

# 甲磺酸奥希替尼致急性肾衰竭 1 例

邬秀娟 侯坤

(内蒙古医科大学附属医院药剂科 呼和浩特 010020)

**关键词** 甲磺酸奥希替尼;急性肾衰竭;药品不良反应;病例报告

**中图分类号:**R979.1 **文献标识码:**B

**文章编号:**1005-0698(2021)02-0145-02

## 1 病例资料

患者,男,54岁,因“肺癌4个月”于2020年3月17日入院。既往病史:2019年11月因骶尾部疼痛,就诊于天津某医院,诊断:①右肺腺癌,纵隔淋巴结转移,右肺门淋巴结转移,右锁骨上下淋巴结转移,双肺转移,肝转移,左肾上腺转移,脑转移,骨转移;②高血压2级,高危。2019年12月17日给予脂质体紫杉醇联合奈达铂化疗一周期,具体剂量:注射用紫杉醇脂质体 300 mg, ivd, qd, d1+注射用奈达铂 180 mg, ivd, qd, d1, q21。随后进行表皮生长因子受体(EGFR)基因检测提示:21 外显子突变。12月24日给予全脑放疗;12次放疗后因乏力、恶心等不良反应不能耐受,停止放疗。2020年1月20日给予甲磺酸奥希替尼片(商品名:泰瑞沙,阿斯利康制药有限公司,批号:1907230) 80 mg, po, qd。患者服用甲磺酸奥希替尼 35 d 后,2月23日因无尿、乏力明显就诊于当地医院。诊断为急性肾衰竭。透析治疗3次后,血肌酐(SCr)和尿素氮(BUN)逐渐下降,但无尿症状仍未改善。2月28日再次转院治疗。入院后,停用甲磺酸奥希替尼片,同时透析治疗。患者症状逐渐好转,可自行排尿。3月17日转入我院呼吸科继续治疗。患者既往患高血压10年余,血压最高160/100 mmHg,间断口服硝苯地平控释片 30 mg qd,酒石酸美托洛尔片 12.5 mg qd,血压控制尚可。否认食物、药物过敏史。入院体检:T 36.3℃,P 80 次/min,R 20 次/min,BP 120/80 mmHg。

入院后,医嘱静脉给予氨基酸注射液(9AA) 13.98 g, qd +注射用12种复合维生素1支营养支持;参芪扶正注射液 250 ml qd 益气扶正等对症治疗,并在保证患者有效循环基础上减少输注液体量。患者偶有头晕、恶心、呕吐等不适症状,考虑脑转移致颅高压所致,给予甘露醇联合地塞米松减轻脑水肿,症状明显缓解。4月1日患者无诱因出现头晕,视物旋转,请神经内科会诊,诊断脑转移。考虑患者入院后

SCr 和 BUN 持续下降,4月1日起继续抗肿瘤靶向治疗。给予甲磺酸奥希替尼片(生产厂家与批号同前) 80 mg, po, qd。4月1日和4月6日连续监测肾功能,SCr 和 BUN 逐渐升高,4月7日停用甲磺酸奥希替尼片,减少液体摄入量。4月10日和4月14日监测肾功能;SCr 和 BUN 恢复正常。患者一般状况差,暂无法耐受化疗。4月17日肾功能正常后予出院。患者治疗期间血生化检测结果见表1。

表 1 患者用药与 SCr、BUN 水平变化

| 时间    | 持续用药/<br>停药时间 | SCr<br>( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) | BUN<br>( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) |
|-------|---------------|--|--|
| 1月15日 | -             | 86.0   | 6.0  |
| 1月20日 | 首次用药          | -  | -  |
| 2月1日  | 用药 11 d       | 119.5 ↑  | 7.2 ↑  |
| 2月23日 | 用药 35 d       | 513.0 ↑  | 17.1 ↑                                       |
| 3月17日 | 停药 18 d       | 349.0 ↑  | 15.9 ↑                                       |
| 3月18日 | 停药 19 d       | 313.0 ↑  | 15.4 ↑                                       |
| 4月1日  | 再次用药          | 116.0 ↑  | 9.8 ↑  |
| 4月6日  | 再次用药 5 d      | 152.0 ↑  | 15.6 ↑                                       |
| 4月7日  | 再次停药          | -  | -  |
| 4月10日 | 再次停药 3 d      | 100.0  | 5.0  |
| 4月14日 | 再次停药 7 d      | 98.0   | 6.2  |

注:“-”表示未服用甲磺酸奥希替尼片或无数据。

2020年4月23日,患者再次入院治疗。4月24日调整抗肿瘤靶向治疗方案为盐酸埃可替尼片 125 mg, po, tid, 未再使用甲磺酸奥希替尼片。住院期间规律复查肾功能,各项指标均正常。患者出院后坚持定期复查肝肾功能,SCr 和 BUN 均在正常范围,未述有无尿少尿,排尿困难等异常临床表现。

## 2 讨论

本患者诊断 EGFR 基因 21 外显子突变的肺癌,系甲磺酸奥希替尼的适应证,药物剂量及服用方法为说明书推荐用法用量,用药合理。患者急性肾功能衰竭与甲磺酸奥希替尼的相关性分析如下:①患者既往无肾脏疾病病史,多次住院检查肾脏也未见癌症肾脏转移病灶,故可排除疾病因素导致的急性肾衰竭。②患者在服用甲磺酸奥希替尼片前,SCr 和 BUN 均正常;用药 11 d 后 SCr 与 BUN 等肾功能指标轻微升高;用药 35 d,SCr 与 BUN 出现危急值,诊断急性肾衰竭。甲磺酸奥希替尼片的使用和患者急性肾衰竭的出现有合理的时间相关性。③除甲磺酸奥希替尼外,患者同时服用的硝苯地平控释片和酒石酸美托洛尔片为长期服用药物,可排除同服药物硝苯地平控释片和酒石酸美托洛尔片对肾功能的影响。④停用可疑药物甲磺酸奥希替尼后肾功能恢复正常。⑤患者肾功能正常后,再次服用甲磺酸奥希替尼片后,SCr 与 BUN 再次升高,停用药物后肾功能指标逐渐恢复正常。⑥随访,患者服用同类药物盐酸埃可替尼抗肿瘤靶向治疗,SCr 与 BUN 均正常。因此根据 Naranjo 评估量表<sup>[1]</sup>对甲磺酸奥希替尼与急性肾衰竭的因果关系进行评价,药物不良反应评

分为6分,故患者急性肾功能衰竭与甲磺酸奥希替尼的使用关联性评价为很可能。

甲磺酸奥希替尼为第三代 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂药 (TKI)<sup>[2]</sup>,2015年11月美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗携带特定 EGFR 突变(T790M),在接受其他 EGFR 抑制药后疾病进展的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者<sup>[3]</sup>。2017年3月我国药品监督管理局(NMPA)基于晚期肺癌患者的临床急需及奥希替尼与现有治疗相比有明显的治疗优势,批准用于治疗 EGFR T790M 突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者。近年来随着该药品的广泛使用,该药不良反应个案报道也逐渐增多;但国内外文献尚未见致急性肾损害的报道。甲磺酸奥希替尼片说明书中记录的不良反应/事件有腹泻、皮疹、皮肤干燥和指甲毒性;导致剂量减少或中断治疗的常见不良事件有 QTc 间期延长(2.2%)和中性粒细胞减少(1.9%);严重不良事件为肺炎和肺栓塞。文献报道的奥希替尼不良反应有呼吸系统,消化系统,心血管系统,血液系统反应,以及全身反应、皮疹等<sup>[4,5]</sup>。另有文献报道了两例服用奥希替尼后致转氨酶升高的肝毒性病例<sup>[6,7]</sup>。本例甲磺酸奥希替尼片致急性肾衰竭尚未见说明书记载以及文献报道,属于新的药品不良反应。该药物导致的急性肾衰竭机制有待进一步研究。药品说明书虽然无肾功能损害的不良反应记录,但在用法用量中提到轻中度肾功能损害无需进行剂量调整,对于患有重度或终末期肾功能损害时慎用甲磺酸奥希替尼片。本例患者患晚期癌症且多脏器转移,消耗较严重,身体比较虚弱,且患有高血压,推测其急性肾衰竭的发生也可能与高血压的共病状态有关<sup>[8]</sup>。

因急性肾衰竭进展较快,需要早期积极治疗,其治疗原则是快速识别和纠正其可疑因素。因此,无论何种原因引起的急性肾衰竭,防止肾脏进一步受损,维持水、电解质平衡,都是非常重要的。本院临床药师参与此次治疗过程,分析出现急性肾衰竭的可能原因,并通过查阅文献与结合临床药学工作,为临床医师提供本案治疗期间的注意事项。在住院期间,密切对患者肾功能、排尿量、尿 pH 等各项指标进行监测,尽早实施相应的干预措施,注意补充营养以维持机体代谢。动态观察患者是否出现蛋白尿,注意控制血压,同时避免使用可能存在相互影响的药物。患者排出酸性代谢物量下降,需及时纠正电解质紊乱,给予足量的水化干预,必要时进行碱化尿液;大量肿瘤细胞的破坏可能增加尿酸水平,因此,需根据尿 pH 变化情况来调整碱化量,以防止患者肾功能进一步损伤。

综上所述,患者于服用甲磺酸奥希替尼片 35 d 后发生严重的急性肾功能衰竭。提示对于老年患者和癌症晚期健康状况比较差的患者,在服用药物时需要密切监测肾功等各项指标及排尿量等。若出现连续监测肾功表现异常,应及时

调整治疗方案,以免加重病情,发生急性肾衰竭等不良后果,延误抗癌治疗的时机。

### 参 考 文 献

- 1 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions [J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2): 239-245
- 2 Jordi R, David P. AZD9291 in EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer patients [J]. Future Oncology, 2015, 11(22): 3069-3081
- 3 Yi L, Fan J, Qian R, et al. Efficacy and safety of osimertinib in treating EGFR-mutated advanced NSCLC: A meta-analysis [J]. Int J Cancer, 2019, 145(1): 284-294
- 4 陈泳伍, 沈爱宗. 奥希替尼致不良反应文献分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(24): 2576-2579
- 5 王华玉, 杜芑, 刘乐, 等. 甲磺酸奥希替尼不良反应文献分析 [J]. 中国药房, 2019, 30(3): 391-396
- 6 Yoshida H, Kim YH. Successful osimertinib rechallenge after severe osimertinib-induced hepatotoxicity [J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(5): 61-63
- 7 Hirabayashi R, Fujimoto D, Satsuma Y, et al. Successful oral desensitization with osimertinib following osimertinib-induced fever and hepatotoxicity: a case report [J]. Inves New Drugs, 2018, 36(5): 952-954
- 8 Semeniuk-Wojtas A, Lubas A, Stec R et al. Influence of Tyrosine Kinase Inhibitors on Hypertension and Nephrotoxicity in Metastatic Renal Cell Cancer Patients [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(12): 2073

(2020-06-12 收稿 2020-12-08 修回)

## 青少年使用孟鲁司特钠片致严重中枢神经系统不良反应 1 例

吴婷婷<sup>1,2</sup> 金美玲<sup>3</sup> 吕迁洲<sup>1</sup> 叶晓芬<sup>1</sup>

(1. 复旦大学附属中山医院药剂科 上海 200032; 2. 上海市松江区中心医院药剂科; 3. 复旦大学附属中山医院呼吸与危重症医学科)

**关键词** 孟鲁司特钠; 中枢神经系统不良反应; 药品不良反应; 病例报告

**中图分类号:** R974+.3 **文献标识码:** B

**文章编号:** 1005-0698(2021)02-0146-03

### 1 病例资料

患者,女,17岁,体重 57 kg,身高 156 cm。2019年8月

基金项目:上海市科委基金项目(编号:19DZ1910604)

通信作者:叶晓芬 Tel:13917398007 E-mail:yexiaofen77@163.com