

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.19.030

1 例吗啡缓释片致老年晚期肿瘤患者蓄积中毒的药学监护*

廖世莉, 田方圆, 秦舟, 王治丹, 徐珽[△]

(四川大学华西医院临床药学部, 四川 成都 610041)

摘要:目的 探讨临床药师在1例吗啡缓释片致老年晚期肿瘤患者蓄积中毒药学监护中的作用。方法 临床药师查阅文献及药品说明书,总结阿片类药物的使用风险、中毒解救措施,以及老年肿瘤患者镇痛药物的选择方案,分析吗啡缓释片致该例患者蓄积中毒的原因,提出解救措施,并协助临床医师调整用药方案。结果 经临床药师分析,吗啡蓄积中毒可能由患者肾功能不全导致,建议临床医师调整镇痛方案及纳洛酮治疗方案。临床医师接受建议,患者调整镇痛方案后的中毒症状逐渐好转。结论 临床药师结合药学专业特点,开展用药分析,优化药物治疗方案,可确保患者用药安全、有效。

关键词:吗啡缓释片;蓄积;中毒;药学监护;临床药师

中图分类号:R95;R971*.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)19-0117-03

Pharmaceutical Care of an Elderly Advanced Cancer Patient with Accumulated Poisoning Caused by Morphine Sustained-Release Tablets

LIAO Shili, TIAN Fangyuan, QIN Zhou, WANG Zhidan, XU Ting

(Department of Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: **Objective** To investigate the role of clinical pharmacists in the pharmaceutical care of an elderly cancer patient with accumulated poisoning caused by Morphine Sustained-Release Tablets. **Methods** The clinical pharmacist searched the literature and drug manuals, summarized the use risk of opioids, the rescue measures of poisoning, and the choice of analgesic drugs for elderly cancer patients, analyzed the causes of the cumulative poisoning caused by Morphine Sustained-Release Tablets, put forward rescue measures, and assisted clinicians to adjust the medication plan. **Results** The clinical pharmacist analyzed that the patient may be poisoned by accumulation of morphine due to renal insufficiency, and suggested that the clinician adjust the analgesia plan and the naloxone treatment plan. The clinician accepted the suggestion, and the patient's symptoms of poisoning gradually improved. **Conclusion** The clinical pharmacist combines the characteristics of the pharmacy to conduct drug analysis and optimize the treatment plan, which can ensure the safety and effectiveness of patient's medication.

Key words: Morphine Sustained-Release Tablets; accumulation; poisoning; pharmaceutical care; clinical pharmacist

吗啡为阿片受体激动剂,多用于晚期肿瘤患者的镇痛,可提高患者的生活质量,减少痛苦感,但吗啡中毒时有发生,尤其对于老年及肝、肾功能受损的晚期肿瘤患者,更应注意吗啡类药物引起的蓄积中毒。现报道我院临床药师通过参与1例吗啡缓释片致老年晚期膀胱癌患者蓄积中毒原因的分析及镇痛方案的讨论,旨在促进老年患者安全用药。

1 病例介绍

患者,男,87岁,于2周前无明显诱因出现双下肢水肿、气紧、全身乏力,稍活动即感气紧,于2019年12月2日入院。既往史:高血压史17年,长期口服厄贝沙坦片,血压控制在140~150/70~80 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);前列腺癌病史17年,行双侧睾丸切除术,术后给予醋酸阿比特龙片及地塞米松片,病情相对平稳。1个月前突发急性脑梗死,经抗血小板、降压、调脂、建立侧支循环等治疗后症状缓解,但有间断血尿现象。

入院查体示,体温36.3℃,脉搏67次/分,呼吸20次/分,血压161/68 mmHg,心率67次/分,身高172 cm,体质量78 kg;双下肢重度凹陷性水肿,左侧明显,双腿皮肤稍发红,皮温未升高,其余未见异常。入院诊断:“1. 双下肢水肿原因待查,心源性水肿?低蛋白血症?前列腺癌伴双侧髂血管淋巴结转移?2. 高血压3级高危。3. 脑梗死。4. 慢性心功能不全(心功能Ⅲ级)。5. 前列腺癌。”

2 药学监护

患者入院后完善相关检查,腹部增强电子计算机断层扫描(CT)示:膀胱腔内见6.0 cm×4.8 cm软组织密度肿块影,考虑膀胱癌。与2019年3月1日CT结果比较,病变增大,腹主动脉及双侧髂血管旁淋巴结转移,继发双侧输尿管肾盂积液。颈动脉、下肢动静脉彩超示:双侧颈动脉、双下肢动脉粥样硬化斑。胸部增强CT示:慢性支气管炎、肺气肿改变。单光子发射计算机断层成像术(SPECT)全身骨显像示:右侧锁骨肩峰端表现,考虑

*基金项目:四川省科学技术厅科技计划项目[2020JDR0143]。

第一作者:廖世莉,女,硕士研究生,药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)shililiao_03@163.com。

[△]通信作者:徐珽,男,博士研究生,教授,研究方向为临床药学与循证药学,(电子信箱)sombody19951@hotmail.com。

良性可能性大。CT 冠状动脉造影示:冠状动脉重度粥样硬化,冠状动脉左前降支(LAD)近段单发重度狭窄,心脏稍增大,升主动脉扩张,心包少许钙化。予降压、改善脑循环、调脂、利尿、护胃、抗感染等对症支持治疗,药物治疗方案见表 1。

表 1 患者的药物治疗方案

Tab. 1 The drug treatment plan of patients

治疗目的	药物名称	用法用量	使用时间
降压	厄贝沙坦片	每日 1 次, 75 mg	第 1 至 5 日
	厄贝沙坦氢氯噻嗪片	每日 1 次, 1 片	第 6 至 11 日
利尿	螺内酯片	每日 1 次, 20 mg	第 2 至 11 日
	呋塞米注射液	每日 1 次, 20 mg	第 3 至 10 日
	呋塞米片	每日 1 次, 40 mg	第 11 日
抗感染	左氧氟沙星注射液	每日 1 次, 0.5 g	第 3 至 10 日
	注射用哌拉西林他唑巴坦	每 8 h 1 次, 4.5 g	第 11 至 13 日
	美罗培南注射液	每 8 h 1 次, 500 mg	第 14 至 19 日
	卡泊芬净注射液	每日 1 次, 50 mg	第 18 至 25 日
祛痰	盐酸氨溴索注射液	每日 2 次, 30 mg	第 13 至 20 日
镇痛	盐酸曲马多缓释片	每日 1 次, 0.1 g	第 9 日
	硫酸吗啡缓释片	睡前 1 次, 30 mg	第 9 至 10 日
改善脑循环	胞磷胆碱钠胶囊	每日 2 次, 100 mg	第 1 至 11 日
调脂	阿托伐他汀钙片	睡前 1 次, 20 mg	第 1 至 11 日
护胃	法莫替丁片	每日 2 次, 20 mg	第 1 至 11 日, 第 17 至 25 日
通便	乳果糖口服溶液	每日 3 次, 10 mL	第 10 日

入院第 8 日,患者诉全身骨骼疼痛,双肩关节疼痛明显,予对乙酰氨基酚对症治疗。第 9 日,患者诉疼痛缓解不明显,夜间疼痛难以入睡,自诉疼痛数字评价量表(NRS)评分 10 分,将镇痛方案更换为盐酸曲马多缓释片 0.1 mg,每日 2 次;当日下午诉服用后出现恶心不适感。将镇痛方案更改为硫酸吗啡缓释片(商品名美施康定,北京萌蒂制药有限公司,批号为 1901083)30 mg,睡前 1 次。第 10 日晨,患者诉疼痛好转,能安静睡眠,继续使用该镇痛方案。第 11 日下午,患者开始出现嗜睡,临床药师建议立即停用硫酸吗啡缓释片,换成氟比洛芬凝胶贴膏 1 贴,外用,必要时给予止痛治疗,医师采纳建议,由于患者持续嗜睡故未使用任何药物。第 12 日,患者持续嗜睡,且出现血压降低、呼吸抑制、瞳孔缩小等吗啡中毒症状,立即采取解救措施。临床药师建议静脉推注纳洛酮 0.4 mg 拮抗吗啡中毒症状,给予尼可刹米 1.125 g 兴奋呼吸,若中毒症状缓解不佳,可将纳洛酮用量增至 0.8 mg,医师采纳。第 13 至 14 日,患者仍嗜睡,拍打能睁眼,将纳洛酮用量增至 0.8 mg,静脉滴注后睁眼次数增加,输注完成后很快再次陷入昏睡。第 15 日,家属诉患者使用纳洛酮注射液后出现短暂四肢抖动,要求停用,仅给予补液、抗感染等治疗。第 17 日,患者中毒症状逐渐好转,神志清楚,呼之可应。第 20 日,患者神志

清楚,双侧瞳孔恢复正常,继续后续治疗,镇痛药物及 NRS 评分见表 2。

表 2 患者的镇痛药物使用情况和 NRS 评分

Tab. 2 The usage of analgesic drugs and the NRS score of patients

使用时间	药物及用量	NRS 评分(分)	患者情况
第 8 日	对乙酰氨基酚缓释片	7	神志清楚
第 9 日	曲马多缓释片 0.1 mg(10:00), 硫酸吗啡缓释片 30 mg(21:00)	9	神志清楚,精神差
第 10 日	硫酸吗啡缓释片 30 mg(22:00)	2~3	神志清楚,精神状态良好
第 11 日		2~3	清晨精神状态尚可,15:00 嗜睡
第 12 至 13 日	纳洛酮注射液 0.4 mg	-	嗜睡,血压低,瞳孔缩小直径 1.5 mm
第 14 至 15 日	纳洛酮注射液 0.8 mg	-	昏迷,血压低,瞳孔缩小直径 1.5 mm
第 16 日		-	昏迷,瞳孔缩小直径 1.5 mm
第 17 至 19 日		-	神志清楚,呼之可应,瞳孔缩小直径 1.5 mm
第 20 日		-	神志清楚,瞳孔恢复正常

注: - 为无数据。

Note: - refers no data.

3 讨论

3.1 吗啡中毒原因分析

患者因素:入院完善检查后诊断为膀胱癌,病灶较前有所增大,存在淋巴结转移,患者及其家属选择姑息治疗,第 8 日自诉全身疼痛,无法入睡,NRS 评分为 10 分,有使用镇痛药物的指征,故按阶梯给予镇痛药物。但患者年纪较大,机体对药物的吸收、代谢、排泄能力降低,易诱发药品不良反应(ADR)^[1]。我国每年有近 260 万人因 ADR 住院,其中老年患者占 23.6%^[2]。该患者肝功能正常,由于感染加重,肾功能处于下降状态。患者入院第 2 日肌酐清除率为 49 mL/min,第 12 日为 22 mL/min,期间未监测肾功能。临床药师查阅文献、药品说明书等,发现肾功能下降时吗啡及其代谢物 6-葡萄糖苷酸代谢物 M6 排泄延缓,易在体内蓄积,将引发 ADR,主要表现为嗜睡、呼吸抑制、缩瞳、血压下降等^[3-4];硫酸吗啡缓释片药品说明书中明确老年患者慎用。因此,临床药师认为患者的年纪较大、肾功能下降是导致其吗啡体内蓄积中毒的主要原因。

药物因素:老年人通常合并多种慢性疾病,联合用药数量增加,ADR 发生率也升高。吗啡口服给药后,在肝脏中转化成主要代谢物^[5]。很多药物在肝脏中代谢,易相互影响,尤其是苯二氮䓬类药物或其他中枢神经系统抑制剂,与这类药物合用可能导致深度镇静、呼吸抑制、昏迷和死亡,若联用,建议将剂量和持续时间限制在最低限度,并严密观察患者的呼吸等生命体征变化。本案例中,患者用药中未发现与吗啡存在明显相互作用的药物,但老年人群往往合并多种慢性病,治疗过程中发生潜在不适当用药及 ADR 的风险较高。因此,临床

药师建议根据《中国老年人潜在不适当用药判断标准(2017年版)》^[6]和 AGS Beers Criteria^[7]精简高龄患者的处方,确保用药安全。

3.2 阿片类药物使用风险分析

部分阿片类药物尤其是吗啡、美沙酮和芬太尼均有免疫抑制、减少自然杀伤细胞的细胞毒性作用和破坏中性粒细胞的趋化作用。DUBLIN 等^[8]发现,与未使用阿片类药物者相比,使用阿片类药物者发生社区获得性肺炎的风险增加了 38%。WIESE 等^[9]发现,侵袭性肺炎球菌患者与使用阿片类药物具有相关性,其中长效、强效阿片类药物(如吗啡、可待因、羟考酮、氢吗啡酮、芬太尼)高剂量使用与疾病相关性较明显。WIESE 等^[10]比较了使用不同阿片类药物严重感染的住院率,发现羟考酮使用者的感染率明显低于吗啡使用者。因此,临床医师可将增加严重感染风险视作阿片类药物的潜在 ADR。

3.3 阿片类药物中毒解救措施

阿片类药物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剂和对症支持治疗。患者出现嗜睡、呼吸短促、血压降低、针尖状瞳孔等中毒症状时,给予纳洛酮 0.4 mg + 0.9% 氯化钠注射液 10 mL,但症状缓解不佳,临床药师建议将纳洛酮用量增至 0.8 mg 加入 5% 葡萄糖注射液 250 mL 静脉滴注,呼吸抑制症状逐渐缓解。阿片类药物的半衰期通常比纳洛酮长,且患者服用缓释制剂,可采用纳洛酮连续静脉输注。临床药师通过查阅文献和药品说明书发现,纳洛酮常用剂量为 0.4 ~ 2.0 mg + 0.9% 氯化钠注射液 10 mL,静脉注射。当患者存在自发通气时,纳洛酮较合适的初始剂量为 0.4 mg,且给药剂量应每隔几分钟上调 1 次,直到呼吸频率达 12 次/分或以上;呼吸暂停患者应接受较高初始剂量的纳洛酮(0.2 ~ 1.0 mg);心脏、呼吸骤停患者应至少给予 2 mg 纳洛酮。若患者给予 5 ~ 10 mg 后症状还未缓解,应重新考虑诊断^[11]。

3.4 老年肿瘤患者镇痛药物选择

《癌症疼痛诊疗规范(2018年版)》指出,应首先遵循常规、量化、全面、动态的原则评估患者的疼痛情况,根据疼痛情况按口服、阶梯、个体化等原则选择镇痛药物^[12]。临床药师建议老年患者在使用阿片类药物时,可根据给药途径、起效时间、作用持续时间、与其他药物的相互作用、共存内科疾病、对 ADR 的敏感性合理选择药物。吞咽困难的患者可选择有液体剂型的药物(如氢吗啡酮、吗啡、羟考酮)或透皮贴剂(如芬太尼、丁丙诺啡);既往未使用过阿片类药物的患者应避免使用贴剂;认知功能障碍、记忆衰退患者可使用长效药物、口服控释剂型(如吗啡、羟考酮)或贴剂(如芬太尼、丁丙诺啡);肾功能障碍患者应减量使用经肾脏清除的阿片类药物(如氢吗啡酮、吗啡、羟考酮),或使用不经肾脏清除的药物(如

丁丙诺啡、芬太尼)。推荐成人患者滴定初始给药剂量,当调整到安全、有效的剂量时,可换成等效剂量的长效阿片类镇痛药^[13]。

3.5 小结

临床药师分析患者吗啡中毒原因,调整解救方案,探讨镇痛药物的合理使用,建议老年或肝、肾功能异常患者使用阿片类药物时应更加注意药物的安全性,可采取个体化给药方案,用药期间严密监测患者的生命体征,确保用药安全。临床药师结合药学专业特点,开展用药分析,优化药物治疗方案,可确保患者的用药安全、有效。

参考文献

- [1] 蹇在金,王翼. 老年人多重用药的评估与干预[J]. 中华老年医学杂志,2019,38(10):1097-1100.
- [2] 杨芸瑞,金彦堂. 老年患者使用抗生素导致不良反应的临床特点及危险因素分析[J]. 医学综述,2013,19(14):2664-2666.
- [3] PETERSON GM, RANDALL CT, PATERSON J. Plasma levels of morphine and morphine glucuronides in the treatment of cancer pain: relationship to renal function and route of administration[J]. Eur J Clin Pharmacol, 1990, 38(2):121-124.
- [4] 王宇奇,叶林虎. 盐酸吗啡缓释片致视物模糊 1 例[J]. 中国药业,2018,27(24):124.
- [5] DE GREGORIS, DE GREGORI M, RANIANI GN, et al. Morphine metabolism, transport and brain disposition[J]. Metabolic Brain Disease, 2012, 27(1):1-5.
- [6] 中国老年保健医学研究会老年合理用药分会, 中华医学会老年医学分会, 中国药学会老年药专业委员会, 等. 中国老年人潜在不适当用药判断标准(2017年版)[J]. 药物不良反应杂志, 2018, 20(1):2-8.
- [7] American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults [J]. J Am Geriatr Soc, 2019, 67(4):674-694.
- [8] DUBLIN S, WALKER RL, JACKSON ML, et al. Use of opioids or benzodiazepines and risk of pneumonia in older adults: a population-based case-control study [J]. J Am Geriatr Soc, 2011, 59(10):1899-1907.
- [9] WIESE AD, GRIFFIN MR, SCHAFFNER W, et al. Opioid Analgesic Use and Risk for Invasive Pneumococcal Diseases: A Nested Case-Control Study[J]. Ann Intern Med, 2018, 168(6):396-404.
- [10] WIESE AD, GRIFFIN MR, SCHAFFNER W, et al. Long-acting Opioid Use and the Risk of Serious Infections: A Retrospective Cohort Study [J]. Clin Infect Dis, 2019, 68(11):1862-1869.
- [11] 王志朝,匡长春. 2006 年国内纳洛酮临床应用进展[J]. 中国药业, 2008, 17(4):61-62.
- [12] 中华人民共和国卫生健康委员会. 癌症疼痛诊疗规范(2018年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(10):937-944.
- [13] GUPTA DK, AVRAM MJ. Rational opioid dosing in the elderly: dose and dosing interval when initiating opioid therapy[J]. Clin Pharmacol Ther, 2012, 91(2):339-343.

(收稿日期:2020-09-07;修回日期:2021-04-13)