

2015—2018 年西京医院抗肿瘤药物不良反应分析

窦芳, 陈钰, 张伟, 胡冬梅, 杨志福, 赵先, 王靖雯, 文爱东*

空军军医大学第一附属医院 药剂科, 陕西 西安 710032

摘要:目的 对西京医院 2015—2018 年抗肿瘤药物不良反应报告进行统计分析, 了解临床抗肿瘤药不良反应的特点及规律, 为指导临床合理用药提供参考。方法 对 154 份抗肿瘤药不良反应报告进行统计, 按患者性别、年龄、不良反应分级、发生时间、给药途径、药品种类、剂量频次、累及器官系统等进行回顾分析。结果 154 份抗肿瘤药不良反应报告中男性患者多于女性患者; 不良反应多发生于 46~60 岁 (55 例, 35.71%); 静脉滴注发生不良反应的比例最高 (142 例, 92.21%); 注射用顺铂 (28 例, 18.18%)、注射用奥沙利铂 (21 例, 13.64%) 和注射用奈达铂 (12 例, 7.79%) 的不良反应发生率最高; 累及消化系统损害的不良反应发生比例最高 (72 例, 46.75%)。结论 收集整理医院抗肿瘤药物不良反应报告, 归纳总结其特点规律, 有助于促进抗肿瘤药的临床合理应用, 保障患者临床用药安全。

关键词: 药物不良反应; 抗肿瘤药物; 合理用药

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)12-3778-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.11.060

Analysis on adverse reactions induced by antineoplastic drugs in Xijing Hospital from 2015 to 2018

DOU Fang, CHEN Yu, ZHANG Wei, HU Dong-mei, YANG Zhi-fu, ZHAO Xian, WANG Jing-wen, WEN Ai-dong
Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China

Abstract: Objective Adverse drug reactions of antineoplastic drugs in Xijing Hospital from 2015 to 2018 were analyzed statistically, so as to investigate the characteristics and regularities and provide reference for rational drug use in clinic. **Methods** 154 Cases of ADR reports were analyzed statistically including patients gender and age, reaction grading, occurrence time, route of administration, types of drugs, dose frequency, and main clinical manifestations. **Results** Among 154 ADR reports, the number of ADR reports in males was slightly higher than that in females. The highest proportion of ADR occurred in 45 — 60 years old patients (55 cases, 35.71%). The most ADR reports were caused by intravenous drip administration (142 cases, 92.21%). Cisplatin (28 cases, 18.18%), oxaliplatin (21 cases, 13.64%), and nedaplatin (12 cases, 7.79%) caused the highest proportion of ADR. The main system involved in ADR was the gastrointestinal system (72 cases, 46.75%). **Conclusion** The reports of adverse reactions of antineoplastic drugs were collected, and their characteristics and regularities were summarized, in order to promote the rational clinical application of anti-tumor drugs and ensure the safety of patients.

Key words: adverse drug reactions; antineoplastic drugs; rational drug use

药品不良反应 (ADR) 指合格药品在正常用法、用量下出现的与用药目的无关的有害反应。空军军医大学第一附属医院 (西京医院) 是集医疗、教学、科研、预防保健等为一体的大型综合三级甲等医院, 年诊疗人数约 300 余万人次, 年收治住院患者 10 万余人次, 临床用药使用量较大。该院肿瘤科是西

北地区综合医院肿瘤综合诊疗实力最强的学科之一, 临床用药具有一定的区域代表性。本研究对西京医院 2015—2018 年抗肿瘤药物不良反应报告进行回顾性分析, 以探讨抗肿瘤药及抗肿瘤辅助药物不良反应发生的特点和规律, 从而保障临床用药合理、安全、有效。

收稿日期: 2019-05-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81603385); 西京医院助推计划项目 (XJZT18MJ71)

作者简介: 窦芳, 主管药师, 博士, 研究方向为临床药学与药事管理学。E-mail: doufang1@126.com

*通信作者 文爱东, 主任药师, 博士生导师, 研究方向为临床药学与药事管理学。E-mail: adwen-2004@hotmail.com

1 资料与方法

1.1 资料来源

本文数据来自西京医院 2015—2018 年药品不良反应上报军队药品不良反应监测系统中 154 例抗肿瘤药合格不良反应报告。报告者包括医生、护士和药师。系统中所有报表均经过药品不良反应评价员评价,数据完整、真实、可靠。

1.2 方法

利用 Excel 对 2015—2018 年上报的 ADR 报告按患者性别、年龄、ADR 分级、ADR 发生时间、引发 ADR 的给药途径、药品种类、累及损害器官等进行统计分析。

2 结果

2.1 患者一般情况

154 例抗感染药物 ADR 报告中,男 82 例,女 72 例,男女比例为 1.14:1,男性多于女性;年龄主要集中分布于 46~60 岁,构成比为 35.71%,见表 1。

表 1 患者年龄分布

Table 1 Age distribution of patients

年龄/岁	男/例	女/例	总计/例	构成比/%
18~45	6	16	22	14.29
46~60	26	29	55	35.71
61~70	29	13	42	27.27
>70	21	14	35	22.73
合计	82	72	154	100.00

2.2 ADR 类型

新的 ADR 是指药品说明书中未载明的不良反应。药品严重的 ADR 是指因服用药品引起以下损害情形之一的反应:导致死亡;危及生命;致癌、致畸、致出生缺陷;导致显著的或永久的对人体伤残或器官功能的损伤;导致住院或住院时间延长;导致其他重要医学事件,如不进行治疗可能出现上述所列情况的^[1]。一般的 ADR 有 152 例,占 98.70%,新的和严重的 ADR 仅 2 例,占 1.30%。

2.3 ADR 发生时间

不良反应多发生于用药后的 1 d 内,1 h~1 d 的发生例数最多,占比为 36.36%,见表 2。

2.4 发生 ADR 的给药途径

154 份抗肿瘤药 ADR 报告中静脉给药有 142 例,占 92.21%,其次为口服给药,有 12 例,占 7.79%。口服的药物中片剂有 4 例,胶囊剂有 8 例。

表 2 ADR 的发生时间分布

Table 2 Time distribution of ADR

发生时间	n/例	构成比/%
<5 min	2	1.30
5 min~0.5 h	17	11.04
0.5~1 h	8	5.19
1 h~1 d	56	36.36
1~3 d	24	15.58
>1 周	47	30.52
合计	154	100.00

2.5 引发 ADR 的抗肿瘤药物的类别分布

154 例 ADR 报告中破坏 DNA 结构的药物即金属铂类的不良反应发生率最高,占 39.61%,其次是影响核酸生物合成药物,占 19.48%,见表 3。

表 3 引发 ADR 的抗肿瘤药物

Table 3 Antitumor drugs causing ADR

药物分类	药物名称	n/例	构成比/%	
影响核酸生物合成药物	注射用盐酸吉西他滨	9	5.84	
	注射用阿糖胞苷	8	5.19	
	注射用氟尿嘧啶	5	3.25	
	注射用培美曲塞二钠	4	2.60	
	卡培他滨片	3	1.95	
	注射用磷酸氟达拉滨	1	0.65	
	合计	30	19.48	
阻止 RNA 合成的药物	注射用盐酸吡柔比星	1	0.65	
	影响微管蛋白的药物	注射用硫酸长春新碱	1	0.65
		注射用多西他赛	8	5.19
合计	10	5.84		
拓扑异构酶 I 抑制药	注射用盐酸伊立替康	5	3.25	
	拓扑异构酶 II 抑制药	注射用依托泊苷	7	4.55
抗信号转导药	磷酸伊马替尼片	1	0.65	
烷化剂类	注射用环磷酰胺	4	2.60	
破坏 DNA 类药物	注射用顺铂	28	18.18	
	注射用奥沙利铂	21	13.64	
	注射用奈达铂	12	7.79	
	合计	78	39.61	
	抗肿瘤抗体类药物	利妥昔单抗注射液	8	5.19
贝伐珠单抗注射液		3	1.95	
合计		11	7.14	
其他	注射用地西他滨	4	2.60	
	盐酸帕洛诺司琼	1	0.65	
	替吉奥胶囊	8	5.19	
	注射用硼替佐米	1	0.65	
	唑来膦酸注射液	8	5.19	
	合计	22	14.29	
	抗肿瘤辅助药	左亚叶酸钙	2	1.30
氯膦酸二钠		1	0.65	
合计		3	1.95	
总计	154	100.00		

2.6 ADR 累及系统和临床表现

154 例抗肿瘤药物 ADR 报告中对消化系统的损害占比最高, 占 46.75%, 临床表现多为单纯的恶心

部分伴有呕吐。血液系统损害紧随其后, 占 18.18%, 临床以白细胞计数降低最为常见。其次才是皮肤及其附件损害, 占 13.64%。见表 4。

表 4 ADR 累及系统和临床表现

Table 4 Systems and clinical manifestations involved by ADR

损害系统	临床表现	n/例	构成比/%
消化系统	恶心、呕吐、腹胀腹痛、纳差、肝功能异常	72	46.75
血液系统	骨髓抑制、白细胞计数降低、血小板计数减少	28	18.18
皮肤及其附件	过敏反应、皮疹、红斑、风团、色素沉着	21	13.64
全身反应	发热、寒战、体温降低、全身疼痛	12	7.79
神经系统	头晕、头痛、手指麻木、颤抖	7	4.55
心血管系统	胸闷、寒战、心悸	6	3.90
其他	乏力、并发感染、蛋白尿	8	5.19
合计		154	100.00

3 讨论

3.1 ADR 与患者性别、年龄的关系

154 例 ADR 报告中男性略多于女性, 男性原发疾病多为肺癌, 女性多为宫颈癌, 其他恶性肿瘤的男女发病率无显著差异。患者年龄多集中在 46~60 岁, 与肿瘤高发人群统计结果一致^[2], 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少, 且为达到抑制肿瘤生长, 延长患者寿命的目的多采用联合化疗方案, 因而 ADR 发生率较高。

3.2 ADR 的发生时间

抗肿瘤药致 ADR 多见于 1 d 内, 这与大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。而奥沙利铂等药物的急性神经感觉症状通常在用药后几小时出现。因此, 抗肿瘤药物用药后的 1 d 内为 ADR 高发阶段, 在此期间应加强用药监测, 提前应用合理的防治药物、延长输注时间来防止并减少 ADR 带来的危害。

3.3 ADR 与给药途径

本研究发现, 多数 ADR 为静脉给药, 这与抗肿瘤药目前的临床使用剂型有关。70% 以上住院患者需要接受静脉注射化疗药物进行治疗^[3]。此外, 由于注射剂自身受多种因素影响更易导致患者发生 ADR。此外 ADR 的发生还与药物浓度、药液配伍、给药时间、滴注速度等因素密切相关。因此, 应从临床用药合理性、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, 以降低 ADR

发生率和严重程度。口服抗肿瘤药物不良反应的发生率相较于注射剂型明显减少, 临床使用抗肿瘤药物尽可能选择口服剂型^[4]。

3.4 ADR 与抗肿瘤药物的类别

化学治疗方法是目前临床上治疗恶性肿瘤的主要方法之一。临床上常用的抗肿瘤药物因其对不同疾病的疗效不同涉及的种类也较多^[5], 由表 3 可知, 破坏 DNA 结构的药物即金属铂类的不良反应发生率最高。首先与其临床使用率有关, 其次与铂原子能与 DNA 结合形成化合物是铂类抗肿瘤药物产生机体毒性的最主要原因^[6], 本研究中出现的 3 种铂类药物的毒性有所不同, 是因为其 DNA 结合形成的化合物结构不同^[7-9]。

3.5 ADR 累及系统和临床表现

抗肿瘤药主要累及损害的器官系统为消化系统和血液系统。这主要是由于机体内胃肠黏膜、骨髓等增殖活跃细胞对抗肿瘤药, 尤其是对细胞毒性药物较为敏感的缘故。目前临床对胃肠道损害以预防为主, 在开始肿瘤相关治疗前评估患者 ADR 的发生风险, 制定个体化的化疗方案并对胃肠系统和血液系统等损害进行监测, 该方法效果良好。

综上所述, 抗肿瘤药物因其本身具有复杂的药理学特征、较窄的治疗窗和陡峭的剂量毒性曲线, 而肿瘤患者的免疫系统、胃肠系统、肝肾系统因化疗使功能受到抑制等因素, 导致抗肿瘤药物不良反应发生率的增加。临床医师、临床药师在使用抗肿瘤药物治疗前要深入了解药物的代谢动力学特点、

药物间的相互作用、配伍禁忌等，并加强对高危人群、高危品种、临床常用药物的重点监测，合理使用抗肿瘤药，达到个体化治疗。

通过对西京医院抗肿瘤药物 ADR 报告的分析发现不良反应的发生与多个因素有关，很多药品不良反应是可以预防的，预防药品不良反应以增加抗肿瘤药物临床使用的安全性。因此，应加强对一线医务人员关于药品不良反应相关知识的培训宣传，提高医务人员对药品不良反应监测意义的认识水平，并充分调动其积极性，鼓励其及时发现并上报可疑药品不良反应；同时加强重点药品监测，避免 ADR 事件重复发生。为提高药品不良反应监测水平，促进临床安全合理使用抗肿瘤药物提供更多有效的资料，为药品的上市后研究提供可靠的参考数据，促进抗肿瘤药物的发展。

参考文献

[1] 中华人民共和国卫生与计划生育委员会. 药品不良反

应报告和监测管理办法 [S]. 2011.

- [2] 陈万青, 孙可欣, 郑荣寿, 等. 2014 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. 中国肿瘤, 2018, 27(1): 1-14.
- [3] 田红, 肖桂芝, 刘永贵. 抗肿瘤药物市场分析 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(3): 424-427.
- [4] 王琳. 抗肿瘤药物顺铂的剂型开发研究现状 [J]. 海峡药学, 2018, 30(5): 1-5.
- [5] 宋再伟, 谈志远, 赵荣生. 我国肿瘤临床治疗现行指南制定的现状分析及循证指南评价 [J]. 中国药房, 2018, 29(13): 1729-1734.
- [6] 周懿, 蒲平, 肖庆. 常用铂类抗肿瘤药物的不良反应与防治办法研究 [J]. 中国医药指南, 2016, 14(17): 298-9.
- [7] 杨国韬, 伍延婷. 2014 至 2016 年医院抗肿瘤药物临床应用分析 [J]. 安徽医药, 2018, 22(12): 2479-2482.
- [8] 郭小红, 卫榕, 梅丹, 等. 我院 119 例奈达铂不良反应报告分析 [J]. 中国医药导报, 2017, 14(5): 141-144.
- [9] 陈曙东, 周永刚, 吴冬妮. 79 例奥沙利铂相关不良反应分析 [J]. 今日药学, 2017, 27(1): 45-47.