

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.16.030

盐酸多柔比星脂质体临床应用安全性评价*

尹金妥,李路亚,孟 萌,梁 平,白 靖,冯 锐[△]

(河北医科大学第四医院药学部,河北 石家庄 050000)

摘要:目的 为临床合理使用盐酸多柔比星脂质体注射液提供参考。方法 根据医院2016年至2021年上报的78例盐酸多柔比星脂质体注射液引发的药品不良反应(ADR)报告,分析患者的临床诊断、病史、药物食物过敏史、性别年龄分布,该药用法用量、联合用药,ADR发生时间、临床表现、处理措施和转归情况等,总结其ADR的临床症状和特点。结果 78例ADR报告中,临床诊断最多的为卵巢癌(31例,39.75%);病史中有手术史的最多(60例,76.92%);患者年龄主要为41~70岁(62例,79.49%),用药频率均为每日1次,单次剂量多为20 mg(62例,79.49%);发现的新的一般ADR包括腰痛、心前区疼痛、呼吸困难、脸色青紫、掌红斑,新的严重ADR包括斑丘疹和低血压;累及器官/系统以呼吸系统损害最常见(40例,33.06%);ADR多发生于用药后10 min内(46例,58.97%);痊愈8例(35.90%),好转48例(61.54%)。结论 临床应用盐酸多柔比星脂质体注射液过程中应加强监护,尤其是用药后10 min内,一旦发生ADR,应及时停药并对症处理。临床医护人员应密切关注该药ADR相关信息,确保临床用药安全、合理。

关键词:盐酸多柔比星脂质体注射液;药品不良反应;合理用药;安全性评价

中图分类号:R969.3;R979.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)16-0115-05

Safety Evaluation of Clinical Application of Doxorubicin Hydrochloride Liposomes

YIN Jintuo, LI Luya, MENG Meng, LIANG Ping, BAI Jing, FENG Rui

(Department of Pharmacy, The Forth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, China 050000)

Abstract: Objective To provide a reference for clinical rational use of Doxorubicin Hydrochloride Liposome Injection. Methods According to the reports of 78 cases of adverse drug reactions (ADR) caused by Doxorubicin Hydrochloride Liposome Injection reported by the hospital from 2016 to 2021, the clinical diagnosis, medical history, history of drug and food allergy, distribution of gender and age, usage and dosage of the drug, combined medication, occurrence time, clinical manifestations, treatment measures and prognosis of ADR were analyzed, and the clinical symptoms and characteristics of ADR were summarized. Results Among the 78 ADR reports, the most clinical diagnosis was ovarian cancer (31 cases, 39.75%), the highest number of medical history was the surgical history (60 cases, 76.92%), the age of patients were mainly concentrated in 40 - 70 years old (62 cases, 79.49%), and the frequency of medication was once a day, with a single dose of 20 mg (62 cases, 79.49%). The new general ADR included low back pain, precordial pain, dyspnea, cyanosis, palm erythema, and the new severe ADR included maculopapular rash and hypotension. Respiratory system damage (40 cases, 33.06%) was the most common involved organ / system. ADR mostly occurred within 10 min after medication (46 cases, 58.97%). Eight cases (35.90%) were cured and 48 cases (61.54%) were improved. Conclusion Monitoring should be strengthened during clinical application of Doxorubicin Hydrochloride Liposome Injection, especially within 10 min after medication. Once the ADR occurs, the patient should stop taking the drug in time and receive symptomatic treatment. Clinical medical staff should pay close attention to the ADR related information of the drug to ensure the safety and rationality of clinical medication.

Key words: Doxorubicin Hydrochloride Liposome Injection; adverse drug reactions; rational drug use; safety evaluation

多柔比星属蒽环类抗肿瘤抗生素,可嵌入DNA碱基对,干扰转录过程和阻止核糖核酸(RNA)合成,从而起到抗肿瘤作用^[1]。盐酸多柔比星脂质体注射液适用于艾滋病相关卡波氏肉瘤(AIDS-KS)的治疗,亦可作为一线全身化学药物治疗(简称化疗)药物,或用作治疗病情有进展的AIDS-KS二线化疗药^[2],其在恶性肿瘤诊疗规范中推荐可用于卵巢癌、晚期乳腺癌、淋巴瘤、骨肉瘤和软组织肉瘤的治疗^[3-5]。虽然该药上市以来时有药品不良反应(ADR)的报道^[3,6-7],但多为单一ADR报告。本研究中收集2016年至2020年

我院78例盐酸多柔比星脂质体注射液ADR报告,根据ADR评价原则^[8],对其进行整理分析,以期临床合理用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

自2016年以来,我院ADR报告表共记录盐酸多柔比星脂质体注射液ADR病例78例,ADR判定标准为《药品不良反应判定标准》^[8-9]。

1.2 方法

统计并分析盐酸多柔比星脂质体注射液ADR报告

*基金项目:河北省2021年度医学科学研究重点课题[20211199]。

第一作者:尹金妥,女,硕士研究生,药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)yinjintuo@163.com。

[△]通信作者:冯锐,男,硕士研究生,副主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)fengrui-125@163.com。

中患者的临床诊断、病史、药物食物过敏史、性别年龄,该药用法用量、联合用药,ADR的临床表现、发生时间、治疗措施及转归。

2 结果

2.1 临床诊断

78例ADR中,临床诊断最多的为卵巢癌,其次为乳腺癌,详见表1。除2019年的1例双下肢静脉血栓患者外,其他临床诊断均符合该药适应证。

表1 患者临床诊断情况(例, $n=78$)

Tab. 1 Clinical diagnosis of patients (case, $n=78$)

年份	卵巢癌	乳腺癌	子宫内癌	淋巴瘤	盆腔癌	左大腿滑膜肉瘤	结肠癌	腹膜癌	左肾上腺神经纤维瘤	左肾上腺皮质癌	双下肢静脉血栓	左大腿近端神经鞘瘤	合计
2016	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3
2017	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
2018	2	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6
2019	13	2	4	0	1	0	0	0	0	0	1	1	22
2020	10	6	0	7	0	1	1	0	0	0	0	0	25
2021	4	4	3	5	0	0	0	1	1	1	0	0	19
合计	31	14	12	12	2	1	1	1	1	1	1	1	78

2.2 病史及有创操作史

2.2.1 传染病史及慢性疾病史

2016年、2017年和2021年的ADR中,患者均无传染病史;2018年、2019年、2020年分别有1例、1例、3例有传染病史。慢性疾病史以高血压史和糖尿病史较多见。详见表2。因同一患者可能患有多种慢性病,故实际慢性病例数可能多于年度ADR报告数。

表2 患者病史情况(例)

Tab. 2 Medical history of patients (case)

年份	传染病史	慢性疾病史	外伤史	手术史	输血史	药物过敏史	食物过敏史
	肺结核 乙肝 核(已治愈)	高血压 糖尿病 冠心病 脑梗死 脑血栓 高血脂 白血病					
2016	0	0	1	1	0	0	0
2017	0	0	1	0	0	0	0
2018	1	0	2	1	1	0	0
2019	0	1	8	5	1	0	1
2020	2	1	3	1	1	0	0
2021	0	0	4	2	0	0	0
合计	3	2	19	10	3	2	1

2.2.2 外伤、手术及输血史

结果表2。其中外伤史为腿外伤、左肱骨粉碎性骨折、左锁骨断裂、右尺桡骨骨折;手术史涉及卵巢切除术、子宫切除术、乳房(左乳、右乳、双乳)切除术、剖宫产术、绝育术、异位妊娠(宫外孕)手术、阑尾炎手术、疝气

手术、双侧扁桃体切除术、腹腔肿物切除术、左臀部脂肪瘤切除术、结肠巨大肿物切除术、直肠癌根治术、膝关节置换术、右肺下叶切除术、房间隔修补术、眼科手术等。

2.3 药物及食物过敏史

结果见表2。过敏药物2016年至2018年均为紫杉醇注射液;2019年分别为地塞米松、强的松、左氧氟沙星、紫杉醇注射液、磺胺类药物、头孢菌素类药物、青霉素及阿莫西林胶囊,2020年为青霉素、阿莫西林、头孢菌素类药物及双黄连,2021年为青霉素、甲硝唑、头孢甲肟、溴己新及磺胺类药物。

2.4 患者性别及年龄分布

结果见表3。78例ADR中,男5例,女73例;年龄18~75岁,主要集中在41~70岁。

表3 患者性别及年龄分布(男/女,例, $n=78$)

Tab. 3 Distribution of patients' gender and age (male/female, case, $n=78$)

年份	年龄(岁)							合计
	≤14	15~20	21~30	31~40	41~50	51~60	61~70	>70
2016	0/0	0/0	0/0	0/1	0/1	0/1	0/0	0/0
2017	0/0	0/0	0/0	0/1	0/1	0/0	0/1	0/0
2018	0/0	0/0	0/0	0/0	0/2	0/3	0/1	0/0
2019	0/0	0/0	0/0	0/1	0/6	0/8	0/4	0/3
2020	0/0	1/1	0/1	0/3	1/4	1/6	0/5	1/1
2021	0/0	0/0	0/0	0/2	0/6	1/6	0/4	0/0
合计		2	1	8	21	26	15	5

2.5 用法用量

78例ADR中,患者给药途径均为静脉滴注。用药剂量为20 mg的患者最多(均为1日1次,62例,79.49%),所用溶剂为5%葡萄糖注射液(5%GS)的患者最多(均为250 mL,77例,98.72%),0.9%氯化钠注射液(NS)较少,符合药品说明书要求。详见表4。

2.6 联合用药情况

78例发生ADR的患者均为联合用药,因均为癌症,主要联用抗肿瘤药、止吐药、保肝药、免疫调节药、抑酸

表4 盐酸多柔比星脂质体注射液用量及溶剂分布(例, $n=78$)

Tab. 4 Distribution of dosage and solvent of Doxorubicin Hydrochloride Liposome Injection (case, $n=78$)

年份	用药剂量(mg)						溶剂	
	16	20	28	40	46	60	5%GS	NS
2016	0	3	0	0	0	0	3	0
2017	0	3	0	0	0	0	3	0
2018	0	5	1	0	0	0	6	0
2019	0	20	0	1	1	0	21	1
2020	0	17	0	3	0	5	25	0
2021	1	14	0	1	0	3	19	0
合计	1	62	1	5	1	8	77	1

药、抗过敏药、升白细胞药等,联用合理,无配伍禁忌情况。病例发生ADR后,停用盐酸多柔比星脂质体注射液,改用其他抗肿瘤药物,如注射用紫杉醇(白蛋白结合型)、注射用盐酸吡柔比星等。

2.7 ADR 报告类型、临床表现和累及器官 / 系统

已知一般ADR表现为胸闷憋气、心慌、窦性心动过速、过敏、皮疹、红斑瘙痒、荨麻疹、咳嗽、腹痛、头晕、恶心、呕吐、反酸、潮红、气短、喉头肿胀、颈部、腰部强直性痉挛、疼痛;严重ADR表现为骨髓抑制、IV度粒细胞缺乏症。新的一般ADR表现为腰痛、心前区疼痛、呼吸困难、脸色青紫、掌红斑;严重ADR表现为斑丘疹、低血压。2016年至2018年,盐酸多柔比星脂质体注射液引起的一般ADR均占100.00%;2019年,该注射液引起的新的ADR占7.69%;2020年,该注射液引起的新的、严重的ADR分别占8.97%和7.69%;2021年,该注射液引起的一般、严重ADR分别占21.79%和2.56%,详见表5。累及器官 / 系统以呼吸系统最常见,详见表6。因同一药品产生的ADR可能累及多个器官或系统,因此实际临床表现例数可能大于年度ADR报告数。

表5 ADR 报告类型(例, $n = 78$)

Tab. 5 Types of ADR reports (case, $n = 78$)

年份	已知ADR		新的ADR		死亡	年份	已知ADR		新的ADR		死亡
	一般	严重	一般	严重			一般	严重	一般	严重	
2016	3	0	0	0	0	2019	16	0	5	1	0
2017	3	0	0	0	0	2020	13	5	6	1	0
2018	6	0	0	0	0	2021	17	2	0	0	0

2.8 ADR 发生时间及治疗

ADR发生时间见表7。大部分发生于用药后10 min内(46例,58.97%);少部分发生于用药后2 h以内和24 h内。6例严重ADR的发生时间分别为用药后1 min、8 d(3例)、9 d、10 d。患者ADR临床表现见表8(因同一药品产生的ADR可能临床表现、处理情况及预后不同,因此实际临床表现、处理情况及预后例数可能大于年度ADR报告数)。对于呼吸困难、胸闷喘憋(一般ADR),停止用药,双鼻塞吸氧可缓解;对于呼吸困难、血压下降严重及过敏性休克(严重ADR),应立即给予抗组胺 / 激素等抗过敏,肾上腺素 / 多巴胺 / 去甲肾上腺素 / 特立加压素升压;对于面部潮红、红斑瘙痒、皮疹等过敏(一般ADR),静脉注射地塞米松磷酸钠,肌肉注射苯海拉明,静脉滴注注射用甲泼尼龙琥珀酸钠;对于心前区疼痛(新的一般ADR),给予口服尼可地尔、硝苯地平治疗;对于腰痛(新的ADR),停止用药或肌肉注射地佐辛注射液;对于骨髓抑制及粒细胞缺乏症(严重ADR),立即停药,皮下注射重组人粒细胞集落刺激因子。

表6 ADR 累及器官或系统的临床表现及报告数量(份, $n = 121$)

Tab. 6 Clinical manifestations and number of reports of ADR involving organs / systems (case, $n = 121$)

累及器官或系统 / 临床表现	年份						合计
	2016	2017	2018	2019	2020	2021	
呼吸系统 / 呼吸困难、胸闷、憋气、气短、咳嗽、喉头肿胀	3	3	3	10	11	10	40
交感副交感神经系统 / 潮红、低血压、呕吐	0	2	3	7	5	5	22
皮肤及其附件 / 皮疹、荨麻疹、瘙痒、红斑、斑丘疹	0	0	1	6	4	5	16
中枢及外周神经系统 / 头晕、疼痛	0	1	1	4	3	3	12
肌肉骨骼系统 / 腰疼、颈部、腰部强直性痉挛、骶部疼痛	0	0	0	6	4	1	11
心血管系统 / 心前区疼痛、心悸、心慌	0	0	1	2	1	5	9
胃肠系统 / 恶心、反酸、腹痛	0	0	0	0	5	1	6
血液系统 / 骨髓抑制、粒细胞缺乏症	0	0	0	0	5	0	5
合计	3	6	9	35	38	30	121

表7 ADR 发生时间(例, $n = 78$)

Tab. 7 Occurrence time of ADR (case, $n = 78$)

年份	10 min 内	2 h 内	24 h 内	10 d 内	合计	年份	10 min 内	2 h 内	24 h 内	10 d 内	合计
2016	3	0	0	0	3	2020	13	5	2	5	25
2017	3	0	0	0	3	2021	5	11	3	0	19
2018	4	2	0	0	6	合计	46	21	6	5	78
2019	18	3	1	0	22						

表8 ADR 临床表现情况(例)

Tab. 8 Clinical manifestations of ADR (case)

年份	呼吸困 难、胸闷、 喘憋	面部潮红、 红斑瘙痒、 皮疹等过敏	呼吸困难、血 压下降严重及 过敏性休克	心前区 疼痛	腰痛	骨髓抑制 及粒细胞 缺乏症
2016	3	3	0	0	0	0
2017	2	2	0	0	0	0
2018	4	2	0	0	0	0
2019	5	9	0	0	0	0
2020	9	10	1	2	1	5
2021	7	10	0	0	0	0
合计	30	36	1	2	1	5

2.9 转归

78例ADR临床转归见表9。

3 讨论

3.1 引发 ADR 的原因

近年来,我院发生盐酸多柔比星脂质体注射液ADR的例数逐年增加,如何安全、有效、合理用药并减少或避免ADR是临床医护人员关注的重点。盐酸多柔比星脂质体注射液是一种抗肿瘤抗生素,可嵌入DNA

表9 患者转归情况(例, $n = 78$)
Tab. 9 Prognosis of patients (case, $n = 78$)

年份	痊愈	好转	不详	合计	年份	痊愈	好转	不详	合计
2016	0	3	0	3	2020	17	6	2	25
2017	1	2	0	3	2021	7	12	0	19
2018	0	6	0	6	合计	28	48	2	78
2019	3	19	0	22					

核苷碱基对,干扰转录过程,阻止 mRNA 的形成,从而起到抗肿瘤的作用^[1,10]。其属于细胞周期非特异性药物,对肿瘤细胞和正常细胞分裂的阻止,不能针对性地进行区分^[10]。其引发 ADR 的原因如下。

患者因素:1)适应证不适宜,2019 年的 1 例双下肢静脉血栓患者临床诊断不符合该注射液适应证。2)慢性病史,2019 年的 1 例心悸患者有高血压史,2021 年的 2 例心慌患者有高血压史。3)手术史,78 例 ADR 报告中,60 例患者有手术史,免疫能力降低可能更易造成 ADR 发生。4)药物食物过敏史,78 例 ADR 报告中,20 例患者有药物过敏史,过敏药物多为紫杉醇注射液、青霉素类药物、头孢类药物,其输注多柔比星脂质体注射液过程中要格外关注,可提前注射抗过敏药物,避免 ADR 发生。5)老年患者,78 例 ADR 报告中,61 岁及以上患者更易发生 ADR,应尽量避免使用。必要时,需在输注前注射抗过敏药物,防止 ADR 发生。

药物作用机制因素:78 例 ADR 中,累及器官/系统最多见的为呼吸系统,其次为交感神经副交感神经系统和皮肤系统,多出现胸闷憋气,面部潮红和皮疹、红斑瘙痒等。胸闷皮疹等过敏反应表现为与补体激活相关的 I 型超敏反应^[11]。多柔比星脂质体清除半衰期长,稳定性高,药物释放到肿瘤或其他组织的速率较缓慢,易于集中在皮肤或给药部位,造成红斑等 ADR^[5,11]。盐酸多柔比星脂质体注射液在治疗中会发生胃肠道系统损害(多表现为恶心反酸)和血液系统损害(多表现为骨髓抑制、粒细胞缺乏症等)^[12];化疗中会产生心脏毒性,作用机制较多,通常认为氧化应激是主要原因^[13]。与多柔比星非脂质体相比,脂质体剂型的多柔比星缓释性良好,被单核巨噬细胞系统摄取后,减少了正常细胞对其的吞噬,从而明显减轻了心肌毒性^[8]。

3.2 临床合理应用建议

做好用药前筛查:严格按照药品说明书和国家卫生健康委员会颁发的恶性肿瘤诊疗规范推荐的适用证使用;用药前应详细询问患者有无过敏史,有无基础疾病及基本体能状态^[14],因为患者本身的体质特征,如传染病史、慢性病史、药物食物过敏史均可能促进 ADR 的发生;用药前应用糖皮质激素进行预防性抗过敏治

疗,并在首次用药时监测患者的生命体征^[15]。

严格执行药品说明书的用法用量:根据药品说明书,该药应采用 5%GS 稀释,静脉滴注给药,但 2019 年仍有 1 例溶剂为 NS,提示用药过程应严格按药品说明书的用法用量,尽量减少临床 ADR 的发生。此外,根据药品说明书,为减少滴注反应的风险,建议起始给药速率应不大于 1 mg/min。

做好用药监护:由于 2016 年至 2021 年我院盐酸多柔比星脂质体注射液致 ADR 发生事件逐年增加,提示临床用药过程中,应全程密切观察患者生命体征,特别是用药后前 10 min,一旦出现早期滴注反应,须立即停药,积极对症支持治疗。此外,骨髓抑制,往往在用药后 10 d 左右发生,应持续、长期关注患者用药后的反应。

考虑药物的联合应用:用药过程中,联合使用抗组胺剂、糖皮质激素、肾上腺素、支气管扩张剂等是预防和治疗过敏反应的有效措施。为预防胃肠道反应的发生,联合使用抑酸药和止吐药;当出现白细胞减少症时,可在给予粒细胞集落刺激因子;对于心脏毒性的预防,可给予心脏保护剂;右雷佐生、右旋亚丙胺和丙丁酚可减少癌症患者的长期心毒性风险的发生^[13]。早期发现多柔比星引起的心脏毒性,对于防止后续损伤至关重要,多种技术可促进对多柔比星诱导的心脏毒性的监测,如超声心动图、心脏磁共振成像和血清生物标志物,这对于多柔比星诱导的心脏毒性的防治至关重要^[13]。

关注药物相互作用:盐酸多柔比星制剂会增加其他抗肿瘤治疗药物的毒性。已有报道合用盐酸多柔比星会加重环磷酰胺致出血性膀胱炎,增加巯嘌呤的肝细胞毒性^[4]。虽未对盐酸多柔比星脂质体进行相互作用研究,同时合用其他细胞毒性药物时,仍需谨慎。

3.3 小结

患者在使用盐酸多柔比星脂质体注射液前、使用过程中及使用后,医护人员应加强监督观察,做到用药前筛查,用药中监护,用药后持续关注,及时发现 ADR,并采取有效的救治措施,有效减少或避免严重的 ADR 发生。同时,加强用药管理,保证患者用药安全性,降低盐酸多柔比星脂质体注射液引发 ADR 的概率,提高药物的合理应用率。

参考文献

[1] 谢雨礼,苏红. 抗肿瘤药物多柔比星脂质体[J]. 药学与临床研究,2010,18(2):107-111.
[2] 黄仁妮,倪建芬,何向明,等. 27 例盐酸多柔比星脂质体不良反应的观察与护理[J]. 中国现代医生,2015,53(34):136-138.
[3] 董戡. 多柔比星与盐酸多柔比星脂质体对乳腺癌化疗病人心脏毒性的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(15):2554-2555.