

多靶点抗肿瘤药索拉非尼的高血压不良反应及临床管理[△]

孙伟张^{1*}, 杨全军², 郭澄^{2#}(1.成都军区总医院PET中心, 成都 610083; 2.上海交通大学附属第六人民医院药剂科, 上海 200233)

中图分类号 R969.3; R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)35-5027-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.35.47

摘要 目的:为索拉非尼致高血压不良反应的防治提供临床参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,对索拉非尼致高血压的不良反应、发生机制和临床管理的研究进行归纳和总结。结果:多靶点抗肿瘤药索拉非尼临床疗效较好,但需长期持续用药,容易引发高血压等心血管系统的不良反应,而减量治疗容易诱导药物耐受,影响治疗效果,但可通过有效血压管理和临床干预得到控制。结论:索拉非尼致高血压不良反应高发,有效预防和积极干预能控制其相关高血压不良反应,提高患者用药依从性和保障药物治疗连续性。

关键词 索拉非尼;高血压;不良反应;血管内皮生长因子受体;临床管理

索拉非尼(英文名: Sorafenib, 曾用名: BAY43-9006)是由德国 Bayer 公司和美国 Onyx 公司共同研发的多靶点抗肿瘤药物,美国食品与药物管理局(FDA)“快通道”审评于2005年12月批准其用于治疗晚期肾癌^[1]。索拉非尼于2006年7月获得欧洲药物管理局(EMA)许可,并于2007年扩大适应证用于无法手术或远处转移的原发肝细胞癌^[2],2013年6月扩大适应证用于对放射性碘治疗耐受的局部复发或转移性、逐步分化型甲状腺癌患者^[3]。原国家食品药品监督管理局(SFDA)于2006年批准索拉非尼在我国上市并用于治疗无法手术或远处转移的肝细胞癌。索拉非尼可抑制血管内皮生长因子受体(VEGFR)和血小板源性生长因子受体-β(PDGFR-β),阻止肿瘤组织内新生血管的异常形成,下调 Raf 激酶活性,通过 Raf/MEK/ERK 信号通路抑制肿瘤细胞的生长和增殖^[4-5]。索拉非尼作为多靶点抗肿瘤药,临床应用疗效确切,多项Ⅲ期双盲随机对照临床试验确认其能延长患者生存期^[6-10],但需要长期持续用药,容易引发不良反应,而减量治疗容易诱导药物耐受,影响治疗效果^[11]。索拉非尼长期持续治疗过程中出现的心血管不良反应事件^[12],预防和控制在不当将不利于保证患者的用药依从性和药物治疗的连续性。本文拟就索拉非尼致高血压不良反应、发生机制、临床管理的研究进展作一综述。

1 索拉非尼致高血压不良反应

索拉非尼最常见的药品不良反应是高血压,多项临床试验^[8,13-16]均显示,索拉非尼治疗过程中会增高高血压发生率,多为轻/中度(I~II级),一般在治疗后3~4周出现。Palmer DH^[2]的研究显示,80%的患者出现了索拉非尼治疗相关的不良反应,包括约2%的Ⅲ级以上高血压。Akutsu N等^[17]的研究显示,约58%的接受索拉非尼治疗的患者出现了Ⅱ级以上高血压。李湘竑等^[18]的研究显示,肝癌肝移植术后肿瘤复发患者经索拉非尼治疗的高血压发生率为40%,其中包括1例致死性消化道出血事件。Li Y等^[19]纳入13 555例患者的研究,共评

估14项随机对照试验和39项前瞻性随访试验结果,显示索拉非尼治疗引起的高血压(I~IV级)和重度高血压(Ⅲ~IV级)的发生率分别为19.1%(95%CI: 15.8%~22.4%)、4.3%(95%CI: 3.0%~5.5%),相对风险分别为3.07(95%CI: 2.05~4.60)、3.31(95%CI: 2.21~4.95);亚组分析结果显示,肾癌相对非肾癌具有更高的高血压发生率,肾癌患者中高血压和重度高血压的发生率分别为24.9%(95%CI: 19.7%~30.1%)、8.6%(95%CI: 6.0%~11.2%),非肾癌患者中高血压和重度高血压的发生率分别为15.7%(95%CI: 12.1%~19.3%)、1.8%(95%CI: 0.9%~2.6%)。Funakoshi T等^[20]的研究发现,索拉非尼单药治疗的4 722例患者,重度高血压的发生率为6.0%(95%CI: 4.7%~7.3%);亚组分析结果显示,索拉非尼治疗相关的重度高血压更容易发生在肾癌患者中,特别是长期给予单药治疗的患者。鉴于国内外学者较为关注索拉非尼相关临床试验中的疗效,对其所致的心血管不良反应关注不足,为此,2013年开展了一项专门研究索拉非尼高血压不良反应的随机Ⅲ期临床试验AXIS^[21]。结果显示,29%的索拉非尼患者出现高血压,其中包括10.1%的Ⅲ级和0.3%的Ⅳ级高血压。

血压增高容易导致严重、不可逆的心血管不良反应发生,如出血、充血性心力衰竭、脑梗死、心肌梗死等。Je Y等^[21]对2 109例服用索拉非尼的肿瘤患者进行出血风险评价的研究表明,Ⅲ级以上的出血发生率为2.2%(95%CI: 1.3%~3.6%)。索拉非尼相关高血压不良反应患者也经常发生心脏毒性反应,Naib T等^[22]的研究表明,索拉非尼可以引起左冠状动脉痉挛,常表现为胸痛并伴心电图ST-T的异常改变。索拉非尼是多靶点酪氨酸激酶抑制剂,其心脏毒性反应可能与抑制血管内皮生长因子(VEGF)相关。Arima Y等^[23]的研究显示,索拉非尼导致的冠状动脉痉挛是由于上调了Rho酶的表达,两者密切相关。

2 发生机制

索拉非尼不仅能抑制细胞表面的VEGFR和PDGFR等酪氨酸激酶,也能抑制细胞内的C-Raf和B-Raf等丝/苏氨酸激酶^[24]。作为多靶点抗肿瘤药物,索拉非尼心血管不良反应的发生机制尚不完全明确,大部分学者认为索拉非尼除了与肿瘤组织相应受体结合抑制其表达外,还能与正常器官中的相应

△基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81503155)

*副主任医师,硕士。研究方向:正电子药物的标记、肿瘤分期的鉴别。电话:028-86570335。E-mail: sunwz@msn.com

#通信作者:主任药师,教授,博士生导师。研究方向:临床药理。电话:021-24058789。E-mail: guopharm@126.com

受体结合,因此抗肿瘤的同时出现高血压等心血管不良反应。

目前,学者们认为索拉非尼的高血压不良反应可能与抑制心脏组织中 VEGF 相关。靶向 VEGF 的抗体药物和小分子酪氨酸激酶抑制剂均面临致高血压的氨基酸激酶,应用 VEGF 的单克隆抗体药物的患者高血压的发生率为 20%~30%^[25-26],应用 VEGFR 抑制剂的患者高血压的发生率为 15%~60%^[12,27]。VEGF 既可以通过上调内皮型一氧化氮合酶(eNOS)活性,增加 NO 合成,诱导 NO 依赖性的冠状动脉松弛和血管平滑肌张力改变影响血压,也可以通过与 VEGFR2 结合,激活原癌基因 c-Src,导致前列环素(PGI₂)的释放增加,调控血管活性物质 PGI₂ 释放影响血压。临床患者服用 3~6 周索拉非尼后,采用中央主动脉增加指数和主动脉脉搏波速度测定血管张力,发现血管张力明显下降,血压显著升高^[28]。新近的观点认为,抑制索拉非尼的高血压不良反应发生也可能与 VEGFR 抑制剂导致的小动脉数量减少相关,索拉非尼抑制血管生成,减少侧支循环的构建和增加外周压力,导致血压升高^[29]。

也有学者认为,索拉非尼可能通过 Raf/MEK/ERK 信号通路介导高血压不良反应。Morecroft I 等^[30]的研究显示,缺少 Raf-1 激酶抑制蛋白的小鼠在厌氧条件下表现为增强的肺动脉高压;而 Klein M 等^[31]的研究显示,索拉非尼抑制酪氨酸激酶的同时,抑制 Raf 等丝/苏氨酸激酶,可以有效控制肺动脉高压和右心室重构^[32]。

3 临床管理

索拉非尼需要持续用药,高血压等心血管不良反应高发,用药前医务人员应对患者及其家属进行充分宣教,用药过程中应密切监测,及早诊断和干预。索拉非尼导致患者高血压不良反应发生或者进展时,应充分权衡是否需要减量或者停药处理。目前,索拉非尼治疗过程中出现Ⅲ级以上高血压不良反应一般推荐减量或停药处理,但会导致其抗肿瘤治疗效果下降,也容易导致耐药的发生。有效的血压管理既可以减少索拉非尼治疗过程中高血压的危害,也可以保障其足够剂量的合理应用,维持和提高其临床抗肿瘤治疗效果。

患者出现一过性高血压无需进行降压处理,但持续血压超过 160/100 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)时,必须进行规范化的降压治疗^[33]。临床常用的对抗索拉非尼所致高血压不良反应的降压药物是血管紧张素抑制剂和血管紧张素 II 受体拮抗药,其肾脏保护作用适合索拉非尼所致高血压合并蛋白尿的患者^[17,34]。Nagasawa T 等^[35]的研究显示,大鼠使用 20 mg/kg 的索拉非尼 10 d 后血压显著升高;合并 40 mg/kg 的卡托普利使用 4 周后,血压显著下降 30 mm Hg,同时蛋白尿降低 50%,肾小球损伤等也得到改善。

另外,临床常用的改善索拉非尼导致高血压的药物还有利尿剂和β受体阻滞药,不推荐钙离子通道阻滞药用于控制或治疗索拉非尼所致高血压。非二氢吡啶类钙通道阻滞药如维拉帕米和地尔硫草等,均为细胞色素 P₄₅₀(CYP)氧化酶 CYP3A4 抑制剂,会抑制肝脏 CYP3A4 的活性,而索拉非尼是 CYP3A4 的底物,主要通过肝脏 CYP3A4 介导的氧化作用进行分解、代谢;服用索拉非尼的患者同时服用非二氢吡啶类钙通道阻滞药容易导致索拉非尼血药浓度升高和蓄积,增高其不良反应发生率^[36]。二氢吡啶类钙通道阻滞药能够诱导 VEGF 分泌,因此索拉非尼所致的高血压治疗中不推荐使用钙通道拮抗类降压药物^[37]。

4 结语

Akutsu N 等^[38]的回顾性研究显示,索拉非尼相关的高血压不良反应预示最佳的抗肿瘤疗效,但临床用药过程中以高血压不良反应发生作为索拉非尼治疗效果评价标准的科学性尚缺乏前瞻性系统研究证实。索拉非尼治疗过程中出现高血压不良反应,如果控制不当,不仅影响患者生活质量,而且影响患者预后,且出现高血压不良反应的患者常需要调整药物剂量,过低的药物剂量容易引起药物耐受。标准治疗方法的索拉非尼抗肿瘤的疗效好,医务人员应该充分权衡索拉非尼在治疗肿瘤患者过程中疗效和出现高血压不良反应的利与弊,积极预防,及时诊断,有效干预,合理控制。

参考文献

- [1] Li Y, Gao ZH, Qu XJ. The adverse effects of sorafenib in patients with advanced cancers[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2015, 116(3):216.
- [2] Palmer DH. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(23):2498.
- [3] White PT, Cohen MS. The discovery and development of sorafenib for the treatment of thyroid cancer[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2015, 10(4):427.
- [4] Miyahara K, Nouse K, Yamamoto K. Chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma in the sorafenib age[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(15):4151.
- [5] 弋鹏圣,张鸣,徐明清. 索拉非尼治疗晚期肝癌的疗效与安全性评价[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2014, 21(10):1268.
- [6] Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TR, et al. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(6):559.
- [7] Cheng AL, Guan Z, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to baseline status: subset analyses of the phase III Sorafenib Asia-Pacific trial[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(10):1452.
- [8] Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2011, 378(9807):1931.
- [9] Hutson TE, Bellmunt J, Porta C, et al. Long-term safety of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: follow-up of patients from phase III TARGET[J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(13):2432.
- [10] Rimassa L, Santoro A. Sorafenib therapy in advanced hepatocellular carcinoma: the SHARP trial[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2009, 9(6):739.
- [11] Francini E, Mazzaroppi S, Fiaschi AI, et al. Safety of sorafenib therapy in elderly adults with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2014, 62(11):2204.

- [12] Rini BI, Quinn DI, Baum M, *et al.* Hypertension among patients with renal cell carcinoma receiving axitinib or sorafenib: analysis from the randomized phase III AXIS trial[J]. *Target Oncol*, 2015, 10(1):45.
- [13] Jager D, Ma JH, Mardiak J, *et al.* Sorafenib treatment of advanced renal cell carcinoma patients in daily practice: the large international PREDICT study[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2015, 13(2):156.
- [14] Cainap C, Qin S, Huang WT, *et al.* Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(2):172.
- [15] Motzer RJ, Porta C, Vogelzang NJ. Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(3):286.
- [16] Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, *et al.* Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(30):3791.
- [17] Akutsu N, Sasaki S, Takagi H, *et al.* Development of hypertension within 2 weeks of initiation of sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma is a predictor of efficacy [J]. *Int J Clin Oncol*, 2014, 20(1):105.
- [18] 李湘斌, 钟克波, 刘延, 等. 索拉菲尼治疗肝癌肝移植术后肿瘤复发患者的疗效及安全性分析[J]. *南方医科大学学报*, 2011, 31(9):1608.
- [19] Li Y, Li S, Zhu Y, *et al.* Incidence and risk of sorafenib-induced hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Hypertens*, 2014, 16(3):177.
- [20] Funakoshi T, Latif A, Galsky MD. Risk of hypertension in cancer patients treated with sorafenib: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *J Hum Hypertens*, 2013, 27(10):601.
- [21] Je Y, Schutz FA, Choueiri TK. Risk of bleeding with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(10):967.
- [22] Naib T, Steingart RM, Chen CL. Sorafenib-associated multivessel coronary artery vasospasm[J]. *Herz*, 2011, 36(4):348.
- [23] Arima Y, Oshima S, Noda K, *et al.* Sorafenib-induced acute myocardial infarction due to coronary artery spasm [J]. *J Cardiol*, 2009, 54(3):512.
- [24] Yang L, Ding YJ, Shi L, *et al.* Management of hypertension induced by sorafenib in advanced renal cell carcinoma[J]. *Tumor*, 2012, 32(5):380.
- [25] Thomas-Schoemann A, Blanchet B, Boudou-Rouquette P, *et al.* Soluble vegfr-1: a new biomarker of sorafenib-related hypertension[J]. *J Clin Pharmacol*, 2015, 55(4):478.
- [26] Sandrim VC, Luizon MR, Izidoro-Toledo TC, *et al.* Functional vegf haplotypes affect the susceptibility to hypertension[J]. *J Hum Hypertens*, 2007, 27(1):31.
- [27] Katsi V, Zerdes I, Manolakou S, *et al.* Anti-VEGF anticancer drugs: mind the hypertension[J]. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*, 2015, doi: 10.2174/1574890110666150630104202.
- [28] Kruzliak P. VEGF pathway inhibitors-induced hypertension: next step in therapy[J]. *J Clin Hypertens*, 2014, 16(8):617.
- [29] Hasinoff BB, Patel D. Mechanisms of myocyte cytotoxicity induced by the multikinase inhibitor sorafenib[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2010, 10(1):1.
- [30] Morecroft I, Doyle B, Nilsen M, *et al.* Mice lacking the Raf-1 kinase inhibitor protein exhibit exaggerated hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 163(5):948.
- [31] Klein M, Schermuly RT, Ellinghaus P, *et al.* Combined tyrosine and serine/threonine kinase inhibition by sorafenib prevents progression of experimental pulmonary hypertension and myocardial remodeling[J]. *Circulation*, 2008, 118(20):2081.
- [32] Klein M, Schermuly RT, Ellinghaus P, *et al.* Prevention of pulmonary vascular and myocardial remodeling by the combined tyrosine and serine-/threonine kinase inhibitor, sorafenib, in pulmonary hypertension and right heart failure[J]. *Eur Respir Rev*, 2008, 17(108):72.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] Nagasawa T, Hye MA, Imig JD. Captopril attenuates hypertension and renal injury induced by the vascular endothelial growth factor inhibitor sorafenib[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2012, 39(5):454.
- [35] Gomo C, Coriat R, Faivre L, *et al.* Pharmacokinetic interaction involving sorafenib and the calcium-channel blocker felodipine in a patient with hepatocellular carcinoma [J]. *Invest New Drugs*, 2011, 29(6):1511.
- [37] Boudou-Rouquette P, Ropert S, Mir O, *et al.* Variability of sorafenib toxicity and exposure over time: a pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis[J]. *Oncologist*, 2012, 17(9):1204.
- [38] Akutsu N, Sasaki S, Takagi H, *et al.* Development of hypertension within 2 weeks of initiation of sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma is a predictor of efficacy [J]. *Int J Clin Oncol*, 2015, 20(1):105.

(收稿日期:2015-08-04 修回日期:2015-10-15)

(编辑:陶婷婷)