

临床药师参与呋喹替尼致血压升高的药学监护

黄灿 李多慧 齐腊梅

(安庆市立医院药事管理科 安徽安庆 246000)

摘要 临床药师参与1例服用呋喹替尼后出现血压升高的结直肠癌患者药学监护,分析呋喹替尼与血压升高的关联后,对高血压进行评估,协助医生制定个体化用药方案,患者血压得到控制。临床药师参与临床药物治疗实践,有助于提高抗肿瘤药物治疗的有效性和安全性。

关键词 临床药师;药学监护;呋喹替尼;高血压

中图分类号:R97 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2021)11-0760-03

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.11.009

Clinical Pharmacist Participating in the Pharmaceutical Care of High Blood Pressure Induced by Fruquintinib

Huang Can, Li Duohui, Qi Lamei

Department of Pharmacy Management, Anqing Municipal Hospital, Anqing 246000, Anhui, China

ABSTRACT This paper introduces clinical pharmacists' participation in pharmaceutical care that a patient with elevated blood pressure caused by taking fruquintinib. After analyzing the relation of fruquintinib and elevated blood pressure, clinical pharmacists evaluate hypertension and help doctors develop personalized medication plans, blood pressure of the patient is under control. The participation of clinical pharmacists in clinical drug treatment practice can contribute to improve effectiveness and safety of anti-cancer drugs.

KEY WORDS Clinical pharmacist; Pharmaceutical care; Fruquintinib; High blood pressure

呋喹替尼是我国第一个自主研发的用于治疗转移性结肠癌的靶向药物,2018年经国家药品监督管理局批准上市。它是一种强效的血管内皮生长因子受体(VEGFR)抑制药,主要是通过选择性地阻断血管内皮生长因子(VEGF)介导的受体自身磷酸化,从而抑制内皮细胞增殖、迁移和管腔形成^[1]。呋喹替尼疗效高、对肝肾功能损伤低等优势在以往研究中得到了证实^[2],为晚期癌症患者带来了福音。但该药治疗中也存在一些不良反应,如高血压、手足综合征、声音嘶哑、蛋白尿等。本文报道1例晚期结肠癌患者使用呋喹替尼靶向治疗致血压升高的案例,临床药师通过药学监护,协助医师及时发现该不良反应并提出药物治疗意见,确保患者治疗顺利进行。

1 病例资料

患者,女,68岁,2018年4月25日在我院肿瘤外科行“腹腔镜腹会阴联合直肠根治术”。2019年3月5日增强CT表示直肠癌术后改变,考虑转移,

给予行“xelox”方案化疗7周期。2020年2月出现左侧腹股沟处疼痛,MRI提示“直肠癌”术后改变,左侧髌骨、髌臼异常信号,考虑转移可能。3月4日开始针对左侧髌臼转移灶局部放疗。4月18日和5月29日分别行贝伐珠单抗400 mg d1+伊立替康160 mg d2,d6+雷替曲赛4 mg d2化疗1周期,化疗过程尚顺利。患者两周前出现右侧肩部疼痛,为进一步治疗,拟“直肠癌术后多发转移”收住院。患者既往有高血压病史,口服左旋氨氯地平5 mg qd治疗,血压控制可,BP136/74 mmHg。此次入院,一般情况良好,病程中吞咽时感喉部疼痛伴有咳嗽,饮食睡眠尚可,造瘘口可见大便,小便正常。

2 治疗经过

入院后诊断为直肠癌术后伴多发转移(IV期),考虑既往血压控制平稳,故继续服用左旋氨氯地平片5 mg qd。检测肿瘤标记物较前明显升高,左下肢不适较前加重,MRI提示骨多发转移,评估病情为疾病进展,于2020年9月8日(入院第4天)给予口服

基金项目:北京医卫健康公益基金项目(编号:B20308EN)

通信作者:齐腊梅 Tel:(0556)5542019 E-mail:454914464@qq.com

呋嗒替尼[剂型:胶囊,和记黄埔医药(上海)有限公司,规格:5 mg,批号:200301A]5 mg qd 靶向治疗,同时予帕米麟酸二钠预防骨相关不良事件。9月10日患者血压升至168/95 mmHg。临床药师协助医师排查药物等相关因素后,认为该患者的血压升高与服用呋嗒替尼有明显相关性,建议调整降压方案。医生拟加用依那普利降压治疗,临床药师指出该患者存在喉部疼痛伴咳嗽,不宜使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI),建议加用缬沙坦80 mg qd 控制血压,并密切监测血压变化。医生采纳建议调整方案后,患者血压病情有好转,9月15日患者血压上升为180/110 mmHg,伴头晕不适。临床药师建议暂停呋嗒替尼,将缬沙坦换成厄贝沙坦氢氯噻嗪片150 mg/12.5 mg qd,同时密切监测患者血压,医师采纳意见。9月19日患者血压降至138/82 mmHg,重启呋嗒替尼治疗,维持原给药剂量,同时继续给予左旋氨氯地平5 mg qd 联合厄贝沙坦氢氯噻嗪150 mg/12.5 mg qd,患者血压控制平稳,维持在140/90 mmHg,无特殊不适,予以出院。临床药师详细交待出院后用药注意事项。

3 讨论

3.1 呋嗒替尼导致高血压的相关性评价

患者在呋嗒替尼治疗后第3天出现血压升高。虽然患者既往有高血压病史,但服用降压药后血压一直控制平稳,治疗期间也未使用其他致高血压的药物。相关临床研究报道呋嗒替尼致高血压的发生率为21.4%~55.4%^[3-5],说明书也提示该药致高血压发生率为55.4%。此外,患者住院期间呋嗒替尼剂量为5 mg·d⁻¹,有文献报道,每天给药4~5 mg 最易发生的不良反应包括高血压、手脚皮肤反应及血小板减少等^[6]。结合患者未停用呋嗒替尼前,使用降压药治疗,疗效欠佳,停止用药后,再配合降压药物治疗,血压明显下降,同时排除患者脑转移等因素,按照我国药品不良反应因果判断评价标准^[7],判定此次血压升高与呋嗒替尼的关联性为很可能。

3.2 呋嗒替尼导致高血压发生的机制

目前关于呋嗒替尼导致高血压不良反应的相关机制并不确定,根据呋嗒替尼作用机制推测可能原因有:①VEGF可增加内皮细胞一氧化氮合酶的产生,从而诱导一氧化氮(NO)释放^[8]。呋嗒替尼选择性抑制血管内皮细胞表面的VEGFR1, VEGFR2和VEGFR3,导致NO生成减少,血压升高^[1]。②呋嗒替尼抑制小血管生成,引发毛细血管床密度降低、

血管僵硬导致外周血管阻力增加,进而造成高血压^[9,10]。③呋嗒替尼抑制VEGF功能,引起肾脏中NO减少,导致钠潴留和细胞外液增加^[11]。

3.3 呋嗒替尼导致高血压的防治

呋嗒替尼导致的高血压是其常见的不良反应,治疗过程中应高度重视,尤其是开始用药的前2周应密切关注,以免造成严重不良反应。根据中国高血压防治指南^[12]及呋嗒替尼说明书,对于既往有高血压病史的患者应将其血压控制在140/90 mmHg以下,在整个治疗过程中应常规监测患者血压变化。

目前尚无证据表明哪类药物对于呋嗒替尼所致的高血压疗效更佳,通常采用标准抗高血压治疗。考虑呋嗒替尼也可发生蛋白尿不良反应,一般建议临床优先使用ACEI或血管紧张素受体拮抗药(ARB)。因为这两类药物均可以通过作用于肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)改善肾脏血流动力学,且越来越多的研究表明它们除降压作用外,还有降低患者蛋白尿水平及肾脏保护作用^[13,14]。

该患者既往有高血压病史并一直口服左旋氨氯地平,血压控制平稳。在服用呋嗒替尼第3天血压升高至168/95 mmHg,临床药师建议暂停用药,并加强降压治疗。考虑到该患者存在喉部疼痛伴有咳嗽症状,ACEI可导致刺激性干咳,不推荐用于其降压联合治疗,建议加用ARB类药物,医师仅采纳了加强降压治疗,未采纳停药建议。加用缬沙坦80 mg qd,患者血压较前有所下降,但仍控制不理想。在服用呋嗒替尼第8天,血压高达180/110 mmHg,临床药师再次建议暂停呋嗒替尼,同时将缬沙坦调整为厄贝沙坦氢氯噻嗪片150 mg/12.5 mg qd。原因:(1)目前患者两药联合血压仍不能控制,根据高血压防治指南应考虑三药联合;(2)呋嗒替尼致高血压的机制亦可能与钠潴留和细胞外液增加有关,而利尿药主要通过利钠排尿、降低容量负荷而发挥降压作用;(3)小剂量噻嗪类利尿药(如氢氯噻嗪6.25~25 mg)与ARB联用具有协同作用,降压效果可以达到甚至超过将原有的ARB剂量倍增的降压幅度;同时ARB可使血钾水平略有上升,能拮抗氢氯噻嗪长期应用所致的低血钾等不良反应。结合我院现有的降压药物,故建议调整为复方制剂厄贝沙坦氢氯噻嗪片,每天口服1次,使用方便,可提高患者依从性。医师采纳临床药师意见,3 d后患者血压恢复正常,予以重启呋嗒替尼治疗,同时继续服用左旋氨氯地平联合厄贝沙坦氢氯噻嗪治疗,并密切监测患者血压情况,血压控制平稳。

3.4 呋喹替尼致高血压发生的剂量调整

呋喹替尼给药剂量与不良反应发生的相关性尚不明确,该药说明书明确指出:“用药过程中应根据患者个体安全性和耐受性调整用药,包括暂时停用、降低剂量或永久性停用。剂量调整应遵循先暂停再下调的原则。暂停用药后,如不良反应 1 周内恢复至≤1 级,则继续原方案服用;如 2 周内恢复至≤1 级,建议下调剂量:第一次调整剂量至每日 4 mg;第二次调整剂量至每日 3 mg;若 3 mg 仍不能耐受,则永久停药。对所有 3 级或 4 级不良反应,除需永久停药的不良反应外,一般给予暂停用药”。该患者服用呋喹替尼第 8 天,出现 3 级高血压,不属于永久停药的不良反应,故予以暂停用药,经过 3 d 积极降压治疗后,血压恢复正常,重新启动呋喹替尼治疗,并按原剂量服用。

4 小结

目前,多种靶向抑制血管生成的治疗方案已有效应用于各类肿瘤中,明显改善了某些类型肿瘤的预后。但是这类药品存在特定毒性和耐药性,且无特异性标记用于筛选,难以实现精准治疗。抗肿瘤专业临床药师应关注药学前沿,不断增加知识储备,包括药理知识、用法用量及可能引起的不良反应,为医师及患者提供信息支持及用药指导。在肿瘤患者治疗过程中,临床药师加入临床治疗团队,以药物不良反应监测为切入点,参与临床药物治疗实践,进行药学监护,对提高抗肿瘤药物治疗水平和保证用药安全具有非常重要的意义。

参 考 文 献

- 1 房文通,索翠萍. 治疗转移性结肠癌新药:呋喹替尼[J]. 中国新药与临床杂志,2019,38(9):522-526
- 2 Zhang Y, Zou JY, Wang Z, et al. Fruquintinib: a novel antivasular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor for the treatment of metastatic colorectal cancer [J]. Cancer Manag Res,2019,11:7787-7803
- 3 Xu RH, Li J, Bai Y, et al. Safety and efficacy of fruquintinib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer a phase I b study and a randomized double-blind

- phase II study[J]. J Hematol Oncol,2017,10(1):22
- 4 Li J, Qin S, Xu RH, et al. Effect of fruquintinib vs placebo on overall survival in patients with previously treated metastatic colorectal cancer: The FRESCO randomized clinical trial[J]. JAMA,2018,319(24):2486-2496
- 5 Chen Z, Jiang L. The clinical application of fruquintinib on colorectal cancer[J]. Expert Rev Clin Pharmacol,2019,12(8):713-721
- 6 Deng Y, Li X. Fruquintinib and its use in the treatment of metastatic colorectal cancer [J]. Future Oncol, 2019, 15(22):2571-2576
- 7 原国家食品药品监督管理局药品安全监管司,国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册[Z]. 2012. 50-51
- 8 Li J, Guo W, Bai Y, et al. Safety profile and adverse events of special interest for fruquintinib in Chinese patients with previously treated metastatic colorectal cancer: analysis of the phase 3 FRESCO trial [J]. Adv Ther, 2020, 37(11): 4585-4598
- 9 Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy [J]. N Engl J Med,2008,358(11):1129-1136
- 10 Lankhorst S, Kappers MH, van Esch JH, 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
- 11 唐欣颖,匡泽民.《接受贝伐珠单抗治疗的卵巢癌和宫颈癌患者血压管理专家共识》:2019 英国专家建议解读[J]. 中国合理用药探索,2020,17(1):11-15
- 12 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南 2018 年修订版[J]. 心脑血管病防治,2019,19(1):1-44
- 13 Liakos CI, Vyssoulis GP, Markou MI, et al. Twenty-Four-Hour Urine α_1 -Microglobulin as a marker of hypertension-induced renal impairment and its response on different blood pressure-lowering drugs [J]. J Clin Hypertens (Greenwich),2016,18(10):1000-1006
- 14 Wang Y, Peng W, Zhang X, et al. The association of ACE gene polymorphism with diabetic kidney disease and renoprotective efficacy of valsartan [J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst,2016,17(3):1470320316666749

(2021-04-01 收稿 2021-09-13 修回)