

1 例癌症晚期重度疼痛患者的药学监护

任夏洋^a, 邹宝华^b, 李国辉^{a*}

(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 a. 药剂科; b. 综合科, 北京 100021)

【摘要】 目的: 临床药师参与癌痛患者止痛治疗, 对患者进行用药教育, 不良反应监护及为临床药物治疗提供参考。**方法:** 根据癌症晚期患者的疼痛治疗原则及疼痛特点, 对患者进行用药教育、药学监护, 并分析药物不良反应。**结果:** 根据三阶梯治疗原则, 通过全面评估患者疼痛, 加用辅助药物协同镇痛, 患者疼痛得到有效控制。同时临床药师在患者服药期间和减量过程中均进行用药指导, 对患者便秘和心功能不全等不良反应进行药学监护, 向临床提出合理建议并被采纳, 使患者在有效镇痛的同时得到用药安全保障。**结论:** 临床药师参与临床疼痛治疗, 对患者进行疼痛评估、用药教育、药学监护及不良反应的处理, 有效地协助临床治疗, 使患者的用药更加有效、安全, 极大地提高了晚期肿瘤患者的生活质量。

【关键词】 癌痛; 临床药师; 药学监护

【中图分类号】 R730.5

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2018)06-0089-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.06.022

Pharmaceutical care on an advanced cancer patient with severe pain

REN Xia-yang^a, ZOU Bao-hua^b, LI Guo-hui^{a*}

(a. Department of Pharmacy; b. Department of General Diseases, National Cancer Center, National Clinical Research Center for Cancer, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

【Abstract】 Objective: Clinical pharmacists participate in cancer pain treatment of patients, provide medication education for patients, monitor adverse reactions and provide reference for clinical drug treatment. **Methods:** According to the principles of treatment of advanced cancer pain and the characteristics of cancer pain, medication educations and pharmaceutical care were carried out, and adverse drug reactions were analyzed. **Results:** According to the principle of three-ladder treatment, pain was effectively controlled through comprehensive evaluation of patients' pain and combined with adjuvant drugs. At the same time, the clinical pharmacist gave medication guidance during the period of taking medicine and the period of reducing the drug, and carried out pharmaceutical care for the patients' constipation and heart failure, and provided reasonable suggestions adopted by doctors so that patients can avoid adverse reactions when treated. **Conclusion:** Clinical pharmacists participate in the treatment of cancer pain and the treatment of adverse reactions, carry out pain assessment, medication education, and pharmaceutical care, which effectively assist clinical treatment, make the patient's medication more effective and safe, and improve life quality of the advanced cancer patients.

【Key words】 cancer pain; clinical pharmacist; pharmaceutical care

疼痛已成为癌症患者最常见的伴随症状。有报道, 初诊癌症患者的疼痛发生率为 25%; 晚期癌症患者的疼痛发生率约为 60% ~ 80%, 其中 1/3 患者为重度疼痛^[1]。目前止痛治疗已成为癌症晚期姑息治疗很重要的一部分。在由医生、

药师和护士组成的疼痛治疗团队中, 临床药师发挥了非常重要的作用^[2]。本文通过临床药师参与 1 例肺癌晚期患者的止痛治疗, 说明临床药师在药学监护及药物不良反应监测方面发挥的作用。

[收稿日期] 2018-04-28

[作者简介] 任夏洋, 女, 主管药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)87788578; E-mail: erxia100@163.com

[通讯作者] *李国辉, 女, 主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)87788573; E-mail: lgh0603@126.com

1 病例摘要

1.1 基本信息

患者, 男性, 52岁。因“发现肺部占位2年余, 右侧腰臀部疼痛半月余”入院。患者2年前因体检发现肺部肿物, 未予重视。2017年8月份无明显诱因出现右侧腰臀部疼痛, 呈持续性钝痛, NRS评分为5~6分, 活动后加重, 休息后缓解, 未予处理, 自行在家休养。后疼痛明显加重, 遂就诊于大连医科大学附属第二医院, 9月份胸部正位示: 双肺纹理增强; 右上肺片状略高密度灶。上腹部增强CT: 右肺癌伴右肺阻塞性炎症可能性大; 双肺间质性改变; 双肺胸膜下多发结节, 考虑转移可能性大。全身骨显像示: 右侧部分肋骨及部分胸椎多发转移癌, 恶性病变全身多处骨骼受累。CT引导下穿刺示: (左髂白穿刺活检)可见腺癌组织。免疫组化: 癌细胞CK7(+), CK20(-), TTF-1(-), PSA(-), P504S少许弱(+). 当地住院期间予帕瑞昔布(具体不详)间断治疗, 疼痛有改善, 但不能达到满意效果。病理学未明, 未针对原发病进行治疗。为进一步诊治收入北京协和医学院肿瘤医院综合科。患者一般情况可, 右侧腰臀部等全身多处疼痛, 活动受限, 无发热、咳嗽、咳痰等不适。近两月体重下降约9 kg。

入院查体: T 36.8℃, P 80次·min⁻¹, R 20次·min⁻¹, BP 138/88 mmHg。营养中等, 神志清楚, 慢性病容, 查体合作。呼吸运动双侧对称, 语颤双侧对称, 双肺叩诊清音, 听诊呼吸音清, 未闻及干湿啰音。疼痛评估: 疼痛部位在右侧腰臀部为甚, 性质为持续性钝痛, 不伴有针扎样、电击样痛, 未向其他部位放射, NRS评分为8~9分, 疼痛影响睡眠, 夜间可痛醒2次, 服用氨酚羟考酮1片后疼痛可降到4分入睡, 翻身、行走及外出活动可诱发疼痛加重, 平卧休息后疼痛缓解。入院诊断: ①肺部肿物待查; ②多发骨转移; ③多发淋巴结转移; ④重度疼痛; ⑤原发性高血压; ⑥2型糖尿病。

1.2 疼痛治疗过程

入院后, 完善颈胸腹部CT、脑MR、支气管镜检查及细胞学检查, 明确诊断, 对症治疗。入院第1日, 根据WHO三阶梯止痛原则, 患者入院前服用氨酚羟考酮片每日5~6片, 予以更换为长效制剂盐酸羟考酮缓释片10 mg q12h口服, 氟比洛芬酯注

注射液100 mg ivgtt once, 氨酚羟考酮片1片, 必要时口服, 唑来膦酸注射液4 mg ivgtt once。疼痛评估: 右侧腰臀部, 钝痛, 无放射, NRS平均5~6分, 止痛时长约8 h, 翻身及活动后疼痛加重, 服用氨酚羟考酮1片或输注氟比洛芬酯注射液后疼痛明显缓解, 夜间痛醒1次。入院第2日, 颈胸腹盆腔CT提示右肺上叶癌, 双肺及胸膜下多发结节, 肝脏多发低密度结节, 考虑转移, 多发骨转移瘤。诉大便干燥, 3d未排大便, 予以乳果糖口服溶液10g tid口服。入院第3日, 盐酸羟考酮缓释片调整为20 mg q12h口服, 余治疗同前。疼痛评估: 部位性质同前, NRS平均5分, 止痛时长约10 h, 翻身及活动加重疼痛, 口服氨酚羟考酮1片可缓解, 24 h共服用2片, 夜间无痛醒。入院第5日, 盐酸羟考酮缓释片调整为30 mg q12h口服, 氟比洛芬凝胶贴膏40 mg bid局部使用, 余治疗同前。疼痛评估: 部位性质同前, NRS平均4~5分, 止痛时长12 h, 翻身及活动加重疼痛, 局部使用贴剂可缓解, 未服用氨酚羟考酮片, 夜间无痛醒。入院第6日, 支气管镜刷片发现癌细胞, 考虑腺癌细胞。结合细胞学及免疫学考虑为来源于肺的腺癌。入院第7日, 患者诉右侧腰臀部疼痛, 前24 h NRS平均5分, 翻身或活动后加重, 爆发痛NRS为9分, 夜间睡眠可, 时长达7 h。盐酸羟考酮缓释片调整为60mg q12h口服, 余治疗同前。疼痛评估: 部位性质同前, NRS平均3分, 止痛时长12 h, 翻身及活动加重疼痛, 使用腰托固定后好转, 未服用氨酚羟考酮片, 夜间无痛醒, 睡眠时长为7 h, 精神及情绪明显好转。入院第10日, 患者开始行顺铂+培美曲塞的化疗方案。入院第13日, 患者诉平躺憋气, 坐起可缓解。床旁心电图示窦性心动过速, 不完全右束支传导阻滞。床旁超声示右侧胸腔积液。予以胸腔穿刺术缓解憋气症状。同时停用氟比洛芬酯注射液静脉输注。患者服用盐酸羟考酮缓释片60 mg q12h, NRS 3分。入院第15日, 患者一般情况可, 无发热、咳嗽、咳痰等不适, 憋气症状明显好转, 胸腔引流液600 mL·d⁻¹。患者诉疼痛减轻, 盐酸羟考酮缓释片减量为50 mg q12h, 观察1 d无不适, 继续减为40 mg q12h, NRS 2~3分, 无戒断症状。患者病情平稳, 要求出院回当地治疗, 经上级医生同意, 2017年10月27日予以出院。

2 临床药学监护

2.1 癌痛治疗药物分析

FDA定义每日至少口服60 mg吗啡、30 mg羟考酮、8 mg氢吗啡酮或使用同等剂量的阿片类药物1周或1周以上,则认为是阿片耐受患者。该患者入院前口服氨酚羟考酮片每日5~6片,服用1周。氨酚羟考酮片每片含羟考酮5 mg,即羟考酮每日服用量为25~30 mg,故本患者为阿片耐受。根据癌痛治疗长效药物控制为主,结合短效制剂的原则,将患者既往口服短效药物换算为长效止痛药,予以盐酸羟考酮缓释片10 mg q12h口服为起始镇痛,氨酚羟考酮为爆发痛解救药物,同时患者骨转移引起的骨痛剧烈,予以氟比洛芬酯注射液100 mg,每日1次,静脉滴注,同时予以双磷酸盐类药物减少骨破坏。服用2 d后,患者由重度疼痛缓解为中度,止痛时间为8 h,不能达到12 h,根据止痛药物50%~100%的加量原则,盐酸羟考酮缓释片增加为20 mg q12h口服,服用2 d后,疼痛控制仍为中度,时间延长到10 h,予以盐酸羟考酮缓释片增加为30 mg q12h口服,考虑患者疼痛局部在右侧腰臀部,与骨转移部位一致,予以氟比洛芬凝胶贴膏40 mg bid局部贴用,服用2 d后,患者疼痛控制仍为中度,予以100%加量,即达到盐酸羟考酮缓释片60 mg q12h口服。服用2 d后,患者疼痛控制降到轻度,情绪睡眠明显好转,疼痛控制满意,嘱按此剂量继续服用。后患者行顺铂+培美曲塞的化疗方案,期间出现心功能不全,可能因顺铂水化引起,亦不能排除非甾体类药物的不良反应,故停用氟比洛芬酯注射液。患者化疗后自觉疼痛减轻,考虑化疗有效,盐酸羟考酮缓释片减量为40 mg q12h,疼痛控制为轻度,2017年10月27日予以出院。

2.2 止痛药物服用的用药教育

住院后服用止痛药物期间,药师根据情况对其做用药教育^[3]:①盐酸羟考酮缓释片为长效缓释剂型,作用可达12 h,必须整片吞服,不得掰开、嚼碎或研磨,以免药物的快速释放和血药浓度的瞬间增高,可能导致严重的不良反应;②盐酸羟考酮缓释片每12 h服用1次,应按时服用,才能达到平稳而有效的血药浓度,起到有效镇痛的作用,不建议在疼痛剧烈时才临时服用;③氨酚羟考酮片是一种复方制剂,每片由325 mg对乙酰氨基酚和5 mg羟考酮组成,对乙酰氨基酚是一种非甾体类止痛药

物,羟考酮为强阿片类药物。本药为速释制剂,可起到快速止痛的作用,用于缓解爆发痛,每次1片。由于对乙酰氨基酚的肝脏损伤作用,《中国药典临床用药须知》中建议每日服用总量不应超过2 g,故每日服用氨酚羟考酮片不超过5片。且由于其胃肠道刺激作用,不建议空腹服用;④恶心、呕吐、便秘为服用阿片类止痛药物的常见不良反应。尤其对于初始服用阿片类药物的患者,恶心、呕吐极易发生,但服用几天后可逐渐耐受。本患者既往曾服用氨酚羟考酮片,故可能此不良反应发生几率小。便秘为最常见且持久的不良反应,随着用药时间延长和药物剂量增加,便秘会逐渐加重。为预防便秘的发生,可以改善饮食,如增加蔬菜、水果和酸奶等食物的摄入,一旦发生便秘,应及时和医务人员沟通,加用通便药物。⑤唑来膦酸为双膦酸盐类药物,可抑制因破骨活性增加而导致的骨吸收,用于治疗实体肿瘤骨转移患者和多发性骨髓瘤患者的骨骼损害。第1次用药后,一过性流感样症状的发生风险较高,但一般较轻微,多数情况下可耐受,无需特殊处理。本药有致下颌骨坏死风险,拔牙或其他牙科手术时发生风险增加,注意用药期间及用药后半年至1年内尽量避免口腔操作。本药可能发生肾损害,应尽量避免与肾毒性药物联用,建议多喝水。⑥患者疼痛部位为右侧腰臀部,与影像学骨转移部位一致,考虑主要为骨转移骨痛引起。氟比洛芬凝胶贴膏为非甾体类药物,对此类疼痛有较好的止痛效果,局部使用可起到较好的镇痛效果^[4]。

2.3 止痛药物不良反应监护

入院第2日,患者诉大便干燥,3 d未排便。考虑患者入院前及入院后均服用阿片类止痛药物,系因药物引起。便秘是阿片类镇痛药最常见、最持久的不良反应,90%以上服用阿片药物的患者会发生便秘,可能是由于阿片类药物与胃肠道和中枢神经系统中的特定受体结合,通过直接作用和抗胆碱能机制降低肠动力^[5]。可预防性使用通便药物,一些患者通过膳食调整就可以改善肠道功能,此类措施包括增加液体和膳食纤维的摄入。若无改善,应使用通便药物。患者已3 d未排便,先予以甘油灌肠剂1支通便。后嘱患者服用乳果糖口服溶液,每日3次,每次10 mL,建议患者服用止痛药物期间同时服用通便药物。

2.4 药物减量的药学指导

入院第15日,患者诉疼痛减轻,要求停止服用止痛药物,临床药师向患者解释阿片类药物减量注意事项。患者入院第10日行顺铂+培美曲塞方案化疗,后自觉疼痛逐渐减轻,考虑抗肿瘤治疗有效,阿片类药物可减量。突然停用阿片类药物可能发生戒断症状,故应采用逐渐减量法,即先减量30%,2 d后再减少25%,直到每天剂量相当于30 mg口服吗啡的药量,继续服用2 d后即可停药,同时密切观察阿片类药物减少所致戒断反应^[6]。患者目前每日服用盐酸羟考酮缓释片120 mg,减量后日剂量应为90~108 mg,建议患者减量第1日服用50 mg q12h,无戒断症状,第2日服用40 mg q12h,无戒断症状发生,患者出院。嘱出院后继续按照逐渐减量的原则,不可突然停药,防止戒断症状。

2.5 心功能不全的药学干预

患者入院第13日,患者诉喘憋,平躺加重,坐起缓解,查体:心界不大,心率126次·min⁻¹,律齐,无病理性杂音,双肺可闻及散在湿啰音。血氧饱和度98%,床旁超声示右侧胸腔积液,床旁心电图示窦性心动过速,不完全右束支传导阻滞。临床考虑发生心功能不全,患者3 d前行顺铂+培美曲塞化疗,目前症状可能系顺铂水化,患者不耐受导致积液,予以胸腔穿刺术缓解症状。临床药师考虑患者入院后每日静滴氟比洛芬酯注射液,非甾体类药物亦可能产生心脏毒性^[7],向医师建议停用,予以采纳。大多数非选择性非甾体类药物会增加心血管不良事件的风险,这些事件包括心肌梗死、脑卒中、心力衰竭、房颤和心血管死亡,有明确心脏病的患者使用该类药品的的新发心血管事件风险增加^[8]。本患者既往有高血压病史4年,口服硝苯地平控释片10 mg, qd, 血压控制在130/90 mmHg左右,属于有心血管基础疾病的患者,是使用非甾体类药物的高危人群。氟比洛芬酯可能发生的心血管系统不良反应及发生率为^[9]: 体液潴留(>1%)、充血性心力衰竭(<1%)、水肿(1%或更多)、高血压(<1%)、心肌梗死(<1%)。根据药品不良反应因果关系评价表:①时间相关性:患者使用氟比洛芬酯注射液10余天后出现心功能不全,不良反应的出现与用药有合理的时间关系;②是否为已知的药品不良反应:心功能不全为氟比洛芬酯注射液已知的不良反应;③去激发:患者停用氟比

洛芬酯注射液同时行胸腔穿刺术缓解症状,干扰了去激发;④再激发:未再使用该药;⑤其他混杂因素:患者3 d前行顺铂水化,亦可能引起心功能不全。在不良反应分析的5个原则选项中,①、②均为是,判断此不良反应发生与氟比洛芬酯注射液之间的关系为可能,故停用氟比洛芬酯注射液合理。

3 小结

本例中年男性患者,入院时评估为重度疼痛,根据WHO三阶梯止痛原则,予以长效阿片类药物,同时根据患者骨转移疼痛特点,辅以非甾体类药物和双磷酸盐联合镇痛^[10]。临床药师全程参与患者止痛治疗并行用药指导,对患者进行药学监护,及时向临床提出治疗意见,保障了患者用药的有效性和完全性,提升了药学服务,体现了药师价值。

【参考文献】

- [1] Swarm R A, Abernethy A P, Angelescu D L, et al. Adult cancer pain[J]. J Natl Compr Cane Netw, 2013, 11(8):992-1022.
- [2] John V, Sandra J, Robert S, et al. EPICC study: evaluation of pharmaceutical intervention in cancer care[J]. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2015, 40(2):196-203.
- [3] NCCN. Practice Guidelines in Adult Cancer Pain [S]. 2016:2.
- [4] 金新天, 陈文庆, 刘刚. 氟比洛芬酯脂微球注射液对老年癌痛镇痛作用的临床分析[J]. 中国实用医药, 2011, 6(8):55-57.
- [5] Hochberg U, Elgueta M F, Perez J. Interventional Analgesic Management of Lung Cancer Pain[J]. Frontiers in Oncology, 2017, 7(12):17.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 癌症疼痛诊疗规范(2011年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 17(2):153-158.
- [7] Hao J, Wang K, Shao Y, et al. Intravenous flurbiprofen axetil to relieve cancer-related multiple breakthrough pain: a clinical study[J]. Journal of Palliative Medicine, 2013, 16(2):190-192.
- [8] Wu T T, Wang Z G, Ou W L, et al. Intravenous flurbiprofen axetil enhances analgesic effect of opioids in patients with refractory cancer pain by increasing plasma β -endorphin[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(24):10855-10860.
- [9] Micromedex healthcare series. Micromedex. (2018-03-18) [2018-04-28]. http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/A6DC3C/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/66C4CB/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Flurbiprofen&fromInterSaltBase=true&>false=null&false=null&=null#.
- [10] Wu J, Wei Y, Shi J, et al. The potential therapeutic targets to bone pain induced by cancer metastasis[J]. Journal of Cancer Research and Therapeutics, 2013, 9(7):135.