

口服克唑替尼片致混合型肝损伤 1 例

戚晨岑, 应茵* (浙江省立同德医院药学部, 杭州 310012)

中图分类号: R994.11

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2017)09-1339-02

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.09.027

引用本文: 戚晨岑, 应茵. 口服克唑替尼片致混合型肝损伤的 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(9): 1339-1340

1 病例资料

患者, 女性, 59 岁, 2 个月前确诊为右肺中-低分化腺癌并右肺多发转移、右肺门淋巴结转移、右锁骨上窝淋巴结转移可能、胸膜转移(T4N3M1a IV 期)ALK 融合基因阳性, 40 d 前开始予以克唑替尼胶囊口服治疗, 近 1 月来患者乏力, 间断腹泻, 最多每天 3 次, 稀便, 间断有恶心, 无明显呕吐, 食欲尚可, 偶有咳嗽、咳痰, 无发热、胸痛, 活动后稍感气短, 为病情复评收入院(2016 年 9 月 7 日)。既往高血压病史 30 年、胃窦炎病史 1 年, 平素口服厄贝沙坦、雷贝拉唑和胶体果胶铋; 30 余年前肺结核史, 已治愈; 否认药物、食物过敏史。入院检查正常面容, 全身皮肤黏膜正常, 无黄染, 无皮疹、皮下出血、浅表淋巴结无肿大及压痛, 头部正常, 无畸形, 眼睑无浮肿、下垂及闭合不全, 结膜正常, 眼球正常, 巩膜无黄染。入院诊断: ①右肺中-低分化腺癌并右肺多发转移、右肺门淋巴结、右锁骨上窝淋巴结转移、右侧胸膜转移(T4N3M1a IV 期)ALK 融合基因阳性; ②陈旧性肺结核; ③右侧恶性胸腔积液; ④高血压病 2 级(高危)。

患者自入院前 40 d 开始服用克唑替尼 250 mg po bid(Pfizer, 批号: R40575, 规格: 每粒 250 mg), 入院后继续靶向药物抗肿瘤治疗, 肝功能指标进行性上升, 期间调整药物方案。变化过程: 谷丙转氨酶(ALT): (D2) 41.1 U·L⁻¹→(D6) 58.1 U·L⁻¹→(D12) 97.8 U·L⁻¹→(D14) 72.5 U·L⁻¹→(D16) 114.1 U·L⁻¹→(D20) 40.0 U·L⁻¹→(D23) 30.0 U·L⁻¹→(D28) 27.6 U·L⁻¹→(D35) 19.2 U·L⁻¹; 谷草转氨酶(AST): (D2) 20.2 U·L⁻¹→(D6) 27.3 U·L⁻¹→(D12) 51.3 U·L⁻¹→(D14) 29.5 U·L⁻¹→(D16) 46.7 U·L⁻¹→(D20) 16.1 U·L⁻¹→(D23) 34.8 U·L⁻¹→(D28)

24.8 U·L⁻¹→(D35) 12.5 U·L⁻¹; 谷氨酰磷酸(γ-GP): (D2) 28.9 U·L⁻¹→(D6) 34.8 U·L⁻¹→(D12) 42.5 U·L⁻¹→(D23) 33.7 U·L⁻¹→(D35) 23.8 U·L⁻¹; 碱性磷酸酶(ALP): (D2) 87.3 U·L⁻¹→(D6) 106.5 U·L⁻¹→(D12) 108.6 U·L⁻¹→(D23) 87.7 U·L⁻¹→(D35) 79 U·L⁻¹。

药物治疗方案变化: ①化疗: 克唑替尼 250 mg po bid (D1-D14)→克唑替尼 250 mg po qd (D15-D16)→停用→克唑替尼 250 mg po qd (D28-D35); ②保护胃黏膜: 兰索拉唑 30 mg ivgtt bid (D2-D17); ③保肝: 注射用还原型谷胱甘肽 0.9 g ivgtt bid (D2-D31)+多烯磷脂酰胆碱 465 mg ivgtt bid (D8-D36)+异甘草酸镁 100 mg ivgtt qd (D12-D29)+联苯双酯滴丸 7.5 mg po bid (D17-D20)/7.5 mg po tid (D20-D23), D36 出院, 出院后继续克唑替尼 250 mg po qd 治疗。患者出院后随访发现, 患者肝酶又再次升高, 口服保肝药物后 ALT 下降。ALT 47.6 U·L⁻¹ (2016 年 11 月 17 日)→48.5 U·L⁻¹ (2016 年 11 月 21 日)→24.6 U·L⁻¹ (2016 年 11 月 24 日)→46.9 U·L⁻¹ (2016 年 12 月 26 日)→23.1 U·L⁻¹ (2017 年 2 月 8 日)→28.8 U·L⁻¹ (2017 年 2 月 14 日), 患者一直口服保肝药物。

2 讨论

肺癌是全球以及我国发生率和死亡率居首位的恶性肿瘤。基于 EGFR、EML4-ALK 和 ROS1 等的个体化分子靶向治疗在非小细胞肺癌治疗中有里程碑意义。克唑替尼是临床用于治疗存在 EML4-ALK 融合基因的非小细胞肺癌患者的第一个药物, 是一种小分子 ATP 酶竞争性抑制剂, 临床前研究提示对这类患者有明显的疗效, 于 2013 年被中国食品药品监督管理局批准在中国上市。克唑替尼说明书中记载其最常见 ADRs 主要为视

作者简介: 戚晨岑, 女, 药师 Tel: (0571)89972234
(0571)89972240 E-mail: kingadams@163.com

E-mail: qichencen016@163.com

*通信作者: 应茵, 女, 副主任药师 Tel:

觉异常、恶心、腹泻、呕吐、水肿和便秘。近年来国内少见克唑替尼 ADRs 的个案报道。

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)相关药物和所致类型不尽相同,国内报道抗肿瘤药物所致 DILI 占 15%,且肿瘤也是 DILI 的危险因素。基于受损靶细胞类型进行分类:①肝细胞损伤型: $ALT \geq 3 \text{ ULN}$, 且 $R \geq 5$; ②胆汁淤积型: $ALP \geq 2 \text{ ULN}$, 且 $R \leq 2$; ③混合型: $ALT \geq 3 \text{ ULN}$, $ALP \geq 2 \text{ ULN}$, 且 $2 < R < 5$ 。若 ALT 和 ALP 达不到上述标准,则称为“肝脏生化学检查异常”。 $R = (ALT \text{ 实测值} / ALT \text{ ULN}) / (ALP \text{ 实测值} / ALP \text{ ULN})$ 。

患者此次肝酶升高怀疑与克唑替尼有关,根据不良反应因果评价关系:①用药与不良反应之间有时间关系(+);②肝酶升高符合克唑替尼已知不良反应类型(+);③停药后反应消失(+);④再次使用克唑替尼又再次出现肝酶升高(+);⑤反应是否可用并用药物的作用、患者病情的进展或其他治疗来解释。判断此次肝酶升高很可能为克唑替尼肝损伤引起,且该患者 $R = 2.93$,属于混合型肝损伤。DILI 的基本治疗原则是:①及时停用可疑肝损伤药物,尽量避免再次使用可疑或同类药物;②应充分权衡停药引起原发病进展和继续用药导致肝损伤加重的风险;③根据 DILI 的临床类型选

用适当的药物治疗;④ALF/SALF 等重症患者必要时可考虑紧急肝移植。该患者住院过程中调整及停用克唑替尼,给予异甘草酸镁等进行保肝治疗合理的。

目前,克唑替尼在国外上市不到 6 年,国内仅 4 年,有关其 ADRs 的公开发表个案病例报道仅 30 多例,其中国内少见。以呼吸系统损害最为多见(32.3%),其中以间质性肺病为主;其次是胃肠道系统损害,表现为吞咽困难、吞咽痛、上腹疼痛或灼热,可给予质子泵抑制剂对症治疗。克唑替尼致肝胆系统损害较为少见,仅 1 例克唑替尼致重症肝炎,该患者经积极治疗后最终因肝功能衰竭死亡。克唑替尼导致严重肝毒性的发生率为 0.2%,一般在服药的前 2 个月出现,因此建议在使用克唑替尼的前 2 个月每 2 周监测一次肝功能。

综上所述,克唑替尼作为一种新型靶向治疗药物,在使用过程中应加强对其致 ADRs 的认识,加强用药监护,减少药物不良反应带来的损害。对于具备高龄、慢性肝病基础、HIV、糖尿病、肿瘤等 DILI 易感因素的患者,需要监护其肝功能,做到及时处理。

收稿日期: 2016-04-06

(本文责编: 李艳芳)