

· 药物与临床 ·

临床药师参与贝伐珠单抗致血压升高的药学监护

尹月, 张艳华*

(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所 药剂科 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142)

【摘要】目的: 加强药学监护, 降低抗肿瘤药不良反应的发生率。**方法:** 针对1例结肠癌复发转移患者, 观察其入院治疗用药监护情况。**结果:** 患者入院后行卡培他滨、奥沙利铂(XELOX)及贝伐珠单抗化学治疗后, 出现高血压(2级)。临床药师在治疗过程中密切观察病情变化, 及时发现不良反应并结合患者既往反流性食管炎病史, 建议医生将硝苯地平换用缬沙坦, 对患者使用贝伐珠单抗致高血压预防措施进行宣教, 最终症状缓解出院。**结论:** 药学监护可以降低抗肿瘤药不良反应的发生率, 明显提高患者治疗的安全性。

【关键词】 临床药师; 药学监护; 贝伐珠单抗; 高血压

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)07-0078-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.07.018

Pharmaceutical care of a patient who developed high blood pressure after bevacizumab treatment

YIN Yue, ZHANG Yan-hua*

(Department of Pharmacy, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Ministry of Education, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China)

【Abstract】Objective: To reduce the incidence of adverse drug reactions induced by antineoplastic drugs by pharmaceutical care. **Methods:** A patient with colon cancer recurrence and metastasis was chosen, and the medication during hospitalization was observed. **Results:** Hypertension of grade II appeared after combined treatment with capecitabine, oxaliplatin (XELOX) and bevacizumab. The clinical pharmacists observed the changes of the patient's condition and detected the adverse reaction timely. Considering the fact that the patient had reflux esophagitis, the pharmacists suggested the physicians to use valsartan instead of nifedipine to manage the blood pressure. Medication education was given to the patient on prevention of hypertension due to bevacizumab. At last, the symptom was relieved, and the patient was discharged. **Conclusion:** Pharmaceutical care can reduce the incidence of adverse drug reactions induced by antineoplastic drugs and improve the medication safety obviously.

【Key words】 clinical pharmacist; pharmaceutical care; bevacizumab; high blood pressure

近年来血管生成抑制剂已成为当前抗肿瘤治疗领域的热点, 抗血管内皮生长因子(抗血管内皮生长因子, VEGF)贝伐珠单抗在恶性肿瘤的治疗中占据着至关重要的位置。有研究分析贝伐珠单抗联合化疗可以提高15%临床治疗有效率, 且未增加不良反应发生^[1], 但在临床中仍发现了一些需要密切关注并及时干预的不良反应, 如出血、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^[2], 其中高血压是贝伐珠单抗最常见的不良反应, 总发生率22.4%, 严重高血压发

生率约为11%^[3]。本文为临床药师参与1例晚期结肠癌患者使用贝伐珠单抗致血压升高的案例, 药师发现并为临床提出药物治疗意见, 确保了患者整个化疗周期的顺利进行。

1 病例资料

患者, 男, 51岁。因“结肠癌肺转移1年5个月”入院。患者于2015年8月16日, 外院肠镜检查病理提示“结肠腺癌”, 2015年8月20日, 腹部CT提示肝内多发转移。2016年6月8日至2016年

[收稿日期] 2018-02-24

[作者简介] 尹月, 女, 主管药师; 研究方向: 临床药学(抗肿瘤药物方向); Tel: (010)88196338; E-mail: yinyue_1108@sina.com

[通讯作者] *张艳华, 女, 主任药师; 研究方向: 医院药学; Tel: (010)88196260; E-mail: zyh8812@163.com

11月曾行 FOLFIRI 联合西妥昔单抗(第1天 CPT-11 360mg、5-FU 4 000mg, q14d, 西妥昔单抗 500mg qw) 治疗9周期, 化疗期间曾出现Ⅱ度骨髓抑制, 血压维持在 125/70mmHg (1mmHg = 0.133 kPa)。2016年12月2日 PET-CT: 右肺多个结节, 考虑转移, 右膈肌后方淋巴结转移, 未见脑转移及癌栓。行贝伐珠单抗联合 XELOX (贝伐珠单抗 600mg 静滴 d1 + 卡培他滨 2 000mg bid 口服 d1 ~ 14 + 奥沙利铂 250mg 静滴 d2) 方案2周期, 第2周期化疗期间出现血压轻度升高, 达 150/80 mmHg (1级)。既往2级高血压病史10年, 平素血压 120/70 mmHg 左右, 一直间断服用吲达帕胺缓释片, 10mg qd, 血压控制良好; 1个月前诊断为反流性食管炎, 给予奥美拉唑肠溶片口服治疗。此次入院, 患者精神状态良好, 体力下降, 食欲正常, 睡眠正常, 体重无明显变化, 血压正常, 排尿正常, 大小便未见异常。

2 治疗经过

患者确诊结肠癌, 入院后考虑既往血压控制平稳, 故继续服用吲达帕胺缓释片 10mg qd。血尿常规、肝肾功能未见明显异常, 胸部 CT 示双肺复发转移瘤, 纵膈淋巴结肿大, 评估病情为疾病进展 (progressive disease, PD), 于 2017 年 1 月 22 日 (入院第7天) 给予贝伐珠单抗联合 XELOX 方案。第3周期化疗, 期间给予胸腺五肽注射液、盐酸托烷司琼注射液、注射用还原型谷胱甘肽等免疫调节、止吐及保肝对症支持治疗。化疗第2天 (入院第8天) 患者诉头晕、头痛, 测血压最高升至 171/96mmHg (Ⅱ级), 药师协助医师积极排查药物等相关因素, 临床药师认为该患者血压升高与贝伐珠单抗使用有明显的相关性, 药师告知医师, 医师采纳, 给予降压治疗。医师拟加用硝苯地平控释片, 药师提出, 该患者既往有反流性食管炎病史, 不建议使用钙离子通道阻断剂用于其降压联合治疗。药师建议加用缬沙坦 80mg qd 口服, 并行 24 h 动态血压监测, 医生采纳药师意见。化疗第3天 (入院第8天), 24 h 动态血压监测提示: 血压最高达 150/90mmHg。3 d 后患者血压缓慢下降至 120/70 mmHg。患者病情稳定, 血压控制平稳, 无特殊不适, 复查血常规、血生化未见明显异常, 药师向患者交待院外口服卡培他滨片的注意事项, 于入院第12

天出院。

3 讨论

3.1 贝伐珠单抗致高血压的相关性评价

该患者在行贝伐珠单抗联合 XELOX 化疗方案第3天出现血压升高, 期间未服用其他相关致高血压的药物, 此次血压升高考虑为贝伐珠单抗所致。首先, 有合理的时间关系, 在使用贝伐珠单抗后第2天出现血压升高; 其次贝伐珠单抗在肿瘤患者中并不少见, 文献报道其发生率在 8% ~ 67%。说明书亦提示贝伐珠单抗高血压的发生率为 42.1%^[4]。患者曾两次使用贝伐单抗联合 XELOX 方案化疗, 治疗期间出现血压轻度升高, 均为贝伐珠单抗常见不良反应。考虑患者曾两次出现轻度的血压升高, 未给予特殊处置, 在停用贝伐珠单抗后血压可下降至正常水平。结合患者此次入院合并使用的其他药物导致高血压概率较低, 排除患者脑转移及癌栓、情绪平稳较前无异常等因素, 参照我国药品不良反应判定标准^[5], 判定此次血压升高与贝伐珠单抗因果关系为很可能。

3.2 贝伐珠单抗致高血压发生的机制

目前贝伐珠单抗致高血压的发生机制尚不明确, 可能的原因有: ①血管内皮生长因子 (VEGF) 可增加内皮细胞一氧化氮合酶的产生, 诱导一氧化氮的释放 (NO), NO 作为重要的舒血管物质, 抗 VEGF 治疗后, 生成减少导致血管阻力升高以致血压升高; ②皮肤毛细血管密度的降低, 内皮细胞功能性反应的下降, 可导致外周循环阻力增加, 从而引起血压升高^[6]; ③晚期肿瘤患者因心理压力较大, 可引起交感神经系统功能亢进, 使得肾素-血管紧张素-醛固酮系统活化, 进而导致血压升高。

3.3 贝伐珠单抗致高血压的临床特点

患者首次使用贝伐珠单抗致血压升高发生率较低, 该患者第2次使用贝伐珠单抗后出现了血压轻度升高, 与研究结果相符, 且有研究表明高血压的发生呈剂量依赖性, 该患者使用剂量为 $7.1\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 较国外使用剂量低。当使用高剂量 ($> 7.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 发生高血压的相对风险比更大, 通常在开始治疗后的 4 ~ 5 个月^[7]。因此, 在使用较大剂量的贝伐珠单抗时更应警惕高血压的发生。

3.4 贝伐珠单抗致高血压的预防

美国国立癌症研究所推荐, 在使用贝伐珠单抗

等抗血管生成药物前,应该提前了解患者的基线血压情况,尤其是用药以后,须将血压稳定在140/90 mmHg以下^[8-9]。并在整个治疗过程中监测血压水平,特别是开始用药的前2周应该密切关注。对于既往无高血压病史者,不推荐预防性使用降压药物;对于既往有高血压病史者,使用前应充分控制血压水平。

3.5 贝伐珠单抗致高血压的治疗

国内专家建议对于既往有高血压病史的患者,血压应控制在140/90 mmHg以下。对于治疗期间出现了高血压的患者应在每次给药期间监测血压,并监测肾功能,至今尚无证据表明哪类药物对于贝伐珠单抗所致的高血压疗效更佳,通常采用标准抗高血压治疗。考虑贝伐珠单抗亦可发生蛋白尿不良反应,一般建议临床优先选用血管紧张素转换酶抑制剂类或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂药物。该患者既往有高血压病史并一直口服吲达帕胺,血压控制平稳。在使用贝伐珠单抗致高血压后,药师结合该患者既往有反流性食管炎病史,钙离子通道阻断剂可松弛食管括约肌,不推荐用于其降压联合治疗,建议加用缬沙坦,医师采纳药师意见。患者血压得到控制,同时也降低了蛋白尿的发生率。

3.6 贝伐珠单抗致高血压发生的剂量调整

虽然在贝伐珠单抗临床试验中暂未发现年龄及给药剂量与高血压的发生率相关,同时,其说明书亦不推荐在使用中减少剂量。但根据目前的研究表明,若患者使用贝伐珠单抗后出现Ⅰ级的高血压,待血压平稳后可继续使用;若患者化疗期间若出现Ⅱ~Ⅲ级高血压时则应考虑暂停贝伐珠单抗,给予降压治疗,直至血压恢复到治疗前水平或低于160/100 mmHg,可继续使用贝伐珠单抗。若Ⅲ级高血压经1个月仍未得到控制则应永久停用贝伐珠单抗^[10]。此病例患者化疗期间出现了Ⅱ级高血压,在使用贝伐珠单抗7 d后经过积极降压治疗,血压平稳恢复至用药前水平,下一周期可继续使用该药,无需调整下一周期剂量及停药。

后续随访该患者,其血压可保持在120/70 mmHg左右,单药吲达帕胺缓释片口服,10mg qd,控制平稳,未再次出现头痛头晕等症状,亦未见贝伐珠单抗致蛋白尿等其他不良反应。

在此次不良反应的处理中药师认为,对于贝伐珠单抗所致高血压的患者,及时发现并干预是非常

重要的,否则可能会导致化疗进程中断,达不到预期临床疗效,甚至会危及患者生命。本例患者在化疗第2天出现Ⅱ级高血压,临床药师协助临床积极排查并分析可能的药物因素,最后考虑为贝伐珠单抗所致血压升高,药师结合患者既往反流性食管炎,提示医师硝苯地平会松弛食管括约肌,使其症状加重,建议加用缬沙坦联合吲达帕胺降压治疗,得到医师采纳。此外,告知患者使用贝伐珠单抗致高血压预防措施,对其进行宣教,避免了严重不良反应的发生,确保了化疗周期的顺利进行。

通过此次治疗事件可以体会到,正确及时地提出用药建议及应对不良反应发生的防治措施,对临床药师切入临床、保证用药安全具有非常重要的意义。

【参考文献】

- [1] Kawczyk-Krupka A, sieron-stoltny K, Latosw, et al. ALA-induced photodynamic effect on vitality, apoptosis, and secretion of vascular endothelial growth factor(VEGF) by colon cancer cells in nomoxic environment in vitro[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2016, 13(5):308-315.
- [2] Gressetts, Shahs. Intracacies of bevacizumab-induced toxicities and their management[J]. Ann Pharmacother, 2009, 43(3):490-501.
- [3] Jain R K. A new target for tumor therapy[J]. Nat Rev Drug Discov, 2004, 3(5):391-400.
- [4] Mari'n-Pozo J F, Duarte-Pe'rez J M, Sa'nchez-Rovira P. Safety, effectiveness, and costs of bevacizumab based therapy in southern Spain: a real world experience [J]. Medicine, 2016, 95(19):e3623.
- [5] 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) [2017-11-25]. <http://www.moh.gov.cn/mohzcfgs/pgz/201105/51770.shtml>.
- [6] Higa G M, Abraham J. Biological mechanisms of bevacizumab-associated adverse events[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2009, 9(7):999-1007.
- [7] 刘贤忠, 徐志波, 张先元, 等. 贝伐单抗联合铂类治疗晚期非小细胞肺癌疗效与安全性的 meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(11):1382-1388.
- [8] Maitland M L, Bakris G L, Black H R, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors[J]. J Natl Cancer Inst, 2010, 102(9):596-604.
- [9] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南(2010年修订版) [J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(8):701-741.
- [10] 葛飞娇, 徐建明. 贝伐珠单抗治疗恶性肿瘤相关不良反应的发生机制及处理方法[J]. 中华肿瘤杂志, 2010, 32(7):481-486.