

91家医院抗肿瘤药致不良反应7 417例报告分析^Δ

王伟兰^{1*}, 赵粟裕^{1,2}, 郭代红^{1#}, 陈超¹, 马亮¹, 徐元杰¹, 赵鹏芝¹, 赵靓¹(1.解放军总医院药品保障中心, 北京 100853; 2.重庆医科大学药学院, 重庆 401331)

中图分类号 R969.3; R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)20-2784-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.20.16

摘要 目的: 了解抗肿瘤药物致不良反应(ADR)发生的特点及规律, 为临床安全、合理使用抗肿瘤药提供参考。方法: 提取解放军ADR监测中心数据库2009—2013年91家医院7 417例抗肿瘤药致ADR报告, 按国家ADR监测中心分类方法, 运用Excel软件进行数据统计分析。结果: 74 17例ADR报告中, 严重ADR为1 475例(占19.89%), 新的一般的ADR为196例(2.64%), 新的严重的ADR为44例(0.59%); 以45~59岁患者所占比例最高(41.01%); 静脉给药方式最为多见(占88.96%); 出现频率较高的抗肿瘤药依次为植物来源类(26.55%)、金属铂类(占24.86%)和抗代谢类(占19.46%); 最常见的ADR临床表现为消化系统损害(38.80%)、血液系统损害(16.53%)和全身症状(12.79%); ADR的发生时间近半数在用药后12 h内(占43.60%)。结论: 抗肿瘤药因其毒性大、安全范围窄, 易致ADR发生, 加强对高危人群、高危品种、严重的ADR的主动监测, 重点关注给药后12 h反应, 可以较大程度减少ADR的发生。

关键词 抗肿瘤药; 药品不良反应; 分析; 合理用药

Analysis on 7 417 ADR Reports Induced by Antineoplastic Drugs from 91 Hospitals

WANG Wei-lan¹, ZHAO Su-yu^{1,2}, GUO Dai-hong¹, CHEN Chao¹, MA Liang¹, XU Yuan-jie¹, ZHAO Peng-zhi¹, ZHAO Liang¹(1. Drug Assurance Center, PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 2. College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate characteristics and regularity of ADR induced by antineoplastic drugs and provide reference for the safe drug use. METHODS: 7 417 ADR reports induced by antineoplastic drugs from 91 hospitals from 2009 to 2013 were collected in the ADR monitoring center of PLA. According to the classification in national ADR monitoring center, Excel software was performed to statistically analyze the data. RESULTS: Among 7 417 ADR reports, 1 475 were severe ADR (19.89%), 196 were the new and general ADR (2.64%), and 44 were new and severe ADR (0.59%); the elderly patients aged from 45-59 years accounted for the highest proportion (41.01%); intravenous administration was the main administration route causing ADR (88.96%); the incidence of antineoplastic drugs was higher in plant-derived drugs (26.55%), platinum drugs (24.86%) and anti-metabolism drugs (19.46%); ADR mostly manifested as lesions of digestive system (38.80%), blood system (16.53%) and general system (12.79%); 43.60% ADR occurred within 12 hours after administration. CONCLUSIONS: Highly poisonous, narrow-range security antineoplastic drugs could easily induce ADR. Risk prevention of antineoplastic drugs should be strengthened to undertake monitoring for high-risk patients and antineoplastic drugs, and severe ADR. More attention should be attached to the reactions after 12 h administration to reduce ADR incidence as much as possible.

KEYWORDS Antineoplastic drugs; ADR; Analysis; Rational drug use

近年来, 抗肿瘤药发展迅速, 不断有新的药物应用于临床, 尤其是分子靶向药物的应用, 在一定程度上实现了诊疗的个体化。但抗肿瘤药在抑制或杀伤肿瘤细胞的同时, 对机体的某些正常器官细胞同样有毒害作用, 临床使用中常常导致不同程度的药品不良反应(ADR)。分子靶向药物与传统化疗药物相比, 非特异性毒性及血液系统方面的毒性明显减少, 但分子靶向药物导致的一些特殊的ADR可以十分严重甚至难

以恢复。因此, 对抗肿瘤药的ADR发生的特点及规律进行系统分析, 以加强ADR监测。本文对解放军ADR监测中心数据库2009—2013年7 417例抗肿瘤药致ADR报告进行回顾性分析, 旨在为临床安全、合理使用抗肿瘤药提供参考。

1 资料与方法

资料来源于解放军ADR监测中心2009年1月1日—2013年12月31日共收集158所医院ADR报告678 26例^[1], 从中提取抗肿瘤药致ADR报告为7 542例(11.12%)。按照国家ADR监测中心的6级关联性评价标准^[2]排除125例后, 最终纳入分析的ADR报告共计7 417例, 来自91家医院。数据排除标准: 关联性评价结果为“可能无关”及“无法评价”。数据统计处理采用Excel软件, 按国家ADR监测中心分类方法, 对其年龄、性别、药品种类、药物剂型及给药途径、ADR累及器官/系统及临

^Δ 基金项目: 2014年全军后勤科研重点项目-军队药品风险监测防控技术与支撑平台的研究(No. BWS14R039)

* 副主任药师。研究方向: 临床药学。电话: 010-66937243。E-mail: wangweilan50@sohu.com

通信作者: 主任药师, 硕士生导师。研究方向: 临床药学、药事管理。电话: 010-66937243。E-mail: guodh301@yahoo.com.cn

床表现、ADR发生时间、ADR分级、转归等进行综合分析。

2 结果

2.1 ADR分级及转归情况

7 417例ADR报告中,严重的ADR有1 475例(占19.89%),新的一般的ADR 196例(占2.64%),新的严重的ADR 44例(占0.59%);ADR转归情况中,痊愈及好转6 846例(占92.30%),未好转515例(占6.94%),不详36例(占0.49%),有后遗症16例(占0.22%),导致死亡4例(占0.05%)。ADR分级见表1;ADR转归情况见表2。

表1 ADR分级

Tab 1 Level distribution of ADR

ADR分级	例数	构成比, %
一般的	5 702	76.88
严重的	1 475	19.89
新的一般的	196	2.64
新的严重的	44	0.59
合计,例	7 417	100

表2 ADR转归情况

Tab 2 Outcome of ADR

ADR转归	例数	构成比, %
痊愈及好转	6 846	92.30
未好转	515	6.94
不详	36	0.49
有后遗症	16	0.22
死亡	4	0.05
合计	7 417	100

2.2 患者性别与年龄分布

7 417例ADR报告中,男性患者为3 898例(占52.55%),女性患者为3 519例(占47.45%)。年龄最大者为110岁,年龄最小者为未滿1周岁,平均年龄为(51±15.27)岁。依据世界卫生组织(WHO)关于人类年龄段划分标准^[3],中年患者(45~59岁)报告例数最多,共3 042例(占41.01%);其次为年轻老人(60~74岁)及青年(18~44岁),分别为1 963例(占26.47%)和1 851例(占24.96%)。ADR患者的性别与年龄分布见表3。

表3 ADR患者的性别与年龄分布

Tab 3 Distribution of age and sex of patients with ADR

年龄,岁	男性,例	女性,例	合计,例	构成比, %
<18	138	88	226	3.05
18~44	764	1 087	1 851	24.96
45~59	1 517	1 525	3 042	41.01
60~74	1 239	724	1 963	26.47
75~89	226	94	320	4.31
≥90	14	1	15	0.20
合计	3 898	3 519	7 417	
构成比, %	52.56	47.44		100

2.3 药品种类分布

7 417例ADR报告共涉及8个类别114个品种的药品,其中发生率较高的为植物来源类(占26.55%)、金属铂类(占24.86%)和抗代谢类(占19.46%)。引发ADR的抗肿瘤药种类及构成比见表4(表中,“主要代表药物”为该种类药品中ADR出现频次排名前3位的药品)。

2.4 药物剂型及给药途径分布

7 417例ADR以静脉给药途径发生率最高,占88.96%,口服给药途径仅占7.13%,其他给药途径(包括腹腔注射、胸腔注

射、鞘内给药、肝动脉给药、膀胱灌注、外用)为3.91%。

表4 引发ADR的抗肿瘤药种类及构成比

Tab 4 Categories of antineoplastic drugs that induced ADR and its constituent ratios

抗肿瘤药种类	品种数	例数	构成比, %	主要代表药物(例数)
分子靶向类	19	515	6.94	利妥昔单抗(107)、厄罗替尼(79)、索拉非尼(74)
激素类	5	20	0.27	他莫昔芬(8)、戈舍瑞林(7)、来曲唑(3)
金属铂类	6	1 844	24.86	奥沙利铂(878)、顺铂(527)、奈达铂(278)
抗代谢类	18	1 443	19.46	吉西他滨(534)、氟尿嘧啶(195)、阿糖胞苷(166)
抗肿瘤抗生素类	12	492	6.63	表柔比星(226)、吡柔比星(111)、博来霉素(38)
烷化剂	9	368	4.96	环磷酰胺(262)、异环磷酰胺(49)、达卡巴嗪(21)
植物来源	13	1 969	26.55	多西他赛(716)、紫杉醇(480)、伊立替康(235)
其他辅助类	32	766	10.33	唑来膦酸(201)、还原型谷胱甘肽(92)、香菇多糖(91)
合计	114	7 417	100	

2.5 ADR累及器官/系统及临床表现

按临床表现出现1次为1例/次计,统计出ADR具体临床表现为10 799例/次。根据《WHO ADR术语集》对10 799例/次抗肿瘤药进行统计发现,ADR累及多个器官/系统,其中最主要为消化系统(占38.80%)、血液系统(占16.53%)和全身症(占12.79%)等。ADR累及器官/系统及临床表现见表5。

表5 ADR累及器官/系统及临床表现

Tab 5 Distribution of organs / systems involved in ADR and clinical manifestations

ADR累及器官/系统	例/次	构成比, %	主要临床表现
消化系统	4 190	38.80	恶心、呕吐、腹泻、溃疡性口炎
血液系统	1 785	16.53	白细胞减少、血小板减少、贫血、粒细胞减少
全身症状	1 381	12.79	发热、寒战、胸闷、乏力、过敏性休克
皮肤及其附件	1 176	10.89	皮疹、瘙痒、脱发、手足综合征、色素沉着
心血管系统	600	5.56	心悸、心律失常、心力衰竭
神经系统	544	5.04	头晕、四肢麻木、头痛
用药部位	285	2.64	局部麻木、静脉炎、局部皮疹
呼吸系统	259	2.40	呼吸困难、咳嗽、间质性肺炎
肝胆系统	237	2.19	肝功能异常、黄疸、暴发性肝炎
肌肉骨骼系统	156	1.44	肌痛、关节痛、骨痛等
泌尿系统	75	0.69	肾功能异常、蛋白尿、血尿、肾病综合征
代谢及营养障碍	48	0.44	低镁血症、食欲减退、体重降低
生殖系统	39	0.36	月经不调、闭经
内分泌紊乱	14	0.13	甲状腺功能减退、血糖升高、乳腺增生
眼部疾病	10	0.09	结膜炎、视物异常
合计	10 799	100	

2.6 ADR发生时间分布

患者ADR发生时间主要以给药后12 h内为主,共3 234例(占43.60%);其次为2~7 d内的时间段,占22.04%。ADR发生时间分布见表6。

3 讨论

解放军ADR监测中心自2009年1月统一使用“军队ADR监测管理系统”^[4]以来,报告数量增长显著,报告质量得到改善,严重的ADR报告比例逐年上升。而在严重的ADR报告

表6 ADR发生时间分布

Tab 6 Time distribution of ADR occurred

ADR发生时间	例数	构成比,%
<0.5 h	799	10.77
0.5~2 h	1 482	19.98
>2~12 h	953	12.85
>12~24 h	175	2.36
>1~2 d	819	11.04
>2~7 d	1 635	22.04
>7~<15 d	806	10.87
≥15 d	448	6.04
不详	300	4.04
合计	7 417	100

中,抗肿瘤药的出现频次远高于其他药物^[1]。本研究通过收集2009—2013年91所医院7 417例抗肿瘤药致ADR报告,以更客观、科学地分析抗肿瘤药致ADR的临床特点、规律及相关因素,为临床安全、合理应用抗肿瘤药提供参考信息。

由表1、表2可知,抗肿瘤药致严重的ADR占有ADR的20.48%,其中新的严重的ADR占严重的ADR的2.90%。虽然大部分患者在出现ADR后得以好转,但仍有515例(占6.94%)患者病情持续,16例患者留下后遗症;4例因严重的ADR死亡。在严重的ADR报告中,抗肿瘤药的出现频次远高于其他药物,与该类药物毒副作用常发、多人列高风险品种密切相关^[1]。由于抗肿瘤药本身具有复杂的药理学特征、狭窄的治疗窗和陡峭的剂量毒性曲线^[6],临床用药时应当加强对抗肿瘤药致ADR的监测,并采取正确的防治措施。

7 417例ADR报告中,男性发生ADR比例略高于女性,患者年龄多集中在45~59岁。这与肿瘤好发人群及年龄段相符^[6],同时由于中老年患者的各脏器功能进行性衰退,对于药物的吸收、分布、代谢和排泄的功能减低,尤其是对化疗药的耐受程度降低,因而ADR发生率增高^[7]。而75岁以上老年人ADR比例有所降低,则与老年肿瘤药治疗通常选择单药化疗或ADR较轻的抗肿瘤药,并加强支持治疗有关^[8-9]。

分析发现,多数的ADR为静脉给药导致,这与抗肿瘤药主要通过静脉给药有关。70%以上住院患者需要接受静脉注射化疗药物治疗^[10]。此外,注射剂自身可能存在微粒、内毒素,并添加有缓冲剂、防腐剂、增溶剂、赋形剂等^[11],药物经静脉直接进入体内,更易导致患者发生ADR。如,紫杉醇中添加了聚氧乙基蓖麻油进行增溶,而该辅料极易导致过敏性ADR。ADR还与药物浓度、药液的稳定性、给药时间、滴注速度等密切相关^[12]。因此,临床应从用药合理性、ADR预防、药物配置过程、药品贮存等方面对细胞毒性药品静脉给药予以重视,以减少给药差错率,降低ADR发生率和严重程度。

从表2可知,植物来源类、金属铂类和抗代谢类是用药后最易出现ADR的药物。首先,这三类药物是临床应用最广泛的药物,发生ADR的比例较其他种类药物就更多;其次,某些药物易导致患者发生ADR,例如顺铂的肾毒性以及强致吐性。应用顺铂时未充分水化会增加顺铂的肾毒性;《NCCN止吐临床实践指南》推荐应给予神经激肽(NK)1-受体拮抗药联合5-羟色胺(HT)₃受体拮抗药以及地塞米松三联方案预防顺铂的高致吐性^[13],如果止吐治疗不规范,亦会使得顺铂的止吐效果较差;再次,这几类药物中很多是需要预处理的药物,如培美曲塞、多西他赛、紫杉醇以及顺铂等,如果处理不当,亦会增加ADR的发生。

抗肿瘤药主要累及器官/系统为消化系统、血液系统及全身性损害。这主要是胃肠黏膜、骨髓等增殖活跃细胞对抗肿瘤药,尤其是细胞毒性药物较为敏感的缘故。但发生在其他器官/系统的ADR,例如抗肿瘤药的肺毒性、心血管毒性等也应引起人们足够的重视^[14-15]。博来霉素最严重的ADR表现为非特异性肺炎至肺纤维化,死亡率高达50%,并且与剂量呈正相关。为避免博来霉素的肺毒性,应严格控制博来霉素的累积剂量不超过300 mg^[16]。曲妥珠单抗诱导的心脏毒性可能与抑制人类表皮生长因子受体(HER)-2有关^[17],单独应用时心功能不全发生率为1%~7%,而与蒽环类药物联用时发生率可高达19%~27%^[18],因此临床应避免曲妥珠单抗与蒽环类药物的联用。

抗肿瘤药致ADR多见于12 h内,这与多数输液反应发生时间相符,也与某些抗肿瘤药已知的ADR发生时间相关。例如,化疗引起的急性恶心、呕吐一般发生在给药数分钟至数小时,并在给药后5~6 h达高峰^[19];再如,应用奥沙利铂后出现急性神经感觉症状通常在用药后几小时出现^[20]。因此,用药后的12 h内为ADR高风险时间段,加强用药监测,选择合理的防治药物、延长输注时间以减少急性神经感觉症状等措施,有助于防控并减少ADR带来的危害。

综上,抗肿瘤药因其毒性大、安全范围窄易导致ADR、甚至严重的ADR发生。因此,加强对高危人群、高危品种、严重ADR及给药后12 h内的重点监测,合理使用抗肿瘤药,强化对症治疗,能够最大程度减少ADR的发生,降低用药风险^[21]。

参考文献

- [1] 郭代红,陈超,马亮,等. 2009—2013年军队医院67 826例药品不良反应报告分析[J]. 中国药物应用与监测, 2014, 11(5): 300.
- [2] 国家食品药品监督管理局. 药品不良反应报告和监测管理办法[S]. 2011.
- [3] 陈超,郭代红,刘皈阳,等. 解放军药品不良反应网络填报管理系统的研发[J]. 中国药物应用与监测, 2008, 5(4): 20.
- [4] 席焕久,张美芝,张海龙. 谈谈人的年龄[J]. 解剖科学进展, 2012, 18(1): 87.
- [5] 郑瑜,郑澄,林静容,等. 我院抗肿瘤药物不良反应报告分析[J]. 中国医药导报, 2010, 34(7): 111.
- [6] 张思维,陈万青,雷正龙,等. 中国肿瘤登记处2004年恶性肿瘤发病资料分析[J]. 中国肿瘤, 2008, 17(11): 909.
- [7] 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): 3 607.
- [8] Muss HB, Berry DA, Cirincione CT, et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(20): 2 055.
- [9] Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the multicenter italian lung cancer in the elderly study (MILES) phase III randomized trial [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95(5): 362.
- [10] 吴勤,王鹏巨. 静脉给药并发静脉炎的发病机理和防治进展[J]. 实用护理杂志, 1994, 10(2): 41.
- [11] 郑策,梅丹,王兰,等. 关注制剂中辅料的不良反应[J]. 中国药学杂志, 2005, 40(9): 644.

非降糖药致低血糖症 98 例文献分析

凌 芳*(江苏大学附属医院药剂科,江苏镇江 212001)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)20-2787-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.20.17

摘要 目的:了解非降糖药致低血糖症发生的特点,为临床合理用药提供参考。方法:以“低血糖”“血糖异常”为检索词,检索 1994—2014 年中国期刊全文数据库、万方数据库和维普资讯网,查阅原始文献,对文献报道的非降糖药致低血糖症病例进行汇总分析。结果:共筛选出非降糖药致低血糖症病例 98 例,主要涉及加替沙星、左旋门冬酰胺酶、萘普生等非降糖药,分别为 23、6、6 例;静脉滴注给药最多,有 70 例;其原发疾病除感染外,以结肠炎、关节炎、急性胰腺炎、甲状腺机能亢进症最为常见。结论:临床应关注非降糖药致低血糖症不良反应,尤其是患有影响糖代谢疾病的患者。

关键词 非降糖药;低血糖症;药品不良反应

Analysis of 98 Cases of Hypoglycemia Adverse Drug Reaction Literatures Induced by Non-antiglyperglycemic Drugs

LING Fang (Dept. of Pharmacy, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Jiangsu Zhenjiang 212001, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To study the incidence of hypoglycemia adverse drug reaction (ADR) induced by non-antiglyperglycemic drugs and provide reference for rational drug use. **METHODS:** The original literatures of ADR induced by non-antiglyperglycemic drugs during 1994-2014 were summarized and analyzed, which were from CNKI, Wanfang database and VIP database with the combination keywords of "hypoglycemia" and "abnormal glucose". **RESULTS:** In total of 98 cases of hypoglycemia ADR, mainly included gatifloxacin, L-asparaginase and naproxen, etc, respectively accounting for 23, 6, 6 cases; 70 cases were administrated via intravenous infusion; the main primary diseases were arthritis, acute pancreatitis and hyperthyroidism except infection. **CONCLUSIONS:** Medical staff should pay more attention to hypoglycemia ADR induced by non-antiglyperglycemic drugs, especially the patients with glucose metabolism.

KEYWORDS Non-antiglyperglycemic drugs; Hypoglycemia; Adverse drug reaction

低血糖症(Hypoglycemia)是多种原因导致的血浆葡萄糖浓度过低综合征,在临床上较为常见,通常将符合 Whipple 三联征(自发性周期性发作低血糖症状、发作时血糖低于 2.8 mmol/L、补充葡萄糖后症状消失)的病例确诊为低血糖症^[1]。由药物导致的低血糖为药源性低血糖症。降糖药致低血糖症已引起临床重视,而非降糖药致低血糖症往往易被忽视,如果不及及时诊治,将遗留不同程度脑损害甚至危及患者生命。因

此,了解“非降血糖药致低血糖症”发生的特点具有重要的临床意义。故本文拟对国内现有非降糖药引起的低血糖症的不不良反应(ADR)个案进行综合分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源及文献收集方法

通过查询中国期刊全文数据库、万方数据库和维普资讯网,分别以“主题”、“篇名”、“关键词”为检索项,输入检索词

- [12] 任淑娟,吉金燕,解娟,等.我院 304 例药品不良反应报告分析[J].西北药学杂志,2014,29(1):93.
- [13] National Comprehensive Cancer Network. *NCCN clinical practice guidelines: antiemetics -v.1.2013*[EB/OL].[2013-11-01].http://www.nccn.org/professionals/physician_gls.
- [14] 吴志勇,张肖,孙胜杰,等.吉非替尼致间质性肺炎并囊样薄壁空洞形成 1 例[J].中国临床药理学与治疗学,2012,17(3):280.
- [15] 孙燕,高颖.抗肿瘤靶向药物的心血管不良反应[J].癌症进展,2009,7(4):392.
- [16] Fyfe AJ, McKay P. Toxicities associated with bleomycin [J]. *JR Coll Physicians Edinb*, 2010, 40(3): 213.

- [17] Rohrbach S. Neuregulin receptors erbB2 and erbB4 in failing human myocardium- depressed expression and attenuated activation[J]. *Basic Res Cardiol*, 2005, 100(3):240.
- [18] Seidman A, Hudis C, Pierri M K, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(5):1 215.
- [19] 张晓静,张频.肿瘤化疗所致恶心呕吐的发生机制和药物治疗的研究进展[J].癌症进展,2006,4(4):348.
- [20] 蒋梅.奥沙利铂神经毒性的中西医防治研究策略[J].内蒙古中医药,2012,9(1):93.
- [21] 郭代红.临床用药安全的影响因素与风险防范[J].中国药物应用与监测,2012,9(1):1.

*副主任药师。研究方向:药品不良反应。电话:0511-85026322。
E-mail: 2595197947@qq.com。

(收稿日期:2015-01-12 修回日期:2015-03-23)
(编辑:李 劲)