

44 例抗肿瘤药物严重药品不良反应报告分析

容敏婷, 林丽君

(海南省海口市药品不良反应监测中心 药品监测室, 海南 海口, 570300)

摘要: 目的 分析海口地区抗肿瘤药物严重药品不良反应(ADR)的特点,为抗肿瘤药物的安全性再评价提供科学依据。**方法** 检索 2017—2019 年海口市 ADR 监测中心接收的抗肿瘤药物严重 ADR 报告信息,分析抗肿瘤药物严重 ADR 的特点。**结果** 2017—2019 年,海口地区抗肿瘤药物严重 ADR 报告数呈逐年上升趋势;44 例严重 ADR 报告显示,患者性别分布均衡,ADR 主要发生于年龄 ≥ 60 岁患者;严重 ADR 最主要的给药途径为静脉滴注,且多在用药 1 h 内发生;44 例严重 ADR 共涉及 8 类 26 个品种抗肿瘤药(其中金属铂类药物比率最高),严重 ADR 主要为过敏性休克、严重过敏反应、骨髓抑制及高热等;44 例严重 ADR 中,21 例为药品说明书上未载明的新的 ADR。**结论** 临床医生应熟知抗肿瘤药物的 ADR 和联合用药原则,充分做好严重 ADR 的应对措施,以最大程度保护患者的生命安全。

关键词: 抗肿瘤药物;严重药品不良反应;恶性肿瘤;药品不良反应监测;过敏性休克;骨髓抑制

中图分类号: R 979.1; R 969.3 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)13-076-05 DOI: 10.7619/jcmp.20201964

Analysis in reports of 44 serious adverse drug reaction cases induced by antineoplastic drugs

RONG Minting, LIN Lijun

(Drugs Monitoring Room, Haikou City Adverse Drug Reaction Monitoring Center, Haikou, Hainan, 570300)

Abstract: Objective To analyze the characteristics of serious adverse drug reactions (ADR) associated with antineoplastic drugs in Haikou area, and provide scientific basis for the safety re-evaluation of antineoplastic drugs. **Methods** Serious ADR reports induced by antineoplastic drugs occurred in ADR Monitoring Center in Haikou City from 2017 to 2019 were retrieved, characteristics of ADR induced by antineoplastic drugs were analyzed. **Results** The number of serious ADR reports induced by antineoplastic drugs in Haikou area was increased from 2017 to 2019. Serious ADR reports of 44 cases showed that the sex ratio was balanced, ADR usually concentrated in patients aged ≥ 60 years by way of intravenous administration, and mainly occurred within 1 h after medication. There were 8 categories of antineoplastic drugs with a total of 26 types in the 44 ADR reports, in which the top one category was platinum antineoplastic drugs. The main adverse reactions caused by antineoplastic drugs were anaphylactic shock, severe anaphylactic reaction, myelosuppression, high fever and so on. There were 21 patients with new and serious ADR unrecorded in medicine specification. **Conclusion** It is necessary to know the ADR of antineoplastic drugs and principles of combined medication in clinical practice for physicians, and take adequate measures to deal with ADS, so as to protect the safety and health of the patients.

Key words: antineoplastic drugs; serious adverse drug reactions; malignant tumor; adverse drug reaction monitoring; allergic shock; myelosuppression

恶性肿瘤所致死亡占中国居民全部死因的 23.91%, 药物治疗已成为肿瘤综合治疗的主要手段之一,但抗肿瘤药物因毒性大、安全范围窄,严重药品不良反应(ADR)的报告频次高于其他药物^[1]。《国家药品不良反应监测年度报告(2018 年)》^[2]显示,肿瘤用药的不良反

应报告数量以 15% 左右的年均增速逐年增加,而肿瘤用药的严重 ADR 报告占总体严重 ADR 报告的比率也逐年递增。大部分抗肿瘤新药在研发和临床试验阶段并不能完全暴露不良反应,在上市后的临床使用过程中可能出现一些在药物说明书或相关文献资料中未记载的新的不良反应,部分抗

肿瘤药物的不良反应还有较长的潜伏期,长期使用后可能会出现罕见的严重不良反应。因此,加强关注抗肿瘤药物的未知或非预期 ADR,对药品上市后风险监测具有重要意义。本研究分析了海口地区抗肿瘤药物严重 ADR 的特点,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

检索国家 ADR 监测系统(海口数据库),收集 2017 年 1 月—2019 年 12 月上报的怀疑药品为抗肿瘤药物的严重 ADR 报告,并对报告进行查重,剔除重复和关联性评价为“可能无关”“无法评价”的报告,共检索到 44 例抗肿瘤药物严重 ADR 报告。各报告关联性评价以海口市 ADR 监测中心评价结果为准。

1.2 方法

回顾性分析 44 例抗肿瘤药物严重 ADR 报告,结合药品说明书,分别从药品种分布、ADR 发生时间与给药途径、新的严重 ADR 的临床症状、患者联合用药及转归情况等方面进行详细分析。

1.3 判定标准

严重 ADR 和新的 ADR 的判定标准均依据《药品不良反应报告和监测管理办法》(卫生部令第 81 号)^[3] 中的规定。(1) 严重 ADR 指因使用药品引起以下损害情形之一的反应:① 导致死亡;② 危及生命;③ 致癌、致畸、致出生缺陷;④ 导致显著的或者永久的人体伤残或器官功能损伤;⑤ 导致住院或住院时间延长;⑥ 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者。(2) 新的 ADR 指药品说明书中未载明的不良反应。说明书中已有描述,但不良反应发生的性质、程度、后果或者频率与说明书描述不一致或更严重的,按照新的 ADR 处理。

2 结果

2.1 2017—2019 年抗肿瘤药物严重 ADR 情况分析

2017—2019 年,海口地区抗肿瘤药物严重 ADR 报告数呈逐年上升趋势,44 例严重 ADR 报告中有 21 例为新的 ADR(占 47.7%),见表 1。

2.2 严重 ADR 患者性别与年龄分布情况

44 例严重 ADR 报告显示,患者性别分布均衡,年龄 1~84 岁(另有 1 例年龄不详),主要发

生于年龄 ≥ 60 岁患者(占 45.5%),其次为 45~59 岁患者(占 29.5%),即 ≥ 45 岁患者共占 75.0%,随着年龄的增长,严重 ADR 的发生率升高,见表 2。

2.3 严重 ADR 的发生时间与给药途径分布情况

44 例严重 ADR 报告分析显示,患者最主要的给药途径为静脉滴注,另有口服给药 2 例、灌注给药 1 例,其中 1 例患者同时静脉滴注和口服药物;21 例 ADR 于用药 1 h 内发生(占 47.7%),其中过敏性休克 8 例,严重过敏样反应 7 例,属于速发型超敏反应;用药当日即发生严重 ADR 者共 30 例(占 68.2%),发生 ADR 最晚者于用药 15 d 后发生,值得注意的是有 4 例患者并非首次使用该抗肿瘤药物。见表 3。

表 1 2017—2019 年抗肿瘤药物严重 ADR 报告情况[n(%)]

年份	严重 ADR	新的严重 ADR
2017 年	13	3(23.1)
2018 年	14	7(50.0)
2019 年	17	11(64.7)
合计	44	21(47.7)

ADR: 药品不良反应。

表 2 严重 ADR 患者年龄和性别分布情况例

年龄	n	性别	
		男	女
≤ 17 岁	2	2	0
18~44 岁	8	2	6
45~59 岁	13	8	5
≥ 60 岁	20	9	11
年龄不详	1	1	0
合计	44	22	22

表 3 严重 ADR 发生时间与给药途径分布情况

ADR 发生时间	n	给药途径/例次		
		静脉滴注	口服	灌注
<1 h	21	20	0	1
1~<24 h	9	8	1	0
1~7 d	8	8	0	0
>7 d	6	6	1	0
合计	44	42	2	1

ADR: 药品不良反应。1 例患者同时静脉滴注和口服药物,故给药途径总例次为 45 例次。

2.4 严重 ADR 涉及药物品种的分布

44 例严重 ADR 报告共涉及 8 类 26 个品种抗肿瘤药物(共计 59 例次),其中金属铂类药物比率最高,其次是植物来源及衍生物类药物和辅

助类药物,严重 ADR 发生例次排名前 3 位的药物分别是多西他赛、甘露聚糖肽、奥沙利铂,见表 4。

表 4 发生严重 ADR 的抗肿瘤药物品种情况

抗肿瘤药物类别	例次	比例/%	品种	例次
金属铂类	17	28.8	奥沙利铂	6
			卡铂	3
			洛铂	3
			顺铂	3
			奈达铂	2
			多西他赛	9
植物来源及衍生物类	15	25.4	依托泊苷	3
			紫杉醇	2
			长春新碱	1
			利妥昔单抗	3
靶向抗肿瘤药	5	8.5	曲妥珠单抗	2
			表柔比星	1
抗肿瘤抗生素类	3	5.1	多柔比星	1
			博来霉素	1
			博来霉素	1
抗代谢药	3	5.1	氟尿嘧啶	1
			替吉奥	1
			阿糖胞苷	1
烷化剂	1	1.7	环磷酰胺	1
其他抗肿瘤药物	3	5.1	榄香烯	1
			重组人白介素-2	1
			培门冬酶	1
			甘露聚糖肽	7
辅助类药物	12	20.3	唑来膦酸	2
			还原型谷胱甘肽	1
			复方苦参注射液	1
			注射用黄芪多糖	1

部分患者同时使用多种抗肿瘤药物,故总例次超过 44 例次。

2.5 抗肿瘤药物严重 ADR 的累及系统/器官及临床表现

抗肿瘤药物所致严重 ADR 主要为过敏性休

克、严重过敏样反应、骨髓抑制及高热等,累及系统/器官及临床表现具体如下(部分患者出现多种 ADR 症状,故总例次大于 44 例次): ① 过敏反应,包括过敏性休克 9 例次、严重过敏样反应 9 例次和其他过敏反应 20 例次(全身皮疹 2 例次、瘙痒 1 例次、发绀 3 例次、呼吸困难 1 例次、气喘 1 例次、咳嗽 2 例次、胸闷 2 例次、气促 3 例次、大汗 2 例次、头晕 1 例次、心悸 1 例次、四肢厥冷 1 例次); ② 血液系统损害,包括骨髓抑制 8 例次、粒细胞缺乏 1 例次、白细胞减少 1 例次; ③ 全身性损害,高热、寒战 8 例次; ④ 心血管系统损害,包括心律失常 4 例次、窦性心动过速 2 例次、心脏停搏 1 例次和呼吸、心跳骤停且脉搏异常 1 例次; ⑤ 消化系统损害,包括恶心、呕吐 4 例次和食欲不振 2 例次、口腔溃疡 1 例次; ⑥ 神经系统反应,包括意识丧失 2 例次、抽搐 1 例次、无力 1 例次、四肢抖动 1 例次、认知障碍 1 例次; ⑦ 肝损害,转氨酶异常 1 例次; ⑧ 其他,包括横纹肌溶解 1 例次,低钠血症、静脉炎 1 例次,血压高 4 例次。

2.6 新的严重 ADR 涉及品种及临床症状

44 例严重 ADR 报告中, 21 例出现了药品说明书上未载明的新的 ADR, 共涉及 17 个品种抗肿瘤药物, 见表 5。

2.7 患者联合用药情况

临床化疗中常联合使用不同机制的抗肿瘤药物,但联合用药会导致 ADR 发生率、严重程度、对正常细胞的毒性均高于单一用药^[1]。44 例严重 ADR 报告中, 15 例患者为联合用药(占 34.1%),

表 5 新的严重 ADR 涉及的抗肿瘤药物及临床症状

抗肿瘤药物	新的 ADR 临床症状
多西他赛注射液	呼吸心跳骤停; 高热; 脉搏异常; 发绀; 口腔溃疡
注射用奈达铂	高热
卡铂注射液	无力; 认知障碍
注射用顺铂	呼吸、心跳骤停; 意识丧失; 脉搏异常; 发绀
培门冬酶注射液	低钠血症; 静脉炎; 发绀; 四肢冰凉
榄香烯注射液	过敏性休克; 心脏停搏
注射用唑来膦酸	高热; 血压升高; 寒战; 畏寒; 心悸
注射用曲妥珠单抗	高热
利妥昔单抗注射液	高热
依托泊苷注射液	肝损伤(转氨酶异常)
注射用硫酸长春新碱	肝损伤(转氨酶异常)
盐酸多柔比星脂质体注射液	血压升高
注射用盐酸博来霉素	全身皮疹
注射用盐酸阿糖胞苷	高热
注射用甘露聚糖肽	高热; 窦性心动过速; 心律失常; 血压升高; 咳嗽; 发绀
注射用黄芪多糖	心动过速; 胸闷; 气促; 多汗; 血氧饱和度下降
复方苦参注射液	严重过敏反应

其中二联用药 7 例、三联用药 8 例。金属铂类药物与植物来源及生物类抗肿瘤药联合使用所致的严重 ADR 最多,其中包括 1 例使用多西他赛注射液与注射用顺铂的死亡病例。

2.8 严重 ADR 患者的损害与转归情况

44 例严重 ADR 报告中,经医护人员采取停药及抢救措施后已痊愈者 10 例(损害情况包括导致其他重要医学事件 7 例、危及生命 3 例)、已好转者 32 例(损害情况包括导致其他重要医学事件 21 例、危及生命 8 例、导致住院或住院时间延长 3 例),转归情况不详 1 例(损害情况为导致其他重要医学事件),死亡 1 例(损害情况为导致死亡)。

3 讨论

《国家药品不良反应监测年度报告(2019 年)》^[4]显示,肿瘤用药不良反应/事件报告数呈上升趋势,且其严重 ADR 报告比率居首位,提示应关注肿瘤用药的用药风险,同时 65 岁及以上患者的不良反应较 2018 年略有升高,提示应关注该群体的用药安全。2017—2019 年海口地区抗肿瘤药物严重 ADR 报告量呈逐年上升趋势,与全国总趋势基本一致,具有重要的参考意义,但实际可能存在漏报情况,故尚不能完全代表该地区患者的用药风险程度^[5]。本研究 44 例严重 ADR 报告显示,患者性别分布均衡,ADR 在各年龄段均有发生(主要分布于 ≥ 60 岁及 45~59 岁人群),且随着年龄增长,严重 ADR 报告比率越高,与相关研究^[6-7]结果一致。分析原因,一是与该年龄段恶性肿瘤发病流行趋势相关^[8],二是中老年肿瘤患者基础条件较差,加之抗肿瘤药物毒性大,增加了 ADR 发生风险。目前,大部分抗肿瘤药物说明书缺乏对老年患者的指导用药剂量以及药品安全性相关风险描述,医生多根据临床经验用药,因此药物生产企业应进一步完善药品说明书中的老年人安全用药信息,从而为临床医师和药师制定合理用药方案提供依据,使临床用药更趋合理化。

王晶等^[5]报道,南京地区 2017 年 358 份严重药品不良反应/事件中,静脉滴注(294 例)给药途径的比率最高(82.12%),与本研究结果相似,主要原因是抗肿瘤药注射剂型品种多于口服剂型,故临床化疗多采用静脉给药方式。本研究发现,用药 1 h 内发生 ADR 者比率最高(46.7%),因大部分抗肿瘤药物为静脉给药,易发生过敏反应、

全身症状,故药学监护可从化疗前预处理药物方面开展,如化疗前预服地塞米松、苯海拉明等,或进一步稀释静脉滴注溶液和严格控制静脉滴注时间等,从而降低 ADR 发生率及其严重程度。

44 例严重 ADR 报告中,金属铂类药物和植物来源及生物类药物所致的 ADR 最多,这 2 类药物是治疗肺癌、乳腺癌、胃肠道肿瘤等高发恶性肿瘤的主要药物,提示分析某地区 ADR 涉及抗肿瘤药物品种的分布情况也能侧面反映该地区的恶性肿瘤高发情况^[9]。本次统计显示,严重 ADR 发生例次排名前 3 位的药物分别是多西他赛、甘露聚糖肽、奥沙利铂。多西他赛是一种新型植物碱类抗肿瘤药,适用于转移性乳腺癌及转移性非小细胞肺癌的治疗,9 例次严重 ADR 中有 6 例次发生严重骨髓抑制,临床医生应掌握骨髓抑制的发生时间和程度等对患者进行定期监测,采取用药前减量或使用预防性药物^[10]等预防措施,保证化疗的正常进行。甘露聚糖肽是用于恶性肿瘤放疗中改善免疫功能低下的辅助治疗药物,7 例次严重 ADR 包括严重过敏反应 3 例次、严重心律失常 2 例次、窦性心动过速 1 例次、高热 1 例次(体温高达 41℃)。奥沙利铂是一种在体内外均有广谱抗肿瘤活性的第 3 代铂类药物,安全性较高,适用于转移性结直肠癌的一线治疗,但临床应用时应注意观察其特殊毒性(变态反应)^[11],本次分析中奥沙利铂 6 例次严重 ADR 均为变态反应(过敏性休克、严重过敏样反应各 3 例次),此类反应发生急,病情重,如不及时抢救会危及生命,因此用药后 30 min 内需高度警惕。

ADR 监测中最有价值的报告是新的严重 ADR 报告^[12],这也是监测工作的重点。本次 44 例严重报告中有 21 例为新的严重 ADR,这些 ADR 无论在性质、程度上均比说明书描述中更严重,因此应定义为新的严重 ADR。由于抗肿瘤药物的特殊性,药品说明书作为正确使用抗肿瘤药物和减少不良反应的重要参考依据,其内容显得尤为重要^[13]。目前,基础抗肿瘤药物的说明书内容已经较全面,但仍有部分药品说明书中“不良反应”“注意事项”“禁忌”信息不全,药品安全性相关风险描述较少,这可能会导致临床医师或患者使用时因未足够重视而引发 ADR,故建议生产企业应根据最新的临床资料及时更新补充说明书内容。

联合化疗法目前在肿瘤化疗中已广泛应用,医护人员联合用药时应遵循《抗肿瘤药物的联合

应用原则》,避免同时使用毒性大或毒性相似的抗肿瘤药物,并针对患者病情个体化用药,最大化减少化疗药物的不良反应。本次 44 例严重 ADR 报告中,15 例患者为联合用药,其中金属铂类药物与植物来源及生物类药物联合使用后所致的严重 ADR 最多,如多西他赛注射液/依托泊苷注射液/注射用硫酸长春新碱联合注射用顺铂/注射用奈达铂/注射用洛铂等。范春玲等^[14]研究显示,235 例抗肿瘤药 ADR 报告中,多西他赛和顺铂所致的 ADR 最多。铂类药物是治疗多种实体肿瘤的一线药物,临床使用广泛且用量大,ADR 发生率高,但不同机制的抗肿瘤药联合使用可提高治疗有效率。本研究中,联合用药所致 ADR 较单一用药的严重程度更高,其中包括 1 例使用多西他赛注射液联合注射用顺铂的死亡病例。联合用药虽能增强疗效,但也易累积毒性,更易发生 ADR 且往往程度更严重,因此医护人员需熟知化疗药物的 ADR 和联合用药原则,充分做好 ADR 应对措施。

抗肿瘤药物在杀灭肿瘤细胞期间也会对正常细胞与器官造成严重损害,但如果严格按照药品说明书要求进行针对性预防,往往能够极大地减轻抗肿瘤药物对机体造成的损害^[15]。本次分析的 44 例严重 ADR 报告中,42 例患者经积极处理后已好转或痊愈(包括 11 例损害情况为危及生命的患者),可见抗肿瘤药物严重 ADR 的发生率虽然高,但只要加强预防措施,并在 ADR 发生后严格按照处理流程及时抢救,大部分患者仍可好转甚至痊愈^[16]。因此,面对瞬息万变的临床医学知识更新现状,临床工作者需及时拓展自身知识面,提高对 ADR 的认知水平及重视程度,及时发现和处理 ADR,并做好预防措施,以最大程度保护患者的生命安全。

参考文献

- [1] 徐伟佳,高勇,叶美玲,等. 某三甲综合医院 346 例抗肿瘤药物致不良反应报告分析[J]. 中国药物应用与监测, 2020, 17(2): 104-107.
- [2] 国家药品监督管理局. 国家药品不良反应监测年度报告(2018 年)[EB/OL]. (2019-10-18)[2020-12-05].
- [3] 卫生部令第 81 号. 药品不良反应报告和监测管理办法[S]. 卫生部, 2011.
- [4] 国家药品监督管理局. 国家药品不良反应监测年度报告(2019 年)[EB/OL]. (2020-04-13)[2020-12-05].
- [5] 王晶,于立丽,李文. 南京地区 358 例严重药品不良反应/事件分析[J]. 药物评价研究, 2018, 41(12): 2221-2226.
- [6] 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): 300-304.
- [7] 张艳,李苑雅,沈爱宗. 某三甲医院 1603 例药品不良反应报告分析[J]. 安徽医药, 2017, 21(1): 183-186.
- [8] 钱锦,张树,吴俊华,等. 422 例抗肿瘤药物不良反应分析[J]. 南京医科大学学报:自然科学版, 2013, 33(7): 915-920.
- [9] 寇炜,郭代红,田小燕,等. 抗肿瘤药致不良反应 15183 例分析[J]. 中国药房, 2018, 29(4): 508-511.
- [10] 尹寿祥,鲁微. 257 例抗肿瘤药致药品不良反应报告[J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(6): 843-845.
- [11] 林小燕,郑建伟,侯培峰,等. 奥沙利铂特殊毒性变态反应临床观察[J]. 中国肿瘤, 2011, 20(8): 625-628.
- [12] NEBEKER J R, BARACH P, SAMORE M H. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting[J]. Ann Intern Med, 2004, 140(10): 795-801.
- [13] 张璐,马静,任晓东,等. 抗肿瘤药物说明书的质量评价分析[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(16): 1549-1553.
- [14] 范春玲,柴艳冬,许颖. 我院 235 例抗肿瘤药致不良反应报告分析[J]. 甘肃医药, 2019, 38(9): 842-844, 854.
- [15] 郭军强. 抗肿瘤药致不良反应 78 例分析[J]. 首都食品与医药, 2018, 25(12): 42-42.
- [16] 潘文,李豫,黄天文,等. 某肿瘤专科医院抗肿瘤药致不良反应报告 309 例分析[J]. 中国药房, 2017, 28(26): 3646-3649. (本文编辑:陆文娟)

(上接第 75 面)

- [10] 刘保东,周玉汀,李宁,等. 同轴套管与非同轴套管技术在 CT 引导下经皮肺穿活检术中的应用效果比较[J]. 山东医药, 2020, 60(26): 80-82.
- [11] SHIEKH Y, HASEEB W A, FERAZ I, et al. Evaluation of various patient-, lesion-, and procedure-related factors on the occurrence of pneumothorax as a complication of CT-guided percutaneous transthoracic needle biopsy[J]. Pol J Radiol, 2019, 84: e73-e79.
- [12] BRZEZINSKI R Y, VIGISER I, FOMIN I, et al. The yield of immediate post lung biopsy CT in predicting iatrogenic pneumothorax[J]. BMC Pulm Med, 2020, 20(1): 1-7.
- [13] CHOI J W, PARK C M, GOO J M, et al. C-arm cone-beam CT-guided percutaneous transthoracic needle biopsy of small (≤ 20 mm) lung nodules: diagnostic accuracy and complications in 161 patients[J]. Am J Roentgenol, 2012, 199(3): W322-W330.
- [14] ZHU J B, QU Y M, WANG X L, et al. Risk factors associated with pulmonary hemorrhage and hemoptysis following percutaneous CT-guided transthoracic lung core needle biopsy: a retrospective study of 1,090 cases[J]. Quant Imaging Med Surg, 2020, 10(5): 1008-1020. (本文编辑:周娟)