

临床药师参与3例使用芬太尼透皮贴剂肺癌患者的治疗

尹月¹, 邱新野², 张艳华^{1*}

(1. 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所 药剂科, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142;
2. 首都医科大学附属北京佑安医院 药学中心, 北京 100069)

【摘要】目的: 临床药师参与肿瘤患者疼痛治疗, 保障用药安全有效。**方法:** 临床药师通过熟练掌握芬太尼的药理学、不良反应以及其防治措施, 对3例使用芬太尼透皮贴的肿瘤患者进行药学监护。**结果:** 临床药师在芬太尼透皮贴与克唑替尼间相互作用的影响、芬太尼透皮贴剂2.1mg的使用及在肝功能受损患者中的应用等方面对临床提出合理性意见与建议, 患者最终顺利完成本周期治疗。**结论:** 临床药师参与癌痛患者治疗并进行药学监护, 使该患者的用药安全性和有效性得到保证, 促进癌痛规范化治疗。

【关键词】 临床药师; 芬太尼; 药学监护; 克唑替尼

【中图分类号】 R969

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)03-0078-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.03.020

Clinical Pharmacist Participated in the treatment of three Lung Cancer Patients Taking Fentanyl

YIN Yue¹, QIU Xin-ye², ZHANG Yan-hua^{1*}

(1. Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education /Beijing), Department of Pharmacy, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142; 2. Department of Pharmacy, Beijing YouAn hospital, Capital Medical University, Beijing, 100069)

【Abstract】 Objective: To ensure the safety and efficiency in cancer patients taking drugs by pharmaceutical care of clinical pharmacist. **Methods:** Through mastering the pharmacological effects, adverse reactions and precautions of Fentanyl clinical pharmacist undertook pharmaceutical care for three cancer patients using transdermal fentanyl patch. **Results:** Clinical pharmacist provided reasonable opinions and suggestions in the interaction of Fentanyl patch and Crizotinib and using 2.1mg Fentanyl patch in lung cancer patient with hepatic insufficiency. Finally, the patient successfully completed this period of treatment. **Conclusion:** With the pharmaceutical care of clinical pharmacist, the medication safety and efficiency in cancer patients has been ensured, and the standardized treatment of cancer pain has been promoted.

【Key words】 Clinical pharmacist; Fentanyl; Pharmaceutical care; Crizotinib

初诊癌症患者疼痛发生率为25%, 晚期癌症患者疼痛发生率在60%~80%, 其中1/3为重度疼痛^[1]。芬太尼透皮贴(商品名:多瑞吉, TDF)是一种使用无创、简单的强阿片类镇痛药, 它通过持续缓慢的释放芬太尼使血药浓度维持相对稳定水平, 并可维持72 h, 减少了血药浓度波动引起的不良反应^[2]。常用于治疗中重度疼痛、其他类止痛药物难以耐受或难以控制的疼痛及不能吞咽口服止痛药的患者。

芬太尼透皮贴作为三阶梯止痛药, 也存在一定的缺陷, 如该药为CYP3A4底物与其抑制剂相互作用的影响, 易导致恶心呕吐、呼吸困难等不良反应; 临床有使用半贴的需求时, 因芬太尼透皮贴(2.1 mg/贴)目前并没有在国内上市, 最小剂量为4.2 mg/贴, 不能满足临床使用。本文通过3例晚期肺癌患者使用芬太尼透皮贴剂止痛治疗的药物监护做一分析总结, 保证临床合理使用芬太尼透皮贴, 促进癌痛规范化治疗。

[收稿日期] 2016-10-01

[作者简介] 尹月, 女, 药师; 研究方向: 临床药学(抗肿瘤药物方向); Tel: (010)88196338; E-mail: yinyue_1108@sina.com

[通讯作者] * 张艳华, 女, 主任药师, 研究方向: 医院药学; Tel: (010)88196960; E-mail: zyh8812@163.com

1 病例

1.1 病历资料及治疗经过

患者,男性,60岁,因肺癌并双侧季肋区疼痛于入院,自诉2015年1月5日在院外自行口服塞来昔布(1片,bid)止痛治疗,疼痛控制可,数字疼痛评分法(NRS)2~3分,无爆发痛出现,胃部反酸不适,考虑与既往胃溃疡病史相关,予以兰索拉唑抑酸及磷酸铝凝胶保护胃黏膜。1月7日患者诉胃部不适有所缓解,双侧季肋区及腹股沟处疼痛,塞来昔布止痛效果欠佳,予以调整为盐酸羟考酮缓释片10 mg q12 h止痛。1月10日患者诉盐酸羟考酮止痛效果差,仍有爆发痛。NRS 5~6分,于1月11日予以调整盐酸羟考酮为20 mg q12 h后疼痛明显缓解,NRS 2~3分。1月13日患者诉嗜睡、腹胀,近2日未解大便,疼痛控制尚可,无爆发痛出现,NRS 3~4分。3月11日诉胸背部疼痛明显,追问止痛药物应用剂量,患者诉因呕吐明显,院外已停用盐酸羟考酮止痛治疗。此次入院因患者不能耐受口服止痛药物,拒绝使用任何经口服的止痛药,药师建议应根据院外口服剂量等效剂量改为芬太尼透皮贴剂止痛治疗,同时床旁告知患者应用芬太尼透皮贴期间相关不良反应。3月14日患者腰背部疼痛控制可,芬太尼透皮贴4.2 mg,每3天1次,NRS 3~4分,患者晨起呕吐2次,约300 mL,无爆发痛。3月17日疼痛腰背部疼痛控制欠佳,NRS 4~5分,考虑止痛药物剂量不足,按照止痛药物剂量滴定应将芬太尼透皮贴调整为6.3 mg(4.2 mg+2.1 mg)每3天1次止痛,患者诉恶心、呕吐症状有所缓解,疼痛控制可,NRS 2~3分,无爆发痛出现。

1.2 芬太尼透皮贴剂减半使用建议

该患者在院外服用盐酸羟考酮缓释片后出现了严重的恶心呕吐等消化道症状,入院后将止痛治疗方案调整为芬太尼透皮贴剂(4.2 mg),偶出现轻度的恶心呕吐不良反应,患者可耐受。后因芬太尼透皮贴4.2 mg无法达到理想的止痛效果,仍需要给予吗啡注射液进行爆发痛治疗,依据阿片类药物剂量滴定原则,目前患者使用的止痛药物相当于芬太尼透皮贴剂6.3 mg(本院目前仅有4.2 mg和8.4 mg两种规格)。临床止痛治疗多为就高不就低的原则,遂给予患者8.4 mg的芬太尼透皮贴剂控制疼痛,但恶心呕吐等消化系统不良反应进行性加重,故医

生考虑将芬太尼透皮贴剪成半贴使用以减少给药剂量,并咨询药师。药师不建议将其剪开使用,若将芬太尼透皮贴剪开则破坏了其结构完整性,在一定程度上影响了药物的释放,前期速释会增加毒副作用,后期剂量过低达不到预期的疼痛控制效果,这两点都违背了使用半贴的目的。

芬太尼透皮贴为骨架型,是将药物均匀分散或溶解在疏水或亲水的聚合物骨架中,然后将这种含药聚合物模型塑成具有一定面积和厚度的药膜,再把药膜贴在背衬层上,外周涂上压敏胶,加保护膜即制成,具有起效快、皮肤耐受性、黏合性、舒适度好等优点,更易让患者接受^[6]。

芬太尼透皮贴剂的吸收率与皮肤接触面积大致呈正比,主要有两种方法可以使贴膜接触面积缩小一半:一种是贴膜一半粘于皮肤,一半粘于Tegaderm或Opsite等半通透性敷料;另一种是将贴膜对称折叠,并用粘贴带子固定。

虽然这两种方法制造商均不推荐,但是国外有大量文献报道了此类方法的临床可靠性。此外,NCCN临床实践指南:成人癌痛(2015)^[7]中已更改吗啡与芬太尼透皮贴的转换剂量(即口服吗啡2 mg/d=芬太尼透皮贴1 μ g/h),这也说明了临床对于小剂量芬太尼透皮贴的需求将越来越大,故建议制造商尽早生产小剂量规格的产品以满足临床需求。目前芬太尼透皮贴(2.1 mg/贴)并没有在国内上市,最低剂量为4.2 mg/贴,不能满足临床使用,临床仍有使用半贴的需求,因此在这种情况下可以参考上述两种方法^[8]。

2 病例

2.1 病历资料与治疗经过

患者,女性,56岁,因“左肺腺癌综合治疗11月余,右背部疼痛半月”入院。患者于2013年11月行支气管镜检查,取病理活检示:腺癌;基因检测未见EGFR、KRAS、ALK等突变。2013—2014年该患者曾行多程多线化疗,耐受性差,选择吉非替尼靶向治疗疗效评价示SD(偏差);考虑患者基础疾病较多,不宜继续行全身化疗,因ALK基因检测结果示阳性,2015年3月给予口服克唑替尼(250 mg bid)行靶向药物治疗。服用克唑替尼两周后出现背部疼痛,患者院外口服盐酸羟考酮止痛,恶心、呕吐明显,不能耐受,为盐酸羟

考酮药物主要不良反应, 建议医生将盐酸羟考酮改为芬太尼透皮贴(4.2 mg 1/72 h)予以止痛治疗, 恶心、呕吐等症状可耐受, 患者疼痛症状得到缓解。

2.2 芬太尼与克唑替尼药物相互作用

患者 ALK 阳性, 治疗方案调整为克唑替尼, 其说明书中提示该药为 CYP3A4 体内和体外中度抑制剂, 与 CYP3A4 底物合用时, 可能需要减少 CYP3A4 底物的剂量, 尤其应避免与治疗指数较窄的 CYP3A4 底物(包括但不限于阿芬太尼、芬太尼、环孢素等)合并使用, 芬太尼血药浓度增加可能会引起呼吸抑制的严重不良反应。

芬太尼是一种高清除率的药物, 主要由 CYP3A4 酶代谢, 盐酸羟考酮主要是通过 CYP3A4、CYP3A5 及 CYP2D6 3 个亚型催化, 因此, 芬太尼与克唑替尼的相互作用较羟考酮强, 与吗啡不存在代谢途径的相互作用。患者两次服用盐酸羟考酮缓释片均出现了Ⅲ~Ⅳ的恶心呕吐, 且芬太尼透皮贴剂止痛控制效果较好, 恶心呕吐不良反应较其他阿片类镇痛药轻^[3-4]。有文献报道, 芬太尼在麻醉剂量(3 μg/kg)给药, CYP3A4 强抑制剂对其影响尚不显著, 而克唑替尼为中度抑制剂, 故可认为不会产生显著的临床意义^[5]。值得注意的是, 芬太尼治疗指数窄, 存在个体自身和个体之间的代谢差异, 不良反应难于预测。故应避免与 CYP3A4 抑制剂合用, 若必须联合使用, 应对患者密切关注及进行剂量调整。故结合患者目前的情况, 临床药师建议可以在密切监测患者呼吸功能的情况下, 继续使用芬太尼透皮贴。药师对患者入院期间进行随访, 在继续使用芬太尼透皮贴剂后患者未出现呼吸系统症状, 同时恶心呕吐症状等不良反应有明显减轻。

3 病例

3.1 病历资料及治疗经过

患者, 男性, 68 岁, 因“右肺小细胞癌 5 月”入院。自诉左侧髂骨及左大腿疼痛, 影响睡眠, 该患者服用盐酸羟考酮缓释片止痛治疗后出现了严重的排尿困难不良反应, 目前改用芬太尼透皮贴; 疼痛控制可。入院期间该患者生化检查: 入院第 1 天谷草转氨酶 47U·L⁻¹、谷丙转氨酶 93U·L⁻¹, 入院第 3 天谷草转氨酶 117U·L⁻¹、谷丙转氨酶 186U·L⁻¹, 需密切关注患者肝功能水平。

3.2 肝功能不全患者应用阿片类药物的监护

肿瘤患者较易出现肝损害, 除了乙肝、肝硬化、肝癌长期肝功能不全外, 化疗造成的药物性肝损害及肿瘤转移至肝脏也是常见的主要原因。该患者入院期间多次提示肝功能异常, 考虑以肿瘤转移有关。芬太尼主要经肝脏代谢, 10% 以原形从肾脏排出, 此外, 强阿片类药物能促进胆道括约肌收缩, 引起胆系内压上升, 对胆红素水平造成影响。入院期间该患者生化检查肝转氨酶增高至正常范围 2 倍以上, 提示肝功能受损。药师及时分析患者肝功能在处于损害的状况下, 可延迟芬太尼的清除, 药物在体内蓄积过多而导致毒性反应的发生。国外研究证明^[9], 肝功能和肝脏代谢酶的变化对血清芬太尼浓度的影响较其他因素更大, 并将上述内容告知医师, 医师认同, 同时对保肝药物治疗进行优化。虽也有研究报道, 肿瘤患者在服用强阿片类止痛药 2 周及 1 月内肝功能各项指标在用药前后无显著改变^[10], 但需要注意的是该患者入院期间已经存在肝功能损害, 因此, 药师建议医生在使用强阿片类药物镇痛治疗过程中仍需检测患者肝功能水平。

4 小结

对伴有中重度疼痛的恶性肿瘤患者, 强阿片类药物成为止痛治疗中最重要的组成部分, 而芬太尼透皮贴剂亦广泛应用于临床。本文介绍了临床药师参与治疗的 3 例使用芬太尼透皮贴剂的晚期肺部肿瘤患者, 在药物制剂使用、药物相互作用及肝功能不全的特殊情况等方面进行药学监护, 从疼痛药物的选择、调整及止痛药使用等细节的处理上提出建议。主要包括: ①临床因需求小规格的(2.1 mg)芬太尼透皮贴剂欲剪开使用, 临床药师不推荐, 并给出两种可将剂量减半使用的方法, 医生采纳。②服用克唑替尼的肺癌患者在使用芬太尼透皮贴剂治疗时, 药师提醒医生应考虑药物相互作用, 芬太尼因与克唑替尼的相互作用, 使其血药浓度增加, 进而加大呼吸抑制风险, 故在使用过程中必须密切监测患者呼吸状况。③对于肝功能异常的肿瘤患者在使用芬太尼透皮贴剂时, 使用初期不会导致肝损害, 但需要长期密切监测患者肝功能水平, 定期评估肝损害风险。使患者用药安全性和有效性得到保证, 促进癌痛规范化治疗。

【参考文献】

- [1] 官炜,邹方友,万基勇.芬太尼透皮贴剂治疗肝功能不全的重度癌痛的临床研究[J].赣南医学院学报,2014,34(6):946-947.
- [2] Kanbayashai Y,Hosokawa T,Okamoto K,et al.Factors predicting requirement of high-dose transdermal fentanyl in opioid switching from oral morphine or oxycodone in patients with cancer pain[J].The clinical journal of pain,2011,27(8):664-667.
- [3] 邹园,杨锋,朱雅平.芬太尼透皮贴剂对比吗啡治疗中重度癌痛的系统评价[J].中国循证医学杂志,2014,14(11):1380-1388.
- [4] 姜雪秋,陈芳,袁梅,等.芬太尼与吗啡治疗中、重度癌性疼痛效果分析[J].肿瘤药学,2013,3(1):60-63.
- [5] 王伟兰,张超,朱曼.从1例癌性伴疼痛患者探讨克唑替尼与阿片类止痛药物的相互作用[J].中药药物应用与监测,2014,11(5):286-288.
- [6] 吕六彬,石亚萍,王晓芳.骨架扩散型芬太尼透皮贴剂对中重度癌性疼痛的镇痛效果及安全性评价[J].实用药物与临床,2014,17(2):155-158.
- [7] NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology:Adult Cancer Pain [S].2015.
- [8] Watson M. 牛津临床姑息治疗手册[M].任军,译.北京:人民卫生出版社,2006:206.
- [9] Hideya K, Keiichi E, Matoba M, et al. Population Pharmacokinetics of Transdermal in Patients With Cancer-Related Pain[J]. Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy, 2012, 26:98-104.
- [10] 王晓芳,王玉梅.强阿片药物对阿片耐受的晚期癌症患者肝功能的影响[J].实用药物与临床,2014,(17)5:554-557.

参考文献著录要求

参考文献著录请参照《中华人民共和国国家标准(GB/T7714-2005)文后参考文献著录规则》。参考文献中,题名后用方括号加注文献类型标识(普通图书[M],会议录[C],汇编[G],报纸[N],期刊[J],学位论文[D],报告[R],标准[S],专利[P])。电子文献类型标识是由[文献类型标识/载体类型标识]组成。文献类型标识:数据库[DB],计算机程序[CP],电子公告[EB];载体类型标识:磁带[MT],磁盘[DK],光盘[CD],联机网络[OL]。如[DB/OL]——联机网上数据库,[M/CD]——光盘图书。中文书名和期刊名后加括号注明中文书名和期刊名。常用文献类型具体格式如下:

[期刊]作者(3人以下全列,3人以上列3人,后加“等”。题名[J].刊名,年,卷(期):起页-迄页。

[专著]作者.书名[M].卷.版次.出版地:出版社(商),年:起页-迄页。

[专利]专利申请者.专利题名:专利国别,专利号[P].公告日期或公开日期.获取和访问路径。

[学术会议论文集]作者.论文集名[C].出版地:出版社(商),年:起页-迄页。

[学位论文]作者.题名[D].单位地点:单位名称,年。

[报纸文章]作者.题名[N].报纸名.年-月-日(版)。

[国际、国家标准]标准编号,标准名称[S].年:起页-迄页。

[电子文献]作者.电子文献题名[电子文献及载体类型标识].出处地:出版者,出版年(更新或修改日期)[引用日期]获取和访问路径。

——摘自本刊2017年投稿须知