

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.02.013

# 某三甲医院恶性肿瘤患者严重药品不良反应分析\*

宁丽娟, 苏丹, 黄莺, 沈爱宗

(中国科学技术大学附属第一医院·安徽省立医院药剂科, 安徽 合肥 230001)

**摘要:**目的 分析恶性肿瘤患者严重药品不良反应(SADR)的特点及相关因素,为临床安全用药提供参考。方法 采用回顾性分析法,对医院药品不良反应监测中心2016年收集的恶性肿瘤患者SADR报告进行综合分析。结果 104例SADR报告中,新的SADR 15例(14.42%);60~69岁年龄段比例最高(27例,25.96%);累及系统或器官以血液系统居首(53例,28.49%),临床表现以骨髓抑制最常见;用药途径以静脉滴注为主(80例,76.92%);使用率前8位药品中化学治疗药物最多,共19例(47.50%)。结论 抗肿瘤药物引起的SADR与患者年龄、剂型、给药途径相关,需充分发挥专科临床药师的作用,集中监测抗肿瘤药物引起的SADR,结合恶性肿瘤患者的自身特点,有目的地进行合理给药,预防或减少SADR的发生。

**关键词:**恶性肿瘤;严重药品不良反应;安全用药;合理用药

中图分类号:R969.3;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)02-0040-04

## Analysis of Serious Adverse Drug Reactions of Patients with Malignant Tumors in a Grade - A Class - 3 Hospital

NING Lijuan, SU Dan, HUANG Yin, SHEN Aizong

(Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of USTC·Anhui Provincial Hospital, Hefei, Anhui, China 230001)

**Abstract: Objective** To analyze the characteristics and related factors of severe drug adverse reactions (SADR) in patients with malignant tumors, and to provide references for clinical safe drug use. **Methods** Retrospective classification and statistical methods were used to comprehensively analyze the SADR reports collected by the hospital's Adverse Drug Reaction Monitoring Center in 2016. **Results** Among the 104 cases of SADR, 15 cases (14.42%) of new SADR were reported; the highest proportion was in the 60-69 age group with 27 cases (25.96%); the tumor-related system or organ of patients with SADR was the hematological system (53 cases, 28.49%), and the most common clinical manifestations were bone marrow suppression; the intravenous injection was the main method (80 cases, 76.92%); chemotherapeutic drugs were the most used among the top 8 drugs, with a total of 19 cases (47.50%).

**Conclusion** The SADR caused by anti-tumor drugs is related to age, dosage form and route of administration. It is necessary to give full play to the role of a specialist clinical pharmacist, focus on monitoring the SADR caused by anti-tumor drugs, and combine with the characteristics of patients with malignant tumors to make rational and targeted administration to prevent or reduce the occurrence of SADR.

**Key words:** malignant tumors; serious adverse drug reaction; safe drug use; rational drug use

恶性肿瘤是一类严重威胁人类健康的疾病,目前已成为我国重大的公共卫生问题<sup>[1]</sup>。2019年1月,国家癌症中心发布的全国癌症统计数据显示,2015年我国新发恶性肿瘤患者约392.9万例,死亡约233.8万例,发病率和死亡率持续上升<sup>[2]</sup>。药物治疗已成为肿瘤综合治疗的重要方式,但由于抗肿瘤药物无法精准杀伤肿瘤细胞,常不同程度地损伤机体的正常组织、器官,易导致全身细胞毒性和免疫功能缺损<sup>[3]</sup>,引发不同程度的药品不良反应(ADR),影响抗肿瘤疗效和患者生存质量,甚至导致患者死亡。临床监测严重药品不良反应(SADR),有助于提高患者用药的安全性及有效性,减少药物损害,防止ADR的发生。本研究分析医院2016年抗肿瘤药物引发SADR的特点,为临床安全用药提供参考。现报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

收集医院2016年上报“全国ADR监测网络”的218例SADR病例报告,依据原患疾病,筛选出恶性肿瘤患者SADR报告104例。

#### 1.2 方法

采用回顾性分析法,以第17版《新编药理学》和药品说明书等为参考依据,利用医院信息系统(HIS),对218例SADR报告的患者年龄、性别、药物分类与发生SADR关系、SADR累及器官/系统及主要临床表现等汇总,并采用2010版Excel软件进行分析。

#### 1.3 相关定义

SADR:依据2011年《药品不良反应报告和监测

\*基金项目:安徽省高等学校省级质量工程项目[2018jyxm0719]。

第一作者:宁丽娟,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电话)0551-62283379(电子信箱)ninglijuan621@126.com。

管理办法》(卫生部令第81号)的规定,是指因使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人体伤残或器官功能损伤;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。

新的ADR:是指药品说明书中未载明的ADR。说明书中已有描述,但ADR发生的性质、程度、后果或频率与说明书描述不一致或更严重。

新的SADR:是指同时满足新的ADR及SADR。

## 2 结果

结果见表1至表6。

表1 2016年SADR全部患者和肿瘤患者年龄、性别分布

年龄	全部患者				肿瘤患者			
	男(例)	女(例)	总数(例)	构成比(%)	男(例)	女(例)	总数(例)	构成比(%)
0~9	2	3	5	2.29	0	0	0	0
10~19	1	6	7	3.21	1	6	7	6.73
20~29	3	10	13	5.96	0	9	9	8.65
30~39	7	7	14	6.42	2	2	4	3.85
40~49	24	10	34	15.60	11	7	18	17.31
50~59	26	11	37	16.97	12	2	14	13.46
60~69	33	17	50	22.94	16	11	27	25.96
70~79	17	13	30	13.76	10	5	15	14.42
≥80	15	13	28	12.84	2	8	10	9.62
合计	128	90	218	100.00	54	50	104	100.00

表2 恶性肿瘤患者SADR累及器官/系统及临床表现

累及器官/系统	例次	构成比(%)	主要临床表现
血液系统	53	28.49	骨髓抑制29例,血小板减少2例,白细胞减少2例,血红蛋白减少1例,贫血2例,凝血象异常2例,血尿1例,中性粒细胞减少2例,粒细胞缺乏症12例
消化系统	37	19.89	肝功能异常5例,腹泻4例,呕吐15例,恶心9例,腹痛2例,食欲不振2例
全身性	32	17.20	发热5例,过敏性休克4例,寒战5例,多汗5例,低血容量性休克3例,输液反应5例,高热2例,血糖升高1例,血压降低1例,血压升高1例
皮肤及其附件	5	2.69	皮疹2例,剥脱性皮炎1例,剥脱性皮炎型药疹1例,瘙痒1例
呼吸系统	6	3.23	呼吸急促3例,鼾声呼吸1例,口腔不洁2例
循环系统	27	14.52	胸闷6例,心律失常1例,心悸4例,高血压3例,频发阵发性室性心动过速1例,心慌5例,阵发性室性心动过速2例,低血钾2例,昏迷1例,口吐白沫1例,胸痛1例
神经系统	13	6.99	潮红1例,烦躁1例,眩晕3例,意识水平减低1例,苍白1例,癫痫1例,精神障碍2例,头晕1例,言语不清1例,意识模糊1例
肌肉骨骼系统	13	6.99	疼痛3例,腰背酸痛2例,乏力1例,骨骼肌瘫痪1例,肌无力加重2例,肌痛1例,上肢乱挥1例,四肢厥冷1例,四肢无力1例
合计	186	100.00	

表3 各科室肿瘤患者SADR分布及新的ADR

科室	总数	肿瘤患者			
		例数	构成比(%)	新的ADR例数	构成比(%)
白血病科	30	28	93.33	5	17.86
胆胰外科	4	2	50.00	0	0
儿童呼吸科	2	0	0	0	0
儿童危重症科	5	0	0	0	0
干部病房	2	0	0	0	0
冠心病介入治疗科	7	0	0	0	0
呼吸科	3	3	100.00	0	0
呼吸内科	5	4	80.00	0	0
急诊内科	4	0	0	0	0
老年内分泌科	13	7	53.85	5	71.43
老年消化内科	3	0	0	0	0
弥漫性结缔组织病科	3	0	0	0	0
内分泌科	12	0	0	0	0
皮肤科	17	2	11.76	0	0
普通妇科	1	1	100.00	0	0
日间肿瘤化疗科	13	13	100.00	0	0
乳腺肿瘤内科	2	2	100.00	0	0
骨科	2	0	0	0	0
肾内科	11	1	9.09	0	0
食管疾病外科	5	5	100.00	0	0
胃肠道疾病科	1	0	0	0	0
消化道肿瘤诊疗科	23	21	91.30	2	9.52
消化内镜诊疗科	2	0	0	0	0
心律失常科	3	0	0	0	0
造血干细胞移植科	6	6	100.00	2	33.33
中医科	1	0	0	0	0
重症医学科	1	0	0	0	0
综合神经内科	1	0	0	0	0
综合神经外科	1	1	100.00	1	100.00
综合心血管内科	27	0	0	0	0
综合肿瘤放疗科	8	8	100.00	0	0
合计	218	104		15	

表4 恶性肿瘤患者SADR涉及药品的药理分类

药品种类	品种数	例次	构成比(%)
抗肿瘤药物	23	39	37.50
抗感染药物	6	8	7.69
其他化学治疗	16	31	29.81
中成药	1	1	0.96
中枢神经系统用药	3	3	2.88
血液系统用药	3	7	6.73
维生素、营养药	10	11	10.58
心血管系统用药	2	2	1.92
其他	2	2	1.92
合计	66	104	100.00

表5 恶性肿瘤患者 SADR 报告中药品使用率居前 8 位品种统计

药品名称	药品种类	例次	构成比(%)
注射用盐酸伊达比星	化学治疗药	7	6.73
注射用盐酸伊立替康	化学治疗药	6	5.77
注射用阿糖胞苷	化学治疗药	6	5.77
注射用洛铂	抗肿瘤药物	5	4.81
重组人粒细胞刺激因子注射液	抗肿瘤药物	5	4.81
葡萄糖注射液	维生素、营养药	4	3.85
依托泊苷注射液	抗肿瘤药物	4	3.85
注射用奈达铂	抗肿瘤药物	3	2.88

表6 恶性肿瘤患者 SADR 与给药途径的关系统计

给药途径	例次	构成比(%)	给药途径	例次	构成比(%)
静脉滴注	80	76.92	泵内注射	4	3.85
口服	10	9.62	皮下注射	1	0.96
静脉注射	9	8.65	合计	104	100.00

### 3 讨论

#### 3.1 恶性肿瘤患者 SADR 报告的基本情况

各科室发生的 SADR 例数及构成比:根据 2016 年度发生的 SADR 统计结果,104 例恶性肿瘤患者的 SADR 发生例数最多的科室为白血病科(28 例,26.92%);其次为消化道肿瘤诊疗科(21 例,20.19%),日间肿瘤化疗科(13 例,12.5%)。恶性肿瘤患者 SADR 占总的 SADR 的比例为 47.71%,占比较大,一方面可能是由于随着恶性肿瘤患者就诊人数的增加,其药物治疗中的 ADR 发生率不断增加,另一方面也可能与医务人员加强了 ADR 上报率有关。

新的 SADR 报告情况:104 份恶性肿瘤患者的 SADR 报告中,新的 SADR 报告 15 份(14.42%),涉及药品 12 例,其中重组人粒细胞刺激因子注射液 3 例,注射用盐酸伊达比星 2 例,酒石酸唑吡坦片、注射用奥沙利铂、替吉奥胶囊、依诺肝素钠注射液、中/长链脂肪乳注射液(C6-24)、 $\omega$ -3 鱼油脂肪乳注射液、注射用伏立康唑、盐酸多巴胺注射液、利妥昔单抗注射液、注射用阿糖胞苷各 1 例。发生的主要 ADR 临床表现有,多汗 5 例,心悸 4 例,低血容量性休克 3 例,高血压 2 例等。另外,还有 1 例为酒石酸唑吡坦片所致意识水平减低,呼吸急促,1 例为注射用伏立康唑所致烦躁,1 例为盐酸多巴胺注射液所致频发阵发性室性心动过速,腹痛。临床医师和药师应加强监测上述药品引起的 SADR。

#### 3.2 恶性肿瘤患者 SADR 的一般情况及临床表现

本研究调查结果发现,218 例 SADR 中恶性肿瘤患者 104 例(47.71%),位居第一,且以血液科、肿瘤科上报量较多,可能与这 2 个科室的肿瘤患者基数较大、抗肿瘤药物使用率高有关。由 SADR 患者性别与年龄分布可见,男性多于女性;40~79 岁的中老年人发生率较

高,其中,60~69 岁年龄段占 25.96%,位居首位。老年患者发生 ADR 相对较多,分析原因可能为:老年患者的生理功能的自然衰退,血浆蛋白水平降低,药物代谢率下降,药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄均受影响等因素<sup>[4]</sup>;老年患者常同时伴有高血压、糖尿病、冠心病等慢性疾病,多病同治和多重用药概率较高,大大增加 ADR 发生率。据报道,在对老年患者 ADR 的防范评价中发现,77.5% 的剂量相关 ADR 是可避免的<sup>[5]</sup>。因此,提高老年患者 ADR 的防范意识,加强处方合理性管理,重视药物监测和患者依从性,有利于降低 ADR 的发生率。

肿瘤患者 SADR 累及器官/系统以血液系统最多,其中最常见的为骨髓抑制,可能与多数抗肿瘤药可不同程度损伤骨髓造血干细胞,引起骨髓抑制有关<sup>[6]</sup>,同时血小板减少和粒细胞缺乏表现也较多。其次为消化系统,临床以呕吐、恶心最常见,这可能是由于肿瘤患者接受治疗时,化疗药物会影响骨髓造血干细胞、消化道黏膜、皮肤及其附件等器官或组织的细胞生长,抑制其肝肾功能、胃肠功能和免疫功能等<sup>[7]</sup>,进而引起相应的 ADR。本研究结果显示,全身性损害的 SADR 构成比也较高,主要表现为发热、休克等,临床医务人员应加强此类 ADR 的监护。临床药师也必须担任起合理用药教育的责任,做好 SADR 的宣教工作。

#### 3.3 恶性肿瘤患者 SADR 用药情况及用药建议

从 104 例恶性肿瘤患者 SADR 的报告数据分析得出,抗肿瘤药物居第 1 位,其中以注射用盐酸伊达比星使用最多,然后是注射用盐酸伊立替康、注射用阿糖胞苷、注射用洛铂,且三者例次相当。在引起 104 例 SADR 的抗肿瘤药物中,涉及铂类药物的品种数最多,包括奥沙利铂、奈达铂、洛铂和卡铂等。另外,植物来源的抗肿瘤药物及其衍生物如紫杉醇也发现了 SADR。上述这些抗肿瘤药物多为全身作用,治疗窗较窄,个体差异会影响药物的治疗结局,增加 SADR 的发生率<sup>[8]</sup>。因此,加强对不同肿瘤患者进行药物敏感性的检测,使用敏感性高的药物治疗,从而提高药物的疗效,降低 ADR 发生率。

目前,各种新型肿瘤分子靶向及免疫治疗药物已逐渐应用于临床<sup>[9]</sup>,药物基因组学在肿瘤治疗中的研究也进展迅速<sup>[10]</sup>,抗肿瘤药物的使用更精准,能在最大限度保护机体正常细胞的同时,选择性地杀死肿瘤细胞,减少 ADR 的发生。由于受到医院药品采购目录限制,本研究中未能涉及新型抗肿瘤药物,望在今后研究中加强对该类药物的监测,确保临床治疗的合理、有效。

综上所述,抗肿瘤药物引起的 SADR 与年龄、剂型、给药途径相关,需充分发挥专科临床药师的作用,集中监测抗肿瘤药物引起的 ADR 报告,结合恶性肿瘤患者的自身特点,有目的地进行合理给药,预防或减少 SADR 的发生。