

1 例肺癌患者化疗期间引起幻觉的药学监护

朱延焱, 田伟强(丽水市中心医院临床药学室, 浙江 丽水 323000)

摘要: 目的 探讨临床药师在恶性肿瘤患者化疗期间发生罕见不良反应时药学监护的作用与意义。方法 临床药师介入 1 例化疗期间出现幻觉的肺癌患者, 充分利用药师专业背景, 参与临床用药, 实施药学监护。结果 经过积极、合理、有效的治疗后, 患者痊愈出院。对患者进行追踪随访, 未再发生该不良反应。结论 临床药师积极参与药学监护, 提供药学服务, 对促进医院安全合理用药具有重要的意义。

关键词: 药学监护; 恶性肿瘤; 幻觉; 不良反应

中图分类号: R994.11

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2017)05-0733-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.05.023

引用本文: 朱延焱, 田伟强. 1 例肺癌患者化疗期间引起幻觉的药学监护[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(5): 733-736.

Hallucinations Caused Lung Cancer Patients During Chemotherapy: One Case of Pharmaceutical Care

ZHU Yanyan, TIAN Weiqiang(Clinical Pharmacy, Lishui Central Hospital, Lishui 323000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the role and effectiveness of clinical pharmacist participated in pharmaceutical care in a lung cancer patient when occurred severe and infrequent adverse drug reactions during chemotherapy. **METHODS** Clinical pharmacist intervention in one case of lung cancer patient with infrequent adverse reactions during chemotherapy, to intervene clinical medication and actualize pharmaceutical care. **RESULTS** After active, reasonable and effective treatment, the patient was discharged. The patient was followed up, and the adverse reactions were not occurred. **CONCLUSION** It is of great significance in the pharmacist's participation in pharmaceutical care in providing pharmaceutical services and promoting the safe and reasonable of drug use.

KEY WORDS: pharmaceutical care; alignant tumor; hallucinations; adverse drug reaction

药师参与临床团队治疗, 提供药学监护是目前医院药学服务的重要模式^[1]。化疗是目前治疗恶性肿瘤较为直接有效的方法之一, 化疗药物以及辅助用药物会引起一系列的不良反应。减少药物相关不良反应, 改善或减轻患者的痛苦, 是临床药师在临床药学实践中的目的和要求。现结合 1 例肺癌患者化疗期间引起幻觉的药学监护, 从不良反应发生、防治、出院宣教以及追踪随访等角度出发, 以患者为中心, 提供全方位的药学服务, 探讨临床药师在临床医疗团队中的积极作用。

1 病历资料

1.1 基本资料

患者, 男性, 64 岁, 身高 163 cm, 体质量 47 kg, 体表面积 1.52 m²。肺癌术后 1 月余。右上肺叶切除+纵隔淋巴结摘除术(右上肺癌姑息手术)。术后病理示: ①右上肺中央型浸润性黏液腺癌, 部分

为低分化实体型癌及透明细胞特征, 累及胸膜及(右胸顶), 浸润至(支气管旁)2/2 只、(第 3 组)3/7 只、(第 3A 组)3/3 只、(第 2 组)1/1 只、(第 11 组)1/3 只淋巴结; ②支气管切缘镜下阴性。术后恢复良好, 排除禁忌后 TC 方案化疗(第 1~3 天顺铂 30 mg, 第 1 天紫杉醇 240 mg, 每 3 周重复一次)一个疗程。患者目前偶有气促, 无心悸, 无恶心呕吐, 无头痛头昏。为进一步行术后化疗, 入院继续治疗。患者否认其他疾病史, 否认精神相关疾病史, 否认家族史, 否认药物、食物过敏史。入院诊断: ①右肺癌术后 pT3N2M0(IIIA 期); ②肺大泡。

1.2 入院查体

体温 37.2 ℃, 呼吸 每分钟 20 次, 脉搏每分钟 98 次, 血压 133/78 mmHg, NRS 评分 2 分。神清, 精神可。PS 评分 1 分, 其他查体阴性。辅助检查: 白细胞 $8.4 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 中性粒绝对值

基金项目: 浙江省药学会医院药学专项科研资助项目(2013ZYY19)

作者简介: 朱延焱, 女, 硕士生 Tel: (0578)2285717 E-mail: zhuyanyan304@126.com

$5.9 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 红细胞 $3.95 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$, 血红蛋白 $117 g \cdot L^{-1}$, 血小板 $322 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, ALT $25 U \cdot L^{-1}$, AST $27 U \cdot L^{-1}$, 尿素氮 $7.1 mmol \cdot L^{-1}$, 肌酐 $79 \mu mol \cdot L^{-1}$, CEA $100.0 ng \cdot mL^{-1}$, CA 125 $265.3 U \cdot mL^{-1}$ 。X 线检查: ①右上肺切除术后改变、左上肺少许纤维增殖灶; ②胸椎退行性改变。心电图: 窦性心动过速, 电轴左偏。

1.3 治疗经过

入院后排除化疗禁忌, 给予紫杉醇注射液第 1 天 240 mg 联合顺铂注射液第 1~3 天 30 mg 方案化疗, 化疗前 12, 6 h 给予地塞米松片 20 mg 口服预处理。化疗前 30 min 予西咪替丁注射液, 异丙嗪注射液预处理, 昂丹司琼注射液、奥氮平片、甲氧氯普胺注射液止吐, 以及其他对症治疗。具体药物治疗方案见表 1。

表 1 患者化疗期间具体药物治疗方案

Tab. 1 Detailed medication regimens for patients during chemotherapy

序号	药物及用法用量	用药原因
1	地塞米松片 20 mg po(化疗前 12 h), 地塞米松片 20 mg po(化疗前 6 h)	预处理
2	西咪替丁注射液 0.3 g+0.9%氯化钠注射液, 30 mL iv (化疗前 30 min), 1 次	预处理
3	盐酸异丙嗪注射液 12.5 mg, im(化疗前 30 min), 1 次	预处理
4	紫杉醇注射液 240 mg+0.9%氯化钠注射液 500 mL ivgtt, 1 次	化疗
5	顺铂注射液 30 mg+0.9%氯化钠注射液 500 mL, ivgtt, qd, 第 1~3 天	化疗
6	昂丹司琼注射液 8 mL+0.9%氯化钠注射液 20 mL, iv, bid, 第 1~3 天	止吐
7	甲氧氯普胺注射液 10 mg im, bid, 第 1~3 天	止吐
8	奥氮平片 10 mg, qn, po, 第 1~6 天	止吐
9	曲马多缓释片 100 mg, q12h, po, 第 1~9 天	止痛
10	乳果糖口服液 15 mL, bid, po, 第 1~9 天	通便
11	乌苯美司片 30 mg, qd, po, 第 1~9 天	增强免疫
12	参麦注射液 50 mL+5%葡萄糖注射液 250 mL, 化疗辅助治疗 ivgtt, qd, 第 1~3 天	
13	维生素 C 注射液 2 g+维生素 B6 注射液 0.2 g+10%氯化钾注射液 10 mL+5%葡萄糖氯化钠注射液 500 mL, ivgtt, qd, 第 1~9 天	补液

化疗第 2 天夜间患者睡眠中有乱叫及手脚频动现象, 对睡眠中出现的症状不能回忆, 该现象逐渐加重, 化疗第 6 天白天出现幻觉, 诉眼前有人影在活动并与其对话。停用奥氮平片, 化疗第 8 天幻觉情况好转。化疗第 9 天幻觉消失。幻觉消

失 2 d 后出院。

2.1 药物治疗方案审核

参考 NCCN 非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)临床实践指南, 在 I 期、II 期、III 期 NSCLC 患者完全切除术后给予含顺铂方案辅助化疗, 可以明显改善其生存期, 差异具有统计学意义^[2]。指南推荐可联合的具体化疗药物有长春瑞滨、依托泊苷、长春花碱、吉西他滨、多西他赛、培美曲塞(非鳞癌), 对于存在合并症或不能耐受顺铂的患者化疗方案可选紫杉醇联合卡铂^[3]。该患者, 男性, 64 岁, 一般状况良好, PS 评分 1 分。右上肺中央型浸润性黏液腺癌, 部分为低分化实体型癌及透明细胞特征, pT3N2M0(IIIA 期), 以紫杉醇联合顺铂方案行术后辅助化疗, 该治疗方案可以作为术后辅助化疗的首选方案。

参考 NCCN 止吐临床实践指南, 顺铂为高致吐风险(呕吐发生频率>90%), 紫杉醇为低止吐风险(呕吐发生频率 10%~30%)。对于高致吐风险的化疗方案呕吐预防, 止吐方案可以选择: 5-羟色胺 3(5-HT₃)受体拮抗剂、类固醇、联合神经激肽 1(NK-1)受体拮抗剂, 联用或不联用质子泵抑制剂或 H₂ 受体拮抗剂, 以及联用或不联用劳拉西泮。对高致吐风险方案的预防, 新增加奥氮平第 1~4 天 10 mg po; 帕洛诺司琼第 1 天 0.25 mg iv; 地塞米松第 1 天 20 mg iv。对于任何恶心呕吐, 可以选用止吐药物: 异丙嗪, 甲氧氯普胺等^[4]。该患者的顺铂联合紫杉醇方案, 有高致吐风险。选用昂丹司琼注射液, 地塞米松片, 奥氮平片以及甲氧氯普胺注射液预防化疗引起的恶心呕吐, 止吐药物选择合理。

2.2 药学监护

化疗第 2 天, 患者主诉头昏, 夜间睡眠中有乱叫及手脚频动, 化疗第 3 天, 出现胃脘部不适, 头昏症状, 夜间睡眠中有乱叫及手脚频动, 如钓鱼, 打麻将等动作, 对于夜间中出现的症状第 2 天患者不能回忆。临床药师认为该现象可能与药物引起的不良反应有关, 主要可疑药物为奥氮平, 主要依据有: ①该患者肺癌术后 1 月余, 入院前影像学显示无远处转移, 根据患者临床症状与表现, 初步排除疾病进展原因; ②仔细询问患者无精神病史与家族史, 初步排除精神疾病; ③奥氮平是一种非典型的抗精神药物, 药理作用广泛, 作用于多种受体系统, 其不良反应也涉及多器官

系统, 幻觉是其不良反应之一; ④详细追问患者病史, 发现患者上一次化疗(TC 方案化疗: 顺铂第 1~3 天 30 mg, 第 1 天紫杉醇 240 mg ivgtt, 辅助用药基本相同, 奥氮平第 1~3 天 10 mg), 化疗结束后出院, 患者家属表示患者出院后在家出现睡眠中乱叫现象, 呼之能唤醒, 但唤醒后有一段时间口齿不清, 发作时有时做梦, 有时清醒, 逐渐自行好转, 家属认为跟化疗后疲劳有关。奥氮平的半衰期较长, 平均为 33 h, 故显效较缓慢。综合病史, 患者化疗期间出现的睡眠中手脚频动及乱叫现象很有可能是奥氮平引起。同时患者化疗已结束 3 d, 未出现明显恶心呕吐, 建议医师停用奥氮平, 医师认为首先不考虑药物引起, 未采纳药师意见。认为患者睡眠质量差, 故延长奥氮平的使用以改善睡眠。

患者夜间睡眠频动现象仍然持续出现, 且有加重现象。给予相应的检查, 血常规, 肝肾功能电解质, 肿瘤标志物等均无异常。请神经科会诊。查脑电图/脑地形, 进行睡眠监测。脑电图/脑地形图检查结果显示正常脑地形图。查头颅磁共振: 提示两侧额叶深部白质区少许缺血灶, 未见明确占位性病变。排除病变由肺癌脑转移引起的。患者各项检验检查均无异常。夜间睡眠频动现象一直持续, 且加重。化疗第 4 天夜间睡眠中出现乱叫及手脚频动症状加重, 呼之能唤醒, 但唤醒后有一段时间口齿不清, 发作时有时做梦, 有时不做梦。化疗第 5 天主诉入睡后多梦, 睡眠质量差, 但对睡眠中出现的症状不能回忆。化疗第 6 天白天出现幻觉, 诉眼前有人影在活动并与其对话, 表现幻视、幻听。临床药师查阅国内外文献, 发现多篇报道使用奥氮平后出现幻觉, 表现为幻视、幻听以及运动幻觉。曹少华等^[5]报道, 一女性患者, 47 岁, 服用奥氮平 1 周后出现幻视、幻听: 白天独处时听到有人在自己耳边说话, 眼前常有人影晃动, 停药 3 d 后幻视、幻听消除。Volpe 等^[6]报道, 46 岁男性, 因分裂情感障碍(抑郁性), 服用奥氮平 20 mg·d⁻¹, 患者的幻视现象加重, 同时导致临床心理恶化, 停药后好转。Mancinelli 等^[7]报道, 一男子由于精神分裂症, 服用奥氮平片后出现半睡半醒的状态, 主诉看到天花板上的大蜘蛛, 镇静, 乱叫, 有视觉上幻觉, 减量后症状无明显好转, 最后停药后好转。临床药师仍然认为患者出现幻视、幻听、睡眠中手脚频动的现象与奥氮平的关

联性较大, 故再次提出药学建议: 停用奥氮平片。医师认为患者出现的幻觉现象不能以疾病来解释, 故考虑药物因素, 采纳药师意见, 予以停药。停药后 48 h 好转。停用 72 h 后幻觉消失。

患者幻视、幻听消失 2 d 后出院。出院时临床药师对患者以及患者家属进行出院宣教, 协助患者回家后自我调整、为下一次化疗做好充分准备。

2.3 药师分析

2.3.1 不良反应与疾病的关联性分析 患者化疗前的病情评估, 排除原发疾病(肺恶性肿瘤)进展。出现幻觉后的相关检查, 实验室检查, 影像学检查以及脑电图, 脑地形图, 睡眠监测等, 均排除病变由肺癌脑转移引起的。亦无精神疾病史与家族史, 排除幻觉与疾病相关。

2.3.2 不良反应与时间关联性分析 从不良反应与用药时间看, 患者化疗第 2 天出现夜间睡眠中乱叫及手脚频动现象, 即服用奥氮平片约 24 h 后出现, 此后该现象逐渐加重, 直至第 6 天白天出现幻觉。停药后 48 h 情况好转。停用 72 h 后幻觉消失。奥氮平的药动学研究显示, 在体内消除缓慢, 不同人群中的半衰期有所差异, 平均为 33 h, 血浆清除率为 118.2 L·h⁻¹, 老年患者(>65 岁), 消除半衰期为 51 h, 血浆清除率为 17.5 L·h⁻¹。从患者出现幻视、幻听现象的时间与用药的关联性上看, 该不良反应与奥氮平关联性较大。

甲氧氯普胺注射液, 常见的不良反应是锥体外系反应, 如肌震颤, 发音困难, 共济失调等。曾有文献报道长期使用甲氧氯普胺出现幻觉。该报道 2 例患者, 其中一例服用甲氧氯普胺片, 5 mg, 每日 4 次, 6 个月出现幻觉, 停药后好转。另一患者服用甲氧氯普胺片, 5 mg, 每日 4 次, 3 个月出现幻觉^[8]。但本例患者使用甲氧氯普胺注射液第 1~3 天 10 mg 肌注, 而停用甲氧氯普胺后, 患者夜间睡眠中该现象持续且加重, 并出现幻觉。甲氧氯普胺为多巴胺受体拮抗剂, 半衰期为 4~6 h, 无蓄积现象。停用甲氧氯普胺注射液后该不良反应并没有好转, 反而加重, 从不良反应与用药时间关联性角度分析, 基本排除该不良反应与甲氧氯普胺的相关性。

此外, 地塞米松片, 西咪替丁注射液, 异丙嗪注射液为紫杉醇用药前的预处理, 均为临时用药。曲马多缓释片、乳果糖口服液、乌苯美司片、

参麦注射液等用药贯穿患者整个在院治疗期间。从不良反应与用药时间的关联性角度分析, 这些药物基本可以排除。

2.3.3 不良反应与用药关联性分析 患者第 3 次化疗给予 GP(吉西他滨联合顺铂)方案, 未再使用奥氮平, 其他辅助药物无明显变动。未见任何其他异常, 未见夜梦多, 未发生任何幻觉以及睡眠中手脚频动现象。

综上所述, 患者化疗期间使用奥氮平止吐, 出现幻觉, 从疾病进展、精神病史及家族史、不良反应与用药时间、不良反应为奥氮平已知的不良反应且与文献报道相吻合等角度分析, 该患者化疗期间发生幻觉与奥氮平相关。

3 讨论

由于化疗药物不良反应大, 恶性肿瘤患者化疗期间往往辅助用药较多, 引起较多的不良反应, 需对患者进行全程的药学监护。对于本病例, 临床药师追踪患者化疗全过程, 以用药的安全性为重点, 从药物治疗、不良反应防治、出院宣教、追踪随访等环节出发, 主要针对药物不良反应的防治过程, 实施药学监护。

药学监护是对临床工作的补充, 临床药师从药学专业角度提供科学的依据, 协助医师制定最佳的用药方案, 发挥医疗团队的协同作用^[9]。本着“以患者为中心”, “以人为本”的原则, 使患者获得优良的医疗服务, 提高医院的整体医疗水平。这对临床药师基本技能提出更高要求, 临床药师

应加强临床知识学习和掌握循证医学的原理和方法, 增强合理用药的意识和行为, 更好地提供临床用药的安全性和有效性。

REFERENCES

- [1] ZHU Y Y, TIAN W Q, ZHU Y Y, et al. Pharmacist's participation in pharmaceutical care invasive fungal infections [J]. Chin J Nosocomil(中华医院感染学杂志), 2013, 23(8): 1889-1890.
- [2] HAN N, LU H. Advance of postoperative adjuvant therapy in non-small cell lung cancer [J]. Chin J Lung Cancer, 2014, 17(6): 501-505.
- [3] DAVID S, ETTINGER, DOUGLAS E, et al. Non-small cell lung cancer (Version 1. 2017) [S]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2016. 10
- [4] ETTINGER D S, KLOTH D D, STEVEN M, et al. Antiemesis (Version 1. 2014) [S]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2013. 3.
- [5] 曹少华, 付锐. 奥氮平所致幻觉一例[J]. 精神医学杂志, 2015, 28(6): 460
- [6] VOLPE U, VIGNAPIANO A, GALLO O, et al. Add-on oral olanzapine worsens hallucinations in schizoaffective disorder [J]. BMJ Case Rep, 2014, bcr2014205805. Doi: 10.1136/bcr-2014-205805.
- [7] MANCINELLI I, POMPILI M, RUBERTO A, et al. Hypnopompic hallucinations during olanzapine treatment [J]. Can J Psychiatry, 2004, 49(7): 496-497
- [8] LU M L, PAN J J, TENG H W, et al. Metoclopramide-induced supersensitivity psychosis [J]. Ann Pharmacother, 2002, 36(9): 1387-1390.
- [9] LIN Y X, WANG R J, CHEN S Z. Pharmaceutical care for one patient with cancer pain treatment [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2016, 33(3): 345-348.

收稿日期: 2016-10-25

(本文责编: 曹粤锋)