

临床药师参与1例贝伐珠单抗引起高血压患者的药学治疗实践

李泳桃^{1*}, 何永泉¹, 陈苏婉², 杨辉^{1#}(1.广州市番禺中心医院, 广州 511400; 2.日照市人民医院, 山东日照 276800)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)46-4410-02
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.46.33

摘要 目的:为贝伐珠单抗引起高血压患者的药学治疗提供参考。方法:临床药师参与临床查房,结合患者病史,分析认为患者出现的高血压为药源性高血压。考虑患者使用的贝伐珠单抗为低剂量水平,且患者使用贝伐珠单抗后曾出现高血压危象,建议不予以调整剂量而直接暂停使用该药,并继续替莫唑胺与索拉菲尼的治疗;另考虑该患者为合并尿蛋白的高血压,故首选血管紧张素转换酶抑制剂及血管紧张素2受体拮抗药类降压药。结果:3周后,患者血压恢复至140/80 mm Hg,尿量2.4 L,尿蛋白405.5 mg,24 h尿蛋白973.2 mg。患者无特殊不适,出院。结论:临床药师通过参与患者药物治疗,有助于减少药源性危害发生。

关键词 贝伐珠单抗;高血压;临床药师;不良反应;药学治疗;实践

Practice of Clinical Pharmacists Participating in Pharmaceutical Therapy for a Case of Hypertension Caused by Bevacizumab

LI Yong-tao¹, HE Yong-quan¹, CHEN Su-wan², YANG Hui¹(1. Panyu Central hospital, Guangzhou 511400, China; 2. Rizhao People's Hospital, Shandong Rizhao 276800, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for pharmaceutical therapy for a case of hypertension caused by bevacizumab. METHODS: Clinical pharmacist participated in ward round, and analyzed and considered hypertension as drug-induced hypertension based on medical history. The patient had suffered from hypertensive crisis after administration of bevacizumab; considering low dose, it was not suggested to adjust drug dosage but directly stop using it, and temozolomide and sorafenib were used continuously. It was first choice for the patient with hypertension complicating with urine protein to use Angiotensin-converting enzyme inhibitors and Angiotensin 2 receptor antagonists. RESULTS: After 3 weeks, the laboratory index of the patient was as follows: blood pressure returned to 140/80 mm Hg; urinary production of 2.4 L; urine protein of 405.5 mg; 24 h urine protein of 973.2 mg. There was no special discomfort, and the patient was discharged from the hospital. CONCLUSIONS: Through participation of pharmaceutical therapy, clinical pharmacists make a great contribution to decrease the occurrence of drug-induced injury.

KEY WORDS Bevacizumab; Hypertension; Clinical pharmacist; Adverse drug reaction; Pharmaceutical therapy; Practice

随着肿瘤研究的深入,人们认识到血管生成是肿瘤发展的关键步骤,并提出了抑制血管生成以治疗肿瘤的新思路^[1]。作为第一个通过抑制血管内皮生长因子(VEGF)实现抗血管生成的单抗类药物,贝伐珠单抗广泛用于晚期结直肠癌、肺癌、肾癌,并试用于晚期黑色素瘤等实体瘤的治疗。与化疗药物相比,其严重的不良反应发生率低,但在临床上仍不可避免出现一些需要干预控制的不良反应,患者之间的个体差异较大,临床药师需全程实施用药监护与分析,以保证治疗周期的完成。

1 病例资料

患者,女性,59岁,身高164 cm,体质量80 kg。因“外阴恶性黑色素瘤术后6年,肺转移2月余”行第3周期化疗入院。患者6年前诊断为“恶性黑色素瘤”。于外院给予根治术并术后辅助治疗(第5~9天、第14~18天,白细胞介素2 1 200万IU、im+第1~5天,达卡巴嗪400 mg+第1~3天,干扰素 α -2b 300 IU、im,治疗完成后90 d入院)。2个月前胸部CT示:双肺转移

瘤,给予:第1~5天,替莫唑胺0.5 g,qd+第1~28天,索拉菲尼200 mg,bid+第1、15天,贝伐珠单抗550 mg(第1周期)。因治疗期间出现高血压而调整方案为:第1~5天,替莫唑胺0.5 g,qd+第1~28天,索拉菲尼200 mg,bid+第1、15天,贝伐珠单抗400 mg治疗2个周期(28 d为1个周期)。用药期间曾有双手、双下肢皮肤发红、脱屑及高血压,高血压多出现在开始用药的第4天左右,最高达180/100 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa)左右。患者自诉治疗前后体质量无明显变化。

既往病史:既往体健,否认高血压、冠心病、糖尿病病史,否认肝炎、结核等传染病史及密切接触史,无重大外伤史,有输血史。无药物过敏史,预防接种史随当地进行。

患者入院后完善血常规、尿便常规、肝肾功能等相关检查,入院时血压130/80 mm Hg,尿蛋白2+,尿潜血1+,白蛋白31.6 g/L,肌酐45 μ mol/L,尿素氮4.7 mmol/L,丙氨酸氨基转移酶(ALT)23.0 U/L,天冬氨酸氨基转移酶(AST)19.0 U/L。CT片结果:(1)L1椎体压缩性骨折可能性大。(2)腰椎退行性变。肺CT:(1)右肺下叶及左肺上叶可见一团阴影,大者大小约3.7 cm \times 2.5 cm;(2)双侧胸膜增厚并见钙化点状钙化。上肢CT未见肝内新发病灶。医师对病情评估为:稳定。该患者目前无化疗禁忌证,按以下方案进行化疗:第1~5天,替莫唑胺0.5

* 药师。研究方向:临床药学。电话:020-34859966。E-mail: 223067524@qq.com

通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学。电话:020-34859966。E-mail:41018663@qq.com

g、qd、po+第1~28天,索拉菲尼200 mg、bid、po+第1、15天,贝伐珠单抗400 mg、ivgtt。静脉滴注前血压为130/80 mm Hg,给予静脉滴注贝伐珠单抗约60 min,溶媒为250 ml生理盐水,滴注过程中患者无诉不适,未复查血压。静脉滴注完贝伐珠单抗20 min后血压180/90 mm Hg,晚上最高达到210/120 mm Hg,并伴有头晕,24 h尿蛋白4 906.74 mg,临床药师考虑该次高血压与贝伐珠单抗使用有明显的时间相关性,不排除由贝伐珠单抗引起的高血压,行降压治疗。予以硝普钠泵入,缬沙坦80 mg、qd、po紧急降压,当晚血压能降到144/88 mm Hg,第2天清晨血压180/90 mm Hg。心内科会诊后给予硝苯地平控释片60 mg、qd、po,缬沙坦160 mg、qd、po降压方案。临床药师提出:考虑后续仍使用替莫唑胺及索拉菲尼口服;硝苯地平与索拉菲尼因代谢上有相互作用,为避免索拉菲尼的蓄积,建议把硝苯地平控释片60 mg、qd、po改用为美托洛尔缓释片47.5 mg、qd、po,加用氢氯噻嗪25 mg、qd、po降压治疗。医师采纳,按原方案继续使用替莫唑胺、索拉菲尼。患者血压缓慢下降,3周后血压恢复至140/80 mm Hg,尿量2.4 L,尿蛋白405.5 mg,24 h尿蛋白973.2 mg。患者无特殊不适,出院。

2 分析与讨论

本例患者无原发高血压病史,入院时血压正常,滴注贝伐珠单抗后出现高血压危象,尿蛋白加重,首先考虑为药源性高血压与蛋白尿,不排除蛋白尿与高血压有关。患者在上周期使用贝伐珠单抗后同样出现了高血压,停药后血压能下降。索拉菲尼亦能引起高血压,但其用于贝伐珠单抗滴注后,基于此不良反应发生的时间,且贝伐珠单抗也能同时导致以上不良反应,故首先考虑为贝伐珠单抗引起的高血压及蛋白尿,根据NCI-CTC分级,患者高血压为4级。

2.1 贝伐珠单抗引起高血压的机制

高血压是贝伐珠单抗治疗各种实体瘤中常见的相关不良反应,发生率为8%~67%,其中3级以上严重高血压的发生率为5%~18%。贝伐珠单抗引起高血压的机制尚未完全明确。有研究^[2]认为正常情况下VEGF通过促进内皮细胞产生血管舒张剂一氧化氮(Nitric oxide, NO)和前列环素(Prostacyclin, PGI₂)从而在维持血压稳态方面发挥作用,抑制VEGF后NO和PGI₂的产生减少可引起高血压。也有研究认为其引起高血压的机制可能与微循环的改变有关:Mourad JJ等^[3]研究了20例结直肠癌患者,发现贝伐珠单抗治疗6个月后,皮肤毛细血管密度显著降低,内皮细胞功能性反应显著下降,这些改变可导致外周循环的阻力增加,从而引起血压升高。

2.2 该患者是否需要再次调整贝伐珠单抗的剂量

在Ⅲ期或Ⅳ期临床试验中,未发现年龄、剂量与高血压发生率的相关性。但基于已发表文献数据的荟萃分析^[4]表明,在结直肠癌、肺癌、乳腺癌、肾癌等多种实体瘤中,高血压的发生率可能与贝伐珠单抗呈剂量依赖性:与对照组相比,单次剂量为3、5、7.5 mg/kg的低剂量组发生高血压的相对风险比(Relative ratio, RR)为3.0[95%置信区间(CI):2.2~4.2, P<0.001];而单次剂量为10、15 mg/kg的高剂量组的RR为7.5(95% CI:4.2~13.4, P<0.001)。从剂量上看,该患者所用的剂量仅为低剂量(约5 mg/kg),仍像前周期一样出现高血压,而且上升趋势更明显,提示在该病例中,调整贝伐珠单抗的剂量未必能避免高血压的发生。

2.3 贝伐珠单抗引起高血压的治疗原则及药物相互作用

目前,国内专家提出血压应控制在150/100 mm Hg以下,

对于已有高血压并发症的患者(如脑血管意外、肾病等)可能需更严格的要求,若患者发生中度以上的高血压(收缩压高于160 mm Hg,舒张压高于100 mm Hg),应暂停贝伐珠单抗并予以降压治疗,直至血压恢复到150/100 mm Hg以下;若患者的高血压经治疗1个月仍未控制或发生高血压危象^[5],应永久停用贝伐珠单抗。尚未有证据表明对贝伐珠单抗引起的高血压,哪一类疗效更好,因此对于高血压患者采取常规降压药物进行治疗。考虑患者有尿蛋白,可能与贝伐珠单抗的引起肾的通透性升高有关,故可选用血管紧张素Ⅱ受体拮抗药或血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)类降压药。医师选用了缬沙坦,缬沙坦是一种口服有效的特异性的血管紧张素Ⅱ受体拮抗药,抑制钠的重吸收,降压的同时减少尿蛋白的生成。硝苯地平为钙离子拮抗药,可扩张冠状动脉增加血流量而改善心肌的氧供给,同时心肌氧需求量也因后负荷的降低而减少,与缬沙坦合用,可协同降压。然而,因患者仍在服用索拉菲尼,其主要在肝脏内通过细胞色素氧化酶CYP3A4介导的氧化作用分解,建议避免应用抑制CYP3A4代谢通路的钙离子拮抗药(如地尔硫草、维拉帕米、尼群地平、硝苯地平等)治疗,以防止索拉菲尼在患者体内蓄积,增加不良反应发生。予以停用硝苯地平控释片,以美托洛尔缓释片代替。

3 结语

结合患者病史,药师总结分析认为患者出现高血压为药源性高血压。高血压为贝伐珠单抗较常见的不良反应,且尚无定论其与剂量相关,考虑患者使用的为低剂量水平,且患者使用贝伐珠单抗后曾出现高血压危象,建议不予以调整剂量而直接暂停使用该药,并继续替莫唑胺与索拉菲尼的治疗。高血压的控制无统一的药物治疗方案,应根据患者的具体情况选用降压药物,该患者为合并尿蛋白的高血压,故首选ACEI及血管紧张素Ⅱ受体拮抗药类降压药。在治疗3周后,血压、尿蛋白指标明显下降,进一步印证很可能为贝伐珠单抗引起的不良反应。嘱咐患者在家期间应继续监测血压,至少每周1次,若血压大于150/100 mm Hg,应回院就诊。

在参与本例病例的药学监护与分析中,笔者体会到学习抗肿瘤药物相关不良反应及查阅文献资料的重要性。另外,还需要结合患者的具体情况对用药实行调整,注意药物的相互作用,以便成为医疗团队的一员,协助制订最优化的治疗方案。

参考文献

- [1] Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors[J]. *Nat Med*, 2003, 9(6):669.
- [2] Higa GM, Abraham J. Biological mechanisms of bevacizumab-associated adverse events[J]. *Exp Rev Anticancer Ther*, 2009, 9(7):999.
- [3] Mourad JJ, des Guetz 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.
- [4] Zhu XL, Wu SH, Dahut WL, 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.
- [5] 徐玲抗. 抗肿瘤血管生成靶向药物的不良反应、发生机制及处理[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2010, 37(3):196.

(收稿日期:2013-02-23 修回日期:2013-05-24)