

我院癌痛住院患者阿片类镇痛药使用动态分析^Δ

程斌^{1,2*}, 杨国浓², 郑小卫²(1.浙江省肿瘤医院外联办, 杭州 310022; 2.浙江省肿瘤医院药剂科, 杭州 310022)

中图分类号 R971⁺.2; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)11-1462-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.11.07

摘要 目的:为促进我院癌痛麻醉药品的合理使用提供参考。方法:对我院2012年第二季度至2015年第二季度麻醉药品使用情况进行统计分析。结果:我院2012年第二季度至2015年第二季度使用的麻醉药品共涉及12个品规、4种剂型,使用总量大体呈增加趋势,其中盐酸羟考酮缓释片为我院使用量最大和增长最快的麻醉药品。手术麻醉药品用量比较稳定,口服制剂使用总量明显增加,特别是吗啡片剂用量大幅度增加。结论:我院麻醉药品应用基本趋于合理,首选口服的原则逐渐深入实行,癌痛治疗趋于规范化。

关键词 麻醉药品;动态分析;癌痛

Dynamic Analysis of the Utilization of Opioid Analgesics in Cancer Pain Inpatients of Our Hospital

CHENG Bin^{1, 2}, YANG Guonong², ZHENG Xiaowei²(1.Outreach Office, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China; 2. Dept. of Pharmacy, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for rational use of cancer pain narcotic drugs in our hospital. METHODS: The amount of narcotic drugs in our hospital was analyzed statistically during second quarter of 2012 to second quarter of 2015. RESULTS: 12 specifications and 4 dosage forms of narcotic drugs were involved in our hospital during second quarter of 2012 to second quarter of 2015. Total amount of narcotic drugs was in an increasing tendency. Oxycodone hydrochloride sustained-release tab-

发生血栓栓塞事件风险往往也高,这些患者接受抗凝治疗的净获益可能更大,因而不应将HAS-BLED评分增高视为抗凝治疗禁忌证,而需积极纠正出血高危因素并采取更为严密的监测^[2-3]。我院HAS-BLED评分≥3分的患者抗凝药物应用率为52.2%,相对于HAS-BLED评分0~2分时药物应用率86.3%有所降低。

总体而言,我院在抗凝治疗药物应用方面,各科室并不统一,主要见于应用不足和用药差异性大。临床药师很有必要参与到医疗管理团队当中,针对房颤患者的实际情况进行合理评估,协助医师进行抗栓治疗,合理应用抗凝药物,实时监测抗凝情况,提高患者依从性,预防出血副作用和卒中的发生。

参考文献

- [1] 王红梅. 非瓣膜性心脏病心房颤动的抗凝治疗进展[J]. 医学综述, 2008, 14(15): 2327-2329.
- [2] 别立展, 赵丹丹, 黄春恺, 等. 心房颤动的流行病学研究现状及进展[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(13): 2562-2568.
- [3] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study [J]. *Stroke*, 1991, 22(8): 983-988.
- [4] 王志敬. 华法林在心房颤动长期抗凝治疗中的合理应用[J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4(10A): 140-142.
- [5] 化冰, 李卫萍, 李虹伟. 心房颤动抗凝治疗进展[J]. 心血

管病学进展, 2014, 35(6): 660-664.

- [6] European Heart Rhythm Association, European Association for Cardiothoracic Surgery, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Europace*, 2012, 14(10): 1385-1413.
- [7] 吴楠, 顾晴, 关玉霞, 等. 心房颤动患者华法林抗凝治疗的管理现状[J]. 中华护理杂志, 2014, 49(3): 337-340.
- [8] 母光妍, 向倩, 周颖, 等. 我院2013年1-6月住院患者华法林应用情况分析[J]. 中国药房, 2014, 25(12): 1108-1112.
- [9] 李可莉. 不同年龄对房颤患者口服华法林后INR达标剂量和时间的影晌[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014.
- [10] 任广兰. 防治血栓性疾病中的抗血小板药和抗凝血药[J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(2): 155.
- [11] 张帆, 徐贵丽, 邹文红, 等. 华法林与阿司匹林预防老年房颤患者脑卒中的系统评价[J]. 西南国防医药, 2016, 26(1): 72-75.
- [12] 吴章薇, 梅丽平, 赵军, 等. 房颤动合并脑栓塞患者的抗凝治疗现状和出血转化分析[J]. 中国卒中杂志, 2016, 11(1): 47-53.
- [13] Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study[J]. *Circulation*, 2012, 125(19): 2298-2307.

^Δ 基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(No.2016ZHB001)
* 副主任药师。研究方向:肿瘤药理学、医院药理学。电话:0571-88122120。E-mail:bbbuben@sina.com

(收稿日期:2016-09-26 修回日期:2017-01-03)

(编辑:晏妮)

let was the largest quantity of narcotic drug used and grew fastest. The amount of surgical drugs kept stable, while total amount of oral preparation increased significantly, in particular, a significant increase in Morphine tablets. CONCLUSIONS: The application of narcotic drugs in our hospital is basically reasonable. The preferred oral principle has been implemented, and treatment of cancer pain is more standardized.

KEYWORDS Narcotic drugs; Dynamic analysis; Cancer pain

疼痛是指由组织损伤或潜在的组织损伤引起的不愉快的感觉和情感体验^[1]。麻醉药品是临床上必不可少的强效镇痛药,在晚期癌痛治疗中有着不可替代的作用,但是此类药品具有成瘾性,必须加强监管。目前,麻醉药品的使用仍然不够规范,注射剂、贴剂不合理使用问题广泛存在。癌痛规范化治疗示范病房对药剂科的要求规定应定期对癌痛治疗药物使用情况进行动态分析,为临床合理用药提供指导。但是,如何进行动态分析,怎样通过动态分析来促进麻醉药品的合理使用目前尚没有文献报道。本文对我院2012年第二季度至2015年第二季度麻醉药品的应用情况进行动态监测,旨在促进麻醉药品的合理应用,为临床药师提供癌痛麻醉药品动态分析的可参考模式。

1 资料与方法

从我院药品综合管理系统提取2012年第二季度至2015年第二季度癌痛麻醉药品使用数据(剔除术后麻醉科使用的麻醉药品),其中包括药品名称、规格、剂型、用量等信息,对用药情况进行统计。考虑到各种缓控释制剂的剂量不同,从数量看并不能反映全院的整体用药情况,所以需要把全部缓控释制剂换算以吗啡片10 mg的等效剂量后进行分析。按照2010版《成人癌痛临床实践指南(中国版)》^[2],将缓控释制剂换算为吗啡片剂量,具体见表1。

2 结果

2.1 我院麻醉药品总体使用情况

表2 我院2012年第二季度至2015年第二季度麻醉药品使用量(片、贴或支)

Tab 2 The amount of narcotic drugs in our hospital during second quarter of 2012 to second quarter of 2015 (tablet, patch or injection)

| 药品名称 | 规格 | 2012年 第二季度 | 2012年 第三季度 | 2012年 第四季度 | 2013年 第一季度 | 2013年 第二季度 | 2013年 第三季度 | 2013年 第四季度 | 2014年 第一季度 | 2014年 第二季度 | 2014年 第三季度 | 2014年 第四季度 | 2015年 第一季度 | 2015年 第二季度 |
|---------|-------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 吗啡缓释片 | 30 mg | 344 | 770 | 2 292 | 2 126 | 2 121 | 855 | 1 316 | 1 450 | 672 | 406 | 581 | 672 | 293 |
| 吗啡缓释片 | 10 mg | 1 371 | 1 664 | 2 717 | 3 490 | 1 582 | 2 126 | 1 402 | 1 727 | 1 176 | 1 031 | 1 078 | 1 340 | 1 463 |
| 羟考酮缓释片 | 40 mg | 418 | 991 | 1 610 | 2 680 | 3 561 | 5 096 | 4 313 | 4 187 | 5 487 | 3 983 | 4 685 | 4 776 | 6 083 |
| 羟考酮缓释片 | 10 mg | 3 059 | 6 387 | 8 127 | 8 538 | 11 903 | 15 919 | 20 827 | 24 304 | 22 248 | 22 969 | 23 746 | 22 340 | 28 473 |
| 羟考酮缓释片 | 5 mg | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 676 | 2 775 | 2 029 | 2 891 | 2 633 | 3 514 | 5 229 |
| 芬太尼透皮贴剂 | 8.4 mg | 363 | 345 | 188 | 247 | 204 | 122 | 405 | 425 | 197 | 302 | 418 | 543 | 377 |
| 芬太尼透皮贴剂 | 4.2 mg | 299 | 410 | 365 | 549 | 338 | 329 | 295 | 451 | 304 | 410 | 502 | 491 | 536 |
| 吗啡片 | 10 mg | 490 | 712 | 879 | 1056 | 847 | 1 104 | 1 272 | 1 938 | 1 703 | 1 508 | 2 361 | 2 032 | 2 584 |
| 吗啡注射液 | 10 mg:1 mL | 99 | 111 | 161 | 599 | 118 | 141 | 168 | 439 | 275 | 354 | 1 029 | 1 397 | 439 |
| 可待因片 | 30 mg | 120 | 234 | 669 | 478 | 743 | 276 | 654 | 1 874 | 1 084 | 616 | 671 | 1 491 | 1 845 |
| 布桂嗪注射液 | 100 mg:2 mL | 174 | 242 | 235 | 202 | 209 | 203 | 190 | 203 | 160 | 195 | 229 | 182 | 218 |
| 哌替啶注射液 | 100 mg:2 mL | 18 | 26 | 27 | 11 | 21 | 25 | 29 | 28 | 132 | 105 | 11 | 24 | 19 |

我院缓控释制剂的麻醉药品用量3年间增长了约6倍,而我院住院的床位数没有增加,可见2012年有很多癌痛患者没有得到足量的阿片类药物治疗;从2012年第

表1 我院缓控释制剂和吗啡片之间换算比

Tab 1 Conversion ratio between controlled-release tablets and Morphine tablets in our hospital

| 药品名称(商品名) | 规格 | 换算成吗啡片10 mg |
|----------------|--------|-------------|
| 硫酸吗啡缓释片(美施康定) | 30 mg | ×3 |
| 硫酸吗啡缓释片(美施康定) | 10 mg | ×1 |
| 盐酸羟考酮缓释片(奥施康定) | 40 mg | ×8 |
| 盐酸羟考酮缓释片(奥施康定) | 10 mg | ×2 |
| 盐酸羟考酮缓释片(奥施康定) | 5 mg | ×1 |
| 芬太尼透皮贴剂(多瑞吉) | 8.4 mg | ×36 |
| 芬太尼透皮贴剂(多瑞吉) | 4.2 mg | ×18 |

我院2012年第二季度至2015年第二季度使用的麻醉药品共涉及12个品规、4种剂型,使用总量大体呈增加趋势。其中,盐酸羟考酮缓释片为我院使用量最大和增长最快的麻醉药品。因为盐酸羟考酮缓释片为口服缓释剂型,含有38%的速释成分,可以用于麻醉滴定,且在治疗内脏痛和神经病理疼痛上优于其他缓释剂型,因此我院医师比较倾向于使用盐酸羟考酮缓释片。2012年第二季度吗啡片和吗啡注射液用量分别只有490片和99支,创建癌症疼痛示范病房后,我院吗啡片和吗啡注射液的用量呈逐年增加趋势,2015年第二季度吗啡片和吗啡注射液用量增至2 584片和439支。根据《成人癌痛临床实践指南》^[2],吗啡注射液和吗啡片主要用于初始剂量滴定和爆发痛的治疗,可见当时医师对使用麻醉药品治疗癌痛需要剂量滴定和治疗期间需要处理爆发痛观念还比较薄弱。我院2012年第二季度至2015年第二季度麻醉药品使用量见表2。

表2 我院2012年第二季度至2015年第二季度麻醉药品使用量(片、贴或支)

Tab 2 The amount of narcotic drugs in our hospital during second quarter of 2012 to second quarter of 2015 (tablet, patch or injection)

| 药品名称 | 规格 | 2012年 第二季度 | 2012年 第三季度 | 2012年 第四季度 | 2013年 第一季度 | 2013年 第二季度 | 2013年 第三季度 | 2013年 第四季度 | 2014年 第一季度 | 2014年 第二季度 | 2014年 第三季度 | 2014年 第四季度 | 2015年 第一季度 | 2015年 第二季度 |
|---------|-------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 吗啡缓释片 | 30 mg | 344 | 770 | 2 292 | 2 126 | 2 121 | 855 | 1 316 | 1 450 | 672 | 406 | 581 | 672 | 293 |
| 吗啡缓释片 | 10 mg | 1 371 | 1 664 | 2 717 | 3 490 | 1 582 | 2 126 | 1 402 | 1 727 | 1 176 | 1 031 | 1 078 | 1 340 | 1 463 |
| 羟考酮缓释片 | 40 mg | 418 | 991 | 1 610 | 2 680 | 3 561 | 5 096 | 4 313 | 4 187 | 5 487 | 3 983 | 4 685 | 4 776 | 6 083 |
| 羟考酮缓释片 | 10 mg | 3 059 | 6 387 | 8 127 | 8 538 | 11 903 | 15 919 | 20 827 | 24 304 | 22 248 | 22 969 | 23 746 | 22 340 | 28 473 |
| 羟考酮缓释片 | 5 mg | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 676 | 2 775 | 2 029 | 2 891 | 2 633 | 3 514 | 5 229 |
| 芬太尼透皮贴剂 | 8.4 mg | 363 | 345 | 188 | 247 | 204 | 122 | 405 | 425 | 197 | 302 | 418 | 543 | 377 |
| 芬太尼透皮贴剂 | 4.2 mg | 299 | 410 | 365 | 549 | 338 | 329 | 295 | 451 | 304 | 410 | 502 | 491 | 536 |
| 吗啡片 | 10 mg | 490 | 712 | 879 | 1056 | 847 | 1 104 | 1 272 | 1 938 | 1 703 | 1 508 | 2 361 | 2 032 | 2 584 |
| 吗啡注射液 | 10 mg:1 mL | 99 | 111 | 161 | 599 | 118 | 141 | 168 | 439 | 275 | 354 | 1 029 | 1 397 | 439 |
| 可待因片 | 30 mg | 120 | 234 | 669 | 478 | 743 | 276 | 654 | 1 874 | 1 084 | 616 | 671 | 1 491 | 1 845 |
| 布桂嗪注射液 | 100 mg:2 mL | 174 | 242 | 235 | 202 | 209 | 203 | 190 | 203 | 160 | 195 | 229 | 182 | 218 |
| 哌替啶注射液 | 100 mg:2 mL | 18 | 26 | 27 | 11 | 21 | 25 | 29 | 28 | 132 | 105 | 11 | 24 | 19 |

二季度的数据可以看到,当时癌痛患者基本上还是采用了芬太尼贴剂进行止痛,这不符合世界卫生组织(WHO)“三阶梯止痛”首选口服给药的原则。我院2012

年第二季度至2015年第二季度口服缓控释制剂和贴剂使用情况见表3。

表3 我院2012年第二季度至2015年第二季度口服缓控释制剂和贴剂使用情况

Tab 3 The utilization of oral controlled-release preparation and patch in our hospital during second quarter of 2012 to second quarter of 2015

| 时间 | 口服制剂,片 | 贴剂,贴 | 总量,片/贴 | 口服制剂与贴剂数量比 |
|-----------|---------|--------|---------|------------|
| 2012年第二季度 | 11 865 | 18 450 | 30 315 | 0.6 |
| 2012年第三季度 | 24 697 | 19 800 | 44 497 | 1.3 |
| 2012年第四季度 | 38 727 | 13 338 | 52 065 | 2.9 |
| 2013年第一季度 | 48 384 | 18 774 | 67 158 | 2.6 |
| 2013年第二季度 | 60 239 | 13 428 | 73 667 | 4.5 |
| 2013年第三季度 | 77 297 | 10 251 | 87 548 | 7.5 |
| 2013年第四季度 | 83 184 | 19 890 | 103 074 | 4.2 |
| 2014年第一季度 | 90 956 | 23 418 | 114 374 | 3.9 |
| 2014年第二季度 | 93 613 | 12 564 | 106 177 | 7.5 |
| 2014年第三季度 | 82 942 | 18 252 | 101 194 | 4.5 |
| 2014年第四季度 | 90 426 | 24 084 | 114 510 | 3.8 |
| 2015年第一季度 | 89 758 | 28 386 | 118 144 | 3.2 |
| 2015年第二季度 | 113 181 | 23 220 | 136 401 | 4.9 |

2.2 促进麻醉药品合理使用的措施

2.2.1 动态分析结合专项点评表 麻醉药品动态分析从麻醉药品的使用量入手,从宏观上分析麻醉药品结构分布上的合理性,对可能存在的不合理现象中更准确的用药信息,需要和麻醉药品专项点评结合起来。通过点评,确定临床癌痛病历存在的不合理用药,以弥补麻醉药品动态分析的不足,并把检查的问题反馈给医务科、临床科室主任及相关医师,督促临床规范化用药。医务科同时把癌痛病历点评结果纳入医院病历检查质量考核体系,与医务人员的收入直接挂钩,以便持续改进。

2.2.2 动态分析结合培训教育 从我院癌痛专项点评的数据看,在示范病房住院的患者基本能得到规范的治疗(诊疗规范率在95%以上),而在非示范病房住院的患者治疗还是远远不够规范的(诊疗规范率不足20%),还有很多医师不了解什么是规范化治疗、怎样才能规范化治疗。

临床药师定期在全院范围内开展相应的培训教育,进行全院癌痛规范化治疗、麻醉药品的管理与合理使用、麻醉药品不良反应的处理等药学培训。在科室层面,临床药师定期到科室对医师、护士开展学术讲座和科会,对科室存在问题进行针对性的培训和纠正,促进癌痛的规范诊疗。同时临床药师参与癌痛患者的用药教育,消除患者的用药顾虑,提高依从性,减轻护士的负担,促进癌痛治疗规范化。

3 讨论

3.1 缓控释麻醉药品使用问题分析

缓控释制剂有止痛时间长、成瘾性低、不良反应少等优点,是慢性癌痛患者长期治疗的首选剂型。我院缓控释制剂整体用量较大,并总体呈增加的趋势(见表3)。我院缓控释制剂有口服制剂和贴剂两大类,根据WHO“三阶梯止痛”原则和美国国立综合癌症网络

(NCCN)癌痛治疗指南,应首选口服制剂。

2012年第二季度,我院缓控释制剂口服制剂与贴剂数量比为0.6,贴剂为缓控释制剂中的主要使用剂型,不符合首选口服的原则。对我院贴剂用量大的原因展开调查,点评了全院368份使用芬太尼透皮贴剂的病历,发现芬太尼透皮贴剂在我院主要用于口服缓释制剂后发生不能耐受的不良反应的患者、术后短期禁食不能口服药物的患者、阿片类耐受的患者,以及无理由首选贴剂的患者。其中,无理由首选贴剂为不合理使用,因不能耐受口服制剂不良反应或阿片类药物耐受的患者使用贴剂的为合理使用。此外,还有少数特殊患者,如肿瘤脑转移、影响认知功能、拒绝服用止痛药的患者,服药依从性较差,时有漏服口服阿片类导致疼痛控制不佳的患者。以上2类人群虽然不在使用贴剂的推荐人群内,但结合患者实际情况,使用贴剂也是合理的。

对于术后短期禁食患者使用芬太尼透皮贴是否合理目前还存在争议,国内有文献报道对芬太尼透皮贴剂术后止痛效果给予了肯定^[3],但是说明书明确指出芬太尼透皮贴剂不应用于急性或手术后疼痛的治疗,因为在这种情况下没有机会在短期内逐渐增加用量,并可能会导致严重或威胁生命的肺通气不足。芬太尼为 μ 受体激动药,其效力为吗啡的100倍,由于其脂溶性高,很容易进入中枢,过量时易致死亡。术后患者很多存在发热情况,这会导致芬太尼释放增加,有呼吸抑制危险。特别是胸外科手术靠近膈肌,患者术后呼吸功能本来就较差,用芬太尼透皮贴剂可能导致严重后果。鉴于芬太尼透皮贴剂过量死亡不断被报道,美国食品与药物管理局(FDA)发出以下警告:芬太尼透皮贴剂只能用于对阿片类药物耐受、有慢性疼痛及其他止痛药不起作用的患者,不适于突然发作、偶尔发作或轻度疼痛的患者,也不适于术后止痛。

基于前述理由,临床药师对不合理使用芬太尼透皮贴剂的科室提出以下建议:(1)术后禁食患者可采用注射剂型止痛药,如注射用帕瑞昔布钠、氟比洛芬酯注射液、曲马多注射液、地佐辛注射液、喷他佐辛注射液和布桂嗪注射液等。(2)不能口服又拒绝注射的患者可考虑直肠黏膜给药,如吗啡栓剂、吲哚美辛栓。(3)如一定要用使用芬太尼透皮贴剂,应注意加强监测,特别是对伴发热患者,需警惕呼吸抑制,及时处理相关不良反应。

采取相关对策后,到2012年第三季度,口服制剂与贴剂数量比从第二季度的0.6上升至1.3,第四季度上升至2.9。目前我院缓控释制剂口服制剂与贴剂数量比基本维持在4左右,也就意味着80%左右的癌痛患者选择口服给药治疗,符合WHO“三阶梯止痛”原则,贴剂使用逐渐趋于合理。

3.2 哌替啶注射液大量使用问题分析

哌替啶是人工合成的阿片受体激动剂,其镇痛作用仅为吗啡的1/8~1/10,作用时间维持2~4 h左右。哌替啶的代谢产物去甲哌替啶具有中枢神经毒性作用,且半

衰期较长、易蓄积、长期使用后可产生战栗、震颤、抽搐、肌痉挛、癫痫大发作等神经毒性症状,且不能被纳洛酮拮抗。另外,哌替啶的正性频率负性肌力作用可影响心脏功能,长期注射哌替啶还容易造成静脉炎。鉴于哌替啶的以上缺陷,WHO提出:哌替啶不适于中重度慢性疼痛患者的治疗。我院哌替啶主要用于术后镇痛,用量较少,维持在每季度20支左右,但2014年第二季度哌替啶用量突增至132支。

对此问题进行调查,发现有108支为同一患者使用。该患者为结肠癌术后肋骨、肝脏、脾脏、肾脏、胆囊、腹壁等多处转移,先后接受了11次手术。该患者既往在外院长期使用哌替啶止痛,每日大约需要使用3支。在我院期间每日以盐酸羟考酮缓释片30 mg,q12 h止痛的同时仍需要使用3支哌替啶注射液;后调整盐酸羟考酮缓释片剂量为50 mg,q12 h的同时仍需要使用1~3支哌替啶注射液。癌痛临床药师会诊后,发现该患者经过11次手术,大肠和小肠都已经大部分被切除,属短肠综合征,口服盐酸羟考酮缓释片并不能有效吸收。所以建议使用芬太尼透皮贴剂,然后逐渐停用哌替啶注射液。经过与患者的反复沟通,将哌替啶注射液慢慢减量,最终调整到芬太尼透皮贴剂16.8 mg,q72 h的剂量,患者癌痛控制良好。

3.3 芬太尼透皮贴剂非常规使用问题分析

在检查中发现,临床上有将芬太尼透皮贴剂剪成半张使用的情况。我院芬太尼透皮贴剂厂家为比利时杨森制药公司,商品名:多瑞吉,说明书指出不能将本品贴剂切割或以其他方式损坏。对于口服禁忌或不能耐受口服缓释制剂不良反应的慢性癌痛患者,例如经剂量换算后为2.1 mg芬太尼透皮贴剂的患者,应如何处理?剪开使用是否合理?

芬太尼透皮贴于1991年上市,上市之初为储库型,是一个充填封闭型给药系统,将芬太尼储存在背衬膜和控释膜之间。近年来,随着透皮技术的改进,多瑞吉已由最初的储库型更新为骨架扩散型^[4]。骨架扩散型和储库型的不同之处在于骨架型将芬太尼分散、溶解在聚丙烯酸盐黏胶层内^[5],因此剂量的分割对芬太尼的影响较小。现行说明书并未对此进行更新。因此,对由于特殊情况确实需要对芬太尼透皮贴剂分剂量使用的患者,不列入不合理使用,但医师需要在麻醉处方上签名。

3.4 硫酸吗啡缓释片、盐酸羟考酮缓释片非常规使用问题分析

在检查中发现,有少数患者将硫酸吗啡缓释片、盐酸羟考酮缓释片q8 h使用。这类患者通常有剂量末疼痛,在服药8 h后出现规律性疼痛,因此自行将药物提前服用。根据说明书用法,硫酸吗啡缓释片、盐酸羟考酮缓释片应q12 h使用,q8 h使用不符合药物说明书。但是2014版NCCN癌痛指南对于剂量末疼痛的处理中提到可以增加剂量或缩短给药间隔时间。因此,对于剂量末疼痛患者建议临床先按增加剂量处理,如增加剂量仍

不能良好控制疼痛的患者,缩短给药间隔时间也是可行的方案,不列入不合理使用范围。

另有个别患者采用硫酸吗啡缓释片、盐酸羟考酮缓释片塞肛。硫酸吗啡缓释片、盐酸羟考酮缓释片均为口服缓释片剂,不推荐采用其他给药途径,因为药物的释放和吸收难以保证。不能口服的患者可选用芬太尼透皮贴剂。对于不能通过口服或透皮途径充分镇痛的患者,可采用皮下或静脉给药途径,直肠给药应作为次选^[6]。塞肛的用法操作不当时可损伤直肠黏膜,引起局部感染,因此对于免疫力低下的儿童和老年患者不推荐这一给药途径。对不能口服、没有贴剂、患者又拒绝注射给药的情况下,可使用吗啡栓塞肛。

3.5 吗啡注射液肌内注射问题分析

吗啡注射液说明书用法用量下仅有皮下注射、静脉注射、硬膜外注射的用法。但其药动学项下提到:本品皮下和肌内注射吸收迅速;肌内注射1~5 min起效,30~60 min达峰值,作用维持2~7 h^[7]。吗啡肌内注射虽然吸收快而完全,但吸收率是不稳定的。注射部位、组织灌注、注射部位pH等均会影响肌内注射吸收率^[8],不同部位起效不同,难以评估;其次,因为反复在同一部位注射会形成局部硬结等不良反应,不能在同一部位反复使用。因此,肌内注射不是常规推荐的途径。

皮下注射是吗啡注射液的首选推荐给药途径,当患者存在皮下给药禁忌证,如外周水肿、凝血功能障碍、末梢循环差以及需要注射的溶剂较大(超过2 mL)时,应考虑静脉给药^[6]。但静脉给药使用和维护条件较高,感染的风险也高,因此只适于住院的、需要快速控制疼痛的患者,不适于门诊及居家患者,也不适合长期使用^[9]。另外,静脉注射可快速达到峰浓度(5~20 min),容易产生欣快感,使用剂量过量易发生呼吸抑制等不良反应。因此,建议使用吗啡注射液静脉给药时,应充分评估患者的状况,严格按照NCCN癌痛指南使用。

4 结语

麻醉药品动态分析从麻醉药品的使用量入手,从宏观上分析麻醉药品结构分布上的合理性,并对可能存在不合理使用的用量用法异常情况展开有针对性的调查分析。对相关不合理使用采取一定措施进行干预,在一定程度上促进了麻醉药品的合理使用,在实际工作中值得推广。但是,动态分析存在一定的局限性:一是滞后性,如有短肠综合征的患者使用哌替啶1个多月后药师才发现,患者已经有成瘾症状;二是宏观性:动态分析只能从宏观药物用量的变化推测临床用药的不合理性,具体是否确实存在不合理还需要结合病历和麻醉医嘱,以更准确地反映问题。

参考文献

- [1] Santini D, Lanzetta G, Dell' Aquila E, et al. 'Old' and 'new' drugs for the treatment of cancer pain[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14(4): 425-433.
- [2] NCCN. 成人癌痛临床实践指南:中国版[S]. 2010.

妇产科医院门诊超药品说明书用药情况调查与分析

王先利*, 金 经, 王萌萌, 杨振宇*(复旦大学附属妇产科医院药剂科, 上海 200090)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)11-1466-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.11.08

摘要 目的:为规范超说明书用药及保证临床合理用药提供参考。方法:通过等间隔方式抽取我院2016年1—3月门诊处方2 400张进行处方分析,按照药品说明书将超说明书用药分为超适应证用药、超剂量用药、超给药途径用药及超人群用药;通过查阅国内外药品说明书、国内外指南、国内外文献及MICROMEDEX Health Care Series数据库等对超说明书用药进行分析。结果:超说明书用药处方有219张(9.1%),共涉及药品12种、超说明书用药38项,主要表现为超适应证用药219张(100%),其中合并超人群用药4张(1.8%)。各项超说明书用药用法均有证据支持,其中9项(23.7%)超说明书用药用法已被MICROMEDEX收录。最常见超说明书用药的药品为戊酸雌二醇片(22.8%)、盐酸二甲双胍片(17.4%)和炔雌醇环丙孕酮片(12.3%)。结论:我院门诊超说明书用药均有证据支持,但各证据质量存在差异。临床确需超说明书用药时需充分权衡利弊,建立相应的临床应用管理制度与流程,尽量规避医疗风险,保障患者用药安全。

关键词 妇产科;处方;超说明书用药

Investigation and Analysis of Off-label Drug Use in Outpatient Department of Obstetrics and Gynecology Hospital

WANG Xianli, JIN Jing, WANG Mengmeng, YANG Zhenyu (Dept. of Pharmacy, Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200090, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for standardizing off-label drug use and guaranteeing clinical rational use of drugs. METHODS: 2 400 prescriptions were collected from outpatient department of our hospital during Jan.-Mar. 2016 at regular interval, and then divided into super-indication drug use, out-of-dose drug use, out-of-administration route drug use and out-of-group drug use. The out-of-label drug use were analyzed by reseaching package inserts, domestic and foreign guideline, domestic and foreign literature, MICROMEDEX Health Care Series database. RESULTS: There were 219 (9.1%) prescriptions of off-label drug use, involving 12 drug types and 38 items of off-label drug use. In mainly manifested as out-of-indication drug use (219 prescriptions, 100%), out-of-group drug use (4 prescriptions, 1.8%). All off-label drug use were supported by evidence, among which 9 items (23.7%) of off-label drug use were included in MICROMEDEX. Of all the related off-label drugs, Estradiol valerate tablets (22.8%), Metformin hydrochloride tablets (17.4%) and Ethinylestradiol and cyproterone acetate tablets (12.3%) were the most common. CONCLUSIONS: All off-label drug use are supported by evidences in outpatient department of our hospital. There are difference in the quality of those evidence. If off-label drug use is necessary in the clinic, it is suggested to fully weigh the advantages and disadvantages and establish related clinical management system and procedure to avoid medical risks and guarantee the safety of drug use.

KEYWORDS Obstetrics and gynecology department; Prescription; Off-label drug use

- [3] 孙雯敏,赵继军,谭思源,等.不同镇痛方法对术后患者即时疼痛处理的效果比较[J].齐鲁护理杂志,2011,17(35):23-24.
- [4] Prodduturi S, Sadrieh N, Wokovich AM, *et al.* Transdermal delivery of fentanyl from matrix and reservoir systems: effect of heat and compromised skin[J]. *J Pharm Sci*, 2010, 99(5):2357-2366.
- [5] Moore KT, Adams HD, Natarajan J, *et al.* Bioequivalence and safety of a novel fentanyl transdermal matrix system compared with a transdermal reservoir system[J]. *J Opi-*

oid Manag, 2011, 7(2):99-107.

- [6] Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, *et al.* Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2): e58-e68.
- [7] 国家药典委员会.临床用药须知[S].2010版.北京:中国医药科技出版社,2010:146.
- [8] Lugo RA, Kern SE. Clinical pharmacokinetics of morphine [J]. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 2002, 16(4): 5-18.
- [9] 李小梅.EACP阿片类药物癌痛治疗指南解读[N].中国医学论坛报,2012-05-17(B4-B5).

* 主管药师, 硕士。研究方向:临床药学。电话:021-33189900-6575。E-mail: xianliwhappy@163.com

通信作者:副主任药师, 硕士。研究方向:医院药学。电话:021-33189900-8347。E-mail: yangzhenyumaster@126.com

(收稿日期:2016-09-21 修回日期:2016-12-22)

(编辑:晏 妮)