

中图分类号: R95; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)05-0123-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.05.029



某院 229 例多发性骨髓瘤患者硼替佐米药品不良反应分析*

成美, 彭伟[△], 卞海林, 祁峰, 魏筱, 吴慧

(南通大学第四附属医院·江苏省盐城市第一人民医院, 江苏 盐城 224001)

摘要:目的 探讨硼替佐米药品不良反应(ADR)的临床表现及特点,促进其临床安全、合理用药。方法 收集某院血液内科2021年1月至2022年3月收治的多发性骨髓瘤患者使用硼替佐米发生的ADR报告,统计并分析患者的性别、年龄、基础疾病、首诊科室、住院时间、给药方案、给药途径、给药剂量、ADR累及系统/器官、临床表现、报告类型及转归。结果 共收集229份硼替佐米ADR报告,涉及患者229例,男女比例为1:1.06;61~70岁年龄段发生ADR的占比最高(50.66%,116/229);首诊科室排名第1的为骨科,86例(37.55%);合并基础疾病的126例(55.02%),以高血压(95例次)、糖尿病(26例次)常见;给药途径均为皮下注射;给药剂量大于2.00 mg的ADR发生率排名第1,共126例(55.02%);ADR涉及多个系统/器官,排名前5的分别为胃肠系统163例次(22.06%)、代谢和营养128例次(17.32%)、血液系统124例次(16.78%)、中枢及外周神经系统117例次(15.83%)、呼吸系统70例次(9.47%);ADR临床表现呈多样性,排名前3的分别为周围神经病变(97例次,13.13%)、血小板减少(93例次,12.58%)、低钾血症(86例次,11.64%);一般ADR134份(58.52%),新的ADR11份(4.80%),严重ADR84份(36.68%),其中215例(93.89%)患者经过治疗后好转或痊愈。结论 应高度重视硼替佐米ADR,使用时加强用药监测,以便及时发现和防治。

关键词: 硼替佐米;多发性骨髓瘤;药品不良反应;合理用药

Bortezomib - Induced Adverse Drug Reactions in 229 Patients with Multiple Myeloma in a Hospital

CHENG Mei, PENG Wei, BIAN Hailin, QI Feng, WEI Xiao, WU Hui

(The Fourth Affiliated Hospital of Nantong University · The First People's Hospital of Yancheng City, Yancheng, Jiangsu, China 224001)

Abstract: Objective To investigate the clinical manifestations and characteristics of adverse drug reactions (ADR) induced by bortezomib, and to promote its safe and rational use in the clinic. **Methods** The ADR reports of patients with multiple myeloma using bortezomib from January 2021 to March 2022 in the Department of Hematology of a hospital were collected, and the sex, age, underlying disease, department of initial diagnosis, length of hospital stay, regimen of administration, route of administration, dosage of administration, system / organ involved in ADR, clinical manifestation, report type and outcome of patients were statistically analyzed. **Results** A total of 229 ADR reports of bortezomib were collected, involving 229 patients. The ratio of male to female was 1 : 1.06, and the proportion of ADR was the highest in patients with the age of 61 - 70 years (50.66%, 116 / 229). The top one department of initial diagnosis with the most patients was orthopedics (86 patients, 37.55%). There were 126 patients (55.02%) with underlying diseases, most of which were hypertension (95 cases) and diabetes (26 cases). The route of administration was subcutaneous injection. The dosage of administration more than 2.00 mg induced the highest incidence of ADR, involving 126 patients (55.02%). The ADR induced by bortezomib involved multiple systems / organs, the incidence of ADR in the gastrointestinal system was the highest (22.06%, with 163 cases), followed by metabolism and nutrition (17.32%, with 128 cases), blood system (16.78%, with 124 cases), central and peripheral nervous system (15.83%, with 177 cases) and respiratory system (9.47%, with 70 cases). The clinical manifestations of ADR were multiple, among which, the incidence of peripheral neuropathy was the highest (13.13%, with 97 cases), followed by thrombocytopenia (12.58%, 93 cases) and hypokalemia (11.64%, 86 cases). There were 134 reports (58.52%) with mormal ADR, 11 reports (4.80%) with new ADR, 84 reports (36.68%) with severe ADR. Among the 229 patients, there were 215 patients (93.89%) improved or recovered after treatment. **Conclusion** We should pay attention to the ADR induced by bortezomib and strengthen the monitoring of drug use to detect and prevent the ADR in time.

Key words: bortezomib; multiple myeloma; adverse drug reactions; rational drug use

多发性骨髓瘤(MM)为浆细胞恶性增殖性疾病,属临床常见的血液系统恶性肿瘤,其发病率约占全部恶性血液系统肿瘤的10%~15%^[1]。传统的化学治疗(简称化疗)方案完全缓解率低,中位生存期短^[2]。蛋白酶抑制剂硼替佐米属新型抗癌药物,可抑制核转录因子-

κB(NF-κB)活化,诱导细胞凋亡,治疗MM的疗效较佳,可有效改善预后^[3],对初发或复发/难治MM的疗效较好^[4]。美国国家综合癌症网络(NCCN)及中国多发性骨髓瘤诊治指南均推荐硼替佐米为治疗MM的一线用药,但其药品不良反应(ADR)较多^[5-7],常见的有周围

*基金项目:江苏省药学会-恒瑞医院药学基金科研项目[H202048];江苏省药学会-奥赛康临床药学基金科研项目[A202034]。

第一作者:成美,女,大学本科,副主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)88332319@qq.com。

[△]通信作者:彭伟,男,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学,(电话)0515-66696952。

神经病变、血细胞减少、肺部感染、消化道症状、带状疱疹病毒感染等^[8-9],罕见的严重ADR有肠梗阻、感染性休克、肺损伤等,甚至致死、致残^[7]。本研究中对229份硼替佐米ADR报告进行分析,探讨了ADR的发生特点,为其临床安全、合理用药及加强ADR风险管控提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

通过医院信息系统(HIS)收集某院血液内科2021年1月至2022年3月收治的229例MM患者发生硼替佐米ADR的报告,采用Excel软件进行统计与分析。

参照《药品不良反应报告和监测管理办法》(卫生部令第81号),NCCN常规不良反应判定标准第4版(NCI CTCAE, version 4.0),硼替佐米药品说明书,相关指南及文献,对229份硼替佐米ADR报告涉及患者的性别、年龄、基础疾病、首诊科室、住院时间、给药方案、给药途径、给药剂量、ADR累及系统/器官、临床表现、报告类型、转归等进行综合分析。

2 结果

2.1 患者一般资料

229例ADR患者中,男111例,女118例,男女比例为1:1.06;年龄41~75岁,平均(63.3±7.7)岁,其中61~70岁116例(50.66%),占比最高;住院时间2~69 d,平均(14.2±6.2)d。229例MM患者硼替佐米联合化疗方案中,VRD(硼替佐米+来那度胺+地塞米松)方案143例(62.45%),占比最高。详见表1和表2。

表1 硼替佐米ADR患者的年龄与性别分布[例(%)]

Tab.1 Distribution of age and sex of patients with ADR induced by bortezomib [case (%)]

年龄	男	女	合计
41~50岁	1(0.90)	12(10.17)	13(5.68)
51~60岁	35(31.53)	16(13.56)	51(22.27)
61~70岁	52(46.85)	64(54.24)	116(50.66)
70岁以上	23(20.72)	26(22.03)	49(21.40)
合计	111(48.47)	118(51.53)	229(100.00)

表2 硼替佐米ADR患者化疗方案(n=229)

Tab.2 Chemotherapy regimen of patients with ADR induced by bortezomib (n=229)

化疗方案	例数	构成比(%)
VRD(硼替佐米+来那度胺+地塞米松)方案	143	62.45
BTd(硼替佐米+沙利度胺+地塞米松)方案	29	12.66
BD(硼替佐米+地塞米松)方案	28	12.23
BCD(硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松)方案	16	6.99
PAD(硼替佐米+脂质体多柔比星+地塞米松)方案	9	3.93
PVD(硼替佐米+泊马度胺+地塞米松)方案	4	1.75

2.2 患者首诊科室分布

MM多无特异性症状,未确诊前,部分患者因临床表现不同就诊于不同科室,首次选择就诊血液内科的

相对较少。经调查,229例ADR患者中,首诊科室排名前3的分别为骨科(37.55%)、血液内科(13.97%)、肾内科(9.17%)。详见表3。

表3 硼替佐米ADR患者首诊科室分布(n=229)

Tab.3 Distribution of department of initial diagnosis of patients with ADR induced by bortezomib (n=229)

科室	例数	构成比(%)	科室	例数	构成比(%)
骨科	86	37.55	心胸外科	5	2.18
血液内科	32	13.97	呼吸内科	4	1.75
肾内科	21	9.17	内分泌科	4	1.75
中医科	20	8.73	疼痛科	4	1.75
消化内科	18	7.86	心血管内科	4	1.75
神经内科	8	3.49	其他(肿瘤内科、 急诊科、皮肤科、 神经外科、五官科)	11	4.80
风湿免疫科	6	2.62			
体检中心	6	2.62			

2.3 合并基础疾病

229例ADR患者中,合并基础疾病126例(55.02%),其中合并高血压(95例次),糖尿病(26例次),肾功能不全(15例次),贫血(14例次),冠状动脉粥样硬化性心脏病(11例次),慢性乙型病毒性肝炎(10例次),慢性胃炎(8例次),高血脂(5例次),未分化结缔组织病(5例次),慢性阻塞性肺疾病(5例次),强直性脊柱炎(4例次),甲状腺激素减少(4例次),慢性支气管炎(4例次),慢性丙型肝炎(3例次),肾性贫血(3例次),肺气肿(3例次),精神分裂(3例次),脑梗死(2例次),心功能不全(2例次),房颤(1例次),间质性肺炎(1例次),心脏瓣膜病(1例次);无基础疾病103例(44.98%)。

2.4 给药途径、给药剂量分布

229例ADR患者的给药途径均为皮下注射。给药剂量大于2.00 mg的ADR发生率排名第1(126例,55.02%),其次为2.00 mg(70例,30.57%),再次为小于2.00 mg(33例,14.41%)。

2.5 累及系统/器官及主要临床表现

229例ADR涉及多个系统/器官,主要包括消化系统、代谢和营养、血液系统、中枢及外周神经系统、呼吸系统等。详见表4。

2.6 排名前10的临床表现

229例ADR的临床表现呈多样性,其中排名靠前的有周围神经病变、血小板减少、低钾血症。详见表5。

2.7 ADR报告类型及转归

229份ADR报告中,一般ADR 134份(58.52%),新的ADR 11份(4.80%),严重ADR 84份(36.68%)。其中,215例(93.89%)患者经过治疗后好转或痊愈,11例(4.80%)无明显改善,3例(1.31%)病情加重自动出院。

3 讨论

3.1 患者一般情况

229例ADR患者的性别无明显差异。61~70岁年

表4 硼替佐米ADR累及系统/器官及主要临床表现(n=739)
Tab. 4 Systems/organs and main clinical manifestations involved in ADR induced by bortezomib (n=739)

累及系统/器官	例次	构成比(%)	临床表现(例次)
胃肠系统	163	22.06	便秘(46),腹泻(42),恶心(16),腹胀(14),呕吐(10),消化不良(8),腹痛(7),食欲下降(6),胃部不适(4),呃逆(3),肠梗阻(2),胃痛(1),胃酸(1),胃肠不适(1),口苦(1),粪便异常(1)
代谢和营养	128	17.32	低钾血症(86),低钙血症(22),水肿(7),血脂异常(5),电解质紊乱(3),血糖升高(3),三酰甘油升高(1),胆固醇升高(1)
血液系统	124	16.78	血小板减少(93),骨髓抑制(8),血红蛋白减少(8),白细胞减少(6),淋巴细胞减少(4),中性粒细胞减少(3),粒细胞减少(1),红细胞减少(1)
中枢及外周神经系统	117	15.83	周围神经病变(97)(麻木78/神经痛19),失眠(12),头晕(4),头痛(2),嗜睡(1),颈部隐痛不适(1)
呼吸系统	70	9.47	咳嗽(24),上呼吸道感染(16),肺部感染(12),咳痰(9),气喘(3),呼吸困难(2),咽痛(2),咽喉不适(1),咯血(1)
全身性	66	8.93	乏力(40),发热(23),感染性休克(2),多汗(1)
肝胆系统	30	4.06	肝功能异常(28),肝损害(1),丙氨酸氨基转移酶升高(1)
皮肤及其附件	15	2.03	瘙痒(7),皮疹(6),软组织感染(1),静脉炎(1)
感染和侵袭	14	1.89	真菌感染(8),带状疱疹(3),疱疹(2),败血症(1)
心血管系统	5	0.68	心慌(2),胸闷(1),心动过速(1),肺动脉高压(1)
五官	4	0.54	眼结膜炎(3),视物模糊(1)
肌肉骨骼系统	3	0.41	腰背疼痛(1),下肢酸胀痛(1),下肢疼痛(1)

注:1例ADR可能累及多个系统/器官,故ADR例次大于患者例数。

Note: One case of ADR may involve multiple systems/organs, so the cases of ADR are more than those of patients.

表5 硼替佐米ADR排名前10的临床表现分布(n=739)

Tab. 5 Distribution of top 10 clinical manifestations of ADR induced by bortezomib (n=739)

排名	临床表现	例次	构成比(%)	排名	临床表现	例次	构成比(%)
1	周围神经病变	97	13.13	6	乏力	40	5.41
2	血小板减少	93	12.58	7	肝功能异常	28	3.79
3	低钾血症	86	11.64	8	咳嗽	24	3.25
4	便秘	46	6.22	9	发热	23	3.11
5	腹泻	42	5.68	10	低钙血症	22	2.98

注:1例ADR可能导致多个临床表现,故ADR例次数大于患者例数。

Note: One case of ADR may involve multiple clinical manifestations, so the cases of ADR are more than those of patients.

龄段ADR占比最高,原因可能为MM好发于老年人群,且发病率随年龄的增长会不断上升^[10]。同时,老年人机体器官功能下降,又普遍存在基础疾病,药物的吸收、分布、代谢及排泄功能减慢,药物易蓄积。另外,老年人对药物的

敏感性和耐受性不同于中青年,更易出现ADR^[11]。患者住院时间2~69d,硼替佐米于入院后予第1,4,8,11天用药,多数患者化疗后均于次日出院,用药相对较安全。以硼替佐米为基础的联合化疗方案中,VRD(硼替佐米+来那度胺+地塞米松)方案占比最高(62.45%),原因可能为VRD方案有助于减少ADR^[12-13]。

3.2 首诊科室

MM起病隐匿,临床表现包括骨痛、贫血、肾功能不全、感染、神经症状、高钙血症等。初次就诊易误诊、漏诊,部分患者会根据症状首选骨科、肾内科等科室就诊,又因辅助检查结果异常转入血液内科治疗。由表3可知,患者首诊科室不一,排名前3的分别为骨科、血液内科、肾内科。骨痛为常见早期症状,本研究中较多患者因不同限度的腰骶部、关节、四肢、肋骨疼痛等首选骨科就诊,未直接就诊于血液内科,甚至有患者自行到社区医院就诊或长期口服止痛药。据报道,该疾病的早期误诊率高达65.17%^[14-16],不同体质、不同疾病状态患者的ADR临床表现不同^[17]。故应提高临床医师对该疾病的认识,以防误诊和漏诊,以免延误最佳治疗时间,从而降低ADR的发生率。

3.3 合并基础疾病

ADR患者合并基础疾病中,高血压、糖尿病较多,与文献^[7]报道一致。本研究中合并基础疾病患者ADR发生率偏高,而基础疾病也是ADR发生的危险因素。MM大多是老年患者,常因基础疾病需联用其他药物,同时老年患者免疫力和耐受力均较差,ADR发生率会随之升高。药品说明书提示,使用硼替佐米会升高低血压的发生率,引起头晕、乏力等,合并高血压患者应谨慎用药。对于同时使用多种其他药物和有严重基础疾病的患者有罕见的急性肝功能衰竭。有研究指出,糖尿病史是发生周围神经病变ADR的危险因素^[18]。故临床应重点关注易发生ADR且合并有基础疾病的高风险人群。

3.4 给药途径及剂量

ADR患者的给药途径均为皮下注射。研究表明,该给药途径不仅不影响疗效,且安全性更好,相比静脉注射,周围神经病变、血小板减少症、中性粒细胞减少症、腹泻等相关ADR更少^[19-20]。给药剂量与ADR发生率成正比,硼替佐米ADR与其给药剂量及累积剂量有关^[21-22]。减少给药剂量或给药频次,ADR发生率明显降低^[23]。故应规范硼替佐米的用法用量,以降低用药风险。

3.5 累及系统/器官

由表4可知,229例ADR累及多个系统/器官,排名前5的分别为胃肠系统、代谢和营养、血液系统、中枢及外周神经系统、呼吸系统,与文献^[7,24-25]报道一致。

3.6 临床表现

硼替佐米ADR临床表现呈多样性,由表4和表5可

见,以周围神经病变、血小板减少、低钾血症、便秘、腹泻、乏力为主,多为常见ADR。

周围神经病变排名第1。主要体现在四肢末端麻木、神经痛,是最主要的非血液系统ADR,患者常因难以耐受麻木、疼痛感而影响生活质量,甚至危及生命,最终只能减低剂量,延缓治疗,甚至终止治疗。据报道,使用硼替佐米致周围神经病变的发生率为40%~60%^[26]。一项针对硼替佐米神经毒性的回顾性研究显示,39例患者中14例有严重的疼痛症状,50%以上的患者需使用止痛药^[27]。故临床用药时应密切监测神经病变,出现麻木、灼烧感、神经性疼痛等症状时应及时使用神经保护剂,并调整硼替佐米剂量或间隔或中止治疗,避免严重的、不可逆的神经损害。

血小板减少排名第2。均呈短暂性、可逆性,大多只需密切监测,无需特殊处理。但本研究中有1例患者入院时血小板正常,用药后血小板计数低至 $4 \times 10^9 / L$,伴出血,予重组人血小板生成素等治疗后,指标恢复正常。故应密切监测血常规,血小板计数低于 $20 \times 10^9 / L$ 或有出血时,应及时予输注血小板、注射重组人血小板生成素注射液等对症治疗。

低钾血症排名第3。本研究中有多个患者用药后血钾降低,低钾持续时间久,有的甚至达到危急值 $2.50 \text{ mmol} / L$ 以下,而严重低钾会引起麻痹性肠梗阻、代谢性碱中毒、呼吸停止等。故临床应密切监测血钾指标,提前预防,及时干预。

应重点关注便秘、腹泻、腹痛、腹胀、呕吐等胃肠道ADR。出现严重腹泻时,应注意观察有无水、电解质及酸碱平衡失调,遵医嘱予以补液等对症支持治疗。目前,有硼替佐米致肠梗阻的报道^[28],药品说明书中也有提及。肠梗阻会影响正常化疗,导致延迟、中断或调整治疗方案,甚至危及生命。用药过程中如出现便秘,予清淡饮食,多喝水,及时使用乳果糖、开塞露等润肠通便药物,可提前预防。一旦出现肠梗阻,应及时予以禁食,胃肠减压,纠正水、电解质紊乱等对症处理。

不容忽视呼吸系统ADR,主要体现在咳嗽、发热、呼吸困难、肺部感染等。本研究中有3例患者用药后出现严重肺部感染,继而致感染性休克、败血症。硼替佐米引起肺损伤ADR危害大,死亡率高。朱玲娜等^[24]的报道显示,15例肺损伤ADR患者中7例死亡。故临床使用中一旦出现发热、咳嗽、呼吸困难等应及时告知医师和临床药师,密切监测影像学。

本研究中的ADR临床表现还有肝功能异常、带状疱疹、真菌感染、肺动脉高压等,虽发生率不高,但也应引起重视。

3.7 新的严重ADR

229例ADR中,新的ADR 11例,涉及ADR临床表现有呃逆、血红蛋白减少、血脂异常、电解质紊乱,均未

收载于药品说明书中。治疗MM中硼替佐米ADR无低钾血症,但该药治疗套细胞淋巴瘤的ADR有低钾血症,且查看美国食品和药物管理局(FDA)发布的ADR中均记载有低钾血症。故本研究中未将低钾血症纳入新的ADR。可进一步研究其因果关系,警惕ADR对患者及疾病的影响。严重ADR 84例,临床表现有周围神经病变、肠梗阻、腹泻、便秘、肝损伤、血小板减少、感染性休克、败血症、肺部感染、带状疱疹等,如不及时治疗,会影响MM的治疗效果,甚至危及患者的生命,应引起重视。

3.8 结语

硼替佐米治疗MM的临床疗效较好,但ADR发生率也较高,甚至会发生严重的罕见ADR。故临床应充分了解硼替佐米的相关ADR,加强用药监测,做到及时发现、及时预防和及时处理,最终降低ADR及严重ADR的发生率,确保临床用药安全、有效。

参考文献

- [1] RAJKUMAR SV, DIMOPOULOS MA, PALUMBO A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15: e538 - e548.
- [2] 邹健,孙丽华,孟亚红,等.改良PAD方案治疗初发多发性骨髓瘤的疗效及安全性[J]. *中国临床医学*, 2016, 23(6): 782 - 783.
- [3] 梁贻隐,任汉云,岑溪南,等.硼替佐米为基础的化疗方案治疗多发性骨髓瘤患者的疗效及预后因素分析[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(3): 225 - 230.
- [4] PANTANI L, ZAMAGNI E, ZANNETTI BA, et al. Bortezomib and dexamethasone as salvage therapy in patients with relapsed / refractory multiple myeloma: analysis of long - term clinical outcomes [J]. *Annals of Hematology*, 2014, 93(1): 123 - 128.
- [5] 张丽,罗文达,沈健,等.含硼替佐米的联合化疗对多发性骨髓瘤的治疗效果及不良反应[J]. *中华全科医学*, 2016, 14(11): 1826 - 1828.
- [6] 王丽,左丽宏,南红,等.47例多发性骨髓瘤患者皮下注射硼替佐米致不良反应的护理[J]. *中华护理杂志*, 2014, 49(7): 813 - 815.
- [7] 王雪,董迪,甄健存.硼替佐米所致62例不良反应文献分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(24): 2467 - 2470.
- [8] XIE JD, CHEN SR, CHEN H, et al. Bortezomib induces neuropathic pain through protein kinase C - mediated activation of presynaptic NMDA receptors in the spinal cord [J]. *Neuropharmacology*, 2017, 123: 477 - 487.
- [9] CAMDO C, DA SILVA FILHO MI, WEINHOLD N, et al. Bortezomib - induced peripheral neuropathy: a genome - wide association study on multiple myeloma patients [J]. *Hematol Oncol*, 2018, 36(1): 232 - 237.
- [10] 符美华.硼替佐米联合地塞米松治疗多发性骨髓瘤的临床分析[J]. *中外医疗*, 2019, 39: 92 - 94.
- [11] 梁永红,黄莉,刘恒戈.618例抗肿瘤药物不良反应报告分析[J]. *西北药学杂志*, 2017, 32(5): 672 - 673.
- [12] ROUSSEL M, LAUWERS - CANCES V, ROBILLARD N, et al.