

临床药师参与多种阿片类药物联用致阿片中毒药物治疗1例

成舒乔, 尹桃*

中南大学湘雅医院 药学部, 长沙 410078

【摘要】 本文介绍了临床药师对1例多种阿片类药物联用致阿片中毒的患者进行的药学监护: 协助医师为患者制定解救方案, 分析患者阿片中毒的可能原因并调整后续镇痛治疗方案, 对患者的长期镇痛治疗提供用药教育。在临床药师的配合下, 医师成功解救了阿片中毒的患者, 并为患者制定了个体化的镇痛方案, 保证了药物治疗的有效性和安全性。

【关键词】 阿片类药物; 阿片中毒; 药学监护

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2020)04-0087-03

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.04.020

A case of clinical pharmacists participated in the treatment of opioid poisoning caused by combinational use of opioids

CHENG Shu-qiao, YIN Tao*

Department of Pharmacy, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410078, China

疼痛既是机体面临刺激或疾病的信号, 又是影响生活质量的重要因素之一。美国疼痛学会建议将疼痛列为继呼吸、脉搏、体温、血压后的第五大生命体征。在晚期癌症患者中, 疼痛发生率高达70%~80%, 超过1/3的癌痛为中度或者重度疼痛^[1], 需要及早给予规范化治疗。随着缓控释阿片类药物的广泛应用, 加之部分晚期癌症患者病情复杂多变, 有可能出现阿片类药物过量的情况, 需要药师及时监护。本文报道了1例临床药师对联用多种阿片类药物致阿片中毒的患者进行的药学监护。

1 病例介绍

患者, 女, 56岁, 2018年4月23日在中南大学湘雅医院呼吸科确诊为右肺中-低分化腺癌, 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因21号外显子突变(L858R), 开始予以吉非替尼0.25 g口服, 每日1次, 服用至今。10余天前患者无明显诱因出现头痛, 后加重伴呕吐1 d, 为求进一步治

疗, 遂就诊于该院急诊科。2019年1月14日, 颅脑MRI示脑内多发异常信号, 考虑转移瘤可能性大。患者既往口服曲马多缓释片100 mg, 每日2次止痛, 但疼痛控制不佳。患者1月15日在急诊科使用了曲马多缓释片100 mg 每日2次与盐酸曲马多注射液100 mg 肌肉注射, 1月16日在急诊科使用了地佐辛注射液5 mg 静脉滴注、枸橼酸芬太尼注射液0.5 mg 静脉泵入 每日1次, 仍偶发剧烈头痛。患者当日下午转入肿瘤科, 当晚诉头部胀痛, 疼痛数字评分法(Numerical Rating Scale, NRS)评分7分, 先后予以曲马多缓释片100 mg口服、盐酸吗啡注射液10 mg皮下注射、枸橼酸芬太尼注射液0.5 mg 静脉滴注。患者21:20出现躁动, 神志模糊, 不能正确对答, 双侧瞳孔针尖样改变, 结合患者使用阿片类药物病史, 考虑阿片类药物中毒。查体: 血压135/77 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 心率68次, 呼吸13次, 血氧饱和度85%, 肝功能正常, 肌酐清除率65 mL/min。立即予以吸氧、心电监护、血氧饱和度监测, 并予以生理盐水20 mL+纳洛酮1 mg 静脉注射解救。21:50

*通信作者: 尹桃, E-mail: simon863@vip.sina.com

患者神志恢复清楚,对答可,双侧瞳孔等大等圆,约3 mm,生命体征平稳。患者当晚(22:40)及次日早晨(05:58)又2次出现躁动,呼吸减慢(12~13次),血氧饱和度下降(80%~90%),神志模糊,双侧瞳孔针尖样改变,考虑阿片类药物中毒解救未完全,再次予以纳洛酮解救,同时予以补液、利尿等对症处理,后患者神志恢复,生命体征平稳。1月17日患者诉偶有头痛,NRS评分3分。临床药师立即介入,对该患者进行疼痛评估后给出会诊意见:建议停用阿片类针剂并予降颅压处理,开始疼痛滴定。考虑患者病情进展,肺癌出现脑转移,临床药师建议医生靶向药物更换为奥西替尼80 mg口服 qd。其后药师协助医师调整镇痛药物剂量,由羟考酮缓释片10 mg口服 每日2次,滴定为羟考酮缓释片20 mg口服 每日2次,患者2月2日出院时疼痛控制良好。

2 讨论

该患者因头痛控制不佳,在2 d内使用了4种止痛药物,包括了强阿片、弱阿片及阿片激动-拮抗剂。患者阿片中毒可能与联用多种机制的阿片类药物有关。根据《美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)临床实践指南:成人癌痛》^[2]与欧洲姑息治疗学会(European Association for Palliative Care, EAPC)的《阿片类药物治疗癌痛指南》^[3],不建议联用2种及以上强阿片类药物或是强阿片与弱阿片联用,这样的药物联用既缺乏循证医学依据,也增加了不良反应风险。若是癌痛控制不佳,可以强阿片联用非阿片类镇痛药,如非甾体抗炎药。当癌痛患者有医疗转换时,例如从外院或其他科室转入,临床药师应协助医师详细询问病史及既往用药史,注意阿片类药物的使用总量。

2.1 阿片中毒的解救

一旦考虑为阿片中毒,应立即予以阿片受体拮抗剂纳洛酮进行解救,同时对症处理,如心电监护和吸氧等^[4]。纳洛酮0.4 mg静脉注射(使用0.9%氯化钠注射液稀释至10 mL)即可扭转大多数阿片类药物所致的呼吸抑制作用,若疗效不佳时可以追加剂量,但如果10 min内无效且纳洛酮总用量达到1 mg,就需要考虑导致神志改变所其他的原因。呼吸抑制较重

者,开始即可静脉注射纳洛酮2 mg^[5],同时要做好重复给药准备,因为阿片类药物的半衰期通常比纳洛酮要长。若患者服用过量长效阿片药物,可采用纳洛酮连续静脉输注。患者出现阿片中毒时要明确以下几点:首先,阿片中毒会对多种组织器官造成致命威胁,要及时使用阿片受体拮抗和对症支持治疗;其次,中毒过程中药代动力学参数经常会发生变化从而显著延长中毒时间;最后,要根据患者服用的不同阿片类药物剂型来制定解救措施^[6]。

2.2 爆发痛的规范处理

在癌痛患者中,癌性爆发痛的发生率可达33%~95%,爆发痛不仅严重影响患者的日常活动,而且经常预示临床预后较差且对阿片类药物治疗的依从性不佳^[7]。近年来研制的新型快速起效阿片类药物(rapid-onset opioids, ROOs)是专门用于治疗爆发痛的镇痛药。ROOs均是基于芬太尼的制剂,经口腔或鼻腔黏膜给药,起效迅速、镇痛效能强、作用时间短,符合爆发痛的发作特征,国外已有多种ROOs用于临床^[8],但国内暂未上市,口服即释阿片类药物仍为我国爆发痛管理最常用的药物。

该患者在急诊科处理爆发痛使用的地佐辛是阿片类药物,传统观点认为其为部分阿片受体激动药,具有 μ 受体激动/拮抗剂作用^[9],一般用于术后镇痛^[10]。最新研究发现地佐辛通过激动脊髓 μ -阿片受体(占60%)和抑制去甲肾上腺素重摄取(占40%)发挥镇痛作用^[11-12]。曲马多为弱阿片类药物,同时具有去甲肾上腺素和5-羟色胺再摄取抑制的功能,用于轻度至中度疼痛。这2种药物作用机制复杂,与阿片类药物之间剂量无法准确换算,一旦过量也难以被纳洛酮完全拮抗,因此不推荐用于重度癌痛治疗。

2.3 药学监护与用药教育

在阿片中毒成功解救后,临床药师于1月17日对患者进行疼痛评估:该患者疼痛诊断为脑转移癌痛,表现为头部胀痛。患者既往使用曲马多缓释片(100mg口服,每日2次),疼痛控制不佳,入院疼痛最剧烈时NRS评分为10分。1月17日阿片中毒解救后NRS评分为3分。对于该患者这种癌细胞脑转移或脑膜转移引起的颅内高压等相关性爆发痛,在使用长效口服阿片类药物的基础上,可应用脱水药物联合糖皮质激素治疗^[13]。临床药师当日给出会诊意见:立即

停用阿片类针剂;予腰椎穿刺减压、甘油果糖氯化钠注射液 250 mL 静脉滴注每日 2 次或甘露醇注射液 20% 100 mL 静脉滴注每日 2 次脱水降颅压;起始予羟考酮缓释片 10 mg 口服每 12 h 服用一次,开始疼痛滴定。住院期间药师协助医生多次调整镇痛药物剂量,出院时疼痛控制良好,出院带药羟考酮缓释片 20 mg 口服每 12 h 服用一次。

药师就镇痛治疗对该患者进行用药教育,主要包括以下几个方面:①羟考酮缓释片为长效缓释制剂,应按时服用,每 12 h 服用一次,需整片吞服,不得掰开、咀嚼或研磨。②用药初期可能出现头晕、恶心、呕吐等不良反应,若不严重且患者可耐受,则不必停药,随着用药时间延长可逐渐好转并耐受。③便秘属于常见不良反应,应多喝水,多食用蔬菜水果,必要时加用通便药物。

通过对该患者阿片中毒可能原因的探讨与治疗过程的回顾,体现了药师参与管理癌痛患者的重要性。当癌痛患者有医疗转换时,药师应详细记录患者既往用药史,规范处理爆发痛,合理联用镇痛药物。一旦发现患者出现阿片中毒,应及时使用纳洛酮解救,并做好重复给药的准备。解救成功后,要密切监测疼痛的复发,尽早进行疼痛评估与治疗,制定个体化镇痛方案。

【参考文献】

[1] Mercadante S, Fulfaro F. World Health Organization guidelines for cancer pain: a reappraisal [J]. *Ann Oncol*, 2005, 16 (4): 132-135.

- [2] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Adult Cancer Pain (Version 3.2019) [EB/OL]. (2019-06-24) [2019-06-30]. <http://guide.medlive.cn/guideline/18348>.
- [3] Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from EAPC [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2): e58-e68.
- [4] 孙树森,赵志刚. 临床药师与药物中毒:阿片类药物 [J]. *药品评价*, 2016, 13(6): 8-11.
- [5] 邱泽武,黄韶清. 阿片类与苯丙胺类滥用过量与急性中毒救治 [J]. *药物不良反应杂志*, 2003, 2: 98-100.
- [6] Edward W B. Management of Opioid Analgesic Overdose [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(2): 146-155.
- [7] Caraceni A, Martini C, Zecca E, et al. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey [J]. *Palliat Med*, 2004, 18(3): 177-183.
- [8] Noble-Gresty J. Recent and upcoming approaches in the management of cancer breakthrough pain [J]. *Rev Pain*, 2010, 4 (2): 2-7.
- [9] Liu R, Huang X P, Yeliseev A, et al. Novel molecular targets of dezocine and their clinical implication [J]. *Anesthesiology*, 2014, 120(3): 714-723.
- [10] 徐建国,黄宇光,邓小明,等. 地佐辛术后镇痛专家建议 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2018, 34(7): 712-715.
- [11] Wang Y X, Mao X F, Li T F, et al. Dezocine exhibits antihypersensitivity activities in neuropathy through spinal μ -opioid receptor activation and norepinephrine reuptake inhibition [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 431-437.
- [12] Wang Y H, Chai J R, Xu X J, et al. Pharmacological Characterization of Dezocine, a Potent Analgesic Acting as a κ Partial Agonist and μ Partial Agonist [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14087.
- [13] 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会难治性癌痛学组,中华医学会疼痛学分会癌痛学组. 癌性爆发痛专家共识 (2019年版) [J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(6): 267-271.

收稿日期:2019-07-12

本文编辑:郭美晨