

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.03.058

◇药品不良反应◇

紫杉醇联合顺铂方案化疗致视力下降1例

陈世灵^{1,2}, 陈力¹作者单位:¹四川大学华西第二医院药学部,循证药学中心,出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室,四川 成都 610041;²云南省肿瘤医院药剂科,云南 昆明 650118

通信作者:陈力,男,硕士,副主任药师,研究方向为临床药学与医院合理用药, E-mail:13674852@qq.com

摘要:目的 报道并分析紫杉醇联合顺铂(TP)方案化疗致视力下降1例,提高临床重视TP方案化疗的眼毒性。方法 1例卵巢癌病人TP方案化疗后引起视力下降的病案分析及查阅文献印证。结果 该卵巢癌病人视力下降很可能是TP方案化疗引起,同时通过文献分析掌握了其发生的高危因素和防治方法。结论 TP方案化疗过程中要关注眼毒性并做好不良反应的防治。

关键词:紫杉醇; 顺铂; 视力下降

Chemotherapy of paclitaxel combined with cisplatin induced visual deterioration: case report

CHEN Shiling^{1,2}, CHEN Li¹

Author Affiliations: ¹Department of Pharmacy, Key Laboratory of Birth Defects and Related Women and Children's Diseases, Evidence-Based Pharmaceutical Center, West China

Second Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China;

²Department of Pharmacy, Yunnan Tumor Hospital, Kunming, Yunnan 650118, China

Abstract: **Objective** To report a case of visual deterioration caused by chemotherapy of paclitaxel combined with cisplatin (TP), to remind physician pay attention to the visual deterioration of patient undergo the chemotherapy. **Methods** Analyze this case and review literature of visual deterioration after TP regimen chemotherapy. **Results** It was mostly caused by TP regimen chemotherapy. Literature review remind the physicians high risk of these patients and how to prevent and treat the reaction. **Conclusion** We should pay more attention to eye toxicity and prepare for the prevention and treatment of adverse reactions during the TP regimen chemotherapy.

Key words: Paclitaxel; Cisplatin; Visual deterioration

紫杉醇联合顺铂(TP)方案是卵巢癌化疗中常用的一线方案。紫杉醇不良反应主要有过敏反应、骨髓抑制、神经毒性、心血管毒性、肌肉关节疼痛、胃肠道反应、肝脏毒性、脱发等,其中周围神经病变(CIPN)发生率较高。顺铂主要不良反应有消化道反应、肾毒性、神经毒性、骨髓抑制、过敏反应等,其中癫痫及视神经乳头水肿或球后视神经炎则较少见。TP方案的眼毒性罕见报道^[1]。我院1例卵巢癌病人TP方案(紫杉醇静脉滴注+顺铂腹腔化疗),化疗后引起视力下降,现报告如下。

1 病案摘要

病人张某某,女,31岁。病人分别于2015年11月、2017年2月两次外院手术,术后病检示:左附件查见交界性浆液性乳头状囊腺瘤。2017年7月7日在我院全麻下行“腹腔镜下全子宫切除术+右附件切除术+大网膜切除术+阑尾切除术+盆腔淋巴结清扫术”,术后病检示:右卵巢查见交界性浆液性乳头状腺瘤。于2017年8月14日、2017年9月

13日行TP方案化疗2次,因“卵巢交界性浆液性肿瘤术后第三次化疗”于2017年10月17日入院。

病人一般情况良好,心电图、肝肾功、电解质、血脂、凝血功能、大小便常规等未见明显异常。诊断明确,有化疗指征,无化疗禁忌,予地塞米松预处理后,2017年10月17日予紫杉醇210 mg静脉滴注+顺铂90 mg腹腔化疗以及对症支持治疗,对症治疗并用药品有奥美拉唑、多烯磷脂酰胆碱、雷莫司琼。2017年10月19日查房,病人诉视力模糊,眼干涩,重影,无眩晕、眼痛、眼球运动障碍等不适,瞳孔大小正常,对光反射灵敏。告知病人拟请眼科进行会诊,病人拒绝,要求出院后到当地医院眼科就诊。5 d后电话随访病人得知,病人回家后到当地医院眼科检查结果为左眼视力0.6,右眼视力0.8,视野、色觉、眼底检查无异常,视觉诱发电位正常。今视力模糊已好转。且病人自述原第一次化疗后已有视力模糊及视力下降,化疗结束后2 d自行恢复。第二次化疗无此反应。第三次化疗10月

18 日时有视力模糊及视力下降, 总体感觉化疗后视力有所下降, 容易视觉疲劳, 余无异常。

2 讨论

神经毒性中的眼毒性主要包括视神经盘水肿、球后视神经炎、双侧视神经肿胀、锥体机能不良继发的视力下降、视力模糊等。眼内感染、病灶占位、传染性疾病、中毒、代谢障碍、药物等均可引起视力下降。化疗引起的 CIPN 是癌症治疗的一种常见不良反应, 其可严重影响病人的生活质量^[2]。

CIPN 发生率最高的药物是铂类药物(尤其是顺铂和奥沙利铂)、紫杉烷等。顺铂是铂的金属络合物, 影响 DNA 结构与功能, 为破坏 DNA 的铂类, 是治疗多种实体瘤的一线用药。以顺铂为主的联合化疗亦为晚期卵巢癌、骨肉瘤及神经母细胞瘤的主要治疗方案。据报道, 顺铂神经毒性的发生与给药途径相关, 颈动脉内顺铂灌注可能会导致视神经炎和视网膜病变^[3]。紫杉醇是新型抗微管药物, 可用于进展期卵巢癌的一线治疗和后继治疗。研究显示, 紫杉醇的神经毒性在联合使用铂类药物时有所增加^[4-5]。该病人此次化疗并用药品包括奥美拉唑、多烯磷脂酰胆碱、雷莫司琼, 说明书中均未提示视力相关不良反应。且后续治疗中, 在这几种药物未停药的情况下, 不良反应未见明显加重, 相关性不强, 暂不考虑这几个药物的可能性。

本例病人虽未经过 CT、MRI 等检查排除转移病灶所致视力下降, 但病人无头晕、头痛、呕吐、癫痫发作等颅内肿瘤症状, 也无视神经水肿, 可与颅内肿瘤引起的视力障碍相鉴别。视野、色觉、眼底检查无异常, 瞳孔大小正常, 对光反射灵敏可与球后视神经炎鉴别。且病人视力下降时间都在化疗后 2~3 d 出现, 且在化疗结束后一周内可自行恢复, 与化疗有明显相关性, 故可认为是化疗药物的不良反应。大多数情况下, CIPN 在停止化疗后可逐渐好转, 但使用某些化疗药物时, 如顺铂和奥沙利铂, CIPN 可能会持续恶化数月才开始出现改善。即使停用顺铂, 顺铂相关的 CIPN 在 30% 的病人中也会继续恶化数月; 神经病变甚至在停止治疗后才开始出现^[6]。TP 方案在肿瘤化疗中较为常用, 不良反应的报道也很多, 在报道分析中, 高龄、糖尿病病史、化疗药物高累积剂量、肝功能损害病人等具有基础疾病的高危病人需密切关注^[7]。

TP 方案眼毒性的报道较少见, 而此例不良反应提示, 在使用 TP 方案化疗期间, 除了常规监测过敏反应、造血系统功能、神经毒性、心血管毒性、消化道毒性、肾脏毒性以及听神经功能、神经系统功能

等检查以外, 医师对 TP 方案的非高危病人眼毒性应给予充分的重视, 加强监测, 提醒病人注意视物功能改变, 出现视力下降, 视力模糊, 重影、色盲等及时告知医师处理。发生眼毒性及时会诊及完善相关检查, 确诊是否发生视神经炎和视网膜病变等不良反应, 针对诊断及时给予足量规范的糖皮质激素、营养神经药物(B 族维生素、神经节苷酯、神经生长因子等)、中药制剂(扩张血管、改善血供、促进新陈代谢、减轻视神经损伤、加速视功能恢复)^[8], 给予病人规范治疗。必要的时候, 应及时调整化疗方案, 减少不良反应的发生, 如用神经毒性较小的卡铂替换顺铂以减轻神经毒性, 保障病人治疗的安全性和有效性。此例不良反应的发生同时提示我们, 在使用 TP 方案之前, 针对 TP 方案中顺铂可预防性给予维生素 E, 保护周围神经损害^[9]; 给予甲钴胺预防紫杉醇的周围神经毒性^[10]; 给予 β -胡萝卜素等预防及减轻眼毒性。在药物的配制中注意溶媒选择及现配现用, 减少发生不良反应的可能^[11]。

参考文献

- [1] 沈敏, 凌云华, 吴洪斌. 顺铂联合紫杉醇致眼失明 1 例[J]. 中国新药杂志, 2009, 18(18): 1815.
- [2] MOLS F, BEIJERS T, VREUGDENHIL G, VAN DE POLL-FRANSE L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: a systematic review[J]. Support Care Cancer, 2014, 22: 2261.
- [3] NEWTON HB. Intra-arterial chemotherapy of primary brain tumors[J]. Curr Treat Options Oncol, 2005, 6(6): 519-530.
- [4] MUGGIA FM, BRALY PS, BRADY MF, et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study[J]. J Clin Oncol, 2000, 18: 106.
- [5] PICCART MJ. RESPONSE; re: randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results[J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92: 1446.
- [6] VON SCHLIPPE M, FOWLER CJ, HARLAND SJ. Cisplatin neurotoxicity in the treatment of metastatic germ cell tumour: time course and prognosis[J]. Br J Cancer, 2001, 85: 823.
- [7] 王雅琦, 杨湘君, 魏晓晨. 化疗所致周围神经毒性的影响因素分析[J]. 天津药学, 2017, 29(2): 25-29.
- [8] 曾国燕, 张远平, 李静华. 非典型视神经炎的诊断及治疗研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2016, 16(6): 1076-1079.
- [9] ARGYRIOU AA, CHRONI E, KOUTRAS A, et al. Preventing paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a phase II trial of vitamin E supplementation[J]. J Pain Symptom Manage, 2006, 32: 237.
- [10] 魏晓晨, 朱立勤, 王春革, 等. 维生素类药物预防化疗致周围神经毒性的疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(4): 476-484.
- [11] 马旖旎, 刘圣, 耿魁魁, 等. 细胞毒性抗肿瘤药物集中调配注意事项及使用安全性探讨[J]. 安徽医药, 2015, 19(4): 789-792.

(收稿日期: 2018-02-10, 修回日期: 2018-03-23)