

我院21例利培酮致白细胞减少的不良反应报告分析^Δ

庄红艳^{1*}, 刘珊珊¹, 果伟¹, 马辛^{2#}, 郝红兵¹, 梁海霞¹, 王秋艳¹ (1.首都医科大学附属北京安定医院药事部, 北京 100088; 2.首都医科大学附属北京安定医院院部办公室, 北京 100088)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)08-1052-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.08.12

摘要 目的:分析利培酮导致白细胞减少的不良反应特点。方法:收集并分析2004—2015年我院上报的21例利培酮致白细胞减少的不良反应病例并进行分析,探讨利培酮导致白细胞减少的特点。结果:21例患者中,男性10例,女性11例。年龄15~72岁,其中31~40岁有9例,占42.9%。原患疾病以精神分裂症为主,患者均为口服用药,用药剂量为正常剂量,用药至发生白细胞减少的潜伏期为(28.6±21.4)d。发生不良反应时,患者均无不适的主诉,白细胞计数均值为(3.1±0.5)×10⁹ L⁻¹,经减量、停药及对症处理均好转。结论:利培酮致白细胞减少时,患者通常无躯体不适的主诉,临床需定期监测、尽早识别、谨慎处理。

关键词 利培酮;白细胞减少;不良反应;合理用药

进而转换成浓度单位来测定待测药物浓度,若待测样品中含有与待测药物结构相近的代谢产物、内源性物质时,易产生交叉反应,可干扰检测结果。VPA在人体内可代谢为2-丙基-4-戊烯酸,此代谢物与VPA的药理作用及毒副作用均相似,结构母核也相近,故EMIT法测定血清中VPA药物浓度可能是VPA及其代谢物药物浓度的总和^[1]。另一方面,基于EMIT法是以活性酶与抗体竞争结合为原理,而酶活性会受外界环境温度的影响,因此工作环境的温度也可显著影响EMIT法的检测结果^[2]。

LC-MS/MS法和EMIT法检测VPA血药浓度,其检测结果呈正相关,但后者检测结果较前者高。因此,在临床监测VPA血药浓度时应予以关注,并作相应调整。VPA血药浓度受患者基因多态性、并发症、肝肾功能改变、药物剂型、药物相互作用以及高蛋白饮食等众多因素的影响,从而使得常规用药可能导致不同患者出现不同的临床疗效^[3]。建议同一患者长期监测应选用同一种方法,并结合其他检验指标及患者实际症状,为临床提供准确可靠的个性化用药依据,更好地指导临床剂量调整,优化药物治疗方案。

参考文献

- [1] 刘克辛. 临床药理学[M]. 3版. 北京:清华大学出版社, 2012:270-271.
- [2] Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, et al. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics

^Δ基金项目:北京市科技计划项目(No.Z151100004015180);北京市医院管理局重点医学专业发展专项经费资助项目(No.ZYLX201403);北京安定医院人才培养项目(No.YR-G201508)

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:010-58303152。E-mail: zhuanghongyan8@163.com

通信作者:主任医师。研究方向:精神专科医院管理。电话:010-58303035。E-mail:bjadyylcyxz@126.com

[J]. *Pharmacogenet Genom*, 2013, 23(4): 236-241.

- [3] Nanau RM, Neuman MG. Adverse drug reactions induced by valproic acid[J]. *Clin Biochem*, 2013, 46(15): 1323-1338.

- [4] 周金玉, 王奎兴, 孙增先. 影响丙戊酸钠血药浓度波动的因素及应对措施[J]. *中国药房*, 2003, 14(6): 353-354.

- [5] 李坤艳, 罗正葵. 抗癫痫药物血药浓度监测研究进展[J]. *中外健康文摘*, 2012, 9(32): 74-75.

- [6] 李慧, 林哲绚, 张源, 等. LC-MS/MS法测定血浆中3种常用药物的浓度[J]. *汕头大学医学院学报*, 2005, 18(4): 231-233.

- [7] 陈凯云, 骆利平, 谢文毅, 等. 高效液相色谱-质谱串联法同时测定人血清中拉莫三嗪及丙戊酸的含量[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2012, 12(12): 1108-1110.

- [8] European Medications Agency. Guideline on bioanalytical method validation: 2011[EB/OL]. [2016-08-11]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109686.pdf.

- [9] Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, et al. Quantitative bioanalytical methods validation and implementation: best practices for chromatographic and ligand binding assays [J]. *Pharm Res*, 2007, 24(10): 1962-1973.

- [10] 陈卉. Bland-Altman分析在临床测量方法一致性评价中的应用[J]. *中国卫生统计*, 2007, 24(3): 308-309.

- [11] Chen ZJ, Wang XD, Wang HS, et al. Simultaneous determination of valproic acid and 2-propyl-4-pentenoic acid for the prediction of clinical adverse effects in Chinese patients with epilepsy[J]. *Seizure*, 2012, 21(2): 110-117.

- [12] 乔小云, 陈冲, 蒋俊毅. 用酶增强免疫分析法监测他克莫司血药浓度的质控评估[J]. *药学服务与研究*, 2010, 10(1): 40-43.

(收稿日期:2016-03-25 修回日期:2017-01-09)

(编辑:张元媛)

Analysis of 21 Cases of Risperidone-induced Leucocytopenia ADR Reports in Our Hospital

ZHUANG Hongyan¹, LIU Shanshan¹, GUO Wei¹, MA Xin², HAO Hongbing¹, LIANG Haixia¹, WANG Qiuyan¹ (1. Dept. of Pharmaceutical Administration, Beijing Anding Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100088, China; 2. Hospital Administration Office, Beijing Anding Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100088, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze the features of risperidone-induced leucocytopenia ADR. METHODS: Twenty-one ADR cases of risperidone-induced leucocytopenia reported by our hospital were collected and analyzed during 2004-2015. The characteristics of risperidone-induced leucocytopenia were discussed. RESULTS: Among 21 patients, there were 10 male and 11 female. The age was from 15 to 72 years old. Nine cases of patients were 31-40 years old (42.9%). Most of the original disease was schizophrenia. Incubation period of leucocytopenia caused by risperidone was (28.6 ± 21.4) d. Patients had no discomfort complain when leucocytopenia occurred. The lowest white blood cells reported was (3.1 ± 0.5) × 10⁹ L⁻¹. The leucocytopenia were improved after reduction, drug withdrawal and symptomatic treatment. CONCLUSIONS: Patients usually have no body discomfort complain when risperidone-induced leucocytopenia appears. Doctors should monitor ADR regularly, identify it earlier and treat carefully.

KEYWORDS Risperidone; Leucocytopenia; Adverse drug reaction; Rational drug use

利培酮为非典型抗精神病药,属于苯丙异噁唑类衍生物,其化学结构式由氟哌啶醇和利坦舍林组合而成。利培酮对精神分裂症的阳性、阴性症状均有效,也可改善精神分裂症患者的认知功能,其长期疗效良好,药品不良反应(ADR)少,程度轻微,依从性好,能够较好地保持患者的整体社会功能及社会适应能力^[1-2]。

利培酮的ADR主要表现为锥体外系反应、焦虑、失眠和月经紊乱等,少见的ADR有转氨酶一过性升高、血管神经性水肿、心电图QTc延长等^[3]。抗精神病药几乎都可能引起白细胞下降,但利培酮、阿立哌唑等非典型抗精神病药物发生率较低。利培酮引起白细胞减少属于少见的ADR,杨红卫等^[4]报道的该ADR发生率为0.3%,刘红星等^[5]报道为0.8%。白细胞减少时,机体免疫力及抵抗力降低,感染风险增加。白细胞减少对患者生命安全造成极大威胁,严重者会因白细胞极度减少而导致败血症发生,可能威胁生命,故临床工作者应重视药源性白细胞减少的问题^[6-7]。本研究对我院利培酮致白细胞减少的ADR报告进行分析,以期为其临床合理、安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集汇总2004—2015年我院通过纸质报表、ADR离线系统和电子邮件填报等多种形式收集并上报至国家ADR监测中心的报表,提取其中利培酮致白细胞减少的ADR报表共21份进行汇总分析。

1.2 方法

记录患者的性别、年龄、原患疾病、药物剂型及剂量、发生白细胞减少的潜伏期及临床表现、治疗措施和转归等,分析利培酮所致白细胞减少ADR的特点。

2 结果

2.1 患者性别与年龄

21例ADR报告中,男性患者10例,占47.6%;女性11例,占52.4%。患者年龄最小为15岁,最大为72岁,

31~40岁ADR发生率最高,占总ADR例数的42.9%。发生ADR患者的性别与年龄分布见表1。

表1 发生ADR患者的性别与年龄分布

年龄,岁	男性,例	女性,例	合计,例	构成比,%
≤10	0	0	0	0
11~20	3	1	4	19.0
21~30	1	0	1	4.8
31~40	4	5	9	42.9
41~50	0	2	2	9.5
51~60	0	2	2	9.5
≥61	2	1	3	14.3
合计	10	11	21	100

2.2 原患疾病

原患疾病以精神分裂症为主,为11例(占52.4%),其次为双相情感障碍3例,伴精神病症状的重度抑郁发作2例等,详见表2。

表2 发生ADR患者的原患疾病情况

原患疾病	例数	构成比,%
精神分裂症	11	52.4
双相情感障碍	3	14.3
伴精神病症状的重度抑郁发作	2	9.5
幻觉	1	4.8
急性而短暂的精神病性障碍	1	4.8
偏执型精神分裂症	1	4.8
妄想	1	4.8
未分化型精神分裂症	1	4.8
合计	21	100

2.3 药物剂型与剂量

21例患者中,有9例使用的剂型为普通片剂,11例为口服溶液,1例为分散片。发生ADR时,普通片剂用药剂量为1.5~6 mg/d,平均剂量为(3.9 ± 1.7)mg/d;11例口服溶液患者用药剂量为1~5 mL/d,平均剂量为(3.1 ± 1.7)mL/d;1例分散片患者用药剂量为5 mg/d。所有患者服用药品频次均为1~2次/d。

2.4 发生白细胞减少的潜伏期

患者使用利培酮至发生白细胞减少的时间即为其潜伏期,最短为3 d,最长为82 d。其中,用药后1个月内发生者14例(占68.2%);1~2个月内发生者6例;>2个月发生者1例,为82 d。利培酮所致白细胞减少发生的平均时间为(28.6±21.4)d。

2.5 利培酮所致白细胞减少的临床表现

利培酮所致白细胞减少的患者主诉均无不适,无发热、感染等临床表现,查体未见明显异常。

2.6 患者实验室检查

21例患者均定期进行血常规检查。患者白细胞计数的最低值介于 $2.2\times 10^9\text{ L}^{-1}\sim 3.8\times 10^9\text{ L}^{-1}$ 之间,均值为 $(3.1\pm 0.5)\times 10^9\text{ L}^{-1}$ 。有5例患者同时报告了中性粒细胞减少的情况,介于 $1.2\times 10^9\text{ L}^{-1}\sim 1.3\times 10^9\text{ L}^{-1}$ 之间,均值为 $(1.2\pm 0.07)\times 10^9\text{ L}^{-1}$ 。

2.7 治疗措施与转归

21例患者出现ADR后,均采取减量或停用利培酮、换用其他抗精神病药,并积极对症治疗。停用利培酮的有12例,利培酮未减量但采用对症治疗的有8例,另有1例患者给予减量并对症处理。

服用利培酮片的9例患者中,经过对症处理,1例发生粒细胞缺乏的患者停药50 d后白细胞及中性粒细胞计数均恢复正常;2例停药并对症处理的患者白细胞计数恢复的时间分别为7、8 d;3例停药的患者未报告白细胞计数恢复至正常范围的具体时间;3例仅作对症升白细胞处理的患者的白细胞计数恢复正常的时间分别为42、48和102 d。

服用利培酮口服液的11例患者中,6例停药的患者中,4例报告了白细胞计数恢复至正常范围的时间,分别为4、4、12、15 d,其均值为 $(8.8\pm 5.6)\text{ d}$;5例仅作对症升白细胞处理的患者的患者中,除1例未报告白细胞计数恢复正常的具体时间外,其余4例恢复正常的的时间分别为3、4、4、6 d,其均值为 $(4.2\pm 1.3)\text{ d}$ 。

服用利培酮分散片的1例患者通过减量和对症升白细胞处理,21 d后白细胞计数恢复正常。

21例患者经减量、停药及对症处理,白细胞减少情况均好转。

3 讨论

3.1 白细胞减少与用药剂量

本研究中,患者发生白细胞减少的ADR时,利培酮的用药剂量均在常用剂量范围内,并无超剂量使用。部分患者在较小剂量下也出现了白细胞计数的改变,与文献[8]报道一致。利培酮对白细胞的影响可能与剂量大小无关。因此,患者服药期间要定期监测血常规,发现异常及时处理,避免危及生命。

3.2 白细胞减少的发生时间

本研究中,患者白细胞减少大部分出现在治疗后最初几周内。因此,在用药初期(特别是服药1个月内)定期监测血常规非常必要。另有1例患者在用药82 d后才出现白细胞减少。由此可见,出现白细胞减少的时间变

化大,提示其发生机制可能不止一种^[9]。

3.3 利培酮致白细胞减少的可能机制

目前,尚无确切的利培酮导致白细胞减少的作用机制的相关研究。从药物导致白细胞减少的机制类型看,作用机制主要包括2种:一种与剂量有关,为药物抑制或干扰蛋白质合成或细胞增殖,影响细胞代谢,阻碍细胞分裂,即药物对骨髓造血细胞或粒细胞的直接毒性作用;另外一种为药物作用与剂量无关,可能由于过敏或免疫因素所致^[10]。本研究中,部分患者服药剂量较小即发生ADR,故利培酮导致白细胞减少的ADR可能与剂量关系不大。因此,利培酮导致白细胞减少可能是过敏反应和免疫反应共同作用的结果。

3.4 白细胞减少的临床表现

白细胞减少症患者常见的临床症状为乏力、头晕、心悸和易感染等。本研究的21例患者发生ADR时,患者均无不适的主诉,这可能由于患者服用利培酮致白细胞减少病程大多较短暂,故症状较轻或者不明显。

3.5 白细胞减少的防范处理

国内文献中关于非典型抗精神病药致白细胞减少/粒细胞缺乏症的报道较多,但不同药品其风险程度并不一致。鉴于非典型抗精神病药潜在的致白细胞减少/粒细胞缺乏症风险,提醒医师在临床应用过程中应严格掌握其用药指征,仔细询问患者的既往病史,规范、合理、个体化用药,尽量减少联合用药,严格按照说明书的要求,在用药前、治疗中和停药后监测患者血白细胞和中性粒细胞计数,确保用药安全。患者应密切关注相关症状,如果出现发热、虚弱、嗜睡、咽痛等,应及时就诊^[11]。此外,利培酮在肝代谢为9-羟利培酮,发挥抗精神病作用,老年患者或肾功能不全者药物半衰期延长,利培酮的体内停留时间为 $(10\pm 4)\text{ d}$,因此停用利培酮后白细胞计数仍有进一步下降可能^[12],特殊人群用药需更加密切关注。

综上所述,服用非典型抗精神病药如利培酮,虽然血液异常发生率较低,但严重者可能危及生命,需要对血细胞计数进行监测。患者出现白细胞减少的情况,医务人员应立即减量或停用相关抗精神病药,并及时对症处理。

参考文献

- [1] 苏林雁.儿童精神医学[M].长沙:湖南科学技术出版社,2014:452-453.
- [2] 曹国兴,曹华琼.利培酮治疗精神分裂症长期疗效及安全性临床观察[J].重庆医科大学学报,2011,36(5):621-623.
- [3] 郭美萍,杨彩容,林雄波,等.利培酮不良反应435例综合分析[J].中国医药科学,2012,2(7):70-72.
- [4] 杨红卫,杨永红,裴树景.抗精神病药物致白细胞减少临床分析[J].中国药物与临床,2009,9(7):660-661.
- [5] 刘红星.利培酮致白细胞减少1例[J].山东精神医学,2003,16(2):70.
- [6] 汪莉.我院精神病患者应用抗精神病药类基本药物致白细胞减少的回顾性分析[J].中国药房,2015,26(30):4205-4207.

我院老年患者使用利奈唑胺的不良反分析

李 佳^{1,2*}, 罗慧敏³, 范玉华³, 何秋毅¹, 闫佳佳¹, 陈 杰¹, 陈 孝^{1#}(1. 中山大学附属第一医院药学部, 广州 510080; 2. 中山大学药学院, 广州 510006; 3. 中山大学中山医学院药理学教研室, 广州 510080)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)08-1055-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.08.13

摘要 目的:对老年住院患者使用利奈唑胺的安全性进行分析,并探讨其不良反应发生规律。方法:采用回顾性研究方法,选取我院2014年1月—2015年12月使用利奈唑胺注射剂或片剂的老年患者病例,统计并分析不良反应发生情况。结果:共纳入有效病例126例,年龄65~94岁,使用利奈唑胺的平均时间为(9.47±6.31)d(范围1~35 d)。用药后出现不良反应的有45例(35.71%),其中血小板减少39例(30.95%),白细胞减少9例(7.14%),血红蛋白减少7例(5.55%),恶心、呕吐6例(4.76%),转氨酶升高4例(3.17%),腹泻4例(3.17%),乳酸性酸中毒2例(1.59%),皮疹2例(1.59%),药物热1例(0.79%)。重症监护治疗病房(ICU)患者血小板减少症的发生率明显高于非ICU患者,差异有统计学意义($P=0.019$);利奈唑胺不同剂型间的发生率比较,差异无统计学意义($P=0.218$)。结论:医师和临床药师应该对使用利奈唑胺的老年患者密切监护,警惕不良反应的发生,尤其是ICU患者,其血小板减少发生率较高,且应常规监测血清乳酸水平。

关键词 利奈唑胺;老年患者;不良反应;血小板减少症;乳酸酸中毒

Analysis of Adverse Drug Reaction Induced by Linezolid in Elderly Patients in Our Hospital

LI Jia^{1,2}, LUO Huimin³, FAN Yuhua³, HE Qiuyi¹, YAN Jijia¹, CHEN Jie¹, CHEN Xiao¹(1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 2. School of Pharmacy, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China; 3. Dept. of Pharmacological Science, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze the safety of linezolid (LZD) for elderly patients, and probe into the regularity of adverse reaction (ADR). METHODS: In retrospective study, elderly patients treated with LZD injection or tablets were selected from our hospital during Jan. 2014-Dec. 2015. The occurrence of ADRs were analyzed statistically. RESULTS: A total of 126 patients were included, the age was from 65 to 94 year-old, and the mean duration of treatment was (9.47±6.31) d (ranged 1-35 d). Forty-five cases suffered from ADR after medication (35.71%), followed by 39 cases of thrombocytopenia (30.95%), 9 cases of leukocytopenia(7.14%), 7 cases of hemoglobin reduction (5.55%), 6 cases of nausea and vomiting (4.76%), 4 cases of transaminase elevation (3.17%), 4 cases of diarrhea (3.17%), 2 cases of lactic acidosis (1.59%), 2 cases of skin rash (1.59%) and 1 case of drug fever (0.79%). The incidence of thrombocytopenia in ICU patients was significantly higher than non-ICU patients, with statistical significance ($P=0.019$). There was no significant difference among different dosage forms of LZD without statistical significance($P=0.218$). CONCLUSIONS: Clinicians and pharmacists should closely monitor the application of LZD in elderly patients, pay more attention to ADR induced by LZD, especially in ICU, it induces the high incidence of thrombocytopenia. Meanwhile, it is suggested to monitor serum lactate concentrations regularly during treatment.

KEYWORDS Linezolid; Elderly patients; ADR; Thrombocytopenia; Lactic acidosis

近年来,随着耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和耐万古霉素肠球菌(VRE)等在医院相关性感染中的

比例逐渐增高,利奈唑胺的应用也越来越广泛。利奈唑胺作为第一种噁唑烷酮类抗菌药物于2007年在我国上

- [7] 徐艳波. 中西医结合治疗抗精神病药所致白细胞减少症45例[J]. 航空航天医学杂志, 2016, 27(3): 340-341.
- [8] 崔拥军, 郝国建, 许君胜, 等. 抗精神病药所致白细胞改变的临床分析[J]. 河北医药, 2009, 31(18): 2401-2402.
- [9] 张洪燕, 张向荣, 陆蓉, 等. 抗抑郁剂与抑郁症患者白细胞减少相关性研究[J]. 四川精神卫生, 2015, 28(3):

234-236.

- [10] 袁洪. 常见亚临床疾病诊断与干预手册[M]. 长沙: 中南大学出版社, 2009: 96-97.
- [11] 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应信息通报: 关注非典型抗精神病药的严重不良反应[J]. 中国药物警戒, 2016, 13(4): 253-254.
- [12] 欧灿纯. 利培酮致白细胞减少症16例临床分析[J]. 广西医学, 2009, 31(6): 898-899.

* 药师, 硕士研究生。研究方向: 临床药学。电话: 020-87755766-8430。E-mail: pharma_jiali@163.com

通信作者: 主任药师, 博士。研究方向: 临床药学、药事管理。电话: 020-87755766-8420。E-mail: frankwuchen@hotmail.com

(收稿日期: 2016-09-09 修回日期: 2016-12-14)
(编辑: 晏妮)