



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.02.18

文章编号: 2095-1264(2022)02-0252-04

临床药师参与 1 例癌性神经病理性疼痛的药物治疗^{*}

李 辉, 陈 碧^{*}, 李 洁, 王安发, 徐雨佳

(郴州市第一人民医院 药学部, 湖南 郴州, 423000)

摘要: **目的** 探索临床药师在癌痛药物治疗中的作用。**方法** 临床药师以会诊的形式参与 1 例重度癌痛患者的药物治疗。通过开展癌痛评估, 结合患者用药史及临床表现, 临床药师判断患者合并癌性神经病理性疼痛, 出现阿片类药物耐受, 针对性调整药物镇痛治疗方案并指导患者用药。**结果** 临床药师的参与有效减轻了患者的疼痛程度, 提高了患者的生活质量。**结论** 临床药师在癌痛的药物治疗中发挥了有效作用。

关键词: 临床药师; 癌性神经病理性疼痛; 药物治疗

中图分类号: R730.6 **文献标识码:** A

Clinical pharmacists' participation in the drug therapy of one case with malignant neuropathic pain^{*}

LI Hui, CHEN Bi^{*}, LI Jie, WANG Anfa, XU Yujia

(Pharmacy Department, the First People's Hospital of Chenzhou City, Chenzhou, Hunan, 423000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the role of clinical pharmacists in cancer pain medication. **Methods** The clinical pharmacist participated in the drug therapy of a case with serious malignant neuropathic pain in the form of consultation. The clinical pharmacist carried out an evaluation of cancer pain, and considered malignant neuropathic pain and opioid tolerance according to the history of drug use and clinical features of the patient. The clinical pharmacist suggested to adjust the analgesic treatment plan, and carried out medication education as well. **Results** The participation of clinical pharmacists effectively decreased the pain scores of the patient, and improved the quality of life. **Conclusion** The clinical pharmacist played an effective role in the drug therapy of the patient with cancer pain.

Keywords: Clinical pharmacists; Malignant neuropathic pain; Drug therapy

前言

癌性神经病理性疼痛 (malignant neuropathic pain, MNP) 是癌痛的重要类型, 病因和形成机制复杂, 往往合并多种因素, 镇痛药物治疗难以有效控制, 一直是临床治疗的难点^[1]。本文通过临床药师参与 1 例 MNP 的药物治疗实践, 探讨临床药师在 MNP 治疗中的作用。

1 临床资料

1.1 患者基本情况 患者, 女性, 68 岁, 因“右肺腺癌全身多处骨转移 7 个月, 腰背部疼痛加重 10 天”入院。患者 7 个月前无明显诱因出现腰痛伴有左下肢疼痛, 活动时加重, 弯腰、劳累时症状明显, 曾在当地诊所以腰椎间盘突出症接受对症治疗, 因病情无好转来院就诊。腰椎 CT 检查提示: 腰第 2、3 椎体及左侧附件骨质破坏伴软组织肿块形成, 考虑为转

^{*}基金项目: 湖南省医学会临床药学科科研项目 (HMA202001013); 湖南省科技厅创新型省份建设专项科普专题项目 (2021ZK4383)。

作者简介: 李辉, 男, 主任药师, 研究方向: 肿瘤药学。

^{*}通信作者: 陈碧, 女, 主任药师, 研究方向: 医院药学。

移瘤。胸部CT提示右肺下叶占位,右侧纵隔内多发肿大淋巴结。予CT定位引导下右肺占位穿刺活检术,病理活检示:右肺下叶低分化腺癌,*EGFR*基因野生型;骨ECT提示第2、3腰椎、双侧髋髂关节、双侧坐骨转移。诊断:右肺恶性肿瘤并多发骨转移(低分化腺癌, $T_3N_2M_1$ IV期,*EGFR*野生型),予PP方案(培美曲塞+顺铂)化疗6周期,唑来膦酸抗骨转移治疗,以及腰椎转移灶姑息性放疗,辅以盐酸羟考酮缓释片 10 mg q12h 口服止痛治疗,化疗期间出现Ⅱ级骨髓抑制,予重组人粒细胞集落刺激因子注射液 200 μ g 皮下注射 1 次/日升白细胞治疗,5 天后连续 2 次复查血常规示白细胞计数 $>10\times 10^{12} L^{-1}$,停止升白细胞治疗。化疗结束后疗效评价为稳定(stable disease, SD),病情好转出院。出院后,患者腰腿痛逐步缓解,予停用止痛药物。10 天前无明显诱因再次出现腰背部疼痛,呈持续性针扎样痛,双下肢电击样痛伴麻木,阵发性加重,与神经走行相关,且发作时疼痛难以忍受,发作不定时,活动后加重,夜间睡眠差。予硫酸吗啡缓释片 30 mg q12h 口服止痛治疗 1 周,疼痛无缓解,夜间睡眠无改善,爆发痛 3~4 次/日,为进一步接受治疗入院。入院查体:体温 36.5 $^{\circ}C$,脉搏 90 次/分,呼吸 18 次/分,血压 101/64 mmHg,身高 155 cm,体重 48 kg,体表面积 1.43 m^2 ,PS 评分 2 分,NRS 评分 7 分,神清,颈软,右肺呼吸音减弱,双肺呼吸音清晰,双肺未闻及干湿啰音,无胸膜摩擦音。心腹查体无明显异常,双下肢活动稍受限,右侧髋关节处压痛阳性。入院诊断:右肺恶性肿瘤并多发骨转移(低分化腺癌, $T_3N_2M_1$ IV期,*EGFR*野生型)化疗后。

1.2 主要治疗经过 入院后复查胸部CT提示右肺下叶占位较前增大,骨扫描示骨转移瘤较前增多,出现新发骨转移病灶。予多西他赛单药姑息化疗,具体方案为:多西他赛 120 mg d1 q3w,继续予唑来膦酸 4 mg d1 q3w 抗骨转移治疗;加大止痛药物剂量,改为硫酸吗啡缓释片 60 mg q12h 口服,联合塞来昔布胶囊 0.2 g 口服 2 次/日止痛治疗。3 天后患者疼痛缓解不明显,出现全身皮肤瘙痒,伴双上肢皮疹,呈大片状分布,夜间睡眠差,爆发痛 3~4 次/日,NRS 评分 6 分。请临床药师会诊,建议改为盐酸羟考酮缓释片 40 mg q12h 口服控制基础疼痛,盐酸吗啡即释片 20 mg 处理爆发痛;停用塞来昔布,联合加巴喷丁胶囊(起始剂量 0.1 g,睡前口服,如无明显头晕等不良反应,逐日增加 0.1 g,3 次/日)辅助止痛治疗。医师采

纳会诊建议。2 天后,患者诉疼痛有所减轻,夜间睡眠改善,无嗜睡及头晕,稍感恶心,无呕吐,皮肤无瘙痒,双上肢皮疹消退,便秘,予乳果糖口服液 10 mL 口服 3 次/日通便处理,加巴喷丁胶囊调整为 0.4 g 口服 3 次/日。1 周后,患者一般情况好转,腰痛缓解,NRS 评分 2 分,予出院。出院后 1 周随访,患者疼痛稳定,精神、饮食、夜间睡眠可,便秘,小便通畅,无头晕、恶心及呕吐,NRS 评分 1~3 分,无明显爆发痛,继续维持原止痛治疗方案,同时予通便对症支持治疗。

2 临床药师会诊思维

经规范的药物止痛后,患者仍感疼痛,其最常见的原因为止痛药物剂量不足,增加剂量可改善止痛效果,但该患者的疼痛在反复调整治疗方案后仍不能有效控制。临床药师会诊查房时针对患者的临床表现进行了癌痛筛查与评估,并详细询问了患者的用药史,考虑以下原因。

2.1 合并MNP MNP 为中枢或外周神经损伤或功能障碍引起的疼痛,发生原因主要与肿瘤直接侵犯压迫神经有关,临床表现为针刺样、烧灼样、麻木样或电击样痛,往往对单纯阿片类药物的治疗反应差^[2-3]。本例患者为右肺腺癌多发骨转移,腰背部持续性针扎样痛,双下肢电击样痛伴麻木,阵发性加重,与神经走行相关,且发作不定时,与活动无明显相关,发作时疼痛难以忍受,影响夜间睡眠,NRS 评分 7 分,骨扫描提示第 2、3 腰椎、双侧髋髂关节、双侧坐骨转移,腰椎 MRI 检查提示脊髓受侵犯,说明患者疼痛的原因可能是伴发脊髓压迫或神经损伤引起;另外,强阿片类药物盐酸羟考酮缓释片对本例患者的镇痛效果欠佳。综合分析认为,根据《神经病理性疼痛诊治专家共识》^[4],可明确诊断为神经病理性疼痛。

2.2 患者出现阿片类药物耐受 该患者腰背部疼痛明显,予硫酸吗啡缓释片 30 mg q12h 口服止痛治疗超过 10 天,镇痛效果逐渐减弱,改用盐酸羟考酮缓释片,疼痛无明显缓解,爆发痛次数超过 3 次/日,提示出现阿片类药物耐受。阿片类药物耐受是指按时服用阿片类药物至少 1 周以上,且每日总剂量至少为吗啡 50 mg、羟考酮 30 mg、氢吗啡酮 8 mg、羟吗啡酮 25 mg 或其他等效药物,芬太尼贴剂剂量至少为 25 μ g $\cdot$ h⁻¹^[4],表现为持续给予阿片类药物后镇痛作用逐渐减弱甚至消失,需增加阿片类药物剂量或转换阿片类药物才能获得同等镇痛效果,即药物

的量效曲线右移所呈现的临床现象。综合患者表现,临床药师考虑其出现阿片类药物耐受。

3 临床药师建议及患者治疗转归

3.1 转换阿片类药物 该患者出现阿片类药物耐受,应考虑增加阿片类药物剂量或转换阿片类药物^[5],重新评估是否增加辅助镇痛药物,以便提高阿片类药物的镇痛效果或减轻其不良反应。盐酸羟考酮缓释片具有双相释放特征,其中即释成分占 38%,缓释成分占 62%,即释羟考酮和即释吗啡在口服 1 h 后止痛作用达到峰值^[6],可在 12 h 内持续镇痛,生物利用度高达 60%~87%^[7],提示盐酸羟考酮缓释片较硫酸吗啡缓释片起效更为迅速。因此,临床药师建议转换为盐酸羟考酮缓释片镇痛治疗,并根据盐酸羟考酮缓释片与硫酸吗啡缓释片的剂量换算比例 1:(1.5~2.0),改为盐酸羟考酮缓释片 40 mg q12h 口服控制基础疼痛,并予盐酸吗啡即释片 20 mg 处理爆发痛。

3.2 使用辅助镇痛药物 该患者为右肺腺癌多发骨转移合并 MNP,对阿片类药物治疗反应欠佳,应联合使用辅助镇痛药物,如加巴喷丁、普瑞巴林或三环类抗抑郁药^[8]。加巴喷丁是治疗神经病理性疼痛的一线辅助镇痛药物,可提高阿片类药物的血药浓度^[9-11],增强其镇痛效果,减少其用量及不良反应,减轻 MNP 患者的疼痛程度,改善其睡眠和免疫功能,提高其生活质量。由于加巴喷丁的作用机制为调节电压门控钙通道,减少谷氨酸、去甲肾上腺素和 P 物质释放,药物的吸收受食物影响较小,不与血浆蛋白结合,基本不经肝脏代谢,因此药物相互作用少^[12-14]。另外,临床药师在查房时发现患者口服塞来昔布后出现瘙痒伴皮疹。由于塞来昔布含有磺酰胺基,不可用于磺胺类药物过敏患者。临床药师通过详细询问用药史,了解患者既往存在磺胺类药物过敏史,考虑为塞来昔布所致不良反应^[15],及时停用塞来昔布后瘙痒症状消失,皮疹消退。

综上所述,临床药师建议盐酸羟考酮缓释片联合加巴喷丁胶囊辅助止痛治疗,停用塞来昔布;同时因加巴喷丁的副作用主要为剂量依赖性嗜睡和头晕,为减少不良反应,临床药师指导患者首次用药在睡前服药,第二天起逐日调整给药剂量。实践表明,临床药师参与治疗后,患者疼痛较前明显减轻,睡眠改善,且未出现明显的药物不良反应。

4 工作体会

临床药师在本病例的癌痛治疗中凭借自身专业知识,首先开展癌痛评估,根据患者的疼痛特点,结合体格检查及相应的实验室和影像学检查结果,以及强阿片类药物镇痛效果不佳的现象,初步判断患者发生了 MNP 及阿片类药物耐受,并在镇痛药物选择、剂量调整等方面提出用药建议,指导患者合理用药,从而协助临床有效减轻患者疼痛,提高其生活质量,减少药品不良反应的发生。

参考文献

- [1] SHKODRA M, BRUNELLI C, ZECCA E, et al. Neuropathic pain: clinical classification and assessment in patients with pain due to cancer [J]. Pain, 2021, 162(3): 866-874. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002076.
- [2] YOON S Y, OH J. Neuropathic cancer pain: prevalence, pathophysiology, and management [J]. Korean J Intern Med, 2018, 33(6): 1058-1069. DOI: 10.3904/kjim.2018.162.
- [3] EDWARDS H, MULVEY M, BENNETT M. Cancer-related neuropathic pain [J]. Cancers, 2019, 11(3): 373. DOI: 10.3390/cancers11030373.
- [4] 神经病理性疼痛诊疗专家组. 神经病理性疼痛诊疗专家共识 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2013, 19(12): 705-710. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2013.12.001.
- [5] VANJANI R, TRIMBUR M C. Opioid tolerance in critical illness [J]. N Engl J Med, 2019, 380(16): e26. DOI: 10.1056/nejmc1902646.
- [6] YAMAZAKI K, FUJIO N, ISHIKAWA N, et al. Three-day-type transdermal fentanyl patch conversion by rapid titration method with short-acting oral oxycodone for cancer pain [J]. Gan to Kagaku Ryoho, 2012, 39(3): 405-408.
- [7] OLKKOLA K T, KONTINEN V K, SAARI T I, et al. Does the pharmacology of oxycodone justify its increasing use as an analgesic? [J]. Trends Pharmacol Sci, 2013, 34(4): 206-214. DOI: 10.1016/j.tips.2013.02.001.
- [8] FINNERUP N B, ATTAL N, HAROUTOUNIAN S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet Neurol, 2015, 14(2): 162-173. DOI: 10.1016/s1474-4422(14)70251-0.
- [9] ARUMUGAM S, LAU C S, CHAMBERLAIN R S. Use of pre-operative gabapentin significantly reduces postoperative opioid consumption: a meta-analysis [J]. J Pain Res, 2016, 9: 631-640. DOI: 10.2147/jpr.s112626.
- [10] CARACENI A, ZECCA E, BONEZZI C, et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the gabapentin cancer pain study group [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(14): 2909-2917. DOI: 10.1200/jco.2004.08.141.
- [11] BAO Y H, ZHOU Q H, CHEN R, et al. Gabapentin enhances the morphine anti-nociceptive effect in neuropathic pain via the interleukin-10-heme oxygenase-1 signalling pathway in rats [J]. J Mol Neurosci, 2014, 54(1): 137-146. DOI: 10.1007/s12031-014-0262-2.
- [12] PATEL R, DICKENSON A H. Mechanisms of the gabapenti-

- noids and $\alpha_2\delta$ -1 calcium channel subunit in neuropathic pain [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2016, 4(2): e00205. DOI: 10.1002/prp2.205.
- [13] FIELD M J, LI Z, SCHWARZ J B. Ca^{2+} channel α_2 - δ ligands for the treatment of neuropathic pain [J]. *J Med Chem*, 2007, 50(11): 2569–2575. DOI: 10.1021/jm060650z.
- [14] FORNASARI D. Pharmacotherapy for neuropathic pain: a review [J]. *Pain Ther*, 2017, 6(Suppl 1): 25–33. DOI: 10.1007/s40122-017-0091-4.
- [15] 王颖, 梁茂本. 塞来昔布不良反应文献回顾性分析[J]. *中国药业*, 2020, 29(6): 82–84. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2020.

06.023.

收稿日期: 2020-10-30 校稿: 王娟 李征

本文引用格式: 李辉, 陈碧, 李洁, 等. 临床药师参与 1 例癌性神经病理性疼痛的药物治疗[J]. *肿瘤药学*, 2022, 12(2): 252–255. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.02.18.

Cite this article as: LI Hui, CHEN Bi, LI Jie, et al. Clinical pharmacists' participation in the drug therapy of one case with malignant neuropathic pain [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2022, 12(2): 252–255. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.02.18.