

## 贝伐珠单抗致不稳定型心绞痛 1 例及国内外不良反应报道分析

胡扬<sup>1</sup>, 孙彬<sup>2</sup>, 李宁宁<sup>3</sup>, 田庄<sup>4</sup>, 冯雷<sup>1</sup>, 梅丹<sup>1,\*</sup>

(1. 中国医学科学院北京协和医院 药剂科, 北京 100730; 2. 呼伦贝尔市人民医院 药学部, 内蒙古 021008; 3. 中国医学科学院北京协和医院 肿瘤内科, 北京 100730; 4. 中国医学科学院北京协和医院 心内科, 北京 100730)

**【摘要】目的:**探讨贝伐珠单抗致心绞痛的临床特征、危险因素及诊治方案。**方法:**对1例应用贝伐珠单抗治疗结肠癌诱发不稳定型心绞痛的病例进行分析,并汇总分析国内外报道的不良反应文献。**结果:**本例54岁男性患者因结肠癌肝转移给予贝伐珠单抗300 mg+FOLFOX6(奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶)静脉滴注,首次给药过程中出现胸痛急性发作,予硝酸异山梨酯片舌下含服后症状缓解,查心电图、心肌酶未见明显异常,患者停用贝伐珠单抗后未再出现胸痛。再次使用贝伐珠单抗后,胸痛再次发作,停用贝伐珠单抗,化疗方案为FOLFOX6,患者未再诉明显不适,予以出院。**结论:**贝伐珠单抗致心绞痛罕见,说明书未见贝伐珠单抗诱发心绞痛报道。本例属国内报道首例,国际报道第三例,值得关注和重视。医务人员在临床工作中,应注意贝伐珠单抗潜在心绞痛不良反应风险,尤其伴有冠心病危险因素的患者。若出现胸闷、胸痛等症状,应立即停药,给予对症治疗,最大限度降低药物性损害,避免延误病情,给患者造成不可挽救损失。

**【关键词】**心绞痛; 结肠癌; 贝伐珠单抗

**【中图分类号】** R969

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2017)03-0046-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.03.011

### Unstable angina induced by bevacizumab chemotherapy: Pooled analysis of 1 cases

HU Yang<sup>1</sup>, SUN Bin<sup>2</sup>, LI Ning-ning<sup>3</sup>, TIAN Zhuang<sup>4</sup>, FENG Lei<sup>1</sup>, MEI Dan<sup>1,\*</sup>

(1. Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China; 2. Department of Pharmacy, Hulunbeier People's Hospital, Mongolia, 021008, China; 3. Department of Cardiology, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China; 4. Department of Cardiology, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the features of unstable angina induced by bevacizumab. **Methods:** Analysis was upon a case of unstable angina developed after administration of bevacizumab for the treatment of colon cancer. **Results:** The case of an 54-year-old man with colon cancer who developed chest pain during bevacizumab infusion is presented. Serial troponins and electrocardiograms (ECG) were unremarkable, and the chest pain was resolved after infusion of nitroglycerin. Repeated, the patient complained of recurring chest pain. This case supports the angina of bevacizumab cardiac toxicity. **Conclusion:** Cardiotoxicity associated with bevacizumab is an uncommon, but potentially lethal condition. We present the third case of acute angina due to bevacizumab-associated toxicity. The findings are discussed in light of the existing literature.

**【Key words】** angina; colon cancer; bevacizumab

### 1 病例资料

患者,男,54岁,因诊断结肠癌2年余,多程化疗后于2016年10月14日入院行下一程化疗。既往无高血压病、心脏病、糖尿病病史;无食物、药物过敏史;无吸烟饮酒等不良嗜好。入院体格检

查:体温37.0℃,脉搏90次·min<sup>-1</sup>,呼吸20次·min<sup>-1</sup>,血压110/72 mmHg(1 mm Hg=0.133 kPa)。血常规检查:白细胞计数6.26×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>,中性粒细胞计数3.67×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>,血红蛋白131g·L<sup>-1</sup>,血小板计数222×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>。LDL-C 2.03 mmol·L<sup>-1</sup>,HDL-C 1.15

〔收稿日期〕2017-02-17

〔项目基金〕国家临床重点专科建设项目

〔作者简介〕胡扬,女,主管药师;研究方向:医院药学;Tel:(010)69156537;E-mail:elieenhuyang@163.com

〔通讯作者〕\*梅丹,女,主任药师;研究方向:医院药学;Tel:(010)69156527;E-mail:meidanpunch@163.com

mmol·L<sup>-1</sup>, TG 1.17 mmol·L<sup>-1</sup>, TC 3.86 mmol·L<sup>-1</sup>。肝、肾功能检查未见异常。患者于2014年7月诊断结肠中分化腺癌 TxNxM1, IV期。主要以排便习惯改变起病,肠镜可见距肛缘20cm处肿块,肠腔狭窄,病理示中分化腺癌,腹部CT可见肝多发占位,分期IV,已行多程多方案化疗,2015年11月复查腹部CT示肝转移灶增多,基因检测:NRAS、KRAS均无突变,考虑疾病进展,已行进展后19程(西妥昔单抗 800mg d1+伊立替康 300 mg d2)化疗,4程评估为病情缓解(PR),11程后评估为病情稳定(SD),19程后评估为病情进展(PD),9~24行进展后第1程化疗(西妥昔单抗 800 mg d1+奥沙利铂 130 mg d1+氟尿嘧啶 0.5 g d1+氟脲嘧啶 4.0 g civ46 h)。病人既往采用西妥昔单抗+ FOLFOX6(奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶)方案,患者无法继续拿到西妥昔单抗赠药,由于经济原因,患者拒绝自费应用西妥昔单抗治疗,本次方案改为贝伐珠单抗+ FOLFOX6,具体为贝伐珠单抗 300 mg iv d1+奥沙利铂 130 mg iv d1+氟尿嘧啶 0.5 g iv d1+氟脲嘧啶 4.0 g civ46h+亚叶酸钙 0.5 g iv d1。

患者在输注贝伐珠单抗治疗期间,出现胸痛急性发作,VAS 10分,生命体征平稳,体温正常,血压:100/60 mmHg,心率 82 次·min<sup>-1</sup>,指氧 98%,予硝酸异山梨酯片舌下含服后症状缓解,查心电图未见 ST-T 段及 T 波异常(见图 1B 10-15 13:39),急查心肌酶未见明显异常(cTnI 0 μg·L<sup>-1</sup> 10-15 13:39),停用贝伐珠单抗后未再出现胸痛,诉略有恶心、食欲不佳,查体:腹软,无压痛、反跳痛、肌紧张。再次使用贝伐珠单抗,胸痛再次发作,故停用贝伐珠单抗。复查心电图(见图 1C 10-15 16:07), (cTnI 0 μg·L<sup>-1</sup> 10-15 16:01)。本程化疗方案为 FOLFOX6,患者未再诉明显不适,予以出院。

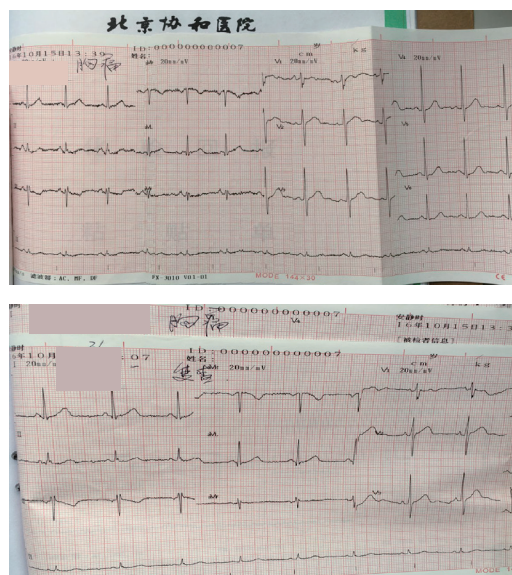
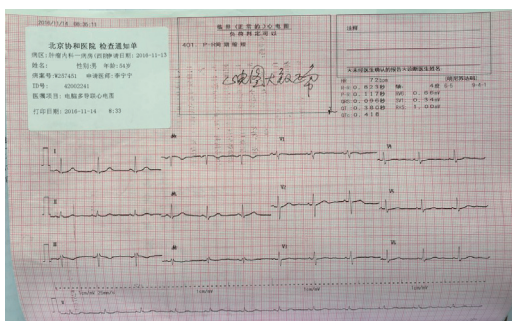


图1 患者无症状(A)、胸痛时(B)及胸痛缓解后(C)心电图

## 2 讨论

本例患者为老年男性,因结肠中分化腺癌(TxNxM1, IV期)给予贝伐珠单抗+ FOLFOX6 化疗方案。在使用贝伐珠单抗过程中出现胸痛急性发作,根据患者两次胸痛特征(部位、性质、持续时间、缓解方式),可判定滴注贝伐珠单抗为引起心绞痛诱发因素。初发心绞痛,CCS IV级。心电图、心肌酶未见明显异常,考虑一是缺血时间相对较短,二是停药及时,三是缺血部位为微循环,冠状动脉主支未受累。患者既往否认高血压、糖尿病、冠心病病史,平素亦无胸闷、胸痛病史,无吸烟饮酒等不良嗜好。入院后血脂水平正常。评估心绞痛与基础病及其他药物治疗无直接关系,参照我国药品不良反应判定标准<sup>[1]</sup>,判定贝伐珠单抗与心绞痛的因果关系为“肯定”。

贝伐珠单抗是一种重组人源化免疫球蛋白 G1 单克隆抗体,可以结合血管内皮生长因子-A (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A),抑制其与 VEGF-2 受体结合,继而抑制 VEGF 的生物学作用,包括影响血管的渗透性、增生以及内皮细胞迁移与存活<sup>[2]</sup>,达到抑制肿瘤血管生成、生长以及转移的效果<sup>[3-5]</sup>。2004 年美国食品药品监督管理局(FDA)批准将贝伐珠单抗联合化疗用于转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)的一线及二线治疗<sup>[6-7]</sup>。2010 年 2 月由我国食品药品监督管理局(CFDA)批准用于转移性结直肠癌的治疗。

据国外文献统计贝伐珠单抗不良反应主要包括出血、高血压、蛋白尿、血栓栓塞、伤口愈合综合征、胃肠道穿孔、中性粒细胞减少等,甚至有导致治疗相关性死亡的报道<sup>[8]</sup>。

血栓栓塞是肿瘤患者常见并发症之一,也是导致肿瘤患者死亡的原因之一。贝伐珠单抗可进一步增加血栓栓塞的风险。Scappaticci等<sup>[9]</sup>的研究结果显示,与单纯化疗(1.9%)相比,贝伐珠单抗联合化疗组的动脉血栓栓塞发生率为4.4%,风险增至2.3倍。潜在致死性动脉血栓栓塞事件包括短暂性脑缺血发作、脑卒中、心绞痛和心肌梗死,其危险因素包括年龄超过65岁和有动脉血栓栓塞病史。

本例患者应用贝伐珠单抗致心绞痛的可能原因如下:一是患者为恶性肿瘤患者,既往曾接受多程化疗治疗,易形成栓塞及血栓;二是患者本次入院接受贝伐珠单抗治疗,降低了患者内皮的保护和调节能力,使内皮表面完整性丧失、基膜下胶原暴露、组织因子激活;此外,VEGF通路促进血小板抑制剂一氧化氮(NO)和前列环素(PGI<sub>2</sub>)的产生,贝伐珠单抗抑制VEGF后促进了血小板的聚集,最终导致事件发生<sup>[10-12]</sup>。

贝伐珠单抗引起心绞痛不良反应的确切机制尚不明确,其发生率未见统计。Okada等<sup>[13]</sup>报道2例联合应用贝伐珠单抗治疗转移肠癌的患者出现不稳定型心绞痛。1例74岁,男性,直肠癌肝转移,贝伐珠单抗4个疗程后因不稳定心绞痛接受PCI治疗,于回旋支放置1枚支架。另1例67岁,男性,结肠癌肝肺转移,冠心病危险因素家族性高胆固醇血症、吸烟史,贝伐珠单抗28个疗程后因不稳定心绞痛接受PCI治疗,于前降支放置1枚支架。2例患者经PCI后无症状再发。

本例患者在应用贝伐珠单抗第1疗程中出现罕见的药物性心绞痛,经检索说明书、万方数字化期刊全文数据库、中国期刊全文数据库EMBASE,截至2017年1月尚未见贝伐珠单抗致药物性心绞痛的报道。本例应属于国内首例报道。

本例提示,贝伐珠单抗致心绞痛虽少见,但后果严重,治疗前和治疗期间应严密观察患者病情变化,若出现胸闷、胸痛等症状,及时查心肌损伤标志物、心电图,警惕冠脉微循环障碍,应立即停药(若再次使用有复发的高度危险),给予对症治疗,必要时行冠状动脉造影/经皮冠状动脉介入治疗(CAG

/PCI)。由于药物引起心绞痛的剂量关系和时间关系存在不可预测性,尤其是上市不久的新药,虽经严格的临床试验,但因观察例数、时间、适应证及患者个体差异等因素,可能会出现一些新发、罕见、严重的不良反应,医务人员在临床工作中,应注意收集相关信息,加强交流,最大限度降低药物性损害,避免延误病情,给患者造成不可挽救损失。

#### 【参考文献】

- [1] National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Measures for the administration of adverse drug reaction reporting and monitoring [EB/OL]. (2011-05-04) [2015-11-25]. <http://www.moh.gov.cn/mohzcfgs/pgz/201105/51770.shtml>.
- [2] Baluk P, Hashizume H, McDonald DM. Cellular abnormalities of blood vessels as targets in cancer[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2005, 15(1): 102-111.
- [3] Pavlidis E T, Pavlidis T E. Role of bevacizumab in colorectal cancer growth and its adverse effects: a review[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(31): 5051-5060.
- [4] Gu Y, Zhang M, Li GH, et al. Diagnostic values of vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor receptor for benign and malignant hydrothorax[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2015, 128(3): 305-309.
- [5] Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, et al. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(5): 391-400.
- [6] Takahashi S. Vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptors and their inhibitors for antiangiogenic tumor therapy[J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(12): 1785-1788.
- [7] Cohen MH, Gootenberg J, Keegan P, et al. FDA drug approval summary: bevacizumab plus FOLFOX4 as second-line treatment of colorectal cancer[J]. *Oncologist*, 2007, 12(3): 356-361.
- [8] GRESSETT S, SHAH S. Intricacies of bevacizumab-induced toxicities and their management[J]. *Ann Pharmacother*, 2009, 43(3): 490-501.
- [9] Scappaticci F A, Skillings J R, Holden S N, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(16): 1232-1239.
- [10] Zachary I, Glikli G. Signaling transduction mechanisms mediating biological actions of the vascular endothelial growth factor family[J]. *Cardiovasc Res*, 2001, 49(3): 568-581.
- [11] González-Pacheco F R, Deudero J J, Castellanos M C, et al. Mechanisms of endothelial response to oxidative aggression: protective role of autologous VEGF and induction of VEGFR2 by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 291(3): 1395-1401.
- [12] Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer[J]. *Br J Cancer*, 2007, 96(12): 1788-1795.
- [13] Okada Y I, Okura Y, Takii Y. Two cases of unstable angina in patients treated with bevacizumab[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2010, 37(7): 1405-1408.