

奥希替尼致晚期肺腺癌患者心肌损伤1例

李国银^{1,2}, 林淑媛², 卞丽², 孙莹¹

1. 连云港市第一人民医院(南京医科大学康达学院第一附属医院)药学部(江苏连云港 222000)

2. 连云港徐圩新区人民医院药剂科(江苏连云港 222000)

【摘要】 1例70岁男性IV期左下肺腺癌患者,应用吉非替尼治疗,服用3个月后出现耐药,改用奥希替尼。患者连续服用奥希替尼5个月后突发呼吸困难、端坐呼吸伴大汗淋漓、双下肢水肿,心电图示ST-T改变,高敏肌钙蛋白I 11 025.5 pg·mL⁻¹,肌酸激酶 798 U·L⁻¹,肌酸激酶同工酶 3.1 ng·mL⁻¹,N末端B型利钠肽前体 3 191 pg·mL⁻¹,左心室射血分数从58%下降至30%,下降幅度较基线超过10%且低于正常值下限,考虑为急性心肌梗死、心力衰竭。采用诺氏药品不良反应评估量表,进行不良反应关联性评分,得分为6分,判断患者心肌损伤的不良反应“很可能”由奥希替尼引起。经停药、对症支持治疗后,心肌损伤好转。

【关键词】 奥希替尼; 心肌损伤; 药品不良反应; 病例报告

Myocardial injury induced by oxitinib in a patient with advanced lung adenocarcinoma

Guo-Yin LI^{1,2}, Shu-Yuan LIN², Li BIAN², Ying SUN¹

1. Department of Pharmacy, Lianyungang First People's Hospital (the First Affiliated Hospital of Kangda College of Nanjing Medical University), Lianyungang 222000, Jiangsu Province, China

2. Pharmacy of Lianyungang Xuwei New District People's Hospital, Lianyungang 222000, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Ying SUN, Email: 760020220028@xzhmu.edu.cn

【Abstract】 A 70-year-old male patient with stage IV left lower lung adenocarcinoma was treated with gefitinib. After taking it for 3 months, the patient developed drug resistance and was treated with oxitinib instead. After 5 months of continuous administration of oxitinib, the patient suffered from sudden dyspnea, orthostatic breathing with sweating, and edema of both lower limbs. The ECG showed ST-T changes, hsTnI 11 025.5 pg·mL⁻¹, CK 798 U·L⁻¹, CK-MB 3.1 ng·mL⁻¹, NT-proBNP 3 191 pg·mL⁻¹, and LVEF decreased from 58% to 30%, with a decrease of more than 10% from the baseline and lower than the lower limit of the normal value. It was considered as acute myocardial infarction and heart failure. The adverse reaction correlation score was 6 points by using the Roche Adverse Drug Reaction Assessment Scale. It was evaluated by Naranjo's score scale that the adverse reaction of myocardial injury was "likely" caused by oxitinib. Myocardial injury improved after drug withdrawal and symptomatic support treatment.

【Keywords】 Oshtinib; Myocardial injury; Adverse drug reactions; case report

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202302015

基金项目: 南京医科大学康达学院科研发展基金项目(KD2020KYJJYB045)

通信作者: 孙莹, 硕士, 副主任药师, Email: 760020220028@xzhmu.edu.cn

<https://ywlxwb.whuzhmedj.com/>

奥希替尼作为第三代表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI), 目前已被批准用于 EGFR 突变型非小细胞肺癌 (NSCLC) 的一线治疗, 在显著提高癌症患者生存获益的同时, 其潜在心血管毒性也越来越受到关注。本文报道 1 例奥希替尼致晚期肺腺癌患者心肌损伤, 探讨患者心肌损伤与奥希替尼的相关性及减少肿瘤治疗相关心血管毒性的措施, 以期为临床安全和合理使用药物提供参考。本研究已获得连云港市第一人民医院医学伦理委员会批准 (批件号: LW-20230208002-01)。

1 病例资料

患者, 男, 70 岁, 身高 170 cm, 体重 60 kg; 既往有高血压病史 10 年, 血压最高达 160/100 mmHg, 平时规律服用硝苯地平缓释片 20 mg, po, bid, 缬沙坦片 80 mg, po, qd, 血压控制在 130/80 mmHg 左右。否认糖尿病、冠心病等病史; 否认吸烟、饮酒史和药物、食物过敏史。此次因“左下肺腺癌靶向治疗后 8 月余”于 2021 年 11 月 30 日入院。患者 8 个月前诊断为左下肺腺癌 (IV 期), 腰椎核磁示胸 9 椎体棘突、胸 9、10 椎体信号异常, 转移瘤不排除; 心脏彩超示: 左心室射血分数 (LVEF) 58%; 行驱动基因检测示: 人类 EGFR 外显子 21 位点 (*EGFR*L858R) 突变。予吉非替尼片 250 mg, po, qd。5 个月前再次行驱动基因检测示: EGFR20 外显子 *T790M* 突变, 考虑耐药, 停用吉非替尼片, 改为甲磺酸奥希替尼片 (阿斯利康制药有限公司, 规格: 80 mg, 批号: 2111543) 80 mg, po, qd。入院体检: T 36.8℃, P 84 次/min, R 21 次/min, BP 126/84 mmHg; 神志清, 两肺呼吸音清, 未闻及干湿性啰音; 心律齐, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音; 腹平软, 肝脾肋下未触及, 双下肢未见水肿。心电图示: 左心室肥大, 高敏肌钙蛋白 I (hsTnI) 21.7 pg·mL⁻¹, 肌酸激酶 (CK) 142 U·L⁻¹, 肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 3.4 ng·mL⁻¹。继续予甲磺酸奥希替尼片 80 mg, po, qd, 硝苯地平缓释片 20 mg, po, bid, 缬沙坦片 80 mg, po, qd。

12 月 1 日凌晨, 患者突发呼吸困难, 端坐呼吸伴大汗淋漓, 双肺可闻及明显湿啰音, 双下肢水肿。心电监护示: P 140 次/min, R 32 次/min,

BP 150/98 mmHg, 氧饱和度 (SpO₂) 93%。心电图示: 窦性心动过速, ST-T 改变。实验室检查: hsTnI 11 025.5 pg·mL⁻¹, CK 798 U·L⁻¹, CK-MB 3.1 ng·mL⁻¹, N 末端 B 型利钠肽前体 (NT-proBNP) 3 191 pg·mL⁻¹。心脏彩超示: 左房、左室增大, 左心功能降低 (LVEF 30%)。考虑患者突发急性心肌梗死、心力衰竭与服用奥希替尼有关, 立即停用奥希替尼, 给予鼻导管吸氧, 呋塞米注射液 40 mg, iv, st, 5% 葡萄糖注射液 20 mL+ 去乙酰毛花苷注射液 0.4 mg, iv, st, 5% 葡萄糖注射液 100 mL+ 注射用氯化可的松琥珀酸钠 100 mg, ivd, st, 0.9% 氯化钠注射液 47 mL+ 硝酸甘油注射液 15 mg 以 5 μg·min⁻¹ 持续静脉泵入; 并给予呋塞米片 20 mg, po, bid, 螺内酯片 20 mg, po, qd, 5% 葡萄糖注射液 100 mL+ 二羟丙茶碱注射液 0.25 g, ivd, bid, 达肝素钠注射液 0.3 mL, ih, q12h, 阿司匹林肠溶片 100 mg, po, qd, 硫酸氢氯吡格雷片 75 mg, po, qd, 酒石酸美托洛尔片 25 mg, po, bid, 阿托伐他汀钙片 20 mg, po, qd, 沙库巴曲缬沙坦钠片 25 mg, po, bid, 达格列净片 10 mg, po, qd 等治疗。

12 月 2 日, 患者胸闷不适, P 88 次/min, BP 138/85 mmHg, 双下肢轻度水肿; hsTnI 3 063.3 pg·mL⁻¹, NT-proBNP 5 881 pg·mL⁻¹。给予 0.9% 氯化钠注射液 50 mL+ 注射用重组人脑利钠肽 0.5 g 以 0.007 5 μg·kg⁻¹·min⁻¹ 持续静脉泵入, 并加用单硝酸异山梨酯片 20 mg, po, bid。12 月 3 日, 患者稍有胸闷, P 85 次/min, BP 135/80 mmHg, 双下肢不肿。hsTnI 2 157.9 pg·mL⁻¹, NT-proBNP 6 510 pg·mL⁻¹。12 月 7 日, 患者胸闷较前明显好转, P 83 次/min, BP 134/82 mmHg, 双下肢不肿。心电图示: ST-T 改变; hsTnI 172.8 pg·mL⁻¹, CK 71 U·L⁻¹, CK-MB 2.3 ng·mL⁻¹, NT-proBNP 5 058 pg·mL⁻¹。给予 5% 葡萄糖注射液 100 mL+ 左西孟旦注射液 12.5 mg 以 0.05 μg·kg⁻¹·min⁻¹ 持续静脉泵入。12 月 9 日, 患者无胸痛、胸闷、气喘等不适, P 65 次/min, BP 137/82 mmHg, 双下肢不肿。hsTnI 31.4 pg·mL⁻¹, NT-proBNP 2 667 pg·mL⁻¹, 心脏彩超示: LVEF 42%。沙库巴曲缬沙坦钠片加量至 50 mg, po, bid。12 月 14 日, 患者行冠脉造影检查示: 右冠开口后完全闭塞 (CTO), 左主干体部斑块, 左前降支中段可见约 50% 局限性狭窄, 对角支近段可见约 50% 局

限性狭窄，左回旋支中段可见约 50% 局限性狭窄，置入 2 枚支架。12 月 17 日，患者病情好转，予以出院。出院 1 个月后重启奥希替尼治疗，剂量调整至 40 mg qd，患者无明显不适。

2 讨论

本例患者因左下肺腺癌应用吉非替尼治疗，服用 3 个月后发现耐药，改用奥希替尼。患者连续服用奥希替尼 5 个月后突发呼吸困难、端坐呼吸伴大汗淋漓、双下肢水肿，心电图示 ST-T 改变，hsTnI 11 025.5 pg · mL⁻¹，CK 798 U · L⁻¹，CK-MB 3.1 ng · mL⁻¹，NT-proBNP 3 191 pg · mL⁻¹，LVEF 从 58% 下降至 30%，下降幅度较基线超过 10% 且低于正常值下限，考虑为急性心肌梗死、心力衰竭。对患者心脑血管病的整体风险进行评估，包括性别、年龄、现居住地、地域、腰围、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、当前血压水平、是否服用降压药、是否患有糖尿病、现在是否吸烟、是否有心血管病家族史等^[1]，

提示其心脑血管 10 年发病风险为 8.9%，属于中危。根据《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 肿瘤治疗相关心血管毒性防治指南 2021》^[2]，患者心血管毒性风险评估存在高血压病史，经规律服用降压药物，血压控制尚可，入院时未有明显不适，既往无心脏疾病史，基本排除疾病因素导致的不良反应。除奥希替尼外合并用药中硝苯地平、缬沙坦为长期规律服用药物，服药期间无不适症状，也可排除合并用药影响。患者急性心肌梗死、心力衰竭，考虑为奥希替尼引起的心肌损伤，导致患者心脏功能恶化，无法耐受标准治疗剂量。采用诺氏药品不良反应评估量表^[3]对不良反应与可疑药物的关联性进行评分，由事先设置既定分值的 10 个医学相关问题构成，主要用于评价和确定药物使用与药物不良反应 (ADR) 之间的关联性。结果奥希替尼致心肌损伤得分为 6 分，判断为“很可能”，考虑该患者心肌损伤的不良反应很可能由奥希替尼引起，具体见表 1。

表 1 奥希替尼致心肌损伤的诺氏评估量表评分

Table 1. The score of the Knoop assessment scale for myocardial injury caused by oxitinib

相关问题	问题分值 (分)			得分 (分)	得分理由
	是	否	未知		
1.ADR 先前是否有结论性报告	+1	0	0	+1	说明书中提及该药存在心脏毒性
2.该 ADR 是否在使用可疑药物之后发生	+2	-1	0	+2	给予奥希替尼后出现
3.该 ADR 是否在停药或应用拮抗药后有缓解	+1	0	0	+1	停药并给予积极治疗后症状缓解
4.该 ADR 是否在再次使用可疑药物后重新出现	+2	-1	0	0	患者未再使用同等剂量奥希替尼
5.是否存在其他因素能单独引起该 ADR	-1	+2	0	0	未知其他因素能单独引起该 ADR
6.该不良反应是否在使用安慰剂后重新出现	-1	+1	0	0	未使用安慰剂
7.药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度	+1	0	0	0	未检测药物在血液或其他体液中的浓度
8.该 ADR 是否随剂量增加而加重或随剂量减少而缓解	+1	0	0	+1	患者症状缓解后奥希替尼减量，患者未再出现类似症状
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	未曾暴露于同种或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	+1	0	0	+1	有患者发生心肌损伤的心电图、心脏彩超等图像证据

注：总分值 ≥ 9 分，表明药物与不良反应的因果关系为肯定的，即具有客观证据及定量检测数据证实；总分值 5~8 分，为很可能有关；总分值 1~4 分，为可能有关；总分值 ≤ 0 分，为可疑或基本无关

奥希替尼说明书记载的常见不良反应为腹泻 (42%)、皮疹 (41%)、皮肤干燥 (31%) 和指 (趾) 甲毒性 (25%)。通过检索文献，其潜在心血管毒性也越来越受到关注，奥希替尼的主要心血管毒性为 QT 间期延长 (10%)、LVEF 下降 / 心力衰竭 (3%~5%) 和心房颤动^[4]。一项

基于美国食品药品监督管理局 (FDA) 不良事件报告系统数据的回顾性研究显示，奥希替尼与其他 EGFR 靶向药相比，显著增加 QT 间期延长、心力衰竭、心房颤动的发生风险^[5]。另有文献报道，1 例晚期肺腺癌患者在应用奥希替尼 5 个月后发生急性充血性心力衰竭^[6]。在奥希替尼的真实世

界研究中，一项队列研究发现，奥希替尼导致3级以上严重心血管毒性事件的发生率达4.9%，不良事件包括急性心肌梗死、LVEF降低的心力衰竭和瓣膜性心脏病，常见于伴有心血管病史和（或）心血管危险因素的患者^[7]。目前奥希替尼导致的心脏毒性机制尚不明确，但许多分子靶向治疗药物会引起LVEF下降、心力衰竭、血栓栓塞等心血管系统损害，其可能的机制包括药物对心肌细胞或冠脉内皮细胞的直接或间接损伤、诱导冠脉痉挛及血栓形成^[8-9]。

本例患者服用奥希替尼后出现严重心肌损伤，经停药、对症支持治疗后，心肌损伤好转。奥希替尼可能通过损伤心肌细胞或冠脉内皮细胞、诱导冠脉痉挛及血栓形成，导致心肌缺血甚至心肌梗死，进而发生心力衰竭。该病例提示治疗前应对患者潜在心血管风险进行评估与管理，积极控制危险因素，如控制血压、低盐低脂饮食，避免过劳、过度精神紧张等；用药期间密切监测心脏毒性的早期症状及体征，并定期监测心电图、超声心动图、心脏生物标志物的变化，有助于早期发现亚临床损害，及时调整抗肿瘤治疗方案，保护心肌，提高患者生存率。

参考文献

- 1 中国心血管病风险评估和管理指南编写联合委员会. 中国心血管病风险评估和管理指南[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(1): 4-28. DOI: CNKI:SUN:ZGXH.0.2019-01-003.
- 2 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 CSCO 肿瘤治疗相关心血管毒性防治指南 2021[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 15-23.
- 3 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. DOI: 10.1038/clpt.1981.154.
- 4 安涛, 韩森. 肺癌靶向治疗药物的心血管毒性[J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(6): 311-316. [An T, Han S. Cardiovascular toxicity of targeted drugs for lung cancer[J]. Chinese Clinical Oncology, 2021, 48(6): 311-316.] DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2021.06.557.
- 5 Anand K, Ensor J, Trachtenberg B, et al. Osimertinib induced cardio-toxicity: A retrospective review of FDA adverse events reporting system (FAERS)[J]. J Clin Oncol, 2019, 37: 172-178. DOI: 10.1200/jco.2019.37.15_suppl.9044.
- 6 唐倩雯, 徐倩. 甲磺酸奥希替尼片治疗晚期肺腺癌致急性充血性心力衰竭1例[J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(11): 782-784. [Tang QW, Xu Q. A case of acute congestive heart failure caused by advanced lung adenocarcinoma treated with oxitinib mesylate tablets[J]. Journal of Pharmacoepidemiology, 2021, 30 (11): 782-784.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.11.015.
- 7 Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378(2): 113-125. DOI: 10.1056/NEJMoa1713137.
- 8 Parkes S. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer[J]. N Engl J Med, 2006, 355(15): 1572-1582. DOI: 10.1056/NEJMsa060185.
- 9 Herrmann J, Yang EH, Iliescu C, et al. Response by herrmann et al to letter regarding article, "vascular toxicities of cancer therapies: the old and the new—an evolving avenue"[J]. Circulation, 2016, 133(13): 1272-1289. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024415.

收稿日期: 2022年06月13日 修回日期: 2022年10月14日
 本文编辑: 钟巧妮 杨燕