

2016—2017 年同煤集团总医院铂类药物的不良反应分析

马玉琴¹, 刘叶芳¹, 薛 烽²

1. 山西大同煤矿集团有限责任公司总医院 药学部, 山西 大同 037003

2. 山西大同煤矿集团有限责任公司总医院 肿瘤内科, 山西 大同 037003

摘要: **目的** 汇总同煤集团总医院肿瘤内科铂类抗肿瘤药物的使用情况, 对化疗过程中可能出现的不良反应进行分析, 促进临床合理、安全用药。**方法** 收集 2016 年 10 月—2017 年 10 月同煤集团总医院肿瘤内科所有铂类药物不良反应的报告, 并对药物基本使用情况与患者用药信息进行记录和分析。**结果** 共有 943 例患者使用铂类药物, 发生不良反应 458 例, 不良反应发生率为 48.57%。铂类药物不良反应在中年女性中发生率较高, 肺癌患者最多, 占 35.59%。不良反应主要表现为血液系统毒性、胃肠道毒性、神经系统毒性。98.03%患者不良反应预后良好。**结论** 临床药师应当密切关注铂类化疗药物的不良反应, 预防不良反应的发生, 降低不良反应的发生率, 保障肿瘤患者用药安全。

关键词: 铂类药物; 不良反应; 用药安全

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)02-0427-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.02.049

Analysis on adverse reactions induced by platinum drugs in General Hospital of Datong Coal Group from 2016 to 2017

MA Yu-qin¹, LIU Ye-fang¹, XUE Feng²

1. Department of Pharmacy, General Hospital of Datong Coal Mine Group Co. Ltd., Datong 037003, China

2. Department of Medical Oncology, General Hospital of Datong Coal Mine Group Co. Ltd., Datong 037003, China

Abstract: Objective To summarize the usage situation of platinum anti-tumor drugs in Department of Medical Oncology in General Hospital of Datong Coal Group, and to analyze the possible adverse reactions in the course of chemotherapy, and to promote the rational and safety medication in clinic. **Methods** The reports of adverse reactions of induced by platinum drugs in Department of Medical Oncology General Hospital of Datong Coal Group from October 2016 to October 2017 were collected, and the basic usage situation of drugs and the patient's medication information were recorded and analyzed. **Results** Patients (943 cases) used platinum drugs, while there were 458 cases of adverse reactions, and the rate was 48.57%. Middle-aged women had higher incidence of adverse reactions. And more were patients with lung cancer, and the incidence of adverse reactions was 35.59%. The main performances of adverse reactions were blood system toxicity, gastrointestinal system toxicity, and nerve system toxicity. The prognosis of 98.03% patients was favorable. **Conclusion** Clinical pharmacists should pay close attention to the adverse reactions of platinum chemotherapy drugs, prevent the occurrence of adverse reactions, reduce the incidence of adverse reactions, and ensure the safety medication in cancer patients.

Key words: platinum drugs; adverse reactions; safety medication

铂类药物是细胞周期非特异性抗肿瘤药物, 具有抗肿瘤谱广、有效性高的特点。1965 年美国科学家发现铂类具有抗肿瘤活性后, 新型铂类药物先后被研发, 并得到了临床的广泛使用, 在临床化学治疗方案中发挥着举足轻重的作用^[1]。有统计资料表明, 我国所有的化疗方案中有 70%~80%以铂为主

或有铂类药物参加配伍^[2]。继第 1 代铂类药物顺铂之后, 又有第 2 代铂类药物卡铂、奈达铂, 第 3 代铂类药物洛铂、奥沙利铂先后用于临床肿瘤患者的治疗过程中。铂类药物在发挥肿瘤治疗作用的过程中, 对机体和器官的毒副作用也是显而易见的, 大大限制了其在临床的使用和发展^[3]。肿瘤内科作为

收稿日期: 2017-11-15

作者简介: 马玉琴, 女, 山西大同人, 主管药师, 研究方向为临床药学。Tel: 18636844868 E-mail: 1044308530@qq.com

山西大同煤矿集团有限责任公司总医院（同煤集团总医院）的重点科室，年收治肿瘤患者逐年增多，化疗药物的使用量较大；肿瘤内科收治病种的前 3 位分别为肺癌、结直肠癌和胃癌，这些部位的肿瘤使用铂类药物化疗的频率较高，铂类药物的使用数量及使用金额在本院占有相当大的比例，故临床药师关注患者铂类药物的使用情况及不良反应的发生具有指导意义。本院使用的铂类药物有注射用顺铂（齐鲁制药海南有限公司）、注射用卡铂（山东齐鲁制药有限公司）、注射用奈达铂（江苏奥赛康药业股份有限公司）、注射用洛铂（海南长安国际制药有限公司）、注射用奥沙利铂（国产：江苏南京制药厂有限公司；进口：比利时赛诺菲安万特制药有限公司）。临床药师通过对同煤集团总医院肿瘤内科铂类药物的使用情况及不良反应进行汇总并分析，旨在为铂类药物的合理使用、安全用药提供依据，对用药过程中可能出现的不良反应及概率进行预测，正确识别使用药物后出现的不良反应并予以及时干预，减轻患者的痛苦，更好地为临床患者服务。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集同煤集团总医院 2016 年 10 月—2017 年 10 月药师在查房过程中患者主诉的输注铂类药物之后的不良反应，医师在病历病程中记载的有关铂类药物的不良反应，以及上报国家药品不良反应监测中心的所有铂类药物的不良反应报告。铂类药物的临床使用数据通过医院信息系统收集。同一患者每一次入院使用的同一种化疗方案视为一份新病例。

1.2 方法

结合各种铂类药品说明书，采用国家药品不良反应监测中心不良反应因果关系判断标准进行评价分析。根据国家药品不良反应监测中心标准^[4-5]，对药品与不良反应关联性评价的等级进行如下界定：（1）肯定：用药及反应发生时间顺序合理，停药以后反应停止，或迅速减轻或好转；再次使用反应再现，并可能明显加重（即激发试验阳性）；同时有文献资料佐证；并已排除原患疾病等其他混杂因素影响。（2）很可能：无重复用药史，其余同“肯定”，或虽然有合并用药，但基本可排除合并用药导致反应发生的可能性。（3）可能：用药与反应发生时间关系密切，同时有文献资料佐证；但引发不良反应的药品不止一种，或原患疾病病情进展因素不能除外。（4）可能无关：不良反应与用药时间相

关性不密切，反应表现与已知该药不良反应不相吻合，原患疾病发展同样有类似的临床表现。（5）待评价：报表内容填写不齐全，等待补充后再评价，或因果关系难以定论，缺乏文献资料佐证。（6）无法评价：报表缺项太多，因果关系难以定论，资料又无法补充。

1.3 统计学分析

对收集的数据进行汇总分类，使用 SPSS 21.0 软件进行统计分析，计数资料以率表示。

2 结果

2.1 不良反应发生情况

铂类药物的使用例次为 943 例，不良反应发生例次为 458 例，不良反应发生率为 48.57%。注射用顺铂的不良反应发生率最高，达到 66.17%；洛铂与奥沙利铂的不良反应发生率相对较低，均低于 40%。其中，进口奥沙利铂的不良反应发生率比国产奥沙利铂的不良反应发生率低，两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。铂类药物不良反应的发生情况见表 1。

表 1 铂类药物不良反应的发生情况

Table 1 Occurrence of adverse reactions induced by platinum drugs

药品名称	使用例次	发生例次	发生率/%
注射用顺铂	340	225	66.17
注射用卡铂	32	16	50.00
注射用奈达铂	33	21	63.63
注射用洛铂	21	6	28.57
注射用奥沙利铂(国产)	482	183	37.96
注射用奥沙利铂(进口)	35	7	20.00*
合计	943	458	48.57

与注射用奥沙利铂（国产）比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs Oxaliplatin for injection (domestic)

2.2 发生不良反应的患者情况

在所有发生铂类药物不良反应的患者中，年龄小于 45 岁的占 11.14%，45~60 岁的占 56.33%，大于 60 岁的占 32.53%。可以看出，铂类药物不良反应发生率以 45~60 岁的年龄段居高。

在发生铂类不良反应的患者中，男性占 46.51%，女性占 53.49%，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。证明女性铂类不良反应发生率要高于男性。发生不良反应患者的年龄及性别分布见表 2。

2.3 发生不良反应患者的原患疾病分布

在发生铂类不良反应的患者中，以肺癌患者最

多, 占 35.59%, 其次为结直肠癌、乳腺/卵巢癌、胃癌, 分别占到了 25.33%、20.09%、18.34%。此外, 还有 3 例颈部鳞状细胞癌患者使用了奈达铂。不良反应患者的原患疾病分布见表 3。

表 2 发生铂类药物不良反应患者的年龄与性别分布

Table 2 Ages and gender distribution of patients with adverse reactions induced by platinum drugs

年龄/岁	注射用顺铂/例	注射用卡铂/例	注射用奈达铂/例	注射用洛铂/例	注射用奥沙利铂/例	合计	
						例数	占比/%
<45	19	0	1	0	31	51	11.14
45~60	132	10	13	4	99	258	56.33
>60	74	6	7	2	60	149	32.53
合计	225	16	21	6	190	458	100.00

性别	注射用顺铂/例	注射用卡铂/例	注射用奈达铂/例	注射用洛铂/例	注射用奥沙利铂/例	合计	
						例数	占比/%
男	102	7	11	2	91	213	46.51
女	123	9	10	4	99	245	53.49*
合计	225	16	21	6	190	458	100.00

与男性比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs male

表 3 发生铂类药物不良反应患者的疾病分布

Table 3 Diseases distribution of patients with adverse reactions induced by platinum drugs

疾病	注射用顺铂/例	注射用卡铂/例	注射用奈达铂/例	注射用洛铂/例	注射用奥沙利铂/例	合计	
						例数	占比/%
肺癌	131	11	18	3	0	163	35.59
胃癌	9	0	0	1	74	84	18.34
结直肠癌	0	0	0	2	114	116	25.33
乳腺/卵巢癌	85	5	0	0	2	92	20.09
其他	0	0	3	0	0	3	0.65
合计	225	16	21	6	190	458	100.00

2.4 发生不良反应的药物使用情况

在发生铂类药物不良反应的患者中, 顺铂以使用 GP 方案、EP 方案和 NP 方案的不良反应发生例数较多; 卡铂以使用 PC 方案的发生率较高; 奥沙利铂以在使用 mFOLFOX6 方案、SOX 方案、FOLFOX4 方案和 CapeOX 方案的不良反应发生例数较多, 见表 4。

2.5 铂类药物不良反应发生情况

在常见不良反应中, 洛铂、卡铂的血液毒性较大, 不良反应发生率分别为 83.3%、75.0%; 奈达铂、顺铂的胃肠道毒性发生率较高, 分别为 90.4%、59.5%, 均超过了 50%; 奥沙利铂的神经系统毒性最大, 发生率达 73.1%; 在特殊不良反应中, 卡铂、洛铂、奥沙利铂均有可能发生过敏反应, 需

要临床医生引起重视; 奈达铂的耳肾毒性发生率较高, 肝毒性也需要引起医师和药师的注意。铂类药物不良反应的主要表现见表 5。

2.6 ADR 转归

在 458 例铂类不良反应中, 有 246 例 (53.71%) 患者通过减慢液体滴注速度, 静脉给药完成后, 无需特殊处理, 不良反应即可逐渐好转直至消失; 有 203 例 (44.32%) 患者在发生不良反应后, 需要经过适当用药干预可以好转; 有 9 例 (1.97%) 患者因无法耐受严重不良反应, 被迫中断化疗。

3 讨论

3.1 铂类药物使用情况及不良反应发生情况

铂类药物在同煤集团总医院的使用以顺铂和奥沙利铂居多, 顺铂的不良反应发生率最高, 这与文

表 4 发生不良反应的药物使用情况

Table 4 Platinum drugs inducing adverse reactions

铂类药物	使用铂类的化疗方案	例数	铂类药物	使用铂类的化疗方案	例数
注射用顺铂	GP 方案: 顺铂+吉西他滨	61	注射用奈达铂	奈达铂+多西他赛	6
	EP 方案: 顺铂+依托泊苷	40		EL 方案: 洛铂+依托泊苷	3
	NP 方案: 顺铂+长春瑞滨	34		洛铂+多西他赛	2
	SP 方案: 顺铂+替吉奥	26		洛铂+卡培他滨	1
	TP 方案: 顺铂+多西他赛	30	注射用奥沙利铂	FOLFOX4 方案: 奥沙利铂+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶	24
	PP 方案: 顺铂+培美曲塞	13		CapeOX 方案: 奥沙利铂+卡培他滨	24
	DP 方案: 顺铂+紫杉醇脂质体	4		mFOLFOX6 方案: 奥沙利铂+左亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶	81
	PD 方案: 顺铂+紫杉醇	17		SOX 方案: 奥沙利铂+替吉奥	34
注射用卡铂	DC 方案: 卡铂+多西他赛	6		XELOX 方案: 奥沙利铂+卡培他滨	17
	PC 方案: 卡铂+紫杉醇	10		DCF 方案: 奥沙利铂+多西他赛+5-氟尿嘧啶	6
注射用奈达铂	奈达铂+吉西他滨	5		EOX 方案: 奥沙利铂+表柔比星+卡培他滨	4
	奈达铂+替吉奥	2			
	奈达铂+长春瑞滨	2			
	奈达铂+紫杉醇脂质体	6			

表 5 铂类药物不良反应的主要表现

Table 5 Main manifestations of adverse reactions induced by platinum drugs

常见不良反应	注射用顺铂		注射用卡铂		注射用奈达铂		注射用洛铂		注射用奥沙利铂		主要表现
	例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%	
血液毒性	82	36.4	12	75.0	10	47.6	5	83.3	107	56.3	骨髓抑制, 白细胞、粒细胞、血小板的计数下降
胃肠道毒性	134	59.5	1	6.2	19	90.4	2	33.3	86	45.2	恶心、呕吐、腹泻、便秘、食欲不振
神经系统毒性	29	12.8	1	6.2	0	0	0	0	139	73.1	周围神经损伤、末梢神经功能障碍、感觉异常等
特殊不良反应	注射用顺铂		注射用卡铂		注射用奈达铂		注射用洛铂		注射用奥沙利铂		主要表现
	例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%	
过敏反应	0	0	1	6.2	0	0	1	16.6	3	1.6	呼吸急促, 面部潮红, 皮疹
耳肾毒性	18	8.0	3	18.7	4	19.0	0	0	0	0	肾功能异常(肌酐、尿素氮升高), 听力下降
肝毒性	6	2.6	2	12.5	4	19.0	0	0	25	13.1	ALT、AST、胆红素升高
其他	51	22.6	2	12.5	1	4.7	0	0	30	15.8	眼部憋胀感、脱发、静脉炎等

献报道一致^[6], 顺铂作为第 1 代研发的铂类药物, 不良反应相对较多且严重。中年人(45~60 岁)的不良反应发生率较高, 可能与中年人的身体机能与细胞代谢较快有关。女性不良反应发生率高于男性, 可能与女性的生理特点、激素水平、药物敏感性和耐受性有关^[7]。

在发生铂类药物的不良反应中, 以肺癌患者最

多, 占 35.59%, 肺部鳞状细胞癌患者使用 GP 方案、PD 方案居多, 肺小细胞癌患者以使用 EP 方案居多; 结直肠腺癌、胃体腺癌患者铂类药物使用量较大, 主要以 mFOLFOX6 方案、FOLFOX4 方案、CapeOX 方案、SOX 方案为主。

3.2 铂类不良反应分析

3.2.1 血液毒性 铂类药物所产生的血液毒性最常

见的为骨髓抑制,具体表现为白细胞、粒细胞、血小板的减少^[3]。洛铂的剂量限制性毒性中以血小板计数降低最为强烈^[8]。数据显示卡铂的血液毒性最为严重,对白细胞和血小板计数降低的发生频率较高。奥沙利铂的血液系统不良反应相对较轻。肿瘤患者的机体免疫力相对较低,化疗药物对机体损伤较大,若白细胞下降,则患者发生感染的风险增加;血小板计数下降,则会增加患者出血风险。临床上对血常规化验指标的异常应予以干预。若发生Ⅲ~Ⅳ度骨髓抑制,则应给予重组人粒细胞集落刺激因子(G-CSF)升白细胞、重组人白介素-11升血小板治疗。若发生Ⅰ~Ⅱ度骨髓抑制,且临床表现未见明显异常,可以院外口服地榆升白片、升血小板胶囊治疗,并嘱咐患者按时来院复查血常规。

3.2.2 胃肠道毒性 铂类药物产生消化道反应可能与刺激原因或抑制增殖旺盛的胃肠道上皮细胞有关^[9]。临床主要表现为恶心、呕吐、腹泻、便秘、食欲不振等。本院肿瘤内科化疗患者胃肠道不良反应发生率较高,达到52.8%。其中顺铂的胃肠道反应发生率最高,为59.5%;奥沙利铂的胃肠道反应发生率为45.2%。胃肠道反应发生率与文献报道一致^[10]。说明书提示顺铂严重的恶心、呕吐为其主要的限制性毒性,急性呕吐一般发生在给药后1~2h。肿瘤内科患者在化疗前通常预防性给予止吐药物托烷司琼或帕洛诺司琼、甲氧氯普胺、激素地塞米松磷酸钠、抑酸药奥美拉唑来降低患者化疗药物的胃部不适。食欲不振、胃部反酸症状通常在用药后24h以内缓解,一般不用特别干预。腹泻、便秘的毒性反应可以采取相应的对症措施予以干预,如使用蒙脱石散、布拉氏酵母菌散、洛哌丁胺胶囊以及乳果糖口服液等。

3.2.3 神经系统毒性 铂类药物的神经毒性是由其在大量杀死癌细胞的同时不可避免地引起正常神经细胞的坏死和凋亡所引起的,临床可表现为中枢神经毒性、外周神经毒性、植物神经毒性和听神经毒性等^[3]。顺铂的神经毒性主要表现为神经末梢障碍,出现上下肢体麻木感,感觉迟钝,视神经乳头水肿和球后视神经炎。洛铂的神经毒性发生率较低,可表现为感觉异常、神经痛、精神错乱等。奈达铂的神经系统毒性发生率较低,可表现为痉挛、头痛、手足发冷等末梢神经功能障碍。卡铂会有发生率较低的周围神经病,如感觉异常。奥沙利铂的神经系统毒性发生率较高,主要表现为以末梢神经炎为特

征的周围性感觉神经病变,可伴有口腔周围的感觉障碍或异常(如金属异味感)。神经系统毒性将会在终止治疗后逐渐减轻至消失。药师应嘱咐患者,神经系统毒性为铂类化疗药物常见的不良反应,不必过分忧虑;使用奥沙利铂治疗的过程中应当注意保暖,避免接触金属制品,避免接触冷硬物品,避免着凉,以免加重神经症状。

3.2.4 特殊不良反应 有1例患者在使用卡铂后出现皮肤红疹现象,患者服用左西替利嗪后过敏现象自行消退。2例患者使用洛铂后出现心率加快、面部潮红现象,为患者减慢液体滴注速度,同时给予激素地塞米松磷酸钠注射液后,不良反应消失。在临床实际中,铂类药物的过敏反应发生率不高,但是要引起医生足够的重视。

有3例患者在使用顺铂后出现耳鸣、听力下降;4例患者在使用卡铂后出现听力下降,严重者出现暂时性耳聋。一般无需特殊处理,用药结束后可自行消失。5例患者在使用顺铂后化验肾功能提示肌酐、尿素氮值升高,为一过性轻度升高;3例患者使用奈达铂后出现类似肾功能异常。嘱咐患者保证足量饮水,水化利尿有助于减轻奈达铂引起肾毒性的发生^[1]。

有11、18例患者在分别使用卡铂、奈达铂后出现肝功能异常,具体表现为丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、胆红素系列指标升高。若出现轻度异常可以继续观察,若肝功能指标升高至正常值上限3倍以上则需要给予保肝药物干预。可以选用解毒类保肝药疏普罗宁、还原型谷胱甘肽,肝细胞膜保护剂多烯磷脂酰胆碱,降酶类药物双环醇等。

3.2.5 ADR转归 本次研究显示,大部分(98.03%)患者无需处理或经过药物处理后,不良反应可以耐受,不会影响当次以及接下来的治疗进程。有1.97%的患者因无法耐受不良反应而中断治疗。中断治疗的原因有剧烈呕吐(无法进食,1日呕吐次数大于10次)、强烈腹泻(稀水样便,1日腹泻次数大于10次)、液体输注部位疼痛难忍。

需要注意的是,铂类药物在临床化疗方案中通常以联合用药使用,在结合药品说明书分析出现不良反应原因的同时,还需要引起注意:铂类药物单独产生的不良反应,还是合用的其他药物产生的不良反应,还是联用药物共同产生的。这种因果关系需要临床药师做进一步的临床研究分析。

铂类化合物的研发与应用,逐步向着高效低毒、降低耐药性的方向发展。临床药师应当密切关注铂类药物的不良反应,与医生共同应对并分析可能出现的不良反应,同时对患者进行不良反应教育,减轻患者的忧虑与负担,提高患者的生存质量,为患者的用药安全保驾护航。

参考文献

- [1] 余邦良,马亚平,刘全忠,等.铂类抗癌药物研究进展[J].海南大学学报:自然科学版,2005,23(1):72-80.
- [2] 杨一昆,普绍平,高文桂.顺铂的应用及铂族金属抗癌药物的研究进展[J].中国新药杂志,1999,8(12):797-800.
- [3] 刘剑,徐韶东.常见铂类抗肿瘤药物不良反应的比较与防治[J].中国药房,2013,24(30):2857-2859.
- [4] CFDA.药品ADR报告和监测管理办法[EB/OL].(2011-05-04)[2017-10-10].<http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0053/24477.html>.
- [5] CFDA.药品ADR报告和监测工作手册[EB/OL].(2013-12-15)[2017-10-10].http://www.cdr.gov.cn/xzzx/hyzt/hyzt2013nd/201304/t20130426_5436.html.
- [6] 王理伟,蔡讯.铂类药物的不良反应及其防治[J].上海医药,2013,34(23):6-10.
- [7] 翟美霞,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.
- [8] 赖树清,须媚.抗肿瘤药洛铂:lobaplatin[J].世界临床药物,2005,26(5):315.
- [9] Kelly H,Goldberg R M. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer current options, current evidence [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(20): 4553-4560.
- [10] 王林,李新平.铂类药物的毒性作用与预防措施[J].医药导报,2005,24(3):254-256.