

癌痛药物治疗的新观念

【作者】王凯峰 潘宏铭

浙江大学医学院附属邵逸夫医院肿瘤内科 (浙江杭州 310016)

【摘要】目前癌痛的治疗已经成为晚期恶性肿瘤患者姑息治疗中的重要内容之一。本文就国内外癌痛治疗的一些基本原则及新观念进行综述,同时对难治性癌痛的治疗、癌痛控制中的一些特殊问题以及癌痛指南的特点进行分析,以期临床医师对癌痛药物治疗的新观念有进一步了解。

【关键词】恶性肿瘤;疼痛;治疗

【中图分类号】R73; R9

【文献标志码】A

【文章编号】1672-3384 (2012) -04-0001-04

New opinion of medical treatment of cancer pain

【Writers】Wang Kai-feng Pan Hong-ming

【Abstract】The treatment of cancer pain has already become a most important way in palliative therapy. In this review, the new theories of cancer pain treatment were described. In order to further understand the new ideas in cancer pain therapy, the particular problems and the characteristic of cancer pain guidelines were also discussed in this article.

癌痛被看做是一种疾病,在晚期肿瘤患者中已经得到了前所未有的重视。新诊断的癌症患者中,约 1/4 有不同程度的疼痛,1/3 需要接受治疗,而 3/4 处于肿瘤的进展期^[1-2]。有研究表明,在中国的癌症患者中,57.1% 有经常发作或持续性癌痛,28.2% 有 > 7 分的重度癌痛,45.8% 认为经过治疗后,癌痛并没有得到很好的缓解^[3]。合理应用癌痛药物在晚期肿瘤患者的治疗中也至关重要。

1 癌痛的药物治疗原则和药物

药物治疗是控制癌痛最基本、最有效、最常用的方法,其具有有效、作用迅速、风险小、费用合理等优点。但是目前癌痛的控制仍旧不理想^[4]。癌痛药物治疗主要通过三种途径:改善痛源、改变中枢的痛感受(提高痛阈)和阻断痛觉在中枢神经系统中的传递。癌痛的基本治疗原则应该是标本兼治,即治疗癌痛为治标,治疗癌肿为治本,治标为治本提供最佳条件,二者互补才能起到更好的治疗作用。

世界卫生组织(WHO)在 1986 年提出了癌痛的三阶梯治疗,目前已经在世界范围内被广泛地接受^[5]。在该指南的指导下,合理的镇痛药物治疗,可以使

70% ~ 90% 的癌痛得到缓解。根据三阶梯镇痛原则,癌痛的治疗药物主要包括:①非甾体消炎药(non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs),如布洛芬等;②弱阿片类药物(即从阿片类药物中提取出来的),如可待因等;③强阿片类药物,如吗啡、羟考酮、芬太尼、美沙酮、氢吗啡酮等;④非麻醉性镇痛药、抗抑郁药、抗惊厥药与神经安定药、糖皮质激素类药、局部麻醉药以及其他一些药物,如阿米替林、卡马西平、加巴喷丁等。

1.1 疼痛控制的首选治疗药物

在临床实践中,应根据不同的疼痛评估程度进行药物治疗:①对于轻度癌痛,一般采用 NSAIDs;②对于轻至中度的疼痛,若 NSAIDs 无效,常常需要考虑阿片类药物,同时可以联合应用 NSAIDs。对于难治性癌痛可以应用辅助药物,这些药物实际上是治疗除癌痛以外的症状,如三环类抗抑郁药等;③对于中重度癌痛,常常是用足量的阿片类药物,可以合并 NSAIDs。

1.1.1 NSAIDs NSAIDs 可以有效治疗组织伤害和炎症。有研究表明,NSAIDs 可以通过抑制肿瘤的炎

性反应达到抗肿瘤疼痛的效果^[6]。NSAIDs可以单独使用,或者在单独使用效果不明显时与阿片类药物联合使用。传统的非选择性NSAIDs可以同时抑制环加氧酶-1 (cyclooxygenase-1, COX-1)和环加氧酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2),但是容易造成胃黏膜损伤。COX-2选择性 NSAIDs能适当减少胃过敏的状况,且不会降低血小板功能。在Ⅱ期临床研究中,COX-2抑制药甚至表现了一定的协同抗肿瘤作用^[7]。另有研究表明其对生存没有获益^[8],但在癌痛的控制过程中发挥着较为明显的作用^[9];同时研究发现,其可以抑制长期阿片类药物所导致的血管生成,被认为是癌痛控制中的“最佳搭档”^[10],值得深入的研究。

1.1.2 弱阿片类药物 WHO推荐的代表药物为可待因。5%~10%的可待因在体内转化成吗啡,镇痛效果为吗啡的1/7左右,持续时间与吗啡相似,欣快感及成瘾性较吗啡弱,对呼吸中枢抑制轻微,无明显便秘、尿潴留及体位性低血压等不良反应。曲马朵通过激动中枢的不同受体(阿片受体和 α 受体)增强镇痛效果。目前研究表明,曲马朵在轻中度疼痛的控制中,特别是第二阶梯镇痛药物的使用中,具有明显的疗效及安全性,其优于氨酚双氢可待因片(路盖克)^[11]。

1.1.3 强阿片类药物 WHO推荐的代表药物为吗啡。其主要作用于 μ 受体,同时与 κ 受体及 σ 受体也有一定的竞争性结合,从而抑制P物质的释放,提高痛觉域,最终达到镇痛效果。其对内脏痛及骨关节痛的镇痛效果要优于神经痛。因对阿片受体的选择性不强,因此会同时出现抑制呼吸中枢、缩小瞳孔、扩张阻力血管和容量血管(引起体位性低血压),兴奋肠道平滑肌和括约肌(引起便秘),收缩输尿管及增加膀胱括约肌张力(引起尿潴留)等不良反应,反复应用可发生耐受、成瘾。

氢吗啡酮作为一个新型强阿片类药物缓释剂,在欧美已经上市,其镇痛效果较佳,便秘等不良反应的发生率会略低。芬太尼的镇痛效果约是吗啡的100倍,且具有较好的脂溶性,可以作为透皮吸收的贴剂,同时可以透过血脑屏障,因此在慢性癌痛控制中起着重要的作用^[12]。美沙酮在1937年就在德国开发成功,具有较强的 μ 受体结合特性,其外消旋体是N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体

潜在的拮抗药,因此可以防止阿片类药物耐受;同时具有一定的控制神经病理性疼痛的作用,目前已在海外得到较广泛的应用。

1.2 爆发痛药物治疗

爆发痛是癌痛患者经常面临的临床问题。1/2~2/3的慢性癌痛患者有过爆发痛的经历。

药物治疗能有效控制基础持续性疼痛,缓解爆发痛。理想的爆发痛治疗药物应该应用方便、起效快、药物在机体内代谢速度亦较快。目前尚无发表的证据支持非阿片类镇痛药和抗抑郁药治疗爆发痛具有显著的效果,一般治疗指南推荐阿片类药物治疗爆发痛效果满意。目前常用的药物是即释吗啡。吗啡口服易吸收,血浆半衰期约3h,是最常用的强阿片类镇痛药。欧洲姑息治疗学会(EAPC)推荐治疗爆发痛的最初解救剂量为每日吗啡总剂量的1/6(17%),再据效果增减剂量。一般情况下首先采取口服给药,但有学者认为起效较慢,建议注射给药、舌下或直肠给药,特别是对于无法口服药物的患者,认为皮下或黏膜给药较佳。

吗啡和羟考酮即释剂型是治疗爆发痛最常用的口服阿片类药物,由于口服给药需要 $\geq 30\text{min}$ 才能起效,可作为可预知偶发痛发作前的预防药物。门诊患者一般推荐口服给药或经口腔黏膜给药治疗爆发痛。胃肠道以外给药可以作为治疗爆发痛的另一种给药途径,特别适用于住院患者及养老院患者。

1.3 难治性癌痛的治疗

在晚期癌症患者中,有相当一部分患者的癌痛并未得到很好的控制,特别是合并神经病理性疼痛、躯体痛或内脏痛的癌症患者。此外,行走痛、肿瘤腰颈部转移侵犯神经根以及颜面部肿瘤的癌痛都属于难治性疼痛。另外,爆发痛和偶发性剧痛也非常棘手,治疗效果往往不理想。这些都可归为难治性癌痛。联合治疗是难治性癌痛的重要内容之一。使用阿片类药物缓释剂、镇痛佐剂(如抗抑郁药、抗惊厥药和NSAIDs等)疗法目前仍然是难治性癌痛治疗的基石。

难治性癌痛中有很大部分是难治性神经痛,长效硫酸吗啡对神经性癌痛效果不佳。而羟考酮对

多种阿片受体都有活性,是治疗神经性癌痛的较好选择。美沙酮是一种具有抗 NMDA 作用的长效阿片类药物,是治疗神经性癌痛的又一选择。

然而,增加吗啡剂量不仅不能显著缓解神经性癌痛,还可增加不良反应发生率。长期使用大剂量阿片类药物与患者痛觉过敏、精神激动、幻视、幻听和肌阵挛性抽搐等相关。上述阿片类药物的毒性可通过减少阿片类药物的剂量及转换使用阿片类药物等方法降低,例如吗啡转化为羟考酮等。难治性神经痛患者还可口服氯胺酮^[13],作为一种 NMDA 受体拮抗药,可减少阿片类药物的用量。

此外,也有研究表明,二甲基亚砜(DMSO)联合碳酸氢钠可以在难治性癌痛中获得较好的效果^[14],脊髓离断术在难治性癌痛中也具有重要的作用,但是,鉴于其应用的比例较小,目前尚未广泛开展^[15]。

2 国内外癌痛药物治疗中的一些特殊问题

2.1 疼痛药物的给药方式

根据三阶梯镇痛原则,口服给药是最常用的给药方法。也有静脉、直肠、透皮给药等多种方法。一些特殊的治疗如神经节阻断也可以应用在镇痛治疗中。镇痛应从最简单的剂量方案和无创伤的治疗手段开始,并密切观察治疗效果。对于无法口服药物或有吸收障碍的患者,可以考虑透皮给药或黏膜给药。此外,对于爆发痛或难治性疼痛的患者,可以考虑皮下、肌肉注射或静脉给药。

第三阶梯用药要特别遵循按时给药和用药剂量个体化的原则,去除传统对吗啡用药的观念(惧怕成瘾、强调呼吸抑制),主要应根据患者的忍受程度,以完全解除疼痛为目标来用药。“按时给药”能够维持较平稳的血药浓度,可有效地缓解疼痛,又可避免产生欣快感,不易成瘾,这一点必须向患者及其家属解释清楚。“痛时给药”是癌痛治疗的大忌,但在吗啡滴定时除外。吗啡的临床用量变化很大,与对阿片受体敏感的个体差异有关,因此,临床用药应遵循剂量个体化的原则。应在正确评估患者疼痛程度的情况下,合理使用吗啡制剂,彻底解除患者疼痛。

在三阶梯之外,有学者提出第四阶梯,即介入

镇痛治疗。其主要包括神经毁损或消融术等有创操作,但其安全性及实用性有待于进一步研究证实。

2.2 癌痛的辅助治疗和药物

通过控制肿瘤之外的疾病以达到控制癌痛的效果,可以称之为癌痛的辅助治疗。辅助治疗可以和常规的阿片类药物或 NSAIDs 联用,以达到较好的镇痛效果。治疗药物主要包括:①抗抑郁药及抗癫痫药^[16],在癌痛治疗中,其有缓解神经痛的作用。由于患者常有眩晕或胃肠道反应,故常在临睡前服用;②抗惊厥药^[17],其可以缓解神经病理性疼痛;③糖皮质激素,由于其具有减轻局部水肿或局部炎症的作用,故其可以在短时间内缓解肿瘤压迫所致的癌痛,缺点是不良反应较多;④双膦酸盐^[18],其对缓解骨转移引起的疼痛具有较好的作用,目前在临床应用广泛。

2.3 癌痛治疗的成瘾和耐药性

目前认为,成瘾(精神依赖性)是心理的依赖,是患者为寻求心理上的快感而非为肿瘤镇痛而获取阿片类药物(或其他麻醉药物及精神药物)。有研究表明,在 24000 例患者中,仅 7 例存在成瘾性。生理依赖性(躯体依赖性)是指长期应用阿片类药物,突然停药或注射拮抗药时出现的戒断症状:打呵欠、流泪、流涕、喷嚏、肌肉收缩、焦虑、躁动、易怒、腹部痉挛等。在临床上,随着疼痛被逐步控制甚至消失,逐步撤药便可以避免此类症状的发生。耐受性是指躯体适应了阿片类药物的应用,可以长期予以缓释制剂进行镇痛治疗,这意味着,若疼痛控制不佳则可以根据需要提高阿片类药物的剂量。因此,为了保证良好的生活质量,应该合理科学地应用镇痛药物。

3 国内外三个疼痛指南对癌痛药物的使用指导

3.1 美国 NCCN 成人癌痛指南

美国 NCCN 成人癌痛指南强调阿片滴定过程的两个阶段,即短效阿片药物滴定阶段和控缓释剂型的维持治疗,而提倡采用短效药物滴定与控缓释剂型相结合的灵活原则,实现对基础性疼痛和爆发痛的控制。这点对我国癌痛治疗具有较强的借鉴意义。该指南较 WHO 的《癌症三阶梯镇痛原则》更为细化。此外,该指南提出治疗难治性癌痛的更有效策略:

更换阿片类药物或减量；对于某些严重病例，应暂停阿片类药物、考虑非阿片类药物联合辅助镇痛药或给予介入治疗控制疼痛。

3.2 欧洲 ESMO 癌痛治疗指南

欧洲 ESMO 癌痛治疗指南重点阐述止痛的基本原则和药物，因此更适合经过培训的、有一定止痛经验的临床医生参考。此外，该指南推荐的阿片类药物滴定策略更为简单、灵活。在治疗爆发痛时，该指南强调使用快速起效的短效药物，提倡皮下或静脉给药，这是与 NCCN 成人癌痛指南的明显不同之处。其原因可能在于：经口腔黏膜迅速吸收、起效的各种不同类型的芬太尼制剂已在美国上市多年，可采用这些制剂快速止痛。但对于一些欧洲国家而言，芬太尼制剂昂贵，有些患者不可使用，因此 ESMO 的这一观点更符合欧洲实际情况，同时对于我国肿瘤医师也颇具实用性。此外，NCCN 成人癌痛指南不仅全面阐述了癌痛评估、治疗，还涉及止痛药物、技术的最新进展。

3.3 NCCN 成人癌痛指南（中国版）

NCCN 成人癌痛指南（中国版）是建立在美国 NCCN 成人癌痛指南基础之上，结合目前我国癌痛控制现状而制定的适合中国人群的癌痛指南。该指南重点突出了癌痛评估的重要性，这一点与美国 NCCN 的基调保持一致。同时，我国的指南也有自身的特点：①重视癌痛的初始治疗，把快速安全控制癌痛作为主要目标，强调治疗手段的多样性，强调缓释药物与即释药物的结合，止痛药物与预防不良反应药物的结合；②关注癌痛治疗细节，特别是药物不良反应的预防；③关注中国具体国情，走有中国特色的个体化癌痛规范治疗之路。

【参考文献】

- [1] Goudas LC, Bloch R, Gialeli-Goudas M, et al. The epidemiology of cancer pain [J]. Cancer Invest, 2005, 23:182-190.
- [2] Svendsen KB, Andersen S, Arnason S, et al. Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: a review of prevalence, characteristics and mechanisms [J]. Eur J Pain, 2005, 9:195-206.
- [3] Dhingra L, Lam K, Homel P, et al. Pain in underserved community-dwelling Chinese American cancer patients: demographic and medical correlates [J]. Oncologist, 2011, 16:523-533.
- [4] Breivik H, Cherny N, Collett B, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes [J]. Ann Onc, 2009, 20:1420-1433.
- [5] Thapa D, Rastogi V, Ahuja V. Cancer pain management-current status [J]. J Anaesthesiol Clin Pharmacol, 2011, 27:162-168.
- [6] Greene ER, Huang S, Serhan CN, et al. Regulation of inflammation in cancer by eicosanoids [J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2011, 96:27-36.
- [7] Lipton A, Campbell-Baird C, Witters L, et al. Phase II trial of gemcitabine, irinotecan, and celecoxib in patients with advanced pancreatic cancer [J]. J Clin Gastroenterol, 2010, 44:286-288.
- [8] Koch A, Bergman B, Holmberg E, et al. Effect of celecoxib on survival in patients with advanced non-small cell lung cancer: a double blind randomised clinical phase III trial (CYCLUS study) by the Swedish Lung Cancer Study Group [J]. Eur J Cancer, 2011, 47:1546-1555.
- [9] Rao PN, Grover RK. Apricoxib, a COX-2 inhibitor for the potential treatment of pain and cancer [J]. Idrugs, 2009, 12:711-722.
- [10] Farooqui M, Li Y, Rogers T, et al. COX-2 inhibitor celecoxib prevents chronic morphine-induced promotion of angiogenesis, tumour growth, metastasis and mortality, without compromising analgesia [J]. Br J Cancer, 2007, 97:1523-1531.
- [11] Tassinari D, Drudi F, Rosati M, et al. The second step of the analgesic ladder and oral tramadol in the treatment of mild to moderate cancer pain: a systematic review [J]. Palliat Med, 2011, 25:410-423.
- [12] Kim KS, Simon L. Transport mechanisms in oral transmucosal drug delivery Implications for pain management [J]. Math Biosci, 2011, 229:93-100.
- [13] Jackson K, Ashby M, Howell D, et al. The effectiveness and adverse effects profile of "burst" ketamine in refractory cancer pain: The VCOG PM 1-00 study [J]. J Palliat Care, 2010, 26:176-183.
- [14] Hoang BX, Tran DM, Tran HQ, et al. Dimethyl sulfoxide and sodium bicarbonate in the treatment of refractory cancer pain [J]. J Pain Palliat Care Pharmacother, 2011, 25:19-24.
- [15] Atkin N, Jackson KA, Danks RA. Bilateral open thoracic cordotomy for refractory cancer pain: a neglected technique [J]. J Pain Symptom Manage, 2010, 39:924-929.
- [16] Bennett MI. Effectiveness of antiepileptic or antidepressant drugs when added to opioids for cancer pain: systematic review [J]. Palliat Med, 2011, 25:553-559.
- [17] Rana SP, Ahmed A, Kumar V, et al. Successful management of a difficult cancer pain patient by appropriate adjuvant and morphine titration [J]. Indian J Palliat Care, 2011, 17:162-165.
- [18] Coluzzi F, Mandatori I, Mattia C. Emerging therapies in metastatic bone pain [J]. Expert Opin Emerg Drugs, 2011, 16:441-458.