

甲磺酸阿帕替尼片致双下肢及背部疼痛 1 例

白慧霞, 于德东, 武云, 朱巍* (包头市中心医院, 包头医学院肿瘤防治研究所, 内蒙古 包头 014040)

关键词: 甲磺酸阿帕替尼片; 双下肢疼痛; 背部疼痛; 药品不良反应

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)15-2026-02

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.15.018

引用本文: 白慧霞, 于德东, 武云, 等. 甲磺酸阿帕替尼片致双下肢及背部疼痛 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(15): 2026-2027.

1 病例资料

患者, 女, 46 岁, 于 2021 年 8 月 25 日因“诊为肝癌 25 d, 双下肢及背痛 3 h”收住包头市中心医院肿瘤科。患者于 2021 年 7 月 24 日因右上腹胀痛就诊当地医院, 完善 PET-CT 回报: ①肝右叶大片状稍低密度影, 考虑恶性; ②左侧心膈角处胸膜下、肝胃间隙内、右肾门区、腹膜后主动脉旁及左大腿肌间隙内多发代谢增高淋巴结, 考虑转移; ③左锁骨及坐骨多发代谢增高灶, 考虑骨转移。于 2021 年 7 月 30 日行 CT 引导下肝占位穿刺活检术, 病理结果回报为(肝)穿刺组织: 低分化癌。结合免疫组化结果符合胆管细胞癌。于 2021 年 8 月 7 日始行甲磺酸阿帕替尼片(江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H20140103)250 mg po qd 靶向治疗。

2021 年 8 月 13 日, 患者出现双下肢及背部剧烈疼痛急诊就诊, 患者无发热, 咽痛、流涕, 无咳嗽、咳痰, 无胸痛、呼吸困难, 无恶心、呕吐, 无腹痛、腹泻, 无尿频尿急尿痛及肉眼血尿, 二便正常。既往体健, 否认食物及药物过敏史。

入院查体: 体温 36.5 °C, 脉搏每分钟 88 次, 呼吸每分钟 19 次, 血压 120/80 mmHg。神清语明, 急性痛苦病容。双下肢及背部肌肉压痛阳性, NRS 评分 5 分, 余未见异常。辅助检查: 心电图为正常心电图。入院实验室检查: 降钙素原 1.60 ng·mL⁻¹ (0~0.1 ng·mL⁻¹), C 反应蛋白 91.47 mg·L⁻¹ (0~8 mg·L⁻¹)。血常规、肝肾功能、尿常规、凝血功能均在大致正常范围。综合分析考虑不除外药物过敏, 处理: ①停用甲磺酸阿帕替尼片; ②给予地塞米松注射液 5 mg 及苯海拉明 20 mg 抗过敏治

疗, 予塞来昔布胶囊止痛治疗, 疼痛渐缓解后未再出现疼痛, 2021 年 8 月 16 日复查降钙素原及 C 反应蛋白正常范围。

因患者仍拒绝全身化疗, 拟调整治疗方案为甲磺酸阿帕替尼片联合 TACE(经肝动脉化疗栓塞术), 于 2021 年 8 月 26 日口服甲磺酸阿帕替尼片 500 mg 后再次出现双下肢及背部肌肉剧烈疼痛。查体: 体温 36.5 °C, 脉搏每分钟 97 次, 呼吸每分钟 20 次, 血压 125/85 mmHg。神智清, 双下肢及背部肌肉疼痛, 拒触, NRS 评分 8 分, 余未见异常。急查心电图: 正常心电图, 血常规及肝肾功能正常范围, 肌酸激酶 509 U·L⁻¹ (40~200 U·L⁻¹), C 反应蛋白 108 mg·L⁻¹, 查胸全腹增强 CT 与 2021 年 7 月 24 日对比无新发异常(除外主动脉夹层、胆囊结石等急症)。与临床药师共同查阅文献, 并结合病史、生化及影像学检查结果考虑为甲磺酸阿帕替尼片过敏, 停药并给予地塞米松及苯海拉明抗过敏治疗, 辅以塞来昔布胶囊止痛治疗, 患者疼痛渐缓解。于 2021 年 9 月 1 日行 TACE(用药 5-氟尿嘧啶 750 mg+表柔比星 30 mg), 耐受性好。治疗后 1 月复查疗效 PD, 与家属充分沟通后行吉西他滨联合顺铂方案全身化学治疗, 已行 3 周期, 耐受性好。

2 讨论

本例患者明确诊断为肝内胆管细胞癌晚期, 多处淋巴结转移, 锁骨及坐骨转移, 研究显示肝内胆管细胞癌发病率逐年升高, 而传统治疗手段效果不尽如人意, 尤其晚期患者生存期较短、生活质量欠佳, 亟待解决。血管生成是肿瘤生长和转移的关键环节, 血管内皮生长因子(vascular

作者简介: 白慧霞, 女, 硕士, 主治医师
459660881@qq.com

E-mail: bhx13848236515@163.com

*通信作者: 朱巍, 女, 主任医师

E-mail:

endothelial growth factor, VEGF)是最有效的血管生成因子之一,通过与 3 种血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptors, VEGFRs): VEGFR-1、VEGFR- 2 和 VEGFR-3 结合,在多种实体肿瘤中发挥重要的致癌作用。在这些受体中, VEGFR-2 主要在内皮细胞上表达,是血管生成作用的主要介质。因此,通过阻断 VEGFR-2 来抑制 VEGF 信号通路已成为抑制肿瘤诱导的血管生成的有效治疗策略。而阿帕替尼,是中国自主研发的抗血管生成靶向药,可以特异性地抑制 VEGFR-2 的活性并阻止其与受体结合,从而抑制肿瘤组织血管生成并阻断其氧气及营养供给,从根源上断了肿瘤的“补给”,从而达到抑制肿瘤的目的。笔者发现已有研究证明,肝内胆管细胞癌的 VEGFR-2 表达高达 53%,提示了应用甲磺酸阿帕替尼治疗肝内胆管细胞癌的可行性。

本例患者行甲磺酸阿帕替尼片 250 mg 治疗 6 d 出现双下肢及背部疼痛,实验室检查降钙素原及 C 反应蛋白升高,患者无呼吸道、泌尿系统及消化道感染证据,综合分析考虑不排除药物过敏,停用甲磺酸阿帕替尼片并予抗过敏及对症治疗后好转。身体康复后再次尝试口服甲磺酸阿帕替尼片后 500 mg 后出现双下肢及背部肌肉剧烈疼痛,

较前次加重,临床药师结合检查结果及用药史考虑疼痛原因为甲磺酸阿帕替尼片过敏所致,抗过敏治疗后缓解。根据诺氏药物不良反应评估量表,药物不良反应评估为 7 分,该患者双下肢及背部疼痛是由甲磺酸阿帕替尼片引起的可能性为很可能,结果见表 1。临床上以剧烈双下肢及背部肌肉疼痛为主要症状的药物过敏反应比较少见,与临床药师共同查阅文献,以肌肉疼痛为主要症状的药物过敏可能的机制:①甲磺酸阿帕替尼片作为一种抗血管生成靶向药,引起血管内皮细胞或血小板分泌的一氧化氮和前列环素减少、血管异常(僵硬、密度变化、内皮素功能紊乱)致血管收缩,组织缺血、缺氧引起缺血性疼痛,特别是骨骼肌,因而表现为肢体、腰背等肌肉丰富的部位疼痛严重。②甲磺酸阿帕替尼片作为过敏原,与体内的抗体结合,刺激机体产生致敏物质,如:乙酰胆碱、5-羟色胺、组织胺、缓激肽及其同类的多肽类,这些物质同时又是致痛物质,直接兴奋神经末梢痛觉感受器,引起疼痛。另一方面这些致敏物质,使毛细血管扩张,血浆外渗,有效血容量减少,致组织缺血、缺氧,引起缺血性疼痛,同时为保证心脑肾等重要器官的供血,外周血管收缩,加重肌肉组织缺血缺氧,亦可表现为剧烈疼痛。

表 1 诺氏药物不良反应评估量表

Tab. 1 Naranjo's adverse drug reactions(ADR) evaluation scale

相关问题	是	否	未知	评分理由
1.该 ADR 先前是否有结论性报告	-1			说明书中有记载该 ADR,中外文献未见报道
2.该 ADR 是否是在使用可疑药物后发生的	2			使用甲磺酸阿帕替尼片后发生该 ADR
3.该 ADR 是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解	1			停用甲磺酸阿帕替尼片后该 ADR 缓解
4.该 ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现	2			再次使用甲磺酸阿帕替尼片后该 ADR 再次发生
5.是否存在其他原因能单独引起该 ADR		2		结合患者病情及其余药物,不存在能单独引起该 ADR 的原因
6.该 ADR 是否在应用安慰剂后重复出现			0	未应用安慰剂
7.药物在血液或其他体液中是否达毒性浓度			0	未监测药物浓度
8.该 ADR 是否随剂量增加而加重,或随剂量减少而缓解	+1		0	药物剂量由 250 mg 增加至 500 mg 该 ADR 加重
9.患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应		0		患者先前未曾暴露于同类药物并出现过类似反应
10.是否存在任何客观证据证实该反应		0		未发现存在客观证据
总得分		7 分		

随着甲磺酸阿帕替尼片在多瘤种的广泛应用及临床研究的不断深入,其不良反应也越来越受到大众关注,文献报道甲磺酸阿帕替尼的不良反应主要为高血压、手足综合征、蛋白尿、肝功能损害、呕吐、腹泻、骨髓抑制、出血倾向、乏力及心脏毒性等。查阅该药说明书有提到背痛及肢体疼痛的不良反应,但发生频率不确切,笔者所在医院在该药临床应用中此前未出现过,查阅中

外文献亦没有查到相关的个案报道。本病例提示在临床应用药物时,如患者述说疼痛,尤其是不能用其他原因解释的肢体及后背痛,应高度警惕药物过敏的可能。对药物不良反应的高度警觉可能会提高患者的生活质量,并且有助于识别新的不良反应,从而保障更安全的用药。

收稿日期: 2022-01-04

(本文责编: 陈怡心)