

1 例胰腺癌合并肝功能不全患者的镇痛分析

唐蒲菁¹ 黄光辉² 高燕灵¹ 郑彩云¹ 戴亨纷³

1.福建医科大学附属福清市医院,福建福清 350300;2.福建省福清市妇幼保健院,福建福清 350300;3.福建医科大学附属福州市第一医院,福建福州 350009

[摘要] 探讨临床药师在肿瘤住院患者伴有疼痛及肝功能不全治疗过程中的作用,通过参与 1 例胰腺癌合并肝功能不全患者的治疗过程,利用所学的专业知识和技能对患者出入院的全过程进行药学监护,及对临床医师进行用药指导,从而提高患者用药安全性,减少治疗过程中出现药物不良反应的风险,增加患者用药依从性。通过该患者的全程指导,临床药师建议肝功能不全的老年患者,若其属于重度疼痛,初始镇痛推荐口服美沙酮片剂。

[关键词] 临床药师;胰腺癌;疼痛;肝功能不全

[中图分类号] R735.9

[文献标识码] C

[文章编号] 1673-9701(2021)01-0135-05

Analgesic analysis on a patient with pancreatic cancer complicated with hepatic insufficiency

TANG Pujing¹ HUANG Guanghui² GAO Yanling¹ ZHENG Caiyun¹ DAI Hengfen³

1.Fuqing Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fuqing 350300, China; 2.Fuqing Maternal and Child Health Care Hospital in Fujian Province, Fuqing 350300, China; 3.Affiliated Fuzhou First Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350009, China

[Abstract] To investigate the function of clinical pharmacists in the treatment of cancer in patients with pain and hepatic insufficiency, by the means of participating in the treatment of a patient with pancreatic cancer complicated with hepatic insufficiency, and using our professional knowledge and skills to carry out pharmaceutical nursing during the whole process of admission and hospitalization, as well as to giving medication guidance to clinicians. So as to improve the safety of patients' medication, reduce the risk of adverse drug reactions in the treatment process and increase the compliance of patients' medication. Through the whole-course guidance of the patient, the clinical pharmacist suggested that the elderly patients with hepatic insufficiency should take oral methadone tablets for initial analgesia if they were suffering from severe pain.

[Key words] Clinical pharmacist; Pancreatic cancer; Pain; Hepatic insufficiency

胰腺癌是一种高度恶性的消化道肿瘤,特点为病程短、进展快、死亡率高。其死亡率在中国和美国分别位于第六位和第四位,胰腺癌的死亡率几乎和发病率相等,这与其难以早发现密切相关^[1]。早期的胰腺癌可采取手术根治切除的方式配合辅助化疗进行治疗,而晚期胰腺癌的治疗仅能稍微延长患者的生存时间和降低患者的痛苦。相较于其他癌症如肺癌咯血、食道癌进行性吞咽困难的特异性表现,胰腺癌并没有特异性的早期症状,只是表现为腹痛、腹泻、食欲不振和其他消化道疾病相似的临床症状^[2]。故在发现胰腺癌时,患者往往已经进展到中晚期,错失了根治性切除的时机。近年来,免疫治疗已成为肿瘤治疗的一个新方向,在多种肿瘤中取得了一定疗效。1 项抗 PD-1 抗体治疗晚期肿瘤的试验结果显示^[3],14 例转移性胰腺癌患者中未观察到客观缓解反应,说明 PD-1 抑制剂对胰腺癌的单药疗效并不理想。但是免疫检查点抑制

剂在与其他方案的联合治疗中,其价值得到了体现。有研究表明,PD-1 联合 GVAX 能够抵抗应用 GVAX 导致的免疫抑制,肿瘤微环境中的 CD8⁺T 淋巴细胞水平明显增加,提高了实验小鼠的生存率^[4]。目前,多项不同类型的 PD-1 抑制剂联合不同治疗方案的临床试验正在进行中(NCT03190265、NCT03006302、NCT03374293、NCT02648282),其结果值得关注^[5]。

1 临床资料

1.1 病史摘要

患者,男,64 岁,以“胰腺癌 1 个月”为主诉于 2019 年 10 月 8 日入院。缘于入院前 2 个月无明显诱因出现全腹痛,呈阵发性剧痛,无放射痛,无其他系统阳性症状。腹痛无法自行缓解,服用“氨酚羟考酮片”后缓解。2019 年 8 月胃镜显示:①十二指肠降部见一隆起肿物,大小为 4 cm×5 cm;②慢性萎缩性胃炎伴

胆汁反流;③胃窦多发黄色瘤。

1.2 治疗经过

入院后完善血、生化功能等检查。血常规:白细胞 $9.03 \times 10^9/L$;淋巴细胞比率 20.6%;单核细胞比率 7.2%;未成熟粒细胞百分比 4.0%;单核细胞 $0.65 \times 10^9/L$;红细胞分布宽度-CV 16.3%;评价血小板体积 13.3 fL;生化:总蛋白 64.6 g/L;清蛋白 28.1 g/L;总胆红素 $99.7 \mu\text{mol/mL}$ (相当于 5.83 mg/mL),ALT 145 U/L,AST 54 U/L,GGT 322 U/L。“胰头癌累及十二指肠降部”诊断明确,排除化疗禁忌证后,于 2019 年 10 月 10 日行 FOLFOX 方案第一周期化疗。化疗过程中予以双环醇、还原型谷胱甘肽、丁二磺酸腺苷蛋氨酸等药物通过多种机制进行保肝治疗,帕洛诺司琼、甲氧氯普胺、兰索拉唑等药物护胃,甲泼尼龙琥珀酸钠预防过敏和止吐,美沙酮、吗啡和依托考昔镇痛。用药医嘱见表 1。

1.3 病史特点

患者的病史特点如下:①高血压 15 年,平日规律服用降压药物氯沙坦钾片和苯磺酸左旋氨氯地平片 1 片;否认吸烟史,既往饮酒 2~3 两/d,目前已经戒酒 4 个月;②T 36.8℃;P 73 次/min;R 18 次/min;BP 126/84 mmHg;③肿瘤标志物:CEA 18.5 ng/mL;CA199 >1000 U/mL;生化指标:总胆红素 $99.7 \mu\text{mol/mL}$;ALT 145 U/L;AST 54 U/L;GGT 322 U/L;ALP 154 U/L;属于 3 级重度肝损伤。肌酐清除率 67 mL/min,属于轻度肾损伤;④CT 显示肿瘤累及十二指肠降部,包绕门静脉和肠系膜上动静脉,肝多发转移可能,考虑晚期肿瘤,外科治疗无效;⑤NRS 评分:初次评分 10 分。

1.4 诊断分析及治疗原则

患者症状主要表现为阵发性腹痛,外院胃镜显示十二指肠降部见一隆起肿物,肿瘤标志物升高,考虑壶腹部肿瘤和胰头癌。CT 全腹部平扫+增强显示:①壶腹部、胰头钩突部 MT 累及十二指肠降部,包绕门静脉和肠系膜上动静脉。②肝内散在异常密度影,转移瘤可能。外院十二指肠降部黏膜病理显示:低分化腺癌。

胰头癌累及十二指肠降部诊断明确,肝多发性转移可能。

该患者考虑胰腺癌合并肝转移。属于合并转移的晚期胰腺癌,其治疗原则如下:①化疗原则:胰腺癌化疗根据体能状态进行化疗,体能状态的评分可根据 ECOG 评分进行参考。0~1 分为体能较好者,2 分为体能较差者,3~4 分不宜进行化疗。该患者属于体能状态较佳者。体能较佳者的一线化疗方案为吉西他滨单药或联合(替吉奥、厄洛替尼、白蛋白紫杉醇)双药进行治疗,FOLFIRINOX 方案亦可;二线化疗方案使用一线方案未使用的药物进行治疗,避免产生耐药,体能较佳者的二线方案可使用伊立替康脂质体/奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙的联合方案^[2];②止痛原则:患者初次入院 NRS 评分 10 分,属于重度疼痛。根据癌症三阶梯止痛原则应使用强阿片类药物+NASIDs 予以镇痛;③保肝原则:在《肝脏炎症及其防治专家共识》^[6]中提及,抗炎保肝药物的使用以 1~2 种为宜,不宜超过 3 种,联合应用时不宜使用机制相同的药物。保肝用药医嘱见表 2。

表 2 患者保肝用药方案

药品名称	用药剂量	给药方法	给药时间
双环醇片	25.0 mg/tid	Po	10 月 9—14 日
丁二磺酸腺苷蛋氨酸肠溶片	1.0 g/bid	Po	10 月 9—14 日
注射用还原型谷胱甘肽	2.4 g/qd	Ivgtt	10 月 9—14 日

1.5 治疗方案合理性分析

1.5.1 保肝合理性分析 患者生化显示:总胆红素 $99.7 \mu\text{mol/mL}$ (相当于 5.83 mg/mL),ALT 145 U/L,AST 54 U/L,GGT 322 U/L。根据《药物性肝损伤诊治指南》^[7]患者胆红素水平升高至正常值上限的 4~5 倍,转氨酶升高到 4 倍以上,属于 3 级肝损伤,患者的肝损伤类型属于混合型的肝损伤,既有肝炎症状,又有胆汁淤积的症状。

表 1 用药医嘱表(除止痛药物)

用药医嘱	剂量	给药方式	用药时间
奥沙利铂+5% GS 250 mL	150.00 mg	Ivgtt	10 月 9 日
亚叶酸钙+5% GS 250 mL	712.00 mg	Ivgtt	10 月 9 日
氟尿嘧啶+0.9% NS 70 mL	4.00 g	Civ	10 月 9—11 日
盐酸帕洛诺司琼+0.9% NS 100 mL	0.25 mg/qd	Ivgtt	10 月 9 日
兰索拉唑+0.9% NS 100 mL	30.00 mg/bid	Ivgtt	10 月 9—14 日
甲氧氯普胺注射液	10.00 mg/qd	Im	10 月 9—12 日
甲泼尼龙+0.9% NS 100 mL	40.00 mg/qd	Ivgtt	10 月 9—12 日
双环醇片	25.00 mg/tid	Po	10 月 9—14 日
丁二磺酸腺苷蛋氨酸肠溶片	1.00 g/bid	Po	10 月 9—14 日
注射用还原型谷胱甘肽+0.9% NS 100 mL	2.40 g/qd	Ivgtt	10 月 9—14 日
复方消化酶 II	1.00 粒/tid	Po	10 月 9—14 日

双环醇为联苯结构衍生物,可通过多种机制达到抗炎、保肝、降酶的作用。双环醇可以抑制肝脏损伤后多种炎症调控因子,如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 等,还能抑制氧自由基和一氧化氮的生成,提高体内抗氧化物的浓度来减轻炎症和氧化损伤,从而达到稳定肝细胞膜、改善线粒体功能和保护肝细胞核 DNA 的作用,达到抗炎保肝的疗效^[7]。双环醇在化学性、免疫性、药物性及脂肪性肝损伤模型中均表现出其抗炎保肝的作用。在化学性肝损伤中,双环醇可以减轻线粒体的病理形态变化,改善线粒体损伤和能量代谢障碍,还能诱导热休克蛋白的表达,保护肝细胞,提高肝内自由基清除相关酶的活性并抑制自由基的表达来降低自由基水平^[8]。在免疫性和脂肪性肝损伤中,双环醇能抑制相关炎症因子如 NF- κ B、TNF- α 的水平来降低 ALT 和 AST。通过以上机制,双环醇可实现抗肝细胞坏死、减轻炎症反应、促进肝细胞再生等作用,从不同角度保护肝细胞。患者 ALT 升高 3 倍以上,有使用指征,根据其说明书建议,剂量为每日 3 次,每次 1 片。

丁二磺酸腺苷蛋氨酸能为人体提供腺苷蛋氨酸,腺苷蛋氨酸在人体中通过转甲基和转硫基作用有利于肝内淤积胆汁的排泄,从而达到减轻黄疸、降低转氨酶的作用,多用于伴有肝内胆汁淤积等各种肝病。在胆汁淤积的患者中,腺苷蛋氨酸主要通过两种机制达到利胆的目的,一是通过质膜磷脂甲基化来合成膜磷脂从而降低胆固醇与磷脂的比例,调节肝脏细胞膜的流动性;二是通过转硫基反应来促进内源性解毒过程中含硫化合物的形成,减轻肝脏损伤^[9]。患者血清胆红素严重超标,且检查也显示胆管内胆汁淤积。有使用指征,据说明书建议,其剂量为每日 1~2 g,使用合理。

还原型谷胱甘肽(GSH)是一种主要存在于细胞质中的辅酶和辅基,参与机体的三羧酸循环和糖代谢,亦可通过其结构上的-SH 和体内的自由基结合,加速形成低毒的易代谢化合物,加速自由基的排泄,阻碍自由基对肝细胞的损伤,从而减轻化疗的毒副作用^[7]。此外,GSH 能改善肝脏的合成,有解毒、灭活激素等功能,并促进胆酸代谢,有利于消化道吸收脂肪及脂溶性维生素。适时补充外源性 GSH 可以预防、减轻及终止组织细胞的损伤,改变病理生理过程。化疗前 15 min 按 1.5 g/m² 的剂量使用,能减轻化疗药物对肝脏的损伤。该患者根据其肝脏病理情况和化疗方案联合使用 3 种不同机制的保肝药物来防治肝脏损伤,其药物使用合理。

1.5.2 镇痛合理性分析 患者第一次入院时 NRS 评分高达 10 分,腹痛剧烈,属于重度疼痛,根据《癌症疼痛诊疗规范(2018 年版)》^[9]中的阶梯原则使用强阿片类+

NASIDs 镇痛,并且患者属于中重度肝损伤,应选择对肝肾功能影响较小的镇痛药物。常用的口服强阿片类药物有美沙酮、吗啡、芬太尼、羟考酮等,而这些药物在肝肾功能不全患者中的应用是需要特别注意的。阿片类药物在肝肾功能不全者的代谢与正常人有极大的不同,药物可能蓄积导致中毒。具体镇痛方案见表 3。

表 3 患者镇痛用药

药品名称	用药剂量	给药方法	给药时间
盐酸美沙酮片	5 mg/q12 h	Po	10 月 8—10 日
盐酸吗啡片	5 mg/qd	Po sos	10 月 10 日 01:43
盐酸吗啡片	10 mg/qd	Po sos	10 月 10 日 19:17
盐酸布桂嗪注射液	100 mg/qd	Im sos	10 月 10 日 22:48
盐酸美沙酮片	10 mg/q12 h	Po	10 月 11 日
盐酸吗啡片	10 mg/qd	Po sos	10 月 11 日 21:38
盐酸美沙酮片	15 mg/q12 h	Po	10 月 12—15 日
依托考昔片	30 mg/qd	Po	10 月 12—15 日

吗啡具有明显的首过效应,生物利用度仅有 25%。吗啡的代谢主要在肝内进行,约有 2/3 的吗啡在肝内和葡萄糖醛酸结合形成 M3G 和 M6G,约有 1/3 的吗啡与血浆蛋白结合。吗啡在肝功能不全患者应用中,因为肝代谢能力的减弱致使吗啡的首关消除减少,最终导致了吗啡血药浓度的升高,增加了不良反应发生率。另外,吗啡能使胆道括约肌收缩,升高胆道压力,导致胆绞痛,患有胆道疾病的患者在使用吗啡时应注意。

美沙酮的镇痛强度和吗啡相当,但其不良反应如呼吸抑制、便秘等程度均低于吗啡^[10]。除此之外,美沙酮不但是 μ 和 δ 受体激动剂,同时也是 NMDA 受体的拮抗剂。美沙酮多机制的特点使其耐受的可能性比其他阿片类药物要低^[11]。从药动学方面而言,美沙酮的代谢产物无活性,主要通过尿液和粪便排泄,酸化尿液有助于其排泄。即便是肝肾功能不全者也不会导致美沙酮代谢产物的蓄积。对比说明书可以发现,美沙酮的禁忌证仅有呼吸功能不全者禁用,并没有像吗啡一样限制其在肝肾不全者的应用。

羟考酮是纯阿片受体激动剂,主要作用位点是 μ 受体和 κ 受体。而 κ 受体和内脏疼痛及神经病理性疼痛密切相关。故其在控制内脏痛及神经病理性疼痛方面疗效优于其他阿片类药物^[12]。羟考酮的镇痛强度是吗啡的两倍,主要作用于 CNS 和平滑肌,其主要代谢产物去甲羟考酮可近似认为无活性。和吗啡相比较而言,羟考酮具有不导致组胺释放、不导致心动过缓、不抑制副交感神经的优点。而羟考酮在轻中度肝功能不全患者中的应用是相对安全的,而重度肝功能不全者属于羟考酮的禁忌证。需要注意的是羟考酮可能引起奥狄氏括约肌痉挛,有胰腺炎或是胆道疾病患者需要慎用。

芬太尼是 μ 受体激动药,其镇痛能力为吗啡的 100~180 倍。芬太尼大部分在肝内代谢为为正芬太尼,无活性。有研究^[13]提及芬太尼在肝肾功能不全者的药代动力学参数并无显著改变。肝脏血供情况比肝功能更加影响芬太尼的代谢,芬太尼透皮贴剂的剂量通常不需要调整,但是长期应用需密切监视其毒性反应。

因芬太尼镇痛效果过于强大,所以在使用芬太尼贴剂前,疼痛应该要被控制,并进行其他阿片类药物和芬太尼之间的换算。直接使用芬太尼会导致药物过量,在美国有不少吸毒者因吸食过量芬太尼致死,所以对于需要调整剂量的不稳定疼痛,不建议使用芬太尼贴剂^[14]。各种阿片类药物换成芬太尼的过程一般是先将其他阿片类药物全部转换为 24 h 口服吗啡的剂量,再根据芬太尼的说明书进行转换。常见阿片类药物在肝功能不全者的应用^[9]见表 4。

该患者属于中重度肝功能不全,建议起始镇痛药物选用美沙酮,用吗啡进行滴定,后续疼痛控制稳定可使用芬太尼进行替换镇痛。该患者初始使用美沙酮 5 mg 予以止痛,但患者仍诉腹痛,并多次加服吗啡片或注射布桂嗪,于是逐步调整美沙酮剂量为 10 mg、15 mg。根据《NCCN 成人癌痛指南 2019.V2》^[15]阿片类药物剂量滴定原则,10 月 11 日应给的美沙酮剂量为 10 月 10 日的日剂量+滴定剂量。将所有阿片类药物换成口服吗啡来计算得,100 mg 布桂嗪肌注=100 mg 吗啡口服,10 mg 美沙酮=100 mg 吗啡,所以 10 月 10 日阿片类药物的总剂量为 215 mg 口服吗啡。当吗啡剂量在 60 mg~199 mg 时,吗啡和美沙酮的换算比例为 10:1。故而 10 月 11 日应给的美沙酮剂量为 215/10=21.5 mg/qd \approx 20 mg/qd。患者 10 月 11 日出现爆发痛,疼痛评分为 8 分。根据阿片类药物剂量滴定原则,可在原有药物基础上加量 50%~100%。原先美沙酮剂量为 20 mg/qd,10 月 12 日美沙酮剂量 30 mg/qd,增量 50%,增量合理。10 月 12 日加用依托考昔 30 mg/qd 辅助镇痛。依托考昔是选择性的 COX-2 抑制剂,适用于胃溃疡或者胃炎的患者。该患者患有慢性萎缩性胃炎,若使用 COX-1 抑制剂会加大胃溃疡的风险,使用 COX-2 的依托考昔则大大避免了这种风险,药物选用合理。

根据 Child-Pugh 分级标准,患者评分为 7 分,属于中度肝功能不全,依托考昔剂量应为 30 mg/qd,而患者使用 30 mg/qd,依托考昔的剂量合理。

该患者使用美沙酮 30 mg/d,相当于 600 mg 吗啡,由于美沙酮在肝功能不全者的研究资料较少,建议使用安全系数更高的芬太尼透皮贴剂。根据芬太尼的说明书,24 h 口服吗啡剂量达到 585~675 mg 时可以选择 175 μ g/h 的芬太尼透皮贴剂进行替换镇痛。经与患者及其家属沟通后,考虑患者经济承受能力,患者选择继续口服美沙酮来镇痛。

1.6 药学监护

临床药师对该患者进行药学监护,如下:①监测血压(3 次/d),心电监护(入院 24 h 内)。②监测血常规,化疗方案可能导致血象三系减少,必要时予以 G-CSF 处理。③注意奥沙利铂的神经毒性,表现为肢端麻木,可伴有疼痛痉挛。一般在遇冷的情况下会激发。所以叮嘱患者注意保暖,不要饮用冷水或是接触冰冷的物体。可戴手套来避免和金属制品的接触。④营养支持:尽量进食一些高蛋白、高纤维的食物,避免高脂、高盐饮食。⑤保持大便通畅:多饮水和食用蔬果来促进肠道蠕动,避免进食过硬的食物。⑥用药期间观察是否有过敏现象,如皮疹、红斑、瘙痒等,出现相关症状应及时停药观察。

1.7 用药教育

临床药师对患者进行用药教育,具体如下:遵医嘱,规律服药。丁二磺酸腺苷蛋氨酸肠溶片建议在两餐之间,饭前服用,必须整片吞服不得嚼碎。双环醇脂溶性较高,建议餐后服用,美沙酮早晚各一次,可在餐后、睡前服用。用药期间可能出现便秘症状,建议多饮水,食用高纤维食物加以预防。出院后,按照出院小结上的说明,定期来医院复查;艾司奥美拉唑肠溶片请在早餐前半小时至 1 h 服用,不要在餐中或是餐后服用,否则会影响疗效;注意平日是否有头晕、肢体水肿或是胸闷等症状,这些症状可能是血栓的征兆,胰腺癌发生血栓的风险较高,平日生活中要多加注意。一旦有上述症状,请您立刻来医院就诊。

平时饮食上应该尽量避免烟酒和辛辣刺激食物,

表 4 常见强阿片类药物在肝功能不全者中的应用

常见的强阿片药物	临床应用	注意事项	重度肝功能不全者剂量调整
吗啡	慎用,注意神志 保持尿 PH 恒定能减少美沙酮	重度肝功能不全者无法稳定转化成代谢物	给药间隔时间延长 2 倍
美沙酮	消除和血浆分布的个体差异	美沙酮药代动力学个体差异大,起始剂量应低于初始剂量,滴定期间缓慢加量	缺乏资料
羟考酮	慎用,注意毒副作用	重度肝功能不全者无法稳定转化成代谢物	起始剂量可调为原来的 2/3~1/2,随后滴定剂量可低至原来的 1/3
芬太尼	较安全	肝血供的影响大于肝功能	无需调整剂量

这些都是对胰腺功能不利的。一些高脂肪的食物如肥肉、芝麻、花生米等都会加重胰腺的负担,建议可以多吃些鱼、蛋、豆制品、新鲜的蔬菜和水果。注意多活动,建议饭后可以适当散步 0.5~1.0 h,有助于血液循环,降低血栓风险;避免长期保持着同一个动作,久坐或久卧建议起身走走;另外,平时可去老年活动中心这类地方,进行轻度的体育活动,可以增强免疫力。请保持充足的睡眠,养好精神对疾病是有帮助的。

2 讨论

患者在本次入院过程中,进行 FOLFOX 方案化疗,辅予保肝止吐、抗过敏镇痛等处理。化疗过程较为顺利,无严重不良反应,治疗过程合理。根据《癌症疼痛诊疗规范 2018 版》^[9] 患者癌痛使用美沙酮+依托考昔镇痛,美沙酮的镇痛效果和吗啡相当,但吗啡用于该患者会使得药物蓄积导致毒副作用发生率上升。相较而言,美沙酮在肝功能不全患者的安全性较吗啡较高。患者多个肝功能指标异常,胆汁淤积。使用三种机制的保肝药物来进行治疗,使用双环醇降酶、丁二磺酸腺苷蛋氨酸利胆、还原型谷胱甘肽解毒。患者化疗用药奥沙利铂属于中度催吐风险药物,使用帕洛诺司琼、甲泼尼龙琥珀酸钠和甲氧氯普胺来镇吐。帕洛诺司琼属于长效 5-HT₃ 受体拮抗剂,半衰期为 40 h,一般在化疗前 30 min 静脉注射 0.25 mg 即可。中度呕吐的镇吐方案根据《肿瘤治疗相关呕吐防治指南 2014 版》一般选用 5-HT₃ 受体拮抗剂+糖皮质激素镇吐,但该患者由于呕吐反应强烈,多加用甲氧氯普胺镇吐。

临床药师在本病例的整个治疗过程中,参与了患者的用药过程中的监护和教育,给予临床医师止吐止痛优化方案,并监测患者的药物不良反应及药物对疼痛呕吐的疗效。患者肿瘤晚期心理压力,依从性较差,临床药师给予心理上的疏导,适当的进行舒缓音乐的治疗。癌痛剧烈(NRS 评分 8~10 分)的老年患者合并肝功能不全时,对于轻中度肝功能不全的患者,其初始镇痛药物可选用口服的强阿片类药物如羟考酮、吗啡和美沙酮等。对于重度的肝功能不全患者,初始镇痛药物可选择口服美沙酮,并用吗啡片进行滴定,不宜使用吗啡缓控释制剂进行镇痛,因为老年患者多患有胆道疾病或便秘,而吗啡所导致的便秘和升高胆道压力的不良反应在所有阿片类药物中是最为持久和严重的。后续疼痛控制稳定后可视情况选用安全系数更高的芬太尼进行替换镇痛。临床药师在参与这类患者的治疗过程中,应发挥临床药师的作用,根据患者自身的生理病理特点和相关辅助检查对患者镇痛药物的选用、剂量的滴定进行药学干预和监护。有条件时可根据循证药学对患者进行个体化给药,进一

步保障患者用药安全。

[参考文献]

- [1] Chu L C, Goggins MG, Fishman EK. Diagnosis and detection of pancreatic cancer[J]. The Cancer Journal, 2017, 23(6):333.
- [2] 中国抗癌协会胰腺癌专业委员会. 胰腺癌综合诊治指南(2018 版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(10):2109-2120.
- [3] Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer[J]. New England Journal of Medicine, 2012, 366(26): 2455-2465.
- [4] Soares KC, Rucki AA, Wu AA, et al. PD-1/PD-L1 blockade together with vaccine therapy facilitates effector T-cell infiltration into pancreatic tumors[J]. Journal of Immunotherapy, 2015, 38(1):1-11.
- [5] 金添强,徐锋,戴朝六. 胰腺癌肝转移免疫治疗的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(11):2469-2474.
- [6] 中华医学会感染病学分会, 肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会. 肝脏炎症及其防治专家共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22(2):94-103.
- [7] 于乐成,茅益民,陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(10):1752-1769.
- [8] 双环醇片临床应用专家委员会. 双环醇片临床应用专家建议[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2014, (6):875-879.
- [9] 癌症疼痛诊疗规范(2018 年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(10):937-944.
- [10] 程熠,于世英. 阿片类药物在肝肾功能不全癌痛患者中的选择应用[J]. 中国肿瘤, 2011, 20(4):278-282.
- [11] 李小梅. 美沙酮在癌症镇痛中的临床应用[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(6):405-408.
- [12] 杨平,王昆. 盐酸羟考酮缓释片用于癌痛治疗的滴定[J]. 中国肿瘤临床, 2015, (12):8, 23-25.
- [13] 马静萍,曹培国,黄程辉. 芬太尼透皮贴剂与硫酸吗啡缓释片治疗肝功能受损的中重度老年癌痛临床研究[J]. 广东医学, 2018, 39(6):916-919.
- [14] Wang DD, Ma TT, Zhu HD, et al. Transdermal fentanyl for cancer pain: Trial sequential analysis of 3406 patients from 35 randomized controlled trials[J]. Journal of Cancer Research and Therapeutics, 2018, 14(8):14.
- [15] Swarm Robert A, Paice Judith A, Angheliescu Doralina L, et al. Adult cancer pain, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17:977-1007.

(收稿日期:2020-06-16)