

· 药事管理 ·

临床药师参与癌痛伴肾功能不全患者止痛方案的实践与经验

伊 佳,侯幸赞,黄立峰,陈万生(第二军医大学附属长征医院药学部,上海 200003)

[摘要] **目的** 探讨临床药师在止痛治疗中的作用,促进镇痛药更加规范的使用。**方法** 临床药师通过参与癌痛伴肾功能不全患者止痛方案的制定,从药物的选择、给药剂量以及不良反应预计等方面,提出药学观点。**结果** 医师采用了临床药师的建议,首日使用盐酸吗啡片进行快速滴定,次日起使用羟考酮缓释片控制背景疼痛,小剂量盐酸吗啡片控制爆发痛,在疼痛控制稳定后,改用芬太尼贴剂以减轻肾功能损害。**结论** 临床药师参与到重度癌痛患者的治疗方案制定中,能提高患者用药安全性、合理性,提高临床治疗效果。

[关键词] 癌痛;阿片类药物;肾功能不全

[中图分类号] R95

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2016)05-0474-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.05.024

Practice and experience in the participant of the clinical pharmacist in the treatment of cancer pain with renal insufficiency

YI Jia, HOU Xingyun, HUANG Lifeng, CHEN Wansheng (Department of Pharmacy, Changzheng Hospital Affiliated to Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of clinical pharmacists in the analgesic therapy so as to improve the rational use of analgesic drugs. **Methods** Clinical pharmacists participated in the formulation of drug therapy plan for the patient of cancer pain with renal insufficiency in respects of drug selection, dosage and adverse reaction monitoring. **Results** Physicians accepted suggestions from clinical pharmacists. The first day, the morphine hydrochloride tablets were used for rapid titration. The next day doxycodone were used, adding the morphine hydrochloride tablets when required. After the pain was controlled stability, the transdermal fentanyl was used to alleviate the damage of kidney. **Conclusion** The clinical pharmacist could assist clinicians to adjust the therapeutic regimen of the cancer patients with severe pain and improve the level of clinical drug treatment.

[Key words] cancer pain; opioids; renal insufficiency

疼痛是癌症的常见特征之一,也是最令人恐惧的不适症状^[1]。2011年有报道^[2],全世界有癌症患者约1 400万,每年新发癌症患者约700万,其中30%~60%伴有不同程度的疼痛。2010年的《NC-CN成人癌痛临床实践指南(中国版)》将疼痛定义为与实际或潜在的组织损伤或类似损伤相关联的感觉和情绪体验。对于癌痛患者的治疗,多以阿片类药物控制为主。很多癌症患者由于疾病本身及其并发症的进展,可能伴有肾功能不全以及肾功能障碍^[3],这将对阿片类药物的药动力学产生严重影响。

同时,若镇痛药物品种及剂量使用不当,将会进一步造成肾脏损伤。因此,临床药师通过开展对患者的全面疼痛评估,针对不同情况的患者制定个性化镇痛方案并实施药学监护,可以在有效控制疼痛的同时,减少对肿瘤患者功能低下器官的损伤,降低不良反应的发生风险,使患者用药更加合理、有效和经济。

1 病例情况

患者,女性,66岁,因“左胸部疼痛一个月,加重10 d”入院。患者4个月前无明显诱因出现咳嗽、发热,最高体温40℃(口腔),咳白色黏痰,量不多,无头痛、胸痛、关节痛,外院行胸部增强CT示左肺上叶中央型肺癌,左肺上叶实变伴脓肿形成,左侧胸腔积液,纵隔多发肿大淋巴结;行气管镜示左肺上叶支气管开口新生物,刷检见极少异型细胞,病理示鳞状

[作者简介] 伊 佳,硕士,主管药师,研究方向:镇痛与姑息治疗。Tel:(021)81886192

[通讯作者] 陈万生,博士,主任药师,博士生导师,研究方向:中药物质基础及品质调控、临床系统生物学与个体化药物治疗研究。Tel:(021)81886181

细胞癌,腹部B超、骨扫描及头颅CT未见异常。行“吉西他滨 2 g d 1、1.8 g d 5+顺铂 120 mg d 1”方案化疗,病程中左胸部偶有轻微隐痛,未予重视。1个半月前自觉胸部、颈部胀痛,有针刺感,进行性加重,活动后加剧,门诊以“肺癌”收入肿瘤科。自患病以来,偶感乏力,精神一般,饮食较前减少,大、小便正常,睡眠一般,夜间偶有痛醒,体重下降 2 kg。既往体健,无慢性病史,否认药物及食物过敏史。

入院后体格检查:身高 162 cm,体重 52 kg,BSA 1.558 m²。T 36.1 °C,P 82 次/min,R 20 次/min,BP 123/65 mmHg,体力状况(ECOG)评分 1 分。神志清楚,生命体征平稳,无颈静脉怒张,浅表淋巴结无肿大,右侧语颤减弱,右下肺叩诊浊音,右下肺呼吸音减低,双肺未闻及干湿性啰音。左侧胸部及颈部下方疼痛,疼痛数字评分(NRS) 8 分,触之疼痛加剧。心、腹、神经查体未见异常,双下肢不肿,肝肾区无叩击痛。辅助检查,血常规:白细胞 8.3×10⁹/L,中性粒细胞 2.36×10⁹/L,血红蛋白 117 g/L,血小板 291×10⁹/L;肝肾功能:总蛋白 95 g/L,白蛋白 72 g/L,丙氨酸氨基转移酶 6 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶 14U/L,肌酐 178 μmol/L,肾小球滤过率 43.96 ml/min,尿素氮 8.1 mmol/L;尿常规:尿蛋白+,电解质:钾、钠、氯、钙均正常;肿瘤标志物:CA211 3.43 μg/L,CA125 8.03 U/ml,SCC 11.9 ng/ml,余均正常。临床诊断:①肺癌 左上肺中央型鳞癌 T3N2M1a(胸膜)Ⅳ期 PS 0 分;②肾功能不全。

2 主要治疗经过

该患者肺癌鳞癌 T3N2M1a(胸膜)Ⅳ期诊断明确,此次因疼痛并计划行化疗入院,共计在院治疗 16 d。入院后积极完善相关检查,给予止痛、抗肿瘤、保肝、护肾、止吐、营养支持等对症治疗。止痛过程中先后使用 3 种阿片类镇痛药及 1 种 NASIDs 类药物(表 1、2),化疗采取“吉西他滨 2 g d 1+吉西他滨 1.8 g d 3+奈达铂 120 mg d 1”方案。患者此次入院治疗经过包括:入院首日快速进行速释吗啡片滴定,疼痛控制稳定后改为羟考酮缓释片作为背景给药控制疼痛,速释吗啡片治疗爆发痛,同时予乳果糖预防便秘,复方氨基酸注射液(9AA)营养支持,复方 α-酮酸片护肾。入院第 5 日予以吉西他滨 2 g d 1+奈达铂 120 mg d 1,辅以兰索拉唑抑酸,盐酸格拉斯琼、地塞米松止吐,多烯磷脂酰胆碱注射液保肝,入院第 7 日予吉西他滨 1.8 g 完成化疗。入院第 9 日起患者剧烈呕吐,加注射用甲氧氯普胺止吐,

奥氮平片止吐助眠,同时静滴氯化钾预防低钾血症。入院第 13 日呕吐停止,停用止吐药,止痛药改为芬太尼透皮贴剂。入院第 16 日患者疼痛控制良好,夜间睡眠良好,无恶心呕吐,无便秘腹胀,予以出院。

表 1 入院首 24 h 内阿片类药物(盐酸吗啡片)滴定与患者实时疼痛评分情况

给药剂量 (mg)	给药时间	评分时间	NRS 评分
		9:00	8 分
2.5	9:00	10:00	8 分
5	10:00	11:00	5 分
5	11:00	12:00	1 分
		15:30	5 分
5	15:30	16:30	2 分
		20:30	6 分
7.5	20:30	21:30	0 分
		次日 6:30	5 分
7.5	6:30	7:30	2 分

表 2 入院 1 d 后镇痛药物使用情况

药物名称 (规格)	用法用量	用药时间
羟考酮缓释片(5 mg)	口服,2 片,q 12 h	5.19—5.21
吗啡片(5 mg)	口服,半片,需要时	5.21—5.22
羟考酮缓释片(5 mg)	口服,3 片,q 12 h	5.22—5.29
塞来昔布胶囊(200 mg)	口服,1 粒,q 12 h	5.23—6.2
芬太尼透皮贴(4.2 mg)	贴皮,1 贴,q 3 d	5.30—6.2

4 分析与讨论

4.1 滴定药物及剂量的选择 目前,吗啡是中重度癌痛患者的主要选择,吗啡及其活性代谢产物吗啡-6-葡萄糖苷酸主要经肾脏通过尿液排泄。肾功能不全患者排泄缓慢,容易导致吗啡和代谢产物蓄积,从而引发不良反应^[4]。本例患者肾功能中度受损,因此镇痛治疗时要考虑肾功能损伤所致的阿片类药物蓄积中毒,所以吗啡应慎用。但是,减低吗啡剂量以及降低吗啡的给药频率仍然是可以短期采用的治疗策略。同时,对于爆发痛,小剂量的速释吗啡也可以得到应用^[5]。《NCCN 临床实践指南:成人癌痛(2015)》指出,对于未使用过阿片类药物的患者,可以 5~15 mg 短效吗啡口服剂型作为起始剂量进行滴定,后续剂量需根据用药后的疼痛评分进行增减,直到达到一个理想的剂量。

治疗团队在对患者进行了全面评估后,决定在严密监测下使用速释吗啡片进行首日的快速止痛及剂量滴定。本例中,首剂选用了正常人初始剂量低

值 5 mg 的 50% ,即 2.5 mg 盐酸吗啡片进行初始给药,但疼痛控制不佳,在服药后 1 h NRS 评分与未服药相当,均为 8 分。此时面临的问题是本次给药剂量应予以首剂的 2 倍还是应适当减量。考虑患者疼痛剧烈,且首剂选择较为保守,参考值是成人最低值,因此第二剂予 5 mg,止痛效果一般,1 h 后 NRS 评分为 5 分。继续在严密的监测下予 5 mg,止痛较理想,维持时间为 4.5 h 左右。晚间睡前 NRS 评分为 6 分,考虑患者前两剂给药时间间隔较短,且 12 h 以来生命体征平稳,因此给予 7.5 mg 盐酸吗啡片,使患者能够较好的休息与睡眠。至次日首轮 24 h 滴定结束,患者全程生命体征平稳,精神较好,睡眠改善。

在短期应用的时候,对于轻中度肾功能不全的患者不应完全排除吗啡片的使用。本例患者在谨慎地选择剂量的同时,全程严密监护,定时评估血压、心率、呼吸频率及情绪精神变化,首日给药简单、经济、有效,为下一步的药物选择以及剂量更改提供依据。

4.2 在院期间阿片类药物的选择与更换 首日吗啡剂量滴定虽然快速有效,但弊端是给药频次过多,若高频次给药时间过长会影响患者的依从性。因此次日开始给予缓释制剂进行背景疼痛的控制,同时在爆发痛的时候继续使用盐酸吗啡片。

对于肾功能不全的患者而言,相对安全的药物选择是芬太尼,其主要经肝脏代谢,代谢产物正芬太尼无生物活性。约 75% 药物以代谢产物形式、10% 以原形由尿排泄,约 9% 代谢物由粪便排出^[6]。芬太尼的药动学在肝肾功能不全患者中的改变并不明显,与正常人相比无显著改变^[7]。医师认为芬太尼透皮贴剂相对安全,给药方便,容易建立良好的依从性。但是临床药师建议应该待患者疼痛控制稳定后再使用芬太尼透皮贴剂。《指南》推荐芬太尼透皮贴剂应在患者的疼痛得到有效控制、日(24 h)阿片剂量稳定后使用,根据首日口服吗啡的剂量确定芬太尼透皮贴剂的量并不规范,因为疼痛尚未获得稳定控制,吗啡的日剂量尚未达到一个稳定的数值,据此数据换算给予芬太尼贴剂,可能会造成爆发痛的几率上升。同时此药虽然维持时间较长,可达 72 h,但是它的达峰时间一般在贴皮后 12 h 左右,即贴药后的 12 h 内,仍需要用盐酸吗啡片控制爆发痛,这种情况下的两药联用,会增加阿片类药物体内蓄积的风险。医师采纳临床药师意见,次日背景给药选择了羟考酮缓释片。羟考酮的代谢产物是羟考吗啡酮、去甲羟考酮以及 3-葡萄糖苷酸,活性较小或可

视为不具备活性,故肾功能不全对其影响相对较小^[8]。同时羟考酮缓释片不仅能持续延长疼痛控制时间,还能在服药 1 h 内迅速起效,作用时间维持 12 h,比较适合患者疼痛尚未完全控制情况下的背景给药。在用羟考酮 8 d 后,患者疼痛控制良好,近 3 d 内爆发痛均 < 1 次/d,在晨起予羟考酮后,即更换为芬太尼透皮贴剂进行止痛治疗,后至出院前,患者疼痛均控制良好。

5 药学监护与用药教育

5.1 阿片类药物使用的监护 本例中初始用药及爆发痛用药均为速释的盐酸吗啡片,起效快,但是药效持续时间短,需要多次给药,会导致患者依从性差;在滴定过程中容易出现“峰谷”现象,影响滴定结果的判定;本例患者肾功能不全,若短时间内给予大量的阿片类药物容易造成药物累积,从而发生危险。因此在该患者的治疗过程中,临床药师会增加查房巡视次数,主动与患者交流用药情况与疼痛控制情况,并嘱护理人员和家属共同及时监测患者的呼吸、心率、精神情绪变化,尤其在滴定过程和药物变更前,更要重视患者生命体征数据的变化,对可能发生的不良反应尽量及时发现、早做处理。在整个治疗过程中临床药师常规、全面、量化、动态地进行疼痛的评估以期做到个体化、规范化、更加安全的使用阿片类药物。

5.2 用药教育 文献报道^[8],患者不愿主动报告疼痛情况,是疼痛评估和处理的主要障碍。因此,临床药师应对疼痛患者及其家属同时进行镇痛药物的用药教育,帮助他们理解控制癌痛的重要性,这能使疼痛评估更加合理的同时提高患者用药依从性。在使用镇痛药物的时候,临床药师还要交代患者不要“痛时服药,不痛不服”,严禁私自减量,一定要定时足量服用,形成正确的用药意识,以保持较好的血药浓度,规避可能产生的药物累积风险,从而达到良好的止痛效果。

使用芬太尼透皮贴剂时,严禁剪开使用,并且无需贴于痛处,药物粘贴部位可以选择前胸、后背、上臂、大腿内侧等平整皮肤表面,避免贴片由于运动或与身体、衣服的摩擦而脱落。避免将贴药部位直接与热源接触,如热水袋、电热毯等,以免药物速释;若使用过程中患者有发高热(>38℃)情况,请及时撕除药贴,至医院治疗的同时更换镇痛方案。告知患者家属如有嗜睡、呼吸次数减少或呼吸困难,立即送医治疗。

6 总结与建议

本例患者为肺癌Ⅳ期的老年女性,既往曾行1次化疗,肾功能不全的产生原因与其年龄、前次化疗药物的使用以及疾病的进展有关。因此制定本次治疗方案时,应注意选择对肾功能影响较小的药物,同时应将维持肾功能的药物纳入治疗计划内。本例患者肾小球滤过率为43.96 ml/min,属于中度肾功能不全,考虑其病程较短、相关阳性体征尚不明显,疼痛治疗中慎重选择药物的品种与剂量是必要的。同时,在治疗过程中临床药师通过全程监测与评估,结合患者的具体情况,对于指南建议慎用的药物,在严密监测的条件下合理使用,这样既避免了患者进行有创治疗,又利于评估真实的疼痛情况,可以更精准的进行阿片类药物的使用,避免过量。同时,临床药师应当重视肿瘤患者肾功能不全的预防和治疗,利用自己的药学专业知识,为临床提供科学合理的治疗依据和方案。

本例中,临床药师根据患者的疼痛情况以及肾功能、耐受力、不良反应等,结合医师诊断,在药物品种选择、剂量调整和不良反应的预计及处理等方面给出合理的建议,使止痛药物的使用更加规范、经济和个体化。

(上接第468页)

佳的比例较高,其中以吗啡和芬太尼透皮贴剂治疗效果最为不佳。导致这个现象的主要原因是强阿片类药物用于晚期重度患者的情况较多,此类患者疼痛评分高、病情复杂、镇痛疗效不佳,故增加药物剂量后效果不明显。此外病人个体差异大,药物耐受程度也各不相同。

4 小结

作为中西医结合医院下一步临床药学服务的重点,本院阿片类麻醉药品的用法和用量基本合理且用药针对性适宜,临床诊疗过程中的麻醉性镇痛药使用基本符合《癌痛三阶梯止痛方案》和《麻醉药品临床应用指导原则》的要求。随着癌痛规范化治疗示范病房的创建,临床药师应积极参与癌痛患者的癌痛评分与镇痛治疗,及时分析点评麻醉药品动态用量,对不合理用药情况采取实时干预措施。同时,临床药师应加强癌痛患者的药学监护与用药指导,加强麻醉药品使用管理,为临床提供专业化的药学技术服务,使麻醉药的使用更加安全、合理、

【参考文献】

- [1] 李小梅,董艳娟,李慧莉,等.阿片耐受与慢性癌痛的阿片类药物治疗[J].中国疼痛医学杂志,2012,18(9):561-565.
- [2] 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(4): 523-533.
- [3] 刘芳,付平.恶性肿瘤肾损害[J].中国实用内科杂志,2011,31(2):100-101.
- [4] 王雅琦,王美鉴,邱志敏,等.芬太尼透皮贴在肾功能不全的癌痛患者中的应用[J].实用癌症杂志,2012,27(5):529-530.
- [5] Boger RH. Renal impairment: a challenge for opioid treatment? The role of buprenorphine [J]. *Palliat Med*, 2006, 20(1):17-23.
- [6] 任玉娥,段红光,倪家骧.芬太尼缓释透皮贴剂的临床药理学[J].中国疼痛医学杂志,2002,8(3):169-172.
- [7] 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.
- [8] 周晓敏.盐酸羟考酮控释片治疗癌痛的研究进展[J].广西医科大学学报,2009,26(5):813-815.
- [9] Meeker MA, Finnell D, Othman AK. Family caregivers and cancer pain management: a review [J]. *J Fam Nurs*, 2011, 17(1):29-60.

[收稿日期] 2015-08-26 [修回日期] 2016-03-18

[本文编辑] 顾文华

有效。

【参考文献】

- [1] 吴余昌,李歌平.我院2011—2012年麻醉药品使用分析[J].北方药学,2013,10(12):42-43.
- [2] 卫生部关于印发《阿片类药物依赖诊断治疗指导原则》和《苯丙胺类药物依赖诊断治疗指导原则》的通知[N].卫生部公报,2010,079(2)
- [3] 黄雄伟,高静华,高春红.2010—2012年上海市杨浦区中心医院麻醉药品使用分析[J].药学实践杂志,2014,32(2):142-143.
- [4] 李映辉,徐婷,高永艳,等.某院癌痛病房麻醉性镇痛药的使用情况分析[J].中国医药指南,2013,(4):414-416.
- [5] 马莹,张晖,翟青,等.复旦大学附属肿瘤医院2008—2011年癌痛病人阿片类药物应用分析[J].药学服务与研究,2014,14(2):155-157.
- [6] 陈洁锋,丘明宇.麻醉药品在医院的使用情况分析[J].医药论坛杂志,2004,25(7):44-46.
- [7] 田薇薇,马明华,余自成.2010—2012年上海市杨浦区中心医院麻醉性镇痛药物应用评价[J].药学服务与研究,2014,14(2):138-141.

[收稿日期] 2015-05-11 [修回日期] 2015-11-11

[本文编辑] 顾文华