

## 临床药师参与1例多发性骨髓瘤患者合并带状疱疹治疗的病例分析

宋向明<sup>1,2</sup>, 陆敏秋<sup>1</sup>, 张威<sup>1\*</sup>, 鲍立<sup>1</sup>

(1. 北京积水潭医院 药剂科, 北京 100035; 2. 湖州市中心医院 临床药学科, 浙江 湖州 313000)

**【摘要】** 目的: 探讨临床药师在多发性骨髓瘤合并带状疱疹治疗中的作用。方法: 临床药师积极参与1例多发性骨髓瘤患者使用硼替佐米致带状疱疹的抗病毒治疗, 对带状疱疹药物选择、肾功能不全时剂量调整、药学监护点和用药教育进行分析总结, 评估治疗效果。结果: 在医师与临床药师协作下, 患者带状疱疹好转出院。结论: 临床药师参与临床治疗, 可以从药物角度为临床医师提供治疗参考, 降低了用药风险, 提高了患者的满意度。

**【关键词】** 多发性骨髓瘤; 带状疱疹; 阿昔洛韦; 药学监护

**【中图分类号】** R969.3

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2017)10-0063-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.10.016

## Participation of clinical pharmacists in the drug treatment of one case of multiple myeloma complicated with herpeszoster

SONG Xiang-ming<sup>1,2</sup>, LU Min-qi<sup>1</sup>, ZHANG Wei<sup>1\*</sup>, BAO Li<sup>1</sup>

(1. Department of Pharmacy, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China; 2. Department of Pharmacy, Hu zhou Central Hospital, Zhejiang Huzhou 313000, China)

〔收稿日期〕2017-08-18

〔作者简介〕宋向明, 男, 药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (0572)2025598; E-mail: zhaxmn@126.com

〔通讯作者〕\* 张威, 女, 副主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)58516532; E-mail: zhangwei133@sina.com

**【Abstract】 Objective:** To explore the role of clinical pharmacists in the treatment of multiple myeloma complicated with herpeszoster. **Methods:** The clinical pharmacist actively participated in the treatment of herpes zoster induced by bortezomib in one patient with multiple myeloma. The drug choice, dose adjustment for renal insufficiency and key points of pharmaceutical service were analyzed. **Results:** The physicians adopted the suggestions of the clinical pharmacist. The patient got better and was discharged. **Conclusion:** The involvement of pharmacists in the clinical practice can provide reference for clinicians and improve the curative effect, safety of drug treatment and patient satisfaction.

**【Key words】** multiple myeloma; herpeszoster; acyclovir; pharmaceutical care

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一种浆细胞克隆性增生性疾病, 是来源于终末分化的 B 淋巴细胞的恶性肿瘤, 其特征是骨髓被恶性浆细胞取代, 骨质被破坏和异常免疫球蛋白大量生成。多发性骨髓瘤通常对很多细胞毒性药物敏感, 初始治疗或复发时治疗均是如此。遗憾的是, 疗效常是短暂的, 当前尚无可以治愈 MM 的方法。随着新药的引入 (如硼替佐米、来那度胺), MM 的治疗发展迅速, 以硼替佐米为基础的方案对伴肾功能衰竭以及某些不良细胞遗传学特征的患者可能有一定治疗价值<sup>[1]</sup>。但是, 采用硼替佐米治疗与带状疱疹病毒 (varicella-zoster virus, VZV) 致病的增加有关<sup>[2-5]</sup>。本文对 1 例使用硼替佐米化疗后的 MM 患者出现带状疱疹的病例进行分析, 以期临床合理用药提供参考。

## 1 病例简介

患者, 男性, 69 岁, 身高 170 cm, 体重 60 kg, 体表面积 1.838 m<sup>2</sup>。患者腰痛 6 月余, 4 月 13 日于北京积水潭医院确诊为多发性骨髓瘤  $\lambda$  轻链型 III 期 B (DS 分期) III 期 (ISS 分期), 2016 年 4 月 15 日行 PD 方案 (硼替佐米 2.3 mg qw  $\times$  4 周, 地塞米松 40 mg qw  $\times$  4 周) 化疗至第 3 周, 出现肾功能进展, 肌酐由 271  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  上升至 359  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 予加用环磷酰胺 300 mg qd  $\times$  3 d, 改为 PCD 方案 (硼替佐米 2.3 mg qw  $\times$  4 周, 地塞米松 40 mg qw  $\times$  4 周, 环磷酰胺 300 mg qd  $\times$  3 d), 至第 1 周期化疗结束。5 月 27 日开始 PCD 方案第 2 疗程化疗, 方案同前。7 月 4 日再次入院治疗, 入院前 5~7 d 患者突发左肩疼痛, 伴局部水疱形成, 院外确诊“带状疱疹”, 入院后根据患者肾功能, 肌酐清除率 23.04  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 予泛昔洛韦 250 mg bid 口服治疗, 入院第 4 天因疗效不佳更换为阿昔洛韦注射液 500 mg bid 抗病毒治疗, 入院第 16 天病情好转

予 TCD 方案 (沙利度胺 100 mg qn, 环磷酰胺 300 mg qd  $\times$  3 d, 地塞米松 40 mg qd  $\times$  4 d) 化疗, 化疗过程顺利, 患者一般情况可。

## 2 分析与讨论

### 2.1 带状疱疹发生的原因

患者多发性骨髓瘤诊断明确, 异常免疫球蛋白大量生成, 异常免疫球蛋白无正常功能, 致使患者免疫力低下。美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 癌症相关感染的预防和治疗指南中认为: 多发性骨髓瘤为带状疱疹再激活的中危风险因素。

患者多发性骨髓瘤诊断明确, 已行 2 疗程 PCD 方案化疗。化疗方案中包含硼替佐米 2.3 mg qw  $\times$  4 周, NCCN 癌症相关感染的预防和治疗指南中提到蛋白酶体抑制剂具有带状疱疹再激活的高危风险<sup>[6-9]</sup>。带状疱疹的病原体是水痘-带状疱疹病毒, 病毒经上呼吸道或睑结膜侵入人体引起全身感染, 病毒沿感觉神经侵入脊神经节或脑神经感觉神经节内并潜伏, 当机体免疫功能低下时, 潜伏的病毒再活化, 大量复制并沿感觉神经纤维向所支配的皮节扩散, 发生带状疱疹。实验证实 VZV 潜伏在背根神经节中, 蛋白酶体抑制剂能够破坏背根神经节神经元胞体, 由此推测这种现象可以解释硼替佐米易激活带状疱疹病毒。但药物致 VZV 活化的确切机制目前仍不明确, 研究发现骨髓瘤患者应用硼替佐米后淋巴细胞亚群的数量和功能发生一系列改变, 药物通过阻断 NF- $\kappa$ B 信号通路使 Th1 细胞、CD4<sup>+</sup>T 细胞减少, T 细胞增生受抑制; 其他参与免疫调节、抗原递呈的免疫细胞如 CD56<sup>+</sup> 细胞、CD8<sup>+</sup> 细胞数量减少, 树突状细胞活性降低。因此, 硼替佐米作用下患者的免疫缺陷状态使 VZV 激活概率随之增高。

### 2.2 带状疱疹的治疗

系统性抗病毒治疗应尽早进行, 即尽可能在皮

肤症状出现后的48~72 h内开始,须迅速达到并维持抗病毒药的有效浓度,才能获得最佳的治疗效果。有内脏器官受累的播散性带状疱疹、持续性眼带状疱疹和耳带状疱疹、以及免疫功能缺陷患者,即使在皮肤症状出现72 h后,也可以开始系统性抗病毒治疗,可以缩短病程,并能降低带状疱疹后神经痛(postherpetic neuralgia, PHN)的发生率、严重程度及持续时间。

目前共有3种系统性抗病毒药可以应用于带状疱疹的治疗:阿昔洛韦、伐昔洛韦和泛昔洛韦,3种药均为鸟嘌呤核苷类似物,对病毒有特殊的亲和力,但对哺乳动物宿主细胞毒性低。

阿昔洛韦进入病毒感染的细胞后,在细胞内被疱疹病毒编码的胸苷激酶催化生成磷酸化的阿昔洛韦。病毒基因组编码的胸苷激酶磷酸化阿昔洛韦的速度比宿主细胞的酶快100倍,因此,受病毒感染的细胞对该药最易感。阿昔洛韦既能口服又能静脉滴注给药:口服给药方法为:每天5次,每次400 mg,服用7 d;阿昔洛韦静脉内给药是治疗免疫受损患者带状疱疹的标准疗法,剂量为5~10 mg·kg<sup>-1</sup>,静滴,每天3次。研究显示多次口服阿昔洛韦(200~800 mg)的稳态血浆峰浓度为0.6~1.6 μg·mL<sup>-1</sup>,每8 h静脉给药5~10 mg·kg<sup>-1</sup>产生的浓度为10~20 μg·mL<sup>-1</sup>,因此,对于严重感染(特别是免疫功能受损宿主)应用静脉制剂优于口服。

伐昔洛韦是阿昔洛韦的前体药物,只能口服,生物利用度约为65%,明显高于阿昔洛韦15%~30%。其在肝脏内迅速转化为阿昔洛韦,比口服阿昔洛韦的血药浓度高3~5倍,服用次数更少,给药方法:每天2次,每次300 mg,服用7 d。与阿昔洛韦相比,伐昔洛韦能明显减少带状疱疹急性疼痛和PHN的发生率及持续时间,然而,该药口服250 mg qid与阿昔洛韦800 mg,每天5次的药时曲线下面积几乎相同,因此,国内说明书300 mg bid可能剂量不足。

患者初始治疗选择泛昔洛韦,该药是喷昔洛韦的前体药物,只能口服,口服后在胃肠道、血液中和肝脏内迅速转化为喷昔洛韦,在细胞内维持较长的半衰期,在VZV感染的细胞内为7~14 h,可减少给药次数。国内说明书给药方法为:每天3次,每次250 mg,服用7 d。它同伐昔洛韦一样,是口服治疗无并发症带状疱疹最常应用的抗病毒药物。

泛昔洛韦对免疫力正常患者的带状疱疹急性疼痛及PHN的治疗效果与伐昔洛韦相似,其优点是一些对阿昔洛韦耐药的分离毒株仍然敏感。

NCCN多发性骨髓瘤指南以及癌症相关感染指南均推荐阿昔洛韦、泛昔洛韦和伐昔洛韦用于预防带状疱疹的再激活<sup>[10-12]</sup>。推荐的预防剂量为阿昔洛韦:400~800 mg po bid;泛昔洛韦:250 mg po bid;伐昔洛韦:500 mg po bid或tid。推荐的治疗剂量为:阿昔洛韦:800 mg po 每天5次;泛昔洛韦:500 mg po tid;伐昔洛韦:1 000 mg po tid。该患者本次入院前5~7 d突发左肩疼痛,伴局部水疱形成,已确诊为“带状疱疹”,因此应采用治疗剂量,根据NCCN多发性骨髓瘤指南泛昔洛韦的治疗剂量应为500 mg po tid。然而,患者肌酐清除率23.04 mL·min<sup>-1</sup>,参考热病-桑福德抗微生物治疗指南<sup>[14]</sup>:肌酐清除率10~50 mL·min<sup>-1</sup>,泛昔洛韦推荐给予500 mg q12~24 h,《马丁代尔药物大典》对于免疫低下及肌酐清除率10~29 mL·min<sup>-1</sup>患者,推荐给予125 mg q8h。医嘱给予250 mg bid,综合考虑药物总剂量和半衰期(泛昔洛韦消除半衰期2~4 h,终末期肾病患者半衰期10~22 h),该给药方案也较适宜。

入院第4天,患者口服泛昔洛韦片250 mg bid治疗带状疱疹控制不佳,考虑泛昔洛韦生物利用度为77%,更换注射用阿昔洛韦500 mg bid ivgtt治疗。阿昔洛韦主要经肾排泄,注射剂约45%~79%以原型随尿液排泄,肾功能正常患者半衰期为2~3 h,患者肾功能不全,肌酐清除率23 mL·min<sup>-1</sup>,半衰期延长至3.5 h。参考热病-桑福德抗微生物治疗指南,该患者阿昔洛韦的使用剂量应为5~12.4 mg·kg<sup>-1</sup> q8h,肌酐清除率20~50 mL·min<sup>-1</sup>时,调整为100%给药剂量q12~24 h,患者体重60 kg,给予300~744 mg q12~24 h。因此,医嘱给予注射用阿昔洛韦500 mg q12 h ivgtt增加了生物利用度,剂量也在合理范围。

阿昔洛韦经肾排泄,并在肾小管腔内达高浓度,其在尿中溶解度很低,因此,易引起肾小管结晶沉淀。该患者肌酐清除率23.04 mL·min<sup>-1</sup>存在肾损伤,更易促使阿昔洛韦在肾小管析出结晶,增加肾毒性的危险性,应嘱多饮水以及水化碱化治疗。

患者带状疱疹并发疼痛,其原因可能是受累神经元发生炎症、出血,甚至坏死,临床表现为神经



元功能紊乱、异位放电、外周及中枢敏化,导致疼痛。治疗药物包括钙离子通道调节剂(普瑞巴林和加巴喷丁)、三环类抗抑郁药(阿米替林)和5%利多卡因贴剂,二线药物包括阿片类药物和曲马多。而医嘱予注射用腺苷钴胺 1.5 mg qd 起到营养神经的作用,有一定的辅助作用,但对带状疱疹神经痛的作用有限。药师建议给予普瑞巴林,考虑患者肾功能损伤,且普瑞巴林主要经肾脏排泄,不良反应呈剂量依赖性,可 25 mg bid 起始。

### 2.3 该患者在带状疱疹治疗过程中的监护点

该患者治疗过程中重点应监测肾功能。患者多发性骨髓瘤合并肾损害,主要以肾小管间质病变为主,可见肾小管巨大管型形成。此外,肾毒性药物的使用会加速肾功能的恶化,该患者治疗药物阿昔洛韦主要经肾脏排泄,易引起肾小管结晶沉淀,普瑞巴林以原型药物的形式经肾脏排泄,两药均需调整给药剂量。患者肌酐最高至  $444 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,目前肌酐  $227 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。因此,在用药过程中应重点关注患者肌酐和尿素氮的水平,并告知患者在阿昔洛韦静脉滴注 2 h 后尿中药物浓度最高,此时应补充足量的水,以防止药物在肾小管沉积损伤肾功能。

### 3 小结

患者多发性骨髓瘤诊断明确,共行 1 周期 PD 方案和 2 周期 PCD 方案化疗,本次入院前 5~7 d 出现带状疱疹,入院后予口服泛昔洛韦抗病毒治疗,因疗效不佳更换为静脉阿昔洛韦治疗后好转。带状疱疹是一种自限性疾病,即使不进行抗病毒治疗,不伴危险因素的躯干带状疱疹及年轻患者四肢的带状疱疹通常能自愈,且没有并发症。然而,该患者为老年男性,免疫功能低下,积极的抗病毒治疗能缩短病程,并能降低 PHN 的发生率、严重程度及持续时间。本次治疗期间,药师对带状疱疹治疗的药物选择以及对肾功能不全药物剂量的调整给出了合理的建议。后续的治疗中药师建议常规给予核苷类药物预防带状疱疹再激活<sup>[14-15]</sup>,以及对预防给药的剂量提出合理的方案,降低用药风险,提高患者满意度。

### 【参考文献】

[1] Avet-Loiseau H, Leleu X, Roussel M, et al. Bortezomib plus

- dexamethasone induction improves outcome of patients With t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p) [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(30): 4630-4634.
- [2] Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster M, et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(29): 4784-4790.
- [3] Mateos M, Hernandez J, Hernandez M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study [J]. Blood, 2006, 108(7): 2165-2172.
- [4] Richardson P, Sonneveld P, Schuster M, et al. Bortezomib or highdose dexamethasone for relapsed multiple myeloma [J]. N Engl J Med, 2005, 352(24): 2487-2498.
- [5] Sahu K K, Varma S C. Herpes zoster complicating bortezomib therapy [J]. Indian J Med Res, 2015, 141(2): 247-248.
- [6] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, V.2.2017[J/OL]. [https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/infections.pdf](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf).
- [7] Reece D E, Rodriguez G P, Chen C, et al. Phase I-II trial of bortezomib plus oral cyclophosphamide and prednisone in relapsed and refractory multiple myeloma [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(29): 4777-4783.
- [8] Tong Y, Qian J, Li Y, et al. The high incidence of varicella herpes zoster with the use of bortezomib in 10 patients [J]. Am J Hematol, 2007, 82(5): 403-404.
- [9] Varettoni M, Vassallo C, Borroni G, et al. Late onset of bortezomib associated cutaneous reaction following herpes zoster [J]. Ann Hematol, 2007, 86(4): 301-302.
- [10] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma, V.3.2016[J/OL]. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf).
- [11] Pour L, Adam Z, Buresova L, et al. Varicella-zoster virus prophylaxis with low-dose acyclovir in patients with multiple myeloma treated with bortezomib [J]. Clin Lymphoma Myeloma, 2009, 9(2): 151-153.
- [12] Vickrey E, Allen S, Mehta J, Singhal S. Acyclovir to prevent reactivation of varicella zoster virus (herpes zoster) in multiple myeloma patients receiving bortezomib therapy [J]. Cancer, 2009, 115(1): 229-232.
- [13] Sanford J P. 热病 - 桑福德抗微生物治疗指南 [M]. 44 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2014:216-217.
- [14] Swaika A, Paulus A, Miller K C, et al. Acyclovir prophylaxis against varicella zoster virus reactivation in multiple myeloma patients treated with bortezomib-based therapies: a retrospective analysis of 100 patients [J]. J support oncol, 2012, 10(4): 155-159.
- [15] Minarik J, Pika T, Bacovsky J, et al. Low-dose acyclovir prophylaxis for bortezomib-induced herpes zoster in multiple myeloma patients [J]. Br J Haematol, 2012, 159(1): 111-113.