

1 例视网膜母细胞瘤术后化疗伴病理性疼痛患儿的药学监护

胡志强*, 郑晓俊#(山西医科大学第一医院药学部, 太原 030001)

中图分类号 R971⁺.2;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)17-2432-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.17.44

摘要 目的:探讨临床药师在视网膜母细胞瘤(RB)术后化疗伴病理性疼痛患儿治疗中的作用。方法:临床药师通过参与临床查房,关注化疗方案的合理性及安全性,确定患儿止痛治疗方案以及抗感染治疗。结果:通过实施个体化治疗方案,同时对不良反应进行预防与监护,使患儿顺利度过了化疗期。结论:临床药师通过全程参与患儿的治疗,及时提供有效的建议,有益于药物合理应用和减轻患儿的痛苦。

关键词 药学监护;视网膜母细胞瘤;术后化疗

Pharmaceutical Care of a Case of Child with Retinoblastoma Postoperative Chemotherapy with Pathological Pain

HU Zhi-qiang, ZHENG Xiao-jun (Dept. of Pharmacy, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the role of clinical pharmacists in the treatment of child with retinoblastoma (RB) postoperative chemotherapy with pathological pain. METHODS: Through participating in clinical rounds, clinical pharmacists concerned about the rationality and safety of chemotherapy regimens, gave anti-infection treatment. RESULTS: The child got through the chemotherapy stage by individualizing treatment regimens and preventing and caring the adverse reactions. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists participate in the entire treatment process of child, and provide timely and effective recommendations to promote rational drug use and alleviate the suffering of child.

KEYWORDS Pharmaceutical care; Retinoblastoma; Postoperative chemotherapy

- 2011,6,(12):1 476.
- [6] 张永恩,彭丽娥,彭薇.尼美舒利临床应用的处方评价[J].医药导报,2011,30(12):1 654.
- [7] 潘晓琼.抗高血压药在我院应用的合理性分析[J].中国医药导报,2011,8(10):143.
- [8] 罗艳婷,刘金来,陈飞,等.曲美他嗪对心肌梗死大鼠短期心肌保护作用的研究[J].中国病理生理杂志,2011,27(11):2 072.
- [9] 梁春光,戴红良,黄雷,等.左卡尼汀对过氧化氢诱导的心肌细胞凋亡的抑制作用[J].中国药理学与毒理学杂志,2012,26(5):602.
- [10] 张波,赵彬,张钰宣,等.我院“药品说明书之外的用法”现状调查和探讨[J].实用药物与临床,2014,17(5):655.
- [11] 韩吉,姜明燕.我院超说明书用药情况分析及其分级管理[J].中国药房,2013,24(14):1 318.
- [12] 林意菊,杨林,周俊翔.氨溴索不同给药途径治疗小儿下呼吸道感染 Meta 分析[J].中国药业,2012,21(8):23.
- [13] 苏成珍,吴雪,韦素琼,等.紫花烧伤膏加用艾灸治疗Ⅱ~Ⅲ期褥疮疗效观察[J].中国中医急症,2010,19(9):1 506.
- [14] 黄王滨.氟康唑与制霉菌素联合碳酸氢钠治疗小儿鹅口疮44例临床疗效比较[J].河北医学,2012,18(5):595.
- [15] 李合云,郭正红,丁连鹤,等.碳酸氢钠联合制霉菌素治疗小儿鹅口疮121例疗效观察[J].中国医学创新,2015,12(2):24.
- [16] 王羽,张宗久,赵明钢,等.临床静脉用药调配与使用指南[M].北京:人民卫生出版社,2010:390.
- [17] 冯娟,蒋昆,王婧雯,等.我院静脉药物配置中心不合理用药分析与干预[J].西北药学杂志,2012,27(1):77.
- [18] 张俊松,戚燕,王晓利,等.注射用奥美拉唑溶液配伍稳定性研究[J].中国药师,2007,10(4):352.
- [19] 郝领娟,何立泽.浅谈活血化瘀法在慢性肾炎治疗中的作用[J].河北中医药学报,2010,25(1):16.
- [20] 中华医学会心血管病学分会.硝酸酯在心血管疾病中规范化应用的专家共识[J].中华心血管病杂志,2010(9):770.

* 主管中药师。研究方向:药学服务与药库管理。电话:0351-4639239。Email:290223965@qq.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:医院药事管理。电话:0351-4639131。E-mail:834575168@qq.com

(收稿日期:2014-12-24 修回日期:2015-02-09)

(编辑:钟秋月)

视网膜母细胞瘤(Retinoblastoma, RB)是一种起源于视网膜胚胎性核层细胞的恶性肿瘤,是婴幼儿(中位年龄2岁)最常见的原发性眼内恶性肿瘤,全世界发病率约为1:20 000^[1]。我国每年新发患儿数在1 100~1 500例左右。目前,在发达国家,由于RB的早期诊断治疗,10年生存率可达80%~90%^[2]。但在发展中国家,RB常确诊于眼外期肿瘤扩散时,患儿生存率低于发达国家^[3]。化疗联合局部治疗是RB治疗的主要手段,但是化疗药物毒副作用较重;癌痛是RB患儿最严重的主观症状,但是国内镇痛药除百服宁有儿童剂型外,其余均为成人剂型,致使国内儿童癌痛的治疗无证可循^[4]。因此,在治疗疾病的同时减少对儿童生理和心理的药源性损伤,是临床药师监护的重点。本文以1例RB术后接受化疗伴病理性疼痛患儿的药学监护为切入点,以探讨临床药师在该病的药物治疗和药学监护中的作用。

1 病例资料

患儿,女性,3岁2个月,因“左眼球突出4月余,加重1月;眼眶MRI提示左眼球占位性病变”于2013年5月31日入住我院眼科,诊断:RB左眼。患儿于2013年6月6日在全麻下行左眼球摘除术,术后病理示:(1)左眼RB,视神经残端见到肿瘤组织;(2)左眼眶后组织见到瘤组织。术后积极给予抗炎、止血等对症治疗,术后恢复良好。2013年6月28日患儿于我院肿瘤科行VEC(长春新碱+卡铂+依托泊苷)方案化疗,化疗过程顺利,化疗后患儿无明显胃肠道不良反应,随后于我院眼科安装义眼(左)。之后患儿未再返院复查治疗。2014年11月20日,患儿无明显诱因出现进食后呕吐,呕吐物为胃内容物,为求进一步诊治就诊于我院,门诊以“RB术后复发”收入院。入院查体:生命体征平稳,左眼缺如,右眼睑无红肿,睑缘位置正常,泪囊区无红肿、压痛,体力状况(ECOG)评分1分。肿瘤相关情况:左侧RB术后,目前左侧眼眶内-视神经孔-左侧鞍旁占位,左侧眶内肌受侵,颅内侵犯,考虑为肿瘤复发。

2 治疗经过和药学监护

2.1 治疗经过

入院第1~4天,患儿入院前2天开始出现进食后呕吐症状,左眼眼睑明显红肿并反复哭闹,无发热、咳嗽、咳痰,心肺听诊无明显异常。11月24日血常规示:白细胞计数(WBC) $16.75 \times 10^9 L^{-1}$,中性粒细胞计数 $13.11 \times 10^9 L^{-1}$,中性粒细胞百分比(N%) 78.30%,考虑为蜂窝组织炎。结合患儿病情临床药师建议给予头孢曲松钠1.0 g, qd抗感染治疗,并注意局部冷敷。医师采纳。患者药物治疗方案见表1;血常规指标见表2。

入院第5天,患儿反复哭闹并诉左眼疼痛不适,家属反映下午及清晨疼痛较重,根据患儿表情评估疼痛程度采用面部表情疼痛评分量表(NRS)评分约为8分。临床药师建议给予小剂量吗啡进行止痛治疗。多学科会诊后,27日下午予以吗啡注射液1 mg皮下注射,此后患儿疼痛缓解,NRS评分为2分。

入院第7~8天,患儿左眼眼睑略红,肿胀较前略有减轻。多学科会诊意见:患儿肿瘤术后复发,肿瘤侵及颅内,目前行

表1 药物治疗方案

Tab 1 Medication regimens

用药时间	用药目的	药物名称	用量	用法
11月25日-11月30日	抗感染	注射用头孢曲松钠	1.0 g	qd, ivgtt
11月27日-12月1日	止痛	吗啡注射液	1 mg	qd, ih
12月2日-12月7日	止痛	盐酸羟考酮缓释片	5 mg	bid, Po
12月1日	化疗	0.9%氯化钠注射液+依托泊苷注射液	150 ml+30 mg	qd, ivgtt
		5%葡萄糖注射液+卡铂注射液	300 ml+ 350 mg	
		0.9%氯化钠注射液+长春新碱注射液	20 ml+0.6 mg	
12月1日-12月4日	止吐	0.9%氯化钠注射液+托烷司琼注射液	50 ml+2 mg	bid, ivgtt
12月1日-12月2日	化疗	0.9%氯化钠注射液+依托泊苷注射液	150 ml+30 mg	qd, ivgtt

表2 血常规指标

Tab 2 Blood routine index

日期/项目	WBC, $10^9 L^{-1}$	N%	HGB, g/L	血小板计数, $10^9 L^{-1}$	天门冬氨酸转氨酶, U/L	丙氨酸氨基转移酶, U/L
11月24日	16.75	78.3	141	323	35	30
11月30日	7.08	45.4	126	469	57	31
12月05日	8.73	52.2	126	455	49	57

颅内转移病灶切除无临床意义,眼科二次手术难以达到根治目的,RB生长迅速,患儿年龄较小,难以配合局部放疗,建议安排化疗。根据患儿的情况,临床药师对化疗药物合理剂量给予建议:复查血常规无异常后,停用抗生素,开始化疗。

入院第8~16天,对患儿进行2 d化疗,化疗过程中呕吐2次,呕吐物为胃内容物,给予止吐、止痛等对症支持治疗,患儿顺利完成化疗。复查血常规及肝功基本正常,临床药师对患儿家属进行院外用药教育后准予出院。

2.2 临床药师会诊建议

1)注意药物相互作用及不良反应。使用头孢曲松钠进行抗感染治疗,应避免和含钙制剂同时使用,防止发生致死性不良事件发生。2)进行化疗时,注意化疗药物剂量的选择,兼顾到儿童用药的安全性,针对该患儿根据体表面积进行计算,建议给予的化疗药物剂量为卡铂350 mg, d1;依托泊苷30 mg, d1~2;长春新碱0.6 mg, d1。3)癌痛是RB的主要主观症状,患儿皮下注射吗啡1 mg止痛效果理想,但考虑出院后给药不便,建议换用盐酸羟考酮缓释片5 mg, bid, po进行止痛治疗。

2.3 临床药师指导用药事项

2.3.1 对患儿家属的用药教育 ①患儿由于癌痛需长期服用盐酸羟考酮缓释片,该药易引起便秘,嘱咐患儿家属对患儿的饮食进行调整,多食含纤维的食物,如新鲜蔬菜、水果等,并帮助患儿进行适当的运动,以减轻药物导致的便秘症状。②患儿使用卡铂进行治疗,家属应鼓励患儿多喝水,排尿量保持在2 000 ml/d左右。③告知患儿家属在孩子化疗前不宜吃得过饱,少量饮食可减轻恶心呕吐症状,少食多餐,避免辛辣、刺激性食物,适当补充纤维素高的饮食。

2.3.2 对医护人员的用药宣教 ①化疗药物剂量的选择应当根据患儿的体质量及体表面积决定,做到给药剂量个体化。②患儿在治疗中使用头孢曲松钠,治疗剂量的头孢曲松钠在尿中解离后可与游离的钙离子发生置换形成头孢曲松钙结晶,随着晶体体积增大,导致致死性结局的不良事件^[5],需提醒

护士应避免头孢曲松钠与含钙的药品(包括胃肠外营养液)同时静脉给药。如需使用,其间应与其他静脉输液间隔,新生儿时间间隔应 >48 h,避免在肺或肾中沉淀头孢曲松-钙盐导致不良事件。③根据NRS评分,对患儿进行面部疼痛评分,并根据评分结果选择种类适当的止痛药物。④3种药物化疗都有不同程度的骨髓抑制作用,注意监测患儿的血象,必要时给予药物对骨髓抑制进行纠正。

3 讨论

3.1 化疗方案的合理性及安全性

VEC方案目前已成为眼内RB的标准化疗方案,可以使眼内期RB瘤体缩小,最大程度上保留患儿眼球并延长患儿生存期^[6-8]。Shields CL等^[9]对63个RB肿瘤行单纯化疗,5年内肿瘤控制率为55%,复发率为45%。全身化疗多用来减小肿瘤体积,以降低之后采取手术或局部治疗等方法控制肿瘤时的损伤。化学疗法联合局部治疗可使I~III期(R-E分期)RB的治愈率达90%~100%。VEC方案是一种相对安全的化疗方案,使用该方案进行化疗的不良反应包括全血细胞减少、永久性听力下降、肾毒性、再发肿瘤(尤其是白血病)等。长春新碱的主要毒性反应是神经系统毒性,卡铂和依托泊苷主要抑制骨髓,由此继发白血病以及耳毒性。相关文献也报道有使用卡铂发生严重耳毒性的病例^[10-11],因此需要特别注意患儿化疗药物剂量的确定。

3.2 化疗药物用药剂量的确定

儿童化疗药物剂量确定的原则:体质量 >12 kg,按照体表面积计算;体质量 <12 kg,按照体质量计算^[9]。该患儿体质量14 kg,应该按照体表面积计算用量,经计算该患儿的体表面积为 0.636 m^2 。卡铂的用量: $560\text{ mg/m}^2 \times 0.636\text{ m}^2 = 356.16\text{ mg}$;依托泊苷的用量: $60\text{ mg/m}^2 \times 0.636\text{ m}^2 = 38.16\text{ mg}$;长春新碱的用量: $1.0\text{ mg/m}^2 \times 0.636\text{ m}^2 = 0.636\text{ mg}$ 。最终确定卡铂用量为350 mg, d1;依托泊苷用量为30 mg, d1~d2;长春新碱用量为0.6 mg, d1。

3.3 患儿止痛方案的确定

目前,临床常用到的癌痛治疗药物包括:盐酸吗啡缓释片、盐酸羟考酮缓释片、芬太尼透皮贴剂等,在临床应用中常引起呼吸抑制、便秘、成瘾、嗜睡、恶心、呕吐等不良反应。在临床应用中对于不能口服或无法应用透皮贴剂的患者,皮下给药途径可作为首选,吗啡可采用此途径给药;若患者存在皮下给药的禁忌证(如,水肿、凝血障碍及需要高剂量阿片治疗)时,应考虑静脉给药。透皮贴剂的优点在于以恒定速率透过皮肤释放药物,不受消化道内pH、食物及胃肠功能影响,特别适用于进食困难、严重恶心呕吐或不愿口服用药的患者,而且镇痛效果可靠。吗啡、羟考酮、芬太尼的生物半衰期分别为2~3 h、2.5~3 h、3 h,半衰期均较短,通过改剂型制成缓释剂型后,延长药物的作用时间,减少服药次数,从而也增加患者的依从性。

但是,由于国内上市的有儿童剂型的镇痛药品少,而且医

疗机构中癌痛患儿数量少,不足以完成规范的随机对照试验,致使国内儿童癌痛的治疗无证可循。因此造成患儿的止痛治疗有许多误区:1)家属认为患儿肿瘤未控,癌痛不可能缓解,未得到充分重视;2)医务人员对患儿癌痛治疗选药不当,例如我院住院的1例8岁肺癌多发骨转移的患儿,每天需用120 mg盐酸吗啡缓释片止痛,出现严重便秘,患儿拒绝服药;3)担心患儿使用吗啡类药物更易成瘾、更易发生呼吸抑制,而缓解癌痛的阿片药物的剂量有很大差别,用药剂量也必须依据患儿的疼痛程度决定,一些患儿需要反复多次的大剂量给药才能达到止痛效果。但是,由于医务人员担心用量过大,患儿癌痛治疗中多存在剂量不足的现象,使患儿承受疼痛折磨少则一周,多则数月。这些误区的存在导致患儿癌痛未得到规范治疗,而Mercadante S等^[12]的相关研究表明,成人的止痛原则完全适用于儿童,正确使用镇痛药能够使大多数患儿的疼痛得到缓解。而且患儿对吗啡类药物的成瘾率 $<1\%$,而且无“封顶效应”。

对于该患儿的治疗参照WHO癌痛三阶梯药物镇痛原则,首先对照NRS评分进行疼痛评估,患儿表情评估疼痛程度约为NRS评分8分,属于重度疼痛,吗啡是控制剧痛的首选药。吗啡推荐初始剂量为 0.3 mg/kg , 4 h, po;或静脉滴注直至疼痛缓解。如果不能口服给药,则以 $0.05\sim 0.1\text{ mg/kg}$ 皮下注射,此方法是产生长时间镇痛作用的有效方法。口服吗啡用量为肠外给药剂量的2~3倍。患儿由于现恶心想吐不能进食,因此给予 $0.05\sim 0.1\text{ mg/kg}$ 皮下注射进行阵痛治疗,患儿体质量14 kg,吗啡的用量为 $0.7\sim 1.4\text{ mg}$ 之间,3岁时该类药物清除半衰期和血脑屏障的通透度已达成人水平,不会出现过度镇静和呼吸抑制^[13],为使剂量准确,最终确定吗啡皮下注射剂量为1 mg。皮下注射吗啡后,患儿疼痛缓解。考虑出院后患儿适用注射剂用药不便,遂调整患儿止痛方案,口服吗啡用量为肠外给药剂量的2~3倍,所以若调整为口服吗啡,每次剂量为3 mg, 4 h, po,所需剂量为12 mg/d。由于盐酸羟考酮缓释片止痛效果好、不良反应轻,采用吗啡与羟考酮1.5:1作为基础转换比率,盐酸羟考酮缓释片的用量应为8 mg/d,而目前只有5 mg和10 mg两种规格的药品,因此患儿的止痛方案调整为5 mg, 12 h, po。止痛效果良好,患儿未再诉左眼疼痛。

4 结语

RB是小儿常见的颅外实体肿瘤^[14-18],发病多见于5岁以下小儿,用药存在一些特殊性,如化疗药物和止痛药物种类及剂量等,需要临床药师全程参与,制订个体化给药方案,提供药学服务,预防并关注患儿化疗过程中不良反应的发生并及时对症处理,从而达到理想治疗效果^[19-21]。在此例患儿的药学服务实践过程中,临床药师根据患儿情况,协助医师制定个体化的化疗方案以及阿片类药物用药方案,指导患儿家属掌握一些药品不良反应发生的防护措施,最终帮助患儿顺利完成视网膜母细胞瘤术后周期的化疗,在保障患儿用药安全、有效等方面发挥了积极的作用。

参考文献

- [1] 周敏,刘玉静,孙建楠. CVE方案结合局部治疗对31例眼内期视网膜母细胞瘤患儿的疗效观察[J]. 中国药房, 2013,24(26):2 444.
- [2] MacCarthy A, Birch JM, Draper GJ, et al. Retinoblastoma: Treatment and survival in Great Britain 1963 to 2002 [J]. *Br J Ophthalmol*, 2009,93(1):38.
- [3] Canturk S, Qaddoumi I, Khetan V, et al. Survival of retinoblastoma in less-developed countries Impact of socio-economic and health-related indicators[J]. *Br J Ophthalmol*, 2010,94(11):1 423.
- [4] 甄子俊,孙晓非,夏奕,等. 成人常用镇痛药治疗儿童癌痛的可行性及疗效[J]. 癌症, 2007,26(8):866.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典·临床用药须知[S]. 2010年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010.
- [6] 刘瑾,朱豫. 视网膜母细胞瘤的治疗进展[J]. 眼科新进展, 2013,33(1): 91.
- [7] 周敏,刘玉静,孙建楠. CVE方案结合局部治疗对31例眼内期视网膜母细胞瘤患儿的疗效观察[J]. 中国药房, 2013,24(26):2 444.
- [8] 杨新吉,李月月,王毅,等. 视网膜母细胞瘤的化学减容治疗[J]. 眼科新进展, 2007,27(2):135.
- [9] Shields CL, Mashayekhi A, Cater J, et al. Chemoreduction for retinoblastoma. Analysis of tumor control and risks for recurrence in 457 tumors[J]. *American Journal of Ophthalmology*, 2004,138(3):329.
- [10] 丁大连,亓卫东,屈燕,等. 卡铂及其耳毒性[J]. 中华耳科学杂志, 2008,6(2):134.
- [11] 张昊,唐锁勤. 临床路径在小儿神经母细胞瘤治疗中的应用研究[J]. 吉林医学, 2013,34(20):4 131.
- [12] Mercadante S, Giarratano A. Pharmacological management of cancer pain in children[J]. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2014,91(1):93.
- [13] 张广超,王瑛,阎杰,等. 儿童癌痛评价及治疗的临床研究[J]. 中国肿瘤临床, 2002,29(12):855.
- [14] 冯慧萍,刘希娥,郭伟玲,等. 视网膜母细胞瘤患儿化疗期间血管全程维护的护理[J]. 护士进修杂志, 2013,28(16):1 481.
- [15] 刘双虎,王守志,张慧,等. 视网膜母细胞瘤基因1(RB1)研究进展[J]. 遗传, 2010,32(11):1 097.
- [16] Borges HL, Hunton IC, Wang JY. Reduction of apoptosis in Rb-deficient embryos via Abl knockout[J]. *Oncogene*, 2007,26(26):3 868.
- [17] Chau BN, Borges HL, Chen TT, et al. Signal-dependent protection from apoptosis in mice expressing caspase-resistant Rb[J]. *Nat Cell Biol*, 2002,4(10):757.
- [18] Dirlam A, Spike BT, MacLeod KF. Deregulated E2f-2 underlies cell cycle and maturation defects in retino-blastoma null erythroblasts[J]. *Mol Cell Biol*, 2007,27(24):8 713.
- [19] Walkley CR, Qudsi R, Sankaran VG, et al. Conditional mouse osteosarcoma, dependent on p53 loss and potentiated by loss of Rb, mimics the human disease[J]. *Genes Dev*, 2008,22(12):1 662.
- [20] Berman SD, Yuan TL, Miller ES, et al. The retinoblastoma protein tumor suppressor is important for appropriate osteoblast differentiation and bone development[J]. *Mol Cancer Res*, 2008,6(9):1 440.
- [21] Sankaran VG, Orkin SH, Walkley CR. Rb intrinsically promotes erythropoiesis by coupling cell cycle exit with mitochondrial biogenesis[J]. *Genes Dev*, 2008,22(4):463.

(收稿日期:2014-08-10 修回日期:2015-03-06)

(编辑:钟秋月)

2015年全国流动人口卫生计生动态监测调查正式启动

本刊讯 为了解流动人口生存发展状况及公共卫生服务利用、计划生育服务管理等情况,2015年全国流动人口卫生计生动态监测调查于近日正式启动现场调查,2015年4月20日在京举办了第一期培训班。国家卫生和计划生育委员会(以下简称“国家卫计委”)副主任王培安出席开班仪式并作动员讲话。国家卫计委流动人口计划生育服务管理司王谦司长、中国人口与发展研究中心主任姜卫平等出席培训班开班仪式。

王培安在讲话中强调,在新形势下做好流动人口动态监测工作具有重要意义,只有准确、及时地把握人口流动、迁移和分布的新状况,才能更好地为国家相关政策制定提供事实依据。王培安副主任在培训班上做出工作部署,要求31个省(区、市)和新疆生产建设兵团组织实施好调查任务,严把数据

质量关,尽职尽责做好督导检查,严格按照财政部门相关规定管理经费。

此次培训共举办了5期培训班,前3期分别于2015年4月20日、22日、26日在北京、南京两地举办,第4、5期在石家庄举办;其中第4、5期是针对河北省使用装载有计算机辅助调查系统(CAPI)的手机入户调查这一特殊情况专门组织的调查员一级培训。来自31个省(区、市)的省级、地市级卫计委以及8个开展流动老人专题调查城市的相关负责人共380余人参加了前3期培训班;来自河北省的地市级、县级、乡镇级卫生计生委负责人以及调查员共400余人参加了第4、5期培训班。根据调查工作要求,4月完成培训任务,抽样工作随即开始,5月15日进入入户调查阶段,调查为时1个月。