

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.02.034

临床药师参与贝伐珠单抗致严重高血压1例药物治疗实践

谷文睿^{1,2}, 符佩姝¹, 赵全凤¹, 陈喆^{2△}

(1. 中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院药剂科, 重庆 400038; 2. 国家癌症中心·国家肿瘤临床医学研究中心·中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药剂科, 北京 100021)

摘要:目的 探讨临床药师在抗肿瘤治疗不良反应处理中的作用。方法 临床药师参与1例贝伐珠单抗致高血压中老年女性患者的降压治疗全过程, 包括不良反应相关性判断, 建议选择降压药物及药学监护、出院后的降压治疗及随访。结果 医师采纳临床药师建议, 患者血压降至正常范围内, 头晕头痛症状缓解。结论 临床药师参与抗肿瘤治疗全程, 能提高患者用药的合理性和依从性, 减少不良反应对疗效的影响。

关键词: 临床药师; 药学监护; 贝伐珠单抗; 高血压

中图分类号: R95; R972^{·4}

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)02-0125-04

Clinical Pharmacists' Participation in the Drug Treatment of Severe Hypertension Induced by Bevacizumab : A Case Report

GU Wenrui^{1,2}, FU Peishu¹, ZHAO Quanfeng¹, CHEN Zhe²

(1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing, China 400038; 2. National Cancer Center · National Clinical Research Center for Cancer · Department of Pharmacy, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, China 100021)

Abstract: Objective To investigate the role of clinical pharmacists in the management of adverse reactions induced by anti-tumor therapy. **Methods** A clinical pharmacist participated in the whole process of anti-hypertensive treatment of an elderly female patient with hypertension induced by bevacizumab, including evaluation of adverse reaction correlation, recommendations on the selection of anti-hypertensive agents and pharmaceutical care, anti-hypertensive treatment and follow-up after discharge. **Results** The physician adopted the clinical pharmacist's recommendations, the patient's blood pressure fell to the normal range, and the symptoms of dizziness and headache were relieved. **Conclusion** The participation of clinical pharmacists in the whole process of anti-tumor treatment can improve the rationality of drug use and compliance of patients, and reduce the impact of adverse reactions on the efficacy.

Key words: clinical pharmacist; pharmaceutical care; bevacizumab; hypertension

新生血管生成在实体肿瘤的生长、增殖和转移中发挥重要作用, 抗血管生成药物已成为近10年来抗肿瘤治疗领域的热点。血管内皮生长因子受体(VEGFR)抑制剂的代表药物贝伐珠单抗获得了广泛应用, 其联合化学治疗(简称化疗)可显著延长患者的总生存期及无进展生存期。但其在抑制肿瘤血管生成的同时, 也会影响正常血管的功能, 从而引发系列药品不良反应(ADR), 其中以高血压最常见。在此, 就临床药师参与1例晚期肺腺癌患者使用贝伐珠单抗所致血压升高的治疗进行总结, 探讨其ADR及临床监护要点, 为临床安全用药提供参考。现报道如下。

1 临床资料

患者, 女, 66岁, 身高155 cm, 体质量60 kg, 体表面积1.62 m²; 确诊左肺腺癌1年余, 本次为行三线第5周期化疗入院。患者于2019年1月确诊为左肺腺癌Ⅳ期,

当月23日开始化疗, 先后予培美曲塞+奈达铂4周期及紫杉醇脂质体+奈达铂6周期化疗。2019年10月复查疾病稳定, 考虑患者已行多次含铂方案化疗, 于是更换方案为紫杉醇脂质体+贝伐珠单抗。2019年11月至2020年1月, 共完成4周期化疗。为行第5周期化疗, 于2020年2月24日入院。患者既往因头晕于2018年住院, 确诊为高血压, 血压最高为180/110 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。出院后自感头晕症状好转, 未坚持服用降压药物。自确诊肺腺癌开始化疗以来, 每月规律监测血压, 较平稳, 无头晕、头痛等症状, 故未服用降压药。本次入院, 患者精神状态良好, 自诉无头晕、头痛、心悸、胸闷等不适, 体力可, 食欲、睡眠尚可。

2 治疗过程

患者入院时测量血压为140/79 mmHg, 血常规、肝肾功能指标无异常, 排除化疗禁忌。于2020年2月25日

第一作者: 谷文睿, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电话)023-68765992(电子信箱)guwr49@163.com。

△通信作者: 陈喆, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为抗肿瘤药物, (电子信箱)gigichen79@126.com。

给予紫杉醇脂质体(南京绿叶制药有限公司,国药准字H20030357,批号为220020421,规格为每支30 mg)210 mg(d1)+贝伐珠单抗(Roche Pharma < Switzerland > Ltd.,进口药品注册证号S20170035,批号为H0236B02,规格为每支100 mg)400 mg(d1),每21日1次。化疗前给予地塞米松、苯海拉明和西咪替丁用于紫杉醇的预处理,甲氧氯普胺和雷贝拉唑抑酸止吐治疗。贝伐珠单抗于上午9:10输注结束,30 min后患者诉头晕、头痛,护士测量血压为192/116 mmHg,反复多次测量仍在其附近波动。临床药师协助医师排查药物相关因素。经过查阅文献和分析,临床药师认为血压升高与使用贝伐珠单抗有明显相关性,建议临时加用降压药,并行24 h动态血压监测。根据临床药师的建议,临床医师于上午10:30予以硝苯地平缓释片(Ⅱ)(青岛黄海制药有限责任公司,国药准字H10910052,批号为2006317,规格为每片20 mg)20 mg口服,约20 min后血压降至122/79 mmHg,头晕、头痛症状缓解。动态血压监测,白天平均值为126/80 mmHg,夜晚平均值为117/74 mmHg。患者无其他不适,于2020年2月27日出院。出院带药马来酸依那普利片,每次10 mg(每日1次)。临床药师随访,患者血压控制平稳,后续化疗周期按时完成,未再次出现血压升高症状。

3 临床药师药学实践关注要点

3.1 不良反应关联性评价及发生机制

药品与ADR因果关系判断标准可简述为以下5个问题:1)用药与ADR的出现是否具有合理的时间关系;2)ADR是否在药品说明书中或国内外文献报道;3)再次暴露,ADR是否重现;4)停药后是否有改善;5)是否排除了其他原因,如合并用药、疾病或其他疗法。根据药品说明书及临床试验,在接受贝伐珠单抗治疗的患者中,各级高血压的发生率超40%,美国国立癌症中心常见毒性标准(NCI-CTC)3级和4级高血压的发生率为0.4%~17.9%^[1]。针对中国人群的Ⅲ期临床BEYOND试验中,贝伐珠单抗联合化疗组中3级及以上高血压发生率为5%,对照组为1%^[2]。且有高血压史的肿瘤患者与血压正常肿瘤患者相比,使用贝伐珠单抗治疗更易发生高级别高血压事件^[3]。以上研究均表明高血压与贝伐珠单抗的应用具有相关性。

该患者化疗当日晨血压140/79 mmHg,在贝伐珠单抗输注结束30 min后头晕、头痛明显,测量血压192/116 mmHg,用药与高血压的出现具有合理的时间相关性。虽然患者2年前于外院诊断为高血压后未规范化降压治疗,但自开始化疗以来血压定期监测平稳,化疗前血压无异常,输注过程中情绪稳定。与贝伐珠单抗

同时使用的其他药物中,无导致血压升高的相关报道。既往使用贝伐珠单抗未出现血压异常,本次住院期间贝伐珠单抗仅用1次。综上所述,关联性评价标准中1)2)肯定,3)4)无法判断,5)为否定。即患者出现一过性血压升高与贝伐珠单抗的相关性评价为“可能”。

在抗血管生成治疗中,高血压的发生率与贝伐珠单抗剂量具有相关性。贝伐珠单抗引起高血压的机制尚未完全明确,VEGFR多态性、内皮细胞功能紊乱、血管重建等对血压升高均有明显影响。血管内皮生长因子(VEGF)可通过升高内皮型一氧化氮合酶(eNOS)和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达水平增强一氧化氮(NO)扩血管作用。贝伐珠单抗抑制VEGF导致NO生成减少,增强血管的收缩能力,增大外周血管的阻力,从而产生升压作用^[4-5]。在对大鼠选择性静脉注射VEGFR1/VEGFR2的VEGF突变体实验结果显示,VEGF诱导的血管扩张和降压作用主要由激活的VEGFR2介导^[6]。

VEGF参与其他血管扩张剂如前列抑素的产生,阻断VEGF导致该类前列抑素缺乏,血管收缩因子如内皮素-1占优势,最终升高血压。当VEGF受到抑制时可能降低毛细血管床的密度,导致外周血管阻力增加。另外,VEGF功能受到抑制,可引起肾脏中NO减少,从而导致钠潴留和细胞外液增多^[7]。VEGF阻断可导致淋巴管生成减少,从而降低淋巴网络缓冲钠离子和细胞外液的能力^[8]。以上各个环节共同作用,引起全身性血管收缩,增加后负荷,从而导致高血压。

3.2 使用贝伐珠单抗治疗期间的血压管理

重度高血压可能诱发急性心肌梗死、急性冠状动脉综合征,严重威胁患者的生命健康。且高血压可能导致化疗进程中断或化疗剂量减量,影响疗效。因此有必要及时控制抗肿瘤治疗过程中发生的高血压。

高血压作为常见慢性病,其治疗指南和专家共识较多,但针对肿瘤患者化疗所致高血压的管理指南仍属空白。肿瘤患者作为特殊人群,血压管理不同于一般人群,肿瘤科医师更需专科医师的丰富经验作为辅助,鉴于此,美国墨菲特癌症中心2016年发表了《抗血管生成治疗导致高血压的机制及治疗专家意见》^[9]。2019年,英国多学科专家对接受贝伐珠单抗治疗的肿瘤患者的血压管理形成共识^[10]。以上两部专家共识为医师针对靶向肿瘤药物治疗的血压管理提供了有效指导。

根据文献^[10]推荐,在治疗前对患者进行血压监测,若诊室血压<160/100 mmHg(或动态血压监测值<150/95 mmHg),则可用贝伐珠单抗治疗。未服降压药及已接受降压治疗的患均可维持治疗现状。血压

未达标的患者需通过药物控制血压,至少2周后重新评估。该患者入院时诊室血压140/79 mmHg,故临床药师建议开始予贝伐珠单抗治疗,给药过程及给药结束后注意监测血压。

对于贝伐珠单抗导致的高血压,通常根据患者个体情况采用标准血压控制治疗。动态血压 $\geq 150/95$ mmHg或诊室血压 $\geq 180/110$ mmHg时,应暂停使用贝伐珠单抗,并以药物控制血压。对于高血压危象或控制不佳的高血压,应转专科治疗,后续永久停用贝伐珠单抗。本例患者血压为192/116 mmHg,具备用药物控制的指征。

3.3 贝伐珠单抗致高血压的降压药物选择

高血压常用治疗药物包括钙通道阻滞剂(CCB)、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体阻滞剂(ARB)、利尿剂、 β 受体阻滞剂等。至今尚无证据表明,治疗贝伐珠单抗所致高血压疗效更佳的药物类别。 β 受体阻滞剂通过阻断交感神经发挥降压作用,而老年人本身交感神经活性较弱,故不作为首选。根据《中国老年高血压管理指南2019》,ACEI,ARB,CCB和利尿剂均可作为老年高血压患者降压治疗的初始用药^[11]。本例患者发生急性高血压,需在短时间内将血压降至正常范围,可采取较积极的降压策略。利尿剂的降压效果较弱,常与其他种类组成联合用药,暂不考虑作为首选。2008年,英国学者以动物实验比较了硝苯地平 and 卡托普利对抗VEGF药物引起的高血压的降压效果,结果表明,对于轻中度的血压升高(升高10~15 mmHg),卡托普利与硝苯地平降压效果相当;对于重度血压升高(升高35~50 mmHg),卡托普利疗效欠佳,而硝苯地平依然有效^[12]。这说明VEGF抑制剂可能抑制了肾素-血管紧张素系统(RAS)在血压调节方面的作用,减弱了RAS抑制剂的降压效果。综合患者病情和查阅文献,临床药师建议选用硝苯地平,可发挥快速强大的降压作用。临床医师采纳了药师的建议,给予患者硝苯地平缓释片(Ⅱ)20 mg,口服,约20 min后,患者血压降至122/79 mmHg,头晕、头痛症状缓解。后续动态血压监测平均值均在正常范围内。患者头晕、头痛症状缓解,无其他不适,于第3天出院。

3.4 贝伐珠单抗治疗结束后的血压管理

考虑到贝伐珠单抗的升压作用,服用降压药物的患者可能会出现化疗期间血压正常但靶向药物治疗结束后在院外发生低血压的情况。故专家共识建议使用贝伐珠单抗治疗期间调整降压方案的患者,在靶向治疗结束后的4周内规律监测血压,以重新评估降压方案。本例患者既往已诊断为高血压,故出院需进行降压

治疗。老年患者降压药物治疗应遵循小剂量、长效、联合、适度、个体化原则。在选药方面,由于患者后续还要继续使用贝伐珠单抗,该药常见的ADR除高血压外还有蛋白尿。ACEI类在降压的同时具有肾脏保护作用,能有效减少尿蛋白排泄,延缓肾脏病变进展,特别适用于慢性肾病、蛋白尿或微量蛋白尿的老年高血压患者。依那普利从小剂量开始,可每日1次给药,有助于提高治疗依从性。故临床药师未建议患者继续使用在院期间的降压药物硝苯地平,而是更换了降压药种类,建议出院带药马来酸依那普利,口服,每次10 mg,每日1次。临床药师后续随访患者,出院后续用,血压控制平稳,未出现ADR。后续化疗周期使用贝伐珠单抗未再次发生高血压,也未见出血、蛋白尿等其他ADR。

4 小结

贝伐珠单抗已广泛用于肺癌、胃癌、结直肠癌、卵巢癌、宫颈癌等多种肿瘤的治疗^[13-14],但所致高血压可能会导致化疗进程中断,难以达到预期疗效。目前,对于抗血管生成药物所致高血压的降压策略尚无定论,需结合具体情况选择最佳降压药物^[15]。本次治疗事件提示,临床药师为患者提供全程药学监护,关注ADR,在分析病情基础上给予合理用药建议,与医师共同保证了患者的用药安全、有效。

参考文献

- [1] 黄晏阳,侯晶晶,王子奇,等. 非小细胞肺癌治疗中贝伐珠单抗相关性高血压的研究进展[J]. 中国实用医刊,2016,43(24):124-126.
- [2] ZHOU CC, WU YL, CHEN GY, et al. BEYOND: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Phase III Study of First-Line Carboplatin/Paclitaxel Plus Bevacizumab or Placebo in Chinese Patients With Advanced or Recurrent Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(19):2197-2204.
- [3] ROBINSON ES, KHANKIN EV, KARUMANCHI SA, et al. Hypertension induced by vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibition: mechanisms and potential use as a biomarker[J]. Seminars in Nephrology, 2010, 30(6):591-601.
- [4] FACEMIRE CS, NIXON AB, GRIFFITHS R, et al. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 Controls Blood Pressure by Regulating Nitric Oxide Synthase Expression[J]. Hypertension, 2009, 54(3):652-658.
- [5] LANKHORST S, KAPPERS MHW, VAN ESCH JHM, et al. Hypertension during vascular endothelial growth factor inhibition: focus on nitric oxide, endothelin-1, and oxidative stress[J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 20(1):135-145.
- [6] LIB, OGASAWARA AK, YANG R, et al. KDR (VEGF Receptor 2) Is the Major Mediator for the Hypotensive Effect of VEGF[J].