

# 达沙替尼致不良反应文献分析

张建红<sup>1\*</sup>, 刘子艳<sup>1</sup>, 黄红娜<sup>2</sup>, 田丹丽<sup>3</sup>, 朱立勤<sup>3#</sup>(1. 天津市第四中心医院药剂科, 天津 300140; 2. 天津市西青医院药剂科, 天津 300380; 3. 天津市第一中心医院药剂科, 天津 300192)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)11-1493-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.11.15

**摘要** 目的: 分析达沙替尼致不良反应(ADR)的情况, 为临床合理用药提供参考。方法: 采用文献计量学方法, 对国内外公开报道的达沙替尼致 ADR 病例进行分析、总结。结果: 纳入达沙替尼致 ADR 共 63 例, 患者年龄主要集中在 41~60 岁; 用药 1 月内出现 ADR 的例数最多(25.4%); 患者主要来源于亚洲国家和地区(53.9%); 达沙替尼致 ADR 累及器官/系统以呼吸系统(40.1%)、消化系统(17.5%)和血液系统(11.7%)为主; 主要临床表现为胸腔积液(23 例)、肺动脉高压(15 例)、呼吸困难(8 例)和腹泻(8 例)等。结论: 在临床使用达沙替尼过程中应重点监测和防治其 ADR, 避免严重的 ADR 发生。

**关键词** 达沙替尼; 药品不良反应; 文献分析

## Literature Analysis of ADR Induced by Dasatinib

ZHANG Jianhong<sup>1</sup>, LIU Ziyang<sup>1</sup>, HUANG Hongna<sup>2</sup>, TIAN Danli<sup>3</sup>, ZHU Liqin<sup>3</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Tianjin Fourth Central Hospital, Tianjin 300140, China; 2. Dept. of Pharmacy, Tianjin Xiqing Hospital, Tianjin 300380, China; 3. Dept. of Pharmacy, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate ADR induced by dasatinib, and to provide reference for clinical rational drug use. METHODS: By means of literature metrology method, dasatinib-induced ADR cases domestically and internationally reported were analyzed. RESULTS: A total of 63 ADR cases were induced by dasatinib, and the age of patients were mainly 41-60 years old. The most cases (25.4%) occurred within 1 month of medication. The patients were from Asian countries and regions (53.9%). Organs/systems involved in dasatinib induced ADRs were mainly respiratory system (40.1%), digestive system (17.5%) and hematologic system (11.7%). Main clinical manifestations were pleural effusion (23 cases), pulmonary artery hypertension (15 cases), expiratory dyspnea (8 cases), diarrhea (8 cases), etc. CONCLUSIONS: During the use of dasatinib, great importance should be attached to ADR monitoring and prevention so as to avoid serious ADR.

**KEYWORDS** Dasatinib; ADR; Literature analysis

达沙替尼(Dasatinib)是一种多重酪氨酸激酶抑制剂(Tyrosine kinase inhibitors, TKI), 主要用于治疗慢性粒细胞白血病(Chronic myeloid leukemia, CML)和费城染色体阳性(Ph+)的急性淋巴细胞白血病(Acute lymphoblastic leukemia, ALL)<sup>[1]</sup>。近年来, 随着达沙替尼在临床上的广泛应用, 国内外已陆续有其药品不良反应(ADR)的个案报道, 但目前尚无系统性的研究报道。为全面了解达沙替尼致 ADR 的一般规律和特点, 笔者检索了国内外近年来报道的达沙替尼致 ADR 的个案报道, 并进行分析总结, 以期为其临床合理使用提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

以“达沙替尼”“不良反应”或“病例”为关键词检索中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数字化期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库(维普), 以“Dasatinib”“Adverse reaction”或“Case”为关键词检索 PubMed、Embase 数据库。检索时间为 2008 年 1 月—

\* 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 022-26183457。  
E-mail: zhang\_jianhong66@sina.com

# 通信作者: 主任药师, 博士。研究方向: 临床药学。电话: 022-23626417。E-mail: zllq0713@aliyun.com

2016 年 7 月。剔除重复报道、资料不全报道及综述后, 筛选该药致 ADR 个案报道 61 篇, 其中中文文献 10 篇、英文文献 51 篇, 纳入的病例数共 63 例。

### 1.2 方法

将纳入文献有关信息进行提取, 包括: 患者性别、年龄、原患疾病、药物用法用量、ADR 临床表现、转归等; 然后对所提取的信息进行统计和描述性分析。

## 2 结果

### 2.1 性别与年龄

63 例 ADR 患者中, 男性 33 例(52.4%), 女性 30 例(47.6%); 年龄最小 5 岁, 最大 84 岁, 平均年龄为 48.3 岁, 详见表 1。

表 1 患者性别与年龄分布

Tab 1 Gender and age distribution

年龄, 岁	男性, 例	女性, 例	合计, 例	构成比, %
0~20	3	1	4	6.3
21~40	3	11	14	22.2
41~60	22	11	33	52.4
≥61	5	7	12	19.1
合计, 例	33	30	63	
构成比, %	52.4	47.6		100

### 2.2 原患疾病

63例ADR患者中,原患疾病为CML的有51例,其中急变期6例、加速期3例、慢性期23例,19例未说明分期;ALL有10例;乳腺癌和血管外皮细胞瘤各1例。

### 2.3 用法用量

所有病例均为口服给药。用法用量为:100 mg, qd (31例); 70 mg, bid (23例); 140 mg, qd (5例); 90 mg, bid (1例); 30 mg, bid (1例,用于8岁患者);上述剂量均在达沙替尼说明书推荐的剂量范围之内。2例患者用药剂量不详。

### 2.4 ADR发生时间

63例ADR中,发生时间最短的是用药当天发生腹泻,时间最长的为用药4年后发生肺动脉高压,其中25.4% ADR出现在用药后1个月内,详见表2。

表2 ADR发生时间

Tab 2 Occurrence time of ADR

用药时间,月	例数	构成比,%	累及系统/器官(例数)
≤1	16	25.4	消化系统(5)、皮肤及其附件(2)、血液系统(2)、呼吸系统(2)、肝胆系统(2)、泌尿系统(1)、骨关节(1)、全身反应(1)
1~3	12	19.0	消化系统(3)、呼吸系统(2)、泌尿系统(2)、骨关节(2)、血液系统(2)、视觉损害(1)
4~6	9	14.3	呼吸系统(3)、血液系统(3)、消化系统(1)、肝胆系统(1)、皮肤及其附件(1)
7~12	6	9.5	呼吸系统(2)、消化系统(2)、心血管系统(1)、中枢神经系统(1)
13~24	9	14.3	呼吸系统(5)、中枢神经系统(2)、骨关节(1)、心血管系统(1)
25~36	6	9.5	呼吸系统(4)、消化系统(2)
>36	4	6.3	呼吸系统(4)
不详	1	1.6	全身反应(1)

### 2.5 ADR发生国家和地区

63例ADR患者来源于19个国家和地区,主要发生在中国、日本、韩国等亚洲国家和地区(34例,53.9%),详见图1。

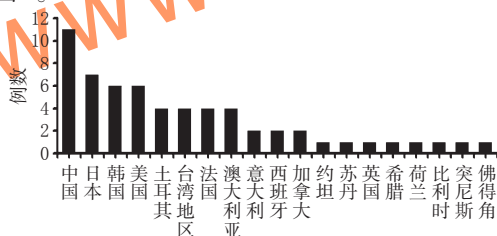


图1 ADR发生国家和地区分布

Fig 1 Distribution of countries and regions in ADR cases

### 2.6 ADR的临床表现

达沙替尼致ADR可同时累及多个器官/系统,合计137例次。其中,呼吸系统ADR最多见(占40.1%),其次为消化系统(17.5%)和血液系统(11.7%)的ADR,详见表3。

### 2.7 转归

63例ADR患者中,1例主因发生横纹肌溶解和急性肾衰竭死亡<sup>[2]</sup>;其余通过停药或对症治疗,症状减轻或恢复正常。

表3 ADR累及器官/系统及临床表现

Tab 3 Organs/systems involved in ADR and clinical manifestations

累及器官/系统	例数	构成比,%	临床表现(例数)
呼吸系统	55	40.1	胸腔积液(23)、肺动脉高压(15)、呼吸困难(8)、肺孢子菌肺炎(2)、胸痛(2)、肺毒性(2)、支气管肺炎(1)、乳糜胸(1)、呼吸道感染(1)
消化系统	24	17.5	腹泻(8)、胃肠道出血(7)、腹痛(3)、结肠炎(3)、恶心呕吐(2)、胃窦血管扩张症(1)
血液系统	16	11.7	血小板减少(7)、白细胞减少(4)、贫血(4)、血小板减少性紫癜(1)
心血管系统	14	10.2	心功能不全(6)、心包积液(4)、右心衰(2)、心律失常(1)、右心室肥大(1)
皮肤及其附件	7	5.1	皮疹(2)、脂膜炎(2)、皮下结节(1)、白发(1)、色素减退(1)
肝胆系统	5	3.6	药物性肝损伤(2)、乙肝(2)、巨细胞病毒性肝炎(1)
骨关节系统	4	2.9	肌肉骨骼疼痛(1)、股骨头缺血性坏死(1)、横纹肌溶解(1)、包涵体肌炎(1)
泌尿系统	4	2.9	肾病综合征(2)、肾性蛋白尿(1)、急性肾衰竭(1)
全身性反应	4	2.9	外周水肿(2)、肿瘤溶解综合征(1)、红斑狼疮(1)
神经中枢系统	3	2.2	硬脑膜下血肿(1)、焦虑(1)、精神混乱(1)
视觉损害	1	0.7	视力下降(1)
合计	137	100	

## 3 讨论

### 3.1 ADR与性别、年龄的关系

从收集到的病例来看,ADR的发生与性别无明显关系。从年龄来看,41~60岁年龄段发生ADR较多(33例,52.4%),可能与白血病在该年龄段的发病率高、使用该药机会增加有关。

### 3.2 ADR发生时间

应用达沙替尼1个月内ADR发生率最高(16例,25.4%),累及器官/系统最广泛,其中消化系统ADR最常见,其次为皮肤及其附件、血液系统等ADR。因此,建议在服药1月内密切监测患者服药后的反应,加强临床用药观察。

### 3.3 ADR发生的国家和地区

ADR病例主要分布在中国、日本、韩国等亚洲国家和地区。Kim DW等<sup>[3]</sup>通过对达沙替尼的II期临床试验研究发现,亚洲患者的胃肠道出血率远高于非亚洲患者(18.2% vs 3.7%),胸腔积液的发生率亦高于非亚洲患者(83.3% vs 35.3%),血液系统的ADR如血小板减少、中性粒细胞减少、贫血在亚洲患者中也有更高的发生率。这提示亚洲人群由于种族差异,应用达沙替尼更易发生ADR。

### 3.5 ADR累及器官/系统及临床表现

本文收集的ADR以呼吸系统损害最常见,其中又以胸腔积液发生率最高。胸腔积液是达沙替尼所致的最常见ADR,文献报道发生率为14%~60%,90%的胸腔积液发生在达沙替尼治疗的1年内,79%为双侧胸腔积液<sup>[4]</sup>。关于达沙替尼导致胸腔积液的发病机制目前尚未完全明确,可能与达沙替尼较强的多靶点抑制功能相关。本研究发现,大部分患者停用达沙替尼并予以口服

利尿药及类固醇激素治疗后,胸腔积液消失。其次,本研究收集到达沙替尼致肺动脉高压15例,其中11例患者在服用达沙替尼1年之后发病,提示肺动脉高压多为达沙替尼的迟发型ADR。Kim JC等<sup>[6]</sup>报道的1例Ph+的ALL的患者在服用达沙替尼之后1周出现肺动脉高压,并在停药1周后迅速恢复正常,提示肺动脉高压也可成为达沙替尼的罕见速发型ADR。2011年10月,美国食品与药物管理局(FDA)向公众发布信息,警示达沙替尼可能增加罕见但却严重的肺动脉高压的发生风险。对于达沙替尼所致肺动脉高压的治疗,除停药之外,还可以采取针对肺动脉高压的特异性治疗,如口服5型磷酸二酯酶抑制剂西地那非或者内皮素受体阻滞剂波生坦<sup>[6]</sup>。多数肺动脉高压患者在停用达沙替尼后出现了临床或者血流动力学好转,但仍有少数患者肺动脉压并未恢复到正常水平,提示有可能存在不同程度的肺血管重构。

本调查中,消化系统ADR有24例(17.5%),8例出现不同程度的腹泻症状,一般为I~II级,患者能耐受,无须停药。个别程度达III~IV级的腹泻患者,也可采取对症治疗的方法予以解决,多数患者经对症处理后可继续用药。胃肠道出血7例,其中5例伴随不同程度的血小板减少,达沙替尼亦可抑制血小板的聚集和黏附,降低胃黏膜的自身保护能力。因此,服药期间应密切观察,并作定期检查,如发现胃肠道出血迹象,应停药并予以处理。

达沙替尼引起血液系统ADR也较多(16例,11.7%),主要表现为血小板和白细胞的减少,发生率主要和CML的病期有关,在进展期CML或ALL比慢性期CML更易发生。90%以上的进展期患者治疗过程中出现血液系统ADR,且80%以上患者为重度(3~4级)中性粒细胞、血小板减少<sup>[7]</sup>。血液系统ADR虽然常见,但多数程度较轻可以自行恢复,少数程度严重的通过中断给药、减少剂量或予以一般的支持治疗也能得到控制。在本次研究中有1例慢性期CML患者服用达沙替尼后出现血小板减少,停用达沙替尼半年并给予治疗后,血小板数量依然未恢复正常,呈不可逆的血小板减少<sup>[8]</sup>。

此外,本研究收集的达沙替尼ADR中的股骨头缺血性坏死<sup>[9]</sup>、白发<sup>[10]</sup>、包涵体肌炎<sup>[11]</sup>、乳糜胸<sup>[12]</sup>和肾病综合征<sup>[13]</sup>均是说明书中未记载并首次报道的新的ADR。这些ADR较为罕见,但性质严重,应引起医务人员注意。

综上所述,随着达沙替尼的广泛应用,ADR也日渐显现。达沙替尼致ADR涉及全身多个器官/系统,停药后给予适当对症、支持治疗处理后,症状消失或好转。临床医师要高度重视达沙替尼致ADR的监测和防治,

做到临床用药安全、有效。

## 参考文献

- [1] 周励,王建祥,黄晓军,等.达沙替尼与伊马替尼治疗初发慢性髓性白血病的疗效及安全性初步比较[J].中华血液学杂志,2013,34(2):93-97.
- [2] Uz B, Dolasik I. An unexpected and devastating adverse event of dasatinib: rhabdomyolysis[J]. *Leuk Res Rep*, 2015, 3(5):1-2.
- [3] Kim DW, Goh YT, Hsiao HH, et al. Clinical profile of dasatinib in Asian and non-Asian patients with chronic myeloid leukemia[J]. *Int J Hematol*, 2009, 89(5):664-672.
- [4] Paydas S. Dasatinib, large granular lymphocytosis, and pleural effusion: useful or adverse effect?[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2014, 89(2):242-247.
- [5] Kim JC, Shin SH, Yi HG, et al. Rapid-onset pulmonary arterial hypertension in a patient with acute lymphoblastic leukemia treated with dasatinib[J]. *Herz*, 2013, 38(8):931-933.
- [6] 金金,许小毛,王辰,等.达沙替尼致反复发作部分可逆性肺动脉高压1例并文献复习[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(2):83-87.
- [7] 黄晓军,胡建达,李建勇,等.达沙替尼对中国慢性髓性白血病伊马替尼耐药或不耐受患者疗效及安全性研究[J].中华血液学杂志,2012,33(11):889-895.
- [8] Chen R, Wang F, Zhang X, et al. Severe thrombocytopenia after dasatinib treatment in a patient with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia[J]. *Oncol Targets Ther*, 2015, 24(8):955-957.
- [9] Yassin MA, Moustafa AH, Nashwan AJ, et al. Dasatinib induced avascular necrosis of femoral head in adult patient with chronic myeloid leukemia[J]. *Clin Med Insights Blood Disord*, 2015, 23(8):19-23.
- [10] Samimi S, Chu E, Seykora J, et al. Dasatinib-induced leukotrichia in a patient with chronic myelogenous leukemia [J]. *JAMA Dermatol*, 2013, 149(5):637-639.
- [11] AlJohani NI, Carette S, Lipton JH. Inclusion body myositis in a patient with chronic myeloid leukemia treated with dasatinib: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2015, 16(9):214.
- [12] Huang YM, Wang CH, Huang JS, et al. Dasatinib-related chylothorax[J]. *Turk J Haematol*, 2015, 32(1):68-72.
- [13] Hirano T, Hashimoto M, Korogi Y, et al. Dasatinib-induced nephrotic syndrome[J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(3):726-727.

(收稿日期:2016-08-24 修回日期:2016-10-27)

(编辑:晏妮)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊,欢迎投稿、订阅