

紫杉醇化疗致眼部损伤的药学监护

胡丽丽¹, 宋晓坤^{2*}

1. 徐州医学院附属医院 药学部, 江苏 徐州 221006

2. 天津医科大学肿瘤医院 药学部, 天津 300201

摘要: **目的** 开展紫杉醇所致眼部损伤药学干预, 探讨其发生机制, 并提出防治建议。**方法** 分析紫杉醇眼部损伤与剂型的关系, 以紫杉醇化疗致眼部损伤个案为药学干预对象, 监护患者眼部损伤不良反应, 记录不同剂型紫杉醇致眼部损伤情况, 探讨减轻 ADR 的防治实施。**结果** 紫杉醇导致眼部损伤存在剂量相关性, 紫杉醇脂质体替代紫杉醇注射液不能减轻眼部损伤, 白蛋白结合型紫杉醇有明确的眼损伤, 避免特殊人群使用。**结论** 充分认识紫杉醇致眼部损伤机制及防治措施, 开展有效的药学干预, 可使患者最大获益。

关键词: 紫杉醇; 剂型; 眼部损伤; 药学干预

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2016)02-0233-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.02.025

Pharmaceutical care of eye damage induced by chemotherapy with paclitaxel

HU Li-li¹, SONG Xiao-kun²

1. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221006, China

2. Department of Pharmacy, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300201, China

Abstract: **Objective** To carry out the pharmaceutical intervention of eye damage caused by paclitaxel, and to explore the pathogenetic mechanism, and to offer precautionary and control suggestions. **Methods** To analyze the relationship between eye damage and dosage form of paclitaxel. A case of eye damage induced by chemotherapy with paclitaxel was used as pharmaceutical intervention. The adverse drug reaction (ADR) of eye damage was monitored, and eye damage induced by paclitaxel with different dosage forms was recorded, and to explore the precautionary and control implementation of reducing ADR. **Results** Eye damage caused by paclitaxel was dose-related. Paclitaxel Liposome instead of Paclitaxel Injection could not induce the eye damage. Abraxane had specific eye damage, and it should be avoided using for special crowd. **Conclusion** Fully understanding the mechanism and prevention measures of eye damage caused by paclitaxel and carrying out the effective pharmaceutical intervention can make the biggest benefit for patients.

Key words: paclitaxel; dosage form; eye damage; pharmaceutical intervention

紫杉醇可造成玻璃体视网膜、视神经损伤, 抑制脉络膜、角膜的新生血管生成。有报道, 给予紫杉醇注射液约 3 h, 观察到畏光和视物模糊的眼部症状^[1]。通过尾静脉给小鼠注射紫杉醇 0.5 mg/kg, 观察到紫杉醇脂质体比紫杉醇注射液能更明显地抑制新生血管的生成^[2]。紫杉醇脂质体的眼部损伤未见报道。相比紫杉醇其他剂型, 白蛋白结合型紫杉醇有着更明显的眼损伤, 该不良反应 (ADR) 在本剂型说明书中已明确提出, 但比较少见。紫杉醇导致

的眼部损伤偶有发生, 如何处理此种 ADR, 值得临床药师等医务工作者探究。从事临床药学工作以来, 监护到 1 例乳腺癌术后紫杉醇类药物化疗致眼损伤案例, 并结合紫杉醇眼损伤机制和防治方法进行干预, 保障患者化疗的顺利实施, 改善患者的自觉症状, 提高生存质量。

1 资料来源

天津医科大学肿瘤医院乳腺癌病例 1 例。患者, 女, 50 岁, 体表面积 1.70 m², Karnofsky 功能状态

收稿日期: 2015-10-26

作者简介: 胡丽丽 (1982—), 女, 硕士, 主管药师, 研究方向是临床药理学与临床药学。Tel: 13685179562 E-mail: elieven1982@163.com

*通信作者 宋晓坤, 主任药师, 研究方向是临床药学。Tel: 13920396528 E-mail: xiaokun18@hotmail.com

评分标准(KPS)评分:90分。既往体健,有远视(花眼),排除高血压、糖尿病、心脏病史等基础病。2014年4月17日在大城县妇幼保健院查血彩超:左乳癌实物肿物(2.2 cm×1.8 cm)。2014年4月20日在大城县医院行左乳癌根治术,术后病理:(1)左乳腺浸润性导管癌;(2)乳头未见肿物侵犯;(3)“入口”淋巴结未见癌转移0/4;(4)腋窝淋巴结癌转移5/21。经天津医科大学肿瘤医院会诊病理为:左乳腺浸润性导管癌,组织学Ⅱ级,免疫组化:ER 90%,PR<1%,C-erbB-2(+-+),Ki67 60%,P53 1%,EGFR<1%,CK5/6<1%,FISH检测阴性。2014年5月12日全身骨显像示:全身未见明显骨转移影像。排除化疗禁忌,拟行表柔比星联合环磷酰胺治疗,然后紫杉醇序贯化疗。

2 化疗过程及其药学监护

2014年5月13日—2014年7月30日,表柔比星130 mg/d联合环磷酰胺1 000 mg/d化疗,每2周1次,2周为1周期,共治疗4周期,未出现眼部ADR。

2014年7月29日,第1周期化疗:给予注射用紫杉醇脂质体(南京绿叶制药有限公司,产品批号114040509,规格30 mg/支),270 mg/d(159 mg/m²),第1天全量给予,每2周1次,给药后约6 h出现轻微畏光,流泪,结膜无充血,给予避光防护处理。2014年8月8日随访,眼部症状消失,视力无改变。有报道表明,女性乳腺癌患者给予3周期FEC方案(5-氟尿嘧啶、表柔比星和环磷酰胺)化疗后,观察到了眼部症状,高剂量环磷酰胺可致干眼病^[3],应用表柔比星同样观察到结膜炎的不良反应^[4]。紫杉醇导致眼部ADR不良反应值得怀疑,但环磷酰胺、表柔比星的迟发性眼损伤不能排除。药师建议,下一周期化疗尝试调整为紫杉醇注射液,观察患者眼部症状。

2014年8月12日,第2周期化疗:给予紫杉醇注射液(北京协和药厂,产品批号140403,规格5 mL:30 mg),270 mg/d(159 mg/m²),第1天全量给予,每2周1次,给药后2~3 h出现畏光伴流泪,较前加重,有视物模糊,无结膜充血,避光防护处理,建议眼底检查,未调整化疗用药;2014年8月22日随访,症状消失,视力无改变。从患者反复出现眼部ADR考虑,环磷酰胺、表柔比星的迟发性眼损伤可排除,紫杉醇注射液可能性很大。

2014年8月26日,第3周期化疗:给予紫杉

醇注射液(药品同第2周期),270 mg/d(159 mg/m²),每2周1次,用药后1~2 h出现与第2周期相同的症状,加重。避光防护处理,2014年9月5日随访,症状消失,远视、视物不清加重。排除眼部疾患及其他用药可能,从给药导致ADR发生、停药后不良反应消失,再次应用紫杉醇后ADR重现、符合已知药物不良反应等方面考虑,确定该患者眼部损伤ADR为紫杉醇(紫杉醇注射液、紫杉醇脂质体)导致。在易感人群中,长期应用紫杉醇抗肿瘤治疗的患者可能发展为无痛开角型青光眼^[5]。为防止患者发展为药源性眼病,而白蛋白结合型紫杉醇有明确的眼损伤ADR,不作为考虑用药,鉴于紫杉醇脂质体出现眼部症状较轻,建议下一周期化疗更换紫杉醇脂质体化疗,必要时行眼底检查。

2014年9月10日,第4周期化疗:给予紫杉醇脂质体(药品同第1周期),270 mg/d(159 mg/m²),每2周1次,给药约30 min出现眼部症状,同前,未停药。给予关窗帘、关灯等避光处理。2014年9月21日随访,眼部症状明显减轻,远视、视物不清加重。通过药学监护可知,紫杉醇脂质体不能减轻畏光、流泪不良反应。紫杉醇导致畏光伴流泪症状的严重程度呈剂量相关性,当剂量应用≥150 mg/m²时,用药后即出现症状,随着剂量累积,眼部症状出现越早,表现越严重。畏光反应预示着患者更深层次的视力受损,但患者眼底检查无明显异常,未予药物治疗。患者停止紫杉醇化疗,改行内分泌治疗。

2014年9月11日—2015年10月20日随访:患者口服枸橼酸他莫昔芬片20 mg/d,规律用药,无眼部异常症状,远视较化疗前加重,远视眼镜使用频率增加,未再次应用紫杉醇化疗,病情稳定。

3 讨论

药源性眼损害的临床表现多样,初发不易引起重视,易造成误诊或漏诊,应引起医疗团队的重视。正确认识紫杉醇致眼部ADR,进行有效的药学干预,可保障化疗的实施,进而预防药源性眼病。检索中国知网及Pubmed等中外数据库,查知紫杉醇注射液导致眼损伤个案报道少见,白蛋白结合型紫杉醇有永久性视神经损伤的报道,但机制研究较少。对果蝇的试验,紫杉醇引起大的周边神经轴索的肿胀、碎裂和退变,这种神经退变并非神经元的凋亡造成,紫杉醇在果蝇神经毒性的表现机制与人类相同,即导致尼克酰胺酸单核苷酸腺苷酰基转移酶和双亮氨酸拉链激酶的失活^[6]。对小鼠的研究表明,

相比下肢神经受损,角膜受损呈现出更强的剂量相关性,更易于较早捕捉周围神经的损伤^[7]。中老年患者眼部症状随着紫杉醇剂量的累积,症状出现早且加重,符合剂量相关性表现。

紫杉醇可从多个方面造成眼器质性改变。有报道称患者系统给予顺铂和紫杉醇治疗后,可检测到视乳头周期视网膜厚度改变,影响可视空间^[8]。Scaiola 等^[9]研究发现,在应用紫杉醇联合阿霉素化疗的患者中,因紫杉醇视神经毒性,测定视觉诱发电位,视神经 P100 组件脉冲振幅缩小和视觉潜伏期延迟。紫杉醇还可导致黄斑及卵黄囊病变,黄斑无破裂囊样水肿发病机制可能与紫杉醇导致的视网膜 müller 细胞水肿、积液相关^[10]。Ito 等^[11]报道了 1 例紫杉醇治疗期间出现囊性卵黄囊变性的案例。如患者停药后症状消失,同时没有明显的迟发性后遗症,眼部症状与血管痉挛有关。针对该患者,远视较化疗前加重,眼损伤归属于紫杉醇已知的神经毒性不良反应可能性更大,但需进一步随诊研究,获取视网膜或视神经病变证据,明确神经病理改变,进而研究紫杉醇对眼部神经等诸多方面的影响。此案例进一步说明,有必要加强对中老年患者药源性眼部 ADR 的监测与干预,并开展有针对性的用药教育。若不良反应加重,严重影响生活质量,需停药或对症处理,并更换治疗方案。

4 防治建议

患者眼部症状与紫杉醇剂量、剂型、化疗时间及方案均有相关性。因此,对于高危人群,如既往出现过紫杉醇眼部 ADR 的,有眼部疾病的及老年患者等,应采取相应的防治措施。有实验表明,对幼年哺乳动物应用紫杉醇,易导致晶状体上皮细胞凋亡和视网膜发育不良,该实验建议关注剂量及给药时机^[12]。

4.1 给药方案的调整

密集给药方式对于具有毒性风险人群或已发生相关毒性的患者可适时调整给药频次和间隔;开展药学干预、医护沟通及患者用药教育,说明方案间的给药、疗效或毒性的区别。

4.2 限制剂量

不同剂型有不同的剂量,紫杉醇眼部毒性多发生在紫杉醇输注的最后 30 min,即发生于给药剂量 > 250 mg/m²,持续输注时间超过 3 h 的少数患者中;而在给药剂量为 175~225 mg/m²,输注时间为 3 h,给药超过 3 周期的患者中,19%患者描述为在紫杉

醇滴注结束时眼部有可逆性的闪光和暗点出现。白蛋白结合型紫杉醇超过 375 mg/m²时,会出现角膜变薄和视物模糊^[13]。如患者应用多周期白蛋白结合型紫杉醇,每周给药大于 150 mg/m²,应进行眼科检查监护^[14]。

4.3 避免合并用药导致眼部 ADR 相加

Kashiwagi^[15]报道了抗肿瘤药物引起的眼功能紊乱:吉非替尼、厄洛替尼、西妥昔单抗多见眼睫毛受损;替吉奥、多西他赛、厄洛替尼、紫杉醇、他莫昔芬倾向于泪囊和视网膜损伤;氟尿嘧啶、替吉奥、多西他赛多报道为视神经损伤。白蛋白结合型紫杉醇有明确的眼损伤,敏感人群避免应用。

4.4 其他措施

加强眼底检查,必要时需停药,更换治疗药物,使用糖皮质激素,润滑眼睛治疗,减少接触防腐剂。有报道,L-精氨酸可改善眼急性应激性眼炎导致的器质性损伤,避免眼部解剖学改变,提高患者视觉功能,同时可预防交感性眼炎^[16]。

参考文献

- [1] Seidman A D, Barrett S, Canezo S. Photopsia during 3-hour paclitaxel administration at doses > or = 250 mg/m² [J]. *J Clinical Oncol*, 1994, 12(8):1741-1742.
- [2] Gross N, Ranjbar M, Evers C, et al. Choroidal neovascularization reduced by targeted drug delivery with cationic liposome-encapsulated paclitaxel or targeted photodynamic therapy with verteporfin encapsulated in cationic liposomes [J]. *Mol Vi*, 2013, 19: 54-61.
- [3] Karamitsos A, Kokkas V, Goulas A, et al. Ocular surface and tear film abnormalities in women under adjuvant chemotherapy for breast cancer with the 5-Fluorouracil, Epirubicin and Cyclophosphamide (FEC) regimen [J]. *Hippokratia*, 2013, 17(2): 120-125.
- [4] Wickremasinghe S, Dansingani K K, Tranos P, et al. Ocular presentations of breast cancer [J]. *Acta Ophthalmol Scand*, 2007, 85(2): 133-142.
- [5] Li J P, Tripathi R C, Tripathi B. Drug-induced ocular disorders [J]. *Drug Safe*, 2008, 31(2): 127-141.
- [6] Bhattacharya M R, Gerdts J, Naylor S A, et al. A model of toxic neuropathy in drosophila reveals a role for MORN4 in promoting axonal degeneration [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(15): 5054-5061.
- [7] Ferrari G, Nalassamy N, Downs H, et al. Corneal innervation as a window to peripheral neuropathies [J]. *Exp Eye Res*, 2013, 113: 148-150.
- [8] Bakbak B, Gedik S, Koktekir B E, et al. Assessment of

- ocular neurotoxicity in patients treated with systemic cancer chemotherapeutics [J]. *Cutan Ocul Toxicol*, 2014, 33(1): 7-10.
- [9] Scaioli V, Caraceni A, Martini C, *et al.* Visual evoked potentials findings in course of paclitaxel doxorubicin combination chemo-therapy. Report of a case [J]. *J Neurooncol*, 1995, 25(3): 221-225.
- [10] Rahman H T, Yeh S, Bergstrom C S. Cystoid macular edema without leakage secondary to nab-Paclitaxel (Abraxane): clinical experience with intravitreal bevacizumab [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2013, 29(3): 360-362.
- [11] Ito S, Okuda M. A case of cystic maculopathy during paclitaxel therapy [J]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*, 2010, 114(1): 23-27.
- [12] Kuwata M, Yoshizawa K, Matsumura M, *et al.* Ocular toxicity caused by paclitaxel in neonatal sprague-dawley rats [J]. *In Vivo*, 2009, 23(4): 555-560.
- [13] Miele E, Spinelli G P, Miele E, *et al.* Albumin-bound formulation of paclitaxel (Abraxane ABI-007) in the treatment of breast cancer [J]. *Int J Nanomedicine*, 2009, 4: 99-105.
- [14] Suárez F, Jockovich M E, Hernandez E, *et al.* Paclitaxel in the treatment of retinal tumors of LH beta-Tag murine transgenic model of retinoblastoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(8): 3437-3740.
- [15] Kashiwagi H. Ocular disorders of anticancer drugs—ocular side effects [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2010, 37(9): 1639-1644.
- [16] Chuman H. Nonarteritic ischemic optic neuropathy animal model and its treatment applications [J]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*, 2014, 118(4): 331-361.