

肿瘤科临床药师参与癌痛个体化治疗的实践体会

翁秀华¹, 薛鸿林², 王长连^{1*} (1.福建医科大学附属第一医院, 福州 350005; 2.解放军第175医院, 福建 漳州 363000)

摘要: 目的 探讨临床药师如何参与癌性疼痛的治疗, 更好地为临床疼痛治疗提供药学服务。方法 临床药师加入疼痛治疗团队, 熟练掌握药物不良反应、禁忌证、代谢排泄途径、相互作用等特点, 结合考虑患者年龄、并发症、肝肾功能、病史等具体情况, 以说明书及相关文献为循证依据, 与医师探讨镇痛治疗方案, 为患者选用适宜药物。结果 临床药师

作者简介: 翁秀华, 女, 硕士, 副主任药师 Tel: 15960015688
教授 Tel: (0591)87981331 E-mail: WCL@medmail.com.cn

E-mail: shirly0409@163.com

*通信作者: 王长连, 男, 主任药师,

提出建议及意见多为医师认可并接受,从而提高临床疼痛治疗的合理性,降低或避免不良反应。**结论** 镇痛治疗中,临床药师可通过全面考虑药物特点并结合患者具体情况,分析比较同类药物,根据患者个体特征,为患者选择最适宜药物。

关键词: 肿瘤;疼痛;实践;临床药师

中图分类号: R979.1

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)07-0881-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.07.030

Oncology Clinical Pharmacists Participating in Individualized Treatment of Cancer Pain

WENG Xiuhua¹, XUE Honglin², WANG Changlian^{1*} (1.The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China; 2.PLA 175 Hospital, Zhangzhou 363000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate how clinical pharmacists participate in the treatment of cancer pain, and to improve pharmacy services for pain therapy. **METHODS** Clinical pharmacists joined cancer pain management team, skillfully mastered drug characteristics such as adverse reactions, contraindications, metabolic excretion pathway, and interaction, considered the specific information of patient's, such as age, complications, liver and kidney function, disease history, etc., then clinical pharmacists based on drug instruction and professional literature, discussed with doctors to select appropriate drugs for patients. **RESULTS** Most recommendations and advices from clinical pharmacists were recognized and accepted by physicians, which improved the rationality of the clinical pain treatment, reduced and avoided adverse reactions. **CONCLUSION** In cancer pain treatment, clinical pharmacists can through analyzing drug characteristics and patients specific conditions comprehensively, then comparing similar drugs to choose the most appropriate drugs for patients.

KEY WORDS: oncology; cancer pain; practices; clinical pharmacists

癌性疼痛是恶性肿瘤常见的并发症,特别是晚期癌症患者 31%~90%伴有不同程度的疼痛,癌性疼痛严重影响患者生活质量。1995 年,美国疼痛学会主席 James Campbe 提出将疼痛列为第 5 大生命体征,2000 年 WHO 提出让所有的癌痛患者无痛,但是至今为止,癌痛的治疗仍不尽人意,即使在发达国家,也还有 40%以上的患者没有得到满意的止痛治疗。我国的癌痛控制率则更低。癌痛控制不满意的主要原因包括医患对镇痛药物的不了解、对药物不良反应高度恐惧以及疼痛本身的复杂性等^[1]。目前临床疼痛治疗主要根据“WHO 三阶梯止痛原则”、美国国家综合肿瘤网(NCCN)成人癌痛临床实践指南、欧洲临床肿瘤协会(ESMO)癌痛指南等,但临床实际情况千变万化,临床工作中应结合患者具体情况,实行个体化治疗,以达到良好的镇痛效果。临床药师基于对镇痛药物全面而充分的了解,熟悉药物的体内过程、相互作用、严重不良反应等特征,在实践工作中可充分发挥专业特长,积极参与镇痛个体化用药方案的制定,以提高镇痛效果,并减少不良反应的发生。本研究拟通过几个案例探讨临床药师如何参与镇痛治疗。

1 分析比较同类镇痛药不良反应强弱,结合患者具体情况选用药物

案例 1: 患者,男,65 岁,诊断为前列腺癌,

既往排便较不规律,时有便秘,给予开塞露、液体石蜡、聚乙二醇 4000 散、番泻叶等对症处理,症状好转。本次入院后由于出现疼痛,数字疼痛评分法(NRS)达到 7 分,为重度疼痛,医师将原镇痛方案曲马多缓释片 0.1 mg q12h,调整为硫酸吗啡缓释片 40 mg po q12h 治疗。调整药物次日,患者复又出现便秘,给予上述通便药物对症处理后症状仍无好转,考虑吗啡引起便秘可能性大。吗啡为阿片类激动剂,通过激动胃肠道阿片受体,使胃肠张力增加、蠕动减弱、内容物的停留时间延长、水分吸收而引起便秘^[2]。阿片类药物不良反应多数在用药一段时间后可耐受,但便秘症状较难耐受,可伴随使用阿片类药物的整个过程。临床药师认为,此老年患者既往多有便秘,故在选用镇痛药上,尤应注意其胃肠反应。阿片类药物对胃肠道的作用通常由肠内的 μ 和 δ 受体介导^[3]。非经胃肠给药的便秘发生率相对而言较低。经皮持续释放阿片类药物可减少药物对消化道的影响,一项 Meta 分析表明,经皮给药的便秘发生率较口服低^[4]。阿片类镇痛药中,芬太尼透皮贴为经皮给药,其便秘发生率在本类药物中最低,其便秘发生率与吗啡及羟考酮的比例分别为 1:1.44 和 1:1.78^[5]。临床药师建议医师更换药物为芬太尼贴剂 4.2 mg q72h,临床医师认可并采纳。同时临床药师对患者进行用药指导,告知患者镇痛贴

剂粘贴的部位、方法及注意事项等，并进行饮食指导及健康教育，患者的疼痛得到控制，且便秘症状渐较前有所缓解。

同类镇痛药物的不良反应强弱不尽相同，药师应针对患者对药物的具体反应，对同类药物进行分析比较，遴选对患者某方面不良反应最小的药物。

2 熟悉药物的禁忌证，避免使用禁用药物

案例 2：患者，女，51 岁，诊断为肺癌Ⅳ期，因出现重度疼痛给予盐酸吗啡缓释片 20 mg q12h 镇痛治疗，疼痛控制尚可。之后，患者出现反复头痛伴呕吐、颈抵抗和四肢肌力下降等症状，CT 提示脑部出现转移瘤，瘤周有水肿带。医师考虑为疾病进展，肿瘤脑转移导致颅高压。颅内压升高的患者应禁用或慎用阿片类药物，因阿片类药物可致颅压升高，但患者由于重度疼痛亟需阿片类镇痛，临床医师与药师探讨阿片类药物中对颅压影响较小的药物，拟为本患者选择最适宜的镇痛药。药师查阅相关资料后认为，阿片类药物升颅压机制为其抑制呼吸，导致血中 CO_2 分压升高，造成脑血管扩张，从而升高颅压^[2]。本类药物中，羟考酮主要作用于 κ 受体， κ 受体激动剂导致呼吸抑制较 μ 受体激动剂少见^[3]，其对脑血管的影响也较小，故对颅压的影响可能较吗啡小；查阅相关说明书，对颅高压患者，本类药物中吗啡禁用，而羟考酮和芬太尼慎用。临床药师分析后认为更换吗啡为羟考酮缓释片，对颅压的影响较小，医师认可并采纳建议。

临床药师应熟悉各种阿片类药物的禁忌证及其药理机制，结合患者具体情况，在临床工作中及时做出判断，避免选择禁用药物。

3 了解药物代谢途径，结合患者肝肾功能选药

案例 3：患者，男，76 岁，诊断肺癌晚期，由于重度癌性疼痛给予羟考酮缓释片 20 mg q12h。采用紫杉醇联合顺铂(TP)方案化疗 2 周期后，复查肾功能示肾小球滤过率为 $35 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 。患者年龄较大，且使用具有肾毒性的顺铂，化疗后肾功能下降，根据美国慢性肾功能不全的 CKD 分期，本患者属于中度肾功能障碍。药师分析，肾功能损害的患者使用药物均应考虑药物排泄途径，选择主要经非肾途径排泄、且对肾功能无损害的药物。阿片类药物中，羟考酮主要经肾脏排泄，肾功能不全时，羟考酮及其活性代谢产物的 AUC 增高

40%~60%， $\text{GFR } 60 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 以下，应适当调整起始剂量，肾功能中度不全患者应慎用羟考酮。考虑到同类药物中，芬太尼主要在肝脏代谢，约 9% 的使用量以代谢产物的形式排泄入粪便，约 75% 的芬太尼主要以无活性代谢产物的形式从尿液排出，尿液中原形药物 <10%，肾功能中度受损的患者可使用常规量的 75%^[6]，临床药师和医师探讨后，认为根据本患者肾功能情况，改用芬太尼贴剂更为适宜。

患者住院化疗期间，其肝肾功能可能由于化疗或疾病进展而变化，在用药过程中，药师应熟悉药物的代谢排泄途径，同时密切结合患者的肝肾功能情况，为其选用合适药物。

4 充分考虑药物相互作用，降低用药风险

案例 4：患者，男，73 岁，诊断为中央型肺癌晚期，因癌痛加重医师给予吗啡缓释片 20 mg q12h。患者因肺部气管内肿块，呼吸功能稍有减退。药师考虑到本患者为老年患者，且使用阿片类药物，此二者均是引起呼吸抑制的危险因素^[7]，另患者因气管内肿瘤呼吸功能已有减退，因此对本患者，药师重点关注其呼吸功能。后因患者失眠，医师给予加用艾司唑仑片改善睡眠。药师分析艾司唑仑与阿片类联用可能加重对患者呼吸功能的影响。艾司唑仑属于苯二氮草类中枢镇静药，与阿片类联用，对中枢抑制有协同作用，说明书建议联用时应调整阿片类用量，此外，艾司唑仑为脂溶性药物，而吗啡为水溶性药物，吗啡最大呼吸抑制作用在伴有脂溶性药物时发生得更快^[3]。故药师与医师探讨，建议暂不给予艾司唑仑片，可先给予中成药如枣仁安神胶囊辅助改善睡眠，继续关注睡眠情况，若必须给予苯二氮草类药物，也应密切监测呼吸功能，以免出现严重呼吸抑制，医师认同。同时，临床药师对患者在学习方式、作息时间等方面进行健康教育，告知患者减少白天睡觉时间，规律安排晚间休息时间，睡前可收听舒缓的音乐，可通过调整呼吸放松心情等。经过一周的调理，患者的睡眠渐得到改善。

癌痛治疗中，药师应关注药物是否具有不良反应叠加，或药物间有不利的相互作用，从而可避免不利因素，降低用药风险。

5 重视患者病史，避免选用诱发疾病药物

案例 5：患者，男，72 岁，诊断为直肠癌晚期，由于出现轻度疼痛，医师根据 WHO 三阶梯镇

痛原则给予第一阶梯非甾体类镇痛药双氯芬酸缓释胶囊治疗,同时给予 PPI 类药物奥美拉唑抑酸保胃。临床药师与患者交流中了解到患者曾有胃溃疡病史,而双氯芬酸属于非选择性 COX 酶抑制剂,可损伤胃肠道,使严重胃肠不良反应发生风险增加,老年患者风险更大。非甾体镇痛药物中,选择性 COX-2 抑制剂塞来昔布镇痛作用与双氯芬酸钠相当,但对胃肠道亦有一定的损伤作用,二者在说明书上均注明有消化性溃疡史患者慎用。药师分析非甾体类药物的胃肠道损伤主要由于 COX-1 作用引起,塞来昔布对 COX-1 几乎没有作用,对胃肠的损伤理论上应较小。为获得循证依据,药师查阅相关文献发现,一项系统性综述和 Meta 分析表明昔布类比传统 NSAID 明显降低消化性溃疡和溃疡并发症^[8]。另一项大型前瞻性随机对照试验研究提示,选择性 COX-2 抑制剂与非选择性 NSAID 联合质子泵抑制剂(PPI)相比显著降低全胃肠道不良反应发生风险^[9]。遂建议医师将双氯芬酸更换成塞来昔布胶囊治疗,医师同意临床药师的观点,调整用药。

高龄癌痛患者,多伴有基础疾病或有不同病史,在选药上尤应注意是否存在诱发病史的风险。药师宜积极与患者交流,全面考虑药物的特点和患者的具体情况,选用对原有疾病影响最小的药物。

综上所述,癌症疼痛的镇痛治疗是一项复杂而重要的临床课题,控制疼痛可显著改善患者的生存质量,增强与病魔抗争的信心。在镇痛治疗中,药师作为团队的一员,应与医师密切配合,与患者积极交流,在选用镇痛药物时,应结合患者具体情况,分析辨别患者疼痛的类型,持续动

态评估疼痛程度,还需注意患者的年龄、病史、现有症状等个体特征;另一方面,应全面分析比较镇痛药物之间的微小差别,综合考虑,针对患者特征用药,为患者选择最适镇痛药物,制定个体化镇痛方案,并对患者进行用药教育及健康教育,从而达到满意的镇痛效果,实现让肿瘤患者无痛的目标。

REFERENCES

- [1] ZHU L X, GAO F L. The situation and analysis of pain control [J]. Chin J Nursing(中华护理杂志), 2005, 40(3): 226-228.
- [2] YANG S J. Pharmacology(药理学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008: 242.
- [3] JIN Y Y(Translate). Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics(古德曼、吉尔曼治疗学的药理学基础) [M]. 10th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2004: 447-448.
- [4] TASSINARI D, SARTORI S, TAMBURINI E, et al. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature [J]. J Palliat Med, 2008, 11(3): 492-501.
- [5] STAATS P S, MARKOWITZ J, SCHEIN J. Incidence of constipation associated with long-acting opioid therapy: A comparative study [J]. South Med J, 2004, 97(2): 129-134.
- [6] REN J, MA L W(Translate). Oxford Handbook of Palliative Care(牛津临床姑息治疗手册) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006: 233.
- [7] SMITH L H. Opioid safety: is your patient at risk for respiratory depression? [J]. Clin J Oncol Nurs, 2007, 11(2): 293-296.
- [8] ROSTOM A, MUIR K, DUBÈ C, et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007, 5(7): 818-828.
- [9] CHAN F K, LANAS A, SCHEIMAN J, et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis(CONDOR): a randomized trial [J]. Lancet, 2010, 376(9736): 173-179.