

· 病例报道 · 病案分析 ·

甲磺酸尼拉帕利胶囊致 重度血小板减少症 1 例

陈蓉

(台州市立医院血液肿瘤内科 浙江台州 318000)

关键词 甲磺酸尼拉帕利;血小板减少症;药品不良反应;病例报告

中图分类号:R979.1 **文献标识码**:B

文章编号:1005-0698(2022)11-0778-02

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.11.011

1 病例资料

患者,女,75岁,身高160 cm,体重47.5 kg;因“卵巢癌术后7个月,发现血小板减少2 d”于2022年3月30日收入院。患者于2021年8月1日因卵巢恶性肿瘤Ⅲc期行卵巢癌减灭术,术后恢复一般,8月22日开始行6次TC方案(紫杉醇240 mg+卡铂500 mg)化疗,期间无明显不适,病情稳定。2022年3月7日检查Plt $291 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,3月10日因晚期卵巢癌予甲磺酸尼拉帕利胶囊(苏州再鼎医药有限公司,批号不详,规格:100 mg)200 mg,po,qd 靶向维持治疗,未继续化疗。服药3 d后出现恶心、呕吐、胃纳欠佳、大便难解、四肢麻木感加重等不适表现,但可耐受并继续服药。3月28日患者感觉乏力,至当地卫生院就诊,血常规:Plt $14 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。为求进一步诊治,遂于3月30日至我院就诊。患者否认家族病史和过敏史,有骨质疏松病史数年,服用阿仑膦酸钠维D₃片70 mg,每周1次;有双侧下肢静脉血栓个人史,2021年8月25日开始服用利伐沙班片10 mg,po,bid,2022年1月22日已停药。

入院体检:T 36.7℃,R 18次/min,HR 102次/min,BP 149/64 mmHg;血常规:WBC $3.8 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,RBC $2.94 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$,Hb 102 g·L⁻¹,Plt $12 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。临床诊断:药源性血小板减少症;卵巢恶性肿瘤术后。考虑为甲磺酸尼拉帕利导致血小板减少症,停用该药,同时给予重组人血小板生成素注射液15 000 IU,ih,qd;升血小板胶囊1.8 g,po,tid;多糖铁复合物胶囊0.3 g,po,qd;单采血小板10 U,ivd,st治疗。3月30日~4月2日,患者Plt在 $(60 \sim 91) \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 范围内波动。4月3日Plt降至 $32 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,加用单采血小板10 U,ivd,st。4月4日Plt继续下降至 $25 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,再次加用单采血小板10 U,ivd,st治疗。4月4~10日患者Plt在

$(56 \sim 98) \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 范围内波动,4月12日Plt $142 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,恢复正常范围,予以出院,继续给予升血小板胶囊1.8 g,po,tid;多糖铁复合物胶囊0.3 g,po,qd 维持治疗1周。继续服用阿仑膦酸钠维D₃片,未再使用甲磺酸尼拉帕利胶囊。门诊随访1周后未再出现血小板减少症。

2 讨论

2.1 药品不良反应关联性评价

根据国家药品不良反应监测中心制定的药品不良反应(ADR)关联性评价标准^[1]进行评价:①患者口服甲磺酸尼拉帕利胶囊18 d后出现Plt严重降低,ADR出现与该药使用有合理的时间关系;②ADR符合该药已知的ADR类型:甲磺酸尼拉帕利胶囊说明书及上市早期安全性评价显示,其最常见的ADR为贫血、血小板减少症、白细胞减少症和心悸等^[2];③患者有骨质疏松史和下肢静脉血栓史,长期服用阿仑膦酸钠维D₃片和利伐沙班片治疗,但期间Plt正常,可排除合并用药、骨质疏松和血栓等导致血小板减少的可能;④停用甲磺酸尼拉帕利胶囊并对症治疗,患者Plt恢复正常,出院后复查Plt正常;⑤患者无血小板减少症家族病史等疾病。综上,甲磺酸尼拉帕利胶囊导致血小板减少症的关联性评价结果为“很可能”。

2.2 甲磺酸尼拉帕利胶囊导致血小板减少症的发生机制

血小板减少症为外周血液中Plt $< 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,当Plt $< 50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 时,存在皮肤、黏膜出血的危险性;Plt $< 20 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 时,有自发出血的高度危险性;Plt $< 10 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 时有极高度危险性^[4]。血小板减少症发病机制较为复杂,可能有多个机制共同介导^[5-7]:①人体通过免疫介导产生药物依赖的IgG抗体,血小板膜表面的糖蛋白与IgG抗体产生抗体-抗原效应,破坏血小板,造成血小板数量急剧下降;②抗肿瘤药物和免疫抑制药等具有骨髓抑制的作用,促使白细胞、血红蛋白、血小板等计数降低;③部分药物会破坏血管内皮结构或导致血栓性微血管病变,过度消耗血小板,导致血小板减少。甲磺酸尼拉帕利是一种多聚ADP-核糖聚合酶(PARP)抑制药,2017年在美国上市,2019年被我国国家药品监督管理局批准上市,主要用于对铂敏感复发性晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的维持治疗^[2,8]。前期临床试验发现,甲磺酸尼拉帕利的主要ADR是血小板减少症(41%)和贫血(20%)^[9]。本例患者口服甲磺酸尼拉帕利后Plt持续下降,而Hb轻度下降,WBC未降低。急剧的血小板减少通常不是由骨髓抑制引起,尤其当WBC、Hb并未表现出相应程度的减少,因此考虑是甲磺酸尼拉帕利激活产生

能与血小板膜蛋白结合的 IgG 抗体,破坏血小板,继而导致血小板减少^[5]。患者为老年人,诊断为卵巢恶性肿瘤术后,器官功能减退,机体药物代谢、排泄能力减慢,容易产生药物蓄积,导致 ADR 的发生。

2.3 甲磺酸尼拉帕利导致血小板减少的防治原则

目前,卵巢癌一线维持治疗的药物主要包括抗血管生成药物和 PARP 抑制剂^[10],甲磺酸尼拉帕利为常用的 PARP 抑制剂。一项回顾性分析显示,当患者体重 < 77 kg 或 $Plt < 1.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,建议甲磺酸尼拉帕利每天的起始剂量为 200 mg^[11]。研究表明甲磺酸尼拉帕利在维持治疗的第 1 个月内,患者需要每周监测血常规,后续要每月监测 1 次,必要时可增加监测频率^[12]。医务人员在临床应用甲磺酸尼拉帕利前详细询问既往病史,如患者有血液系统或免疫系统相关疾病、肾功能不全或近期有活动性出血,要谨慎用药。同时,患者在服药期间,做好用药教育,重视药物可能的血液学 ADR,提高用药的合理性和安全性。当用药后出现部分器官出血等情况时患者应及时就诊,必要时请血液内科医生协助诊治,保障患者安全用药。

参 考 文 献

- 1 国家卫生部,原国家食品药品监督管理局.药品不良反应报告和监测管理办法.卫生部令第 81 号[S].2011
- 2 国家药品监督管理局.国家药监局附条件批准卵巢癌治疗药物甲苯磺酸尼拉帕利胶囊上市[EB/OL].(2019-12-27)[2020-04-18].http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2056/372944.html
- 3 刘敏,李忠东.实例探讨药物引起 SJS 或 TEN 的评分方法-Naranjo 评分与 ALDEN 评分比较[J].中国药物应用与监测,2014,11(4):247-249
- 4 马骁龙,王晓丹,张吉艳,等.庆大霉素致药源性血小板减少症 1 例[J].中国药物应用与监测,2021,18(2):137-139
- 5 郭代红,胡鹏洲,朱曼,等.5336 例利奈唑胺用药人群相关血小板减少的自动监测与评价研究[J].中国药物应用与监测,2018,15(4):197-200,210
- 6 秦伟,王晓雪,杜雯雯,等.药源性血小板减少症的研究进展[J].中国医院用药评价与分析,2017,17(5):577-580
- 7 杨九一,顾健.药源性血小板减少症机制研究进展[J].中国医院药学杂志,2013,33(22):1874-1877
- 8 罗博文,李善瑞,宋钰珺,等.基于美国 FAERS 数据库的尼拉帕利不良事件数据挖掘研究[J].肿瘤药学,2020,10(3):313-319
- 9 冯征,吴小华.PARP 抑制剂用于铂敏感复发卵巢癌患者维持治疗的血液学毒性概述[J].中国癌症杂志,

- 2020,30(4):299-304
- 10 郭涛,尹如铁.多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂用于晚期卵巢癌维持治疗的不良反应及管理[J].肿瘤药学,2021,11(3):263-268,279
- 11 Berek JS, Matulonis UA, Peen U, et al. Safety and dose modification for patients receiving niraparib[J].Ann Oncol, 2018,29(8):1784-1792
- 12 Madariaga A, Lheureux S, Oza A, et al. Tailoring ovarian cancer treatment: implications of BRCA1/2 mutations[J].Cancers, 2019,11(3):416

(2022-06-13 收稿 2022-09-01 修回)

复方脑肽节苷脂注射液致 Stevens-Johnson 综合征 1 例

蒋睿 吕光辉

(十堰市太和医院内分泌风湿病科

湖北医药学院附属医院 湖北十堰 442000)

关键词 复方脑肽节苷脂注射液;Stevens-Johnson 综合征;药品不良反应;病例报告

中图分类号:R977 **文献标识码**:B

文章编号:1005-0698(2022)11-0779-03

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.11.012

1 病例资料

患者,女,41 岁,身高 163 cm,体重 59 kg;2021 年 12 月 2 日因“颈部及左上肢疼痛伴麻木 10 余日”就诊。发病以来,患者精神一般,饮食、二便可,睡眠可,体重、体力无明显变化。既往体健,否认高血压、糖尿病史;否认心脏病史,否认肝炎、结核等传染病史;否认手术、外伤史;否认食物、药物过敏史。入院体检:T 36.7℃,P 78 次/min,R 18 次/min,BP 121/82 mmHg;神志清楚,对答切题,颈椎生理曲度消失,C4-6 棘间、棘旁压痛明显,旋颈试验阴性,扣顶试验阳性,左侧臂丛牵拉试验阳性,四肢肌力、肌张力正常,病理征未引出。颈椎 MRI 示:C4-C7 椎间盘膨出并 L5-6 椎间盘突出,颈椎退行性变。诊断:神经根型颈椎病。给予 0.9%氯化钠注射液 250 ml + 复方脑肽节苷脂注射液(吉林天成制药有限公司,规格:2 ml/支,批号:210510)20 ml,ivd(滴速 2 ml · min⁻¹),qd;行普通针刺、电针、红外线、微波、磁疗、颈椎推拿治疗。12 月 2~7 日连续使用复方脑肽节苷脂注射液,期间患者未出现不适反应。12 月 8 日 9:00,给予 0.9%氯化钠注射液 250 ml + 复方脑肽节苷

通信作者:吕光辉 Tel:(0719)8801148 E-mail:1083947919@qq.com