

安罗替尼致视物模糊伴血压升高 1 例

戴素娟^{1,2}, 颜娟³, 谢铮铮^{1*} (1.首都医科大学附属北京世纪坛医院药剂科, 北京 100038; 2.广州市增城区人民医院, 广州 511300; 3.河北北方学院附属第一医院, 河北 张家口 075000)

关键词: 安罗替尼; 视物模糊; 不良反应

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)17-2214-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.17.020

引用本文: 戴素娟, 颜娟, 谢铮铮. 安罗替尼致视物模糊伴血压升高 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(17): 2214-2216.

1 病例资料

患者, 男, 50 岁, 身高 173 cm, 体质量 55 kg, 2015 年 6 月发现左肺上叶占位, 确诊为非小细胞肺癌、腺鳞癌。行单孔 VATS 肺叶切除术, 术后行培美曲塞+卡铂化疗 4 周期。患者定期复查, 2017 年 2 月 23 日无明显诱因出现头痛, 于当地医院查 PET-CT 提示左肺癌术后改变, 双侧髂骨以及右侧股骨上段异常信号, 颅脑转移及颅骨骨质破坏, 考虑转移。3 月 4 日开始行颅脑及颅骨定向放疗, 300 Gy, 10 次。12 月 27 日再次出现头痛, 头皮下结节, 同时伴有臀部不适, MR 提示髂骨关节转移累计周围组织, 予以继续放射治疗, 每次 3.5 Gy, 共 15 次。行头枕部肿物穿刺活检, 提示转移性肿瘤, 予以精准放疗, 每次 2.0 Gy, 25 次, 同步贝伐珠单抗+多西他赛放疗 2 周期, 治疗后患者好转不明显。于 2018 年 4 月 11 日开始入首都医科大学附属北京世纪坛医院行 PD-1 抑制剂+CD-CIK 细胞治疗。6 月 6 日患者自行购买安罗替尼, 口服 12 mg, 每日 1 次, 连续服药 2 周, 停药 1 周, 21 日为 1 周期。7 月 2 日为继续治疗入院。患者自起病以来, 饮食、睡眠一般, 大小便正常。

患者高血压 4 年, 口服酒石酸美托洛尔片 25 mg bid, 血压控制良好; 2 型糖尿病 1 年余, 口服二甲双胍 0.5 g bid, 血糖控制良好。吸烟史 20 年, 每天 10 支, 已戒烟 4 年; 饮酒史 20 余年, 每天二锅头半斤, 已戒酒 4 年; 否认过敏史及家族病史。

入院查体: 体温 36.4 °C, 脉搏每分钟 78 次, 呼吸每分钟 18 次, 血压 122/84 mmHg。营养良好, 神志清楚, 自主体位, 表情自然, 步入病房, 步态正常, 查体合作, 查体无明显异常。

2 治疗过程

患者分别于 2018 年 7 月 2 日、4 日、6 日共行 3 次 DC-CIK 细胞 100 mL 静脉回输, 7 月 5 日帕博利珠单抗 100 mg 静脉滴注, 过程顺利。7 月 10 日患者诉头晕、头痛, 同时伴视物模糊, 仅能看见光影, 请眼科会诊。眼科会诊示: 双眼角膜清, 虹膜正常, 瞳孔圆, 对光反射迟钝, 视乳头水肿, 视网膜存在, 血管迂曲, 散在出血。会诊意见: “双眼视乳头水肿, 双视神经萎缩, 糖尿病视网膜病变?” 给予甲钴胺片 0.5 g 口服, tid, 眼科随诊。另给予奥施康定缓释片止痛治疗, 10 mg 口服, bid。

药师经资料查找, 怀疑视物模糊可能为安罗替尼导致的可逆性后部白质脑病综合征(reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS), 提示医师注意鉴别药物不良反应, 给予暂停安罗替尼治疗, 预约核磁共振明确 RPLS 诊断, 注意监测患者血糖、血压。

2018 年 7 月 11 日患者头晕、头痛、视物模糊无好转, 患者家属诉患者幽闭恐惧症, 无法行核磁检查。24 h 内血糖监测空腹血糖 6.8 mmol·L⁻¹, 餐后血糖 10.6 mmol·L⁻¹; 血压监测血压最高 168/102 mmHg。患者家属诉患者服用安罗替尼以来血压不规律升高, 一般收缩压可升高至 140~150 mmHg, 未予重视。药师考虑血压升高为安罗替尼不良反应, 与主管医师商量增加降压药, 给予苯磺酸氨氯地平片 5 mg 口服, qd, 早餐后口服。7 月 12 日患者仍视物模糊, 未述其他明显不适, 本次细胞治疗联合免疫检查点抑制剂治疗结束, 要求出院, 予办理。嘱患者规律量血压, 如血压控制不佳及时就诊调整降压药用量。2018 年

作者简介: 戴素娟, 女, 硕士, 药师 Tel: (020)62287563 E-mail: dsj359@126.com
(010)63926034 E-mail: xie-zhengzheng@126.com

*通信作者: 谢铮铮, 男, 硕士, 副主任药师 Tel:

7月30日患者再次入院行细胞治疗联合免疫检查点抑制剂治疗。药学查房患者家属诉出院期间血压维持在120/80 mmHg至130/85 mmHg, 血糖无明显异常, 无头晕、头痛, 视物模糊已有好转。

3 分析讨论

3.1 不良反应相关性分析

2018年7月10日患者诉头晕、头痛, 同时伴视物模糊, 此症状可能为糖尿病视网膜病变也可能为药物不良反应。患者糖尿病病史1年, 口服二甲双胍治疗, 血糖控制良好, 虽住院期间血糖无明显异常, 眼科会诊不排除糖尿病视网膜病变, 需进一步确诊。药师对药物不良反应的可能性进行了分析。

患者近期所用药物包括派姆单抗、地塞米松磷酸钠注射液、二甲双胍片、酒石酸美托洛尔片及安罗替尼。经查阅说明书, 搜索NCKI、PubMed、Micromedex等数据库, 均未发现地塞米松磷酸钠注射液、二甲双胍片、酒石酸美托洛尔片相关报道, FDA亦未查到相关数据和警示; 帕博利珠单抗可能引起视力变化, 欧洲肿瘤内科学会(ESMO)《免疫治疗的毒性管理: ESMO 诊断、治疗和随访临床实践指南》指出免疫治疗的眼部不良反应罕见, 眼毒性可以划分为眼球炎症、眼眶炎症和视网膜及脉络膜的疾病, 与患者症状不符; 而安罗替尼说明书注意事项: 可逆性后部白质脑病综合征(RPLS)在VEGFR抑制剂类药物治疗肿瘤中有报道, 并且可能致命。RPLS是一种神经障碍, 可能伴随着头痛、癫痫、嗜睡、意识模糊、失明和其他视觉和神经功能障碍。可能伴随轻度至重度高血压。已确认的RPLS最佳诊断方法为核磁共振。在安罗替尼研究中尚未报告此类事件发生, 在实际使用过程中, 应密切监测相关的症状和体征, 一旦发生RPLS的患者应永久停药。”为了进一步确定患者出现头痛、严重视物模糊与安罗替尼导致的RPLS的相关性, 药师以“可逆性后部白质脑病综合征”“posterior reversible encephalopathy syndrome”“VEGFR”“TKI”“targeted agents”等关键字, 通过搜索NCKI、Uptodate、PubMed等数据库, 查阅相关文献, 进行资料收集和分析。

经文献查询和分析, 安罗替尼是一种多靶点的TKI抑制剂, 可抑制VbGFR1、VEGFR2、VEGFR3、c-Kit、PDGFRβ的激酶活性, 抑制微血管样结构的形成和肿瘤增殖。一项多中心、随机、

双盲、安慰剂对照的III期临床试验(ALTER0303, n=437)结果显示, 安罗替尼引起高血压及3级以上高血压不良反应的发生率分别为67.35%和13.64%, 高血压为导致剂量下调的主要不良反应之一。本例患者服用安罗替尼1月余, 治疗期间出现头痛、视力模糊伴血压升高, 虽患者无法行头部MRI检查确诊RPLS, 患者的眼部症状视乳头水肿、视网膜散在出血, 伴头痛、血压升高, 停用安罗替尼并进行降压治疗后症状减轻, 与RPLS症状相符。由于患者未再服用安罗替尼, 且未行进一步检查明确糖尿病视网膜病变, 未进一步排除原发疾病的进展对患者血压升高的影响, 根据诺氏(Naranjo's)评估量表, 视物模糊的药物不良反应评估为3分, 血压升高的药物不良反应评估为4分。因此认为本例患者发生的视物模糊伴血压升高为安罗替尼引起RPLS可能性为可能, 诺氏药物不良反应评估结果见表1。

表1 诺氏药物不良反应评估量表

Tab. 1 Naranjo's ADR evaluation scale

相关问题	问题分值			视物模 糊得分	高血压 得分
	是	否	未知		
1. 该反应先前是否有结论性报告	+1	0	0	0	+1
2. 该反应是否是在使用可疑药物后发生的	+2	-1	0	+2	+2
3. 该反应是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解	+1	0	0	+1	+1
4. 该反应是否在再次使用可疑药物后重复出现	+2	-1	0	0	0
5. 是否存在其他原因能单独引起该反应	-1	+2	0	-1	-1
6. 该反应是否在应用安慰剂后重复出现	-1	+1	0	0	0
7. 药物在血液或其他体液中是否达毒性浓度	+1	0	0	0	0
8. 该反应是否随剂量增加而加重, 或随剂量减少而缓解	+1	0	0	0	0
9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应	+1	0	0	0	0
10. 是否存在任何客观证据证实该反应	+1	0	0	+1	+1
总分值				3	4

3.2 药物引发RPLS的发病机制与诊断

RPLS是一种病因复杂的临床影像学综合征, 由于在神经影像学研究中有相似的发现而被归为一类。RPLS常见的临床特征为头痛、意识改变、视觉障碍、癫痫, 高血压是大多数RPLS患者的一个特征。RPLS导致的头痛通常是持续性的, 非局

限性的，中度到重度，对镇痛药无反应。视觉异常通常为可以察觉的偏盲、视觉忽视、先兆、视幻觉和皮质失明等。眼底镜检查通常是正常的，尤其是在子痫和慢性高血压患者中，但视乳头水肿可能伴有视网膜出血和渗出物。

RPLS 的发病机制尚不清楚，脑自动调节紊乱和内皮功能障碍被认为是 RPLS 病理生理学的两大机制。正常的脑自动调节通过动脉的收缩和扩张，维持一定范围的全身血压和脑血流恒定。当超过脑自动调节的上限时，小动脉扩张，脑血流以压力被动的方式增加，全身血压升高，由此导致脑过度灌注，尤其是在动脉边界区域，可能导致血脑屏障的破裂，从而导致液体和血液渗出到脑实质。内皮功能障碍也与 RPLS 的病理生理学有关，细胞毒性治疗可能对血管内皮具有直接毒性，导致毛细血管渗漏、血脑屏障破坏和轴突肿胀，进而引发血管源性水肿。急性高血压和内皮损伤的结合导致的流体静力性水肿是一种特殊的血管源性水肿，其特征是血清通过毛细血管壁被迫渗漏到脑间质，严重者在放射影像上表现明显。血脑屏障内皮血管损伤不受调控，导致水肿、蛋白外溢和纤维蛋白样坏死。皮质结构上比白质紧密，能够抵抗水肿的积聚，因此更容易出现白质异常。

由于 RPLS 发生的临床环境是异质性的，没有明确的诊断标准，已确认的 RPLS 最佳诊断方法为核磁共振。

3.3 药物引起的 RPLS 的防治

大多数病例系列和病例报告提示 RPLS 通常是良性的。在多数情况下，RPLS 在去除刺激因素并控制血压后，在几天到几周内是完全可逆的。然而，如果不能及时发现这种症状并停止使用可疑药物，可能会导致中枢神经系统的严重和永久性损伤，甚至死亡。RPLS 最常见的诱发因素有高血压脑病、子痫、使用细胞毒性、靶向治疗药物和免疫抑制剂等。除了传统化疗药 L-天冬酰胺酶、顺铂、环磷酰胺和吉西他滨等，靶向治疗如抗 VEGF 制剂贝伐珠单抗，抗 CD20 抗体利妥昔单抗，TKI 索拉非尼、舒尼替尼、帕唑帕尼、阿帕替尼，

以及最近的抗细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 制剂 Ipilimumab 等均有 RPLS 报道。最常报道 RPLS 的靶向药物是贝伐珠单抗，从使用药物到出现 RPLS 时间间隔 1 个月相对较常见，RPLS 与血栓事件和高血压有关，提示血管内皮损伤/毒性的存在。其他 RTK 抑制剂索拉非尼、帕唑帕尼和舒尼替尼等口服多激酶抑制剂同样靶向 VEGF 通路，它们相关的 RPLS 也与血压升高、周围水肿有关。血压高于基线的百分比以及高血压的严重程度对 RPLS 的发生有重要影响。尽管大约 75% 的患者在出现 RPLS 时有中度到重度高血压，部分血压在正常范围内的患者，通常血压比基线水平显著增加。

由于 RPLS 的临床报告仅限于病例报告和小系列研究，治疗建议在一定程度上是有限的。对血压升高的患者进行降压治疗，患者的症状通常会有很大的改善。恶性高血压治疗的初始目标是在 2~6 h 内将舒张压降低至 100~105 mmHg，初始血压最大跌幅不超过当前值的 25%。更剧烈的降压通常是不必要的，因其可能会将血压降低到低于自动调节范围，导致缺血性事件(如中风或冠心病)。对于中度高血压或者血压显著高于基线的患者，也推荐降压治疗 RPLS，以临床症状和基线血压为指导，谨慎地、以平均动脉血压 10%~25% 的增量向下滴定是一种合理的方法。

4 小结

安罗替尼为我国自主研发的多靶点 RTK 抑制剂抗肿瘤新药，于 2018 年 5 月被国家药品监督管理局批准上市，用于非小细胞肺癌的三线治疗。作为我国本土的抗肿瘤新药，安罗替尼的使用受到社会的广泛关注，由于临床使用经验较少，缺乏合理安全用药指导，上市后的产品监测是评估药物安全的重要组成部分，医疗部门之间的合作对于新药上市后的安全性评估很重要。临床药师应该深入临床，成为临床安全合理用药的重要一环，与医师、护士等医护人员共同确保患者治疗的安全性和有效性。

收稿日期：2019-03-10
(本文责编：李艳芳)