

2011—2013年辽宁省肿瘤医院药物不良反应分析

黎 苏, 崔红霞, 黄丹雪, 刘广宣, 罗显峰*

辽宁省肿瘤医院 药学部, 辽宁 沈阳 110042

摘要: **目的** 研究辽宁省肿瘤医院药品不良反应(ADR)发生的特点与一般规律,为临床合理用药提供参考。**方法** 对辽宁省肿瘤医院2011—2013年上报国家药品不良反应监测系统的229例有效ADR报告进行回顾性分析。**结果** 229例ADR报告中,患者性别差异不明显,年龄主要集中在40~69岁(184例,80.35%),其中50~59岁最多(100例,43.67%);静脉滴注给药最易引发ADR(328次,91.11%);引起ADR的药品主要为抗肿瘤药物,顺铂为致ADR最多的药品(63例,27.51%);血液及造血系统受累居首位(119例,51.97%)。**结论** 临床应加强抗肿瘤药物ADR的监测与上报工作,为合理用药与患者安全做出保障。

关键词: 抗肿瘤药物;药品不良反应;合理用药

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2014)10-1165-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.10.022

Analysis on adverse drug reactions in Liaoning Cancer Hospital and Institute from 2011 to 2013

LI Su, CUI Hong-xia, HUANG Dan-xue, LIU Guang-xuan, LUO Xian-feng

Department of Pharmacy, Liaoning Cancer Hospital and Institute, Shenyang 110042, China

Abstract: Objective To investigate the characteristics and regularity of adverse drug reaction (ADR) in Liaoning Cancer Hospital and Institute and provide the reference for rational drug use. **Methods** Effective ADR reports (229 cases) in Liaoning Cancer Hospital and Institute from 2011 to 2013, reported to ADR Monitoring Center of the State, were retrospectively analyzed. **Results** Among ADR reports (229 cases), the difference between men and women was not obvious, and the cases mainly occurred in the age from 40 to 69 (184 cases, 80.35%), especially from 50 to 59 (100 cases, 43.67%). Iv injection was the most likely way to cause the ADR (328 cases, 91.11%), the largest number of ADR reports was caused by antitumor drugs, the overwhelming majority of ADR was induced by cis-platinum (63 cases, 27.51%). Hematological system involved in ADR was most common (119 cases, 51.97%). **Conclusion** More attention should be paid on the ADR monitoring and reporting of antitumor drugs to promote clinical rational use and safe medication.

Key words: antitumor drugs; adverse drug reaction; rational drug use

药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)是指合格药品在正常用法、用量情况下出现的与用药目的无关或意外的有害反应。随着新药的不断上市及临床用药品种的增多,药品的安全性问题也越来越引起人们的关注。药品不良反应的监测是确保人们用药安全的重要措施,也越来越受到重视。

近年来抗肿瘤药物的研究取得了飞速发展,按照抗肿瘤药物的传统分类和研究进展,将抗肿瘤药物分为细胞毒药物、影响激素平衡的药物、其他抗肿瘤药物,包括生物反应调节剂和新型分子靶向药

物、抗肿瘤辅助用药等。临床肿瘤化疗中,绝大多数抗肿瘤药因缺乏选择性,在杀伤和损害肿瘤细胞的同时,对正常组织细胞(骨髓、胃肠道上皮、毛囊、生殖细胞)亦产生毒性作用,可出现全身性毒性及免疫抑制作用,在化疗期间出现毒副反应,给患者带来诸多不适和痛苦,严重毒性反应不可逆,可导致死亡。因此有必要对常用抗肿瘤药的主要毒副反应加以研究,以便及早预防,正确处理。

抗肿瘤药物的不良反应一般分为:(1)急性和亚急性不良反应,指在用药后和疗程内出现的过敏、

收稿日期: 2014-05-08

作者简介: 黎 苏, 主管药师, 博士, 研究方向为临床药学、药剂学。Tel: (024)31916172 E-mail: jdlisu@163.com

*通信作者 罗显峰, 主任药师, 博士, 研究方向为医院药学。Tel: (024)31916171 E-mail: luo_xianfeng@126.com

恶心、呕吐、腹泻；血液学、肝肾功能、手指麻木、皮疹、手足综合征和脱发等；(2) 长期不良反应，指在停药后甚至停药后多年出现的不良反应，包括神经毒性、造血功能障碍、间质性肺炎、心脏毒性、内分泌失调、畸胎等。并且根据严重的情况分为 1~4 度。1 度是指轻微反应，2 度是中度反应，3 度为严重反应，4 度是可以致命的严重不良反应。在治疗过程中，1、2 度是允许的，3 度是应当避免的应及时调整剂量，4 度不良反应需要立即停药并进行处理、急救^[1]。

本研究对辽宁省肿瘤医院 2011—2013 年上报的 229 例药品不良反应报告进行汇总、统计与分析。了解 ADR 的特点与规律，为临床合理用药提供参考依据，为减少 ADR 的发生与患者用药安全保障。

1 资料与方法

对辽宁省肿瘤医院 2011—2013 年发现并上报国家药品不良反应监测系统的 229 例 ADR 报告进行回顾性分析。按照发生 ADR 患者的性别、年龄、给药途径、所用药品、ADR 累及器官/系统及主要临床表现、分级与转归情况进行分类统计和分析，采用构成比计数资料进行描述。

2 结果

2.1 发生 ADR 患者性别与年龄分布

229 例报表中，在性别上，男性 114 例，占 49.78%，女性 115 例，占 50.22%，男女比例接近 1:1。从年龄结构上看，主要集中于 40~69 岁，共 184 例，占 80.35%，其中男性 90 例，女性 94 例，以 50~59 岁最多（100 例，43.67%），见表 1。

表 1 患者性别与年龄分布

Table 1 Distribution of genders and ages of patients

年龄/岁	男/例	女/例	合计/例	构成比/%
0~9	1	0	1	0.44
10~19	0	0	0	0.00
20~29	5	1	6	2.62
30~39	8	9	17	7.42
40~49	20	18	38	16.59
50~59	42	58	100	43.67
60~69	28	18	46	20.09
70~79	10	10	20	8.73
80~89	0	1	1	0.44
合计	114	115	229	100.00

2.2 引发 ADR 的给药途径分布

229 例 ADR 单用或合并用药，涉及给药 360 次。静脉给药占 95.83%，其中静脉滴注（328 次）所占比例最大，为 91.11%，见表 2。

表 2 引发 ADR 的给药途径分布

Table 2 Distribution of administration route induced ADR

给药途径	次数	构成比/%
静脉滴注	328	91.11
静脉注射	17	4.72
口服	9	2.50
泵内注射	5	1.39
腹腔内给药	1	0.28
合计	360	100.00

2.3 引发 ADR 的药品分布

229 例 ADR 涉及药物主要为抗肿瘤药，采用单药或联合用药，其中使用顺铂者最多（63 例，27.51%），其次为吉西他滨（36 例，15.72%）。见表 3。

表 3 引发 ADR 的药品分布

Table 3 Drugs distribution induced ADR

药品名称	例数	构成比/%
顺铂注射液	63	27.51
注射用盐酸吉西他滨	36	15.72
依托泊苷注射液/软胶囊	29	12.66
奥沙利铂注射液	17	7.42
氟尿嘧啶注射液	16	6.99
伊立替康注射液	15	6.55
环磷酰胺注射液	12	5.24
卡铂注射液	11	4.80
酒石酸长春瑞滨注射液/软胶囊	11	4.80
卡莫司汀注射液	10	4.37
其他	9	3.93
合计	229	100.00

2.4 ADR 累及器官/系统与临床表现

229 例 ADR 累及全身多个系统，其中以血液及造血系统受累较多（119 例，51.97%），主要表现为血小板和白细胞的减少。其次是消化系统（53 例，23.14%），主要表现为厌食、恶心、呕吐，见表 4。

2.5 ADR 的分级与转归

229 例 ADR 报告中，报告类型一般者 172 例，严重者 57 例。患者经停用怀疑药品或对症治疗后，

表 4 ADR 累及器官/系统及临床表现
Table 4 Organ/system involved in ADR and clinical manifestations

累及器官/系统	主要临床表现	总例数/例	构成比/%
血液及造血系统	血小板减少、白细胞减少、血红蛋白下降、中性粒细胞减少	119	51.97
消化系统	厌食、恶心、呕吐、腹痛、腹胀、腹泻、便秘、肝功能异常、肝损害	53	23.14
皮肤及附件	皮疹、瘙痒、寻麻疹、斑丘疹、结膜水肿、紫绀、潮红、静脉炎	40	17.47
全身性反应	发热、寒战、休克、过敏反应、乏力、疲劳	33	14.41
呼吸系统	咳嗽、咳喘、呼吸困难、憋气	19	8.30
循环系统	胸闷、气短、血压升高或降低、心律失常、心动过速	11	4.80
中枢、外周神经系统	头晕、头痛、四肢麻木、嗜睡、突发性睡眠	8	3.49
其他	脱发、心前区疼痛、背部针扎感、乳房不适、关节痛、溃疡性口炎	5	2.18

痊愈 53 例，好转 165 例，未好转 4 例，不详 7 例，未出现后遗症和死亡病例。

3 讨论

3.1 ADR 的人群特点

由表 1 可见，辽宁省肿瘤医院 ADR 报告男女构成比为 1.03 : 1，未见显著差异。年龄分布呈正态分布，50~59 岁患者的数量最多，占 43.67%。其次为 40~49 岁、60~69 岁两个年龄段。

主要集中在 50~59 岁年龄段的可能原因主要有：(1) 这一年龄段人群肿瘤发病率相对较高，且罹患肿瘤后大多会采用手术、放疗、化疗等积极的手段治疗，因而使用肿瘤药物的几率相对较高；(2) 此年龄段耐受性较高，化疗方案较少减量，因而发生 ADR 的几率较高^[2]。

高年龄段（即 70 岁及以上）患者 ADR 发生率明显下降，可能原因主要有：(1) 处于 70 岁以上的肿瘤患者积极治疗者相对减少，从而使发生 ADR 基数减少；(2) 由于高龄耐受性差，化疗方案剂量保守，或采用姑息治疗量，因而发生 ADR 较少；(3) 老年人对药品所表现的 ADR 特征性不强、易与原发疾病相互混淆而不易被发现^[2]。

3.2 给药途径与 ADR 关系

由表 2 可见，静脉给药方式明显高于其他给药途径。分析原因：(1) 对于肿瘤专科医院，抗肿瘤药物居多，而抗肿瘤药物以静脉给药为主要途径，由于静脉给药后药物直接进入血液循环，作用迅速，立即发生效应，较易发生 ADR；(2) 静脉滴注给产生的 ADR 诱因较多，如内毒素、pH 值、渗透压、微粒、赋形剂、药物配制消毒不严、操作不当、给药输注过程过快等^[3-4]。因此应选择适宜的给药途径，在达到治疗目的的前提下，尽可能选择非静脉

给药，某些刺激血管易引起静脉炎的药物输注时应缓慢滴注，以减少 ADR 发生。

3.3 引发 ADR 的药品

由表 3 可见，引发 ADR 的药品主要为抗肿瘤药，ADR 发生率居于前 5 位的药品分别为顺铂 (27.51%)、吉西他滨 (15.72%)、依托泊苷 (12.66%)、奥沙利铂 (7.42%)、氟尿嘧啶 (6.99%)。这些抗肿瘤药是临床常用化疗药物，其中顺铂为当前联合化疗中最常用的药物之一，与多种抗肿瘤药物有协同作用，在临床中应用较为广泛，这是 ADR 发生较多的原因之一；吉西他滨、依托泊苷常用于肺部肿瘤的治疗；奥沙利铂、氟尿嘧啶常用于消化道肿瘤。

3.4 ADR 累及器官/系统及临床表现

目前，抗肿瘤药物虽有较快发展，但大部分抗肿瘤药物，尤其是靶向性不强的药物，在抑制或杀死肿瘤细胞的同时，也损害了机体的正常组织和器官，导致身体出现各种类型的不良反应。

229 例 ADR 报告中，累及器官/系统以血液及造血系统、消化系统、皮肤及附件、全身性反应为主。血液及造血系统受累居于首位，其中主要表现为骨髓抑制，骨髓抑制是抗肿瘤药物的常见的毒性反应，以白细胞、血小板减少较为多见。抗肿瘤药对多能干细胞造成损伤，由其分化的白细胞、血小板、红细胞也不同程度受损，白细胞最先表现，血小板出现较晚，红细胞下降不明显。原因可能与血细胞的半衰期有关，白细胞和血小板的分别为 6 h 和 5~7 d，而红细胞的约为 120 d，因此前者对抗肿瘤药的细胞毒性更敏感^[5]。骨髓抑制较明显的药物有环磷酰胺、多西他赛、依托泊苷、长春瑞滨、吉西他滨等。给予粒细胞集落刺激因子、促血小板生成素，输入血小板治疗，纠正骨髓抑制状态，患者

均有好转^[6-7]。

受累居于第二的为消化系统，恶心、呕吐为最常见的不良反应，随着化疗次数的增加，发生频率增多，程度加重。由于常规进行预防化疗药止吐，因而消化系统相关 ADR 不居首位。引起恶心、呕吐的药物有顺铂、奥沙利铂、氟尿嘧啶、环磷酰胺、卡莫司汀、紫杉醇等。顺铂为高度致吐抗肿瘤药，研究表明顺铂的剂量在消化道反应的显示下呈限制性毒性，有高达 90%~100% 的发生率^[8-9]。在使用抗肿瘤药物时，进行早期预防性止吐对于降低和减少呕吐不良反应的发生有重要意义。5-HT₃ 受体拮抗剂阻断为目前应用最为广泛的止吐药，如昂丹司琼、托烷司琼、帕洛诺司琼等，应用同时给胃黏膜保护剂能有效预防和延缓患者恶心呕吐症状^[10]。

全身性损害中有 8 例为过敏性休克，病例大多具有典型的过敏性休克的前驱症状，包括瘙痒、皮肤潮红、口舌麻木等。过敏性休克的发生难以预料，发展迅速，有 5 例出现了神志淡漠、意识丧失、躁动不安等症状。经过抢救，预后均良好，无死亡或后遗症发生。有其他药物过敏史的患者，药物过敏的发生率高于无敏史者。提示医务人员，应在使用抗肿瘤药物前详细了解患者的药物过敏史及既往病史，严格遵循说明书中的使用方法，充分准备好不良反应的应对措施，以免延误抢救时机。

3.5 对策

ADR 诱发因素众多，为保证患者的用药安全，减少 ADR 的发生，应加强对 ADR 的监测，提高合理用药水平，合理进行个体化的用药，获取最大的治疗效果，最大限度的降低 ADR 的发生。以及对

于已知的不良反应，应制定合理的药物治疗方案；对于新的不良反应，应仔细观察，及时上报。做到早期预防及事后及时正确处理，有效避免 ADR 尤其是严重 ADR 的再次发生。临床药师应开展治疗药物监测，提供用药咨询，或合理用药建议，促进临床合理用药；加强对患者的用药教育，提高患者用药依从性。通过 ADR 监测，发现药物安全性问题，提出安全性建议，为药品安全监管和医药经济安全发展发挥重要作用。

参考文献

- [1] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册 [M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 134-135.
- [2] 王怡鑫. 我院 437 例药品不良反应报告分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2010(7): 399-400.
- [3] 高宁, 缪玮, 陈亚堃, 等. 肿瘤医院 154 例药品不良反应报告分析 [J]. 中国药师, 2011, 14(8): 1184-1186.
- [4] 刘红, 张艳华. 我院 281 例抗肿瘤药物致不良反应报告分析 [J]. 中国药房, 2011, 22(38): 3607-3610.
- [5] 杨玉芳, 杨映霞, 黄琴, 等. 药物引起的血液系统损害分析 [J]. 广西中医学院学报, 2006, 9(4): 21-23.
- [6] 瞿美霞, 徐金中. 抗肿瘤药物的不良反应分析与防治 [J]. 医药导报, 2010, 29(3): 394-396.
- [7] 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): 147-148.
- [8] 黄萍, 王铁柱, 葛文超. 常用抗肿瘤药物致呕吐不良反应相关因素分析 [J]. 中国药物警戒, 2013, 10(5): 306-308.
- [9] 韦华军. 肺癌化疗后病人恶心与呕吐相关因素 Logistic 对照研究 [J]. 当代医学, 2012, 18(31): 105-106.
- [10] 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(12): 37-38.