

临床药师对1例复发难治多发性骨髓瘤患者开展的药学服务

郭梦园, 邱爽*, 崔向丽, 刘丽宏

(首都医科大学附属北京朝阳医院 药事部, 北京 100020)

【摘要】目的:探讨临床药师对复发难治多发性骨髓瘤患者开展药学服务的方法和切入点。**方法:**血液科临床药师全程参与1例复发难治多发性骨髓瘤患者住院治疗过程, 关注患者化疗前, 化疗中及化疗后的药物治疗问题并开展专业药学服务。**结果:**临床药师密切监护患者化疗期间药物可能的不良反应、协助医生调整抗感染药物治疗方案、对患者及家属开展用药教育, 用专业的药学服务保障患者用药的安全性、有效性及合理性。**结论:**临床药师开展对复发难治多发性骨髓瘤患者的药学服务有利于保障患者用药安全及促进临床合理用药。

【关键词】临床药师; 药学服务; 多发性骨髓瘤; 抗感染药物

【中图分类号】 R969

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)03-0055-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.03.014

Pharmaceutical care for a patient with relapsed and refractory multiple myeloma

GUO Meng-yuan, QIU Shuang*, CUI Xiang-li, LIU Li-hong

(Department of Pharmacy, Beijing Chaoyang Hospital affiliated to Capital Medical University, Beijing 100020, China)

【Abstract】 Objective: To explore the way and entry point of pharmaceutical care for a patient with relapsed and refractory multiple myeloma carried out by clinical pharmacists. **Methods:** Clinical pharmacists in Hematology department participate in the whole process

[收稿日期] 2016-07-09

[作者简介] 郭梦园, 女, 硕士研究生; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)85231077; E-mail: zimengliuyan@sina.com

[通讯作者] * 邱爽, 女, 主管药师; 研究方向: 血液科临床药学; Tel: (010)85231077; E-mail: qiushuang1973@sina.com

of treatment for a patient with relapsed and refractory multiple myeloma. We focus on the pharmacotherapy problems in the whole process of chemotherapy and carry out professional pharmaceutical care. **Results:** Clinical pharmacists closely monitor the possible adverse drug reactions during the chemotherapy, adjust anti-infection drug treatment, carry out medication education for patient and his family members. We apply professional pharmaceutical care to ensure the safety, effectiveness and rationality of drug use. **Conclusion:** The pharmaceutical care for patients with relapsed and refractory multiple myeloma carried by clinical pharmacists is conducive to ensure medication safety and promote rational clinical drug use.

【Key words】 clinical pharmacist; pharmaceutical care; multiple myeloma; anti-infection drugs

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一种克隆性浆细胞异常增殖的血液系统恶性肿瘤, 多发于老年人, 目前仍无法治愈。MM 常见症状包括骨髓瘤相关器官功能损害的表现, 如血钙增高、肾功能损害、贫血、骨病, 以及淀粉样变形等靶器官损害相关表现。对有症状的 MM 应采取系统治疗, 包括诱导、巩固治疗 (含干细胞移植) 及维持治疗, 随着新药不断问世, MM 的治疗得以不断改进和完善^[1]。复发难治多发性骨髓瘤的患者疾病情况复杂, 一般需要强化治疗^[2]。此类患者由于疾病本身及化疗药物的原因处于粒细胞缺乏及免疫抑制的状态, 对患者开展专业药学服务对保障用药的安全、有效、经济尤为重要^[3]。笔者通过分析 1 例血液科临床药师参与复发难治多发性骨髓瘤患者治疗的案例, 探讨对此类患者开展药学服务的方法及切入点。

1 临床资料

患者, 男, 26 岁, 于 2014 年 10 月主因“背部持续性疼痛伴乏力半年”就诊于郑州大学第一附属医院, 诊断为多发性骨髓瘤 κ 型。CT 提示胸壁骨性结构多发骨质破坏, 胸腰椎体多处受累。患者行硼替佐米 + 表阿霉素 + 地塞米松 (VAD) 方案 4 个疗程, 随后转入北京朝阳医院行 VAD 方案 1 个疗程进行治疗, 于 2015 年 7 月行干细胞动员, 3 个月后进行自体干细胞移植。2016 年 3 月行移植后第一次巩固治疗, 使用方案为硼替佐米 + 地塞米松方案。化疗结束后, 患者左侧胸部出现带状疱疹, 右上肢疼痛加剧, 胸骨柄及右侧胸骨旁出现包块, 伴右锁骨淋巴结肿大。患者于 2016 年 5 月 21 日收入朝阳医院血液科。经相关检查后诊断为多发性骨髓瘤移植后复发、髓外浆细胞瘤、带状疱疹后遗神经痛。入院检查尿蛋白 $75 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}(++)$; 白细胞 $3.46 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 、血红蛋白 $74 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、红细胞 $2.37 \times 10^{12} \cdot \text{L}^{-1}$ 、血小板 $88 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$; 白蛋白 $36.8 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$;

乳酸脱氢酶 $520 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$; 钙 $2.07 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; 磷 $1.63 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

患者此次复发后, 综合评估药物不良反应及治疗效果, 临床医生经过探讨后决定给予患者相对低剂量的 7 种化疗药物联合 VDT-PACE 方案 (硼替佐米 2.4 mg , 地塞米松 $20 \text{ mg d1} \sim 4$, 沙利度胺 100 mg qn , 顺铂 $15 \text{ mg d1} \sim 4$, 表阿霉素 $20 \text{ mg d1} \sim 4$, 环磷酰胺 $0.4 \text{ g d1} \sim 4$, 依托泊苷 $50 \text{ mg d1} \sim 4$)。5 月 25 日至 5 月 28 日用药: 顺铂、盐酸表柔比星、环磷酰胺、依托泊苷、沙利度胺、地塞米松。5 月 27 日给予硼替佐米第 1 针, 剂量为 2.4 mg 。5 月 30 日: 由于患者间断咳嗽, 发热, 体温最高达 38°C , 双肺呼吸音粗。故暂停硼替佐米第 2 针, 给予抗炎、增强免疫力、物理降温等对症治疗。

2 临床药师开展的药学服务

2.1 化疗前带状疱疹后遗神经痛的治疗

入院后患者诉左侧胸部自两月前出现带状疱疹后一直有持续疼痛感, 夜间加剧, 目前疱疹已经痊愈。入院前服用加巴喷丁 0.3 g tid 及曲马多缓释片 100 mg q12h , 用药已有 1 月余, 但止痛效果不佳, 夜间疼痛 NRS 评分 6 分。临床药师建议患者停用加巴喷丁及曲马多缓释片, 改用普瑞巴林, 起始治疗为 75 mg bid , 然后根据患者耐受性及疗效调整剂量。教育患者药物常见不良反应及夜间起始、逐渐加量和缓慢减量用药原则。用药第 2 天, 患者诉疼痛有所缓解, 夜间睡眠有所改善, 无其他不适, 药师建议患者调整为 75 mg tid , 患者诉神经痛较前减轻, NRS 评分为 3 分, 故维持目前用药方案, 2 周后可以逐渐减量至停药。

带状疱疹后遗神经痛是带状疱疹最常见的并发症, 是一种神经病理性疼痛, 可表现为持续性疼痛, 也可缓解一段时间后再次出现。其治疗目的是尽早有效地控制疼痛, 缓解伴随的睡眠和情感障碍, 提

高生活质量。许多患者的治疗可能是一个长期持续的过程。药物治疗是基础,应使用有效剂量的推荐药物,药物有效缓解疼痛后应避免立即停药,仍要维持治疗至少2周。国内相关共识推荐的一线治疗药物包括钙离子通道调节剂(普瑞巴林,加巴喷丁)、三环类抗抑郁药(阿米替林)和5%利多卡因贴剂,二线药物包括阿片类药物和曲马多。加巴喷丁和普瑞巴林是钙通道调节剂,可减少兴奋性神经递质的过度释放,抑制痛觉过敏和中枢敏化。普瑞巴林是第二代药物,能够较好的缓解带状疱疹后遗神经痛同时可以改善睡眠和情感障碍。其特点是滴定和起效更快,滴定期5~7 d,疗效可预估,不存在封顶效应,常见不良反应为头晕和嗜睡^[4]。在治疗过程中,要监测疼痛强度的改善情况,治疗1周后,应对治疗的效果和不良反应进行评价以便维持或调整现有的治疗方案^[5]。

2.2 化疗期间药学服务

患者从5月25日开始行VDT-PACE方案(硼替佐米,地塞米松,沙利度胺,顺铂,表阿霉素,环磷酰胺,依托泊苷)治疗原发病。由于患者同时应用多种细胞毒性药物,药物不良反应风险增加,在化疗期间,临床药师应积极开展药学监护,配合医师密切关注患者化疗期间一般情况及相关检查如血常规、生化检查、尿便常规、心电图等,积极预防及治疗化疗相关药物不良反应,保障患者化疗的顺利进行。

药物监护要点:①胃肠道不良反应的预防:此化疗方案多药联合,致吐作用强,为预防胃肠道反应应在化疗用药前15~30 min给予托烷司琼5 mg qd静点治疗,镇吐效果不佳时,可临时给予甲氧氯普胺10 mg肌注,而非增加托烷司琼的给药频次^[6]。②密切监测患者泌尿系统功能:环磷酰胺不良反应为大剂量时发生出血性膀胱炎,造成血尿,顺铂主要不良反应为肾功能障碍,严重时可能造成肾小管坏死,故两药联合应用时应格外注意患者泌尿系统功能情况,在治疗期间注意水化、利尿^[7]。用药期间给予碳酸氢钠注射液6.25 g qd,用于碱化尿液,促进尿液的排出;利尿剂托拉塞米注射液10 mg qd,另外,应当保证化疗期间的入液量,教育患者多饮水,总入液量控制在2 500 mL左右。③蒽环类药物心脏毒性的预防:患者化疗方案中有表阿霉素,一般来说表阿霉素推荐累计剂量

为900~1 000 mg·m⁻²^[8],大剂量使用可能导致心脏毒性,可表现为胸闷、心悸、呼吸困难、心电图异常、LVEF下降以及心肌酶谱的变化,甚至导致致命性的心力衰竭。右丙亚胺是权威推荐用于心脏毒性保护的药物,在第一次使用蒽环类药物前就应联合使用。表阿霉素与右丙亚胺的剂量比为10:1^[9],该患者给予右丙亚胺250 mg qd。④应激性溃疡的预防:化疗方案中有地塞米松20 mg,大剂量激素可能引起应激性溃疡的不良反应,给予注射用奥美拉唑钠40 mg qd预防。⑤溶瘤综合征的预防:由于化疗方案较强,患者肿瘤负荷较重,必须密切关注溶瘤综合征的出现,每天监测患者的电解质及尿酸情况,及时对症治疗。⑥其他:化疗期间,患者处于骨髓抑制状态,免疫功能低下,故给予注射用重组人白介素-11提高免疫力。硼替佐米是一种蛋白酶可逆性抑制剂,对多种癌细胞具有细胞毒性。该药骨髓抑制作用相对较小,胃肠道不良反应最常见,可能表现为腹泻或便秘,应密切关注患者情况,及时对症治疗。

临床药师在化疗开始前对患者及家属进行教育,患者在化疗期间生理上及心理上承受着巨大的压力,首先要树立信心,列举多发性骨髓瘤患者长期生存的病例,鼓励其勇敢的于病魔进行斗争。另外,在化疗期间应嘱患者多饮水,预防环磷酰胺最常见的不良反应出血性膀胱炎的出现^[10],饮食上多吃富含蛋白质、维生素和矿物质的食物,以维持营养。不吃发霉食物,避免烧烤、烟熏、腌制及高盐食物,少食用不容易消化的食物。如果出现恶心呕吐的症状,应当进食半流质饮食,少吃多餐以减少胃肠道不良反应。可以选择具有辅助抗肿瘤作用的食物:海带、紫菜、香菇、木耳、芦苇等。

2.3 化疗后的药学监护

2.3.1 肺部感染 5月30日化疗第6天,患者出现间断咳嗽,咳黄黏痰,双肺呼吸音粗,发热,体温达38℃,考虑存在呼吸道感染,给予患者头孢他啶经验性抗感染治疗,患者仍间断高热,最高达39.2℃,6月1日将抗生素升级为亚胺培南西司他丁0.5g q6h,用药2 d后体温仍然没有下降,6月3日患者行肺CT提示真菌感染可能,加用头孢唑肟2 g q8h联合伊曲康唑0.25g bid抗感染治疗并进行痰病原学检查。患者合并粒细胞缺乏、贫血、血小板降低。痰液相关检查未见真菌,痰培养可见革兰

阳性球菌, 6月7日临床药师建议调整抗感染方案为盐酸万古霉素 1 g q12h+ 亚胺培南西司他丁 0.5 g q6h+ 两性霉素 B 25 mg qd, 患者目前肝肾功能正常, 临床药师提示医生由于目前联合用药复杂, 应密切监测患者肝肾功能。从6月9日开始患者体温出现下降, 无咳嗽咳痰, 双肺呼吸音粗, 双侧可闻及干湿啰音, 较前好转。6月10日患者诉双耳听力下降, 考虑到可能与万古霉素不良反应耳毒性相关, 建议停用万古霉素静脉点滴, 但多次痰培养提示革兰阳性球菌感染强阳性, 故加用利奈唑胺 600 mg qd 加强抗阳性球菌的治疗。随后几天患者体温波动在 37.2~37.7℃, 肺部体征较前好转, 血常规也较前好转, 故停用亚胺培南西司他丁注射液。痰培养回报少量念珠菌, 继续目前两性霉素 B 联合利奈唑胺抗感染治疗。后多次复查痰、便、尿真菌培养均为阴性, 两性霉素 B 抗用药疗程已3周, 故6月21日停用。患者一般情况好, 体温正常, 肺部体征好转, 再次行痰培养结果提示鲍曼不动杆菌感染, 考虑患者为医院内感染。临床药师建议抗生素调整为利奈唑胺联合鲍曼不动杆菌敏感的左氧氟沙星。同时, 医师加用克拉霉素, 调节免疫功能辅助治疗原发病同时起到抗感染治疗的作用。6月26日, 患者痰培养阴性结果, 已无咳嗽咳痰症状, 停用利奈唑胺注射液, 继续左氧氟沙星抗感染治疗。6月28日患者情况稳定, 可以出院, 停用左氧氟沙星注射液, 出院后继续口服克拉霉素 1 片 bid 抗感染治疗, 建议患者两周后复查评估病情。

2.3.2 抗生素相关性腹泻 患者自6月6日开始出现腹泻, 初始每日腹泻 3~4 次, 黄色稀便, 可以正常排气, 后进展为黄色稀水样便。便常规提示潜血弱阳性。可以抗生素相关性腹泻, 建议排查难辨梭形杆菌, 同时加用双歧杆菌及地衣芽孢杆菌活菌制剂调节肠道菌群。患者持续性腹泻, 后有黏液脓血便排出, 6月14日检查结果提示难辨梭菌 A/B 毒素试验阳性, 明确伪膜性肠炎诊断^[11]。加用甲硝唑片及盐酸万古霉素口服治疗。患者诉口服甲硝唑约 20 min 后胃部不适, 反酸呕吐, 难以耐受, 故停用甲硝唑片, 仅万古霉素口服每日 4 次单药治疗。用药后患者腹泻的情况逐渐好转, 大便逐渐成形, 但潜血持续阳性。6月24日, 复查难辨梭菌 A/B 毒素试验转阴。在患者治疗过程中, 临床药师关注患者营养状况及电解质情况, 为患者制定个体化的肠

外营养支持方案, 患者由于腹泻严重, 在治疗过程中出现低血钾的症状, 临床药师建议患者口服枸橼酸钾颗粒, 后由于患者难以耐受药物的胃肠道刺激, 改为静脉补钾。另外, 要提醒医师用药疗程要足, 一般需治疗 2 周左右, 过早停药可导致病情复发。本例患者由于合并较严重的肺部混合感染, 伴有长期发热、化疗后免疫抑制状态, 不能停用全部抗生素。患者在治疗期间需同时口服万古霉素、蒙脱石散、两种活菌制剂。临床药师教育患者及家属应当注意服药顺序: 首先服用万古霉素, 间隔 2~3 h 后服用两种活菌制剂, 最后服用蒙脱石散吸附肠道内有害物质。

伪膜性肠炎是一种主要发生于结肠和小肠的急性纤维素渗出性炎症, 多是在广谱抗生素后导致正常肠道菌群失调难辨梭状芽胞杆菌大量繁殖, 产生毒素而致病。该病多发生于应用广谱抗生素的老年人及免疫功能低下者^[12]。治疗首先应停用抗生素, 给予积极的支持疗法。如果高度怀疑该病且病人病情严重, 因难辨梭状芽胞杆菌对甲硝唑和万古霉素敏感, 在确诊前可口服甲硝唑或万古霉素作为经验性治疗, 确诊后选用万古霉素 0.5 g, tid, 口服; 甲硝唑 0.4 g, tid, po, 连用 2 周, 配合调节菌群药物^[13-14]。

2.3.3 肛周水肿、外痔 患者在化疗后肛周出现圆形肿物, 诊断为肛门水肿, 外痔。患者持续发烧期间, 多次使用吲哚美辛栓剂降温治疗, 频繁肛门给药可能加重痔疮的症状。临床药师建议停用吲哚美辛栓剂, 通过静脉用药或物理方法降温。针对肛周水肿、外痔的症状, 建议使用马应龙痔疮膏外用, 增加润滑性预防痔疮破溃, 教育家属加强护理, 保证肛周卫生, 可以采用浓盐水湿敷配合治疗。治疗期间患者家属外购赛肤润液体辅料, 咨询临床药师是否可以使用。考虑到患者腹泻情况严重, 为水样便, 建议不必使用赛肤润, 应注意保持肛周的清洁, 可以先用纱布沾取浓盐水敷于肛门以消肿, 待肛周肿物吸收, 恢复规律排便后在排便后可以外用赛肤润缓解肛门不适。

伪膜性肠炎药物治疗两周后基本缓解, 患者肛门肿物基本吸收, 排便成形。教育患者仍应每次排便后清洁肛门, 养成规律排便的习惯, 避免感染及痔疮复发。

2.3.4 出院带药教育 6月28日患者一般情况可,

无特殊不适,经过第一疗程的化疗原发病得到较好的缓解,腹泻也基本痊愈,可以出院,出院前生化检查血钾 $3.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,稍低于正常值,可以改为口服补钾治疗。出院带药:克拉霉素分散片 0.25 g bid;沙利度胺片 100 mg qn;双歧杆菌三联活菌胶囊 0.42 g 2片 tid,地衣芽孢杆菌活菌制剂 0.25 g 1粒 tid,活菌制剂建议冷藏保存;枸橼酸钾颗粒 2袋 tid 餐后服用以减少胃肠道刺激;碳酸钙片 1片 bid;骨化三醇软胶囊 1粒 bid。教育患者和家属警惕低钾血症的症状,如果患者出现无力、发作性软瘫、心悸、心慌等症状,建议及时就医。适当增加富含钾的食物,如香蕉、橘子、无花果等。另外,由于高强度化疗患者处于三系减低的状态,容易继发感染,建议患者避免前往人群密集的场所,避免食用生冷的食物。患者自述带状疱疹后遗神经痛目前基本缓解,可以停用普瑞巴林,应逐步停药。

3 讨论

本例患者为多发性骨髓瘤移植后复发,入院后行 VDT-PACE 方案化疗。临床药师重点关注化疗前患者后遗神经痛及在化疗过程中可能出现的药物不良反应,由于预防得患者未出现心血管毒性、出血性膀胱炎等严重不良反应。由于化疗使患者处于免疫功能缺陷状态,化疗后期出现较严重的肺部感染,病原学检查提示为复杂的混合感染。化疗结束后患者出现骨髓抑制、肛门水肿、外痔、抗生素相关性腹泻,在医护人员及临床药师的共同努力下得到很好的控制。采取积极科学有效的药学监护可以避免或减少化疗期间出现的不良反应,及时对不良反应给予对症处理,减轻患者痛苦,促进了医疗质量的提高。同时,该病例中尚存在两点疑问,首先,常见的院内感染多为多重耐药的鲍曼不动杆菌,本例中患者痰培养药敏试验提示鲍曼不动杆菌强阳性对全部试验抗生素敏感,对于该患者来说鲍曼不动杆菌是否为致病菌值得怀疑。第2点是对于恶性肿瘤化疗患者抗感染治疗于抗生素相关性腹泻如何平衡。这些问题有待于药师在今后的工作和研究中进一步深入探究。

药师走向临床参与临床药物治疗是临床医疗工作的需要,也是新医改后医院对药师提出的更高要求^[15]。临床药师开展以病人为中心的药学服务,发挥自身药学专业优势,对患者实施全程的药学监护,提高用药的科学性、有效性、合理性和安全性,成为医疗团队中重要的一员。

【参考文献】

- [1] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015年修订)[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(12):1066-1070.
- [2] 陈文明. 复发难治性多发性骨髓瘤的治疗:《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015年修订)》解读[J]. 中华内科杂志, 2015, 55(2):93-94.
- [3] 安娜,黄仲夏. 2014年第56届美国血液学年会(ASH)速递——复发多发性骨髓瘤的治疗策略[J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(3):14-17.
- [4] 带状疱疹后神经痛诊疗共识编写专家组. 带状疱疹后神经痛诊疗中国专家共识[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(3):161-167.
- [5] 杨梅,章绍清,吴艳霞,等. 带状疱疹后遗神经痛发病相关因素及干预方法分析[J]. 现在预防医学, 2013, 40(1):153-159.
- [6] 胡夕春,蔡扬,杨新苗,等. 肿瘤化疗用药方法的研究进展[J]. 世界临床药物, 2005, 26(11):646-649,654.
- [7] 董梅,冯奉仪. 肿瘤化疗辅助药物研究进展[J]. 国外医学(肿瘤学分册), 2002, 29(1):21-25.
- [8] 中国临床肿瘤学会,中华医学会血液学分会. 萘环类药物心脏毒性预防指南(2013版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(10):925-934.
- [9] Langer S W. Dexrazoxane for the treatment of chemotherapy-related side effects[J]. Cancer Manag Res, 2014, 15(6): 357-363.
- [10] 姚莉,贾芸,赵生俊,等. 化疗患者的药学监护[J]. 中国药房, 2011, 22(18):1721-1723.
- [11] Wilcox M, Minton J. Role of antibody response in outcome of antibiotic-associated diarrhea[J]. Lancet, 2001, 357(9251): 158-159.
- [12] 秦卓,任爱民,王红. 难辨梭状芽孢杆菌相关性腹泻发病机制与治疗的研究进展[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(7):547-549.
- [13] 吕苏,张源波,周荣斌. 抗生素相关性腹泻治疗及预防[J]. 临床急诊杂志, 2013, 14(5):240-242.
- [14] 郭冬杰,赵莉,张相林. 1例难辨梭状芽孢杆菌相关性腹泻用药分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2014, 12(4):42-44.
- [15] 邱爽,崔向丽,王华光,等. 临床药师参与溃疡性结肠炎的药物治疗[J]. 实用药物与临床, 2015, 18(2):189-192.