

- 2 Boyd AE, Modi S, Howard SJ, et al. Adverse reaction storvoriconazole[J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(8) :1241-1244
- 3 Dolton MJ, Ray JE, Chen SC, et al. Multicenter study of voriconazole pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56: 4793-4799
- 4 Imhof A, Schaer DJ, Schanz U, et al. Neurological adverse events to voriconazole: evidence for therapeutic drug monitoring[J]. Swiss Med Wkly, 2006, 136:739-742
- 5 Jeu L, Piacenti FJ, Lyakhovetskiy AG, et al. Voriconazole [J]. Clin Ther, 2003, 25(5) :1321-1281
- 6 Vanstraelen K, Wauters J, Vercammen I, et al. Impact of hypoalbuminemia on voriconazole pharmacokinetics in critically ill adult patients[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(11) : 6782-6789
- 7 肖桂荣,徐琰,吕晓菊. 遵循指南推广伏立康唑血浓度监测[J]. 中国合理用药探索, 2017, 14(2) :71-77
(2019-06-21 收稿 2020-03-31 修回)

甲磺酸伊马替尼片致剥脱性皮炎 1 例

刘丽丽¹ 姚立娟¹ 卞海林² 成美²

(1. 盐城市药品不良反应监测中心 江苏盐城 224000;
2. 江苏省盐城市第一人民医院药学部)

关键词 伊马替尼;剥脱性皮炎;药疹;药品不良反应
中图分类号:R979.1 **文献标识码**:B
文章编号:1005-0698(2020)05-0367-02

1 病例资料

患者,男,65岁,2017年11月外院确诊为“慢性粒细胞白血病”,门诊予甲磺酸伊马替尼片口服靶向治疗。2017年11月20日开始单一服用甲磺酸伊马替尼片0.4g qd(餐中服用),服药期间患者腿部、手臂部、腰背部、全身相继出现皮疹,伴瘙痒,未予重视,继续服药。2018年1月20日,患者在当地医院检查血常规:WBC $6.7 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,Plt $241 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,根据医师建议停用甲磺酸伊马替尼片。1月29日复查血常规:WBC $10.1 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,Plt $486 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,患者决定继续服药,2月7日当地医院给予甲磺酸伊马替尼片(江苏豪森药业股份有限公司,批号:170914)0.4g,po,qd,次日出现全身皮疹,瘙痒严重,眼睛及全身浮肿,自行停药。2月16

日患者再次服用该药,至2月24日停用,期间逐渐出现眼睑、面部、全身浮肿,同时全身皮肤逐渐脱屑,自觉乏力。2月27日因“慢性粒细胞白血病,药物性皮炎”收入盐城市第一人民医院。患者既往无药物及食物过敏史。入院体检:T 37.4℃,P 88次/min,R 16次/min,BP 139/88 mmHg;神志清,精神差,贫血貌,查体合作;双颌下可触及一枚蚕豆大小肿大淋巴结,无压痛,质中,表面光滑;双肺叩诊呈清音,双肺呼吸音清,未闻及干湿啰音;躯干可见弥漫性不规则红疹,大片状脱屑伴有少量液体渗出,口腔、眼睑黏膜未见累及;双小腿、双足背、双手掌皮肤高度肿胀,压痛阳性,未见脓性分泌物。血常规:WBC $10.49 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,RBC $4.74 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$,Hb 113 g · L⁻¹,Plt $128.610 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。皮肤科会诊诊断为药源性剥脱性皮炎。给予0.9%氯化钠注射液 100 ml+甲泼尼龙 40 mg,ivd,qd;0.9%氯化钠注射液 250 ml+复方甘草酸苷 40 ml,ivd,qd;5%葡萄糖注射液 250 ml+葡萄糖酸钙 20 ml,ivd,qd;马来酸氯苯那敏片 8 mg,po,tid;同时予炉甘石洗剂 10 ml外用。3月1日患者全身浮肿,皮肤瘙痒、脱皮症状稍有好转。3月4日患者体征平稳,皮肤弥漫性脱屑症状明显好转。3月5日停止对症支持治疗。因原发病治疗需要,3月3日开始改用达沙替尼片 100 mg,po,qd,并密切监测。3月8日血常规:WBC $10.24 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,RBC $4.52 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$,Plt $1.400 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,患者出院。

2 讨论

患者入院出院血常规提示出现对治疗无反应的持续性血小板 $>1.000 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,考虑为慢性粒细胞白血病加速期的临床表现。根据药品不良反应判断标准^[1]进行评价:①该病例既往无药物过敏史;用药与不良反应的出现有时间逻辑关系;②甲磺酸伊马替尼片说明书中注明有水潴留、周围浮肿、眼睑水肿、剥脱性皮炎、瘙痒等不良反应,患者症状符合说明书中记载的已知不良反应症状;③该不良反应经对症治疗后,躯干、四肢远端红肿、皮肤瘙痒、剥脱症状好转;④患者后期未再次使用该药物;⑤基本可以排除合并用药以及患者病情进展等其他因素导致该反应的可能性。本例患者出现剥脱性皮炎很可能是由甲磺酸伊马替尼片引起的。

甲磺酸伊马替尼是酪氨酸激酶 Bcr/Ab1 及血小板生长因子受体选择性抑制药,于 2002 年 4 月经原国家食品药品监督管理局批准上市,应用于 Ph+慢性粒细胞白血病急变期、慢性期的治疗以及无法切除的或转移性的恶性胃肠道间质肿瘤^[2]。其不良反应主要有血液学不良反应(WBC、Hb、Plt 减少等)及非血液学不良反应(水肿、水钠潴留、恶性、呕吐、肌痛、肝肾功能异常、心功能异常、皮疹、剥脱性皮炎、瘙痒等)。多数学者认为伊马替尼是通过抑制表皮生长因子受

体而引起皮疹^[3]。剥脱性皮炎属于严重型药疹,是一种严重的全身性炎症性皮肤病,起病急,进展迅速,治疗周期长;除皮肤病变外,机体各系统、脏器可受不同程度的影响,如病情特重或救治不当,死亡率可达 10%~20%^[4]。临床试验中甲磺酸伊马替尼片相关不良事件包括:皮疹、手足综合征皮肤反应、恶心、呕吐等^[5]。文献报道,约有 1/3 患者使用伊马替尼的出现红斑和丘疹斑,有 10% 是 3/4 级的不良反应,甚至有中毒性表皮坏死松解症,皮肤毒性常在治疗的最初几个星期内出现^[6]。伊马替尼 400~800 mg·d⁻¹ 治疗的患者有 21%~88% 的比例出现不同程度的皮肤损害^[7]。

综上所述,对于口服甲磺酸伊马替尼片的患者需注意,应严格按照药品说明书规定的适应证用药。伊马替尼片标准剂量 400 mg 大多数患者可耐受,但存在个体差异,临床使用时,最好制定个体化给药方案以减少不良反应的发生。该药应按要求进餐时口服,同时饮水,以降低胃肠道紊乱的风险。临床使用时应密切观察,及时对症处理。如需再次服用时,则从最小剂量(100 mg·d⁻¹)开始,逐渐增加剂量。医务人员要加强用药指导、用药监护及用药安全意识教育。并定期随访,以降低严重药品不良反应对患者的伤害。

参 考 文 献

- 1 魏晶,王瑜歆. 药品不良反应报告因果关系评价方法概述[J]. 中国药物警戒,2011, 8(10): 600-602
- 2 祝洪梅. 224 例甲磺酸伊马替尼不良反应分析[J]. 中国药物警戒,2018, 15(12): 733-737
- 3 Kris MG, Natale RBB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial [J]. JAMA, 2003, 290(16): 2149-2158
- 4 叶玲梅,徐翔. 240 例药源性剥脱性皮炎文献分析[J]. 中国药房, 2009, 20(8): 614-616
- 5 Joensuu H, Trent JC, Reichardt P. Practical management of tyrosine kinase inhibitor-associated side effects in GIST [J]. Cancer Treat Rev, 2011, 37(1): 75-88
- 6 Belum VR, Courtney Washington BS, Pratilas CA, et al. Dermatologic adverse events in pediatric patients receiving targeted anticancer therapies: A pooled analysis [J]. Pediatr Blood Cancer, 2015, 62(5): 798-806
- 7 Basso FG, Boer CC, Correa MEP, et al. Skin and oral lesions associated to imatinib mesylate therapy [J]. Support Care Cancer, 2009, 17(4): 465-468

(2019-07-30 收稿 2020-02-28 修回)