

2014—2015 年淮安市第二人民医院抗肿瘤药物不良反应分析

薛乐刚, 乔雪丽

淮安市第二人民医院 药学部, 江苏 淮安 223002

摘要: **目的** 总结淮安市第二人民医院 2014—2015 年抗肿瘤药物不良反应发生的情况, 分析其发生的原因及其药物种类, 指导临床医生合理、安全、规范的使用药物。**方法** 统计分析淮安市第二人民医院 2014 年 1 月—2015 年 12 月上报国家药品不良反应监测中心药物不良反应发生的情况, 寻找容易发生药物不良反应的各种状况, 并制定相应的对策。**结果** 186 例药物不良反应报告中, 患者年龄 5~86 岁, 60 岁以上老年患者发生药物不良反应最多, 占 53.77%; 共涉及抗肿瘤药物 6 类 31 个品种; 引起血液系统、消化系统不良反应最多, 其次为皮肤及其附件; 静脉滴注引起药物不良反应最多; 药物不良反应主要来自药剂师的报告。**结论** 临床应加强对抗肿瘤药不良反应的监测工作, 及时发现、报告, 为临床安全用药提供参考依据, 减少或避免药物不良反应对患者生活质量的影响。

关键词: 抗肿瘤药物; 药物不良反应; 血液系统; 静脉滴注

中图分类号: R954; R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)01-0140-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.01.033

Analysis on adverse drug reaction induced by antitumor drugs in the Second People's Hospital of Huaian from 2014 to 2015

XUE Le-gang, QIAO Xue-li

Department of Pharmacy, the Second People's Hospital of Huaian, Huaian 223002, china

Abstract: **Objective** To summarize adverse drug reactions induced by antitumor drugs in the Second People's Hospital of Huaian from 2014 to 2015, and analyze its reasons and types of drugs in order to guide clinical physicians use of drugs reasonably, safely, and standardly. **Methods** Adverse drug reaction cases collected in the Second People's Hospital of Huaian from January 2014 to December 2015 by National Center for ADR Monitoring were statistically analyzed in order to find adverse drug reaction in various situations which were likely to happen and make corresponding countermeasures. **Results** Ages of patients were from 5 to 86 in 186 cases. The highest incidence occurred in patients of above 60 years, accounting for 53.77%. All the cases were involved 6 categories and 31 varieties. Adverse drug reaction was mainly related to the hematologic system and digestive system, followed by the skin and accessories. Intravenous dripping was used as the main way of infusion. Adverse drug reaction was mainly reported by pharmacists. **Conclusion** It is important to pay close attention to the adverse drug reaction induced by antitumor drugs. Adverse drug reaction should be discovered and reported in time, which may provide a reference for the clinical use and lessen or avoid the occurrence of adverse drug reaction and improve the life quality of patients.

Key words: antitumor drug; adverse drug reaction; hematologic system; intravenous dripping

药物不良反应是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关或意外的有害反应^[1]。恶性肿瘤是一种严重威胁人类健康的疾病^[2], 近年来随着科学技术不断进步和发展, 抗肿瘤药的研发取得了快速发展。按照抗肿瘤药物化学结构和来源分类, 抗肿瘤药分为烷化剂、抗代谢药、抗肿瘤抗生素、抗肿瘤植物药、激素、杂类等。在临床肿瘤化疗过

程中, 抗肿瘤药物因缺乏理想的选择作用, 在杀伤恶性肿瘤细胞的同时, 对某些正常的组织、器官不可避免地产生毒性反应, 可出现全身毒性、免疫抑制作用^[3], 从而发生各种不同程度的药物不良反应, 同时亦影响了患者的生存质量, 甚至导致死亡。本研究选取淮安市第二人民医院 2014 年 1 月—2015 年 12 月上报的抗肿瘤药药物不良反应报告为研究

收稿日期: 2016-07-17

作者简介: 薛乐刚 (1986—), 男, 江苏淮安人, 药师, 研究方向为临床药学。Tel: 13645231831 E-mail: xueleganga@163.com

对象, 对其临床资料进行回顾性分析, 旨在了解和掌握淮安市第二人民医院抗肿瘤药物发生药物不良反应的各种状况与规律, 为临床安全、合理使用该药和防范处理药物不良反应提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

对象选自淮安市第二人民医院 2014 年 1 月—2015 年 12 月上报国家药品不良反应监测中心药物不良反应发生的情况。对患者性别、年龄、药物种类、累及器官-系统、给药途径、报告人职业等进行分析。

1.2 统计学方法

应用 SPSS 13.0 统计软件进行分析, 选用 χ^2 分析和 t 检验方法对 60 岁以上和 60 岁以下药物不良反应发生情况进行统计学分析。

2 结果

2.1 抗肿瘤药不良反应的性别、年龄情况

在 186 例药物不良反应报告中, 男 68 例 (占 36.56%), 女 118 例 (占 63.44%); 患者年龄最小的 5 岁, 最大 86 岁。60 岁以上老年患者发生药物不良反应最多, 占 53.77%, 见表 1。

表 1 患者的年龄、性别分布

Table 1 Age and sex distribution of patients

年龄/岁	男/例	女/例	合计/例	构成比/%
≤20	2	1	3	1.61
21~30	3	5	8	4.30
31~40	5	3	8	4.30
41~50	7	9	16	8.60
51~60	20	31	51	27.42
>60	31	69	100	53.77
合计	68	118	186	100.00

2.2 发生药物不良反应和事件药物分类

根据药物化学结构和来源, 抗肿瘤药分为 6 类, 分别为烷化剂、抗代谢药物、抗肿瘤抗生素、抗肿瘤植物类、激素类、杂类及其他。186 例药物不良反应中, 涉及 31 个品种, 杂类及其他发生的不良反应最多, 为 34.50%, 其中以顺铂 (59 例)、奥沙利铂 (46 例) 为代表。其次为抗肿瘤植物类 (124 例), 以紫杉醇 (47 例)、多西他赛 (33 例) 为代表。单一用药 15 例, 联合用药 171 例。大部分患者存在联合用药, 故总例次大于总例数。见表 2。

表 2 引起药物不良反应抗肿瘤药及例次数

Table 2 Types of adverse drug reactions and number of cases induced by antitumor drug

分类	品种	n/例	构成比/%
烷化剂	环磷酰胺	62	14.45
	异环磷酰胺	11	2.57
	合计	73	17.02
抗代谢药物	氟尿嘧啶	12	2.80
	阿糖胞苷	1	0.23
	吉西他滨	8	1.86
	卡培他滨	12	2.80
	氟达拉滨	1	0.23
	甲氨蝶呤	1	0.23
	亚叶酸钙	2	0.47
	雷替曲塞	7	1.63
	培美曲塞	9	2.10
	合计	53	12.35
抗肿瘤抗生素	多柔比星	21	4.90
	表柔比星	7	1.63
	合计	28	6.53
抗肿瘤植物类	羟喜树碱	2	0.47
	伊立替康	9	2.10
	依托泊苷	17	3.96
	长春新碱	5	1.17
	酒石酸长春瑞滨	11	2.57
	紫杉醇	47	10.96
	多西他赛	33	7.69
	合计	124	28.92
激素类	他莫昔芬	1	0.23
	托瑞米芬	1	0.23
	氟他胺	1	0.23
	合计	3	0.69
杂类及其他	华蟾素	1	0.23
	鸦胆子油注射液	2	0.47
	鸦胆子油软胶囊	1	0.23
	顺铂	59	13.75
	奈达铂	24	5.59
	奥沙利铂	46	10.72
	卡铂	12	2.80
	洛铂	3	0.70
	合计	148	34.49

2.3 抗肿瘤药药物不良反应累及系统 - 器官及主要临床表现

在所有的药物不良反应报告中,引起血液系统、消化系统不良反应最多,其次为皮肤及其附件,分别为 75 例 (33.04%)、63 例 (27.75%)、24 例 (10.57%)。由于患者发生不良反应累及多个系统,故总例次大于总例数,见表 3。

表 3 药品不良反应累及的系统 - 器官损伤及临床表现
Table 3 System-organ involved in adverse drug reactions and clinical manifestations

系统 - 器官	n/例	主要临床表现	构成比/%
皮肤及其附件	24	皮疹、皮肤瘙痒、红色丘疹、红斑、面部潮红、颜面浮肿、口唇肿胀、皮肤色素沉着	10.57
神经系统	13	发热、畏寒、寒战、头晕、头痛、下肢疼痛、舌尖麻木、手足麻木	5.73
消化系统	63	恶心、呕吐、腹泻、腹痛、腹胀、口腔溃疡、食欲减退、肝功能异常、便秘、口干急性胰腺炎	27.75
呼吸系统	8	呼吸困难、气促、咽部不适、口唇紫绀、咳嗽	3.53
局部反应	9	静脉炎、注射部位疼痛、血管发红	3.96
血液系统	75	骨髓抑制、血小板减少、中性粒细胞减少、出凝血异常、贫血	33.04
泌尿系统	13	出血性膀胱炎、血尿	5.73
运动系统	19	腰背痛、肌痛、骨痛、关节痛	8.37
心血管系统	3	胸闷、心动过速、高血压、心慌、异常心电图	1.32
合计	227		100.00

2.4 药物不良反应发生的给药途径

在 186 例药物不良反应报告中,静脉滴注引起药物不良反应最多,共 163 例 (87.63%),口服药物 23 例 (12.37%)。本组资料无肌肉注射、皮下注射等给药途径。

2.5 发生药物不良反应和事件后的处理

本组资料中,患者发生药物不良反应后,给予

停药处理 16 例,占总数的 8.60%,停药后若病情未能好转,则根据具体反应给予相应的治疗。见表 4。

表 4 患者发生药物不良反应和事件的处理方法

Table 4 Treatment of adverse drug reactions

处理方式	n/例	构成比/%
停药	16	8.60
停药 VC、地塞米松 (氢化泼尼松、氢化可的松)、异丙嗪等	25	13.44
重组人粒细胞集落刺激因子	68	36.56
注射用重组人白介素-11	26	13.98
减慢滴速	12	6.45
停药并口服左西替利嗪片	2	1.08
滴注托烷司琼、格拉司琼、昂丹司琼、帕洛司琼等	34	18.28
生理盐水	3	1.61
合计	186	100.00

2.6 药品不良反应关联性评价

按照 Karch 和 Lasagna 评定方法^[4],药物不良反应关联性评价可以分为肯定、很可能、可能、可疑、不可能。186 例药物不良反应报告中,肯定 6 例 (3.23%),很可能 92 例 (49.46%),可能 88 例 (47.31%),可疑、不可能 0 例;评价为“肯定”的标准必须是再次使用该药物后,反应也再次出现,而临床一旦怀疑该药发生药物不良反应,临床医师往往会立刻停用该药,故 186 例报告中“肯定”的比例较小,而“很可能”、“可能”的比例较大。见表 5。

表 5 药品不良反应关联性评价

Table 5 Associated assessment of adverse drug reactions

关联性评价	n/例	构成比/%
肯定	6	3.23
很可能	92	49.46
可能	88	47.31
可疑	0	0.00
不可能	0	0.00
合计	186	100.00

2.7 药品不良反应报告人职业

186 例不良反应报告中,报告人职业主要来自药剂师,共 138 例,占 74.19%,见表 6。

表 6 药品不良反应报告人职业分布情况
Table 6 Distribution of speaker occupation with adverse drug reactions cases

报告人职业	n/人	构成比/%
医生	46	24.73
药师	138	74.19
护士	2	1.08
合计	186	100.00

3 讨论

3.1 药物不良反应与性别、年龄的关系

淮南市第二人民医院药物不良反应报告中, 男性 68 例, 女性 118 例, 女性的药物不良反应发生例次高于男性, 这与其生理特点及药动学差异有关。如女性体质量指数、肾小球滤过率以及肌酐清除率均低于男性, 体内发生蓄积中毒的风险高于男性 50%~70%^[5]。从年龄分布表中可以看出, 药物不良反应可以发生于任何年龄段的人群。60 岁以上患者的数量最多, 其次是 51~60、41~50 岁两个年龄段。老年人发生药物不良反应相对较高, 分析其发生不良反应的主要原因: (1) 老年患者由于生理方面的缺陷、药物代谢慢、血浆蛋白水平降低, 对药物吸收、分布、代谢和排泄均受影响等各种因素^[6], 导致这类人群发生药物不良反应几率相对其他年龄段较高; (2) 老年病人肝肾功能不足并且常常伴有高血压、糖尿病、高血脂等多种慢性疾病, 多种药物联合用药的几率相对较高, 这也增加药物不良反应的发生率; 虽然老年人药物不良反应发生率较高, 但其可防范性也较高, 只要提高认识, 老年人药物不良反应发生率是可以防范的。药物不良反应可防范性主要与处方问题、药物监测、患者依从性有关。年龄小于 20 岁的青少年患者共有 3 例, 所占比例较小, 上报科室为血液科, 也要引起临床医生注意。

3.2 药物不良反应与用药类别

淮南市第二人民医院药物不良反应涉及抗肿瘤药物品种分类比较多, 分布范围比较广, 但引起药物不良反应最多的是杂类、抗肿瘤植物药以及烷化剂。分析杂类和烷化剂发生不良反应的主要原因: (1) 顺铂、奥沙利铂为金属配合物类药物, 是一类具有细胞周期非特异性药物, 对增殖细胞群的各期以及 G₀ 期细胞都有杀伤作用, 因其抗癌谱较广, 在临床上广泛用于治疗睾丸癌、子宫颈癌、卵巢癌和膀胱癌, 因而会产生较多的不良反应。(2) 绝大多

数抗肿瘤药物因缺乏选择性, 在杀伤肿瘤细胞的同时也会对正常的组织细胞造成不同程度的损害, 因而产生较多的不良反应^[7]; (3) 烷化剂是一类在体内能形成缺电子活泼中间体或其他具有活泼亲电性基团的化合物, 它能与生物大分子如 DNA、RNA 或某些重要的酶类中含有丰富电子的基团如氨基、羧基等发生共价结合, 使其丧失活性或使 DNA 分子发生断裂。烷化剂属于细胞毒类药物, 在抑制和毒害增生活跃肿瘤细胞的同时, 对其他增生较快的正常细胞如骨髓细胞、肠上皮细胞和生殖细胞也同样产生抑制作用, 因而会产生很多严重的不良反应。

抗肿瘤植物药有效成分及其衍生物发生药物不良反应位居第 2 位, 其中以紫杉醇 (47 例)、多西他塞 (33 例) 为代表。紫杉醇和多西他塞属于紫杉烷类药物, 具有广谱抗癌作用, 它不会导致微管去多聚化, 而是与细胞中微管蛋白结合, 促使细胞中微管双聚体装配成微管, 抑制微管去多聚化而使之稳定, 而抑制细胞中诸如运动和分泌等依赖微管蛋白的过程, 阻断细胞的有丝分裂, 使之停止于 G₂ 晚期和 M 期导致癌细胞死亡而对正常细胞无害, 此外紫杉醇尚可激活巨噬细胞起到杀灭肿瘤的作用。

3.3 药物不良反应累及系统 - 器官及临床表现

186 例药物不良反应报告中, 患者发生药物不良反应和事件所累及系统 - 器官损伤主要为血液系统, 包括骨髓抑制、血小板减少、中性粒细胞减少、出凝血异常、贫血等, 目前对抗肿瘤药引起的骨髓抑制尚无有效的防治方法, 但是笔者建议: 临床观察很重要, 化疗前后查白细胞总数和粒细胞计数, 每周至少检查 1 次, 当白细胞低于 $3 \times 10^9/L$ 时应停止化疗, 并给予重组人粒细胞集落刺激因子、注射用重组人白介素-11 等药物, 绝大多数患者不良反应减轻或好转。其次为消化系统, 在使用抗肿瘤药物化疗后, 患者出现恶心、呕吐等胃肠道反应是化疗药物最常见的反应, 抗肿瘤药物具有细胞毒性, 有毒药物侵入人体时, 机体本能产生恶心、呕吐、腹泻等一系列症状, 以企图排除体内有害物质, 是人体对外来化学物质或毒素的排斥反应, 另外化疗药物还可以引起肠嗜铬细胞释放 5-羟色胺 (5-HT) 等物质增加有关, 与迷走神经传入纤维 5-HT₃ 受体结合而引起呕吐。临床上可选择阻断这些递质与相应受体的结合对症治疗呕吐, 如在西咪替丁保护胃肠道黏膜同时给予阿瑞吡坦、昂丹司琼等止吐药, 能有效预防和延缓患者恶心呕吐症状^[8]。第 3 位是

皮肤及附件,使用药物化疗后出现皮肤及附件损害现象是医疗中比较常见的不良反应。

3.4 药物不良反应与给药途径

静脉滴注相对于其他给药途径更易发生药物不良反应(163例占总数的87.63%),静脉滴注时药物没有经过任何屏障直接注入血管,无首关效应且药物剂量较大,注射速度较快;此外输液中的微粒主要是空气中的尘埃粒子、切割安瓿产生的玻璃屑、穿刺胶塞造成的橡胶微粒、输液器具携带的微粒、脂肪乳乳化不完全产生的脂肪栓、生产过程中加入的活性炭颗粒以及温度、湿度变化、pH值改变与药物之间相互作用产生的结晶等亦增加了发生药物不良反应的风险^[9]。

3.5 发生药物不良反应后处理措施

186例药物不良反应报告中,给予停药处理16例,其余的根据临床症状、发生的轻重等给予相对应的处理。对于发生轻的药物不良反应比如皮疹、皮肤瘙痒、红色丘疹、红斑等,给予地塞米松5mg静脉推注或异丙嗪肌注等;轻微的恶心、呕吐给予甲氧氯普胺肌注或5-HT₃受体阻断药如昂丹司琼、格拉司琼等;对于严重的药物不良反应病例如骨髓抑制等应立即停药并立即给予重组人粒细胞集落刺激因子或重组人白介素-11,并定期进行检查直至恢复正常。

3.6 药物不良反应与报告人职业关系

据表6中可以看出,药物不良反应报告人职业分布以药师为主(138例,占74.19%),而医师、护士却大大缺位,主要原因有:对药物不良反应的认识不够,将药物不良反应与医疗事故相混淆,怕承担责任;上报意识不强,担心增加工作量^[10]。现行监测体系都是医生作为监测网络终端负责人,在执行的护理常规中,要求护士一旦发现疑似药物不良反应立即汇报医生,等待医生下达医嘱再进行处理,护士缺乏主动性^[11]。医生、护士、药师在药品不良反应监测中占有极重要的地位,医院应在奖惩制度(如漏报、不报给予相应处罚,申报1例给予一定的奖励)、医务人员的培训等方面加强和改进,以促进和鼓励更多的医生、护士参与药品不良反应的监测与报告。及时发现并上报药物不良反应,这

样可以在以后的临床应用中加以避免,以提高合理用药水平,保证患者用药安全、经济、有效。

医院应该继续加强药物不良反应的监测力度,建立健全管理机制,发挥临床医生和护士在药品不良反应申报工作的作用,同时在临床使用其他辅助药物^[12]或化疗增敏剂来降低或避免药物不良反应的发生率,提高患者生活质量。

参考文献

- [1] 李大魁,张石革.药理学综合知识与技能[M].北京:中国医药科技出版社,2013:301.
- [2] Garlipp B, Schwalenberg J, Adolf D, et al. Epidemiology, surgical management and early postoperative outcome in a cohort of gastric cancer patients of a tertiary referral center in relation to multi-center quality assurance studies [J]. *Pol Przegl Chir*, 2014, 83(3): 123-134.
- [3] 黎苏,崔红霞,黄丹雪,等.2011—2013年辽宁省肿瘤医院药物不良反应分析[J].现代药物与临床,2014, 29(10): 1165-1168.
- [4] Karch F E, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1977, 21(3): 247-254.
- [5] Rodenburg E M, Stricker B H C, Visser L E. Sex-related differences in hospital admissions attributed to adverse drug reactions in the Netherlands [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 71(1): 95-104.
- [6] 谭慧心.2005—2015年丹红注射液的不良反应文献分析[J].现代药物与临床,2016, 31(2): 242-245.
- [7] 邢放,许健,邢蓉.我院144例抗肿瘤药不良反应分析[J].安徽医药,2014, 18(8): 1586-1588.
- [8] 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.
- [9] 马旭东,陈炜,杜光.滥用静脉输液的危害与防范[J].医药导报,2015, 34(2): 279-281.
- [10] 陶玲玲,高杰,金鸿宾.162例严重药品不良反应报告分析[J].医药导报,2013, 32(12): 1671-1673.
- [11] 杨廉平,曹艺,黄惠明.2009年清远市2627例药物不良反应报告分析[J].医药导报,2010, 29(8): 1096-1099.
- [12] Gunes D, Kirkim G, Kolatan E, et al. Evaluation of the effect of acetyl L-carnitine on experimental cisplatin ototoxicity and neurotoxicity [J]. *Chemotherapy*, 2011, 57(3): 186-194.