

## 癌性疼痛药物不良反应的防治

【作者】 李君

北京大学人民医院麻醉科 (北京 100044)

【摘要】 治疗癌性疼痛最常用的药物是阿片类药物和非甾体消炎药。阿片类药物常见的不良反应包括便秘、恶心、呕吐、呼吸抑制和尿潴留等。非甾体消炎药常见的不良反应包括胃肠道损伤、肝肾损伤、血液系统损害等。治疗时以预防不良反应为主,包括避免用于高危人群、控制剂量与时间、同时使用治疗不良反应的药物等。出现不良反应时应及时采取相应的治疗措施。

【关键词】 癌性疼痛; 不良反应; 阿片类药物; 非甾体消炎药

【中图分类号】 R453;R971;R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384 (2012) -04-0037-04

## ADR Management for antalgic use of cancer pain

【Writers】 Li Jun

【Abstract】 Opioids and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are most widely used in the treatment of cancer pain. Common side effects of opioids include constipation, nausea, vomiting, respiratory depression, urinary retention, etc. Common side effects of NSAIDs include injury of gastrointestinal tract, liver and kidney dysfunction, hematological system damage, etc. We have given priority to preventing these side effects, including avoiding for high-risk patients, control doses and time, using drug treatment for the side effects, and so on. We should take immediate and appropriate treatment when side effects develop.

癌性疼痛的治疗中往往包括多种药物,以中枢性镇痛药为主,其中又以阿片类药物为代表,其他用于治疗癌性疼痛的药物还有非甾体消炎药(NSAIDs)、抗惊厥药、抗抑郁药等。阿片类药物的各种不良反应令麻醉镇痛科、肿瘤科之外的科室医生望而却步,临床应用时倾向于不用或少用,这就不能为癌性疼痛患者提供充分的镇痛治疗。同时,药物治疗中出现的不良反应还会降低患者的依从性,影响下一步治疗,严重时甚至会导致危及生命的并发症。因此,应重视这些不良反应,并且积极防治。这些药物中最易引起不良反应的药物为阿片类镇痛药和 NSAIDs。

### 1 阿片类镇痛药的不良反应及其防治

阿片类镇痛药不良反应的防治:①改变阿片类药物的给药途径;②降低阿片类药物的剂量,包括加用辅助药物、治疗疼痛的病因及神经阻滞等治疗

方法;③改变阿片类药物的种类<sup>[1]</sup>。

#### 1.1 便秘

便秘是阿片类药物最常见的重要不良反应之一。其他可引起便秘的药物有 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗药(如曲马朵)、三环类抗抑郁药、抗惊厥药等。在普通人群中便秘的发生率约 10%, > 65 岁的老年人约 20%,癌症患者约 50%,晚期癌症患者约 78%,而服用阿片类药物的癌症患者便秘发生率为 90% ~ 100%。对于 > 65 岁、服用阿片类药物的癌症患者,应特别注意便秘的预防和治疗<sup>[2]</sup>。

便秘这一不良反应与其他阿片类药物的不良反应不同,患者不会因长期用药而耐受,它不仅会出现于用药初期,而且还会持续存在于阿片类药物镇痛治疗的全过程。便秘如得不到及时控制,可引起严重并发症,成为有效缓解疼痛的最大障碍<sup>[3]</sup>。引起便秘的机制为:①与肠肌丛阿片受体结合,使环

状肌收缩大于纵形肌, 从而导致肠蠕动减慢, 结肠黏膜分泌减少, 直肠括约肌张力增加; ②降低直肠对张力的敏感性。

1. 1. 1 预防措施 开始服用阿片类药物时, 患者应增加液体摄入、活动量或食用富含纤维素的食物, 建立和保持规律的排便习惯。此外, 还需预防性使用刺激性泻药和(或)大便软化剂。增加阿片类药物剂量的同时需要增加通便药物的剂量<sup>[4]</sup>。

1. 1. 2 治疗措施 便秘的治疗目标为每1~2天排便1次。常见治疗便秘的药物: ①泻药; ②胃肠动力药; ③选择合适的阿片类药物; ④阿片受体拮抗药。

使用泻药时应尽量采取个体化治疗方案, 多数情况下需同时使用刺激性泻药和大便软化剂。对于卧床、每天饮水量少的患者应避免大剂量使用泻药, 否则会使这些患者的大便干硬, 不利于排便。尽量减少使用栓剂和灌肠剂。阿片类药物加量时, 也需预防性增加通便药物剂量。

通便药物的局限性: 患者依从性不佳(包括患者的习惯、通便药物的味道、服用药物过多等多种原因); 过山车效应(经常会有便秘和腹泻交替出现); 通便药物的不良反应(绞痛、腹胀、恶心、水电解质紊乱等); 栓剂/灌肠剂(使患者不适、无尊严感, 其不良反应包括水电解质紊乱、出血、穿孔和败血症等)。

不同的阿片类药物在中枢与胃肠道的药物分布比例也不同, 芬太尼在中枢与胃肠道的药物分布比例是1:1.1, 而吗啡为1:3.4。使用芬太尼透皮贴剂者发生便秘的风险远远低于使用缓释羟考酮及吗啡者。

中枢拮抗药, 包括纳洛酮、纳曲酮和纳美芬。给予纳洛酮口服时肝首过清除效应非常明显, 其在肠壁中的生物活性远高于全身的活性。但是纳洛酮剂量增加时阿片类药物撤药反应的风险也会增加。纳洛酮用于治疗阿片类药物导致的便秘时, 剂量从2mg qd<sup>[5]</sup>至12mg tid<sup>[6]</sup>不等。外周拮抗药, 包括甲基纳曲酮<sup>[7]</sup>、爱维莫潘<sup>[8]</sup>和聚乙二醇化 naloxol (NKTR-118)<sup>[9]</sup>。中枢拮抗药的缺点是影响阿片类药物的镇痛效果, 外周拮抗药主要拮抗胃肠道内的

$\mu$  受体, 既能缓解便秘又不会引起撤药反应。甲基纳曲酮是美国 Progenics 公司开发的第一个外周阿片受体拮抗药。甲基纳曲酮不通过血脑屏障, 可缓解阿片类药物引起的便秘, 且不影响镇痛效果, 也不引起戒断症状。可经口服、静脉及皮下等多种途径给药。静脉注射吗啡 0.05mg · kg<sup>-1</sup> 的患者, 使用甲基纳曲酮 6.4 ~ 19.2mg · kg<sup>-1</sup> 口服与安慰剂组相比, 口-盲肠转运时间(OCTT)缩短30%, 且无阿片类药物撤药反应<sup>[10]</sup>。目前美国FDA已批准甲基纳曲酮用于治疗阿片类药物引起的便秘。但目前这些药物还未在中国上市。

如果经以上处理便秘仍不缓解, 需考虑是否有肠梗阻或粪便嵌塞的可能性。

## 1. 2 恶心、呕吐

阿片类药物对延髓呕吐中枢化学感应区有兴奋作用, 故易引起恶心、呕吐。恶心、呕吐的发生率约30%, 一般发生于用药初期, 症状大多在4~7d内缓解, 随着用药时间的延长会逐渐耐受<sup>[11]</sup>。其他可引起恶心、呕吐的药物有NSAIDs、曲马朵等。正在进行化疗或放疗以及脑转移的患者也可伴有恶心、呕吐等症状, 服用上述镇痛药物可能使恶心、呕吐加重。需要注意的是, 患者出现恶心、呕吐时, 应排除如便秘、中枢神经系统病变、化疗、放疗、高钙血症等原因<sup>[4]</sup>。

1. 2. 1 预防措施 对于既往使用阿片类药物出现恶心、呕吐的患者, 强烈推荐预防性使用止吐药物。最常用的预防药物是甲氧氯普胺, 但需注意乳腺癌患者禁用。

1. 2. 2 治疗措施 轻度恶心可选用甲氧氯普胺片、维生素B<sub>6</sub>片; 重度恶心、呕吐可选用5-HT拮抗药, 如昂丹司琼、格拉司琼等, 但需注意, 这类药物可能导致便秘。难治性恶心呕吐可给予丙氯拉嗪每4~6h 10~20mg口服, 或氟哌啶醇每6~8h 0.5~1mg口服。仍不能缓解的患者, 可换用其他镇痛药物、联合用药或改变给药途径。除此之外还应积极治疗便秘。

## 1. 3 过度镇静

多见于阿片类药物和曲马朵治疗初期、加大剂量或合用抗惊厥药、镇静药治疗期间。1~3d后症状多能自行缓解。部分患者因长期受疼痛困扰而失

眠,初始使用阿片类药物镇痛治疗数日内的过度镇静状态可能与理想控制疼痛后补偿睡眠有关。如果患者出现明显的过度镇静症状,首先应排除引起嗜睡及过度意识障碍的其他原因,如中枢神经系统疾病、水电解质紊乱等。

1.3.1 预防措施 根据患者疼痛程度、合并症和一般状况等,制定个体化镇痛方案,避免过度镇静的发生。

1.3.2 治疗措施 必要时可给予兴奋药物治疗,如咖啡因。哌甲酯能够增强镇痛作用,减轻服用阿片类药物癌症患者的镇静症状<sup>[3]</sup>。使用哌甲酯这类精神兴奋药能使患者耐受更大剂量的阿片类药物。此外,还可给予莫达非尼每日上午200~400mg口服,或右旋安非他命每日上午5mg。

#### 1.4 精神症状

晚期癌症患者有很多因素可能导致精神症状,尤其是在生命即将结束的最后一周。当精神症状急性发生时通常与阿片类药物特异相关。有些患者还会出现认知错乱、幻觉等。在使用几天稳定剂量的阿片类药物后,这些症状通常会消失。晚期患者认知改变应注意与缺氧、尿毒症、脑转移、长期使用激素、其他精神药物所致的高钙血症等相鉴别。

使用哌替啶易出现中枢神经不良反应,与用药剂量及代谢产物去甲哌替啶的血浆浓度相关。如去甲哌替啶的血浆浓度达 $422\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 时患者出现战栗感,达到 $463\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 时出现震颤及抽搐,达到 $814\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 时出现肌阵挛及癫痫大发作<sup>[12]</sup>。

如果认为阿片类药物与之明显相关,建议停用目前使用的阿片类药物,用另一种阿片类药物替代。也可以用补液或精神类药物缓解症状,包括苯二氮草类药物或其他镇静药物。必须谨慎使用苯二氮草类药物,因为它可能加重某些患者的镇静和精神错乱状态。氟哌啶醇是最常使用的。

同时服用阿片类药物(包括曲马朵)和5-HT再摄取抑制药(如某些抗抑郁药)的患者,可增加中枢神经系统毒性反应的发生率(5-HT综合征),故应当避免。

#### 1.5 呼吸抑制

主要表现为呼吸频率减慢,呼吸变浅,通气量

减少,口唇发绀等。心电监护可出现脉搏氧饱和度下降。血气分析可出现动脉血氧分压和血氧饱和度下降,二氧化碳分压升高。合并呼吸系统疾病的患者,或与其他镇静药物发生协同作用时,呼吸抑制的风险将明显增高,需谨慎用药并密切监测。

1.5.1 预防措施 高危患者用药期间应密切监测神志、呼吸等生命体征。保持患者气道通畅,滴定用药。

1.5.2 治疗措施 持续或间断给氧,必要时可使用呼吸兴奋药。用药3~5d后,呼吸抑制症状一般可自行减弱或消失。一旦出现严重呼吸抑制,可用纳洛酮缓解,必要时进行人工呼吸。每2~3min给予纳洛酮 $0.04\sim0.08\text{mg}$ ( $1\sim2\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),直至患者神志、呼吸好转为止。最大剂量为2mg。作用时间为1h。给药后监测 $\geq 2\text{h}$ ,以防止再次出现镇静现象。由于纳洛酮拮抗镇痛作用,可能会导致高血压、心律失常、肺水肿、恶心、呕吐,以及可能诱发阿片成瘾患者急性戒断症状。老年人和心脏病患者需小心使用,以避免心血管并发症的发生。

#### 1.6 尿潴留

阿片类药物引起尿潴留的发生率低,主要是由于膀胱出口括约肌痉挛所致。尿潴留的发生率与阿片类药物剂量呈正相关。尿潴留的发生率较低,但如果经鞘内和硬膜外给予阿片类药物,尿潴留发生的概率增加。前列腺肥大患者也属高危人群。

1.6.1 预防措施 避免同时使用镇静药,增加活动量,避免膀胱过度充盈。

1.6.2 治疗措施 可采用诱导自行排尿法,如听水声、热水冲洗会阴部、按摩下腹部等。诱导排尿失败时,可考虑留置导尿管。上述方法无效时可以临睡前给予特拉唑嗪 $1\sim10\text{mg}$ 或坦洛新 $0.4\sim0.8\text{mg}$ 口服。对于持续尿潴留难以缓解的患者,可考虑换用其他镇痛药。

#### 1.7 肌阵挛

肌阵挛可能偶与阿片类药物治疗有关,与其服用剂量相关,但不可预测。不会随用药时间的延长而耐受。吗啡的神经兴奋性代谢产物可能与肌阵挛和癌痛患者使用大剂量阿片类药物后出现的痛觉过敏状态有关。但是肌阵挛也会在给予其他阿片类药物后出现。也有人提出肌阵挛与一些辅助用药或者吗啡制剂中的防腐剂有关。当阿片类药物和选择性

5-HT 再摄取抑制药合用时,会增加肌阵挛的发生率。如果可能,将阿片类药物减量、换一种阿片类药物或加用苯二氮䓬类药物(如地西泮、氯硝西泮或咪达唑仑)通常可以减轻肌阵挛。有外周肌松作用的药物也可以减轻肌阵挛,例如丹曲林<sup>[13]</sup>。

## 2 非甾体消炎药的不良反应及其防治

### 2.1 胃肠道损伤

胃肠道损伤是应用 NSAIDs 最常见的不良反应,包括腹胀、消化不良、恶心、呕吐、腹泻和消化道溃疡,严重时可导致消化道穿孔或出血,甚至死亡。防治措施为:①高龄、有溃疡病史等高危患者禁用或慎用;②尽量避免与糖皮质激素合用;选用对胃肠道影响小的药物,例如 COX-2 抑制药;③尽量减少连续使用 NSAIDs 的时间;同时使用 H<sub>2</sub> 受体拮抗药或质子泵抑制药保护胃肠道黏膜。

### 2.2 肝肾损伤

肝损伤从轻度转氨酶升高到严重的肝细胞坏死;肾损伤表现为急性肾衰竭、肾病综合征、肾乳头坏死、水肿、高血钾和(或)低血钠等。防治措施为:①肝肾功能异常者避免使用;②高危患者慎用;③长期用药者应定期复查肝肾功能,以便及时发现异常。

### 2.3 血液系统损害

血液系统损害包括各种血细胞减少和缺乏,其中以粒细胞减少和再生障碍性贫血较为常见,一般发生率不高。其防治措施为:①有出血病灶时避免使用;②肝损伤、低凝血酶原血症、维生素缺乏和术前患者避免使用;③与抗凝药物合用时减少 NSAIDs 剂量。

### 2.4 其他不良反应

NSAIDs 的其他不良反应还有头痛、头晕、嗜睡、失眠、过敏反应等,发生率较低。预防措施主要为高危人群慎用,与其他可能导致相同不良反应的药物合用时减少剂量。

## 3 小结

总之,对癌痛患者的治疗目标是舒适并且保证生活质量。在治疗癌痛过程中应当预料到阿片类药

物和 NSAIDs 的不良反应,积极预防和治疗不良反应,保证患者的生活质量。

## 【参考文献】

- [1] Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report [J]. J Clin Oncol, 2001, 19:2542-2554.
- [2] Levy MH. Palliative care and oncology: integration leads to better care [J]. Oncology (Williston Park), 2011, 25:1275.
- [3] 于翠萍, 安建雄. 如何防治阿片类药物引起的便秘 [J]. 中国处方药, 2008, 7: 74-76.
- [4] Swam R, Abernethy AP, Angheliescu DL, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Adult Cancer Pain Guideline, V.1.2010 [R/OL]. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/supportive](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/supportive)
- [5] Liu M, Wittbrodt E. Low-dose oral naloxone reverses opioid-induced constipation and analgesia [J]. J Pain Symptom Manage, 2002, 23:48-53.
- [6] Meissner W, Schmidt U, Hartmann M, et al. Oral naloxone reverses opioid-associated constipation [J]. Pain, 2000, 84:105-109.
- [7] Sawh SB, Selvaraj IP, Danga A, et al. Use of methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in critical care patients [J]. Mayo Clin Proc, 2012, 87: 255-259.
- [8] Vaughan-Shaw PG, Fecher IC, Harris S, et al. A meta-analysis of the effectiveness of the opioid receptor antagonist alvimopan in reducing hospital length of stay and time to GI recovery in patients enrolled in a standardized accelerated recovery program after abdominal surgery [J]. Dis Colon Rectum, 2012, 55:611-620.
- [9] Camilleri M. Opioid-induced constipation: challenges and therapeutic opportunities [J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106:835-842.
- [10] Yuan CS, Foss JF, Osinski J, et al. The safety and efficacy of oral methylnaltrexone in preventing morphine-induced delay in oral-cecal transit time [J]. Clin Pharmacol Ther, 1997, 61:467-475.
- [11] 伏晓, 姚恩霞, 徐前进. 阿片类药物不良反应防治对策 [J]. 中华全科医学, 2008, 6: 752.
- [12] Mercadante S, Portenoy RK. Opioid poorly-responsive cancer pain. Part 3. Clinical strategies to improve opioid responsiveness [J]. J Pain Symptom Manage, 2001, 21:338-354.
- [13] 姜华, 冯艺. 阿片类药物镇痛治疗中的中枢毒性反应——肌阵挛 [J]. 中国医刊, 2007, 42: 33-34.