

阿帕替尼致肺癌患者血压升高报告一例

张玉莲^{1,2}, 姜梅梅^{1,3}, 张海英^{1*}, 田玲⁴

1. 北京大学人民医院 药剂科, 北京 100044; 2. 重庆大学附属三峡医院 药学部, 4. 医学检验科, 重庆 404000; 3. 潍坊市人民医院 静脉用药调配科, 山东 潍坊 261041;

【摘要】 本文报道了1例阿帕替尼致小细胞肺癌患者血压升高, 经对症治疗后好转的病例。并通过检索国内外文献公开发表的阿帕替尼引起肺癌患者血压升高的病例, 进行文献复习。通过文献分析进一步了解临床上阿帕替尼致肺癌患者血压升高多发生在用药的第1~14天。出现血压升高后, 根据血压水平可采取停药或是对症降压治疗等措施, 患者一般预后良好。

【关键词】 阿帕替尼; 高血压; 文献分析; 不良反应

【中图分类号】 R969.3; R979.3 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1672-3384(2021)10-0089-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.10.017

Elevated blood pressure in cancer patients induced by apatinib: a case report

ZHANG Yu-lian^{1,2}, LOU Mei-mei^{1,3}, ZHANG Hai-ying^{1*}, TIAN Ling⁴

1. Department of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 2. Department of Pharmacy, 4. Department of Medical Laboratory, Chongqing University Three Gorges Central Hospital, Chongqing Wanzhou 404000, China; 3. Pharmacy Intravenous Admixture Services, Weifang People's Hospital, Shandong Weifang 261041, China

阿帕替尼是我国自主研发的一种新型小分子血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)酪氨酸激酶抑制剂, 在血管的生成过程中, 起主要作用的就是血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)以及VEGFR, 阿帕替尼通过抑制VEGFR即可抑制肿瘤血管形成, 从而达到控制肿瘤生长和进展的目的^[1]。临床研究表明, 阿帕替尼在晚期肿瘤患者的治疗上是有效及安全的, 严重不良反应的发生率低, 患者耐受良好^[2]。随着临床的广泛应用, 关于阿帕替尼不良反应(adverse drug reaction, ADR)报道也日益增加, 其中以高血压较常见, 但均是个案报道。本文报道了1例北京大学人民医院收治阿帕替尼引起血压升高的案例, 并在此基础上对国内外已报道的相关阿帕替尼致肺癌患者高血压ADR的文献进行汇总分析, 以期为进一步临床安全应用阿帕替尼提供参考。

1 病例简介

患者, 男, 41岁, 入院前3周无明显诱因出现咳嗽、咳少量黄色痰, 无咯血、胸痛、呼吸困难等, 未就诊。入院前19d无明显诱因出现发热, 体温最高达38.5℃, 伴畏寒, 自行口服退热药物后(具体药物不详), 体温波动在37.0℃~37.9℃, 咳嗽较前加重, 夜间明显, 痰量增大, 呈粉红色偶带少量血丝, 伴右侧肋下疼痛, 遂至宁城县中心医院就诊, 考虑肺癌。于2020年10月10日予卡瑞利珠单抗200mg静脉输注免疫治疗(每21天1次), 同时口服甲磺酸阿帕替尼片0.25g每日1次, 患者体温降至正常, 咳嗽咳痰、胸痛减轻。既往史: 高脂血症3年, 未治疗, 无高血压、冠心病、糖尿病等慢性病史。现患者为求进一步诊治方案于2020年10月19日收入北京大学人民医院呼吸

基金项目: 重庆市自然科学基金面上项目(cstc2019jcyj-msxmX0901)

*通信作者: 张海英, E-mail: zhhy-pharm2002@163.com

内科,入科后辅助检查:根据患者胸CT增强结果示:右肺门旁占位病变,大小约7.3 cm×7.5 cm,伴远端阻塞性改变,纵隔、右肺门及右锁骨上区淋巴结肿大,右肺上叶多发小结节,心包少量积液,右侧胸腔少量积液;病理回报:免疫组化CK弱(+),TTF1(+),Syn(+),CD56(+),Ki-67 80%(+),结合CT及第八版国际肺癌TNM分期,确诊为小细胞肺癌(T4N3M1a, IV A期)。

入院第2天患者主诉头晕、头痛,考虑有可能为脑转移导致,急查头颅MRI增强扫描后排除头晕、头痛症状为脑转移引起。查体:血压160/100 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),该患者既往无高血压史,因此考虑血压升高可能为甲磺酸阿帕替尼片引起的ADR,当日即停用阿帕替尼片,同时给予硝苯地平控释片30 mg,每日1次控制血压。服药3 h后自述头晕头痛症状无缓解,再次测量血压为150/100 mm Hg,故下午4点给予盐酸乌拉地尔注射液50 mg泵入辅助快速降压。此降压治疗方案持续2 d,10月22日患者头晕头痛较前缓解、咳嗽减轻,查体:血压140/100 mm Hg,停用盐酸乌拉地尔注射液,继续给予硝苯地平控释片30 mg 每日1次。患者入院第6天(10月24日),在完善各项检查未见明确化疗禁忌证后,行依托泊苷230 mg(100 mg/m², d1~3)联合顺铂170 mg(75 mg/m², d1)的化疗方案,并以盐酸托烷司琼氯化钠注射液5 mg 每日1次辅助止吐治疗。10月27日第一周期化疗结束后,患者生命体征平稳,一般状态可,准予出院。出院2周后,对患者行电话随访,自述已自行停用硝苯地平控释片,未觉不适,自测血压波动在130~142/87~90 mm Hg。

2 文献复习

2.1 方法

中文以阿帕替尼、高血压、不良反应为关键词检索中国知网数据库、万方数据库、维普数据库,英文以apatinib、adverse reaction、hypertention为关键词检索PubMed、Clinicalkey等数据库,检索时间为建库至2021年4月26日。纳入标准:①经相关检查确诊符合肺癌的诊断标准;②相对完善的临床资料;③使用阿帕替尼之前无高血压病史或有高血压病史但经药物治疗控制在正常范围内的患者;④文献报道明确血

压升高为阿帕替尼所致。排除标准:①未规律服用或擅自停药的;②血压分级不明确的病例;③无法确定高血压为阿帕替尼所致的。

采用Excel表记录病例及文献中患者性别、年龄、原患肿瘤、阿帕替尼的用法用量、高血压发生时间、临床表现、干预及转归等信息,并进行汇总和分析。

2.2 文献资料及结果

共检索到国内外文献共48篇,符合上述纳排标准的共10篇,其中中文4篇,英文6篇,均为个案或病例报道,涉及的病例共10例,加上本文报道1例共11例,主要临床资料见表1。

11例患者中,男性6例,女性5例,年龄范围在41~76岁;应用阿帕替尼单药治疗10例,联合放疗1例;11例病例中,有4例文献报道中没有明确指出高血压发生时间,余下7例发生时间最早为用药第1天,最晚为用药第14天。有ADR临床表现描述的7例(63.6%),主要为头晕、头痛,无明显症状描述者4例(36.4%)。11例患者中,7例给予了相应降压药物治疗,其中用药后2 d好转的2例(18.2%)、10 d的2例(18.2%)、转归时间不详的7例(63.6%)。根据血压升高水平对高血压进行分级,其中属于1级4例(36.4%)、2级5例(45.5%)、3级2例(18.1%)。

2.3 高血压的治疗及预后

文献报道的4例1级高血压病例均未停用阿帕替尼,其中2例给予单药降压治疗,分别为苯磺酸氨氯地平5 mg/d、硝苯地平控释片30 mg/d(表1)。通过严密监测观察,其余患者均可逐渐耐受当前的治疗方案,不需要采取特殊处理措施。5例阿帕替尼引起的2级高血压中除2例患者采取停药措施外,其余均未调整阿帕替尼的给药剂量,同时给予降压药物对症治疗,主要使用血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(angiotensin receptor blockers, ARB)、钙通道阻滞剂(calcium channel blockers, CCB)类等单药降压;而2例阿帕替尼引起的3级高血压均采取降压药处理,主要为ARB联用CCB或CCB类单用治疗。从血压控制的结果看,11例患者通过使用降压药物、调整给药剂量、停药等干预措施,血压均降至正常范围内,整体预后良好。

表1 11例阿帕替尼致肺癌患者血压增高的主要临床资料

文献	性别	年龄	阿帕替尼用量 (每日1次,mg)	高血压发 生时间	临床 表现	高血压 分级	是否调整阿帕 替尼或减量	临床干预措施及转归
袁晓刚等 ^[3]	男	72	250	6 d	乏力	2级	未调整	未治疗
毕向雁等 ^[4]	女	44	500	2周	视力下降	1级	未调整	苯磺酸氨氯地平片 5 mg, 每日1次, 第10天后好转
吕杰等 ^[5]	男	76	250	1 d	无症状	3级	未调整	氨氯地平片 5 mg, 每日1次, 第2天好转
付亚莉等 ^[6]	男	62	500	未描述	无症状	1级	未调整	硝苯地平控释片 30 mg, 每日1次, 治疗后好转
Kou等 ^[7]	男	57	500	未描述	头痛	2级	未调整	缬沙坦胶囊治疗后好转
Zhang等 ^[8]	女	65	500	10 d	头晕头痛	2级	未调整	硝苯地平控释片 30 mg, 每日1次, 10 d后好转
Liang等 ^[9]	男	44	500	2 d	无症状	1级	未调整	未治疗, 好转
Yang等 ^[10]	女	59	500	未描述	无症状	2级	停用	未治疗, 好转
Chen等 ^[11]	女	60	250	未描述	胸闷	3级	未调整	缬沙坦片+硝苯地平, 具体用量不详, 好转
Liu等 ^[12]	女	72	250	1 d	头晕	1级	未调整	可耐受, 未使用降压药物
北京大学 人民医院	男	41	250	12 d	头晕头痛	2级	停用	硝苯地平控释片 30 mg, 每日1次, 2 d后好转

3 讨论

阿帕替尼适应证为既往至少接受过2种系统化疗后进展或复发的晚期胃腺癌或胃-食管结合部腺癌患者, 虽未被批准用于其他肿瘤患者, 但临床已将该药运用于多种实体肿瘤的治疗, 如肝癌、非小细胞肺癌、乳腺癌等, 且患者能从中获益^[13-18]。该药说明书推荐剂量为850 mg, 本研究结果显示均以小剂量为主, 以500 mg(54.5%)和250 mg(45.5%)多见。在使用阿帕替尼的早期, 特别是给药剂量较高时, 需关注患者的血压变化, 对于患者用药后主诉头痛、头晕时应及时监测血压, 并采取干预措施, 使患者在药物治疗中获益^[19]。

血压升高是阿帕替尼主要不良反应之一, 既可使原有血压升高, 也可产生继发性高血压。大多数患者在用药物后很快出现血压升高, 减量或停药后会出现血压迅速回落。VEGFR引起血压升高的确切机制目前尚不明确, 有文献报道, VEGFR可引起血管内皮细胞或血小板分泌的一氧化氮(NO)和前列环素(PGI₂)减少、血管异常(僵硬、密度变化、内皮素功能紊乱)致血管收缩, 最后引起血压升高。另外, 肿瘤患者由于自身精神压力、情绪变化等也可导致交感神经亢进、血浆儿茶酚胺浓度升高以及小动脉收缩, 引起血压升高^[1,5,8]。

本研究纳入的病例, 多选择ARB和CCB类降压药进行降压治疗, 患者血压均得到了较好的控制, 从表1临床干预及阿帕替尼剂量调整可见, 应用硝苯地平(CCB类)降压处理的病例共5例, 用药时停用阿帕替尼1例。对于阿帕替尼所致高血压可根据我国高血压防治指南中推荐的降压药物进行治疗, 包括CCB、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)、ARB、利尿剂和β受体拮抗剂^[20]。根据患者的实际情况选择适宜的降压药物, 如患者合并血脂异常可选择CCB、ACEI及ARB类; 合并肾功能不全可选择ACEI、ARB及利尿剂, 通常以血压降到140/90 mm Hg以下为目标。因阿帕替尼在体内主要通过CYP3A4代谢, 而硝苯地平也主要经CYP3A4代谢, 两药合用会竞争体内CYP3A4结合位点, 导致阿帕替尼及硝苯地平在体内血浆浓度增加, 从而增加阿帕替尼不良反应以及硝苯地平浓度过高引起低血压的风险, 因此临床在应用硝苯地平控制阿帕替尼导致的高血压时建议降低剂量, 或在停用阿帕替尼后使用(本院病例即在停用阿帕替尼后使用硝苯地平控释片)。需要特别注意的是, 一旦发生3级及以上严重高血压, 需暂停使用阿帕替尼, 并由心血管专业医生会诊, 应尽早给予有效合理的药物降压治疗^[2]。

综上所述, 随着甲磺酸阿帕替尼的广泛应用, 其

血压升高的ADR也逐渐显现,特别是在用药早期,需关注患者是否出现头痛、头晕等症状,及时监测血压变化。此外,对于阿帕替尼使用剂量较高的患者,要警惕出现严重高血压的情况,一旦患者出现血压升高,根据血压升高的严重程度,可采取给予降压药治疗、减量给药及停药等措施,基本都能使患者血压得到满意的控制。

【参考文献】

- [1] 王金爽,韩正祥. 抗血管生成靶向药物治疗肿瘤引起高血压的机制及研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(5): 800-804.
- [2] 秦叔逵,李进. 阿帕替尼治疗胃癌的临床应用专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(9): 841-847.
- [3] 袁晓刚,卜永强,杨彦伟. 阿帕替尼致高血压、肾病综合征1例[J]. 中国药物应用与监测, 2020, 17(1): 59-61.
- [4] 毕向雁,刘苓霜,姜怡,等. 阿帕替尼治疗晚期难治性非小细胞肺癌1例报道[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(24): 4022-4025.
- [5] 吕杰,杨芳. 阿帕替尼所致急性血压升高1例报道[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(23): 169.
- [6] 付亚莉,张婷婷,汤传昊. 1例晚期肺鳞癌的阿帕替尼单药治疗观察[J]. 山东医药, 2017, 57(43): 94-96.
- [7] Kou Peisi, Zhang Yan, Shao Wenbo, et al. Significant efficacy and well safety of apatinib in an advanced liver cancer patient: a case report and literature review [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12): 20510-20515.
- [8] Zhang Yunchao, Yin Shiqiang, Jia Yingjie, et al. Safety and efficacy of apatinib combined with iodine-125 in chemotherapy-refractory advanced lung cancer: A case report[J]. *Medicine*, 2020, 99(33): e21600.
- [9] Liang Li-Jun, Wen Yi-Xuan, Xia You-You, et al. Apatinib combined with docetaxel as a salvage treatment for metastatic esophageal squamous cancer: a case report [J]. *Oncotargets Ther*, 2018, 11: 5821-5826.
- [10] Yang Dexiang, Dai Ranran, Zhang Qi, et al. Apatinib for heavily treated patients with non-small cell lung cancer: Report of a case series and literature review [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2018, 25(5): 888-894.
- [11] Chen Ying, Gong Junping, Zhou Huiming, et al. Apatinib for EGFR-TKI and chemotherapy refractory in an advanced lung cancer patient: a case report [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(7): e21600.
- [12] Liu Jin, Zheng Yulong, Xu Nong. Low dose of apatinib in treating chemotherapy and EGFR-TKI refractory non-small cell lung cancer: a case report [J]. *Medicine*, 2019, 98(5): e21600.
- [13] Geng Q, Shen H, Zhu W, et al. Safety and efficacy of low-dose apatinib monotherapy in advanced lung squamous-cell carcinoma: a prospective cohort study [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 11529-11535.
- [14] 廖春梅,刘燕飞. 甲磺酸阿帕替尼口服致三阴性乳腺癌患者高血压的预防及护理[J]. 护理学杂志, 2011, 26(23): 84-85.
- [15] 李萧萧,蒋军红. 阿帕替尼在肺癌中的应用及研究进展[J]. 实用药物与临床, 2020, 23(3): 282-285.
- [16] 应晶晶,徐科滨,邹亚妙. 1例阿帕替尼在晚期非小细胞肺癌老年患者的临床药学监护[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(13): 1627-1632.
- [17] 娄金书,高作文,宋德生. 阿帕替尼治疗2例肺鳞癌临床报道并文献复习[J]. 黑龙江医学, 2020, 44(10): 1408-1410.
- [18] Guohe L, Bicheng W, Xiuwei W, et al. Efficacy and safety of apatinib treatment for patients with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 11523-11526.
- [19] 张镭,谭玲,王少华,等. 国内24家医疗机构超说明书用药现状调查与分析[J]. 中国药学杂志, 2016, 51(2): 151-154.
- [20] 中华医学会,中华医学杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 高血压基层诊疗指南(2019年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(4): 301-313.

收稿日期:2021-01-07 本文编辑:郭美晨