

我院215例抗肿瘤药致不良反应报告分析

蒙光义^{1*}, 韦 银², 庞家莲¹, 莫金权^{1#}, 彭评志¹, 严浩林¹, 刘 明¹(1. 玉林市第一人民医院, 广西 玉林 537000; 2. 广西医科大学药学院, 南宁 530021)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)34-3233-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.34.22

摘要 目的: 探讨医院抗肿瘤药导致不良反应(ADR)发生的特点及规律, 促进临床合理使用抗肿瘤药。方法: 对我院2010—2013年上报国家ADR监测中心的215例抗肿瘤药致ADR报告进行回顾性统计和分析。结果: ADR多发生于40岁以上的女性患者(38.60%); 发生ADR最多患者的原发疾病为乳腺癌(占24.19%), 其次为肺癌(占15.81%)和肠癌(占15.35%); 引发ADR的药物种类中以铂类为主(占36.55%), 其次为植物来源的抗肿瘤药及其衍生物(占22.34%); 最易引发ADR的抗肿瘤药为注射用顺铂(占14.21%); 涉及ADR的最主要给药途径是静脉滴注和静脉推注(占95.81%); ADR多发生在用药后1d以内(占44.65%); ADR主要累及消化系统(占45.58%), 其次为血液造血系统(占28.84%); 多数ADR经过相关处理后能够完全治愈(占58.14%)或者好转(占40.93%)。结论: 医院需要进一步加强抗肿瘤药ADR的监测, 加强临床药师的干预作用, 以促进临床合理用药, 预防和减少抗肿瘤药物ADR的发生。

关键词 抗肿瘤药; 药品不良反应; 回顾性分析; 合理用药

Analysis of 215 Cases of ADR Induced by Antineoplastics Drugs in Our Hospital

MENG Guang-yi¹, WEI Yin², PANG Jia-lian¹, MO Jin-quan¹, PENG Ping-zhi¹, YAN Hao-lin¹, LIU Ming¹(1. Yulin Municipal First People's Hospital, Guangxi Yulin 537000, China; 2. College of Pharmacy, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the characteristics and regularity of ADR-induced antineoplastic agents in order to promote rational drug use in the clinic. METHODS: Antineoplastic agents-induced ADR reported by our hospital to State ADR Monitoring Center during 2010—2013 were analyzed statistically. RESULTS: ADR mostly occurred in female patients aged more than 40 years (38.60%); breast cancer were primary disease in tumor patients involving most ADR (24.19%), followed by lung cancer (15.81%) and colorectal cancer (15.35%); ADRs were mostly caused by platinum drugs (36.55%), followed by plant-derived drugs and its derivative (22.34%); cisplatin was the most to lead ADR (14.21%); intravenous dripping and intravenous injection were the most common ADR-inducing route of administration (95.81%); ADR mainly occurred in 1 d after medication (44.65%); the organs or systems involved in ADR was digestive system symptoms (45.58%), followed by the blood system (28.84%); most of them were improved (58.14%) or cured (40.93%) after given the appropriate treatment. CONCLUSIONS: Hospital should further strengthen antitumor ADR monitoring and strengthen the intervention of clinical pharmacist, in order to promote clinical rational use of drugs, prevent and reduce the occurrence of ADR.

KEYWORDS Antineoplastics drugs; ADR; Retrospective analysis; Rational drug use

- [3] 黄亮, 陈力, 韩璐, 等. 细辛脑注射液118例不良反应文献分析[J]. 中南药学, 2011, 9(2): 159.
- [4] 国家中医药管理局. 中成药临床应用指导原则[S]. 2010-06-01.
- [5] 国家食品药品监督管理局. 关于进一步加强中药注射剂生产和临床使用管理的通知[S]. 2008-12-24.
- [6] 都娟, 彭荣珍. 复方氨基酸注射液不良反应文献分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2004, 4(2): 115.
- [7] 王祥, 户富栋, 谢志江, 等. 果糖注射液对冠心病合并糖尿病患者血糖及胰岛素水平和血压的影响[J]. 中国全科医学, 2010, 13(18): 140.
- [8] 樊新星, 徐珽, 王丽, 等. 101例大疱性表皮松解型药疹的文献分析[J]. 华西医学, 2008, 23(2): 295.
- [9] 周勇, 田月结, 黄传海, 等. 1388例严重药品不良反应报告分析[J]. 中国药物警戒, 2008, 5(4): 225.
- [10] 龙丽萍, 周于禄, 阳国平. 309例老年人严重药品不良反应报告分析[J]. 中国药物警戒, 2009, 6(1): 28.
- [11] 杨思芸, 珑飞, 李胜前, 等. 415例药品不良反应报告分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2009, 9(4): 316.
- [12] 江亮, 肖律. 我院442例药品不良反应报告分析[J]. 中国药房, 2012, 23(2): 155.
- [13] 刘伟婷, 孙云龙, 韦冠, 等. 126例儿童临床用药不良反应调查分析[J]. 中国药事, 2014, 28(1): 101.
- [14] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 17版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 14.

* 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 0775-2673137。
E-mail: gxmu-mgy@163.com
通信作者: 副主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学、药事管理。
电话: 0775-2693002。E-mail: gxyppz@163.com

(收稿日期: 2014-02-07 修回日期: 2014-03-08)

恶性肿瘤是严重危害人类生命健康的常见疾病,死亡率位居我国各类疾病死因第1位。化学药物治疗恶性肿瘤是目前的主要方法之一,但传统的细胞毒性药物治疗窗比较窄,治疗剂量仅略低于毒性剂量,因此,抗肿瘤药常会引发药品不良反应(ADR),出现不同程度的ADR和不同种类的症状,严重者常会导致化疗中断、造成化疗失败^[1-2]。现对我院2010—2013年上报国家ADR监测系统的抗肿瘤药引起的ADR报告进行回顾性评价分析,旨在探讨我院抗肿瘤药致ADR发生的规律及特点,为指导临床合理使用抗肿瘤药物、减少和避免ADR的发生提供用药指导依据。

1 资料与方法

资料来源于玉林市第一人民医院2010—2013年上报国家ADR监测中心的ADR报告,采用Excel电子表格和手工筛选方法,筛选抗肿瘤药致ADR共215例,按患者的一般情况(包括年龄、性别)、ADR涉及药品种类、ADR的发生时间、累及器官或系统及临床表现等进行统计,分析其特点和规律。

2 结果与分析

2.1 患者基本情况

在215例ADR报告中,男性患者100例(46.51%),女性患者115例(53.49%),男、女比例为1:1.15;ADR多发生于40~59岁的患者,占52.09%。发生ADR患者的年龄与性别分布见表1。

表1 发生ADR患者的年龄与性别分布

Tab 1 Distribution of patient's age and gender in ADR cases

性别	年龄,岁				合计,例	构成比,%
	≤18	19~39	40~59	≥60		
男性,例	9	23	29	39	100	46.51
女性,例	2	15	83	15	115	53.49
合计,例	11	38	112	54	215	
构成比,%	5.12	17.67	52.09	25.12		100

2.2 患者原发疾病分布

发生ADR最多患者的原发疾病是乳腺癌,有52例(占24.19%),其次为肺癌34例(占15.81%),再次为肠癌33例(占15.35%)。发生ADR患者的主要原发疾病见表2。

表2 发生ADR患者的主要原发疾病

Tab 2 Main primary diseases of ADR patients

原发疾病	例数	构成比,%	原发疾病	例数	构成比,%
乳腺癌	52	24.19	脑瘤	5	2.33
肺癌	34	15.81	其他	3	1.40
肠癌	33	15.35	肝癌	3	1.40
鼻咽癌	21	9.77	皮肤癌	3	1.40
白血病	18	8.37	膀胱癌	2	0.93
生殖器官癌	17	7.91	肉瘤	2	0.93
淋巴瘤	7	3.26	肾癌	2	0.93
胸腺癌	7	3.26			
胃癌	6	2.79	合计	215	100

2.3 引发ADR的药品种类分布

引发ADR的药品种类主要有6类23种,以铂类抗肿瘤药为主,共72例,占36.55%;其次为植物来源的抗肿瘤药及其衍生物,共44例,占22.34%,见表3。容易引发ADR的前5位抗肿瘤药分别是注射用顺铂、紫杉醇注射液、氟尿嘧啶注射液、注射用奥沙利铂、注射用奈达铂,见表4。

2.4 ADR中药物剂型与给药途径分布

引发ADR的抗肿瘤药剂型以注射剂为主,共207例,占

表3 诱发ADR的主要抗肿瘤药种类

Tab 3 Types of main ADR-inducing antineoplastic drugs

抗肿瘤药类别	例数	构成比,%	抗肿瘤药名称(例数)
铂类	72	36.55	奥沙利铂(23)、奈达铂(21)、顺铂(28)
植物来源的抗肿瘤药及其衍生物	44	22.34	长春瑞滨(2)、长春新碱(3)、多西他赛(11)、伊立替康(2)、依托泊苷(1)、紫杉醇(25)
抗代谢药	43	21.83	阿糖胞苷(6)、氟尿嘧啶(24)、吉西他滨(4)、甲氨蝶呤(2)、培美曲塞(6)、替吉奥(1)
抗肿瘤抗生素	19	9.64	表柔比星(9)、多柔比星(8)、米托蒽醌(2)
烷化剂	14	7.11	环磷酰胺(14)
其他抗肿瘤药	5	2.54	贝伐珠单抗(1)、利妥昔单抗(1)、替莫唑胺(1)、亚砷酸(2)
合计	197	100	

表4 引发ADR的前5位抗肿瘤药及临床表现

Tab 4 Top 5 antineoplastic drugs in ADR list and clinical manifestations

药品名称	例数	构成比,%	临床表现
注射用顺铂	28	14.21	恶心、呕吐、肝功能异常、骨髓抑制、白细胞减少、皮疹、发热、过敏样反应
紫杉醇注射液	25	12.69	恶心、呕吐、皮肤潮红、皮疹、骨髓抑制、白细胞减少、关节痛、过敏反应、肢体麻木
氟尿嘧啶注射液	24	12.18	恶心、呕吐、腹泻、骨髓抑制、白细胞减少、癫痫大发作
注射用奥沙利铂	23	11.68	恶心、呕吐、反胃、骨髓抑制、白细胞减少、皮疹、肢体麻木、过敏反应、流泪异常、眼睑充血
注射用奈达铂	21	10.66	恶心、呕吐、厌食、腹部不适、寒战、乏力、过敏反应、皮疹、皮肤潮红、骨髓抑制、白细胞减少

96.28%;片剂/胶囊剂共8例,占3.72%。引发ADR的给药途径以静脉给药(包括静脉滴注和静脉推注)为主,共206例,占95.81%;其他给药途径(包括口服和腹腔内给药)共9例,占4.19%。引发ADR的药物剂型与给药途径分布见表5。

表5 引发ADR的药物剂型与给药途径分布

Tab 5 Distribution of dosage form and route of administration in ADR cases

药物剂型	例数	构成比,%	给药途径	例数	构成比,%
注射剂	207	96.28	静脉给药	206	95.81
片剂	6	2.79	口服给药	8	3.72
胶囊剂	2	0.93	腹腔内给药	1	0.47
合计	215	100	合计	215	100

2.5 发生ADR的时间分布

ADR多发生于用药后1d内,共96例,占44.65%,临床表现多为恶心、呕吐、腹泻、过敏样反应等易发现的症状;其次多发生在1周内,共85例,占39.53%。ADR发生的时间分布见表6。

表6 ADR发生的时间分布

Tab 6 Distribution of the occurrence time of ADR cases

项目	发生的时间,d			
	<1	2~7	8~30	>30
例数	96	85	30	4
构成比,%	44.65	39.53	13.95	1.86

2.6 ADR累及器官或系统及临床表现

215例ADR报告中,部分累及多个器官或系统。其中,ADR累及器官或系统主要为消化系统(98例,45.58%),主要表现为恶心、呕吐、厌食、反胃、腹部不适、肝功能异常、腹

泻、胃肠道出血等;其次为白细胞减少、骨髓抑制等血液造血系统损害,有62例。结果提示,消化系统多为抗肿瘤药引发ADR主要累及的器官或系统类型,与患者自感不适强烈、易发现有关。ADR累及器官或系统及临床表现见表7。

表7 ADR累及器官或系统及临床表现

Tab 7 Organs or systems involved in ADR and clinical manifestations

累及器官或系统	例数	构成比, %	临床表现
消化系统	98	45.58	恶心、呕吐、厌食、反胃、腹部不适、肝功能异常、腹泻、胃肠道出血
血液及造血系统	62	28.84	骨髓抑制、白细胞减少
皮肤及其附件	19	8.84	流泪异常、眼睑充血、皮疹、瘙痒、脱发
其他	15	6.98	潮红、过敏反应、过敏样反应、静脉炎、注射部位反应
全身损害	11	5.12	盗汗、发热、乏力、高热、寒战
神经系统	6	2.79	癫痫大发作、肢体麻木、头晕
肌肉骨骼系统	4	1.86	肌肉疼痛、关节痛

2.7 ADR严重程度、治疗及转归情况

ADR发生的类型中,一般的ADR有187例(86.98%),严重的ADR有18例(8.37%),新的ADR有10例(4.65%),无新的严重的ADR报告。ADR转归方面,痊愈125例(58.14%),好转88例(40.93%),未好转2例(0.93%),提示绝大部分ADR经停药及相关处理后都能够治愈或者好转。ADR的类型及转归情况见表8。

表8 ADR的类型及转归情况

Tab 8 Type of ADR and prognosis

ADR类型	例数	构成比, %	转归情况		
			转归情况	例数	构成比, %
一般的ADR	187	86.98	痊愈	125	58.14
严重的ADR	18	8.37	好转	88	40.93
新的ADR	10	4.65	未好转	2	0.93
合计	215	100	合计	215	100

3 讨论

3.1 一般资料分析

215例ADR中,男、女患者比例为1:1.15,显示ADR多发生于女性患者,与发生ADR最多患者的原发疾病为乳腺癌有关,但这与有关文献报道的肿瘤男性患者高于女性的一般规律^[3]不符。ADR多发生于40岁以上患者,这与40岁以上人群是肿瘤的高发群体和中老年人机体功能减退而对某些药物的敏感性增高、药物易蓄积有关^[4]。

3.2 药物类别与ADR

铂类抗肿瘤药和植物来源的抗肿瘤药及其衍生物引起ADR最多,分别占36.55%和22.34%,其中又以注射用顺铂与紫杉醇注射液引起的ADR最多,与国内文献报道^[5-6]一致。这与铂类抗肿瘤药在癌症化疗中所起的不可或缺的作用与植物来源抗肿瘤药及其衍生物近年来发展迅速有关。紫杉醇主要适用于卵巢癌和乳腺癌,对肺癌、大肠癌、淋巴瘤、脑瘤等也都有一定疗效,在临床上多与其他抗肿瘤药联用,可提高药物疗效,降低ADR的发生^[7-8]。因紫杉醇在临床中广泛使用,诱发ADR的报告亦随之增加。

3.3 ADR发生时间

ADR发生时间一般在用药后1d内,占44.65%,临床表现多为恶心、呕吐、腹泻等胃肠道反应以及过敏反应等易发现的反应,表明大部分ADR是速发型过敏反应。提示医务人员在患者用药过程中应注意观察患者的用药反应,当产生ADR时

应及时处理,以避免严重的ADR的发生^[9-10]。

3.4 ADR临床表现

抗肿瘤药的ADR以胃肠道反应最为常见,与国内文献报道^[11-13]一致,与大多数化疗药物可刺激乃至破坏胃肠道上皮细胞抑制其生长作用机制有关^[14];多表现为恶心、呕吐等早期毒性反应,严重者可出现胃肠出血,病情较轻者经停药或相关处理后可能痊愈或好转。其次为血液造血系统ADR,多表现为骨髓抑制、白细胞减少,因此在患者用药期间应定期检查血象,避免机体免疫功能降低而诱发感染,导致严重的ADR的发生。另外,某些抗肿瘤药具有其特有ADR,如环磷酰胺致出血性膀胱炎、膀胱癌和白血病;博来霉素引起间质性肺炎或肺纤维化;阿霉素引起心肌炎等。这些多为慢性疾病,早期治疗期间不易发现。因此,临床治疗中迫切需要临床药师加强对相关药物应用的干预,同时加强对相关ADR的预防和处理措施,以提高抗肿瘤药用药合理性。

目前,抗肿瘤药毒性与相关ADR并无特效防治办法,只能以针对性措施进行处理。因此,临床工作中需要充分发挥临床药师的作用,为肿瘤患者化疗期间制订个体化给药治疗方案,以预防和减少抗肿瘤药相关ADR的发生。加强临床药师对用药医嘱的审核,对不合理用药方案进行干预,并为其提出合理性建议。此外,通过临床药师对患者用药教育,为医务人员提供必要的ADR信息,以尽可能降低ADR的发生率和避免不必要的临床用药风险,达到安全、有效、合理用药的目的。

参考文献

- [1] 陈海云.474例抗肿瘤药品不良反应/事件报告分析[J].中国药物警戒,2013,10(11):676.
- [2] 庞泽文,梁俏.抗肿瘤药物不良反应分析[J].临床合理用药杂志,2012,5(4):37.
- [3] 邓燕芬,庞廷媛,程国华.我院肿瘤患者287例药品不良反应报告分析[J].中国药房,2012,23(26):2470.
- [4] 李海蓉,董利红.抗肿瘤药致不良反应473例分析[J].中国药房,2014,25(10):926.
- [5] 李蓉,董志,路晓钦,等.重庆市818例抗肿瘤药不良反应报告分析[J].中国药房,2013,24(34):3225.
- [6] 杜春双.112例抗肿瘤药致不良反应文献分析[J].中国药房,2009,20(8):617.
- [7] 刘爱华.抗肿瘤药紫杉醇的临床应用及不良反应[J].中国伤残医学,2013,21(8):273.
- [8] 刘延江.抗肿瘤药紫杉醇的不良反应及临床应用[J].中国中医药资讯,2011,3(19):36.
- [9] 吴芳,王玮,张红果,等.143例肿瘤患者应用抗肿瘤药不良反应临床分析[J].实用癌症杂志,2013,28(6):762.
- [10] 刘红,张艳华.我院281例抗肿瘤药致不良反应报告分析[J].中国药房,2011,22(38):3607.
- [11] 冯爱云,张雯雯.抗肿瘤药物不良反应586例临床分析[J].中国伤残医学,2013,21(8):272.
- [12] 李纳新,徐华,付志.我院抗肿瘤药物不良反应报告分析[J].中国当代医药,2012,19(33):147.
- [13] 张红银,吴映蓉.我院420例抗肿瘤药品不良反应报告分析[J].中国药业,2013,22(21):52.
- [14] 王强.抗肿瘤药物导致不良反应调查与分析[J].中国医药科学,2013,3(12):53.

(收稿日期:2014-04-14 修回日期:2014-05-15)