

盐酸羟考酮缓释片用于疼痛治疗致谵妄嗜睡的药学监护

刘金梅¹, 蔡晶²

(1. 华中科技大学同济医学院附属协和医院药剂科, 武汉 430022; 2. 南方医科大学南方医院药学部, 广州 510515)

摘要 **目的** 探讨临床药师参与癌痛患者药物治疗的实践方法。**方法** 临床药师参与 1 例癌痛患者的镇痛治疗, 患者使用盐酸羟考酮缓释片联合盐酸吗啡片进行剂量滴定, 治疗中出现谵妄、嗜睡反应。药师分析了患者出现谵妄、嗜睡的可能原因, 并建议医师合理地调整治疗方案。**结果** 临床药师的建议部分被采纳, 经降低羟考酮缓释片剂量、将羟考酮更换成芬太尼透皮贴剂后患者谵妄、嗜睡逐渐消失, 疼痛得到较好控制。**结论** 在临床实践中, 尤其在面临少见的药物不良反应时, 临床药师通过个体化药物治疗, 有助于保证患者用药安全、有效。

关键词 羟考酮缓释片; 临床药师; 癌痛; 谵妄; 嗜睡

中图分类号 R971.1; R969.3

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2017)01-0096-03

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.01.024

Pharmaceutical Care for A Patient with Delirium and Drowsiness Induced by Oxycodone Hydrochloride Prolonged-release Tablet During the Cancer Pain Treatment

LIU Jinmei¹, CAI Jing² (1. Department of Pharmacy, Union Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; 2. Department of Pharmacy, Affiliated Southern Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

ABSTRACT Objective To discuss the pharmaceutical care protocol and methods for clinical pharmacists taking part in cancer pain management. **Methods** A patient developed delirium and drowsiness after using oxycodone hydrochloride prolonged-release tablet (OXYCONTIN) and morphine hydrochloride tablet for pain titration treatment. The clinical pharmacist analyzed the reasons of delirium and drowsiness, and suggested a dose reduction of OXYCONTIN or converting OXYCONTIN to another opioid analgesic. **Results** The suggestion of the clinical pharmacist was partly accepted. After adjusting the treatment, the delirium and drowsiness disappeared gradually, and the pain was well controlled. **Conclusion** In clinical practice, especially when faced with a rare adverse drug reaction, clinical pharmacists are helpful for ensuring the safety and effectiveness in pain management, as well as improving the level of the treatment, by the implementation of individualized drug therapy.

KEY WORDS Oxycodone hydrochloride prolonged-release tablet; Clinical pharmacist; Cancer pain; Delirium; Drowsiness

癌症疼痛(cancer pain)是指癌症、癌症相关性病变及抗癌治疗所致的疼痛。癌痛常为慢性疼痛,是癌证患者的常见症状,在癌症的不同阶段有 1/4~3/4 的患者伴有疼痛^[1]。疼痛可以引起焦虑、抑郁、失眠,严重影响患者生活质量和疾病治疗^[2]。镇痛治疗是肿

瘤姑息治疗的一个重要方面。在临床实践中,癌痛患者病情变化、合并疾病和药物不良反应等因素的出现都会加大疼痛治疗的复杂程度。笔者介绍 1 例癌痛患者使用盐酸羟考酮缓释片联合盐酸吗啡片进行剂量滴定,治疗过程中出现谵妄、嗜睡的不良反应,分析了不良反应的可能原因以及如何调整治疗,为开展相关药学监护提供参考。

1 病例概况

患者,男,63 岁,身高 176 cm,体质量 62 kg,因“发现肺、骨多发占位灶 1 d”于 2015 年 4 月 10 日入院。患者 2015 年 2 月初无明显诱因出现左颈部疼痛,就诊于社区医院,考虑为颈椎病,予以针灸、镇痛治疗后无明显缓解。就诊于外院行 CT 检查示右肺下叶前段不

收稿日期 2015-08-27 修回日期 2016-01-19

作者简介 刘金梅(1986-),女,湖北荆门人,主管药师,硕士,研究方向:临床药学。电话:027-65650894, E-mail: liujinmei0817@163.com。

通信作者 蔡晶(1983-),女,江西南昌人,主管药师,博士,研究方向:临床药学。电话:020-62787235, E-mail: 37136875@qq.com。

规则软组织肿块,磁共振(MRI)检查提示 C2 椎体及 C2-3 附件骨质破坏伴左侧椎体旁软组织肿块,考虑转移性骨转移瘤。起病以来患者精神饮食较差,大小便正常,体力体质量较前下降。入院体检:左颈部淋巴结可触及一包块,大小 3.5 cm × 4.0 cm,质硬,活动度差,无其他异常。入院诊断:右肺占位病变。

2 主要治疗经过及药学监护

2.1 治疗经过 入院后检查血常规、肝肾功能、电解质、颅脑 MRI 等,未见明显异常。当日患者诉左侧枕部、颈部烧灼样痛,疼痛数字评分(numeric rating scales, NRS)为 4~5 分,予以双氯芬酸钠栓剂 25 mg, qd,塞肛镇痛治疗,晚上患者出现爆发痛 1 次, NRS 评分为 6 分,注射曲马多 100 mg 后疼痛缓解。2015 年 4 月 11 日和 12 日患者未出现爆发痛,但日均 NRS 评分为 4 分;2015 年 4 月 13 日患者疼痛加重, NRS 评分为 5 分,遂停用双氯芬酸钠栓剂,改用盐酸羟考酮缓释片 10 mg, q12h 口服,盐酸吗啡片 5 mg, prn, 口服。当日患者出现 4 次爆发痛,每次服用盐酸吗啡片 5~10 mg 后疼痛缓解, NRS 评分降至 2~3 分。2015 年 4 月 14 日将镇痛药物剂量调整为盐酸羟考酮缓释片 20 mg, q12h, 口服,盐酸吗啡片 10 mg, prn, 口服,患者当日出现 4 次爆发痛,每次服用盐酸吗啡片 10 mg 后疼痛缓解,日均 NRS 评分为 6 分。2015 年 4 月 15 日将剂量增至盐酸羟考酮缓释片 40 mg, q12h 口服,盐酸吗啡片 20 mg, prn, 口服。此后患者疼痛控制平稳,日均 NRS 评分为 1~3 分。2015 年 4 月 21 日患者诉近两日出现嗜睡、谵妄反应,表现为躁动,大声自言自语,答非所问,无便秘,将盐酸羟考酮缓释片剂量减至 30 mg, q12h, 口服,加用普瑞巴林 150 mg, qd, 口服,辅助镇痛治疗。患者确诊为非小细胞肺癌,行第 2、3 颈椎转移灶放疗。2015 年 4 月 22-23 日患者仍嗜睡,偶有谵妄现象,日均 NRS 评分为 3 分,2015 年 4 月 24 日将羟考酮缓释片更换为芬太尼透皮贴剂 4.2 mg, q72h。后患者诉嗜睡、谵妄症状逐渐缓解、消失,日均 NRS 评分维持在 2~3 分。2015 年 5 月 7 日患者放疗结束,办理出院。患者出院后继续使用芬太尼透皮贴剂 4.2 mg, q72h, 外敷,普瑞巴林 150 mg, qd, 口服,未使用其他治疗药物。出院第 5 天药师电话随访,患者诉疼痛控制稳定,无明显不良反应。

2.2 药学监护 1 羟考酮缓释片联合吗啡片疼痛滴定的依据是患者入院时使用的第一阶梯镇痛药物双氯芬酸钠镇痛治疗,后因疼痛加重行升阶梯治疗。对于中度疼痛现已弱化弱阿片类药物的运用,可以直接过渡到小剂量的强阿片类药物(吗啡 $\leq 30 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)。患者既往未

使用过强阿片类药物,宜从小剂量开始滴定。对于持续性的癌性疼痛,根据《NCCN 成人癌痛临床实践指南》(以下简称《指南》),目前仍推荐使用短效的吗啡片进行剂量滴定,而《EAPC 阿片类药物治疗癌痛指南》指出吗啡、羟考酮口服即释、缓释剂型可用于剂量滴定,用这两种剂型滴定时,均需补充口服即释阿片类药物控制爆发痛^[3]。盐酸羟考酮缓释片联合即释吗啡片滴定中重度癌痛患者具有稳定性好、不良反应较轻的优点^[4-5]。10 mg 盐酸羟考酮缓释片(商品名:奥施康定),即释部分(38%)的剂量相当于吗啡片 5.7~7.6 mg,处于《指南》建议的阿片类药物未耐受患者口服吗啡滴定 5~15 mg 的初始剂量范围内。在这种滴定方法中,即释吗啡片的用量为羟考酮日剂量的 10%~20%。因此,该患者初始使用羟考酮缓释片 10 mg, q12h, 和盐酸吗啡片 5 mg, prn, 进行剂量滴定是合理的。

2.3 药学监护 2 疼痛患者在应用强阿片类药物进行治疗时,嗜睡是临床上较常见的不良反应,而谵妄发生率,仅有少量文献报道,笔者尚未见同时发生谵妄、嗜睡的病例报道。肿瘤患者出现谵妄时除了考虑阿片类药物的因素,同时应考虑患者是否存在脑转移、高钙血症、联用其他作用于神经系统的药物^[6],或是否因为病情进展出现心理问题。该患者入院后头颅 MRI 未见脑转移,血钙水平正常,无精神疾患和导致谵妄的心理因素,故排除后面 4 种可能。谵妄的主要原因可能为盐酸羟考酮缓释片的不良反应,其往往出现于:①初次口服镇痛药物或者短期内镇痛药物剂量迅速增加;②肝肾功能异常导致药物在体内蓄积,药物毒性反应发生率增加^[7]。该患者住院期间肝肾功能检查未见异常,在药物滴定期间,羟考酮缓释片剂量在 3 d 内由 10 mg, q12h, 增加至 40 mg, q12h, 而且持续使用 5 d, 故此患者出现谵妄、嗜睡的可能原因是羟考酮剂量增加迅速所致。

2.4 药学监护 3 患者出现谵妄、嗜睡后如何处理? 出现谵妄、嗜睡后可以下调阿片类药物的剂量或转换成另一种阿片类药物,对于谵妄的患者还可使用氟哌啶醇等药物进行镇静治疗^[8]。但嗜睡也是氟哌啶醇的常见不良反应之一^[9],该患者已有嗜睡症状,氟哌啶醇类镇静药物可能会加重嗜睡,不建议使用。患者 MRI 检查提示颈椎骨质破坏,伴左侧椎体旁软组织肿块,该患者左侧枕部、颈部疼痛很可能为肿块压迫神经引起。且患者疼痛为烧灼样痛,符合神经病理性疼痛表现^[10]。普瑞巴林除了用于带状疱疹后神经痛,还经常与阿片类药物联合使用治疗神经病理性癌痛。当阿片类药物治疗神经病理性癌痛效果不佳时,加用普瑞巴林可以增强阿片

类药物镇痛效果、降低阿片类药物剂量^[11]。2015年4月21日医生将羟考酮缓释片减量25%，加用普瑞巴林150 mg，qd，辅助镇痛。另一方面，普瑞巴林与阿片类药物对中枢神经系统具有协同抑制作用^[12-13]，可能会加重患者谵妄、嗜睡症状，药师建议暂不使用普瑞巴林。医生认为，羟考酮减量后镇痛强度减弱，加用普瑞巴林有助于充分控制疼痛，未采纳药师建议。减量2 d后患者谵妄症状有所好转，疼痛控制平稳，但仍有嗜睡。若进一步降低羟考酮剂量可能会影响镇痛效果，文献表明羟考酮对中枢神经系统的抑制作用弱于吗啡^[14-15]，因此不宜将羟考酮转换成吗啡缓释片。虽无资料表明芬太尼对中枢抑制作用小于羟考酮，但考虑到患者对不同阿片类药物耐受性不同，且我院现仅有吗啡、羟考酮、芬太尼等3种强阿片类药物制剂，药师与医生商议后将羟考酮转换成芬太尼透皮贴剂，同时密切关注患者症状变化。此时患者服用羟考酮缓释片剂量为30 mg，q12h，根据剂量换算应使用4.8 mg的芬太尼透皮贴剂，考虑不同种类的阿片类药物个体差异较大，选择在此基础上减量50%（即4.2 mg，q72h），调整治疗后患者谵妄症状逐渐消失，疼痛控制平稳。

2.5 用药指导 在治疗过程中，应密切监测患者的肝肾功能、电解质水平、疼痛评分、不良反应，该患者除了嗜睡、谵妄外未出现便秘等其他不良反应。阿片类药物作为特殊药品，用药不当除了会影响疗效，很可能还会产生严重不良反应。药师对患者进行了相关用药指导，如羟考酮缓释片不能掰开服用，芬太尼贴剂宜贴在平坦、出汗少的部位（如前胸、后背），热水淋浴时不能长时间冲洗贴有芬太尼透皮贴剂的部位等。该患者长期卧床，胃肠蠕动相对较弱，药师提醒患者多食蔬菜、蜂蜜、水果，适当按摩腹部，必要时服用乳果糖等缓泻剂预防便秘。

3 结束语

该患者在初始治疗时疼痛控制不理想，通过每日评估患者NRS评分和爆发痛情况，医师及时、合理地调整了药物剂量，有效控制疼痛。随后患者出现谵妄、嗜睡不良反应，临床药师合理地分析了不良反应出现的可能原因，建议医师降低药物剂量，更换药物种类，最终不良反应消失。

癌痛的治疗是一个持续、动态的过程，药师应与患者、医师建立良好的沟通。对于初次使用口服阿片类镇痛药物或者短期内镇痛药物剂量迅速增加的患者，可能会出现剂量相对过大的情况。临床药师除了常规监护恶心、呕吐、便秘、头晕等不良反应，嗜睡、谵妄等中枢抑制反应也应当作为重要监护内容。在面临少见

的不良反应时，临床医师可能缺乏正确处理经验，临床药师应结合专业优势，查阅文献，给临床提供药学信息服务，为治疗带来积极影响。

参考文献

- [1] NCCN. Practice Guidelines in Adult Cancer Pain [S]. 2014:2.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 癌症疼痛诊疗规范 [S]. 卫医发[2011]161号, 2011:1-16.
- [3] CARACENI A, HANKS G, KAASA S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(2): e58-68.
- [4] 原凌燕, 柳珂, 王湛, 等. 羟考酮控释片作为止痛背景用药在中重度癌痛滴定中的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(8): 722-725.
- [5] 龚黎燕, 孔祥鸣, 袁友好, 等. 盐酸羟考酮缓释片联合吗啡片滴定中重度癌痛的临床观察[J]. 中国疼痛医学杂志, 2014, 20(7): 481-485.
- [6] 庞英, 唐丽丽. 肿瘤患者谵妄的诊治原则[J]. 中国疼痛医学杂志, 2012, 18(10): 586-589.
- [7] 王飞. 口服盐酸吗啡即释片致谵妄一例报告及分析[C]. 第七届全军肿瘤学大会论文汇编, 2008:197-199.
- [8] LAWLOR P G, GAGNON B, MANCINI I L, et al. Occurrence, causes, and outcome of delirium in patients with advanced cancer: a prospective study[J]. Arch Intern Med, 2000, 160(6): 786-794.
- [9] 康慧敏. 奥氮平与氟哌啶醇治疗老年期痴呆患者精神行为症状的对照研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(3): 320-322.
- [10] 司马蕾, 樊碧发, 闫龙涛, 等. 神经病理性癌痛的临床特点与现状控制的调查研究[J]. 中国疼痛医学杂志, 2014, 20(7): 476-480.
- [11] 陈强. 盐酸羟考酮控释片或联合普瑞巴林治疗癌性神经病理性疼痛的临床研究[D]. 石河子: 石河子大学, 2014: 1-22.
- [12] 李咏, 陈冠容, 宋红萍. 普瑞巴林治疗神经性疼痛的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(19): 1633-1635, 1641.
- [13] 窦智, 蒋宗滨, 钟进才. 普瑞巴林与吗啡联合应用对癌性神经病理性疼痛的治疗效果[J]. 临床麻醉学杂志, 2013, 29(6): 538-541.
- [14] 李新权, 吕靖, 金子. 盐酸羟考酮控释片及硫酸吗啡缓释片治疗晚期恶性肿瘤重度疼痛临床观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013, 27(12): 1216-1217.
- [15] 孙媛媛, 陈小燕, 王克松. 盐酸羟考酮缓释片与硫酸吗啡缓释片治疗重度癌痛的疗效分析[J]. 肿瘤研究与临床, 2013, 25(1): 36-40.