

酪氨酸激酶抑制剂治疗晚期恶性肿瘤并发高血压的情况及其护理措施

宗淑芳, 郝桂兰(北京市昌平区医院, 北京 102200)

摘要: 目的 观察酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)治疗晚期恶性肿瘤患者并发高血压的情况, 并探讨其相应的治疗和护理措施。方法 选择 2011 年 2 月—2014 年 1 月采用帕唑帕尼、索拉非尼、阿昔替尼和舒尼替尼治疗晚期恶性肿瘤患者 97 例, 按照 2010 年中国高血压防治指南对产生高血压的患者进行分级, 然后采取相应的降压治疗与护理措施。结果 29 例(29.9%)接受 TKI 治疗的恶性肿瘤患者产生高血压的不良反应, 其中单纯收缩期高血压 6 例(6.2%), 1 级高血压 11 例(11.3%), 2 级高血压 12 例(12.4%), 无 3 级高血压患者。治疗期间首次发生高血压的最早中位时间为 4.0 d, 护理后患者平均血压明显降低。结论 通过及时的降压药物治疗, 切实做好病因检查、病情监测、用药护理、健康教育、心理护理和饮食护理等护理干预措施, 对保证 TKI 治疗恶性肿瘤安全、顺利进行, 提高患者治疗效果和生存质量有重要的临床意义。

关键词: 酪氨酸激酶抑制剂; 恶性肿瘤; 高血压; 护理措施

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)11-1397-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.11.026

Observation and Nursing for Hypertension of Patients with Advanced Malignant Tumor Caused by Tyrosine Kinase Inhibitors

ZONG Shufang, HAO Guilan(Beijing Changping Hospital, Beijing 102200, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the hypertension of patients with malignant tumor treated by Tyrosine kinase inhibitors(TKI), and to discuss the treatment and nursing measures of the hypertension. **METHODS** Ninety-seven patients with malignant tumor who were treated with Pazopanib, sorafenib, sunitinib and axitinib from Feb 2011 to Jan 2014 were selected, the hypertension of patients were analyzed according to 2010 Chinese guidelines for the management of hypertension. Then the treatment and nursing measures of the hypertension were given. **RESULTS** Twenty-nine patients (29.9%) who accepted TKI had hypertension, 6 patients (6.2%) had simple systolic hypertension, 11 patients (11.3%) had hypertension of Grade 1, 12 patients (12.4%) had hypertension of Grade 2, none of the patients had hypertension of Grade 3. The earliest medium time from the initiation of treatment to the occurrence of hypertension was 4.0 days. The blood pressure lowered significantly after the nursing. **CONCLUSION** Timely antihypertensive drug treatment, etiology inspection, condition monitoring, medication nursing, health education, psychological nursing, diet nursing and nursing intervention measures have an important clinical significance to ensure TKI to treat malignant tumor safely and favorably, all the items above can improve the effect of treatment and quality of life of patients.

KEY WORDS: Tyrosine kinase inhibitors; malignant tumor; hypertension; nursing measures

酪氨酸激酶抑制剂(Tyrosine kinase inhibitors, TKI)是一种酶受体蛋白, 近年来被广泛用于治疗各种血液型和实体肿瘤, 其主要治疗原理是促使腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)磷酸盐向多肽酪氨酸转移, 阻断酪氨酸激酶来抑制肿瘤的增殖。高血压是这类药物常见的不良反应之一, 相关研究报道舒尼替尼^[1]、阿西替尼^[2]、索拉非尼^[3]等药物在临床实际应用中产生较高的高血压发生率, 严重时可致心肌梗死、脑出血、中风、肾功能损伤等疾病, 影响最终治疗效果^[4]。本研究通过观察恶性肿瘤患者使用以帕唑帕尼、

索拉非尼、阿昔替尼和舒尼替尼为代表的酪氨酸激酶抑制剂治疗后高血压的发生情况, 并探讨其相应的治疗和护理措施。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2011 年 2 月—2014 年 1 月在笔者所在医院肿瘤科经细胞学和病理学证实为 IV 期恶性肿瘤的患者 97 例, 年龄 45~72 岁, 平均(56.3±9.2)岁, 治疗前均进行心电图、尿常规及血生化常规检查, 有 17 例高血压史患者在治疗前将血压控制在 140/90 mmHg 以下, 根据美国东部肿瘤协作组

作者简介: 宗淑芳, 女, 主管护师

Tel: 18301098941

E-mail: kkzz0010@163.com

(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状况评分标准得出的评分均 ≤ 2 分, 患者的性别、

年龄分布、ECOG 评分、疾病类型、高血压史、采取的治疗药物等具体资料见表 1。

表 1 97 例恶性肿瘤患者一般情况

Tab. 1 General situation of 97 malignant tumor patients

	性别		年龄		ECOG		疾病类型				是否有高血压史		治疗药物			
	男	女	<60	≥ 60	0	1	肝癌	肾癌	肺癌	肠癌	有	无	帕唑帕尼	索拉非尼	阿昔替尼	舒尼替尼
n/例	69	28	61	36	8	89	37	29	16	15	17	80	21	44	13	19
所占比例/%	71.1	28.9	62.9	37.1	8.2	91.8	38.1	29.9	16.5	15.5	17.5	82.5	21.6	45.4	13.4	19.6

1.2 治疗方法

应用索拉菲尼片剂(德国拜耳医药公司, 规格: 400 mg)每天 2 次、帕唑帕尼(美国诺华公司, 规格: 800 mg)每天 1 次、阿昔替尼(美国辉瑞公司, 规格: 5 mg)每天 2 次、舒尼替尼(美国辉瑞公司, 规格: 50 mg)每天 1 次, 以上药物为空腹口服或与低、中脂食物同服, 服药 4 周, 停药 2 周(4/2 给药方案), 治疗至患者肿瘤进展或不能耐受药物自身毒性。患者治疗期间要定期测量血压, 前 4 周至少每天测量 1 次, 之后 1~2 周至少测量 1 次, 有条件的可自备电子血压计并学会自己测量血压, 如发现血压升高, 即采取 24 h 动态监测。按 2010 年中国高血压防治指南高血压分级标准^[5], 患者如果出现单纯收缩期高血压(收缩压 ≥ 140 mmHg 和舒张压 <90 mmHg), 可继续服用 TKI 药物进行治疗, 但要加强动态监测, 杜绝患者出现吸烟、熬夜、饮食太咸等不良习惯; 如果出现 1 级高血压(收缩压为 140~159 mmHg 和(或)舒张压为 90~99 mmHg), 则需要先服用小剂量单种降压药, 如果患者血压在 2 周内一直 $>140/90$ mmHg, 则适当减低 TKI 药物或增加降压药剂量; 如果出现 2 级高血压[收缩压为 160~179 mmHg 和(或)舒张压为 100~109 mmHg], 暂停 TKI 药物服用, 服用中剂量单种降压药或服用 2 种以上降压药联合治疗, 当收缩压 ≤ 159 mmHg 和舒张压 ≤ 99 mmHg 时, 将 TKI 降低一个剂量等级给患者服用; 如果出现 3 级高血压(收缩压 ≥ 180 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 110 mmHg), 马上终止 TKI 治疗, 使用 3 种以上降压药联合治疗。以上使用的降压药包括 β -受体阻滞药、血管紧张素转化酶抑制剂、利尿剂、钙离子拮抗剂等。

2 高血压护理措施

2.1 病因检查

患者治疗前为了明确患者自身是否存在引起

血压升高的病因, 需要进行心电图、超声心动图、尿常规、血液生化等方面的检查, 以此为依据, 对患者采用 TKI 药物治疗时可能出现的高血压病情作出科学的预估, 预先制定出合理的应对和治疗方案。

2.2 监视护理

使用 TKI 药物治疗期间每天至少检测 1 次血压, 对于出现血压升高的患者, 在前 4 周要采取 24 h 动态血压测定, 记录昼夜的血压变化情况, 了解血压变化规律。如果出现血压急剧升高, 患者头痛、头晕、恶心、胸闷、视力模糊等症状时, 要立即采取护理措施来降低血压。

2.3 用药护理

在患者住院期间要为其提前做好 β -受体阻滞药、血管紧张素转化酶抑制剂、利尿剂、钙离子拮抗剂等降压药, 患者用药剂量和次数要完全按照医嘱进行, 血压控制效果不理想时可按医嘱逐渐增量或采用多种药物联合治疗, 血压控制稳定后按医嘱逐渐减量, 不可随意停药。

2.4 健康教育

加强患者健康教育, 及时告知患者及家属可能出现高血压的表现和及时检测的重要意义。指导患者注意休息, 避免劳累, 睡眠充足, 放松心情, 防止情绪波动。叮嘱患者要按时按量服药, 出现血压持续升高或剧烈头痛、头晕、恶心等症状时要及时就医, 不可擅自改服医师未开具的降压药物。

2.5 心理护理

高血压易导致激动、焦虑等心理, 需要医护人员在心理方面对患者予以关心和支持, 积极主动与患者沟通, 及时掌握患者的心理变化, 疏导患者心理障碍, 树立战胜病痛的信心。同时鼓励患者家属参与康复护理工作, 使患者感到家庭的温暖, 消除不良情绪, 以取得更好的治疗效果^[6]。

2.6 饮食护理

在饮食方面要求患者禁食或少食高钠、高脂肪、高胆固醇、辛辣刺激类食物，选用清淡、易消化、少渣的食物，少食多餐，多食膳食纤维丰富的蔬菜和水果，戒烟、控制饮用酒水、浓茶、咖啡等刺激性饮料。服用利尿剂的患者要多补充含钾高的食物如蘑菇、香蕉、橘子等。

3 结果

3.1 患者高血压发生情况

97 例恶性肿瘤患者在接受 TKI 治疗过程中，有 29 例患者(29.9%)产生高血压的不良反应。其中单纯收缩期高血压 6 例(6.2%)，1 级高血压 11 例(11.3%)，2 级高血压 12 例(12.4%)，无 3 级高血压

患者。11 例有高血压病史的肿瘤患者在治疗过程中有 7 例产生 2 级高血压。使用阿昔替尼和帕唑帕尼治疗的患者首次发生高血压的中位时间早于舒尼替尼和索拉非尼，使用帕唑帕尼治疗的患者出现最严重高血压的中位时间最早。结果见表 2。

3.2 发生高血压恶性肿瘤患者护理前后的血压变化情况

在心理、饮食、药物、健康教育等护理措施下，采用帕唑帕尼、索拉非尼、阿昔替尼、舒尼替尼治疗发生高血压的 29 例患者的血压得到控制，护理后的收缩压和舒张压平均水平比护理前首次出现高血压时的平均水平明显降低，差异均具有统计学意义($P<0.05$)，结果见表 3。

表 2 TKI 致晚期肿瘤患者高血压发生情况

Tab. 2 The incidence of hypertension caused by TKI of patients with advanced cancer

TKI	瘤种				总例数	发生例数	分级				首次出现的中位时间/d	出现最严重的中位时间/d
	肾癌	肝癌	肠癌	肺癌			单纯收缩期	1	2	3		
帕唑帕尼	9			12	21	6	1	3	2	0	4.0	10.0
阿昔替尼	5	8			13	4	2	1	1	0	5.5	27.5
舒尼替尼			15	4	19	4	1	1	2	0	8.0	34.0
索拉非尼	15	29			44	15	2	6	7	0	12.0	12.0
总计					97	29	6	11	12	0		

表 3 发生高血压恶性肿瘤患者护理前后的血压变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Changes of blood pressure of patients with hypertension and malignant tumor before and after nursing($\bar{x} \pm s$)

	收缩压/mmHg	舒张压/mmHg
护理前	163±158	97±11
护理后	135±10 ¹⁾	85±9 ¹⁾

注：与护理前血压相比，¹⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared to the blood pressure before nursing, ¹⁾ $P<0.05$.

4 讨论

高血压是 TKI 治疗过程中最常见的不良反应之一，发生率为 30%~40%^[4]，是导致用药减量或中断的重要原因。目前其发病机制尚不明确，可能通过抑制 VEGF 通路进而抑制内皮细胞氧化亚氮(NO)的生成引起血管收缩^[7]，最终导致血压升高；也可能由于内皮细胞死亡，导致毛细血管密度下降，引起血压升高^[8]。高血压会导致严重的心脑和肾脏疾病，在 TKI 治疗过程中有效地预防和控制高血压对于提高恶性肿瘤患者治疗效果，提高其生活质量则显得非常重要。一项回顾性研究^[9]

发现，既往有高血压病史的患者在应用血管靶向药物后几乎全部发生了高血压，提示有高血压病史的患者应更加警惕血压变化。本研究发现，TKI 药物治疗致高血压的发生率为 29.9%，与文献报道基本一致。患者中首次出现高血压的最早中位时间为 4 d，出现最严重高血压的最早中位时间为 10 d，说明需要在 TKI 治疗的前 4 周加强对患者血压的动态检测，及早确认高血压发生并分析与及时治疗^[10]。

美国国家癌症研究所提出^[11]，患者在抗肿瘤治疗前要进行心血管疾病发生风险评估，有高血压病史的患者在治疗前必须将血压降至正常范围，在治疗的第一个周期提高血压监测频率，一旦发现患者血压>140/90 mmHg 或舒张压升幅>20 mmHg 即开始治疗。孙燕等^[12]认为，如果基线血压过高，应进行标准降压治疗控制血压。如出现恶性高血压(收缩压>200 mmHg，舒张压>120 mmHg)，应暂停抗肿瘤治疗，通过标准降压治疗控制血压。因目前尚没有其他足够的证据推荐最正确的降压治疗^[13]，故多按临床常规进行

治疗和护理。一些学者通过临床研究发现,有16.7%的服用钙离子拮抗剂治疗的高血压患者出现1~2级蛋白尿,说明钙离子拮抗剂对肾脏功能有一定的不良反应^[14];同时钙离子拮抗剂能抑制CYP3A4生成,进而影响索拉非尼和舒尼替尼在肝脏内的分解代谢,因此不推荐用来治疗索拉非尼和舒尼替尼所致的高血压^[15]。本研究统计发现,出现高血压的患者以1级和2级高血压为主,通过及时的药物治疗,切实做好病因检查、病情监测、用药护理、健康教育、心理护理和饮食护理等护理干预措施,两者有效结合,使得恶性肿瘤TKI治疗患者护理后的收缩压和舒张压平均水平比护理前首次出现高血压时的平均水平明显降低,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。这些护理措施对保证TKI治疗肿瘤安全、顺利进行,提高患者治疗效果和生存质量有重要的临床意义。

REFERENCES

- [1] ZHU X, STERGIOPOULOS K, WU S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis [J]. *Acta Oncol*, 2009, 48(1): 9-17.
- [2] RINI B I, ESCUDIER B, TOMCZAK P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial [J]. *Lancet* 2011, 378(9807): 1931-1939.
- [3] MAITLAND M L, KASZA K E, KARRISON T, et al. Ambulatory monitoring detects sorafenib-induced blood pressure elevations on the first day of treatment [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(19): 6250-6257.
- [4] KAPPERS M H, VAN ESCH J H, SLEIJFER S, et al. Cardiovascular and renal toxicity during angiogenesis inhibition: clinical and mechanistic aspects [J]. *J Hypertension*, 2009, 27: 2297-2309.
- [5] 刘力生. 中国高血压防治指南 2010[J]. *中华高血压杂志*, 2011(8): 69-71.
- [6] 贺艳霞, 葛卉玲, 张丽, 等. 协同护理干预对脑卒中患者运动功能障碍恢复的影响[J]. *中国医学伦理学*, 2013, 26(2): 198-200.
- [7] MAYER E L, DALLABRIDA S M, RUPNICK M A, et al. Contrary effects of the receptor tyrosine kinase inhibitor vandetanib on constitutive and flow-stimulated nitric oxide elaboration in humans [J]. *Hypertension*, 2011, 58(1): 85-92.
- [8] LEE S, CHEN T T, BARBER C L, et al. Autocrine VEGF signaling is required for vascular homeostasis [J]. *Cell*, 2007, 130(4): 691-703.
- [9] BAMIAS A, MANIOS E, KARADIMOU A, et al. The use of 24 h ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) during the first cycle of sunitinib improves the diagnostic accuracy and management of hypertension in patients with advanced renal cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(11): 1660-1668.
- [10] 董人平, 陈文华, 高雪娟, 等. 肝癌患者接入治疗的护理干预[J]. *实用临床医药杂志*, 2012, 16(10): 12-14.
- [11] MAITLAND M L, BAKRIS G L, BLACK H R, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(9): 596-604.
- [12] 孙燕, 高颖. 抗肿瘤靶向药物的心血管不良反应[J]. *癌症进展杂志*, 2009, 7(4): 392-398.
- [13] KOSTAS N, ELENI K, PARASKEVI B, et al. Bevacizumab-induced hypertension pathogenesis and management [J]. *Bio Drugs*, 2011, 25(3): 159-169.
- [14] MIR O, CORIAT R, ROPERT S, et al. Treatment of bevacizumab-induced hypertension by amlodipine [J]. *Invest New Drugs*, 2012, 30(2): 702-707.
- [15] FERRONI P, DELLA-MORTE D, PALMIROTTA R, et al. Angiogenesis and hypertension: the dual role of anti-hypertensive and anti-angiogenic therapies. *Curr Vasc Pharmacol*, 2012, 10(4): 479-493.

收稿日期: 2015-04-23

注射用盐酸溴己新与注射用甲泼尼龙琥珀酸钠存在配伍禁忌

张泰, 申红霞, 刘杰(青岛市妇女儿童医院, 山东 青岛 266034)

摘要: 报道临床输液治疗中发现的一例药物配伍禁忌。经重复试验确认, 注射用盐酸溴己新与注射用甲泼尼龙琥珀酸钠存在配伍禁忌。可能与盐酸溴己新的化学性质及甲泼尼龙琥珀酸钠的制剂辅料有关。临床序贯输液治疗除关注配伍之外, 还应注意冲管或更换输液器, 杜绝医疗事故。

关键词: 盐酸溴己新; 甲泼尼龙琥珀酸钠; 配伍禁忌

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)11-1400-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.11.027

作者简介: 张泰, 男, 博士, 主管药师, 主管中药师

Tel: (0532)68661381

E-mail: zhangtai@bjmu.edu.cn