

## 抗血管生成药物致高血压的降压治疗的合理用药

宇文利霞, 时绘绘, 孙鑫晔, 袁耀辉

(邢台市第三医院药剂科, 河北邢台 054000)

**【摘要】** 高血压是抗血管生成药物常见不良反应之一, 多为轻、中度。一般通过标准降压治疗即可控制, 而严重者可影响患者的抗肿瘤疗效甚至中断靶向药物治疗。因此, 合理选择降压药物对于患者的抗肿瘤治疗具有重要意义。笔者主要探讨抗血管生成药物致高血压的降压药物选择, 以期为临床用药提供参考。

**【关键词】** 抗血管生成药物; 高血压; 血管紧张素转换酶抑制剂; 血管紧张素受体拮抗剂

**【中图分类号】** R726.14

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2017)01-0059-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.01.012

### Rational medication of hypertension induced by anti-angiogenesis drugs

YUWEN Li-xia, SHI Hui-hui, SUN Xin-ye, YUAN Yao-hui

(Department of Pharmacy, No.3 Hospital of Xingtai, Hebei Xingtai 054000, China)

**【Abstract】** Hypertension is a common toxicity of anti-angiogenesis drugs, and mostly expresses as mild or moderate. Generally, it can be controlled by standard antihypertensive treatment. However, the anti-tumor effect of anti-tumor drugs can be affected or even interrupt therapy because of severe hypertension. Therefore, reasonable selection of antihypertensive drugs is of great significance for the treatment of tumor patients. This paper mainly discusses the rational use of drugs in the treatment of hypertension induced by anti-angiogenesis drugs, in order to provide reference for clinical medication.

**【Key words】** anti-angiogenesis drugs; hypertension; angiotensin-converting enzyme inhibitor; angiotensin receptor blocker

新生血管形成 (angiogenesis) 是恶性肿瘤生长、侵袭和转移的关键, 抑制血管生成能显著提高抗肿瘤治疗的疗效。随着医学技术的发展, 抗血管生成的靶向药物被应用于多种实体瘤治疗中并取得了良好治疗效果, 主要包括抗 VEGF (vascular endothelial growth factor: 血管内皮生长因子) 的单克隆抗体贝伐珠单抗和以舒尼替尼、索拉非尼为代表的多靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂 (TKIs)。此类靶向药物的常见不良反应有高血压, 蛋白尿, 出血及血栓等。VEGF 对于维持肾小球足细胞的正常功能具有重要作用, 学者认为应用抗血管生成药物时肾脏局部 VEGF 减少, 肾小球滤过膜通透性增加, 重吸收能力减弱, 从而产生蛋白尿; 而继发性的高血压进一步加重肾小球内压, 可能也是蛋白尿出现的原因之一。多项回顾性的文献分析表明, 抗

血管生成药物导致的高血压与抗肿瘤疗效之间具有明显的关联性, 高血压可能为患者预后良好的标志之一。Cai 等<sup>[1]</sup> 的 meta 分析结果显示, 应用贝伐单抗后出现高血压患者的无进展生存期 (PFS), 总生存期 (OS), 总有效率 (ORR) 与未出现高血压患者之间具有明显差异, 出现高血压患者的预后更好。Stefano 等<sup>[2]</sup> 也回顾性分析了贝伐单抗治疗转移结直肠癌患者出现的高血压与 PFS 之间的关系, 结果显示, 出现高血压患者的中位 PFS 有显著改善, 出现高血压与未出现高血压患者的中位 PFS 分别为 15.1 个月和 8.3 个月。Estfan 等<sup>[3]</sup> 回顾性分析表明应用索拉非尼后出现高血压与未出现高血压患者的 OS 有显著差异, OS 分别为 18.2 个月和 4.5 个月。Li 等<sup>[4]</sup> 的 meta 分析表明, 中位 PFS 较高组 (平均 PFS 为 5.3 个月) 患者比中位 PFS 较短组的患者

【收稿日期】 2016-07-19

【作者简介】 宇文利霞, 女, 硕士, 主管药师; 研究方向: 临床药学; Tel: 18330918766; E-mail: yuwengl@163.com

更容易发生高血压,两组之间的中位 PFS 具有统计学差异。研究报道<sup>[5-8]</sup>,高血压在贝伐单抗的治疗中发生率约为 30%~40%,大多发生于首次给药后 4~6 周,而且其发生与贝伐单抗的用药剂量呈依赖性;索拉菲尼不良反应中高血压多于用药后 3~4 周出现,发生率约占 16.0%~42.6%<sup>[9]</sup>。抗血管生成药物导致的高血压多为轻、中度,然而严重者需中断药物治疗,从而影响患者的抗肿瘤疗效。因此,高血压的正确和及时处理对抗血管生成药物的治疗具有重要意义。

## 1 抗血管生成药物引发高血压的机制

目前,抗血管生成药物引发高血压的机制并不清楚。有文献[10-11]报道高血压产生机制可能为:①抗血管生成药物抑制 VEGF 导致 NO 和前列环素生成减少,血管收缩;②微血管密度的减低,从而致外周循环阻力增大,血压升高;③抗血管生成药物对神经-内分泌有一定影响,可能通过影响某些激素从而影响血压。另有文献[12]称,抗血管生成药物的应用影响肾脏 VEGF 的表达,使肾功能受损,导致肾性蛋白尿,引起肾血栓性微血管病,致使患者高血压加重。因此,对此类药物导致的高血压在临床降压治疗时应同时考虑肾脏保护问题。

## 2 高血压的处理

### 2.1 整体处理原则

血压控制不稳定的患者不宜使用抗血管生成药物进行治疗。作为临床药师,需密切监测患者血压。既往有高血压病史患者,开始靶向治疗前应确保血压控制在 150/100 mmHg 以下;目前,对于抗血管生成药物引起的高血压尚无统一的治疗标准,采用标准降压治疗即可;如患者发生 2 级以上高血压,应暂停抗血管生成药物的治疗并进行降压处理,直至血压恢复或降至 150/100 mmHg 以下;如患者应用抗血管生成药物后高血压无法控制或发生高血压危象,应永久停用贝伐单抗。除药物治疗外,非药物治疗在高血压的治疗中也具有重要作用,患者饮食应清淡,限制饮酒,多吃水果蔬菜,可适当进行体育锻炼<sup>[13]</sup>。

### 2.2 降压药物的选择

**2.2.1 降压药对肾脏的保护作用** 降压药物种类很多,如利尿剂,钙通道拮抗剂,血管紧张素转换酶抑

制剂(ACEI);血管紧张素受体拮抗剂(ARB), $\beta$ 受体阻断剂等。相比于其他降压药物,ACEI 和 ARB 类降压药具有强烈扩张肾小球出球小动脉、改善肾小球滤过膜通透性、保护肾足细胞功能及减少肾小球细胞外基质蓄积的作用。在众多的降压药中,ACEI 和 ARB 类药物对肾脏的保护作用最强。

研究表明<sup>[14]</sup>,贝伐单抗引起的高血压和蛋白尿之间具有统计学意义的关联。杜震等<sup>[15]</sup>认为可首选 ACEI 和 ARB 类降压药作为首选药物。对于高血压伴蛋白尿患者的降压药物选择,《中国高血压防治指南 2010》也给出了用药推荐,指南指出,ACEI 和 ARB 类药物除有降压作用,还有降低蛋白尿作用,对于高血压伴肾脏疾病患者,尤其患有蛋白尿者,应作为首选治疗药物。另有研究者<sup>[16]</sup>认为,VEGF 能活化刺激蛋白激酶 B,使 eNOS 磷酸化,NO 合成增加,血压降低。长期抑制 eNOS 除导致高血压外,还会增加纤溶酶原激活物抑制剂-1 的表达。纤溶酶原激活物抑制剂-1 是溶解纤维蛋白物的一个关键因素,阻碍血栓溶解,它的增加会使原有高血压恶化。ACEI 抑制剂不但阻止血管紧张素 I 转化为血管紧张素 II,还可以抑制纤溶酶原激活物抑制剂-1 表达,因此,ACEI 对于抗 VEGF 的靶向治疗药物引起的高血压更为适用。需要注意的是,ACEI 类药物具有刺激性干咳的副作用,对于不能耐受的患者,可选用 ARB 类药物进行降压治疗。

**2.2.2 降压药对 VEGF 的影响** Miura 等<sup>[17]</sup>认为钙通道拮抗剂硝苯地平通过缓激肽 B<sub>2</sub>受体激活蛋白激酶 C 从而增加 VEGF 分泌。因此,对于抗 VEGF 类靶向药物引起的高血压,不建议应用硝苯地平。而 Mir 等<sup>[18]</sup>的研究表明,对于接受贝伐单抗治疗(每周 2.5 mg·kg<sup>-1</sup>)引发高血压的患者每天应用 5 mg 氨氯地平进行降压治疗安全有效。氨氯地平与硝苯地平同属二氢吡啶类钙通道拮抗剂,抗 VEGF 治疗同时应用氨氯地平进行降压是否会影响抗肿瘤疗效,或者钙通道拮抗剂降压时应用多大剂量会影响到抗 VEGF 靶向药物的抗肿瘤效果,这些问题还需要前瞻性的研究证明。

**2.2.3 降压药物的代谢途径及与其靶向药物的相互作用** 药物的相互作用可发生在吸收、分布、代谢和排泄 4 个阶段,其中代谢性相互作用发生率最高。丁珏芳等<sup>[19]</sup>总结了 8 种 TKIs 药代动力学特征,发现除索拉菲尼外,多数 TKIs 主要通过肝脏

CYP3A4 代谢。而非二氢吡啶类钙通道拮抗剂剂如维拉帕米和地尔硫卓却为 CYP3A4 抑制剂,两者同时应用可致使 TKIs 药动学发生显著变化,导致药物蓄积体内,毒性增大,因此,不推荐这些药物应用于 TKIs 药物引起的高血压<sup>[20-21]</sup>。

### 2.3 降压目标

高血压患者的降压目标应将患者的年龄和疾病情况考虑在内。抗血管生成药物引起的一过性高血压可不予处理;对于年轻且无特殊疾病患者来说,可将血压降至 140/90 mmHg 以下;年龄 $\geq 65$  岁的老年人收缩压通常控制到 150 mmHg 以下;而对于伴有肾病、糖尿病、冠心病或是心脑血管疾病的患者,通常将血压降至 130/80 mmHg 以下。

## 3 总结

目前,抗血管生成药物导致的高血压没有统一的治疗标准,临床中降压药物的选择各异。作为临床药师,应考虑患者的疾病情况,患者应用的抗血管生成药物的种类,降压药物的药理作用及药代动力学特征为临床降压药物的选择提供合理化建议。ACEI 及 ARB 类降压药具有肾脏保护作用,对于高血压合并蛋白尿者可作为首选治疗药物;钙离子通道拮抗剂硝苯地平通常不作为抗血管生成药物导致高血压的用药选择。但二氢吡啶类钙离子通道拮抗剂应用多大剂量会对抗血管生成药物的抗肿瘤效果产生影响,还需前瞻性研究证明;考虑到药物间的相互作用,对于 TKIs 类靶向药导致的高血压,不宜应用非二氢吡啶类降压药维拉帕米和地尔硫卓进行降压治疗。

### 【参考文献】

- [1] Cai J, Ma H, Huang F, et al. Correlation of bevacizumab-induced hypertension and outcomes of metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab: a systematic review and meta-analysis[J]. World J Surg Oncol, 2013, 11(1):1-8.
- [2] Stefano A D, Carlomagno C, Pepe S, et al. Bevacizumab-related arterial hypertension as a predictive marker in metastatic colorectal cancer patients[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2011, 68(5):1207-1213.
- [3] Estfan B, Byrne M, Kim R. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma Hypertension as a Potential Surrogate Marker for Efficacy[J]. Am J Clin Oncol, 2013, 36(4):319-324.
- [4] Li Y, Li S, Zhu Y F, et al. Incidence and Risk of Sorafenib-Induced Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. J Clin Hypert, 2014, 16(3):177-185.
- [5] Ranpura V, Pulipati B, Chu D, et al. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis[J]. Am J Hypert, 2010, 23(5):460-468.
- [6] Kappers M H, van Esch J H, Sleijfer S, et al. Cardiovascular and renal toxicity during angiogenesis inhibition: clinical and mechanistic aspects[J]. J Hypert, 2009, 27(12):2297-2309.
- [7] Zhu X, Wu S, Dahut W L, et al. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis[J]. Am J Kidney Dis, 2007, 49(2):186-193.
- [8] Syrigos K N, Karapanagiotou E, Boura P, et al. Bevacizumab-induced hypertension pathogenesis and management[J]. Bio Drugs, 2011, 25(3):159-169.
- [9] Wu S H, Chen J J, Kudelka A, et al. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Oncol, 2008, 9(2):117-123.
- [10] Hayman S R, Leung N, Grande J P, et al. VEGF Inhibition, Hypertension, and Renal Toxicity[J]. Current Oncol Reports, 2012, 14(4):285-294.
- [11] Mourad J J, Des G G, Debbabi H, et al. Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab: a crucial role for microcirculation[J]. Ann Oncol, 2008, 19(5):927-934.
- [12] 杨柳青, 陈映霞, 秦叔逵, 等. 肿瘤抗血管生成药物致高血压的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2014, 19(7):603-607.
- [13] 王吉云. 高血压合理用药[J]. 临床药物治疗杂志, 2009, 7(4):26-29.
- [14] Arriaga Y, Becerra C R. Adverse Effects of Bevacizumab and Their Management in Solid Tumors[J]. Supportive Cancer Therapy, 2006, 3(4):247-250.
- [15] 杜震, 于勇, 张伟. 贝伐珠单抗治疗转移性结直肠癌不良反应的 Meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2012, 29(6):542-547.
- [16] Dincer M, Altundag K. Angiotensin-converting enzyme inhibitors for bevacizumab-induced hypertension[J]. Annals Pharmacot, 2006, 40(12):2278-2279.
- [17] Miura S, Fujino M, Matsuo Y, et al. Nifedipine-induced vascular endothelial growth factor secretion from coronary smooth muscle cells promotes endothelial tube formation via the kinase insert domain-containing receptor/fetal liver kinase-1/NO pathway[J]. Hypert Res, 2005, 28(2):147-153.
- [18] Mir O, Coriat R, Ropert S, et al. Treatment of bevacizumab-induced hypertension by Amlodipine[J]. Invest New Drugs, 2012, 30(2):702-707.
- [19] 丁珏芳, 钟大放. 小分子酪氨酸激酶抑制剂的临床药代动力学研究进展[J]. 药学报, 2013, 48(7):1080-1090.
- [20] 张岚, 任正刚. 索拉菲尼治疗肝癌常见不良反应及处理的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40(20):1268-1271.
- [21] 杨曼, 祁兴顺, 韩国宏. 索拉菲尼在肝癌治疗中的不良反应[J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(3):278-281.