

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.19.026

临床药师参与1例截肢术后残端痛并幻肢痛患者药学监护

梁锦湄¹, 朱曼¹, 陈思雨¹, 赵国利^{2△}

(1. 中国人民解放军总医院医疗保障中心, 北京 100853; 2. 中国人民解放军总医院第一医学中心, 北京 100853)

摘要:目的 探讨临床药师在截肢术后残端痛合并幻肢痛患者治疗过程中发挥的作用。方法 针对1例因“左下肢残端痛6年”入院的64岁女性患者, 临床药师详细询问用药史及用药细节, 结合微创介入治疗过程疼痛变化情况, 制订用药方案, 并进行全程药物治疗监护及用药教育。结果 患者发生药品不良反应后, 临床药师结合其病史、用药史及视觉模拟评分法(VAS)评分, 及时调整镇痛治疗方案为普瑞巴林(75 mg, 口服, 每天2次)+曲马多(50 mg, 口服, 每12 h 1次), 医师采纳, 患者残端痛及幻肢痛均明显缓解。结论 临床药师利用药学专业知识可协助医师制订截肢术后残端痛并幻肢痛的个体化治疗方案, 并及时进行药学监护及跟踪随访, 有助于提高患者的用药依从性和疗效。

关键词:截肢; 残端痛; 幻肢痛; 神经病理性疼痛; 药学监护

中图分类号: R95

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)19-0114-04

Clinical Pharmacists' Practice on Pharmaceutical Care of a Patient with Stump Pain and Phantom Limb Pain After Amputation

LIANG Jinmei¹, ZHU Man¹, CHEN Siyu¹, ZHAO Guoli²

(1. Medical Guarantee Center of PLA General Hospital, Beijing, China 100853; 2. The First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing, China 100853)

Abstract: Objective To investigate the role of clinical pharmacists in the treatment of patients with stump pain and phantom limb pain after the amputation. **Methods** For a 64-year-old female patient admitted to the hospital because of the "six years of stump pain of the left lower limb", the clinical pharmacists inquired about her history of medication and medication details, formulated the medication scheme based on the pain changes during the minimally invasive interventional treatment, and carried out

第一作者: 梁锦湄, 女, 大学本科, 主管药师, 研究方向为疼痛管理临床药学, (电子信箱)liangjm2016@163.com。

△通信作者: 赵国利, 男, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向为颌面痛、神经病理性疼痛等镇痛管理, (电子信箱)Zhgl1208@163.com。

- [10] 谢娟, 李正胜, 卢晶晶, 等. 吲哚布芬预防血液透析患者动静脉内瘘血栓形成[J]. 贵州医科大学学报, 2017, 42(5): 607-610.
- [11] 王福生, 高东来. 吲哚布芬在不稳定型心绞痛治疗中的应用[J]. 中国心血管病研究杂志, 2011, 9(9): 676-678.
- [12] YU L, SUN L, ZHANG X, et al. A Review of the Novel Application and Potential Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors[J]. Advances in Therapy, 2017, 34(5): 1070-1086.
- [13] WOHL S. NSAID hypersensitivity - recommendations for diagnostic work up and patient management[J]. Allergo Journal International, 2018, 27(4): 114-121.
- [14] ROSSINI R, IORIO A, POZZI R, et al. Aspirin Desensitization in Patients With Coronary Artery Disease: Results of the Multi-center ADAPTED Registry (Aspirin Desensitization in Patients With Coronary Artery Disease)[J]. Circulation - cardiovascular Interventions, 2017, 10(2): 1-6.
- [15] PATRIGNANI P, PATRONO C. Cyclooxygenase inhibitors: From pharmacology to clinical read-outs[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1851(4): 422-432.
- [16] LATIB A, IELASI A, FERRI L, et al. Aspirin intolerance and the need for dual antiplatelet therapy after stent implantation: A proposed alternative regimen[J]. International Journal of Cardiology, 2013, 165(3): 444-447.
- [17] BELCAROG, DESIMONE P. Long-term evaluation of indobufen in peripheral vascular disease[J]. Angiology, 1991, 42(1): 8-14.
- [18] 杨霞, 刘维, 陈恩, 等. 吲哚布芬预防和治疗缺血性心脑血管病有效性和安全性的Meta分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(4): 359-362.
- [19] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 缺血性卒中基层诊疗指南(2021年)[J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(9): 927-946.
- [20] 钱菊英, 楼文晖, 缪长虹, 等. 抗栓治疗病人接受非心脏手术围手术期管理上海专家共识(2021版)[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(6): 639-645.
- [21] 刘金玉, 李冬艳, 杨光洁, 等. 2017年版《国家医保药品目录》解读[J]. 医药导报, 2018, 37(1): 6-12.
- [22] 薛慧颖, 喻兆阳, 李娟. 2019年版《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》解读[J]. 医药导报, 2020, 39(1): 1-9.
- [23] 国家医疗保障局, 人力资源和社会保障部. 国家医保局人力资源社会保障部关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2020年)》的通知[EB/OL]. (2020-12-28)[2021-07-01]. http://www.nhsa.gov.cn/art/2020/12/28/art_37_4220.html.

(收稿日期: 2021-09-14; 修回日期: 2022-04-01)

the whole process – drug treatment care and medication education. **Results** After the patient had adverse drug reactions, the clinical pharmacists adjusted the analgesic treatment scheme in time as pregabalin (75 mg, orally, twice a day) + tramadol (50 mg, orally, once every 12 h) according to the patient's history of illness, history of medication and Visual Analogue Scale (VAS) score. After the physicians adopted the above suggestions from the clinical pharmacists, the stump pain and phantom limb pain of the patient significantly alleviated. **Conclusion** The clinical pharmacists can help physicians to formulate individualized treatment scheme for patients with stump pain and phantom limb pain after the amputation by using their pharmaceutical professional knowledge, and carry out the pharmaceutical care and follow – up in time, which is helpful to improve the medication compliance and treatment efficacy of patients.

Key words: amputation; stump pain; phantom limb pain; neuropathic pain; pharmaceutical care

截肢术后的常见并发症有残端痛和幻肢痛。残端痛可能是因截肢后残端处神经瘤形成或残端血管、肌肉及其他组织的变化而出现的疼痛^[1]。幻肢痛是指部分或完全截肢后患者感到肢体缺失部分仍然存在并遭受的疼痛^[2]。FLAHAUT等^[3]的研究显示,患者截肢后24 h内出现幻肢痛的概率为50%,1周内出现幻肢痛的概率为85%。由于疼痛机制复杂,不同患者幻肢痛的起因、持续时间、严重程度和部位各不相同,故有效治疗幻肢痛存在困难。在此报道了1例截肢术后残端痛合并幻肢痛患者的临床治疗及转归情况,总结了临床药师在疼痛药物治疗管理中提供药学服务的作用,为其临床治疗提供参考。

1 临床资料

患者,女,64岁,身高160 cm,体质量50 kg,因“左下肢残端痛6年,加重2月”入院。患者19年前因左髋关节软骨瘤,行左髋关节高位离断术,术后伤口化脓,曾行4次清创术。术后3年间断出现残端痛,口服药物可缓解。术后15年残端痛加重,超声示坐骨神经瘤,行坐骨神经瘤摘除术,术后疼痛缓解。近3个月来疼痛再次加重,行L₁及L₄₋₅神经根损毁术后疼痛未缓解,口服地西泮、去痛片、普瑞巴林、艾瑞昔布镇痛效果不佳。后给予12次封闭治疗,缓解10余天后疼痛再次加重,现口服药物镇痛效果差。为求进一步治疗而入院。

入院体格检查:体温(T)36.5℃,心率(HR)74次/分,呼吸频率(P)18次/分,血压(BP)120/74 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa),神志清醒,查体合作。专科体格检查:左下肢高位截肢,残端压痛阳性,麻、胀、痒、刺痛,右下肢关节正常,肌力正常,无浮肿,右膝、跟腱反射正常,右侧巴宾斯基(Babinski)征阴性,残端中度疼痛,视觉模拟评分法(VAS)评分7~8分。否认药物、食物过敏史。入院时用药:地西泮片(5 mg,口服,每天1次),去痛片(每片含氨基比林0.15 g + 非那西丁0.15 g + 咖啡因50 mg + 苯巴比妥15 mg,2片,口服,每天3次),艾瑞昔布片(0.2 g,口服,每天3次),复方阿魏酸钠阿司匹林胶囊(每粒含阿魏酸钠50 mg + 阿司匹林20 mg + 桂利嗪25 mg + 维生素B10 mg,1粒,口服,每天3次),芦荟胶囊(2粒,口服,每天3次),速效救心丸(40 mg,

10粒,必要时),乳酸菌素片(1.2 g,必要时),安宫牛黄丸(1丸,必要时)。入院诊断:股神经残端瘤,左髋关节高位离断术后。

2 药物治疗经过

入院后完善检查,肝肾功能及其他检查均无明显异常,VAS评分7~8分,根据术后慢性神经病理性疼痛特点给予镇痛治疗方案:普瑞巴林胶囊(75 mg,口服,每天2次),盐酸曲马多缓释片(50 mg,口服,每12 h 1次)。第3天,患者疼痛减轻,VAS评分4~6分。第4天,患者自述服用普瑞巴林胶囊后出现心慌,停药,改用加巴喷丁胶囊(0.2 g,口服,每天3次)。同步行超声引导下残端神经瘤药物注射治疗,注入亚甲蓝1 mL + 地塞米松注射液1 mL + 注射用盐酸罗哌卡因2 mL + 灭菌注射用水4 mL。术后当天出现爆发痛,VAS评分9分,临时给予依托考昔片(60 mg)和氨酚羟考酮片(每片含对乙酰氨基酚325 mg + 注射用羟考酮5 mg,1片)止痛治疗。第5天,患者疼痛较前明显好转,VAS评分3~4分,但自述服用加巴喷丁胶囊后出现头痛,临床药师查房发现患者自行加服自备镇痛药,建议调整治疗方案,将镇痛药物加巴喷丁改为盐酸阿米替林片(12.5 mg,口服,每晚1次),患者未再诉头痛,但自述幻肢痛症状明显,疼痛剧烈时VAS评分达7~8分。第8天,行超声引导下残端瘤神经射频损毁治疗幻肢痛。第9天,患者主诉幻肢痛明显减轻,VAS评分1~2分。第11天,患者残端痛、幻肢痛明显减轻且无爆发痛发生,VAS评分0~1分,予以出院。

出院带药:盐酸曲马多缓释片(50 mg,口服,每12 h 1次),乳果糖口服溶液(200 mL,必要时),盐酸阿米替林片(12.5 mg,口服,每晚1次),地奥司明片(0.9 g,口服,每天2次),牛痘疫苗接种家兔炎症皮肤提取物片(8 U,口服,每天2次)。

3 药学监护

3.1 治疗方案选择

患者左下肢高位离断术后慢性疼痛多年,表现为残端痛和幻肢痛。目前,尚不完全清楚幻肢痛的发病机制,但认为存在中枢机制和外周机制^[4],截肢后中枢神经系统出现重塑性改变,使得中枢神经系统误认为截

去的肢体还存在且伴有疼痛,叩击肢体末端神经损伤部位可诱导出幻肢痛,用穿刺针刺刺激可寻找到诱导出幻肢痛的神经瘤,是幻肢痛的外周机制。术后慢性疼痛多存在外周或/和中枢敏化、神经损伤等病理、生理变化,残端痛和幻肢痛均属创伤后导致神经病理性疼痛综合征,目前的治疗方法有药物治疗、神经阻滞治疗、物理康复疗法、神经微创治疗等^[5],镜像治疗等心理行为疗法、普瑞巴林^[6]超声引导下射频热凝治疗^[7-9]对幻肢痛也有一定效果。《周围神经病理性疼痛诊疗中国专家共识》^[5](以下简称《共识》)指出,此类神经病理性疼痛首选药物镇痛治疗,适时进行微创和神经调制治疗。《共识》推荐,钙离子通道调节剂普瑞巴林和加巴喷丁、三环类抗抑郁药阿米替林为一线用药,阿片类药物曲马多为二线用药,单一药物治疗效果不佳时可采取联合用药方案。联合用药原则为药物机制不同、药物疗效相加或协同、药物副作用不相加。

普瑞巴林可结合中枢电压依赖性钙通道的 $\alpha_2\delta$ 亚基,从而抑制兴奋性神经递质释放,达到镇痛效果^[10]。一般推荐剂量为75 mg或150 mg,每天2次[肌酐清除率(Ccr) ≥ 60 mL/min]。本例患者年龄64岁,身高160 cm,体质量50 kg,肌酐49.1 μ mol/L, Ccr 80.42 mL/min (> 60 mL/min),为防止药品不良反应的发生,应从小剂量开始用药。临床药师通过药学查房了解到患者院外曾服用过普瑞巴林胶囊,但患者认为此药仅为止痛药,疼痛剧烈时才服用,疼痛不剧烈时服药不及时,用药依从性不佳,导致整体药物镇痛效果不佳。

曲马多为弱阿片类药物,具有双重镇痛机制,既是 μ 受体的完全激动剂,又兼具5-羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素的再摄取抑制作用,且已证实治疗幻肢痛有效^[11]。曲马多用量一般从小剂量开始,逐渐加量,患者耐受性较好,药品不良反应较少。推荐剂量从50 mg开始,每12 h给药1次,根据疼痛情况适时调整剂量。

综合患者病史、用药史、VAS评分(7~8分)、明显影响生活和睡眠等特点,初步给予普瑞巴林(75 mg,口服,每天2次)+曲马多(50 mg,口服,每12 h 1次)联合镇痛治疗。服药第3天,疼痛减轻,VAS评分降至4~6分。

3.2 药物治疗调整

治疗过程中,临床药师查房发现,患者自述服用普瑞巴林后出现心慌表现,考虑可能为药物剂量偏大不耐受,停药并换用镇痛机制与普瑞巴林相似的1种钙离子通道调节剂加巴喷丁,但对 $\alpha_2\delta$ 亚基亲和力较普瑞巴林弱。普瑞巴林与加巴喷丁治疗神经病理性疼痛的效价比为6:1,进行剂量换算后,加巴喷丁理论用量为900 mg/d。考虑到患者有心慌表现,可能为普瑞巴林用

药量偏大引起不适,给予等比例减量给药,即0.2 g,口服,每天3次。隔日药学查房,对症镇痛后残端痛VAS评分为3~4分,患者再诉头痛,临床药师回顾患者镇痛药物治疗史,曾长期大剂量使用复方止痛药,可能存在药物导致的5-HT能耗竭、中枢敏化等。阿米替林对去甲肾上腺素和5-HT递质系统均有治疗作用,换用对神经病理性疼痛有效的阿米替林,起始剂量为12.5~25.0 mg,睡前服用,可逐渐加量,日最大剂量为150 mg。考虑本例患者肝功能正常,但因有联合用药情况,为避免抗胆碱能副作用,给予患者12.5 mg,口服,每晚1次,未再诉头痛。

3.3 药品不良反应监测

用药过程中,患者肝肾功能无明显变化或异常。阿米替林联用曲马多存在药物相互作用的可能性,从药理学角度看,两者对5-HT系统均有作用,可能造成5-HT体内蓄积,引起5-HT综合征风险增加。治疗期间,临床药师严密监护患者有无相关临床表现,本例患者采用此方案后心慌、头痛情况均好转,并未出现其他不适,可能与应用药物剂量较小且疗程尚短有关。

3.4 出院后随访

出院后临床药师分别于术后1,3,6个月进行随访,患者总体VAS评分1~2分。因患者住院时行射频损毁治疗后疼痛效果佳,故出院后逐渐减药后停用曲马多和阿米替林。寒冷天气或活动量大时仍会出现幻肢疼痛,可能和肌肉受到冷刺激后收缩或活动过度,造成对神经瘤的反复挤压有关,临床药师嘱患者注意保暖,并避免过度活动,必要时口服曲马多或阿米替林,小剂量维持,VAS评分可维持在1~2分,不影响日常活动与睡眠,患者用药依从性佳,未再诉激烈疼痛。

3.5 药学人文关怀

患者住院期间,临床药师通过细致的药学查房,深入了解患者院外错误用药的原因,发现患者对神经病理性疼痛的理解不到位,用药依从性不佳,及时给予用药教育,纠正其观点。2次服药后患者出现不适情况,临床药师均及时与其沟通,掌握用药细节,及时调整治疗方案,并仔细交代坚持应用神经病理性疼痛治疗方案的重要性,告知其自行调整用药方案的危害,特别强调药物过度使用性头痛的防治需要长时间的坚持与配合。

临床药师根据患者入院后截肢后的疼痛表现及药物治疗史,全程参与镇痛治疗方案的制订,经及时进行药学监护,发现用药问题,重视患者用药教育,协同医师调整治疗方案,及时随访,并嘱患者缓慢停药,疼痛未反复发作,且用药依从性佳,体现了药学服务价值。

参考文献

- [1] LUO Y, ANDERSON TA. Phantom Limb Pain: A Review[J]. Int Anesthesiol Clin, 2016, 54(2): 121-139.