

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.22.024

某院丁丙诺啡透皮贴不良反应原因分析及干预效果评价

刘耀华

(河南省洛阳正骨医院 < 河南省骨科医院 > 药学部, 河南 洛阳 471000)

摘要:目的 促进丁丙诺啡透皮贴的临床安全用药。方法 药师统计医院2017年3月至5月丁丙诺啡透皮贴的临床用药情况,剖析发生不良反应的原因并实施针对性干预。干预后,采用相同方法统计2017年9月至11月该贴剂的临床用药情况,并与干预前进行对比分析。结果 药师干预后,丁丙诺啡透皮贴不良反应减少23例,不良反应发生率下降5.68%,且用药目的、联合用药、用药温度、使用贴数、用药对象更趋合理。结论 通过药师干预,该院丁丙诺啡透皮贴不良反应发生率有所降低,但仍存在一些不合理用药,需进一步改善。

关键词:丁丙诺啡透皮贴;药品不良反应;药师干预;合理用药

中图分类号:R969.3;R971+.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)22-0078-04

Causes Analysis of Adverse Drug Reactions Induced by Buprenorphine Transdermal System and Evaluation of Intervention Effect in a Hospital

Liu Yaohua

(Department of Pharmacy, Luoyang Orthopedic Hospital of Henan Province, Orthopedic Hospital of Henan, Luoyang, Henan, China 471000)

Abstract: Objective To promote clinical safe medication of Buprenorphine Transdermal System. **Methods** From March to May in

第一作者:刘耀华,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)liuyaohua88@126.com。

实验室测试异常,且发生率>1%的所有3~4级不良反应分别为低白蛋白血症(1%),天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高(2%),丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高(2%),肌酐升高(3%),碱性磷酸酶升高(4%),高血糖(5%),贫血(8%),低钠血症(10%),淋巴细胞减少(10%)。

5 小结

阿特珠单抗的获批,使其成为FDA批准的治疗晚期或转移性尿路上皮癌的首个PD-1/PD-L1免疫疗法,每3周给药1次,患者依从性好,临床研究证实获益明显,不良反应大多可耐受^[5],最重要的是本品为不适合铂类或不能耐受铂类的晚期或转移性尿路上皮癌患者提供了新的治疗选择。另因本品全新的作用机制,使其在其他领域如食管癌^[6]、乳腺癌、胃癌、肠癌、肺癌^[7]、卵巢癌、宫颈癌、肾癌^[8]、胰腺癌^[9]、神经胶质瘤、黑色素瘤^[9]等领域应用潜力巨大,目前在乳腺癌和肾癌治疗方面也取得了可喜的成绩^[10],在靶向免疫新疗法方面更是具有里程碑式的重大意义^[11]。

参考文献:

- [1] von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus metastatic, vinblastine, dlxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study[J]. J Clin Oncol, 2010, 18(17):3068-3077.
- [2] Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion[J]. Nat Med, 2002, 8(8):793-800.
- [3] McDermott DF, Sosman JA, Sznol M, et al. Atezolizumab, an An-

ti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Long-Term Safety, Clinical Activity, and Immune Correlates From a Phase Ia Study[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(8):833-842.

- [4] Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial[J]. Lancet, 2016, 387(10031):1909-1920.
- [5] Sidaway P. Kidney cancer: Atezolizumab: well-tolerated for mRCC[J]. Nat Rev Urol, 2016, 5(13):125.
- [6] Sidaway P. Urological cancer: Atezolizumab effective against advanced disease[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2016, 13(5):266.
- [7] Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial[J]. Lancet, 2016, 387(10030):1837-1846.
- [8] Sidaway P. Bladder cancer: Atezolizumab effective against advanced-stage disease[J]. Nat Rev Urol, 2016, 5(13):238.
- [9] Brower V. Anti-PD-L1 antibody active in metastatic bladder cancer[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(1):e11.
- [10] Powles T, Eder JP, Fine GD, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer[J]. Nature, 2014, 515(7528):558-562.
- [11] Sznol M, McDermott DF, Jones SF, et al. Phase 1b evaluation of MPDL3280A (anti-PDL1) in combination with bevacizumab in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(7_suppl):410.

(收稿日期:2018-05-10)

2017, the clinical use of Buprenorphine Transdermal System in our hospital was statistically analyzed, the causes of adverse drug reactions (ADRs) were analyzed and targeted intervention was carried out. After intervention, the clinical use of Buprenorphine Transdermal System from September to November in 2017 was analyzed in the same method, and that was compared with before intervention.

Results After intervention by pharmacists, the incidence of ADR induced by Buprenorphine Transdermal System was decreased by 23 cases, and the incidence rate of ADR was decreased by 5.68%. The purpose of drug use, the drug combination, the number of Buprenorphine Transdermal System, and the drug user were more reasonable. **Conclusion** Through the intervention of pharmacists, the incidence rate of ADR induced by Buprenorphine Transdermal System in our hospital has been decreased, but there are still some irrational use of drugs, which need to be further improved.

Key words: Buprenorphine Transdermal System; adverse drug reactions; intervention of pharmacists; rational drug use

丁丙诺啡治疗中重度疼痛有多项优势,被推荐为一线镇痛药物^[1-2],其透皮贴剂具有血药浓度稳定,镇痛时间长,使用方便,不伴严重阿片类药物并发症^[3-4]等优点,备受骨科医生青睐。我院自2017年3月引进该贴剂以来,接连发生多起轻度不良反应(主要表现为恶心、呕吐、头晕、嗜睡等),但未及需中断治疗的程度。我院曾多次对该贴剂的临床应用情况进行调查、分析,发现存在用药不规范、联合用药不适宜、用药注意事项掌握不牢等情况,易诱发轻度不良反应。对此,药师于2017年6月开展了一系列干预措施,取得了良好效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

从我院医院信息管理系统(HIS)调取2017年3月至5月所有使用丁丙诺啡透皮贴(萌蒂<中国>制药有限公司,国药准字J20130124,规格为每贴5mg)患者的病历号,抽取其归档病历。

1.2 方法

分析抽取病历涉及患者的临床资料,内容主要包括科室分布、用药原因、联合用药、初始给药剂量、增加给药剂量的时间、温度影响等信息,对发现的问题有针对性地进行干预,干预措施如下:针对不合理用药医嘱进行分类点评;对全院医护人员集中培训该药的用药规范,使用过程中严禁全身或局部物理加热;加强医嘱审核力度,初始医嘱为2贴及同一条医嘱超2贴医嘱严禁审核通过;疼痛专业的临床药师进驻使用量大的科室(疼痛科、髋部损伤科、膝部损伤科等),促进合理用药;向患者发放丁丙诺啡透皮贴使用注意宣传资料。干预3个月后,调取2017年9月至11月该贴剂的使用情况与干预前进行对比。

1.3 统计学处理

采用SPSS 17.0统计学软件进行数据处理。各組间比较采用单因素方差分析,方差检验齐者用最小显著差数(LSD)法,方差不齐者用Games-Howell法检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 干预前基本情况

2017年3月至5月,全院使用丁丙诺啡透皮贴

416贴,发生不良反应28例(其中3、4、5月分别为3、10、15例),发生率为6.73%;主要分布在疼痛科、髋部损伤科、膝部损伤科、颈肩腰腿痛科,不良反应发生率分别为32.14%、21.43%、14.29%、17.86%。详见图1。

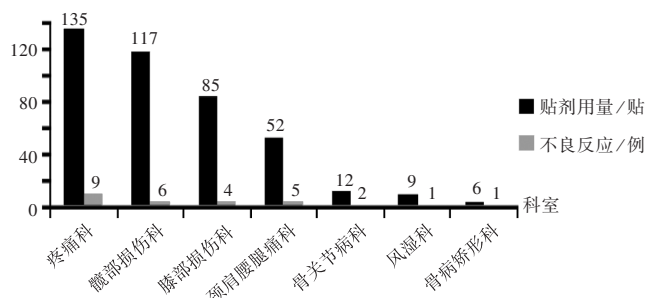


图1 干预前丁丙诺啡透皮贴用量及不良反应发生科室分布

2.2 干预后基本情况

2017年9月至11月,全院共使用丁丙诺啡透皮贴475贴,科室分布情况基本同干预前,共发生不良反应5例,发生率为1.05%,较3月至5月明显下降;非手术科室发生例数明显减少,不良反应主要发生在手术科室。详见图2。

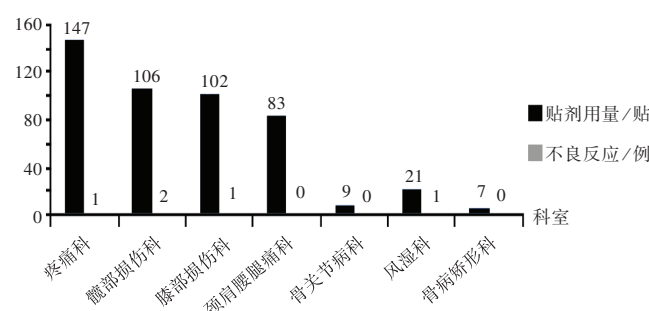


图2 干预后丁丙诺啡透皮贴用量及不良反应发生科室分布

2.3 干预前后药物应用情况对比分析

2.3.1 用药目的

2个时间段该贴剂用药目的统计结果见表1。可见,药师干预后,该贴剂用于术后急性疼痛例数由140例下降为15例,效果显著。

2.3.2 联合用药

联合用药不合理情况统计结果见表2。主要因药物相互作用导致丁丙诺啡透皮贴不良反应增多的药品有单胺氧化酶抑制剂、CYP3A4抑制剂、中枢神经系

表 1 干预前后丁丙诺啡透皮贴用药目的统计结果(例)

科室	超前镇痛		术后急性疼痛		慢性疼痛	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
疼痛科	0	0	0	0	135	147
髋部损伤科	28	77 ^a	81	9 ^a	8	20 ^b
膝部损伤科	30	81 ^a	49	5 ^a	6	17 ^b
颈肩腰腿痛科	0	0	0	0	52	83 ^b
骨关节病科	0	0	7	1 ^b	5	8
风湿科	0	0	0	0	9	21 ^b
骨病矫形科	2	0	3	0	3	5

注:与同科室干预前相比,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$ 。

表 2 干预前后丁丙诺啡透皮贴联合用药情况统计结果(例)

科室	单胺氧化酶抑制剂		CYP3A4 抑制剂		中枢神经系统抑制剂	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
疼痛科	1	0	0	0	3	1
髋部损伤科	1	0	0	0	2	0
膝部损伤科	0	0	0	0	2	1
颈肩腰腿痛科	0	0	0	0	1	0
骨关节病科	0	0	0	0	1	0
风湿科	0	0	0	0	0	0
骨病矫形科	0	0	0	0	0	0

统抑制剂。药师干预后,该类现象的例数明显减少。

2.3.3 温度影响因素

2 个时间段应用丁丙诺啡透皮贴过程中使用物理加热(如中药熏洗,热水浴,局部烤电、焐渍、热盐包等)或患者发热致药物吸收增加、不良反应增多情况统计结果见表 3。药师干预后,局部加热情况明显减少,干预效果明显,但仍有患者有发热情况。

表 3 干预前后丁丙诺啡透皮贴治疗中受温度因素影响情况统计结果(例)

科室	物理加热		患者发热	
	干预前	干预后	干预前	干预后
疼痛科	9	0	1	0
髋部损伤科	1	0	3	1
膝部损伤科	1	0	2	1
颈肩腰腿痛科	5	0	0	0
骨关节病科	2	0	0	0
风湿科	1	0	0	1
骨病矫形科	0	0	1	0

2.3.4 使用贴数

丁丙诺啡透皮贴说明书规定,18 岁及以上患者初始剂量应为 5 $\mu\text{g}/\text{h}$ (即选择 5 mg/贴的规格),在所用剂量达到最大有效性之前 3 d,不能增加剂量,且无论何种剂量的丁丙诺啡透皮贴,每次最多同时使用 2 贴。2 次病例初始使用剂量、增加剂量时间、同时使用贴数统计结果见表 4。药师干预后,初始剂量的选择和增加

剂量的时间明显好转,干预效果明显。

表 4 干预前后丁丙诺啡透皮贴使用剂量情况统计结果(例)

科室	初始剂量 (1 贴/2 贴)		3 d 内增加剂量 (是/否)		同时使用 > 2 贴	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
疼痛科	133/2	147/0	5/26	0/23	1	0
髋部损伤科	113/3	105/1	3/3	0/2	0	0
膝部损伤科	84/1	102/0	1/2	0/3	0	0
颈肩腰腿痛科	50/2	83/0	2/4	0/5	0	0
骨关节病科	11/1	9/0	0/1	8/1	0	0
风湿科	9/0	21/0	1/1	19/2	0	0
骨病矫形科	6/0	7/0	0/0	0/0	0	0

2.3.5 患者基础疾病

丁丙诺啡透皮贴说明书提示,对于显著慢性阻塞性肺疾病或肺源性心脏病患者及预先存在呼吸抑制的患者,易导致呼吸抑制不良反应。干预前有 2 例慢性阻塞性肺病史患者应用了丁丙诺啡透皮贴。干预后该现象得以杜绝。

3 讨论

根据《医疗机构药事管理规定》,药师应充分发挥在临床药物治疗中的作用,面对我院 2017 年 3 月引进丁丙诺啡透皮贴以来轻度不良反应频发的情况,我院药师实施了一系列干预措施,干预后该不良反应大幅减少。

规范应用方面,经过药师的培训,各科室医护人员掌握了丁丙诺啡透皮贴的初始给药剂量、药物达到稳态血药浓度时间、增加剂量的时间要求等,使其规范应用有了明显改善。药师在培训时不仅把使用要求告知医护人员,更是从药品剂型的特点方面让医护人员了解该药。丁丙诺啡透皮贴属于经皮给药制剂^[5],经皮给药系统可避免肝脏的首过效应和药物在胃肠道的灭活,维持恒定有效血药浓度,减少给药次数,延长作用时间。丁丙诺啡透皮贴为缓释长效制剂(1 贴维持 7 d),因考虑患者对阿片类药物的耐受性问题,初始剂量应为最低的 5 $\mu\text{g}/\text{h}$ (即选择 5 mg/贴的规格),在应用第 1 贴 48 h 丁丙诺啡血药浓度达到稳定^[6],每一贴使用后血浆丁丙诺啡的总浓度和峰值浓度相似^[7],如果在前 3 d 内就增加剂量,势必会导致首次剂量过大,易诱发不良反应。说明书推荐,在开始使用该贴剂治疗和调整期间,患者应使用通常推荐剂量的短效补充止痛药,直至达到止痛效果。另外,通过审方药师加大该贴剂的审核,对初始给予 2 贴,3 d 内应用第 2 贴,以及同时应用大于 2 贴的医嘱,严禁审核通过,干预后再未出现剂量不合理病例。

温度影响因素方面,药师专门开展了对全院护理人

员的培训,特别加大对该贴剂治疗过程的关注。说明书规定,在使用该贴剂过程中应避免使用部位受热(如使用加热垫、加热灯、热水浴、加热水床等),且注意治疗发热的患者,因为受热可增加丁丙诺啡的吸收,从而加大阿片类药物反应的风险。另外,护理人员配合药师对每例使用该贴剂患者进行用药宣教并发放使用注意宣传资料。干预后未发现局部物理加热的病例,但使用过程中仍有3例患者有自身发热。

疼痛专业的临床药师进驻重点科室,针对具体病例与医师共同探讨该贴剂的适用范围。临床药师与科主任及医师沟通,建议如下:1)不适用于术后急性疼痛(不建议术后给药)。该贴剂说明书规定其适用于非阿片类止痛剂不能控制的慢性疼痛,不适用于治疗急性疼痛,其制剂研究亦表明适用于中、重度的慢性疼痛^[8]。干预前,手术科室多术后用于急性疼痛,根据《成人手术后疼痛管理专家共识》^[9],术后疼痛是手术后即刻发生的急性疼痛(通常持续不超过7 d),推荐应用口服、静脉镇痛药,而该贴剂起效慢,达到稳态血药浓度需要48 h^[6],故术后给予慢作用的该贴剂不利于急性疼痛的即刻控制,建议选用速效镇痛药物。干预后,用于术后镇痛的病例明显减少。2)选择性用于髋膝关节置换术的超前镇痛(术前48 h给药)。2012年《骨科常见疼痛处理专家建议》推荐,对于术后疼痛的治疗提倡超前镇痛,即在伤害前给予镇痛药物。另外,多篇文献亦报道了术前1~2 d给患者上臂近端三角肌处贴敷该贴剂用于超前镇痛的疗效和安全性^[10-12],且《中国髋、膝置换术加速康复-围手术期疼痛与睡眠管理专家共识》^[13]亦推荐用于此类手术超前镇痛,故根据该贴剂达到稳态血药浓度所需时间,建议术前48 h贴敷,以达到较理想的术后镇痛效果并减少不良反应的发生^[14]。3)推荐用于慢性疼痛,但根据说明书要求,需注意应用前了解患者的基础疾病和用药史,严禁给予有呼吸抑制疾病风险和2周内使用单胺氧化酶抑制剂的患者,并注意与该贴剂有相互作用的药物(其他中枢抑制剂、CYP3A4诱导剂等)的联合应用。通过干预,在第2次评价时,术后给予该贴剂治疗急性疼痛的现象明显减少。

根据本次干预,我院药事管理委员会安排药学部起草了丁丙诺啡透皮贴剂内专家共识,具体规定了该贴剂的适用范围、使用注意事项等,规范了我院该贴剂的临床应用,但第二次评价中仍有不合理应用现象。为了进一步规范其使用,建议医院继续加强干预,并定期对该贴剂使用合理性进行评价,从而保障患者的安全用药。

参考文献:

- [1] Plosker GL, Lyseng-Williamson A. Buprenorphine 5, 10 and 20 µg/h transdermal patch: a guide to its use in chronic non-malignant pain[J]. CNS Drugs, 2012, 26(4): 367-373.
- [2] 孟海, 王宁. 舒芬太尼与丁丙诺啡对老年骨科患者术后镇痛效果比较[J]. 淮海医药, 2014, 32(2): 116-117.
- [3] Plosker GL. Buprenorphine 5, 10 and 20 µg/h transdermal patch: a review of its use in the management of chronic non-malignant pain[J]. Drugs, 2011, 71(18): 2491-2509.
- [4] Uberall MA, Muller-Schwefe GH. Long-term treatment of chronic pain with low-dose 7-day buprenorphine transdermal patch. Observational data from elderly patients of pain relief and quality of life[J]. MMW Fortschr Med, 2013, 155(Suppl 3): 87-96.
- [5] Miller K, Yarlus A, Wen W, et al. The impact of buprenorphine transdermal delivery system on activities of daily living among patients with chronic low back pain: an application of the international classification of functioning, disability and health[J]. Clin J Pain, 2014, 30(12): 1015-1022.
- [6] Kapil RP, Cipriano A, Friedman K, et al. Once-weekly transdermal buprenorphine application results in sustained and consistent steady-state plasma levels[J]. J Pain Symptom Manage, 2013, 46(1): 65-75.
- [7] 沈龙祥, 曾炳芳. 药物贴剂治疗骨科疼痛[J]. 国际骨科学杂志, 2014, 35(3): 137-139.
- [8] 焦艳, 翟光喜. 丁丙诺啡的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(6): 413-417.
- [9] 中华医学会麻醉学分会. 成人手术后疼痛管理专家共识[J]. 临床麻醉学杂志, 2017, 33(9): 911-917.
- [10] 李艳军, 刘银, 刘荆陵. 丁丙诺啡透皮贴与镇痛泵在人工膝关节镇痛术后的镇痛比较[J]. 中外医学研究, 2015, 13(21): 127-128.
- [11] 詹鹏, 赵畅, 蔡道章, 等. 丁丙诺啡透皮贴在人工膝关节置换术后的镇痛效果[J]. 广东医学, 2017, 38(5): 229-231.
- [12] 林健兴, 潘永雄, 杨广钢. 丁丙诺啡透皮贴用于跟骨骨折术后的镇痛效果[J]. 中国当代医药, 2017, 24(23): 120-122.
- [13] 国家卫生和计划生育委员会公益性行业科研专项《关节置换术安全与效果评价》项目组, 中华医学会骨科学分会关节外科学组, 中国医疗保健国际交流促进会骨科分会关节外科委员会. 中国髋、膝置换术加速康复-围手术期疼痛与睡眠管理专家共识[J]. 中华骨与外科杂志, 2016, 9(2): 91-97.
- [14] 朱皓, 孟强, 朱元莉, 等. 不同时间点给予丁丙诺啡透皮贴剂对全髋关节置换术后镇痛效果及不良反应的临床观察[J]. 骨科, 2017, 8(3): 227-232.

(收稿日期: 2018-05-05)