

唑来膦酸注射液致 白细胞减少 1 例

陈俞先 张剑 严郁 李天平 管玫

[四川大学华西医院临床药学部(药剂科) 成都 610041]

关键词 唑来膦酸;白细胞减少;药品不良反应

中图分类号:R977 **文献标识码**:B

文章编号:1005-0698(2021)03-0215-02

1 病例资料

患者,女,63岁,因“严重骨质疏松伴病理性骨折”于2019年9月25日入院。患者既往于2017年在本院诊断为“严重骨质疏松症伴病理性骨折、右侧桡骨骨折、隐性脊柱裂”,分别于2017年1月25日、2018年2月21日给予唑来膦酸注射液治疗,同时长期服用碳酸钙 D_3 片600 mg, po, qd 补钙。15年前外院诊断为“慢性荨麻疹”,间歇性发作,未规律治疗,5个月前再次发作,就诊本院后口服糖皮质激素治疗2周,皮疹消退后已停用。患者本次入院前除服用碳酸钙 D_3 片外,未服用其他药物。入院诊断:严重骨质疏松症伴病理性骨折、隐性脊柱裂、右侧桡骨骨折外固定术后、子宫切除术、慢性荨麻疹。

入院第2天(9月26日),血常规:WBC $3.81 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N $1.67 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, L $1.82 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。因骨质疏松治疗需要,排除禁忌证后于9月28日给予唑来膦酸注射液(商品名:密固达,瑞士 Novartis Pharma Stein AG 公司,规格:100 ml:5 mg,批号:SMV10)5 mg, ivd, 1次/年,输注时间大于15 min,当日滴注无急性不良反应。9月30日血常规:WBC $2.02 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N $1.24 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, L $0.52 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,均较9月26日有所降低,患者诉2018年2月21日第二次静滴唑来膦酸注射液后曾出现白细胞减少症状,予口服地榆升白片和维生素 B_4 片后好转。此次输注唑来膦酸注射液后再次出现白细胞减少,排除正在服用的碳酸钙 D_3 片的可能性,考虑为唑来膦酸注射液的不良反应可能性较大,不完全排除合并血液系统疾病引起的白细胞减少可能,但患者否认有多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、急性白血病等血液系统疾病史及其相关疾病用药史,拒绝骨髓穿刺活检及涂片等检查。9月30日予阿法骨化醇片 $0.5 \mu g$, po, qd 治疗骨质疏松症,同时予地榆升白片200 mg, po, tid/维生素 B_4 片20 mg, po, tid 升白细胞治疗。10月2日复查血常规:WBC $2.65 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,较9月30日升高 L $1.27 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, L 已恢复正常,但 N

继续降低至 $0.93 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。继续口服上述治疗药物,10月3日血常规:WBC $3.33 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 继续较10月2日有所升高 L $1.33 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 而 N 则升高至 $1.53 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。10月5日血常规:WBC $3.46 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, L $1.59 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N $1.42 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。10月7日患者出院,继续口服上述治疗药物。10月10日门诊复查,血常规:WBC $4.97 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, L $1.85 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N $1.42 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,均已恢复正常。患者住院期间其余血常规指标均未见异常。

2 讨论

该患者入院时各血常规指标基线值基本正常,静脉滴注唑来膦酸注射液后第2天即出现明显白细胞减少症状(WBC、N、L均减少),与该药使用存在合理的时间关系,且2018年第二次注射唑来膦酸注射液后亦有白细胞减少症状,因患者入院前既有长期服用碳酸钙 D_3 片的用药史,且其最新药品说明书未注明引起白细胞减少不良反应,根据不良反应发生的时间相关性和发生频率推论,排除正在服用的碳酸钙 D_3 片后,考虑唑来膦酸注射液引起白细胞减少可能性大,但不完全排除合并血液系统疾病引起的白细胞减少可能,如多发性骨髓瘤亦可表现为全身骨痛,常伴有贫血,也可引起骨质疏松^[1]。Naranjo's 评估量表评分7分,提示白细胞减少不良反应与唑来膦酸的关联性为很可能有关^[2]。

《中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)》^[3]指出,双膦酸盐是目前临床上应用最广泛的抗骨质疏松症药物。对于老年骨质疏松症患者,推荐双膦酸盐类药物作为骨质疏松治疗药物(1B级推荐)。双膦酸盐主要包括阿仑膦酸钠,唑来膦酸等。唑来膦酸属于含氮双膦酸盐类化合物,可与骨组织高度结合,主要通过作用于人体骨骼并抑制破骨细胞成熟和功能,最终破坏其介导的骨重吸收,可用于治疗绝经后女性骨质疏松症,效果可达数月甚至数年,尤其适用于近期发生髌部骨折、口服双膦酸盐治疗有禁忌、口服药物偏多和口服药物依从性差的患者^[3],但《中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)》^[3]同样指出,唑来膦酸静脉用药3年后,需评估患者病情以确定是否继续用药(1B级推荐)。随着唑来膦酸广泛用于老年女性患者骨质疏松症治疗,其不良反应报道亦越来越多^[4],且表现形式多样,如发热、乏力、外周水肿、畏寒、多汗等全身症状,恶心、呕吐、腹泻、便秘、腹痛等消化系统症状,骨痛、关节痛、腰背痛等骨骼肌肉系统反应,及SCr升高、BUN升高、尿频等泌尿系统反应^[5,6]。关于白细胞减少等血液系统反应,唑来膦酸注射液(商品名:密固达)的最新药品说明书中未提及白细胞减少,该药其他商品名的药品说明书有提及“白细胞减少症、血小板减少(不常见)”“全血细胞减少(罕见)”。提示其引起白细胞减少并不常见,国内外也均较少报道。沈卫菊等^[7]报道了1例滴注唑来膦酸注射液引起全血细胞减少的案例,其症状表现为WBC、RBC、Hb及Plt的全血细胞下降,但本例患者仅表现为WBC、N、L减少,住

基金项目:四川食品药品监督管理局课题项目(编号:H170416)

通信作者:管玫 tel:18980601633 E-mail:413046786@qq.com

院期间其余血液指标均正常。Karahasanovic 等^[8]报道了 1 例囊胞性纤维症、肺移植和低骨量的患者使用唑来膦酸注射液后发展为长期的白细胞减少症,同时伴严重的 N 减少,有时接近于 0,该文提示需特别注意服用免疫抑制药的患者使用唑来膦酸注射液后可能引起的白细胞减少。本文报道病例同时伴 WBC、N、L 减少,不同的是,患者未合并使用免疫抑制药,但有慢性荨麻疹病史,提示与慢性荨麻疹有关的自身免疫发病机制可能为诱发唑来膦酸注射液引起白细胞减少的重要因素^[9],唑来膦酸注射液引起白细胞减少的具体机制尚不明确,针对该患者,目前尚不能明确药物反应病因是剂量相关、过敏或特异性的。

综上,唑来膦酸注射液使用前应仔细询问患者既往史、唑来膦酸用药史、药物不良反应史,特别是药物过敏史,当静脉用药达 3 年后应评估患者病情以确定是否继续用药,此外,当伴有血液系统或与自身免疫机制相关疾病时,应明确血常规指标基线,警惕使用唑来膦酸注射液可能引起的血液系统不良反应,严密监测血常规指标变化,如出现严重白细胞减少症,应及时停药并对症处理,从而减少并发症的发生。

参 考 文 献

- 1 Lam L, Mumford J, Keber B, et al. Hematologic conditions: leukopenia[J]. *FP Essent*, 2019, 485:11-16
- 2 犹月. 诺氏评估量表法在对乙酰氨基酚致横纹肌溶解解
- 6 Raschi E, Mazzarella A, Antonazzo IC, et al. Toxicities with immune checkpoint inhibitors: emerging priorities from disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system[J]. *Target Oncol*, 2019, 14(2): 205-221
- 7 潘玲云, 唐学文, 季欢欢, 等. 基于数据挖掘技术对选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂相关 QT 间期延长及尖端扭转型室性心动过速信号的分析研究[J]. *中国药学杂志*, 2019, 54(10): 828-833
- 8 李婵娟. 药品不良反应信号检测方法理论及应用研究[D]. 西安:第四军医大学博士学位论文, 2008
- 9 van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HG, et al. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2002, 11(1): 3-10
- 10 Bate A, Evans SJW. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2009, 18(6): 427-436
- 11 Egberts AC, Meyboom RH, van Puijenbroek EP. Use of measures of disproportionality in pharmacovigilance: three Dutch examples[J]. *Drug Saf*, 2002, 25(6): 453-458
- 12 Evans SJW, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2001, 10(6): 483-486
- 13 汪惠琳, 徐清清, 郑国庆. 精神疾病治疗进展(四): 阿尔茨海默病[J]. *医药导报*, 2017, 36(10): 1148-1152
- 14 彭英, 李萍萍, 李琳, 等. 抗阿尔茨海默病药物临床研究进展[J]. *药学报*, 2016, 51(8): 1185-1195
- 15 杨溢, 刘伟, 陆秀红, 等. 阿尔茨海默病与血管性痴呆

- 合征中的应用价值[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2019, 19(2): 240-242
- 3 《中国老年骨质疏松症诊疗指南》(2018)工作组, 贺良, 杨乃龙, 等. 中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018) [J]. *中国实用内科杂志*, 2019, 39(1): 38-61
- 4 Rubin KH, Möller S, Choudhury A, et al. Cardiovascular and skeletal safety of zoledronic acid in osteoporosis observational, matched cohort study using Danish and Swedish health registries[J]. *Bone*, 2020, 134:115296
- 5 纪立伟, 邢丽秋, 王明飞, 等. 老年患者使用唑来膦酸注射液的安全性[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2018, 11(2): 136-141
- 6 王芳芳, 陈维红, 何志强, 等. 注射用唑来膦酸药品不良反应文献及临床病例分析[J]. *中国药物警戒*, 2019, 16(4): 223-227
- 7 沈卫菊, 曹斌, 曹国文. 唑来膦酸注射液致全血细胞减少 1 例[J]. *中国医院药学杂志*, 2014, 34(19): 1700-1701
- 8 Karahasanovic A, Thorsteinsson AL, Bjarnason NH, et al. Long-term leukopenia in a lung transplanted patient with cystic fibrosis treated with zoledronic acid: a case report [J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(8): 2621-2625
- 9 王世宁, 安国芝. 慢性荨麻疹自身免疫机制研究进展[J]. *中国中西医结合皮肤性病学期刊*, 2019, 18(6): 655-658 (2020-05-09 收稿 2020-12-13 修回)
- 患者临床特征和影像学比较[J]. *中华神经医学杂志*, 2012, 11(9): 933-935
- 16 王荣业. 卡巴拉汀和多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的效果比较[J]. *泰山医学院学报*, 2018, 39(7): 793-794
- 17 龙瑶, 肖林. 不同剂量多奈哌齐联用奥氮平在改善阿尔茨海默病病人的认知功能与精神症状的临床效果[J]. *蚌埠医学院学报*, 2017, 42(12): 1615-1617
- 18 武琪. 卡巴拉汀治疗轻中度阿尔茨海默病(AD)患者的有效性及安全性[J]. *中国继续医学教育*, 2016, 8(30): 133-134
- 19 焦文文, 刘晓斌. 加兰他敏与多奈哌齐治疗阿尔茨海默病型痴呆的疗效比较[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18(4): 97-98
- 20 蔡旭明. 加兰他敏与多奈哌齐治疗阿尔茨海默病型痴呆对照研究[J]. *检验医学与临床*, 2011, 8(24): 2995-2996
- 21 喻东山. 胆碱酯酶抑制剂治疗阿尔茨海默病[J]. *医药导报*, 2010, 29(2): 186-189
- 22 Yusuf M, Weyandt LL, Piryatinsky I. Alzheimer's disease and diet: a systematic review[J]. *Int J Neurosci*, 2017, 127(2): 161-175
- 23 Bhattacharya S, Montag D. Acetylcholinesterase inhibitor modifications: a promising strategy to delay the progression of Alzheimer's disease[J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10(1): 43-45
- 24 田晓江, 唐学文, 季欢欢, 等. 基于 FDA 不良事件数据库对 5 种他汀类药物肌肉不良事件性别差异的数据挖掘和分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(14): 1480-1484 (2020-10-30 收稿 2020-12-16 修回)

(上接第 196 页)

(2020-10-30 收稿 2020-12-16 修回)