

埃克替尼致携带乙肝病毒的肺癌患者肝损伤的药学监护

范 瑞^{1*}, 李 杰², 李 静^{3#}(1.新疆第九师医院药剂科,新疆 塔城 834600;2.石河子市人民医院,新疆 石河子 832000;3.石河子大学医学院第一附属医院,新疆 石河子 832008)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)14-2002-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.14.44

摘要 目的:探讨临床药师对埃克替尼致携带乙肝病毒的肺癌患者肝损伤的药学监护模式及作用。方法:临床药师参与1例埃克替尼致携带乙肝病毒的肺癌患者肝损伤的药学监护,分析肝损伤的原因,建议暂停盐酸埃克替尼片;增加保肝治疗方案双环醇片 25 mg, po, tid+葡醛酸钠注射液 0.266 g, ivgtt, qd+多烯磷脂酰胆碱注射液 10 ml, ivgtt, qd;避免增加还原型谷胱甘肽致保肝药物过多增加肝脏负担;肝功能正常后停用葡醛酸钠注射液和多烯磷脂酰胆碱注射液,恢复原埃克替尼治疗方案 125 mg, po, tid;病情进展后停用盐酸埃克替尼片,维持给予双环醇片 6 个月。结果:医师采纳临床药师建议,采用上述治疗 36 d 后,患者停用埃克替尼,第 42 天,肝功能指标示正常。结论:临床药师参与药物治疗进行个体化的用药指导,保证了药物的安全、合理和有效应用。

关键词 肝损伤;肺癌;乙肝病毒;埃克替尼;药学监护

Pharmaceutical Care for Icotinib-induced Liver Damage in Patient with Hepatitis B Virus

FAN Rui¹, LI Jie², LI Jing³ (1.Dept. of Pharmacy, Xinjiang Ninth Agriculture Division Hospital, Xinjiang Tacheng 834600, China; 2.Shihezi Municipal People's Hospital, Xinjiang Shihezi 832000, China; 3.The First Hospital Affiliated to Shihezi University School of Medicine, Xinjiang Shihezi 832008, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the mode and role of clinical pharmacists providing pharmaceutical care for icotinib-induced liver damage in patient with hepatitis B virus. METHODS: Clinical pharmacists participated in pharmaceutical care for icotinib-induced liver damage in a patient with hepatitis B virus, analyzed the cause of liver damage and suggested to stop taking Icotinib hydrochloride tablet; Bicyclol tablet 25 mg, po, tid+Sodium glucuronate injection 0.266 g, ivgtt, qd+Polyene phosphatidylcholine injection 10 ml, ivgtt, qd for protecting liver; avoid the increase of liver burden induced by reduced glutathione; stopped taking Sodium glucuronate injection and Polyene phosphatidylcholine injection and continued to take icotinib 125 mg, po, tid after liver function recovered; stopped taking Icotinib hydrochloride tablet and continued to take Bicyclol tablet for 6 months after progression disease. RESULTS: Physician adopted the suggestions of clinical pharmacists, adopted above treatment plan for 36 d, the patient stopped taking Icotinib hydrochloride tablet and liver function index recovered to normal after 42 days. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists provide individualized medication guideline and guarantee the safe, rational and effective use of drugs.

KEYWORDS Liver damage; Lung neoplasms; Hepatitis B virus; Icotinib; Pharmaceutical care

了药学监护在临床治疗中的价值。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会抗心律失常药物治疗专题组.抗心律失常药物治疗指南[J].中华心血管病杂志,2008,36(3):171.
- [2] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.β肾上腺素能受体阻滞剂在心血管疾病应用专家共识[J].中华心血管病杂志,2009,37(3):195.
- [3] 中华医学会心血管病学分会,中国生物医学工程学会心律分会,胺碘酮抗心律失常治疗应用指南工作组.胺碘酮抗心律失常治疗应用指南:2008[J].中华心血管病杂志,2008,36(9):769.
- [4] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2014,42(2):98.
- [5] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.非ST段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2012,40(5):353.
- [6] 张嘉,李贻奎,李连达,等.补体系统激活在吐温80导致类过敏反应中的作用[J].毒理学杂志,2009,23(6):457.
- [7] 罗霞,王青,周联,等.中药注射剂所含吐温80与过敏反应关系的研究[J].药物不良反应杂志,2010,12(3):160.
- [8] 陈灏珠,林果为,王吉耀.实用内科学[M].14版.北京:人民卫生出版社,2013:1655.
- [9] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.慢性心力衰竭诊断治疗指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(12):1076.
- [10] 胡大一.正确评价和治疗室性期前收缩[J].中国临床医生,2003,31(10):4.

* 药师。研究方向:临床药学。电话:0901-3351290。E-mail: fanrui0301@sina.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0993-2852106。E-mail:lijingwushi@sina.com

(收稿日期:2015-07-05 修回日期:2016-01-14)
(编辑:陶婷婷)

埃克替尼是我国首个自主研发的小分子靶向制剂,与厄洛替尼、吉非替尼有着相似的化学结构、分子作用机制和疗效,是第3个用于治疗晚期非小细胞肺癌的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI),经细胞色素P₄₅₀(CYP)酶系的CYP3A4和CYP2C19代谢,常见的不良反应包括皮疹、腹泻、转氨酶升高等。目前,全球约有3~4亿乙肝病毒携带者,其中我国约有1.2亿。携带乙肝病毒的肿瘤患者的药物治疗中,细胞毒性药物和生物应答调节剂均有不同的免疫抑制功能,为乙肝病毒在患者体内的激活提供了条件,治疗结束后的免疫重建过程又容易造成肝细胞损伤。文献曾报道,白血病患者在接受EGFR-TKI伊马替尼治疗期间发生乙肝病毒再激活致肝损伤^[1-3],而埃克替尼是否能引起乙肝病毒再激活暂未见报道。本文通过临床药师参与1例携带乙肝病毒的肺癌患者使用靶向药物埃克替尼治疗中出现肝损伤的药学监护,探讨临床药师进行药学监护在提高药物治疗安全性、有效性中的作用。

1 病例资料

患者女性,40岁。既往病史:携带乙肝病毒史2年;无糖尿病、高血压病史;无肝炎、结核等家族遗传病史;无食物、药物过敏史;否认输血、饮酒史。患者于1年前确诊“左肺中分化腺癌并肺门、纵隔及颈部淋巴结转移IV期”,病理类型为肺腺癌,中分化(浸润型肺腺癌-腺泡型);表皮生长因子受体(EGFR)基因未测,查肝功能示丙氨酸转氨酶(ALT)18 U/L、天冬氨酸转氨酶(AST)26 U/L;先后行吉西他滨+顺铂、培美曲塞方案化疗,期间多次复查肝功能指标未见异常。入院前1个月查颈部+胸部CT示肿瘤体积明显增大,并多处淋巴结转移;肝功能示ALT 16 U/L、AST 28 U/L、乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA) $<5.0 \times 10^2$ copies/ml;给予盐酸埃克替尼片125 mg, po, tid靶向治疗。给药1个月后于石河子大学医学院第一附属医院(以下简称“我院”)门诊复查肝功能示ALT 39 U/L、AST 48 U/L,继续原药物方案治疗。后因“腹胀、食欲减退5 d”入院。

2 治疗过程

入院第1天,患者复查肝功能示ALT 334 U/L、AST 441 U/L、HBV-DNA $<5.0 \times 10^2$ copies/ml,甲肝抗体、戊肝抗体及自身免疫性肝病抗体均为阴性,CT、彩超均未见异常。医师与临床药师讨论,考虑ALT、AST升高可能与服用埃克替尼有关,故暂停服用盐酸埃克替尼片,同时给予双环醇片25 mg, po, tid+葡醛酸钠注射液0.266 g, ivgtt, qd+多烯磷脂酰胆碱注射液10 ml, ivgtt, qd保肝治疗。第3天,医师增加还原型谷胱甘肽加强肝脏的解毒功能,临床药师考虑保肝药物过多会增加肝脏负担,建议维持原保肝治疗方案,医师采纳。第12天,肝功能示ALT 48 U/L、AST 48 U/L,恢复正常,临床药师建议停用葡醛酸钠注射液和多烯磷脂酰胆碱注射液,恢复原埃克替尼治疗方案,医师采纳。第33天,肝功能示ALT 31 U/L、AST 69 U/L。第36天,胸部CT示双肺散在多发结节,停止服用盐酸埃克替尼片,但维持给予双环醇片6个月。第42天,肝功能示ALT 12 U/L、AST 26 U/L。

3 讨论

3.1 肝损伤原因分析

肿瘤患者肝损伤不仅与使用药物的毒性有关,而且与转移、共存的病毒感染或患者合并其他慢性疾病、年龄等基础因素密切相关^[4]。该患者既往有携带乙型肝炎病毒史2年,肺癌1年余未见肝转移,发生肝损伤时其HBV-DNA水平并未较用药前上升,其实实验室检查结果未见其他可能导致患者急性肝损伤的临床证据。患者暂停盐酸埃克替尼片后,在药物保肝治疗后肝功能恢复正常;再次原剂量口服盐酸埃克替尼片,转氨酶较前略有升高;因病情进展停止服用盐酸埃克替尼片,1周后转氨酶恢复正常。临床药师将患者所用药物按药物性肝损伤因果关系评价(RUCAM)系统^[5]评分,埃克替尼为8分,且患者发生肝功能异常时,未同服其他具有明显肝脏毒性的药物。因此,临床药师对该患者为埃克替尼致肝损伤的因果关系初步判断为“极有可能”。此外,患者发生肝损伤时间与服用埃克替尼时间基本一致,再次用药后肝功能出现相应变化,根据世界卫生组织(WHO)采用的药品不良反应因果评定标准^[6],确定埃克替尼不良反应的因果关系为“肯定”。

3.2 埃克替尼肝损伤机制

埃克替尼通过抑制激酶的活性,阻断与癌细胞增殖、转移等相关的信号传导,从而明显抑制肿瘤细胞的生长,用于我国晚期非小细胞肺癌未经EGFR检测患者的二线及以上治疗,具有较高的缓解率和控制率^[7],亦具有良好的安全性和耐受性。其不良反应包括轻微和可逆的皮肤反应、消化系统反应、代谢系统反应等,转氨酶升高发生率约为11%,多为I~II级,发生于用药后1~4周,通常为可逆的,无需特殊处理,可自行消失^[8]。Teo YL等^[9]纳入采用酪氨酸激酶抑制剂(TKI)药物治疗的3 269篇文献,筛选有对照组的12项研究进行Meta分析,试图评估TKI药物在肿瘤治疗中的安全性和有效性。结果表明,接受TKI药物治疗的患者发生肝毒性的风险至少增加1倍,主要表现为ALT、AST水平升高,提示TKI药物致肝损伤可能与肝细胞损伤有关。Chen J等^[10]研究发现,埃克替尼经CYP2C19、CYP3A4、CYP2E1微粒酶代谢,主要活性代谢产物为M20、M23、M24、M25、M26;其中,CYP2C19可影响埃克替尼在体内的暴露量,引发药品不良反应;M20、M23在体内暴露量的增加可能是导致肝细胞损伤的主要原因。由此分析,埃克替尼的肝毒性与其活性产物的代谢有关,与Teng WC等^[11]认为TKI药物的活性代谢产物可干扰肝细胞分子及影响细胞功能和凋亡的结论一致。

此外,CYP2C19基因的多态性可能与埃克替尼致肝损伤有一定相关性。Ruan CJ等^[12]研究发现,我国11例受试者服用埃克替尼后影响药动学最常见的因素为等位基因CYP2C19*2和CYP2C19*3,故根据受试者CYP2C19基因状态分为两组,*1/*2或*1/*3杂合子组($n=5$)和*1/*1纯合子组($n=6$),均服用盐酸埃克替尼片600 mg,抽取静脉血液3 ml,测量药动学参数。结果显示,纯合子组与杂合子组的AUC分别为 (14.56 ± 5.31) 、 (22.7 ± 6.11) mg·h/L($P=0.046$); c_{max} 分别为 (2.32 ± 0.49) 、 (3.28 ± 0.48) mg/L($P=0.046$);CL/F分别为 (44.18 ± 12.17) 、 (28.42 ± 9.23) L/h($P=0.013$),差异均有统计学意义。结果提示,肝脏为口服药物经肠黏膜吸收后的第一靶器官,杂合子组患者更易发生埃克替尼致肝损伤,与药物的外排减少、限制消除量有一定相关性;但由于此研究样本量少,且在健康

人群进行,而CYP2C19多态性对服用埃克替尼的非小细胞肺癌患者体内的药物浓度是否具有同样的影响还需要进一步证实。

3.3 药学监护

该患者首次出现肝功能异常后暂停服用盐酸埃克替尼片,并给予双环醇片+葡醛酸钠注射液+多烯磷脂酰胆碱联合保肝。抗氧化类药物双环醇片能快速降低AST、ALT,促进肝细胞蛋白质的合成;多烯磷脂酰胆碱为细胞膜修复保护剂,可促进肝细胞重生;葡醛内酯可与毒性物质结合为无毒的葡糖醛酸后随尿排泄。还原型谷胱甘肽具有肝脏解毒功能,但根据《肝脏炎症及其防治专家共识》《肿瘤药物相关性肝损伤防治专家共识(2014版)》,还原型谷胱甘肽与葡醛内酯同属肝解毒、抗氧化物,故临床药师建议不宜选用同种功效的药物联合使用,且使用3种以上的保肝药物可能会增加肝脏的负担,医师予以采纳,停止使用还原型谷胱甘肽。临床药师进行药学查房时发现患者消瘦明显,询问得知其长期纳差,影响蛋白质的吸收,加之肿瘤本身为一种消耗性疾病,使蛋白质丢失,而低蛋白血症可使器官功能低下、代谢异常,易诱导药物性肝损伤,嘱患者加强营养,告知家属为其准备营养均衡、含蛋白质丰富的食物,保证充足的蛋白质摄入。经住院治疗,患者肝功能恢复正常,临床药师建议患者维持使用双环醇片6个月以上,定期监测ALT、AST和HBV-DNA。

药物性肝损伤临床表现为腹胀、食欲减退、皮肤黏膜黄染、转氨酶升高等,但无明确判断标准,与肝硬化、病毒性肝炎、肿瘤肝转移较难区分,尤其在携带乙肝病毒的肿瘤患者中。Manzano-Alonso ML等^[13]研究认为,并非所有携带乙型肝炎病毒患者接受化疗均会引起其再活化,男性、低龄、高乙型肝炎病毒复制(HBV-DNA $>2.0\times 10^3$ copies/ml或乙型肝炎病毒e抗原阳性)等基础因素和含皮质类固醇或利妥昔单抗的化疗方案,均可成为其再活化的高风险因素。

该患者服用埃克替尼致肝损伤时,临床药师根据患者症状、既往用药史、相关实验室检查指标及影像学检查结果,利用RUCAM评分系统和药品不良反应因果关系评定标准,分析肝损伤的原因并停用可疑药物,调整保肝治疗方案,避免联合使用过多保肝药物增加肝脏负担,体现了临床药师参与药物治疗和药学监护不可或缺的作用;个体化的用药指导,保证了药物的安全、合理和有效应用。

参考文献

[1] 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.

[2] Ikeda K, Shiga Y, Takahashi A, et al. Fatal hepatitis B virus reactivation in a chronic myeloid leukemia patient dur-

ing imatinib mesylate treatment[J]. *Leukemia Lymphoma*, 2006,47(1):155.

- [3] Thia TJ, Tan HH, Chuah TH, et al. Imatinib mesylate-related fatal acute hepatic failure in a patient with chronic myeloid leukaemia and chronic hepatitis B infection[J]. *Singapore Med J*, 2008,49(3):e86.
- [4] Karczmarek-Borowska B, Salek-Zan A. Hepatotoxicity of molecular targeted therapy[J]. *Contemp Oncol:Pozn*, 2015,19(2):87.
- [5] 葛均波,徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:418.
- [6] 李焕德.临床药理学[M].北京:中国医药科技出版社,2007:163.
- [7] Wang HP, Zhang L, Wang YX, et al. Phase I trial of icotinib, a novel epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in Chinese patients with non-small cell lung cancer[J]. *Chin Med J*, 2011,124(13):1933.
- [8] Shi YK, Zhang L, Liu XQ, et al. Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (ICOGEN): a randomised, double-blind phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013,14(10):95.
- [9] Teo YL, Ho HK, Chan A. Risk of tyrosine kinase inhibitors-induced hepatotoxicity in cancer patients: a meta-analysis[J]. *Cancer Treat Rev*, 2013,39(2):199.
- [10] Chen J, Zheng X, Liu DY, et al. Therapeutic effects and adverse drug reactions are affected by icotinib exposure and CYP2C19 and EGFR genotypes in Chinese non-small cell lung cancer patients[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014,15(17):7195.
- [11] Teng WC, Oh JW, New LS, et al. Mechanism-based inactivation of cytochrome P₄₅₀ 3A4 by lapatinib[J]. *Mol Pharmacol*, 2010,78(4):693.
- [12] Ruan CJ, Liu DY, Jiang J, et al. Effect of the CYP2C19 genotype on the pharmacokinetics of icotinib in healthy male volunteers[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012,68(12):1677.
- [13] Manzano-Alonso ML, Castellano-Torajada G. Reactivation of hepatitis B virus infection after cytotoxic chemotherapy or immunosuppressive therapy[J]. *World J Gastroenterol*, 2011,17(12):1531.

(收稿日期:2015-07-21 修回日期:2016-02-16)

(编辑:陶婷婷)

《中国药房》杂志——《文摘杂志》(AJ)收录期刊,欢迎投稿、订阅