

Analysis of One Case of Clinical Pharmacists Participating in the Zoledronic Acid Induced Pancytopenia Consultation Case

Bin Cao*, Guowen Cao, Jie Pan

Department of Pharmacy, Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou Jiangsu
Email: *caobin320@163.com

Received: Apr. 30th, 2018; accepted: May 15th, 2018; published: May 22nd, 2018

Abstract

Objective: To explore the methods and effects of clinical pharmacists participating in clinical treatment through clinical consultation. **Methods:** The pharmacist was invited to participate in a consultation with a case of patients with pancytopenia induced by zoledronic acid and to conduct a comprehensive analysis of their medications. **Results:** Clinical pharmacists played a certain role in assisting physicians in the treatment of drug-induced diseases. The opinions and recommendations of the consultations were clinically approved. **Conclusions:** The participation of clinical pharmacists in clinical rounds and consultations not only improves the level of clinical diagnosis and treatment, but also ensures that patients perform safe, effective, and rational clinical drug use.

Keywords

Zoledronic Acid, Adverse Drug Reactions, Pancytopenia, Case Analysis

临床药师参与唑来膦酸致全血细胞减少的会诊案例分析

曹 斌*, 曹国文, 潘 杰

苏州大学附属第二医院药剂科, 江苏 苏州
Email: *caobin320@163.com

收稿日期: 2018年4月30日; 录用日期: 2018年5月15日; 发布日期: 2018年5月22日

*通讯作者。

摘要

目的：探讨临床药师通过临床会诊参与临床治疗的方法和作用。**方法：**药师应邀参与一例唑来膦酸致全血细胞减少患者的会诊，对其用药进行综合分析。**结果：**临床药师在药源性疾病治疗进程中协助医师发挥了一定作用，提出的会诊意见和建议得到了临床认可。**结论：**临床药师参与临床查房和会诊，对提高临床诊疗水平及保障患者安全、有效、合理用药具有一定的帮助和促进作用。

关键词

唑来膦酸，不良反应，全血细胞减少，案例分析

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

唑来膦酸是第三代双膦酸药物，能抑制骨吸收而减少骨基质生长因子的释放，抑制癌细胞黏附于骨基质，降低癌症患者的骨转移发生率，多用于辅助治疗发生骨转移的患者，以减少高钙血症、骨痛和骨折的危险，也见于预防恶性肿瘤引起的骨骼相关疾病，延缓骨转移的发生。唑来膦酸说明书记录常见不良反应包括发热、肌痛、流感样症状、关节痛、头痛等，多数较轻微，其他可见胃肠道反应、疲劳、水肿等。笔者在查房过程中发现一例唑来膦酸致全血细胞减少的案例，现报道如下：

2. 临床资料

患者，男，71岁，体重61 kg，无明显诱因自感背部疼痛不适3月余，行保守治疗，卧床休息后不能缓解，入院前10天胸背部痛较前加重，无发热、咳血，外院查MRI示：1) 颈胸腰段多发椎体异常信号影，考虑转移瘤或多发骨髓瘤可能；2) 颈5/6、6/7椎间盘突出伴椎管狭窄，胸8椎体变扁；3) 颈、胸、腰椎退行性病变。于2017年4月2日骨科门诊拟，胸背痛3月余、加重10余天收住我院。患者自发病以来，无午后潮热、无畏寒、无夜间盗汗，食纳精神可，大小便正常，体重近期无进行性减轻。既往“髌骨骨折、白内障”手术史，“慢性支气管炎”四十年，平时口服药物控制可，否认高血压病、糖尿病史，否认青霉素等药物及食物过敏史，否认血细胞数减少史，无家族遗传病及传染病史。

体格检查：T 36.4℃，P 76次/分，R 16次/分，BP 110/65 mmHg，神志清，精神可，全身皮肤粘膜无黄染及出血点，余无特殊阳性体征。

辅助检查：WBC $7.4 \times 10^9/L$ ，RBC $4.15 \times 10^{12}/L$ ，Hb 134 g/L，N 72.1%，PLT $176 \times 10^9/L$ (2017-4-2)；PT 13.5秒，APTT 31.7秒，FIB 4.200 g/L，INR 1.04(2017-4-2)；K⁺ 4.33 mmol/L，Cr 70 μmol/L，ALT 12U/L；胸片：1) 两肺纹理增多 2) 动脉硬化，脊柱退变伴侧弯(2017-4-2)；胸椎平扫：T8椎体及T9左侧椎弓根骨质破坏(2017-4-2)；外院MRI：a) 颈胸腰段多发椎体异常信号影，考虑转移瘤或多发骨髓瘤可能 b) 颈5/6、6/7椎间盘突出伴椎管狭窄，胸8椎体变扁 c) 颈、胸、腰椎退行性病变(2017-4-1)；PSA 27.890 ng/ml (2017-4-11)；前列腺MRI：前列腺癌可能，双侧精囊受侵(2017-4-16)；前列腺穿刺活检病理：前列腺腺癌，Gleason评分7分，神经见癌侵犯(2017-4-19)。

诊断：1) 前列腺癌；2) 骨转移；3) 慢性支气管炎；4) 脊柱侧弯畸形。

治疗经过：患者入院后给予头孢哌酮舒巴坦抗感染，曲马多缓释片、奥施康定止痛后仍有疼痛，医师结合外院胸部 MRI 及我院前列腺 MRI，考虑前列腺癌伴骨转移，于 4 月 13 日 5%GS 250 ml + 唑来膦酸 4 mg 静滴，具体实验数据如下表 1。

患者前列腺癌伴骨转移诊断明确，住院期间突发血细胞三系减少，分别请血液科及临床药师会诊，综合意见：判断可能与唑来膦酸有关。停用后，血象变化如上表，约 1 个月后(4 月 30 日)血象有所恢复；患者第 3 次入院，2 个月后(6 月 8 日)外周血象基本恢复正常。

3. 讨论

在前列腺癌的发展过程中，至少有 65%~75% 的患者发生骨转移。在死于前列腺癌的患者中，有 85%~100% 的患者存在骨转移[1]。目前，国内虽无确切的资料，但前列腺癌患者在出初诊时骨转移却较常见，发生率甚至高达 85%。

目前临床上治疗恶性肿瘤骨转移性疼痛患者的手段多样，除了积极治疗原发病、使用止痛药物以及给予局部放疗外，双膦酸盐是目前治疗骨转移公认的有效药物，其中唑来膦酸属第三代双膦酸盐类药物，能有效的抑制破骨细胞的活性，是迄今为止药理活性最强的双膦酸类药物[2]。唑来膦酸的作用机制可能如下：1) 抑制破骨细胞的活性及破骨细胞聚集在骨质吸收的部位；2) 抑制成熟破骨细胞的功能；3) 减少细胞因子的产生，促进细胞凋亡；4) 直接抗肿瘤活性；5) 抑制肿瘤细胞扩散、浸润骨基质；6) 抗血管生成效应；7) 降低血清钙和磷的水平，增加尿钙和磷的排泄，使肿瘤相关高钙血症患者的血钙水平恢复正常[3]。

但是，近年来，双膦酸盐类药物使用数量的增多，以及大量药效更强、服用方便的新剂型不断开发和推出，也出现了越来越多的不良反应报道，如唑来膦酸可引起食道癌、房颤、骨骼肌肉疼痛以及下颌骨坏死，还可引起包括上消化道症状、急性期反应、非典型骨折、肾毒性、低钙血症和继发性甲状旁腺功能亢进、视觉症状等[4]。唑来膦酸说明书中有提到引起全血细胞减少的不良反应，本例患者用药 1 d 后即出现血象异常，但笔者在 CNKI 未能获得该药引起全血细胞减少的文献报道。本文介绍 1 例因使用唑来膦酸引起全血细胞减少的临床药师会诊案例分析，以提高临床医师对唑来膦酸不良反应的认识。

Table 1. Blood routine and temperature change table

表 1. 血常规及体温变化表

日期	WBC ($10^9/L$)	RBC ($10^{12}/L$)	Hb (g/L)	Plt ($10^9/L$)	体温	备注
4 月 2 日	7.4	4.15	134	176	正常	第 1 次入院
4 月 14 日	3.1 ↓	3.2 ↓	103 ↓	45 ↓	38.2℃	4.13 使用唑来膦酸
4 月 15 日	3.8 ↓	3.01 ↓	95 ↓	37 ↓	38.3℃	
4 月 17 日	5.0	2.85 ↓	90 ↓	22 ↓	38.1℃	
4 月 18 日	6.6	3.01 ↓	95 ↓	20 ↓	38.4℃	输血小板
4 月 19 日	7.5	2.7 ↓	85 ↓	54 ↓	正常	
4 月 23 日	8.5	3.08 ↓	95 ↓	50 ↓		第 2 次入院
4 月 30 日	8.1	2.96 ↓	94 ↓	79 ↓		
6 月 8 日	4.4	4.19	117 ↓	301		第 3 次入院

4. 临床药师会诊意见及建议

4.1. 血小板减少及贫血原因分析

患者入院后, 经过各项影像学检查及前列腺活检穿刺, 前列腺癌伴骨转移诊断明确。骨转移患者可继发血小板减少及贫血, 主要表现为骨髓浸润, 也称骨髓病性贫血或骨髓痨, 是由于骨髓浸润性病态代替了造血细胞, 使得正常造血细胞的释放、调节机制受到破坏, 从而引起血小板减少、功能障碍及严重的贫血, 因此, 外在的补充治疗无法根本改变症状, 即使有所改善, 血小板、血红蛋白又会很快降低。骨髓中的红髓含有丰富的血管网, 红髓内的结构特点能为癌栓的发生提供肥沃的周围环境, 因此头颅、椎体、肋骨、骨盆和长骨干骺端等红髓丰富的地方成为骨转移的好发部位。正是基于此原理, 会诊的血液科医师认为该患者的血小板减少及贫血乃前列腺癌伴骨转移导致。

临床药师会诊分析则认为: 1) 患者入院时血象正常, 使用唑来膦酸的第二天查血常规就出现明显的血小板及血红蛋白减少, 这与用药的关系极为密切。在正常情况下, 维持人体造血干细胞功能可由两方面组成, 即一定数量的造血干细胞和骨髓微环境; 唑来膦酸盐对骨髓微环境有影响, 据 Corso 等[5]发现, 经唑来膦酸盐处理的患者, 其骨髓基质细胞的增殖能力减弱, 凋亡增加。而骨髓基质细胞[6]是起源于胚胎发育的间充质干细胞, 是骨髓细胞中除去造血干细胞(非粘附细胞)之外的粘附细胞。Guerrero 等[7]发现骨髓基质细胞一方面能分泌血小板生成素(TPO), 另一方面可合成多种造血正负调控因子, 通过与造血干细胞密切接触而发挥近距离调节, 发挥调控作用以维持机体造血的动态平衡。临床药师由此判断患者血液系统指标变化主要由唑来膦酸导致。2) 唑来膦酸的最终清除半衰期达 146 个小时, 一般作用时间可达 3~4 周。患者用药 1 个月后复查血常规提示血象有所恢复, 2 个月后血象基本恢复正常, 这也从侧面可证明患者全血细胞减少与唑来膦酸的使用有密切关系。

4.2. 患者发热原因分析

临床药师会诊分析患者发热原因有: 1) 发热时间是在使用唑来膦酸后 4 天, 据文献[8] [9]报道, 静脉输注唑来膦酸后, 最常见的不良反应为类似流感的症状, 如发热、关节痛、肌痛等, 所出现的这些主要症状可再发作后的 4 天内逐渐消失, 在敏感性较高或耐受性较差的患者中容易发生, 流感样症状如发热为轻中度, 一般给予支持治疗即可。2) 患者使用唑来膦酸后出现血象三系减少, 血象的异常导致的机体应激性发热。3) 患者前期行前列腺穿刺, 导致的继发感染也是可能的发热原因之一。

4.3. 抗生素选用注意事项及分析

患者入院因“慢性支气管炎”病史, 医师选用头孢哌酮舒巴坦抗感染。临床药师认为头孢哌酮舒巴坦对凝血功能有影响, 不适宜血象三系异常的患者。头孢哌酮干扰维生素 K 的正常代谢, 其作用机制主要是 N-甲基硫化四氢唑(MNTT)侧链可以抑制维生素 K 依赖性羧基化反应, MNTT 侧链使肝脏中的还原型谷胱甘肽发生改变, 导致与剂量相关的氧化型谷胱甘肽的增加, 而氧化型谷胱甘肽最终通过抑制微粒体酶等一系列反应导致维生素 K 含量减少, 而头孢噻肟钠不含有 MNTT 侧链, 有实验数据报道[10], 大剂量的头孢噻肟钠对凝血功能无明显影响。或者选择对血液系统影响较小的青霉素类抗生素如哌拉西林他唑巴坦。

4.4. 止血药物的选择

患者血小板减少明显, 若持续降低, 可引起一系列症状, 如鼻出血、牙龈出血、口腔黏膜出血、血尿、胃肠道等脏器出血, 轻者可加用卡络磺钠, 增强毛细血管弹性及通透性, 促进毛细血管断裂端的回

缩,稳定毛细血管及周围组织的酸性粘多糖,还可促进凝血因子和凝血酶的活性,若血小板小于 $20 \times 10^9/L$,应考虑输注血小板。

4.5. 使用镇痛药物的注意事项

癌性疼痛是肿瘤患者常见的症状之一,晚期患者疼痛发生率达 60%~90%,严重影响肿瘤患者的生存治疗,为了缓解疼痛,大多数患者接受阿片类药物治疗,但阿片类药物引起的便秘高达 90%~100% [11],奥施康定在所有阿片类药物中,其便秘发生率约为 30%。便秘不仅可出现在用药初期,而且还会持续存在于阿片类药物止痛的过程中,给肿瘤患者增加痛苦。若出现便秘症状,可加用聚乙二醇 4000 或乳果糖对症治疗。

参考文献

- [1] Carlin, B.I. and Andriole, G.L. (2000) The Natural History, Skeletal Complications, and Management of Bone Metastases in Patients with Prostate Carcinoma. *Cancer*, **88**, 2989-2994.
[https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20000615\)88:12+<2989::AID-CNCR14>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20000615)88:12+<2989::AID-CNCR14>3.0.CO;2-Q)
- [2] 张雅稚,肖天林. 唑来膦酸治疗恶性肿瘤骨转移疼痛的临床疗效观察[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(14): 1210-1211.
- [3] 李观荣. 唑来膦酸治疗恶性肿瘤骨转移性疼痛 62 例临床分析[J]. 中国医药导报, 2010, 7(35): 123-124.
- [4] 王雪鹏,郝永强. 双膦酸盐治疗不良反应的研究进展[J]. 中国骨肿瘤骨病, 2011, 10(6): 590-594.
- [5] Corso, A., Ferretti, E., Lunghi, M., et al. (2005) Zoledronic Acid Downregulates Adhesion Molecules of Bone Marrow Stromal Cells in Multiple Myeloma: A Possible Mechanism for Its Antitumor Effect. *Cancer*, **104**, 118-125.
<https://doi.org/10.1002/cncr.21104>
- [6] 林放,赵树铭. 骨髓基质细胞对血小板生成的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(8): 959-961.
- [7] Guerriero, A., Worford, L., Holland, H.K., et al. (1997) Thrombopoietin Is Synthesized by Bone Marrow Stromal Cells. *Blood*, **90**, 3444-3455.
- [8] 蒋晔,张晓青,徐智儒. 唑来膦酸的临床研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2004, 24(9): 561-563.
- [9] 李峰,安琪,韩超,等. 唑来膦酸联合盐酸艾克替尼治疗肺癌骨转移的疗效分析[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(13): 1096-1099.
- [10] 杨舒,高辉,李海燕,等. β -内酰胺类抗生素对凝血功能的影响[J]. 中华实用医学, 2002, 4(23): 105-106.
- [11] 孙燕,顾蔚萍. 癌症三阶梯止痛指导原则[M]. 第 2 版. 北京: 北京医科大学出版社, 2002: 63-64.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2160-441X, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>
期刊邮箱: pi@hanspub.org