

# 1 例疼痛伴肾功能损害患者的止痛药调整



刘宇, 李欣宇, 曾钰, 张成志\*

重庆医科大学附属第一医院药学部, 重庆 400016

**摘要:** 阿片类药物被广泛应用于癌症疼痛治疗, 肾功能损害使得阿片类药物清除减慢, 极易导致药物蓄积及过量, 从而为安全用药带来挑战。本文以 1 名癌性腹痛及慢性腰背痛合并重度肾功能损害的患者为例, 该例患者在使用羟考酮缓释片治疗疼痛期间出现嗜睡、低氧血症、针尖样缩瞳等中枢抑制反应。临床药师对患者进行全面疼痛评估, 并基于止痛药的药理作用及药代动力学特点, 将羟考酮缓释片调整为曲马多胶囊。医师采纳药师建议, 患者疼痛获得满意控制且未出现明显药物不良反应。本文论述了临床常用的阿片类药物的药理学、药代动力学特点及其在肾功能损害患者中的应用。本文同时结合案例, 就羟考酮及曲马多在癌痛合并慢性腰背痛及肾功能损害患者中的应用进行了深入分析。该案例提示对于严重肾功能损害及阿片未耐受患者, 不仅需要选择对肾功能依赖小的药品及短效制剂, 而且需要从小剂量开始, 逐步滴定至适宜剂量; 对于临床情况复杂的疼痛患者, 医师应注重与药师的合作, 为患者制定个体化、精细化的给药方案, 以获得满意的疼痛控制并确保患者用药安全。

**关键词:** 阿片类药物; 癌痛; 肾功能损害; 药代动力学

**DOI:** [10.57237/j.mrf.2023.02.005](https://doi.org/10.57237/j.mrf.2023.02.005)

## Adjustment of Analgesic in a Patient with Pain and Renal Dysfunction

Liu Yu, Li Xin-yu, Zeng Yu, Zhang Cheng-zhi\*

Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

**Abstract:** Opioid drugs are widely used in the treatment of cancer pain. Renal dysfunction slows down the clearance of opioids, which can easily lead to drug accumulation and overdose, posing a challenge to safe medication. This article takes a patient with cancerous abdominal pain and chronic low back pain combined with severe renal function damage as an example. This patient experienced central inhibitory, such as somnolence, hypoxemia, and needle like pupil contraction during the use of oxycodone sustained-release tablets for pain treatment. Clinical pharmacist conducted a comprehensive pain assessment of patient and adjusted oxycodone sustained-release tablets to tramadol capsules. The physician followed the pharmacist's advice and the patient's pain was satisfactorily controlled without obvious adverse effects. This article discusses the pharmacological and pharmacokinetic characteristics of commonly used opioid drugs in clinical practice, as well as their application in patients with renal function impairment. This article also provides an in-depth analysis of the application of oxycodone and tramadol in patients with cancer pain, chronic low back pain, and renal function damage, based on case studies. This case suggests that for patients with severe renal dysfunction and

\*通信作者: 张成志, 535696509@qq.com

opioid intolerance, it is not only necessary to choose drugs that are less reliance on renal clearance and short acting formulations, but also to gradually titrate from a small dose to an appropriate dose; For pain patients with complex clinical conditions, physicians should focus on collaborating with pharmacists to develop personalized and refined medication plans for patients, in order to achieve satisfactory pain control and ensure patient medication safety.

**Keywords:** Opioids; Cancer Pain; Renal Impairment; Pharmacokinetics

## 1 前言

疼痛是恶性肿瘤患者最常见的症状之一，约有50%-60%的中晚期肿瘤患者伴有疼痛[1, 2]。阿片类药物具有良好的安全性、多种给药途径、易于调整剂量、效果可靠，因而被广泛应用于癌症疼痛治疗。阿片类药物主要经肝脏代谢，经肾脏排泄。肾功能损害使得阿片类药物清除减慢，极易导致药物蓄积及过量，从而为安全用药带来挑战。本文选取 1 例膀胱癌伴重度腹痛及慢性腰背痛合并严重肾功能损害病例，对其止痛药物的调整进行分析，以期阿片类药物在肾功能损害患者中的合理使用提供参考。

## 2 病例资料

患者，男，68岁，身高166cm，体重54Kg，体表面积1.62m<sup>2</sup>。患者2021年12月诊断高分级膀胱尿路上皮癌T2N0M0，于2022年1月行“根治性膀胱全切术+尿流改道术”。术后患者出现腹泻，每天大约2-3次，为黄色稀水样便，每次量少，腹泻时不伴腹痛，但腹泻反复发作，症状时轻时重。2022年6月患者出现腹部疼痛伴右侧腰背部疼痛，平均NRS评分7-10分，自服布洛芬止痛（具体剂量不详）可缓解，后因胃隐痛不适停药。2022年8月28日患者腹痛明显加重，为进一步治疗于9月1日入住我院肿瘤科。患者无糖尿病、高血压、冠心病等病史，无肝炎、结核等传染病史，否认恶性肿瘤、血友病等家族遗传病史，否认食物、药物过敏史。

## 3 诊疗过程

入院D1（9-01）：T 36.3℃，P 80次/分，R 20次/分，BP 116/76mmHg，KPS70分。患者诉中下腹持续性隐痛及右侧腰背部疼痛，NRS评分7分。查体：腹部饱满，右下腹见一造瘘口，尿袋内见黄色澄清小便，腹软，中上腹轻压痛，无反跳痛及肌紧张，肝脾肋下未及，移动性浊音阴性，肠鸣音正常，3次/分，双下

肢无水肿。完善血常规、尿常规、肝功能无明显异常。肾功能：肌酐275μmol/L，肾小球滤过率（eGFR）20.7ml/（min×1.73m<sup>2</sup>），钾3.7mmol/L。血气分析：酸碱度7.14，氧分压136.0mmHg，二氧化碳分压14.0mmHg，血氧饱和度98.00%，细胞外剩余碱-24.2mmol/L，全血剩余碱-22.0mmol/L，标准碳酸氢根7.8mmol/L，碳酸氢根6.1mmol/L，二氧化碳总量5.2mmol/L，乳酸1.9mmol/L，离子钙1.25mmol/L。腹、盆腔CT平扫：腹腔间隙模糊，右下腹小肠造瘘口周围见软组织增多，双侧腹股沟、双侧髂血管旁、闭孔区见软组织增多及肿大淋巴结，考虑恶性肿瘤转移可能。腰椎CT平扫：各椎体不同程度骨质增生，未见明显骨质破坏征象，腰4-5、腰5-骶1椎间盘膨出，骨性椎管未见狭窄，椎管内未见异常密度影，双侧股骨头退行性骨关节炎，左侧合并缺血性坏死可能。

初始治疗：5%碳酸氢钠注射液250ml静脉滴注纠正酸中毒，口服氯化钾缓释片500mg tid纠正低血钾，口服羟考酮缓释片（奥施康定）10mg q12h止痛。

入院D2-D3（9-02至9-03）：9月2日早查房患者诉腹部疼痛缓解，NRS评分3分，右侧腰背部疼痛缓解不明显，NRS评分5-6分。调整羟考酮缓释片（奥施康定）至20mg q12h。当日9:00患者服用羟考酮缓释片20mg，12:10出现嗜睡，呼之能应，下午未再服用。9月3日清晨患者嗜睡状，呼之能应，针尖样缩瞳，立即给予纳洛酮0.4mg静脉注射，重复给药2次后患者意识好转，瞳孔2.5mm，双侧瞳孔等大等圆。18:00患者再度出现嗜睡，呼之不应，针尖样缩瞳，对光反射消失，给予纳洛酮0.4mg静脉注射及2mg静脉滴注，后患者意识逐渐好转，瞳孔恢复至2.5mm，等大等圆，对光反射出现。12:15急查血气分析：酸碱度7.18，氧分压58mmHg，二氧化碳分压31mmHg，血氧饱和度81%，细胞外液剩余碱-16.8mmol/L，全血剩余碱-15.5mmol/L，标准碳酸氢根12.6mmol/L，碳酸氢根

11.6mmol/L, 二氧化碳总量 12.6mmol/L。复查肾功能: 肌酐 348 $\mu$ mol/L, eGFR 15.5ml (min $\times$ 1.73m<sup>2</sup>), 钾 5.3mmol/L。

治疗调整: 停用羟考酮缓释片及氯化钾缓释片, 加用枸橼酸合剂(枸橼酸钠 50g+枸橼酸 50g, 溶解入生理盐水 500ml) 10ml tid 口服。邀请临床药师会诊。

药师查看患者, 行疼痛评估如下: ①患者全腹持续性胀痛, NRS 评分 1-3 分, 腹壁无轻触痛, 无烧灼样、放电样、针刺样疼痛及麻木感, 考虑腹部疼痛性质为伤害感受性疼痛。②患者胸腰椎、左右髋部压痛均为阴性, 结合腰椎 CT 检查结果, 考虑腰背部疼痛为骨退行性变所致。③患者肝功能指标无异常, 肾功能严重损害, eGFR 15.5ml (min $\times$ 1.73m<sup>2</sup>), 既往无高血压、冠心病等心血管病史, 无溃疡等胃肠道基础疾病, 病程中曾服用布洛芬止痛, 后因胃隐痛不适停药。④患者既往无精神病史、无药物滥用史及酒精依赖史, 否认食物、药物过敏史, 情绪焦虑, 依从性较差。基于上述评估, 药师建议调整止痛药物为曲马多胶囊(即释剂型) 50mg q12h 口服; 若疼痛控制不佳, 可逐步调整剂量至 100mg q12h。

入院 D4-D8 (9-04 至 9-07): 患者于 9 月 4 日开始口服曲马多胶囊 50mg q12h, 16:40 出现腹部爆发痛一次, 给予曲马多注射液 10mg 静脉注射后疼痛缓解。9 月 5 日-6 日患者下腹部及腰背部疼痛较前缓解, NRS 3-4 分, 自诉疼痛可耐受, 未出现头痛、眩晕、嗜睡、恶心、呕吐等不良反应。9 月 7 日白天疼痛控制可, 夜间出现小腹持续性胀痛, 调整曲马多胶囊至 100mg q12h, 其后患者未诉下腹部及腰背部疼痛, 精神、食欲较前明显好转。

## 4 止痛药物治疗分析及讨论

### 4.1 阿片类药物在肾功能损害患者中的应用

阿片类药物是癌痛治疗的基石, 其药理作用的发挥受到给药剂量、个体耐受性以及是否存在活性代谢物的影响。肾功能损害使得阿片类药物的使用变得异常复杂: 药物清除率的大幅变化, 导致药物原型及其活性代谢产物在体内蓄积, 从而使药物过量的风险升高[3]。与此同时, 尚缺乏高质量的循证医学证据用于指导肾功能损害患者使用阿片类药物[4]。基于当前的

临床经验和专家共识, 对 eGFR<30ml/(min $\cdot$ 1.73m<sup>2</sup>) 的中重度癌痛患者, 一线推荐的阿片类药物包括氢吗啡酮、芬太尼、美沙酮及丁丙诺啡, 其中首选氢吗啡酮; 二线药物包括羟考酮、曲马多; 禁用吗啡、哌替啶、丙氧芬及右丙氧芬。

氢吗啡酮是完全性阿片受体激动剂, 对  $\mu$  受体有相对选择性, 在较高剂量时也可与其他阿片受体结合。95% 的氢吗啡酮在肝脏经过葡萄糖醛酸化代谢为氢吗啡酮-3-葡萄糖醛酸苷(H3G), 另有少量代谢为 6-羟基还原产物。氢吗啡酮主要经肾排泄, 其中大部份是以 H3G 以及 6-羟基还原产物形式排泄, 仅有少量以原型排泄。H3G 是一种可能引起神经兴奋的化合物。药代动力学研究表明, 肾功能不全患者的 H3G 水平是肾功能正常患者的 4 倍; 然而, 关于氢吗啡酮在肾功能损害患者中的安全性一直存在争议。2001 年一项回顾性研究比较了氢吗啡酮用于尿素和肌酐正常或异常的患者, 研究者得出结论: 在肾功能损害患者中(包括两名肾功能衰竭患者), 氢吗啡酮是安全有效的[5]。一项针对氢吗啡酮的药理学及药效学的研究发现, 在纳入的 12 例无尿血液透析患者中, 氢吗啡酮使患者的疼痛减轻 65% 以上, 并且没有出现有临床意义的阿片类药物不良反应[6]。2011 年一项研究报道了氢吗啡酮在慢性肾病患者中的不良反应, 发现当 H3G 蓄积未超过神经毒性阈值时, 患者几乎没有神经兴奋性症状, 但随着氢吗啡酮给药剂量持续增加或用药时间持续延长, H3G 蓄积超过神经毒性阈值, 患者的神经兴奋症状即表现出来[7]。由此可见, 虽然有研究支持在肾功能损害患者中使用氢吗啡酮, 但必须意识到不断蓄积的代谢产物 H3G 仍会导致神经毒性, 尤其是在氢吗啡酮给药剂量较大时。

芬太尼是  $\mu$  受体激动药, 短效、强效镇痛药, 其镇痛效力是吗啡的 100 倍。芬太尼脂溶性高、易通过血脑屏障, 静脉注射 5-10min 患者呼吸频率减至最慢, 持续 10min。芬太尼在肝脏中被广泛代谢成无活性的化合物, 只有 5%-10% 以原型从尿中排泄[8]。研究表明, 慢性肾病患者使用芬太尼似乎未出现任何有临床意义的体内蓄积[9-11]。目前, 芬太尼注射剂主要用于麻醉辅助用药和静脉复合麻醉, 以及硬膜外或蛛网膜下腔给药用于急性手术后疼痛或慢性疼痛。另有芬太尼透皮贴剂可用于癌痛或中重度的非癌性慢性疼痛。基于癌痛管理“5 原则”之无创给药原则, 临床很少将芬太尼注射剂用于癌痛患者。同时, 基于安全性考虑, 对于阿片未耐受患者, 芬太尼透皮贴剂不应作为初始给药。

美沙酮是长效  $\mu$  受体激动剂, 能结合并占据  $\mu$  受



体。市售美沙酮为右旋体和左旋体的 1:1 外消旋混合物，其中右旋体为 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 拮抗剂。NMDA 的拮抗作用与非阿片类镇痛有关，也与阿片耐受性逆转有关。美沙酮的  $t_{1/2}$  多变且较长，范围 12h-1 周。美沙酮半衰期的个体间变异为该药的临床应用带来挑战：在初始剂量滴定至发挥疗效期间，以及长期用药的剂量调整期间，出现药物蓄积以及用药过量的风险居于阿片类药物之首。美沙酮主要通过粪便排泄，仅有大约 20% 药物以原型从尿中排出；在无尿患者中，美沙酮仅通过粪便排泄，且在血浆中没有蓄积[12]。如果恰当给药，美沙酮尤其适合肾功能损害患者，但由于该药  $t_{1/2}$  变异大，安全用药存在固有困难，只有具备相关经验的医生才可将其作为一线治疗选择。

丁丙诺啡是半合成阿片类药物，具有类似吗啡的一般结构，但其药理学和临床应用与吗啡有显著不同。丁丙诺啡是  $\mu$  受体的部分激动剂，与  $\mu$  受体的亲和力极高但固有活性相对较低，对  $\kappa$  受体及其他阿片受体具有拮抗效应。作为  $\mu$  受体部分激动剂，丁丙诺啡的镇痛作用具有封顶效应，但目前尚不清楚达到有临床意义的封顶效应所需的剂量。丁丙诺啡在肝脏经 N-去烷基化转变为去甲丁丙诺啡，去甲丁丙诺啡进一步经葡萄糖醛酸化代谢。约 30% 的丁丙诺啡经肾脏消除。丁丙诺啡的一个优势在于呼吸抑制风险低于其他阿片类药物[13-14]。目前该药用于癌痛治疗的经验有限。2 项小型安慰剂对照随机试验表明，丁丙诺啡对于重度癌痛患者在短期（约 2 周）内安全有效[15-16]。欧洲舒缓和疼痛治疗专家组 SCOPEA 于 2009 年发表一项共识声明，赞同在药物可及时使用丁丙诺啡透皮贴剂治疗癌痛[17]。

吗啡经肝脏代谢为具有强镇痛活性的代谢物吗啡-6-葡萄糖醛酸 (M6G) 以及具有神经毒性的代谢物吗啡-3-葡萄糖醛酸 (M3G)。M6G 和 M3G 均经肾脏排泄，在肾功能不全患者体内，由于 M6G 和 M3G 蓄积，可能导致预期外的药理效应或不良反应[18-19]。

哌替啶是人工合成镇痛药，可激动  $\mu$  受体，镇痛作用为吗啡 1/7~1/10。哌替啶在肝脏代谢为哌替啶酸和去甲哌替啶，代谢产物经肾排泄。去甲哌替啶的  $t_{1/2}$  为 15h-20h，且有中枢兴奋作用；肾功能损害或反复大剂量给药可引起去甲哌替啶蓄积，出现震颤、谵妄、癫痫发作、抽搐，甚至惊厥。事实上，WHO 将哌替啶列为癌痛治疗“不推荐”用药。

右丙氧芬是一种缓解轻至中度疼痛的阿片类药物，通常与对乙酰氨基酚一起制成复方制剂。右丙氧芬禁用于  $eGFR$  小于  $30\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$  的患者。在肾功

能损害患者中右丙氧芬及其主要药理活性代谢物去甲丙氧芬的清除下降已见报道[20]，同时右丙氧芬的使用与中枢神经系统毒性、呼吸抑制和心脏毒性有关[21]。

## 4.2 羟考酮的药理学、药代动力学特点及其在肾功能损害患者中的应用

羟考酮为  $\mu$  受体及  $\kappa$  受体双重激动剂，通过对上述受体的激动效应产生强大的镇痛作用，同时也产生呼吸抑制、缩瞳、镇静、减少胃肠蠕动、烦躁不安、精神症状等不良反应。羟考酮在肝脏经 CYP2D6 代谢为 O-位去甲基产物羟吗啡酮，以及 N-位去甲基产物去甲氧可酮。羟吗啡酮的镇痛作用是原药的 14 倍，但其量少，仅占羟考酮代谢产物的 10%；去甲氧可酮为主要产物，且无药理活性[22-23]。由此可见，羟考酮的镇痛作用及不良反应主要与原药相关[23]。羟考酮原药及其代谢产物主要经肾脏排泄。正常肾功能时，羟考酮的消除半衰期 3.5h-4h，轻度至中度肾功能损害情况下，消除半衰期延长至 4.5h-5h， $C_{\text{max}}$  升高 50%，AUC 升高 60%。羟考酮缓释片（奥施康定）是一种具有双吸收时相的制剂。快吸收相释放总剂量的 38%，平均半衰期 37min；慢吸收相释放总剂量的 62%，半衰期 6.2h [23]。基于上述药代动力学特点，通常认为在肾功能损害患者中使用羟考酮是相对安全的，但由于药物蓄积的风险依然存在，故应该采取保守滴定的方法，根据临床反应谨慎调整剂量[24]。

该病例中，患者接受羟考酮缓释片 10mg q12h 治疗一天，因腰背痛缓解不明显增加剂量至 20mg q12h。患者服用 20mg 一剂后即出现嗜睡、意识模糊及针尖样缩瞳，血气分析提示低氧血症，经纳洛酮解救后意识及瞳孔恢复，以上表现符合羟考酮过量所致的中枢抑制特点。分析羟考酮过量的原因，其一是由于患者为首次使用阿片类药物，对阿片的耐受性差；其二是由于患者伴有严重肾功能损害，导致羟考酮消除减慢及药物蓄积。

## 4.3 曲马多的药理学、药代动力学特点及其在肾功能损害患者中的应用

曲马多是一种双重机制止痛药，对阿片受体有弱激动效应，同时可抑制去甲肾上腺素及五羟色胺再摄取，从而激活下行脊髓疼痛抑制通路[25]。曲马多在肝

脏中被细胞色素 P450 酶系降解, 通过 O-位去甲基生成 M1 以及 N-位去甲基生成 M2, 其中 M1 具有药理活性 [26]。研究表明, M1 与  $\mu$ -受体的亲和力强于曲马多原药 160-300 倍, 但与吗啡相比, 仅为吗啡的 1/12-1/7 [27]。曲马多原药及其代谢产物经过肾脏排泄, 肾功能正常时原药的消除半衰期约 5h-6h, M1 的消除半衰期约 7h, 终末期肾病时原药的消除半衰期延长至 11h [28]。曲马多非缓释剂型 (胶囊剂、分散片) 药品说明书对肾功能正常患者的推荐剂量为单次 50mg-100mg, 4-6 小时重复用药, 每日最高剂量不超过 400mg。对于肾功能损害患者, 曲马多非缓释剂型可根据肾功能损害程度个体化给药, 具体为: eGFR 10ml-30ml/min, 单次剂量 50mg-100mg, 每 12 小时给药一次, 日上限剂量不超过 200mg; eGFR 小于 10ml/min 或血液透析, 单次剂量 50mg, 每 12 小时给药一次, 日上限剂量不超过 100mg。对于严重肾功能损害的患者, 由于药物清除减慢, 应避免使用缓释剂型的曲马多。

本例患者初始使用羟考酮 10mg q12h 腹部疼痛缓解较好但腰背痛缓解不明显; 羟考酮增量至 20mg q12h, 患者仅服用 20mg 一剂即出现了药物过量的临床表现。在疼痛治疗中, 当疼痛缓解与药物不良反应之间难以平衡时, 可采用阿片轮换策略, 该策略通常需要三个步骤: ①根据剂量换算系数确定目标药品的等效镇痛剂量; ②以目标药物的镇痛剂量为基准, 将剂量下调 25%-50%; ③轮换为新的阿片药物后, 评估治疗反应并对新阿片进行剂量滴定以优化结果。在本文案例中, 药师运用了阿片轮换策略, 将羟考酮轮换为曲马多, 其剂量换算具体如下: 口服给药时, 羟考酮与曲马多的剂量换算系数为 1:15-20, 即 10mg 羟考酮大致等效于曲马多 150mg-200mg, 基于药物轮换的剂量下调原则, 结合患者肾功能情况, 将曲马多的初始剂量定为 50mg q12h, 其后根据疼痛情况逐步调整至 100mg q12h。必须指出, 由于患者对不同阿片类药物具有不完全交叉耐受, 同时阿片类药物在药代动力学和药效学方面存在极大的个体差异, 轮换为新的阿片类药物后需密切监测新的严重不良反应。曲马多的不良反应与其作用机制密切相关, 用药过量的典型症状包括意识障碍、昏迷、惊厥、低血压、心动过速、瞳孔扩大或缩小、呼吸抑制甚至呼吸骤停, 因而在用药期间需密切观察。

#### 4.4 曲马多在慢性非癌性疼痛中的应用

患者初始使用羟考酮 10mg q12h 后腹部疼痛缓解

较好, 但腰背部疼痛缓解不明显。药师查体发现患者胸腰椎、左右髋部压痛均为阴性, 不符合恶性肿瘤骨转移所致疼痛的特点, 结合患者 CT 检查结果, 考虑腰背部疼痛为骨退行性变所致。对于骨退行性变引起的腰背痛, 一线推荐非甾体抗炎药。但非甾体抗炎药可能导致 GFR 急剧降低、水钠潴留、高血压和高钾血症, 从而导致慢性肾病进展, 对于 eGFR<60mL/(min $\cdot$ 1.73m<sup>2</sup>) 的患者, 应尽量避免使用 [29]。曲马多具备阿片和非阿片的双重止痛机制, 导致便秘、呼吸抑制、镇静以及药物依赖风险比传统阿片类药物少, 从而在慢性非癌性疼痛治疗中显示出独特优势 [30]。大量临床研究已经证实曲马多在骨关节炎、慢性腰背痛中的疗效及安全性 [31-32]。欧洲、美国多个学会均推荐曲马多用于慢性腰背疼治疗 [33-35]。

## 5 结语

目前, 阿片类药物在肾功能损害患者中的药代动力学和药效学数据有限, 且不同药物的证据水平差别很大。大多数药代动力学研究并非为评估疗效和安全性而设计, 且多数为小样本、单剂量或短疗程研究。高质量循证医学证据缺乏, 使得阿片类药物用于肾功能损害患者时面临诸多困难。本例患者肾功能严重损害, 且同时存在癌痛及慢性腰背痛, 在药物的选择上需兼顾诸多细节, 谨慎平衡获益与风险。患者使用羟考酮缓释片出现了明显过量及中枢抑制, 却能较好地耐受曲马多。两种药物除药理作用机制不同外, 对剂型、剂量的把握也起到了关键作用。对于严重肾功能损害及阿片未耐受患者, 不仅需要选择对肾功能依赖小的药品及短效制剂, 而且需要从小剂量开始, 逐步滴定至适宜剂量。

1985 年美国疼痛学会提出疼痛是继呼吸、体温、血压、脉搏之后的第 5 大生命体征。NCCN 指南强调癌痛管理“5A”目标, 即最佳镇痛 (Analgesia)、最小不良反应 (Adverse effects)、优化日常生活 (Activities)、避免不恰当给药 (Aberrant drug taking)、重视疼痛与情绪间的关系 (Affect)。要达到上述目标, 急需形成以多学科协作为基础, 规范化、精细化、个体化的疼痛诊疗模式。药师参与疼痛管理, 有利于发挥自身在药理学、药物治疗学方面的优势, 为临床医护人员和患者提供最佳的药学支持, 对促进止痛药物合理应用, 保障患者用药安全, 提高疼痛诊治水平具有重要意义。

## 参考文献

- [1] Teunissen SC, Wesker W, Kruitwagen C, et al. Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review [J]. *J Pain Symptom Manage*. 2007, 34 (1): 94-104.
- [2] Brawley OW, Smith DE, Kirch RA. Taking action to ease suffering: advancing cancer pain control as a health care priority [J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2009, 59 (5): 285-289.
- [3] Yogaratnam D, Ditch K, Medeiros K, et al. The Impact of Liver and Renal Dysfunction on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Sedative and Analgesic Drugs in Critically Ill Adult Patients [J]. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 2016, 28 (2): 183-94. doi: 10.1016/j.cnc.2016.02.009.
- [4] Sande TA, Laird BJ, Fallon MT. The use of opioids in cancer patients with renal impairment-a systematic review [J]. *Support Care Cancer*. 2017, 25 (2): 661-675.
- [5] Lee MA, Leng ME, Tiernan EJ. Retrospective study of the use of hydromorphone in palliative care patients with normal and abnormal urea and creatinine [J]. *Palliat Med*. 2001, 15 (1): 26.
- [6] Davison SN, Mayo PR. Pain management in chronic kidney disease: the pharmacokinetics and pharmacodynamics of hydromorphone and hydromorphone-3-glucuronide in hemodialysis patients [J]. *J Opioid Manag*. 2008, 4 (6): 335.
- [7] Paramanandam G, Prommer E, Schwenke DC. Adverse effects in hospice patients with chronic kidney disease receiving hydromorphone [J]. *J Palliat Med*. 2011, 14 (9), 1029-1033.
- [8] McClain DA, Hug CC Jr. Intravenous fentanyl kinetics [J]. *Clin Pharmacol Ther*. 1980 Jul; 28 (1): 106-14.
- [9] Koehntop DE, Rodman JH. Fentanyl pharmacokinetics in patients undergoing renal transplantation [J]. *Pharmacotherapy*. 1997; 17 (4): 746.
- [10] Bower S. Plasma protein binding of fentanyl: the effect of hyperlipoproteinaemia and chronic renal failure [J]. *J Pharm Pharmacol*. 1982, 34 (2): 102-106.
- [11] Mercadante S, Caligara M, Sapio M, et al. Subcutaneous fentanyl infusion in a patient with bowel obstruction and renal failure [J]. *J Pain Symptom Manage*. 1997, 13 (4): 241.
- [12] Pohland A, Boaz HE, Sullivan HR. Synthesis and identification of metabolites resulting from the biotransformation of DL-methadone in man and in the rat [J]. *J Med Chem*. 1971 Mar; 14 (3): 194-197.
- [13] Yassen A, Olofsen E, Romberg R, et al. Mechanism-based PK/PD modeling of the respiratory depressant effect of buprenorphine and fentanyl in healthy volunteers [J]. *Clin Pharmacol Ther*. 2007, 81 (1): 50.
- [14] Dahan A, Yassen A, Bijl H, et al. Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats [J]. *Br J Anaesth*. 2005, 94 (6): 825.
- [15] Poulain P, Denier W, Douma J, et al. Efficacy and safety of transdermal buprenorphine: a randomized, placebo-controlled trial in 289 patients with severe cancer pain [J]. *J Pain Symptom Manage*. 2008, 36 (2): 117.
- [16] Sittl R, Griessinger N, Likar R. Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Clin Ther*, 2003, 25 (1): 150-68.
- [17] Pergolizzi JV Jr, Mercadante S, Echaburu AV, et al. The role of transdermal buprenorphine in the treatment of cancer pain: an expert panel consensus [J]. *Curr Med Res Opin*. 2009, 25 (6): 1517.
- [18] Kurita GP, Lundström S, Sjøgren P, et al. Renal function and symptoms/adverse effects in opioid-treated patients with cancer [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015, 59 (8): 1049.
- [19] Hanna MH, D'Costa F, Peat SJ, et al. Morphine-6-glucuronide disposition in renal impairment [J]. *Br J Anaesth*. 1993, 70 (5): 511.
- [20] Gibson TP, Giacomini KM, Briggs WA, et al. Propoxyphene and norpropoxyphene plasma concentrations in the anephric patient [J]. *Clin Pharmacol Ther*. 1980, 27 (5): 665.
- [21] Nickander RC, Emmerson JL, Hynes MD, et al. Pharmacologic and toxic effects in animals of dextropropoxyphene and its major metabolite norpropoxyphene: a review [J]. *Hum Toxicol*. 1984, 3 Suppl: 13S.
- [22] 阿罗那, 谢菡, Guy Armel Bounda, 等. 强阿片类药物——羟考酮研究进展 [J]. *心理医生杂志*, 2012 (2): 191-194.
- [23] Davis MP, Varga J, Dickerson D, et al. Normal-release and controlled-release oxycodone: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and controversy [J]. *SUPPORT CARE CANCER*. 2002, 11 (2): 84-92. doi: 10.1007/s00520-002-0385-9.
- [24] 程熠, 于世英. 阿片类药物在肝肾功能不全癌痛患者中的选择应用 [J]. *中国肿瘤*, 2011, 20 (4): 278-282.
- [25] 朱永满, 江伟, 徐惠芳. 曲马多的药效和药代动力学 [J]. *国外医学. 麻醉学与复苏分册*, 2001, 22 (1): 56-58.
- [26] Paar WD, Frankus P, Dengler HJ. The metabolism of tramadol by human microsomes [J]. *Clin Investig*, 1992, 70 (8): 708-710.

- [27] Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2004, 43 (13): 879–923.
- [28] Ardakani YH, Rouini MR. Pharmacokinetics of tramadol and its three main metabolites in healthy male and female volunteers [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2007, 28 (9): 527–534.
- [29] Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population [J]. *Am J Kidney Dis*. 2005, 45 (3): 531–539.
- [30] Epstein DH, Preston KL, Jasinski DR. Abuse liability, behavioural pharmacology, and physical dependence potential of opioids in humans and laboratory animals: Lessons from tramadol [J]. *Biol Psychol*, 2006, 73: 90–99.
- [31] Adler L, McDonald C, O'Brien C, et al. A comparison of once-daily tramadol with normal release tramadol in the treatment of pain in osteoarthritis [J]. *J Rheumatol*, 2002, 29: 2196–2199.
- [32] Schnitzer TJ, Gray WL, Paster RZ, et al. Efficacy of tramadol in treatment of chronic low back pain [J]. *J Rheumatol*, 2000, 27: 772–778.
- [33] Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166 (7): 514–530.
- [34] Airakinen O, Brox JI, Cedraschi C, et al. European guidelines for the management of chronic non-specific low back pain [J]. *Eur Spine J*, 2006, 15 (Suppl 2): S192–S300.
- [35] Schnitzer TJ. Update on guidelines for the treatment of chronic musculoskeletal pain [J]. *Clin Rheumatol*, 2006, 25 (Suppl 1): S22–S29.