

102 例患者静脉应用唑来膦酸注射液的临床安全性观察

高钧 周宁* 侯文婧 张清华 李晶

北京博爱医院 (100068)

【摘要】 目的: 通过对 102 例患者静脉应用唑来膦酸注射液的病例资料调研, 观察该药的临床安全性。方法: 采用回顾性研究方法, 对我院 2011 年 12 月-2013 年 12 月期间使用唑来膦酸注射液的患者情况及药物不良反应进行了统计和分析。结果: 不良反应以发热最为常见, 发生率为 71.5%, 其次是低血钙、低血磷, 全部不良反应均为一过性反应, 无严重不良反应发生。结论: 唑来膦酸的不良反应发生率高, 临床使用中应严密观察患者, 一旦发热应积极给予退热治疗, 同时监测血钙、磷、钾、镁、铁、肌酐和血常规, 以减少不良反应对患者的影响。

【关键词】 唑来膦酸注射液; 不良反应; 发热

【中图分类号】 R969.4

【文献标志码】 A

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2014.03.007

Safety Observation on 102 Cases with Zoledronic Acid Injection

GAO Jun, ZHOU Ning*, HOU Wen-jing, ZHANG Qing-hua, LI Jing. Beijing Bo'ai hospital, Beijing, 100068, China

【Abstract】 Objective: To evaluate the clinical safety of zoledronic acid injection by analyzing 102 cases of patients with intravenous zoledronic acid injection. **Methods:** Based on retrospective study in our hospital from December 2011 to December 2013, the adverse reactions of patients who used zoledronic acid injection were made analyzed statistically. **Results:** the adverse reaction of fever was the most common, the incidence rate was 71.5%, followed by hypocalcemia, hypophosphatemia, and all the adverse effects were transient response, no serious adverse reactions reported. **Conclusion:** adverse reactions with zoledronic acid were very common which should be given more attention, and calcium, phosphorus, magnesium, potassium, iron, creatinine, blood routine monitoring should also be monitored in the patients treated with Zoledronic Acid.

【Keywords】 zoledronic acid injection; adverse reaction; fever

唑来膦酸作为第三代双膦酸药物, 对老年性骨质疏松的预防和治疗有显著作用, 但临床上观察到患者使用该药后发生发热反应的病例比较多见, 而文献中对单就唑来膦酸安全性进行观察分析的文章并不多见。笔者对我院 2011 年 12 月-2013 年 12 月期间, 102 例住院患者使用静脉用唑来膦酸治疗骨质疏松、癌症骨转移发生不良事件的情况进行统计和分析。

1 资料和方法

1.1 资料来源

观察 2011 年 12 月-2013 年 12 月期间, 我院使用唑来膦酸注射液 (诺华制药, 5mg:100ml) 的患者共计 102 例。排除严重肝肾疾病患者。患者年龄 29~77 岁, 平均年龄 (57±7.12) 岁。其中女性 62 人。

1.2 方法

采用回顾性研究方法, 对 102 例使用唑来

* 通讯作者: 周宁 Email: sincerezn@163.com

膦酸的患者按患者性别、年龄、有无发热及其他不良反应、临床表现、是否预防性用药等因素进行统计和分析。

2 结果

2.1 不良事件的类型

不良事件以发热为主要表现。全部病例均在使用唑来膦酸后预防性应用了解热镇痛药。根据体温记录单，102 例用药患者中有 73 例患者出现了体温骤升的反应。其余 29 例体温维持在正常范围，但部分病例表现正常可能与解热镇痛药物的频繁使用相关。用药后第二天的生化检查显示 12 例患者的血钙水平从用药前的正常水平急剧降低至低于正常值低限。另外有一例 59 岁女性患者用药后即刻发生喘憋、心动过速，给予吸氧、利尿、激素治疗后好转，排除患者病程进展所致，计入不良反应例数。其他统计到的不良反应还包括：1 例患者血清铁急剧降低至 $3.03\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (正常范围为 $6.6\sim 28.3$)；用药后 1 名 71 岁男性患者肌酐升高；1 例 29 岁男性患者出现用药后肌肉酸痛；1 例 57 岁女性患者用药后白细胞数目从正常 4.55×10^9 减少到 3.3×10^9 。患者的以上不适症状均收录于唑来膦酸药品说明书（不良反应）一项中，表明所有不良事件均为药品不良反应，见表 1。

表 1 102 名患者静脉应用唑来膦酸注射液中出现不良事件情况统计

名称	例数	时间(用药后)	药物相关性	备注
发热	73	多在用药后第 2 天凌晨，持续 2d 左右可恢复正常	是	全部 73 发热病例同时在使用解热镇痛药
低血钙、低血磷	12	2d 内测得	是	共计有 55 例患者用药前及用药后 2 天内做了钙、磷浓度的测定
血清铁降低	1	2d 内测得	是	共计有 55 例患者用药前及用药后 2 天内做了血生化测定
肌酐升高	1	2d 内测得	是	共计有 55 例患者在用药后进行了监测
肌肉酸痛	1	即发生	是	几天后缓解
白细胞数降低	1	第 2 天测得	是	共计有 55 例患者在用药后进行了监测
喘憋、心动过速	1	即刻	是	

2.2 发热反应的性别与年龄分布

102 例患者中，男性 40 例，女性 62 例，男女比例为 0.6:1；其中年龄最小者为 29 岁，最大者 87 岁。用药后有发热反应者共计 73 例，具体见表 2。

2.3 不良反应的表现、预防性用药及处理、转归情况

102 例患者中全部预防性使用了解热镇痛药，在开具唑来膦酸医嘱的同时开具了对乙酰氨基酚 0.5g，口服，1 日 2 次；或吲哚美辛 0.1g，纳肛，1 日 2 次。对于有发热反应的患者后续给予了吲哚美辛纳肛，1 日 2 次；或者赖氨匹林 0.9g 入壶，1 日 2 次；部分发热病例给予了物理降温。发热类型主要表现为骤起发热，73 例发热患者中，按照低热（ $37^{\circ}\text{C}\sim 38^{\circ}\text{C}$ ）、中等度热（ $38.1^{\circ}\text{C}\sim 39^{\circ}\text{C}$ ）、高热（ $39.1^{\circ}\text{C}\sim 41^{\circ}\text{C}$ ）、超高热（ $>41^{\circ}\text{C}$ ）进行分类，超过半数患者为中等度发热，低热的患者占发热总人数的 21.9%（16/73），中等度热占 64.4%（47/73），高热占 13.7%（10/73）。10% 的患者发热持续时间为 1d，90% 的患者发热持续时间为 2d，平均为 1.9d。

有 26 例患者进行了充分水化（用药前后各输入生理盐水 500mL），但并未降低发热的发生率。对于低血钙、低血磷的患者给予补钙及补磷治疗后，钙磷浓度 1 周后复测在正常范围内。给予常规补铁剂治疗后 1 周左右复测已恢复正常。对白细胞降低的病例临床并未给予处理。喘憋和心动过速患者经过对症处理后好转。

有 7 例患者在研究限定的时间范围内多次（2~3 次）使用唑来膦酸，其中 5 例患者每次用

表 2 73 例患者静脉应用唑来膦酸注射液后发生发热反应年龄分布情况

年龄组 / 岁	男（总数 / 发生 ADR 数目）	女（总数 / 发生 ADR 数目）	合计	ADR 发生率 /%
15~44	18/12	0/0	18/12	66.7
45~64	6/2	28/20	34/22	64.7
≥ 65	16/11	34/28	50/39	78
合计	40/25	62/48	102/73	71.5

注：《国际疾病分类》（ICD-9）编码分类：15~44 岁为青壮年期，45~64 岁为中年期，65 岁及其以上为老年期。

药中均出现发热反应，热型一致，另 2 例患者则从未出现不良反应。

3 讨论

3.1 唑来膦酸的药理作用和不良反应

唑来膦酸为第三代异环型含氮二膦酸盐药物，其主要药理作用为抑制破骨细胞的活化和抑制破骨细胞的增生。唑来膦酸与骨亲和力高，优先转运至骨表面，被破骨细胞摄取，抑制了破骨细胞的作用，也阻止了肿瘤引起的溶骨性病变更、减少骨吸收、减轻疼痛和降低由骨转移所致的高钙血症及其他并发症的发生率^[1,2]。

唑来膦酸的不良反应包括肾损害，且成剂量相关性^[3]。其他不良反应还包括发热、血细胞减少、神经错乱、恶心、关节酸痛、肌酐升高、心动过缓、低钙血症、低磷血症等。

3.2 ADR 与年龄的关系

根据本项调查的病例资料分析发现，唑来膦酸注射液在各个年龄段发生发热不良反应的几率均较高，平均达到 71.5%。由于已经进行了解热镇痛药物的干预，因此，难以准确还原各年龄段、不同性别患者发热反应的发生率，不过就我院小样本量预防用药后仍然有 71.5% 的发生率这一状况来推断，唑来膦酸注射液导致患者的发热反应在各年龄段患者临床使用中是非常常见的。

3.3 唑来膦酸引起急性期发热反应的分析

国外报道唑来膦酸引起的急性期发热反应发生率为 37.8%^[4]。国内的相关研究不多，邓海欧等^[5]人观察了 38 例使用唑来膦酸的患者，有 12 例发热，发生率为 31.6%，且 83.3% 的患者都是在治疗后第一天出现发热，平均发热时间为 1d。以上研究数据与笔者的数据有较大的差异，分析原因主要在各文献研究样本量小、以及解热镇痛药物的使用等有关。

就发热的原因，Dicuonzo 等^[6]认为急性期的发热反应可能是由于唑来膦酸抑制法尼基焦磷酸合成酶，致其上游香叶基焦磷酸（IPP）和二甲基丙烯焦磷酸酯（DMPP）堆积，IPP 及 DMPP 刺激 T 细胞活化、增殖，释放肿瘤坏死因子（TNF-α）

及白介素 6（IL-6）。该研究对比了用药后 1、2、7、21d 血中 TNF-α、IFN-α 及 IL-6 的水平，TNF-α 和 IL-6 的水平在用药后 2d 内有显著升高（ $P<0.01$ ），2d 后回落到基线值。两种炎症因子的水平在发热患者组更高。IFN-α 在发热组和无发热组各个时间点无显著性变化。由此得出结论，炎症因子 TNF-α 和 IL-6 水平的升高，是导致发热的致热源。

本试验首次观察了 102 名静脉使用唑来膦酸患者急性期不良反应，对发热反应的发生率进行统计，记录整理了发热的临床表现和转归。从结果来看，发热是最常见的不良反应，其次是无症状低钙、低磷血症。总体而言，唑来膦酸的不良反应发生率高，但多为一过性。性质较轻微，为一般性质不良反应，对疾病治疗的整体病程并无影响，未监测到严重不良反应。

对于为何有如此高的不良反应发生率和发生原因，仅通过回顾性研究是不够的，如果能针对该问题进行前瞻性研究，扩大样本量，深入挖掘致不良反应的机制，可能会给药物的研发和临床应用提供更多有价值的信息。另外，本试验显示唑来膦酸的不良反应发生率非常高，应引起临床足够的重视，给予降温措施，及时监测血肌酐、血钙、磷、钾、镁、铁等生化指标，酌情对症处理，以促进不良反应平稳过渡，防止严重不良反应病例发生。

【参考文献】

- [1] 刘瑶，刘治军，傅得兴．新一代二膦酸盐类药物唑来膦酸的药理及临床 [J]．中国新药杂志，2004，13(11):1058-1060.
- [2] 蒋晔，张晓青，徐智儒．抗恶性高钙血症药物 -- 唑来膦酸 [J]．中国药学杂志，2005，40(14):1117-1118.
- [3] Evdokiou A, Labrinidis A. Induction of cell death of human osteogenic sarcoma cells by zoledronic acid resembles anoikis[J]. Bone, 2003, 33(2):216-228.
- [4] Reid IR, Gamble GD, Mesenbrink P, et al. Characterization of and risk factors for the acute-phase response after zoledronic acid[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(9):4380-4387.
- [5] 邓海鸥，李东风，张伟杰 等．静脉用唑来膦酸治疗老年骨质疏松患者时引起的急性期发热反应分析 [J]．南方医科大学学报，2011，31(12):2076-2078.
- [6] Dicunzo G, Vincenzi B, Santini D, et al. Fever after zoledronic acid administration is due to increase in TNF-alpha and IL-6[J]. J Interferon Cytokine Res, 2003, 23(11):649-654