

· 药事管理 ·

我院癌痛住院患者阿片类药物的应用评价与分析

年 华^{1a}, 马明华², 徐 熠^{1a}, 吴铁军^{1a}, 刘 静^{1a}, 薛一帆^{1a}, 韩克起^{1b}, 朱全刚^{1a} (1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, a. 药剂科; b. 肿瘤科, 上海 200437; 2. 上海市杨浦区中心医院药剂科, 上海 200090)

[摘要] **目的** 通过对中西医结合医院住院癌痛患者阿片类药物用药情况进行分析评价, 为临床合理使用阿片类药物提供参考。**方法** 查阅我院 2013 年 1 月至 2014 年 12 月癌痛住院患者的电子病历, 对阿片类药物进行用药频度 (DDD_s)、药物利用指数 (DUI)、癌痛分布、癌症患者出院疼痛评分和用药合理性进行评价。**结果** 在 292 例已填写癌痛评估表的治疗患者中, 癌痛控制不佳的有 89 例, 占 30.48%; 其余 203 例疼痛强度 ≤ 3。阿片类长效制剂枸橼酸舒芬太尼注射液及芬太尼衍生物类占据 DDD_s 前列, 为我院主要类型癌痛患者治疗的主要用药。临床部分科室存在不合理使用芬太尼透皮贴剂现象。**结论** 阿片类药物的使用基本符合要求, 但尚存不足之处, 仍需进一步加强对麻醉药品使用的干预和管理。

[关键词] 阿片类药物; 癌性疼痛; 用药分析; 用药频度

[中图分类号] R95

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2016)05-0466-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.05.022

Evaluation and analysis of the rational utilization of opioids in hospitalized patients with cancer pain in our hospital

NIAN Hua^{1a}, MA Minghua², XU Yi^{1a}, WU Tiejun^{1a}, LIU Jing^{1a}, XUE Yifan^{1a}, HAN Keqi^{1b}, ZHU Quangang^{1a} (1. Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine, Shanghai University of T.C.M, a. Department of Pharmacy; b. Department of Oncology, Shanghai 200437, China; 2. Department of Pharmacy, Central Hospital of Yangpu District of Shanghai, Shanghai 200090, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate opioids utilization of cancer ached inpatients in the integrative traditional Chinese and western medicine hospital and provide suggestion for the rational utilization of opioids. **Method** DDD_s, DUI, the distribution of cancer pain, pain scores of the discharged patients and the utility of opioids were evaluated and analyzed by retrieving the medical records from January in 2013 to December in 2014. **Results** 292 medical records were selected and analyzed. Among them, 89 patients' pain score ≥ 3. The top opioids of DDD_s were sufentanil citrate injection and fentanyl derivatives, which is the main medication in treating the cancer pain patients. And the irrational use of fentanyl transdermal system was a common phenomenon among different departments. **Conclusion** The utilization of opioids was basically rational, but there still had some deficiencies. The intervention and management of narcotic drugs should be strengthened and deepened.

[Key words] opioids; cancer pain; analyze of drug use; frequency of drug use

麻醉药品, 即麻醉性镇痛药品, 是指对中枢神经有抑制作用, 连续使用后易对身体产生依赖性、成瘾性的药品, 仅限于急性剧烈疼痛的短期使用或晚期癌痛患者的使用。疼痛是癌症患者的常见症状, 不仅严重影响患者的生活质量, 而且易使患者丧失生

活的勇气。阿片类药物是治疗中、重度癌痛的基础药物, 此类药物一方面有良好的镇痛作用, 在医疗救治中必不可少; 另一方面不合理地连续使用又易产生药物依赖性。因此, 阿片类药物的临床使用是否合理, 直接关系到患者的健康和治疗的效果。我院为三甲综合性中西医结合医院, 麻醉药品住院处方较多, 药品使用量较大。自 2005 年 11 月 1 日《麻醉药品和精神药品管理条例》实施以来, 本院加强对门诊急诊及住院镇痛性麻醉药品的使用监控, 使用日趋合理。本文对我院 2013 年 1 月至 2014 年 12 月所有在用麻醉药品的临床应用进行数据统计, 综合分析麻醉药品的使用情况, 为临床合理使用麻醉药品提供参考。

[基金项目] 上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划 (2014-2016 年) 资助项目 (ZY3-RCPY-3-1041); 上海中医药大学第十三期课程建设项目资助; 上海市卫计委科研课题 (201440386)

[作者简介] 年 华, 博士, 副主任药师, 研究方向: 医院药学, 临床药理学. E-mail: jackynian@126.com

[通讯作者] 马明华, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 临床药学, 医院药学. E-mail: njmmh@126.com

1 资料与方法

1.1 临床资料 随机调查我院 2013 年 1 月至 2014 年 12 月癌痛住院患者 586 例,其中已填写癌痛评估表(BPI)的癌痛住院患者电子病历共计 292 例,分别统计阿片类药物的品名、规格、用法用量、总用量、用药天数、癌症分布以及疼痛评分情况。

1.2 评价方法 使用 Excel 软件进行汇总计算。采用世界卫生组织(WHO)推荐限定日剂量(DDD)以及药品说明书为标准[DDD 值定义为药品达到主要治疗目的所用于成人的平均日用量,各种药物的 DDD 值参照《新编药理学》(第 16 版)^[1],药物利用指数(DUI)作为判断指标($DDD_s = \text{总用量} / DDD$, $DUI = \text{总 } DDD_s / \text{总用药天数}$, DDD_s 值越大,表明该药的使用频率越高,临床越常用]。患者疼痛评分采

用疼痛数字分级法(NRS)为主,汇总患者癌痛药物种类的分布以及镇痛效果。疼痛评分 >3 分判为止痛效果不佳, ≤ 3 分为止痛治疗有效。

2 结果

2.1 阿片类镇痛药使用情况及 DDD_s 排序 本次统计共有不同剂型的阿片类镇痛药共 11 种(涉及 3 个剂型),其中注射剂 7 种,片剂 3 种,外用贴剂 2 种。其中芬太尼透皮贴剂 2 个规格(4.2 mg 和 8.4 mg)和 3 个规格的枸橼酸舒芬太尼注射液(1 ml : 0.05 mg, 10 ml : 0.5 mg, 2 ml : 0.1 mg)分别排名阿片类用药 DDD_s 前 5 位。而作为长效镇痛药物的芬太尼透皮贴剂的 DUI 值则大于 1。结果发现,我院枸橼酸舒芬太尼注射液及芬太尼衍生物各剂型品种在全院 DDD_s 排序中连续 2 年占据前 5 位,且用量呈逐年上升趋势。见表 1。

表 1 我院 2013—2014 年癌痛患者阿片类镇痛药使用情况

药品名称	规格	DDD (mg)	用药总量(mg)		DDD _s		排序	DUI	
			2013 年	2014 年	2013 年	2014 年		2013 年	2014 年
枸橼酸舒芬太尼注射液	1 ml : 50 μg	0.05	4 705	4 169	94 100	83 380	1	0.56	0.46
芬太尼透皮贴剂	4.2 mg	0.6	1 302	1 676	2 170	2 793.3	2	1.15	0.57
	8.4 mg	0.6	1 082	1 237	1 803.3	2 061.7	3	0.52	0.59
枸橼酸芬太尼注射液	10 ml : 0.5 mg	0.5	315	391	630	782	4	0.22	0.23
	2 ml : 0.1 mg	0.5	73	276	146	552	5	0.21	0.23
吗啡缓释片	30 mg	100	4 105	11 233	41.05	112.33	6	0.86	0.51
	10 mg	100	1 700	5 157	17	51.57	7	0.23	0.96
盐酸布桂嗪注射液	2 ml : 100 mg	200	1 782	1 155	8.41	38.5	8	0.45	0.50
吗啡注射剂	10 mg : 1 ml	30	245	682	8.1	6.82	9	0.40	0.92
可待因片	30 mg	100	618	1 241	6.18	6.205	10	0.91	0.44
哌替啶注射剂	100 mg : 2 ml	400	2 048	2 323	5.12	5.8	11	0.70	0.72

2.2 主要癌症分类及治疗药物分析 通过对癌痛患者病情的评估分析,参考 WHO 癌痛治疗三阶梯原则,临床医师结合疼痛的强度选择适宜的阿片类长效制剂制定镇痛治疗方案。结果发现,住院癌痛患者主要涉及肝癌、肺癌、直肠癌、胃癌、乳腺癌、胆管癌、胰腺癌 7 种临床常见原发性癌症。同时,以枸橼酸舒芬太尼注射液、吗啡缓释片和芬太尼透皮贴剂为代表的长效阿片类镇痛药物,依旧是我院临床各型癌痛患者使用率最高的品种。见表 2。

2.3 阿片类镇痛药疼痛评分与用药分析 汇总分析 292 例已填写癌痛评估表的住院患者用药结束后的疼痛强度,癌痛药物对癌痛控制不佳(疼痛评分 >3 分)的有 89 例,占 30.48%;余 203 例患者癌痛控制良好。吗啡、芬太尼等药品主要用于中、强度癌痛治疗,疼痛控制理想。见表 3。

3 讨论

阿片类药物依赖是全世界药物依赖的主要问题之一,涉及天然类如阿片、吗啡(阿片中的生物碱)、海洛因(吗啡的衍生物)以及人工合成类,如美沙酮、度冷丁等药物。阿片类药物具有镇痛、止咳、止泻、麻醉等药理作用,而且具有较强的成瘾性和耐受性,滥用易产生依赖性^[2]。阿片类药物根据释药的快慢分为速效制剂(如:吗啡常规片剂)、缓控释制剂(如:吗啡缓释片、羟考酮缓释片、芬太尼透皮贴剂等)及注射剂型,可用于癌痛的不同阶段。慢性癌痛病人应首选口服给药,采用常规剂型进行滴定之后再选用缓控释制剂。爆发性疼痛进行解救治疗时,应避免使用哌替啶注射剂。

表2 我院2013—2014年7种癌症患者使用的主要阿片类镇痛药物病例分布[例(%)]

癌症	芬太尼贴	枸橼酸芬太尼针	哌替啶针	枸橼酸舒芬太尼针	吗啡缓释片	可待因片	合计
肝癌	32(22.2)	10(6.9)	8(5.6)	18(12.5)	76(52.8)	0	144
肺癌	24(21.4)	16(14.3)	6(5.4)	22(19.6)	38(33.9)	6(5.4)	112
直肠癌	6(9.4)	6(9.4)	0	28(43.8)	24(37.4)	0	64
胃癌	6(6.3)	6(6.3)	0	36(37.4)	48(50)	0	96
乳腺癌	0	0	0	24(80)	6(20)	0	30
胆管癌	2(7.2)	6(21.4)	4(14.3)	6(21.4)	6(21.4)	4(14.3)	28
胰腺癌	26(23.6)	10(9.1)	14(12.7)	0	60(54.6)	0	110

表3 癌痛患者疼痛评分与用药分析

药物	疼痛评分>3分		疼痛评分≤3分	
	例数	日均剂量(mg)	例数	日均剂量(mg)
枸橼酸舒芬太尼注射液	21	0.42	110	0.31
枸橼酸芬太尼注射液	30	0.055	37	0.105
吗啡缓释片	12	81.17	16	28.98
哌替啶注射剂	3	191.66	12	241.35
芬太尼透皮贴剂	23	1.65	26	1.21
可待因片	0	0	2	42.13

3.1 芬太尼注射液及芬太尼衍生物 研究结果显示,我院枸橼酸舒芬太尼注射液及芬太尼衍生物的DDDs最高,稳居DDDs排名的前几位且用量逐年升高。该类麻醉性镇痛药的镇痛作用为吗啡的60~80倍,不良反应虽较吗啡轻,但也可导致呼吸抑制。因而要求患者必须谨遵医嘱,慎用此类药品。

枸橼酸舒芬太尼亲脂性约为芬太尼的两倍,更易通过血脑屏障,与血浆蛋白结合率较芬太尼高,而分布容积则较芬太尼小。虽然其消除半衰期较芬太尼略短,但由于其阿片受体亲和力较芬太尼强,故而不只镇痛效果更强,且作用持续时间也 longer。其临床用量逐年上升,主要用于颅脑手术的止痛^[3]。

芬太尼透皮贴剂的DDDs增幅较大,较上年同期增长28.7%。其适用于吞咽困难、便秘、伴有肠梗阻、严重消化道症状或需要大剂量止痛药的患者。但由于芬太尼的起效时间需要8~12h,且不易调整剂量,并且贴剂受其他因素的影响较多,如皮下脂肪厚薄程度、个体差异等,故不适宜用于急性镇痛和需进行剂量调整的患者^[4]。

芬太尼透皮贴剂虽然费用较高,但随着患者对生活质量要求的提高及社会经济实力的增强,近年来的使用量明显上升^[5]。芬太尼通过皮肤黏膜缓慢释放,直接进入体循环,不经过胃肠吸收,没有肝脏首过效应,因此,即使肝肾功能不全的患者也可以安全使用。此外,芬太尼经皮肤黏膜缓慢释放入血,不

足以产生欣快感,不易产生成瘾性。由于芬太尼透皮贴剂剂型独特,释放速度恒定,镇痛时间较长,使用方便且无创,不良反应较轻,可代替吗啡类镇痛药,且符合《三阶梯止痛疗法的指导原则》中的首选无创途径给药、推荐使用缓控释剂剂的要求,目前已广泛用于中、重度疼痛以及癌痛的治疗。

我院芬太尼透皮贴剂的DUI值大于1,这是由于芬太尼透皮贴剂主要用于肿瘤科癌痛患者的止痛,麻醉科手术麻醉前、中、后的镇静与镇痛;该药可以持续贴敷72h,且更换时应在另一部位使用新的贴剂。几天后才可在相同的部位上重复使用。处方点评中临床药师发现部分医师用药时间才48h,造成药贴释药不完全即丢弃。同时,由于临床实际应用中个体差异较大,且患者易于接受该种给药方式,致使用量持续攀升。用药是否合理尚需结合典型病例分析^[6]。

3.2 吗啡制剂 吗啡为强效镇痛且临床疗效确切的卫生部推荐治疗剧烈疼痛首选用药。本院使用的吗啡有片剂和注射剂两种剂型,吗啡缓释剂剂型方便,能精确操控药物的恒定释放,避免因释药不稳定而引起的不良反应。WHO把吗啡的消耗量作为癌症病人无痛治疗的标尺并作为评价癌症疼痛三阶梯止痛治疗原则和一个国家疼痛控制状况的重要指标。WHO推荐缓解癌痛最佳给药途径是口服长效制剂,由于长效口服制剂服用方便、能准确控制药物释放时间且能维持稳定血药浓度,因而对于晚期癌症患者应首选口服给药,尽可能避免创伤性给药途径,便于患者长期用药^[7]。我院的吗啡类相关剂型2013—2014年使用率增长平稳,总体来说用药相对合理。

3.3 疼痛评分与用药分析 通过对癌痛患者出院前的疼痛评分,癌痛治疗效果不佳的共有89例,占30.48%;我院强阿片类药物的癌痛患者疼痛控制不

(下转第477页)

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