案例,而国内对于该ADR的报道甚少,且无系统性的研究。本文对国内外已报道的案例进行整理、分析,以期为其合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

检索 PubMed、Web of Science、ClinicalTrials.gov、OpenGrey.eu、中国知网、维普数据库及万方数据库;英文以“intrathecal Morphine pump”“intrathecal Morphine infusion”“implantable drug delivery system”“adverse”“induced”为检索词,中文以“鞘内吗啡镇痛”“鞘内药物输注系统”“不良反应”“致”为检索词;检索时间为数据库建立时间至2021年5月31日。

纳入标准:①国内外公开发表的个案报道;②患者基本信息、用药信息、ADR等信息记录完整;③ADR与鞘内泵入吗啡相关,符合我国《药品不良反应报告和监测管理办法》^[3]中ADR的判断标准。排除标准:①综述性文献、临床试验文献和重复文献;②病例描述不清楚的文献。

1.2 方法

采用回顾性研究方法,对患者的基本信息、用药情况、ADR发生时间、临床表现、处理及转归等进行描述性分析,用 Microsoft Excel 2019 对相关数据进行统计和分析。ADR累及系统的分类以 ICH 国际医学用语词典(MedDAR 23.0)的查询结果为准。

2 结果

2.1 患者年龄及性别

纳入文献共31篇^[4-34],29篇为外文文献,2篇为中文文献,共37例患者。男性17例(46%),女性20例(54%)。年龄最小为38岁,最大为80岁,平均年龄为(56±12)岁;其中61~70岁的例数最多(13例,35%)。

2.2 用药信息

如果相同的ADR每次均为新发,每发生1次计为1例次,共计40例次。报道吗啡日剂量的有33例次:最小日剂量为0.67 mg,最大日剂量为45 mg,平均日剂量为(13±11) mg;其中<15 mg/d有22例次(55%)。报道吗啡浓度的例数较少,未进行统计。联合用药情况,12例次泵内联合,8例次泵外联合,见表1。

2.3 鞘内泵入吗啡不良反应的发生时间

如果同时并发/继发多种ADR,每发生1种/次计为1例次,共计48例次。植入鞘内吗啡泵12个月内发生ADR例数最多(17例次,35%),累及系统最多,见表2。

表1 吗啡联合用药情况

分类	联合用药(例次)
泵内镇痛药物	布比卡因(4)、可乐定(3)、布比卡因+可乐定(3)、罗哌卡因(2)
泵外镇痛药物	芬太尼贴剂(1)、加巴喷丁+阿米替林(1)、氢可酮+羟考酮+氢化吗啡(1)、羟考酮+曲米帕明+普瑞巴林+大麻油(1)、羟考酮+加巴喷丁+氯硝西泮+替扎尼定+曲唑酮+文拉法辛(1)
泵外非镇痛药物	华法林(1)、奥美沙坦+安非他酮(1)、阿司匹林+硝苯地平+硝酸甘油(1)

表2 鞘内泵入吗啡后不同时间不良反应发生情况

发生时间(月)	例次(%)	累及器官及系统(例次)
0~	17(35.42)	全身性疾病及用药部位的反应(7)、消化系统(3)、神经系统(3)、精神系统(1)、泌尿系统(1)、呼吸系统(1)、感染及传染性疾病(1)
13~	9(18.75)	全身性疾病及用药部位的反应(8)、神经系统(1)
49~	13(27.08)	全身性疾病及用药部位的反应(6)、内分泌系统(4)、神经系统(1)、消化系统(1)、精神系统(1)
>96	7(14.58)	全身性疾病及用药部位的反应(7)
无时间描述	2(4.17)	全身性疾病及用药部位的反应(1)、神经系统(1)
合计	48(100)	

2.4 鞘内泵入吗啡不良反应的临床表现、处理及转归

临床表现以全身性疾病及用药部位的反应发生率最高(29例次,60%),其中导管尖端肉芽肿占该类型ADR的79%(23例次);呼吸系统ADR最为严重(1例次,2%)。发生ADR后,处理措施包括吗啡的减量和停药,其他措施为药物或手术治疗等。吗啡处理情况为:31例次停药,9例次减量,8例次未描述。转归情况为:38例次痊愈或好转;7例次有后遗症;3例次不详,见表3。

3 讨论

3.1 鞘内泵入吗啡不良反应与年龄及性别的关系

本研究结果显示,鞘内泵入吗啡致ADR的患者中61~70岁的例数最多,女性比例略高于男性。老年人的器官功能和代偿能力降低、多种药物合用等,均增加ADR的发生率。而71~80岁的例数减少,推测与手术为有创操作、植入时生存期有要求等造成该年龄段人数总体较少相关。

3.2 鞘内泵入吗啡不良反应与发生时间的关系

本研究结果显示,植入鞘内吗啡泵12个月内发生

ADR例数最多,累及系统最多。如消化系统、泌尿系统等ADR,表现为呃逆、尿潴留等,多发生在治疗初期,随时间的延长可自愈或耐受,或经药物治疗后可改善^[35-36]。内分泌或精神系统的ADR,多发生在长疗程治疗过程中,且治疗后仍有后遗症,应引起重视^[28-29]。

3.3 鞘内泵入吗啡不良反应的类型及特点

3.3.1 导管尖端肉芽肿 导管尖端肉芽肿是一种无菌炎性肿块,可对脊髓产生肿块效应。临床表现为疼痛加重、感觉丧失、运动障碍、肠膀胱功能障碍等^[1,8]。PACC认为ADR的发生与高剂量和高浓度的吗啡相关,并建议吗啡的最大日剂量为15 mg,最大浓度为20 mg/mL^[1]。本研究ADR中报道吗啡日剂量的有17例,其中≥15 mg/d的有8例(47%);报道吗啡浓度的有9例,其中≥20 mg/mL的有8例(89%)。有研究认为浓度比剂量更重要,上述研究也支持该结果,即浓度与肉芽肿的关联性更高^[2,4]。同时有浓度记录的案例只有39%,说明医护人员对浓度的关注不够。本研究中,剂量>15 mg/d的案例占比少,可能与鞘内吗啡大剂量使用的人数总量偏少有关。发生ADR后,对于ADR表现轻者,吗啡停药或减量处理,有神经功能

表3 鞘内泵入吗啡不良反应的临床表现、处理及转归

累及器官及系统	不良反应表现(例次)	处理措施(例次)	转归(例次)
全身性疾病及用药部位的反应	导管尖端肉芽肿(23)、外周水肿(2)、全身无力(2)、阵发性多汗(1)、无菌性蛛网膜炎(1)	停药 ^① +椎板切除术(9)、未描述 ^① +椎板切除术(8)、减量 ^① +椎板切除术(3)、停药(3)、停药+药物治疗 ^② +多学科治疗(2)、停药+交感神经阻滞(1)、停药+更换导管位置(1)、减量+药物治疗(1)、减量(1)	好转(15)、痊愈(9)、未描述(3)、后遗症(2)
神经系统	痛觉过敏(2)、脊髓性肌阵挛(2)、过度镇静(1)、继发不宁腿综合征(1)	停药+药物治疗+多学科治疗(2)、减量(2)、停药+药物治疗(1)、停药(1)	痊愈(4)、好转(2)
消化系统	顽固性呃逆(2)、肠功能障碍(1)、顽固性腹泻(1)	停药(3)、停药+药物治疗(1)	痊愈(3)、好转(1)
内分泌系统	垂体功能障碍(1)、继发性性腺功能减退(1)、继发性肾上腺机能不全(1)、继发性甲状腺功能减退(1)	停药+药物治疗(4)	后遗症(4)
精神系统	分离性精神状态(1)、焦虑(1)	停药+药物治疗+多学科治疗(1)、停药+药物治疗(1)	痊愈(1)、后遗症(1)
呼吸系统	呼吸抑制(1)	停药(1)	痊愈(1)
泌尿系统	尿潴留(1)	减量(1)	痊愈(1)
感染及传染性疾病	继发蜂窝组织炎(1)	停药+药物治疗(1)	痊愈(1)

注:①停药、未描述、减量均表示吗啡的处理情况;②药物治疗表示治疗不良反应的相应药物,如水肿使用利尿剂,甲状腺功能减退使用左甲状腺素,感染使用抗菌药物治疗等

缺损者,可行椎板切除术,但术后仍有患者有后遗症。

3.3.2 呼吸抑制 本研究中 1 例患者有肺不张等肺部疾病史,植入泵后的几个月,呼吸功能受损发展为呼吸困难,最终进展为呼吸抑制^[21]。提示除关注吗啡导致的急性中毒症状,也应关注慢性进展性症状。文献也报道有呼吸系统疾病史及高龄患者植入鞘内吗啡泵后易发生 ADR^[1,21],药物初始或调整剂量期间及与中枢神经系统抑制剂联用时也易发生 ADR^[36]。

3.3.3 其他 如外周水肿、垂体功能障碍等 ADR,部分患者有既往病史,植入泵后该系统易发生 ADR^[22,28]。高剂量的吗啡会增加痛觉过敏、脊髓性肌阵挛的发生率,同时联用阿片类药物(如芬太尼)也会增加 ADR 的发生率^[23-25,35]。

3.4 鞘内泵入吗啡不良反应的处理、转归及预防

ADR 的处理包括吗啡的减量和停药、阿片类药物的轮换、对症处理等措施,经处理后大多数患者痊愈或好转。作为临床药师,建议采取以下监护措施保障用药安全。用药前,加强对患者病史的追溯,关注易发人群;使用时关注吗啡的浓度与剂量,用量尽可能基于个体化评估,不超过 PACC 推荐的标准;在吗啡初始、调量或近期增幅较大时,注意患者的临床表现,若发生 ADR,及时进行相应处理,长疗程治疗期间应重视患者用药教育,并定期随访。

综上所述,鞘内泵入吗啡 ADR 可累及多个系统,存在危险因素时更易发生,及时处理后大多数可好转。临床应用时,采取适当的监护措施,减少 ADR 发生,为安全有效的治疗提供更多保障。

【参考文献】

- [1] Chalil A, Staudt MD, Harland TA, et al. A safety review of approved intrathecal analgesics for chronic pain management[J]. Expert Opin Drug Saf, 2021, 20(4):439-451.
- [2] Deer TR, Pope JE, Hayek SM, et al. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations for Intrathecal Drug Delivery: Guidance for Improving Safety and Mitigating Risks[J]. Neuromodulation, 2017, 20(2):155-176.
- [3] 卫生部.药品不良反应报告和监测管理办法[EB/OL].(2011-05-04)[2021-11-01].<http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=b442a66fc52b4793a57160002ac2a1a9>.
- [4] Abejón D, del Saz JM, Ley L, et al. Spinal granuloma in a patient receiving a spinal infusion of morphine and clonidine[J]. Rev Esp Anestesiol Reanim, 2009, 56(6):380-384.
- [5] Jourdain V, Cantin L, Prud'homme M, et al. Intrathecal morphine therapy-related granulomas: faster to grow than thought [J]. Neuromodulation, 2009, 12(2):164-168.
- [6] Kim AJ, Basu S, Glass C, et al. Unique intradural inflammatory mass containing precipitated morphine: confirmatory analysis by LESA-MS and MALDI-MS [J]. Pain Pract, 2018, 18(7):889-894.
- [7] Haering M, Saleh C, Jaszczuk P, et al. Intrathecal pump catheter-tip granuloma recurrence with associated myelomalacia-how safe is intrathecal analgesic infusion therapy? A case report [J]. Surg Neurol Int, 2019, 10:62.
- [8] De Andrés J, Palmisani S, Villanueva Pérez VL, et al. Can an intrathecal, catheter-tip-associated inflammatory mass reoccur? [J]. Clin J Pain, 2010, 26(7):631-634.
- [9] Codipietro L, Maino P. Aseptic arachnoiditis in a patient treated with intrathecal morphine infusion: symptom resolution on switch to ziconotide [J]. Neuromodulation, 2015, 18(3):217-220.
- [10] Vadera S, Harrop JS, Sharan AD. Intrathecal granuloma and intramedullary abscess associated with an intrathecal morphine pump [J]. Neuromodulation, 2007, 10(1):6-11.
- [11] Blount JP, Remley KB, Yue SK, et al. Intrathecal granuloma complicating chronic spinal infusion of morphine. Report of three cases [J]. J Neurosurg, 1996, 84(2):272-276.
- [12] Arnold PM, Harsh V, Oliphant SM. Spinal cord compression secondary to intrathecal catheter-induced granuloma: a report of four cases [J]. Evid Based Spine Care J, 2011, 2(1):57-62.
- [13] Zacest AC, Carlson JD, Nemecek A, et al. Surgical management of spinal catheter granulomas: operative nuances and review of the surgical literature [J]. Neurosurgery, 2009, 65(6):1161-1164.
- [14] Langsam A. A case of spinal cord compression syndrome by a fibrotic mass presenting in a patient with an intrathecal pain management pump system [J]. Pain, 1999, 83(1):97-99.
- [15] Bejjani GK, Karim NO, Tzortzidis F. Intrathecal granuloma after implantation of a morphine pump: case report and review of the literature [J]. Surg Neurol, 1997, 48(3):288-291.
- [16] Bschorer M, Martinez-Moreno M, Tietke M, et al. The management of unresectable intrathecal catheter-tip-associated granuloma using morphine therapy cessation and spinal cord stimulation [J]. Cureus, 2020, 12(8):e10160.
- [17] Williams BS, Wong D, Amin S. Case scenario: self-extraction of intrathecal pump medication with a concomitant intrathecal granulomatous mass [J]. Anesthesiology, 2011, 114(2):424-430.
- [18] Hoederath P, Gautschi OP, Land M, et al. Formation of two consecutive intrathecal catheter tip granulomas within nine months [J]. Cent Eur Neurosurg, 2010, 71(1):39-42.
- [19] Jhas S, Tuli S. Intrathecal catheter-tip inflammatory masses: an intraparenchymal granuloma [J]. J Neurosurg Spine, 2008, 9(2):196-199.
- [20] Zimmerman A, Rauck RL. The delayed appearance of neurological signs in intrathecal granuloma warrants imaging surveillance: a case series and review of the literature [J]. Pain Pract, 2012, 12(7):561-569.
- [21] Scherens A, Kagel T, Zenz M, et al. Long-term respiratory-depression induced by intrathecal morphine treatment for chronic neuropathic pain [J]. Anesthesiology, 2006, 105(2):431-433.
- [22] Veizi E, Tornero-Bold M, Hayek SM. Resolution of intrathe-

- cal hydromorphone or morphine-induced peripheral edema by opioid rotation to fentanyl: a case series [J]. *Pain Pract*, 2016, 16(6):E94-E98.
- [23] Zhou K, Sheng S, Wang GG. Management of patients with pain and severe side effects while on intrathecal morphine therapy: a case study[J]. *Scand J Pain*, 2017, 17:37-40.
- [24] Singla A, Stojanovic MP, Chen L, et al. A differential diagnosis of hyperalgesia, toxicity, and withdrawal from intrathecal morphine infusion [J]. *Anesth Analg*, 2007, 105(6):1816-1819.
- [25] Guo X, Li Y, Yang Y, et al. Intrathecal morphine combined with ropivacaine induces spinal myoclonus in cancer patients with an implanted intrathecal drug delivery system: three case reports [J]. *Medicine*, 2019, 98(18):e15330.
- [26] Ruan X, Liu H, Couch JP, et al. Recurrent cellulitis associated with long-term intrathecal opioid infusion therapy: a case report and review of the literature [J]. *Pain Med*, 2010, 11(6):972-976.
- [27] 李春叶, 吴跃, 王华, 等. 鞘内药物输注植入系统治疗难治性癌痛术后并发阵发性多汗1例[J]. *中国肿瘤临床*, 2021, 48(6):323-324.
- [28] Xenidis M, Pandya N, Hanes E. Effects of intrathecal opioid administration on pituitary function [J]. *Pain Med*, 2013, 14(11):1741-1744.
- [29] Loughrey JP, Nedeljković SS. Dissociative mental state in a patient with an intrathecal drug administration system[J]. *Anesth Analg*, 2002, 95(4):1009-1011.
- [30] Uppal GS, Haider TT, Dwyer AY, et al. Reversible urinary [J]. *Spine*, 1994, 19(6):719-720.
- [31] Loomba V, Gupta M, Kim D. Persistent hiccups with continuous intrathecal morphine infusion [J]. *Clin J Pain*, 2012, 28(2):172-174.
- [32] Ruan X, Couch JP, Shah R, et al. Persistent hiccup associated with intrathecal morphine infusion pump therapy[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2007, 86(12):1019-1022.
- [33] Tran BW, Dhillon SK. Continuous intravenous lidocaine as an effective pain adjunct for opioid-induced bowel dysfunction: a case report [J]. *A A Pract*, 2019, 13(9):335-337.
- [34] 魏梦娅, 李京, 王春侠, 等. 1例鞘内吗啡输注系统植入术后并发顽固性腹泻患者的护理[J]. *当代护士*, 2020, 27(2):152-154.
- [35] Ruan X. Drug-related side effects of long-term intrathecal morphine therapy [J]. *Pain Physician*, 2007, 10(2):357-366.
- [36] Deer TR, Pope JE, Hanes MC, et al. Intrathecal therapy for chronic pain: a review of morphine and ziconotide as firstline options [J]. *Pain Med*, 2019, 20(4):784-798.

收稿日期:2021-11-04 本文编辑:任洁