

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.12.035

甲磺酸伊马替尼药品不良反应文献分析

蒋同勇, 梁茂本[△]

(南京医科大学附属淮安第一医院, 江苏 淮安 223300)

摘要:目的 探讨甲磺酸伊马替尼药品不良反应(ADR)的特点及相关因素,为临床合理用药提供参考。方法 利用中国医院数字图书馆、维普医药信息资源服务系统、万方数据医药信息系统,以“伊马替尼”或“格列卫”为主题词,检索2003年1月至2018年6月国内公开报道的甲磺酸伊马替尼所致ADR,分析其特点及相关因素。结果 共检索到49例ADR,男女比例为29:20,中老年(50岁以上)为高发人群;患者原发疾病以慢性粒细胞白血病最多见。临床ADR主要表现为皮肤及其附件(最多见)、消化系统、呼吸系统和心血管系统等损害。结论 应加强甲磺酸伊马替尼ADR的临床监测,确保临床用药安全、合理、有效。

关键词:甲磺酸伊马替尼;药品不良反应;文献分析;合理用药

中图分类号:R969.3;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)12-0108-03

Adverse Drug Reactions of Imatinib Mesylate: A Literature Review

JIANG Tongyong, LIANG Maoben

(Huai'an First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Huai'an, Jiangsu, China 223300)

Abstract: Objective To investigate the characteristics and related factors of adverse drug reactions (ADRs) induced by imatinib mesylate in order to provide reference for rational drug use in the clinic. **Methods** The ADRs induced by imatinib mesylate were retrieved from January 2003 to June 2018 in China by using Chinese Hospital Digital Database, VIP medical information system and Wanfang medical information system with the "Imatinib" or "Gleevec" as the keywords, and their characteristics and related factors were analyzed.

Results A total of 49 ADRs were retrieved, with a male-to-female ratio of 29:20. Middle-aged and elderly people (over 50 years old) were at high risk. Chronic myelogenous leukemia was the most common primary disease. The main clinical manifestations of ADRs were skin and its appendages (the most common), digestive system, respiratory system and cardiovascular system. **Conclusion** The clinical monitoring of ADRs induced by imatinib mesylate should be strengthened to ensure the safety, rationality and effectiveness of the clinical medication.

Key words: imatinib mesylate; adverse drug reactions; literature review; rational drug use

甲磺酸伊马替尼为首个上市并应用于临床的酪氨酸激酶抑制剂,能高度选择性抑制酪氨酸激酶(包括BCR-ABL融合蛋白、c-kit蛋白和PDGFR-α蛋白)与底物磷酸化和一系列信号传导,从而抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡。其用于靶向治疗慢性粒细胞白血病(CML)较成功。目前已作为治疗CML、胃肠间质瘤(GIST)和急性淋巴细胞白血病(ALL)的一线用药。为了解该药的安全性,本研究中收集并分析了2003年1月至2018年6月国内公开报道的伊马替尼所致药品不良反应(ADR)相关文献资料46篇(49例)。现报道如下。

1 资料与方法

利用中国医院数字图书馆、维普医药信息资源服务系统、万方数据医药信息系统,以“伊马替尼”或“格列卫”为主题词检索2003年1月至2018年6月国内公开报道的甲磺酸伊马替尼所致ADR文献46篇,来自30种国内期刊,合计49例报道(核对原文均为个案报道)。分析患者的性别与年龄分布、原发疾病分布及临床表现类型。

2 结果

2.1 患者性别与年龄

结果见表1。49例ADR患者中,男29例(59.18%),女20例(40.82%);年龄26~81岁^[1-2],平均(55.05±14.22)岁;死亡3例^[3-5]。

表1 甲磺酸伊马替尼致ADR患者的性别与年龄分布

年龄(岁)	男(例)	女(例)	合计(例)	构成比(%)
21~30	3	1	4	8.16
31~40	3	2	5	10.20
41~50	5	3	8	16.33
51~60	8	8	16	32.65
≥61	10	6	16	32.65
合计	29	20	49	100.00

2.2 原发疾病

结果见表2。

2.3 ADR临床表现类型

结果见表3。

第一作者:蒋同勇,男,主管药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)294290884@qq.com。

[△]通信作者:梁茂本,男,主任药师,硕士研究生导师,研究方向为医院药学,(电子信箱)liangmaoben@sina.com。

表2 甲磺酸伊马替尼致ADR患者原发疾病分布情况($n=49$)

原发疾病	例数(例)	构成比(%)
慢性粒细胞性白血病	27	55.10
胃肠间质瘤	12	24.49
慢性粒细胞性白血病合并高血压、白癜风等	4	8.16
肠胃间质瘤合并乙型肝炎	2	4.08
慢性粒细胞性白血病合并乙型肝炎	1	2.04
肠胃间质瘤合并高血压	1	2.04
盆腔间质瘤合并高血压、肺部慢性炎症等	1	2.04
腹膜间质瘤	1	2.04

3 讨论

由表1可见,随着患者年龄的增长,ADR发生率越来越高,特别多见于50岁以上患者(32例,65.31%),其中老年患者(≥ 61 岁)16例(32.65%),3例死亡患者年龄分别为50岁^[5]、70岁^[3]和72岁^[4]。张颖等^[3]报道,患者,女,70岁,因诊断为CML(急变),选择甲磺酸伊马替尼200 mg(每日2次)治疗。服药当日患者述皮肤瘙痒,予西替利嗪口服后症状缓解。服药后第8日,患者再次感到皮肤瘙痒,体格检查见全身皮肤潮红、水肿,可见

表3 甲磺酸伊马替尼致ADR临床表现类型($n=240$)

类型	临床表现	例次	构成比(%)
皮肤及其附件	瘙痒(19),鳞屑或脱屑(13),红斑或红斑渗液(8),丘疹(8),皮疹(6),皮肤溃疡(3),皮肤潮红(4),皮肤开裂(3),色素沉着(3),皮下瘀斑(2),皮肤干燥(2),疮疹(1)	72	30.00
消化系统	恶心(9),腹胀(6),黄疸(4),腹痛(3),腹腔积液(3),呕吐(3),纳差(3),转氨酶升高(2),腹腔积液(2),腹泻(1)	36	15.00
呼吸系统	呼吸急促或困难(11),肺部感染(8),咳嗽(5),咯血(6),呼吸衰竭(1)	31	12.92
心血管系统	胸闷(6),胸腔积液(6),心包积液(3),心悸(2),胸痛(2),血小板下降(2),心律失常(1),心绞痛(1),左心衰竭(1),室性早搏(1),左心功能不全(1),红细胞下降(1),白细胞下降(1)	28	11.67
神经系统	乏力(6),头昏或头痛(2),肌力下降或肌肉疼痛(2),感觉减退(1),烦躁(1)	12	5.00
泌尿系统	肾功能损害(1),尿量减少(1),尿黄(1)	3	1.25
全身性损伤	全身水肿(8),体温升高(6),过敏性休克(2),全身或局部淋巴结肿大(2),全身发紧(1),全身骨痛(1)	20	8.33
其他	四肢或下肢水肿(11),面部水肿(8),眼睑或结膜水肿(4),眼底、结膜出血或充血(3),腹部正中条形疤痕(3),阴囊肿胀(1),腹肌紧张(1),鼻出血(1),口腔溃疡(1),脱发(1),关节腔积液(1),男性乳房发育(1),口唇灰白(1),眼睑外翻(1)	38	15.83

注:由于ADR涉及多个系统/器官,故例次数大于病例数。

糠状细碎脱屑,呈红皮病的临床表现,立即静脉注射地塞米松10 mg(每日1次),5 d后患者症状缓解,停用地塞米松。服药第16日体格检查发现,患者全身皮肤散在针头大红色斑疹,压之褪色,类似麻疹,再予地塞米松(用法剂量同前)。服药第18日患者开始出现双手及面部皮肤大面积剥脱,停用伊马替尼,继续予以地塞米松,并给予预防感染、对症支持治疗,加强护理。服药后第22日,患者因重症肺炎导致呼吸循环衰竭死亡。年龄较大患者ADR发生比例较高,可能是因为随着年龄的增长人体各脏器功能减退,甲磺酸伊马替尼在血液循环中的药物清除能力下降导致药物蓄积,进而增加ADR的发生风险。

由表2可见,CML患者服用甲磺酸伊马替尼发生ADR的比例最高(55.10%),这可能与该药最早应用于CML的治疗有关。49例ADR中有3例患者合并乙型肝炎。赵攀等^[4]报道,患者,男,72岁,确诊CML(慢性期),BCR-ABL融合基因阳性(P210)。既往慢性乙型病毒性肝炎病史20余年,给予患者口服伊马替尼400 mg(每日1次)治疗。用药至第11个月患者开始出现乏力、腹胀、纳差、尿黄、肤色发黄,转氨酶及胆红素大幅升高,凝血酶原时间大幅延长,腹部B型超声检查示肝脏体积缩小,包膜欠光滑,门静脉内径1.4 cm,腹盆腔积液,

“小三阳”,HBV-DNA定量 9.25×10^5 copies/mL。重症肝炎考虑为乙肝病毒再激活后导致的肝功能损害。立即停用伊马替尼,加用恩替卡韦联合阿德福韦酯抗病毒治疗,同时予保肝、退黄、输注新鲜血浆等支持治疗,但患者肝功能损害病情进行性恶化,3周后死亡。建议临床医师应用甲磺酸伊马替尼过程中应注意询问患者的既往史,对于有肝、肾基础疾病的患者,应仔细权衡利弊后决定是否使用该药,并加强监护;一旦出现ADR应及时停药并对症治疗。

皮肤及其附件的ADR也多有报道^[5-7]。口服甲磺酸伊马替尼有31%~44%的患者出现皮肤反应^[8],最常见的为麻疹样药疹。由表3可见,皮肤及其附件ADR的发生率最高,且通常呈剂量依赖性,与国外报道一致^[9]。胡荣毅等^[7]报道,患者,女,48岁,因胃间质瘤术后约1个月发现肝脏占位性病变,给予甲磺酸伊马替尼片400 mg口服(每日1次)。约1个月后胸背部出现稀疏鲜红色斑疹、丘疹,针尖大小,轻痒,自行口服抗过敏药后皮疹部分消退,留下小片状淡褐色色素沉着斑。5 d后全身皮疹再发加重,绿豆大小,密集分布,伴剧烈瘙痒,全身皮疹迅速融合,弥漫潮红、肿胀,尤以肢端为甚,行动受限,自觉皮肤灼热,全身皮疹表面密集糠状或叶片状脱屑。停用甲磺酸伊马替尼,给予对症治疗,全身皮疹明显好

转。患者再次自行口服甲磺酸伊马替尼片 200 mg(每日 2 次),服药后全身皮疹迅速加重,弥漫潮红,四肢远端皮肤高度肿胀,无法行走,剧痒,伴发热(38.5℃),不思饮食,肢体乏力。双颌下、双腹股沟可触及多枚蚕豆至鹌鹑蛋大小肿大淋巴结。头面部、躯干、四肢弥漫性潮红斑,表面潮湿,其上覆密集糠状或灰白叶片状鳞屑。双小腿、双足背、手掌红斑表面渗液明显,高度肿胀,压痛阳性。颈项、外阴、腹部、臀部见多处线状裂隙,点状、斑片状糜烂或类圆形浅溃疡,表面清洁。口唇较多灰白色分泌物,双眼睑轻度外翻。但甲磺酸伊马替尼对皮肤损害的机制目前尚不清楚,可能与伊马替尼本身的药理学作用有关,也可能是伊马替尼导致的超敏反应。

甲磺酸伊马替尼对神经系统的损害主要表现为乏力、头昏或头痛、肌力下降或肌肉疼痛等,其引起周围神经病变国内外只有 2 例报道^[10-11]。王博等^[12]报道,患者,男,59 岁,有乙型肝炎病史 20 年,确诊为 GIST,并行肿瘤切除术,术后为防止肿瘤复发,规律服用甲磺酸伊马替尼 400 mg(每日 1 次),服药 5 周后,出现乏力加重,伴恶心厌食,同时出现腹痛、皮肤及巩膜黄染。诊断为乙型肝炎重叠戊型肝炎,虽采取保肝、降血氨、降黄等对症治疗,病情未见好转,后出现昏迷,全身皮肤及巩膜重度黄染;肝掌阳性;双大腿内侧、会阴部及肘部大片皮下瘀斑,四肢明显水肿;全腹肌紧张,移动性浊音可疑阳性。诊断为急性肝功能衰竭(药物性)、肝性脑病。进行人工肝治疗,病情逐渐加重,遂行肝移植,患者于术后 4 周痊愈出院,其肝肾功能、凝血功能指标基本恢复正常。

甲磺酸伊马替尼对呼吸系统的损害主要表现在肺部感染率较高,临床应重视。穆维静等^[13]报道了 1 例 59 岁男性患者,6 个月前确诊为 CML,口服甲磺酸伊马替尼 400 mg(每日 1 次)治疗。感冒后患者出现活动后气短,逐渐加重,胸部 CT 检查提示间质性肺炎,结合病史及相关检查,考虑为甲磺酸伊马替尼所致,遂停用。该药对心血管系统的损害较严重,甚至危及生命,其主要临床表现见表 3。刘娜等^[14]报道,患者,女,39 岁,因 CML(急变期)口服甲磺酸伊马替尼胶囊 400 mg(每日 2 次),1 d 后出现胸闷,2 d 后早晨症状加重,呼吸加快,坐起后症状缓解,午后诉胸闷憋气加重,呼吸急促,伴双侧胸痛,端坐位后仍无缓解,CT 显示心包、双侧胸腔积液^[14]。

此外,张静^[15]报道了 1 例男患者,因 CML(急变期)

至 300 mg(每日 1 次),白细胞、血小板及红细胞仍持续降低。高华强等^[16]报道了 1 例 CML 口服甲磺酸伊马替尼 600 mg(每日 1 次),引起急性肾功能衰竭。

综上所述,甲磺酸伊马替尼的 ADR 主要表现为全身性损害及呼吸系统、消化系统、心血管系统等病变,临床用于治疗心功能不全、严重肾功能不全等患者时应密切注意,一旦出现 ADR 应及时停药并对症治疗。

参考文献:

- [1] 操淮芳,吕孙成. 格列卫引起急性冠脉综合征 1 例[J]. 中国实用医学,2007,2(36):183-184.
- [2] 张振龙,赵瑾,孙雪峰,等. 伊马替尼治疗慢性粒细胞性白血病致严重皮肤损害一例[J]. 华北国防医药,2007,19(6):56-57.
- [3] 张颖,姜世峰,陈林,等. 甲磺酸伊马替尼诱发剥脱性皮炎 1 例[J]. 重庆医科大学学报,2007,32(8):886.
- [4] 赵攀,谭竞,魏锦. 酪氨酸激酶抑制剂致慢性髓系白血病患者乙肝再激活 1 例并文献复习[J]. 肿瘤防治研究,2015,42(1):90-91.
- [5] 刘东芳,张成侠,冯志刚. 甲磺酸伊马替尼治疗晚期慢性粒细胞白血病致多浆膜腔积液一例并文献复习[J]. 中外医疗,2009,28(30):189.
- [6] 喻文峰,陈文举. 甲磺酸伊马替尼致严重不良反应 1 例[J]. 实用医药杂志,2013,30(10):891.
- [7] 胡荣毅,黄萌,周小勇,等. 甲磺酸伊马替尼致严重剥脱性皮炎 1 例[J]. 药物流行病学杂志,2015,24(5):315.
- [8] HEIDARY N, NAIK H, BURGINS. Chemotherapeutic agents and the skin: an update[J]. J Am Acad Dermatol,2008,58(4):545-570.
- [9] BROUARD M, SAURAT JH. Cutaneous reactions to STI571[J]. N Engl J Med,2001,345(8):618-619.
- [10] 赵攀,谭竞. 伊马替尼致周围神经病变 1 例并文献复习[J]. 湖北民族学院学报(医学版),2014,31(2):72.
- [11] JOHNSON JR, BROSS P, COHEN M, et al. Approval Summary Imatinib Mesylate Capsules for Treatment of Adult Patients with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase[J]. Clin Cancer Res, 2003,9(6):1972-1979.
- [12] 王博,梁锐,曲衍清,等. 肝移植治疗甲磺酸伊马替尼所致肝功能衰竭一例[J]. 中华器官移植杂志,2011,32(3):188.
- [13] 穆维静,任晓蕾,张黎,等. 甲磺酸伊马替尼致药物性肺损伤 1 例[J]. 药品评价,2015,12(4):40.
- [14] 刘娜,扈江伟,侯彩妍,等. 甲磺酸伊马替尼胶囊引起心包积液[J]. 药物不良反应杂志,2007,9(3):205.
- [15] 张静. 甲磺酸伊马替尼致严重不良反应 1 例[J]. 中国医院药学杂志,2008,28(11):955.
- [16] 高华强,王志清,朱文艳,等. 伊马替尼治疗慢性粒细胞性白血病致急性肾功能损害一例[J]. 中华临床医师杂志:电子版,2013,7(15):7320.

(收稿日期:2018-08-10)

本栏目由

重庆药友制药有限责任公司

协办

口服甲磺酸伊马替尼 600 mg(每日 1 次),即出现白细胞、血小板及红细胞降低,后用量减