

临床药师对 1 例氯胺酮相关性尿路系统损害病例的药学监护

叶永琴, 李秦川*

(成都市第二人民医院临床药学科, 成都 610017)

【摘要】 目的: 探讨临床药师参与氯胺酮相关性尿路系统损害患者的治疗并开展药学监护的意义。**方法:** 根据对患者的药学监护, 重点分析氯胺酮相关性尿路损害患者的诊疗过程, 开展药学监护。**结果:** 临床药师通过对患者的药学监护, 结合疾病诊疗, 提出合理化治疗建议, 实现对氯胺酮相关性泌尿道损害的个体化治疗。**结论:** 临床药师和临床医师协作治疗, 制定个体化治疗方案, 提高了临床治疗的安全有效性, 同时提出心身药学概念。

【关键词】 药学监护; 氯胺酮; 青年患者; 泌尿道损害

【中图分类号】 R694.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2016)05-0071-004

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.05.018

Pharmaceutical care for a patient with ketamine-associated urinary system injury by clinical pharmacists

YE Yong-qin, LI Qin-chuan

(Department of Clinical Pharmacy, Chengdu People's hospital, Chengdu 610017, China)

【Abstract】 Objective: To explore the significance of pharmaceutical cure care provided by clinical pharmacists for patients with ketamine-associated urinary system injury. **Methods:** According to this case, the process of diagnosis and treatment was analyzed emphatically due to provide pharmaceutical care accurately. **Results:** Clinical pharmacists put forward rational treatment recommendations based on the diagnosis and cure on the disease so as to supply individualized therapeutic care for patients with ketamine-associated urinary system injury. **Conclusion:** Clinical pharmacists set up an individualized therapeutic regimen in cooperation with physicians to enhance the safety and effectiveness as well as coming up with the concept of psychosomatic pharmacy.

【Key words】 pharmaceutical care; ketamine; young patient; urinary system injury

1 病例资料

患者, 男, 26 岁, 7 年前因“反复尿频, 尿急, 尿痛伴血尿”到当地医院就诊, 医院以“尿路感染”予以输液治疗, 症状稍缓解后出院。6 年前上述症状加重, 伴右腰痛, 于当地医院就诊, 考虑尿路感染、输尿管狭窄, 予抗炎、止血及右侧输尿管扩张等治疗, 症状好转后出院。5 年前再次出现尿频, 尿急, 尿痛加重, 小便次数明显增多, 伴血尿, 下腹部及腰部不适, 经输液治疗好转。4 年前曾于外院行胆囊切除术。

2015 年 5 月 12 日, 患者再次出现尿频, 尿急, 尿痛及明显肉眼血尿, 伴双侧腰背部疼痛不适, 且呈持续性胀痛, 来成都市第二人民医院就诊, 收治

泌尿科。

1.1 主要治疗经过

患者入院考虑尿路感染, 入院诊断: ①双肾积水, 原因? ②膀胱挛缩; ③泌尿系感染。

2 药学监护及用药分析

2.1 药师会诊明确药源性病因

医师先期给予头孢西丁、碳酸氢钠片、前列倍喜胶囊等药物治疗, 但治疗效果不佳。入院 20 d, 请本科临床药师会诊, 排查药源性疾病。

临床药师多次与患者沟通, 患者告知其 19 岁即在 KTV 工作, 医师已排除其他器质性病变及影响因素, 临床药师高度怀疑症状与滥用药物相关。

【收稿日期】 2016-02-29

【作者简介】 叶永琴, 女, 副主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel:18908178112; E-mail:72401713@qq.com

【通讯作者】 * 李秦川, 女, 药师; 研究方向: 临床药学; Tel:18980668688; E-mail:linda_wind617@hotmail.com

多次沟通后患者告知药师其有吸食氯胺酮的既往史。临床药师认为对于有尿频、尿急、血尿、尿痛等下尿路症状的患者,特别是年轻患者,抗酸杆菌和脱落细胞学检测阴性,排除其他可能性后,应警惕氯胺酮与该病的相关性^[1]。临床药师考虑患者多年反复出现泌尿系统症状与吸食氯胺酮相关,与医师共同探讨下一步治疗方案。

2.2 药物治疗分析

2.2.1 戒断治疗是关键 戒断治疗是完全改善氯胺酮相关性膀胱炎的首要步骤^[2-6],且对预防疾病复发意义重大^[7]。对逆转疾病很有帮助。临床药师告知患者必须戒断氯胺酮,避免一边损害一边治疗,患者接受。

2.2.2 药物的合理干预 医师使用头孢西丁注射剂 2 g 静脉滴注,每天 4 次,6 d 后换用美洛西林舒巴坦注射剂 5 g 静脉滴注,每天 2 次继续治疗 4 d,此时医师并未明确患者是氯胺酮相关性膀胱炎,仅以泌尿道感染治疗。患者尿频、尿急、尿痛症状好转,小便浑浊度改善,感染基本控制,医师停药。10 d 后,患者症状加重,小便浑浊,双肾积水加重,以右肾明显,医师仍考虑泌尿系感染,拟再次使用美洛西林舒巴坦注射液,同时请临床药师会诊。

经临床药师会诊后明确患者疾病与吸食氯胺酮相关,是氯胺酮相关性泌尿系损害。临床药师提出 3 点建议:①因前期已使用美洛西林舒巴坦注射剂抗感染,为避免发生抗生素相关性耐药,针对同一患者同一次住院期间,再次因感染使用抗菌药物应避免重复使用前次已用药物,最好换用同类或其他抗菌药物,减少耐药性发生几率。可换用另一种加酶抑制剂或喹诺酮类药物,如哌拉西林钠他唑巴坦或左氧氟沙星对症治疗;②氯胺酮相关性泌尿系感染首选多种药物联合治疗,可使用抗生素、非甾体抗炎药、类固醇^[8]、抗胆碱能、阿米替林、普瑞巴林、戊聚糖多硫酸酯^[2,9]等两种或两种以上药物治疗。针对此患者,已有 6 年吸食史,滥用药物时间长,其泌尿系损害显著,除去使用抗生素外,最好加用上述相关药物联合治疗,如加用洛索洛芬钠或依托考昔缓解无菌性炎症及疼痛相关性症状,加吧喷丁或普瑞巴林缓解神经病理性疼痛;③应从生理和心理两方面关注患者情况,精神层面的治疗也很关键。

临床医师根据药师建议,换用抗菌药物为哌拉

西林钠他唑巴坦钠抗感染治疗,加强精神层面干预,但未加用联合用于治疗氯胺酮相关性泌尿系感染的其他相关性药物。

用药 7 d 后,患者小便次数较之前频率有所下降,但次数仍多,每 10~15 min 1 次,再次行泌尿系 CT 检查提示患者泌尿系损害未得到有效缓解。临床药师认为单用抗菌药物治疗缓解缓慢,单用药物缓解患者症状不能达到很好的效果,且药物缓解患者症状的效果常常不能持续。一旦膀胱纤维化,药物治疗一般不能逆转氯胺酮带来的有害影响。临床药师和临床医师共同治疗下一步治疗方案。

2.2.3 手术治疗的药物选择 患者药物治疗效果不佳,临床药师根据使用抗菌药物后的检查结果,建议停用药物治疗,采取进一步手术治疗方案。医师拟行手术膀胱水扩充缓解症状^[10]。临床药师认为加用利多卡因或透明质酸钠膀胱灌注可缓解症状,修复受损害的膀胱黏膜糖胺聚糖层并增加膀胱容量^[9]。评估两种药物后,临床药师建议临床医师使用膀胱水扩充后继续使用透明质酸钠膀胱灌注,1 mg·mL⁻¹ (溶于 0.9% 氯化钠溶液),每周 1 次,连续 4 周。虽然现在并没有一个大型、长期随机试验证明透明质酸钠膀胱灌注对缓解氯胺酮相关性膀胱炎的有效性,但一些小型的病例报道仍显示经过透明质酸钠膀胱灌注后可有效改善疼痛及排尿症状,使用膀胱水扩张后继续使用透明质酸钠膀胱灌注治疗的患者症状持续改善结果优于单用膀胱水扩充治疗患者^[11]。临床医师接受建议,加用透明质酸钠膀胱灌注。另外,临床药师提示关注治疗前后组织学和分子学的细微改变对验证治疗效果至关重要^[12]。患者治疗 1 次后,症状好转,临床药师建议应按照此治疗方式持续治疗。

2.3 出院前用药教育

患者出院前,临床药师对其进行用药教育。药师告知患者,目前氯胺酮的研究^[9,13]结果看来,可能与以下几种机理有关:①氯胺酮及其代谢产物通过尿液排泄,尿中长期高浓度氯胺酮及其代谢产物对尿路上皮及间质细胞刺激对尿路产生直接损害;②氯胺酮及其代谢产物引起膀胱及肾脏的微循环血管内皮损害,加重对泌尿系的损害;③氯胺酮及其代谢产物在体内的循环间接引起膀胱上皮和黏膜下层的自身免疫反应,通过一系列连锁反应,最终导致膀胱损害,如上皮细胞坏死、形成溃疡、黏膜下

层炎症及纤维化。④细菌感染。让患者深刻认识氯胺酮对泌尿系统损害的严重性,且使用时间越长,下尿路症状越明显^[3]。

患者吸食氯胺酮时间长达7年,今后泌尿道症状复发可能性高,定期复查,若复发应尽快到医院复诊。若该治疗方案干预效果不佳(透明质酸钠膀胱灌注),可能需要进一步治疗。如双肾积水严重,可能需行经皮肾造瘘术^[14];肾功能和膀胱挛缩严重,可能需行尿流改道术、膀胱扩大成形术等。当然,对于青少年来说,可能不能接受手术治疗方法。因此,为了减少泌尿道系统损害的进展,减少必须通过手术干预的几率,避免复吸氯胺酮为重中之重。

患者听了临床药师的教育,明白了吸食氯胺酮对泌尿系统损害的严重性,加深了对该药物的理解,明确表示今后不会复吸,达到了教育目的。

3 讨论

3.1 辩证看待氯胺酮

事物均有两面性。氯胺酮滥用造成泌尿系统损害,诱发机体连锁反应;但并不能因此否认氯胺酮的临床意义和科研价值。临床应用氯胺酮的镇痛、麻醉作用^[15],有效抑制疼痛中枢发挥作用,进行分离性麻醉;科研领域,由于氯胺酮可以引起类似精神分裂症的症状,可用于复制精神病分裂症的动物模型,有助于了解精神分裂症的病因,提供治疗学证据^[16,17]。因此,引导社会大众,特别是青少年人群正确认识氯胺酮具有重要意义。

3.2 对病史询问详尽

病史询问带有主观性、偏向性以及不确定性。而被询问者常带有隐藏性、保护性。特别是一些不被大众接受的负面事物。很多患者可能会隐瞒氯胺酮吸食史,造成鉴别诊断较难。当患者出现尿频、尿急、尿痛、血尿等下尿路症状,排除其他可能诊断后,一定要有患者是否有氯胺酮吸食史的相关考虑,特别是针对年轻患者。

3.3 临床药学治疗思维

临床药师在临床治疗过程中更多的是关注药物治疗过程,但笔者认为临床药师的角色并不局限于药物治疗,更需要对疾病的变化过程有一个宏观认识,培养自己的临床思维尤为重要。本病例笔者从开始诊疗时就进入临床治疗团队,通过对药源性疾病的确认到临床药物治疗选择,以及后续的手术

操作联合药物治疗到患者的出院教育,临床药师的关注度贯穿整个治疗过程,并非单一针对某一个药物进行选择或更替,这对促进患者疾病转归很有帮助,同时得到了临床医师的认可。

3.4 治疗方案选择

临床药师对患者药物治疗方案的调整上文已详细描述。治疗方案选择需全方面考虑。按照诊疗思路,尽早介入治疗,先药物干预,口服或静脉滴注,效果不佳后,调整药物、联合治疗或改变给药途径等治疗方式均是可供选择的。评价疗效的过程需贯穿在整个治疗过程中。

就目前循证药理学证据,有个例报告使用硫酸软骨素(0.2%)治疗1年症状有明显好转^[18],戒除氯胺酮后口服戊聚多糖、膀胱内灌注透明质酸也可以取得显著的临床效果^[13]。但这些均是小样本试验,仍需要大样本随机试验进行证据支持。临床药师在治疗过程中,除了关注循证药理学证据,同时需要评估患者自身情况,做好个体化用药治疗。同时做好用药教育,戒断药物预防复发^[7]。

3.5 呼吁社会责任

氯胺酮滥用对社会是一个恶性循环:年轻人滥用氯胺酮引发一系列社会问题,而诱发可逆或不可逆的泌尿系症状后又会造成更多的社会问题和经济问题。社会责任对研究氯胺酮诊治方案、减少氯胺酮滥用以及大众宣教都有举足轻重的作用。

3.5.1 财政支持 香港自2007年首次报道10例氯胺酮相关性膀胱炎后,香港政府提供了巨大的财政支持,用于抵抗氯胺酮滥用的实验室和临床研究。当局政府可联合基金会研究氯胺酮病理生理学机制及诊治方法,进行跨国或跨学科的基础科学研究和临床研究,尽快建立一个中国甚至亚洲的诊疗指南,帮助更多的氯胺酮相关性尿路系统损害患者。

3.5.2 法律支持 2008年,香港司法局增加毒品非法交易人员的监禁时间,旨在从源头减少氯胺酮供给^[9]。毒虫之源若能清除,氯胺酮滥用几率下降,诱发生理和心理疾病的概率减少。政府可联合教育局、司法机关、医疗机构等机构修订法律或采取行政手段,减少氯胺酮社会渠道。

3.5.3 多学科、多部门合作 氯胺酮相关性泌尿道损害需要在基于个案治疗基础上多学科联合诊疗,包括泌尿科医师、精神病学医师、社会工作者、专业

护士以及临床药师,从不用角度全方位对患者疾病评估、诊治。另外,家庭成员的关怀对患者的愈后有积极的作用^[7, 19]。

同时,政府部门、医疗保健部门应采取相关措施使氯胺酮滥用者尽快回归正常社会生活。

3.5.4 公众宣教 临床药师的一个重要职责是治未病。让公众知晓氯胺酮滥用的危害性远比发生氯胺酮相关性泌尿道损害后治疗更为重要。同时,让患者明确停止吸食氯胺酮及避免复吸是治疗成功且不再复发的关键步骤。

4 总结

药物对人类是一把双刃剑,笔者根据此例病例,提出心身药理学概念。临床药师并不能仅仅关注药物性质本身,更多的是关注人类在使用药物过程中发生的一切与心身相关的正面和负面现象,建立一种社会-心理-药理学模式,注重药物使用(包括正确使用和滥用)对全体社会成员身心健康的普遍影响以及从社会角度、心理健康等方面更全面系统的指导公众合理使用药物。

【参考文献】

- [1] Chen C, Lee M, Chen Y, et al. Ketamine-snorting associated cystitis[J]. J Formosan Med Association, 2011, 110(12): 787-791.
- [2] Yee C, Lai P, Lee W, et al. Clinical outcome of a prospective case series of patients with ketamine cystitis who underwent standardized treatment protocol[J]. Urology, 2015, 86(2): 236-243.
- [3] Lim C, Su C, Liu C, et al. Clinical findings and Treatment of ketamine cystitis: 8 years experience of chimei medical center[J]. Urological Sci, 2015, 26(Suppl 1): S54.
- [4] García-Larrosa A, Castillo C, Ventura M, et al. Cystitis and ketamine-associated bladder dysfunction[J]. Actas urológicas españolas (English Edition), 2012, 36(1): 60-64.
- [5] Yongqing L, Song W, Liangchao N, et al. Ketamine-associated urinary tract dysfunction: an underrecognized clinical entity.[J]. Urologia Internationalis, 2012, 89(1): 93-96.
- [6] Yang H Z, Xiong L J, Feng W W, et al. Clinical analysis of ketamine-associated urinary tract dysfunction: a report of 35 cases[J]. J Shanxi Med University, 2011, (4): 346-348.
- [7] Hung C, Lin C. Surgical treatment of ketamine-associated ulcerative cystitis: 8-year experience at Cathay General Hospital and review of series[J]. Urological Sci. 2015, 26(Suppl): S59.
- [8] Chu P S K, Kwok S C, Lam K M, et al. 'Street ketamine'-associated bladder dysfunction: a report of ten cases.[J]. Hong Kong Academy Med, 2007, 13(4): 311-313.
- [9] Ma W, Chu P S. Burden of ketamine cystitis in Chinese society[J]. Urological Sci, 2015, 26(3): 167-173.
- [10] Kuo W, Wang H, Yu T, et al. Bladder augmentation in ketamine associated cystitis[J]. Urological Sci, 2015, 26(Supplement): S11-S12.
- [11] Meng E, Tsao C, Tang S, et al. Intravesical hyaluronic acid treatment for ketamine-associated cystitis: Preliminary results[J]. Urological Sci, 2015, 26(3): 176-179.
- [12] Chen H. A novel urological issue: Ketamine cystitis[J]. Urological Sci, 2015, 26(3): 180-181.
- [13] Tsai Y C, Kuo H. Ketamine cystitis: Its urological impact and management[J]. Urological Sci, 2015, 26(3): 153-157.
- [14] Lee H, Hsu Y, Hsu C, et al. Upper urinary tract damage caused by ketamine snorting—A report of nine cases[J]. Urological Sci, 2015, 26(3): 182-185.
- [15] Marri S R. Adjuvant agents in regional anaesthesia[J]. Anaesthesia & Intensive Care Med, 2015, 16(11): 570-573.
- [16] Rasmussen K G. Has psychiatry tamed the “ketamine tiger?” Considerations on its use for depression and anxiety[J]. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2016, 64: 218-224.
- [17] Laforge E, Sauvaget A, Bulteau S, et al. Intérêts de la kétamine : de l'effet antidépresseur à l'effet anti-suicide ?[J]. Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique. 2016, 174(1):60-63.
- [18] Smart C, Kabir M, Pati J. Treatment of ketamine-associated cystitis with chondroitin sulphate.[J]. Br J Nurs, 2013, 22(18): S4, S6, S8-S9.
- [19] Meng E. Ketamine cystitis—A long-lasting burning issue in Taiwan[J]. Urological Sci, 2015, 26(3): 158-159.