



刘巍 主任医师,博士研究生导师。现任河北医科大学第四医院肿瘤内科主任、河北省肿瘤内科诊疗中心主任;为国务院特殊津贴专家,河北省有突出贡献的中青年专家,中国抗癌协会癌症康复与姑息专业委员会常委,中国抗癌协会化疗专业委员会委员,中国抗癌协会胃癌专业委员会青年委员,卫生部癌痛规范化治疗专家组成员。任《Annals of Oncology》中文版、《中国肿瘤临床》、《中国肿瘤防治杂志》等期刊编委。致力于恶性肿瘤内科诊治的临床与基础研究,为国家药理基地肿瘤内科专业承担数十项国际与国内多中心临床研究。培养硕士50余名,博士15名。在专业核心期刊发表论文100余篇,主编著作2部,参编学术著作8部。主持国家自然科学基金、吴阶平基金会专项基金、中华国际医学交流基金会项目、河北省自然科学基金等多个项目,作为第一主研人获得河北省政府科技进步二等奖1项,三等奖6项。

《欧洲癌痛阿片类药物镇痛指南》带来的启示

刘 巍

关键词 癌痛 指南 阿片类 爆发痛 不良反应
doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.21.004

由欧洲姑息治疗委员会(European Association of Palliative Care, EAPC)授权欧洲姑息治疗研究合作组(European Palliative Care Research Collaborative, EP-CRC)编写的《欧洲癌痛阿片类药物镇痛指南》经过多次修改完善,终在2012年2月以《Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC》(《癌痛的阿片类药物治疗:EAPC基于循证医学证据的推荐》)为题发表于《Lancet Oncol》(后文简称EAPC指南)^[1]。EAPC指南保持了欧洲肿瘤专家撰写类似“指南”的一贯风格,比WHO癌痛治疗指南循证依据更为充足,较近几年出版的NCCN指南更为简约,对阿片类药物对癌痛治疗推荐的使用也有一些修正和补充。本文以EAPC指南内容为主线,将三种指南进行简单的综合分析比较,以期从中得到一些启示。

1 三阶梯药物的推荐

传统的WHO三阶梯给药原则,强调轻中重度疼痛对应一二三阶梯药物的治疗,特别是对二三阶梯中弱阿片类药物和强阿片类药物给予了较为明确的划分,但EAPC指南中对既往“严格”的强弱阿片类药物分类似乎给予了“模糊”处理,不再使用“强阿片、弱阿片”的提法,代之以“第二阶梯阿片类药物和第

三阶梯阿片类药物”的表述方法,用于区分以可待因和曲马多为代表的弱阿片类药物以及以吗啡为代表的强阿片类药物。

WHO指南中轻度疼痛应首选第一阶梯药物,主要代表药物为非甾体类抗炎镇痛药(NSAIDs),其中对乙酰氨基酚已取代水杨酸类药物阿司匹林,成为最主要的一阶梯药物,其胃肠道出血风险低,也不抑制血小板聚集,更安全。但该药没有抗炎作用,所以适用于非炎性疼痛,但长期大量使用时应注意肝脏毒性^[2]。而EAPC指南主要是对阿片类药物的使用进行了分析,没有特别推荐其单独治疗癌痛,仅针对这些药物与第三阶梯药物的联合应用提出推荐意见,认为联合应用可改善镇痛效果或降低阿片类药物的使用剂量。虽然其副作用相对较少,但由于疗效尚不确定,因此推荐力度较弱。

中度疼痛选择的二阶梯代表药物主要有曲马多、可待因的控缓释剂型等,它们克服了传统复合剂型中对乙酰氨基酚或NSAIDs的天花板效应,更便于调整剂量。EAPC指南也推荐曲马多、可待因作为二阶梯药物,但同时推荐了小剂量第三阶梯阿片类药物(如吗啡、羟考酮)作为替代药物。为曲马多、可待因治疗效果不佳的中度疼痛患者提供了更多的治疗选择。面对中度疼痛的患者,临床上习惯于从曲马多开始进行治疗,效果不佳时直接改用吗啡、羟考酮等传统三阶梯药物治疗。

WHO指南认为重度疼痛应选择第三阶梯药物,其中吗啡仍为首选最常用的强阿片类药物,口服仍是首选的给药途径;口服羟考酮、氢吗啡酮的即释和控缓释剂型可作为吗啡之外的选择。EAPC指南中对4篇综述(其中包含9项随机对照研究、654例患者)进行了综合分析,认为口服吗啡、羟考酮和氢吗啡酮的镇痛效果无明显差异,均可推荐做为首选第三阶梯阿片类药物用于中重度癌痛的治疗,但推荐级别不高。

事实上,癌痛多为慢性持续性疼痛,有随病情进展加重的趋势,临床中曲马多等二阶梯药物常与NSAIDs制成复合剂型,长期服用副作用不易控制,疼痛加重时增加剂量也不方便,患者在从二阶梯向三阶梯转换时还要忍受不必要的疼痛。同时,研究表明在治疗中度疼痛时,低剂量吗啡的止痛效果及耐受性与二阶梯药物相同,但价格相对便宜得多^[3]。

EAPC指南认为低剂量吗啡、羟考酮和氢吗啡酮属于二阶梯药物,打破了二三阶梯药物的界限,而NCCN指南更是弱化了三阶梯药物的概念,指出最佳镇痛药的选择取决于患者疼痛强度、现行的镇痛治疗以及伴随疾病,吗啡通常是既往未使用过阿片类药物患者的标准初始治疗药物,纯激动剂(例如,可待因、羟考酮、羟吗啡酮和芬太尼)是最常用的癌痛治疗药物。指出应该个体化确定阿片类药物的起始剂量、给药频率,并进行滴定,以在镇痛和不良反应之间获得平衡,并给出了各种止痛药物(包括NSAIDs在内)的详细使用特性、使用剂量、副反应处理等规范指导。

另外,作为强阿片类药物,美沙酮也是治疗重度癌痛的有效药物。EAPC指南对3项研究进行了综合分析,认为美沙酮与吗啡的镇痛效果无显著差异,但美沙酮的药代动力学比较复杂,半衰期长难以预期,而且对于其中枢神经系统不良反应(过度镇静),各研究的结果并不一致。因此,美沙酮可以作为其它第三阶梯口服阿片类药物的替代品,但为较弱级别的推荐。NCCN中也不推荐美沙酮作为首选药物,主要是因其药代动力学个体差异较大,考虑其较半衰期短的阿片类受体激动剂(吗啡、氢吗啡酮、芬太尼和羟考酮等)难以滴定。故两个指南都建议美沙酮作为吗啡、羟考酮等药物的替代治疗药物,且强调向经验丰富的疼痛专科医师咨询。同时,一些学者也不建议芬太尼用于初次接受阿片类药物止痛的患者^[4]。

2 阿片类药物的剂量滴定及药物剂量转换

在临床工作中,经过剂量滴定,以及由于疗效不佳或副反应难以耐受时的药物剂量转换,才能达到满意临床治疗效果,但其过程较为繁琐、且疗效与副

反应平衡也较难把握,如何尽快达到治疗目的往往是癌痛治疗过程中临床医师最为关注的问题。指南在这两方面也提出了指导意见。

2.1 阿片类药物的剂量滴定

EAPC指南分析了两项随机对照试验,认为口服即释吗啡和缓释吗啡,滴定效果无明显差别,相对于口服吗啡,静脉吗啡滴定的起效速度更快,两者的耐受性近似。考虑到口服优先的原则,指南推荐即释或缓释剂型的口服吗啡、羟考酮和氢吗啡酮都可用于阿片滴定。

NCCN指南中建议未使用过阿片类药物(并非长期每日服用阿片类药物)的患者如果疼痛严重(即疼痛强度评分7~10),应该接受短效阿片类药物快速滴定,方便滴定过程中的剂量调整及副反应处理,认为短效阿片类药物可以更快使疼痛治疗达到疗效与副反应平衡的满意效果。临床中大部分医师也习惯于应用短效阿片类药物滴定,再转化为中长效药物维持治疗。

2.2 阿片类药物剂量转换

EAPC指南对阿片类镇痛药物的转换进行了明确的定义:即在合理滴定药物剂量的前提下,首选的阿片类药物不能在疗效和副作用方面达到最佳平衡时,需要换用另一种第三阶梯药物镇痛的临床过程。阿片转换的药效学理论基础是,各种阿片类药物之间存在不完全交叉耐受性。通过对包括679例非对照性试验患者的资料的分析,阿片换药的成功率约为40%~80%,多见于从吗啡、氢吗啡酮或芬太尼转换为美沙酮^[5]。所以指南推荐患者在应用第三阶梯药物止痛时,如疼痛不能有效控制,且副作用严重和/或难以有效治疗时,可能会从阿片转换获益。NCCN指南同样认为阿片类药物不良反应明显,可更换为等效剂量的其他阿片类药物,以在镇痛和不良反应之间获得平衡^[6]。

两个指南均强调必须考虑到各种阿片类药物相对效能,以免造成过量或剂量不足。EAPC指南只简单地给予了阿片类药物滴定的原则,以及药物转换时的相对镇痛效能比,而NCCN指南中详细列出了阿片类药物等效剂量换算(剂量比率)、滴定以及维持用药的方法,并给出实例解释,更适合经验较少的临床医师参考。

3 阿片类药物给药途径

目前,口服给药作为首选的阿片类药物给药方式已成为各种指南的共识^[7],同时,EAPC指南认为芬太尼和丁丙诺啡贴剂治疗是无创、有效的,对于不能口服药物的癌痛患者而言,可能是第三阶梯药物中的更佳选择。而在我国透皮贴剂有时比口服制剂更

容易被肿瘤患者和医生选择,其在临床上的广泛使用可以说很具有“中国特色”,这可能与中国对麻醉镇痛药品管理较为严格,社区医疗建设不够完善,非住院患者口服或静脉给药较为不便,而且患者对于口服或静脉给药有害怕“成瘾”的顾虑等有关,相对而言透皮贴剂使用更为方便,患者心理上也更为容易接受,这也间接影响到医生的治疗决策。

此外,EAPC指南对18项临床研究及3篇综述进行了综合分析,给予4项强烈推荐:1)对于不能口服或无法应用透皮贴剂的患者,皮下给药途径可作为首选给药途径。皮下给药简单有效,吗啡、二乙酰吗啡和氢吗啡酮均可采用此途径给药。2)当患者存在皮下给药的禁忌症(如外周水肿、凝血功能障碍、末梢循环差以及需要高剂量阿片治疗或需要输注的药物容积较大)时,应考虑静脉给药。3)当需要迅速控制疼痛时,应采用静脉滴定吗啡。同时,指南提出了尽管阿片直肠给药是有效的,但很多情况下并无适合的剂型,而且很多患者也不愿接受此给药方式,因此与静脉或皮下给药相比,直肠给药应作为次选途径。

NCCN指南中也有类似推荐,此外,还提出目前在临床实践中广泛使用的镇痛药给药方式为:“按时”、“按需”和“患者自控镇痛”。“按时”给药是为了给慢性疼痛患者提供持续的疼痛缓解,口服缓释制剂或长效透皮贴剂较为合适。“按需”给药用于那些伴无痛间期的间歇性疼痛患者,也用于需要快速滴定剂量的患者。此时,口服速释剂型应作为首选给药方式,口服不能耐受者,可选择静脉或皮下给药方式。“患者自控镇痛”技术可以允许患者“一旦需要”即可自行推注阿片类药物,更适合静脉给药。临床上常见的疼痛患者常常为慢性疼痛伴爆发痛的患者,此类患者在接受“按时给药”方案的同时还应将“解救剂量”作为后续治疗。实际上也是一种“按需”给药,同时也往往是“患者自控”的。

4 爆发痛的治疗

NCCN指南中没有专门单列出爆发痛的处理原则及方法,但整个指南都强调对于持续性疼痛,最好按时给阿片药物,同时处方短效药物治疗爆发痛的原则。

EAPC指南则对爆发痛的处理更为明确,将爆发痛定义为:爆发痛是指患者的基础性疼痛在按时服用阿片类药物得以满意控制时,仍然出现的短暂的疼痛加剧。对含有9项随机对照研究的综述及一系列研究进行了分析,支持下述强级别的推荐:1)因未控基础性疼痛所致的疼痛加重,要给予即释型口服阿片药物治疗,但要首先对每日按时服用的阿片类

镇痛药物剂量进行调整,而不是一味增加解救治疗的剂量。2)口服即释阿片、经口腔黏膜和经鼻黏膜吸收的芬太尼都可以有效的控制爆发痛。经口腔黏膜和经鼻黏膜吸收的芬太尼起效快,作用持续时间短,因此有时与口服即释阿片类药物相比更有优势。此外,EAPC指南还提出对预期性爆发痛,可在诱发动作开始前20~30 min给予半衰期较短的即释型阿片类药物,以预防爆发痛的突发。虽为较弱级别推荐,但也给予临床治疗较大提示和指导作用^[8]。

目前的临床实践中,盲目增加基础剂量追求“零爆发痛”,或者不关心爆发痛次数,而单纯增加处方短效药物治疗的方法都是不可取的。面对不同的患者,如何掌握基础止痛药物与临时处方剂量的平衡,达到平时疼痛评分3分以下,每日爆发痛小于3次的治疗目的,需要临床医生在遵循指南基本原则的基础上,重视个体化治疗,在临床实践中不断摸索。

5 阿片类药物不良反应的处理

阿片类药物的不良反应往往制约了药物的充分使用,EAPC指南专门列出阿片类相关性呕吐、便秘、中枢神经系统症状的治疗三个专题来进行评述。NCCN指南则更为详尽细致地列出七个专题提出了临床实践规范。具体的治疗规范及方法此处不再赘述,值得关注的是,两份指南中,我们能发现在出现不危及生命的阿片类药物相关不良反应时,首选往往是解救药物,如呕吐时应用氟哌啶醇或甲氧氯普胺,阿片相关性过度镇静时可选用哌醋甲酯,常规给予缓泻剂(如甲基纳曲酮等)预防阿片相关性便秘等^[9],而非立即减量或更换阿片类药物。临床中常会出现解救药物应用不充分的情况下盲目地更换阿片类药物,这样一方面会使止痛效果不佳,另一方面频繁换药会使患者最后无药可用。这就需要把握患者病情,灵活应用解救药物,在保证患者安全的前提下,达到止痛疗效和副反应平衡的目标。

6 神经病理性疼痛的处理

癌痛的形成包括伤害感受性和神经病理性机制。在癌痛伴有突发性疼痛的患者中,约1/4患者的疼痛存在神经病理性疼痛。各种指南均把阿片类药物列为癌性神经病理性疼痛的一线治疗药物^[10-11],但由于病因复杂,可能同时合并其它机制的疼痛,其治疗存在着不确定性,单纯阿片类药物治疗效果又往往不佳,故治疗中常常联合辅助镇痛药物^[12]。EAPC指南中认为最常采用的治疗神经病理性疼痛的辅助镇痛药物有三环类抗抑郁药(如阿米替林和丙咪嗪)和抗惊厥药物(加巴喷丁和普瑞巴林)。指南中收集到两项研究设立了安慰剂对照的试验数据,其中较强证据级别推荐为阿片类药物联合阿米替林或加巴

喷丁。联合治疗容易增加中枢神经系统的不良反应,故在使用上述非阿片类药物止痛时,应该通过药物的缓慢滴定来控制用量,以达到最佳止痛效果^[13]。

NCCN指南中也推荐单纯阿片类药物无法控制的神经病理性疼痛,加用的辅助用药除EAPC指南中推荐的三环类抗抑郁药和抗惊厥药物外,还推荐了皮质激素和局部麻醉药(如局部利多卡因贴剂)。同时更为细致地提出了接受他莫昔芬的同时使用选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)抗抑郁的乳腺癌患者,与单用他莫昔芬者相比,乳腺癌复发风险升高,提示临床医生在选择辅助用药的时候也需注意药物的相互作用。

7 小结

李小梅教授曾提到EAPC指南有3个主要特点:

1)更直观的问题导向性,即先列出问题,再提供证据,其后明确作答,便于读者快速查阅;2)更科学的证据导向性,建立在系统回顾的基础上,而不是证据的简单罗列和引用;3)更明确的临床导向性,指南专家组把有限的证据与他们丰富的临床经验相结合,客观推荐临床策略。与临床常用的WHO指南及NCCN癌痛指南比较,EAPC指南确实结合大量循证医学证据,对阿片类药物在临床癌痛治疗中需要关注的问题给予了解答和原则性的推荐,有较好的可操作性,适合有一定经验的专业癌痛医师参考应用。NCCN指南则更为详尽地在癌痛的评估、治疗、副反应处理等方面做了全面的阐述和推荐,在一些复杂之处甚至给出实例解释,更适合年轻、非专业癌痛医师参考。

此外,由于癌痛治疗相关的大型随机对照临床实验数据较少,有些问题目前尚无明确的答案,比如透皮吸收剂型阿片类药物是否可以取代口服药物作为首选剂型,静脉或皮下给药时采用患者自控镇痛泵的镇痛效果如何,预防爆发痛给药能否规范化等,EAPC指南对这些没有大型临床试验数据支持的问题只是提出了问题,引导今后的研究。

上述指南均是根据国外试验数据给出相应的推荐。由于人种、社会、经济等众多因素的不同,这些指南在中国是否适用还有待进一步的验证。这也督促我们在学习借鉴各种指南的基础上,设计针对国人自己的大型多中心、随机、对照临床试验,全面提高我国在该领域的整体临床研究水平,拿出真正有“中国特色”的癌痛临床实践指南。

参考文献

1 Augusto Caraceni, Geoffrey Hanks, Stein Kaasa, Michael I Bennett, Cinzia Brunelli, Nathan Cherny, Ola Dale, Franco De Conno, Marie Fallon, Magdi Hanna, Dagny Faksvåg Haugen, Gitte Juhl,

Samuel King, Pål Klepstad, Eivor A Laugsand, Marco Maltoni, Sebastiano Mercadante, Maria Nabal, Alessandra Pigni, Lukas Radbruch, Colette Reid, Per Sjogren, Patrick C Stone, Davide Tassinari, Giovambattista Zeppetella. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2): e58-68.

2 Bader P, Echte D, Fonteyne V, et al. European Association of Urology. Guideline on pain management[S]. 2010.

3 Grond S, Radbruch L, Meuser T, et al. High-Dose Tramadol in Comparison to Low-Dose Morphine for Cancer Pain Relief[J]. *Journal of Pain and Symptom Management*, 1999, 18(3):174-179S

4 Quigley C. The role of opioids in cancer pain[J]. *BMJ*, 2005, 331: 825-829.

5 Dale O, Moksnes K, Kaasa S. European Palliative Care Research Collaborative pain guidelines: opioid switching to improve analgesia or reduce side effects. A systematic review[J]. *Palliat Med*, 2011, 25(5):494-503.

6 Klepstad P, Kaasa S, Borchgrevink PC. Starting step III opioids for moderate to severe pain in cancer patients: dose titration: a systematic review[J]. *Palliat Med*, 2011, 25(5):424-430.

7 Caraceni A, Pigni A, Brunelli C. Is oral morphine still the first choice opioid for moderate to severe cancer pain? A systematic review within the European Palliative Care Research Collaborative guidelines project[J]. *Palliat Med*, 2011, 25(5):402-409.

8 Zeppetella G, Ribeiro MD. Opioids for the management of breakthrough cancer pain in adults: a systematic review undertaken as part of an EPCRC opioid guidelines project[J]. *Palliat Med*, 2011, 25(5):516-524.

9 Candy B, Jones L, Goodman ML, et al. Laxatives or methylantrexone for the management of constipation in palliative care patients[J]. *Sao Paulo Med J*, 2011, 129(4):277.

10 Attal N, Cruccu G, Haanpää M, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain[J]. *Eur J Neurol*, 2006, 13(1): 1153-1169.

11 Australian Pain Society. Evidence-based Recommendations for the Pharmacological Management of Neuropathic Pain[S]. 2008.

12 Bennett MI. Effectiveness of antiepileptic or antidepressant drugs when added to opioids for cancer pain: systematic review[J]. *Palliat Med*, 2011, 25(5):553-539.

13 Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations[J]. *Pain*, 2007, 132(3):237-251.

(2012-09-16 收稿)

(2012-10-11 修回)

(本文编辑:刘惠琴)