

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)20-0126-03
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.20.030



临床药师参与1例羟基脲致下肢皮肤溃疡用药实践*

戴文真, 单雪峰, 郑姣妮[△]

(重庆医科大学附属璧山医院·重庆市璧山区人民医院, 重庆 402760)

摘要:目的 为羟基脲致下肢皮肤溃疡的诊治提供参考。方法 回顾医院收治的1例羟基脲治疗原发性血小板增多症(ET)引起下肢溃疡老年女性患者的诊治过程。患者入院后经验性给予注射用阿莫西林钠克拉维酸钾静脉滴注+羟基脲片口服。但临床药师查房追问病史发现,患者近1年反复出现口腔溃疡且不易恢复,根据患者用药史、羟基脲药品说明书和相关文献,考虑为羟基脲引起的皮肤血管毒性,建议主管医师减量或换药。结果 综合血液科医师会诊意见,主管医师换药为阿那格雷。20 d后患者症状改善,带药出院。结论 临床药师参与临床会诊,可保证患者用药的安全有效;建议将使用羟基脲的患者纳入重点监护人群,尽早发现该类患者可能出现的药品不良反应,尽早干预,以减少其发生风险。

关键词:临床药师;羟基脲;皮肤溃疡;原发性血小板增多症;药学监护

Clinical Pharmacists' Interventions in the Medication Treatment of Lower Extremity Skin Ulcer Induced by Hydroxycarbamide: A Case Report

DAI Wenzhen, SHAN Xuefeng, ZHENG Jiaoni

(Bishan Hospital of Chongqing Medical University · Bishan Hospital of Chongqing, Chongqing, China 402760)

Abstract: **Objective** To provide a reference for the diagnosis and treatment of lower extremity skin ulcer induced by hydroxycarbamide. **Methods** The diagnosis and treatment process of an elderly female patient with lower extremity skin ulcer induced by hydroxycarbamide in the treatment of essential thrombocythemia (ET) in the hospital was retrospectively analyzed. After admission, the patient was given the intravenous drip of Amoxicillin Sodium and Clavulanate Potassium for Injection + oral Hydroxycarbamide Tablets based on the chief physician's experience, while the clinical pharmacists found that the patient had recurrent oral ulcer in the past year that was difficult to recover during ward rounds. Based on the patient's medication history, hydroxycarbamide instructions and relevant literature, the clinical pharmacists considered the oral ulcer was the skin vascular toxicity induced by hydroxycarbamide, and suggested the chief physician decrease dosage or change drug. **Results** Based on the consultation opinions of clinical pharmacists and hematology physicians, the chief physician replaced hydroxycarbamide with Anagrelid. The patient's symptoms improved and discharged with medication after 20 d. **Conclusion** Clinical pharmacists' participation in the clinical consultations can ensure the safety and effectiveness of medication for patients. It is suggested that we should include the patients taking hydroxycarbamide in the key monitoring population, detect the potential adverse drug reactions early in such patients and take effective intervention measures to decrease the risk of adverse reactions.

Key words: clinical pharmacist; hydroxycarbamide; skin ulcer; essential thrombocythemia; pharmaceutical care

羟基脲为细胞周期特异性抗肿瘤药,选择性作用于S期细胞,是核苷酸二磷酸还原酶抑制剂,可阻止核苷酸还原为脱氧核苷酸,干扰嘌呤及嘧啶碱基的生物合成,抑制DNA合成,从而达到抗肿瘤目的,但对RNA及蛋白质的合成无阻断作用。原发性血小板增多症(ET)是一种Janus激酶2突变导致的骨髓增殖性肿瘤^[1],以克隆性血小板增多为特征,是血小板生成过多所致,而非外周血中血小板生存期延长。羟基脲可有效抑制骨髓增生,降低血小板计数,为降细胞治疗一线药物^[1-2]。羟基脲通常是ET高危患者的首选药物,由于口

服疗程相对较长,常会引起不同程度和类别的不良反应,但引起的口腔及下肢溃疡在临床上鲜有报道,临床医师和临床药师应能及时识别和处理羟基脲所致的皮肤、血管毒性反应。本研究中介绍了1例ET患者长期口服羟基脲片导致皮肤溃疡的诊治过程,临床药师参与制订治疗方案并优化给药剂量,该患者最终好转出院。现报道如下。

1 临床资料

患者,女,75岁,身高155 cm,体质量45 kg,体质量指数18.73 kg/m²,因“右下肢红肿伴发热1周”于2023年

*基金项目:重庆市卫生健康委员会临床药学重点专科建设项目[渝卫办发〔2023〕69号];重庆市璧山区科学技术局科技计划项目[BSKJ2023032];重庆市璧山区卫生健康委员会临床医学重点专科建设项目[璧卫发〔2023〕158号]。

第一作者:戴文真,男,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)18723176639@163.com。

[△]通信作者:郑姣妮,女,硕士研究生,主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)78625529@qq.com。

5月12日入院。2年前患者无明显诱因出现乏力,伴纳差、腹部饱胀感、骨痛,于当地医院检查发现贫血及血小板增多,临床诊断为ET,规律服用羟基脲片(每日1次,每次0.5 g)。入院1周前患者无明显诱因下出现右下肢红肿,伴局部皮肤温度升高,无疼痛,有水泡形成,伴发热,最高达39.4℃,以“皮肤软组织感染”于当地医院门诊抗感染治疗,具体药物不详,治疗过程中患者体温高峰虽有所下降,但右下肢仍红肿热痛,水泡破溃后大片剥离,以“皮肤软组织感染”收入我院进一步诊疗。

2 诊疗过程

入院当天,患者体格检查生命体征平稳;右下肢小腿处水泡破溃,表皮缺损伤口大小约7.5 cm×14 cm×0.1 cm,基底100%红色组织,少量黄色渗液,周围皮肤轻微水肿。实验室检查示,C反应蛋白126.7 mg/L,降钙素原5.02 ng/mL,白细胞计数(WBC)9.5×10⁹/L,中性粒细胞百分比90.7%,血小板计数(PLT)437×10⁹/L,考虑为“皮肤软组织感染”,且有血流播散风险,经验性予注射用阿莫西林钠克拉维酸钾静脉滴注(每8 h 1次,每次1.2 g)抗感染治疗,并予羟基脲片口服(每日1次,每次0.5 g)。

入院第2天(2023年5月13日),临床药师于病区查房时发现新病史,患者诉近1年反复出现口腔溃疡且不易恢复。查阅羟基脲片药品说明书及文献报道,告知医师羟基脲存在皮肤血管毒性,长期使用可出现口腔黏膜及皮肤溃疡,结合患者病史考虑目前症状与羟基脲存在一定关联,建议减量或换药(可改用阿那格雷),医师将用量调整为0.25 g/每日1次。

入院第8天(2023年5月19日),患者PLT 302×10⁹/L,右下肢内侧大面积黑色干痂,周围围绕黄色坏死组织,外侧可见小腿大小约7.5 cm×5 cm×0.1 cm破溃,基底75%红色组织,25%黄色组织,少量黄色渗液,周围皮肤轻微水肿,可触及足背动脉,合并多处口腔溃疡,影响进食。请血液科会诊,建议“暂停羟基脲,或改用阿那格雷”,医师采纳,停羟基脲,5 d(期间患者托人于香港购买)后开始口服阿那格雷(每日2次,每次0.5 mg)。

临床药师常规监测患者体征变化,停用羟基脲20 d后(2023年6月8日)患者病情好转出院,出院当天查WBC 9.4×10⁹/L、PLT 221×10⁹/L,右下肢小腿伤口较前明显改善,基底100%红色组织,少量黄色渗液,周围皮肤轻微水肿,可触及足背动脉,口腔溃疡较前有明显好转,准其出院嘱院外继续口服阿那格雷。

3 讨论

3.1 呈高发趋势

ET患者需要长期降细胞治疗,高危患者目前首选

的一线降细胞药物为羟基脲^[1],但随着临床应用的增多,其不良反应报道也时有报道。20世纪80年代国外报道指出,在接受羟基脲治疗的200例慢性髓性白血病患者中,17例(8.5%)发生了腿部溃疡^[3];1986年至2010年,从1个中心连续选出70例确诊为ET的患者,将羟基脲作为一线治疗药物,其中11例(15.71%)用药期间出现腿部溃疡症状^[4]。国内中文报道羟基脲引起的皮肤溃疡案例较少,冒丹丹等^[5]、李影等^[6]和张子彦等^[7]各报道1例由羟基脲引起的下肢溃疡;杨永健等^[8]报道3例双下肢溃疡,且均在停药治疗后好转。QUATTRONE等^[9]发现羟基脲引起皮肤溃疡的病例,59.4%的病变位于牙周区,10.7%为足跟溃疡,11.5%为腿部病变;足趾病变和足背病变各占6.6%;跟腱和手部溃疡(分别为1.7%和3.4%)较少见。国内某医院皮肤科医师对1家医疗机构的17例接受羟基脲治疗的成年镰状细胞病患者进行了随访,有5例(29.41%)出现腿部溃疡(使用羟基脲0.42~6.5年,平均3.04年)^[10],故羟基脲致皮肤溃疡不良反应的案例并不罕见。戴婷等^[11]研究发现,国内羟基脲引起的严重不良反应中皮肤及其附件损害占比为86.36%,而在所有不良反应中,皮肤及附件损害占比高达92.41%,主要表现为皮肤顽固性溃疡、剥脱性皮炎、皮肤鳞癌。除此之外,羟基脲其他的不良反应主要为全身性损害和消化系统损害。

3.2 典型表现及报道案例的不良反应识别

KIKUCHI等^[12]报道显示,羟基脲诱导的皮肤溃疡通常不大,界限清晰,较浅,有黄色的纤维蛋白坏死基底和边缘红斑性水肿。QUATTRONE等^[9]将羟基脲引起的皮肤黏膜损害分为皮肤萎缩、皮肤干燥和获得性鱼鳞病,面部和肢端红斑,掌跖角化病,脱发症,皮肤和黏膜色素沉着,皮炎样皮疹,甲癣和黑甲病,光化性角化病和鳞状细胞癌,皮肤和黏膜溃疡。本研究中该患者主要临床表现与上述描述基本符合。戴婷等^[11]研究发现,羟基脲使用24 h内即可发生不良反应,使用3年不良反应发生率最高(53.52%),1~3年内发生不良反应的比例为5.63%,表明疗程与不良反应有一定相关性。本研究中该患者服用羟基脲2年,自诉既往与用药时间关联紧密的反复发生的口腔溃疡,临床有充分依据怀疑其下肢溃疡为羟基脲的不良反应,临床药师也认为该不良反应发生原因明确,故建议减量或换药。

3.3 机制探讨

虽然羟基脲导致皮肤溃疡的发病机制尚未完全明确,但在体外实验中,该药已被证明在紫外线照射的人体细胞中可诱导染色体损伤和抑制DNA修复^[13];由于羟基脲可能干扰表皮基底层的细胞复制,故在长期维持治疗过程中,细胞更新较快的组织受其细胞抑制作

用影响较大。主流观点认为除由于羟基脲细胞毒性导致的皮肤基底细胞修复机制缺陷外,也有报道与血管内血栓形成后的局部缺血有关^[14],且巨红细胞症被认为是一个不可忽视的致病因素^[15]。羟基脲引起红细胞几何形状改变,导致其变形能力发生变化,进而降低红细胞穿过毛细血管的能力,改善微循环中的血流动力学,导致皮肤基层相对缺血^[16]。长期使用羟基脲导致毒性蓄积的因素同样不能被忽略^[17],2015年个案报道,提出羟基脲引起的口腔溃疡可能与其高剂量使用有关^[18]。综上所述,羟基脲引起皮肤黏膜损伤可能为多种因素共同造成的结果。

3.4 高危因素和处理方法

根据文献报道,若存在治疗期间长期高剂量羟基脲治疗史,病变部位轻微创伤史,溃疡史(通常在踝周区域有疼痛、多发性、双侧复发性溃疡),其他形式的羟基脲皮肤黏膜毒性^[9],巨红细胞症,需高度警惕羟基脲引起的皮肤黏膜损伤。国外多篇个案报道显示,患者服用羟基脲后出现不同程度的皮肤溃疡,所有溃疡被证明对局部或全身治疗效果不欠佳,均在换药或停药及使用类固醇激素后,溃疡明显好转^[13,18-20]。QUATTRONE等^[9]描述停药和局部伤口护理是常见的治疗选择(79%),治愈率为99%。本研究中该例患者停药20 d后,右下肢小腿伤口较前改善,进一步证实了羟基脲引起皮肤溃疡。

3.5 小结

羟基脲为ET的一线治疗药物,目前临床使用最大的困扰为皮肤黏膜血管毒性反应,且报道最多的为四肢皮肤溃疡。临床药师应将使用羟基脲的患者纳入重点监护人群,协助临床医师及时识别相关不良反应,若其他治疗方案可行,避免对溃疡高危风险患者使用羟基脲;对于高危患者,建议适当的腿部皮肤保护和避免阳光直射,定期接受皮肤病评估,必要时减量或换药,以免造成更严重的危害。

参考文献

- [1] TEFFERI A, VANNUCCHI AM, BARBUI T. Essential thrombocythemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management[J]. Am J Hematol, 2024, 99(4): 697-718.
- [2] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 原发性血小板增多症诊断与治疗中国专家共识(2016年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(10): 833-836.
- [3] MONTEFUSCO E, ALIMENA G, GASTALDI R, et al. Unusual dermatologic toxicity of long-term therapy with hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia[J]. Tumori, 1986, 72(3): 317-321.
- [4] FRANCIS S, BAREFORD D, BAGGOTT C, et al. Prognostic implications of leg ulcers from hydroxycarbamide therapy in patients with essential thrombocythaemia[J]. Leuk Res, 2012,

36(4): 488-490.

- [5] 冒丹丹, 张建中. 羟基脲致下肢溃疡一例[J]. 实用皮肤病学杂志, 2017, 10(2): 125-126.
- [6] 李影, 王柳苑, 辛甜甜, 等. 羟基脲治疗原发性血小板增多症引起的双下肢溃疡1例[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2012, 19(4): 242-243.
- [7] 张子彦. 羟基脲导致腿部溃疡1例[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(18): 3013.
- [8] 杨永健, 高宏, 庄同生. 羟基脲治疗原发性血小板增多症引起的双下肢溃疡3例[J]. 基层医学论坛, 2018, 22(10): 1428.
- [9] QUATTRONE F, DINI V, BARBANERA S, et al. Cutaneous ulcers associated with hydroxyurea therapy [J]. J Tissue Viability, 2013, 22(4): 112-121.
- [10] CHAINE B, NEONATO MG, GIROT R, et al. Cutaneous adverse reactions to hydroxyurea in patients with sickle cell disease[J]. Arch Dermatol, 2001, 137(4): 467-470.
- [11] 戴婷, 钱锡芬. 71例羟基脲不良反应文献分析[J]. 中国药物警戒, 2017, 14(4): 226-229.
- [12] KIKUCHI K, ARITA K, TATEISHI Y, et al. Recurrence of hydroxyurea-induced leg ulcer after discontinuation of treatment[J]. Acta Derm Venereol, 2011, 91(3): 373-374.
- [13] ASTE N, FUMO G, BIGGIO P. Multiple squamous epitheliomas during long-term treatment with hydroxyurea[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2001, 15(1): 89-90.
- [14] WEINLICH G, SCHULER G, GREIL R, et al. Leg ulcers associated with long-term hydroxyurea therapy [J]. J Am Acad Dermatol, 1998, 39(2 Pt 2): 372-374.
- [15] VÉLEZ A, GARCÍA-ARANDA JM, MORENO JC. Hydroxyurea-induced leg ulcers: is macroerythrocytosis a pathogenic factor? [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 1999, 12(3): 243-244.
- [16] ENGSTRÖM KG, LÖFVENBERG E. Treatment of myeloproliferative disorders with hydroxyurea: effects on red blood cell geometry and deformability[J]. Blood, 1998, 91(10): 3986-3991.
- [17] YOUNG HS, KHAN AS, KENDRA JR, et al. The cutaneous side-effects of hydroxyurea [J]. Clin Lab Haematol, 2000, 22(4): 229-232.
- [18] BADAWI M, ALMAZROOA S, AZHER F, et al. Hydroxyurea-induced oral ulceration [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2015, 120(6): e232-e234.
- [19] MATTHEWS AG, WYLIE G. Hydroxycarbamide-induced cutaneous ulceration with a difference [J]. Br J Dermatol, 2014, 171(6): 1572-1574.
- [20] MENDONÇA R, GUEIROS LA, CAPELLARO K, et al. Oral lesions associated with hydroxyurea treatment [J]. Indian J Dent Res, 2011, 22(6): 869-870.

(收稿日期: 2024-04-15; 修回日期: 2024-06-27)