

## 瑞戈非尼致转移性直肠癌患者血压升高 1 例

邱刚<sup>1,2</sup>, 苏颖杰<sup>2\*</sup>, 王萌萌<sup>2,3</sup>, 严颀丹<sup>2</sup>(1.海盐县人民医院药剂科, 浙江 海盐 314300; 2.上海交通大学医学院附属仁济医院药剂科, 上海 200127; 3.复旦大学附属妇产科医院药剂科, 上海 200011)

关键词: 瑞戈非尼; 结直肠癌; 高血压; 不良反应

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)13-1697-02

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.13.020

引用本文: 邱刚, 苏颖杰, 王萌萌, 等. 瑞戈非尼致转移性直肠癌患者血压升高 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(13): 1697-1698.

### 1 临床资料

患者, 女, 47 岁, 因“转移性直肠癌, 左侧腰腿部疼痛数月, 血压升高至 183/118 mmHg”于 2018 年 5 月 10 日在上海仁济医院放疗科治疗。查体: 体温 36.5 °C, 呼吸每分钟 12 次, 心率每分钟 70 次, 血压 183/118 mmHg(1 mmHg=0.133 KPa), 身高 155 cm, 体质量 63 kg, 体表面积 1.656 m<sup>2</sup>, 身体质量指数 26.223 kg·m<sup>-2</sup>, KPS 评分 80 分, NRS 疼痛评分 3 分。神清, 精神可, 心肺无殊, 锁骨上及颈部浅表淋巴结未触及, 腹软, 无压痛及反跳痛; 左侧下肢肌力下降, 腰骶部扣压痛, 双下肢无水肿。入院诊断: 直肠癌术后肝、肺、淋巴结、骨、脑转移合并高血压病, 患者服用硝苯地平缓释片 20 mg qd, 血压控制可。入院后查血常规: 白细胞计数 10.86×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>, 嗜中性粒细胞 77.9%, 嗜中性粒细胞绝对值 8.46×10<sup>9</sup>·L<sup>-1</sup>; 肾功能正常; 肝功能: 乳酸脱氢酶 291 U·L<sup>-1</sup>, γ-谷氨酰转肽酶 147.00 U·L<sup>-1</sup>; 患者于 2018 年 2 月 8 日开始口服瑞戈非尼, 在每 28 d 为 1 周期的前 21 d, 每次口服 160 mg 瑞戈非尼, 每天 1 次, 患者入院前瑞戈非尼已服用 3 个周期。患者当前为瑞戈非尼治疗的第 4 个周期, 入院时已使用瑞戈非尼 7 d, 出现血压升高, 最高升高至 183/118 mmHg, 根据不良事件通用术语标准(CACTE)v4.03 版判断该患者属于 3 级高血压(收缩压 ≥ 160 mmHg 或舒张压 ≥ 100 mmHg), 考虑可能是由瑞戈非尼引起血压升高的不良反应。入院当天使用厄贝沙坦片(150 mg qd)+美托洛尔缓释片

(47.5 mg qd)联合降压, 联合降压治疗第 9 天患者血压仍在(154~161)/(90~105)mmHg 范围波动, 降压效果不佳; 第 11 天, 患者血压仍有(160~170)/(90~102)mmHg, 因患者主诉头晕头痛严重, 故加用利尿剂螺内酯(20 mg qd)及氢氯噻嗪(12.5 mg qd)口服降压; 第 15 天, 患者血压 135/91 mmHg; 第 21 天, 患者血压(126/92 mmHg)控制可。

### 2 讨论

患者目前直肠癌术后肝、肺、淋巴结、骨、脑转移合并高血压病, 先后经过 XELOX(奥沙利铂+卡培他滨)、FOLFIRI(伊立替康+氟尿嘧啶+亚叶酸钙)+西妥昔单抗、卡培他滨单药、替吉奥+西妥昔单抗、FOLFOX(奈达铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙)+贝伐单抗、瑞戈非尼方案治疗, 入院前已口服瑞戈非尼 3 个疗程, 入院时为瑞戈非尼第 4 周期服药 7 d, 出现血压控制不佳, 最高血压升高至 183/118 mmHg, 患者以往使用硝苯地平高血压控制可, 后服用瑞戈非尼, 高血压控制不佳, 药物与不良反应之间有合理的时间关系, 其 Naranjos's 评分见表 1, 根据 Naranjos's 评估量表结果, 得分为 6 分, 说明此不良反应与瑞戈非尼有很大可能相关。

瑞戈非尼是一种口服多激酶抑制剂, 通过抑制多种蛋白质激酶, 靶向作用于肿瘤生成、肿瘤血管发生和肿瘤微环境的维持。2012 年 9 月美国食品药品监督管理局批准其用于既往曾用基于氟尿嘧啶, 奥沙利铂和伊立替康化疗, 一种抗血管内皮生长因子治疗, 如果为 KRAS 野生型, 则为

作者简介: 邱刚, 男, 硕士, 主管药师 Tel: (0573)86229800  
管药师 Tel: (021)68383427 E-mail: suyingjie2010@126.com

E-mail: qiujiang68@126.com

\*通信作者: 苏颖杰, 女, 硕士, 主

抗表皮生长因子受体治疗过的转移结肠直肠癌患者。瑞戈非尼为结肠直肠癌患者后线治疗提供了另一选择,明显延长患者总生存期及无进展生存期。瑞戈非尼常见不良反应有手足皮肤反应、高血压及肝功能异常等。根据一项随机(2:1)、双盲、安慰剂对照试验,其中500例既往接受过转移性结肠直肠癌治疗的患者中瑞戈非尼引起高血压占28%,其中 $\geq 3$ 级严重高血压占7%。

瑞戈非尼导致高血压的原因与其作为血管内皮生长因子抑制剂密切相关,目前高血压的确切发病机制尚未明确,但已提出了多种机制:血管生成受损导致微血管密度下降;一氧化氮减少导致内皮功能障碍引起氧化应激增加;神经激素因素和/或肾素-血管紧张素-醛固酮系统的变化。瑞戈非尼引起的心血管系统的变化被认为是可逆的,高血压通常在药物停止使用后消退。

瑞戈非尼引发3级高血压时,可考虑联合使用血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体II抑制剂和 $\beta$ -受体阻滞剂。二氢吡啶类钙离子通道阻滞剂能够促进血管内皮生长因子配体的产生而起到促进血管生成作用,因而此类药物的应用还需谨慎。利尿剂不作为一线治疗,在两药联合治疗血压仍不可控时,在无腹泻等风险时患者可考虑使用,且在使用过程中应密切观察是否有腹泻并及时监测电解质变化。通过该例药物不良反应,提示临床医师,因目前还没有针对性的指南关于如何有效地监测并控制高血压的发展,故在用药

前应充分评估患者风险、个体化治疗,在用药时积极地监测血压、及时的抗高血压治疗能够避免严重心血管并发症的发生并改善患者的预后。

表1 Naranjo's 评估量表

Tab. 1 Naranjo's assessment scale

相关问题	分值			评分理由
	是	否	未知	
1.对于本反应是否已有结论性的报告	+1			药品说明书中已有瑞戈非尼致血压升高的报道
2.本反应是否发生于可疑药物用药后	+2			该例不良反应是在使用瑞戈非尼之后发生的
3.停药后或应用特异性拮抗药后反应是否减轻		0		发生不良反应后未停药
4.重新用药后该反应是否又重新出现			0	出院后未知是否再次使用该药物
5.是否有引起该反应的其他原因	+2			患者既往血压控制平稳,结肠癌与血压升高无直接相关性
6.应用安慰剂后该反应是否出现			0	该患者未使用任何安慰剂
7.血药浓度是否达到中毒浓度			0	未测定瑞戈非尼是否达到毒性浓度
8.增加或减少药物剂量不良反应是否随之增强或减弱			0	未知
9.患者既往应用同样或类似药物是否出现类似反应			0	该患者先前未使用过该药物
10.不良反应是否有客观依据证实	+1			患者血压监测可视为该反应的客观证据
总分值	6			

收稿日期: 2019-01-23  
(本文责编: 沈倩)