

doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2022.22.030

某儿童医院 145 例抗肿瘤药物药品不良反应分析

李悦, 张宝, 杨红, 陈婷婷, 马晓

(贵州省贵阳市妇幼保健院·贵州省贵阳市儿童医院药学部, 贵州 贵阳 550003)

摘要:目的 为儿童临床合理使用抗肿瘤药物提供参考。方法 选取某院 2017 年 1 月至 2019 年 12 月上报至中国医院药物警戒系统的儿童使用抗肿瘤药物引发的药品不良反应(ADR)报告 145 例,统计患儿的性别、年龄、原患疾病、用药种类、给药途径、ADR 发生时间、累及系统/器官及临床表现、ADR 类别及转归情况并分析。结果 145 例 ADR 报告中,男性患儿(62.07%)多于女性(37.93%);年龄以小于 6 岁最多(82 例,56.55%);原患疾病以白血病最多(140 例,96.55%),其中又以急性淋巴细胞白血病较多(126 例,86.90%);ADR 涉及最多的药物类别为抗代谢类(147 例次,52.88%);给药途径主要为静脉注射(180 例,64.75%),尤以静脉滴注较常见(145 例次,52.16%);ADR 多发生于用药 3 d 内(59 例,40.69%);累及系统/器官主要为血液系统(110 例次,59.78%),主要临床表现为骨髓抑制(107 例次,58.15%)。结论 临床应加强患儿抗肿瘤药物 ADR 的监测与上报,了解 ADR 的特点及规律,做好预防工作,为儿童临床安全、合理、个性化用药提供参考。

关键词: 儿童医院;抗肿瘤药物;药品不良反应;合理用药

中图分类号:R969.3;R979.1 文献标志码:A 文章编号:1006 - 4931(2022)22 - 0117 - 03

Analysis of 145 Reports of Adverse Drug Reactions Induced by Anti - Tumor Drugs in a Children's Hospital

LI Yue, ZHANG Bao, YANG Hong, CHEN Tingting, MA Xiao

(Department of Pharmacy, Guiyang Maternal and Child Healthcare Hospital · Guiyang Children's Hospital, Guiyang, Guizhou, China 550003)

Abstract: Objective To provide a reference for the rational use of anti - tumor drugs in children. **Methods** A total of 145 children with adverse drug reactions (ADR) induced by anti - tumor drugs reported by a hospital to the China Hospital Pharmacovigilance System (CHPS) from January 2017 to December 2019 were selected, and their gender, age, primary disease, categories of used drugs, routes of administration, organs / systems involved in ADR, clinical manifestations, classification of ADR and outcomes were analyzed. **Results** Among 145 ADR reports, boys (62.07%) were more than girls (37.93%), the children's age was mainly less than six years old (82 cases, 56.55%), leukemia (140 cases, 96.55%) was the most common disease, among which acute lymphoblastic leukemia (126 cases, 86.90%) was the most common. The anti - tumor drugs with the highest incidence of ADR were anti - metabolites (147 cases, 52.88%). The main route of administration was intravenous injection (180 cases, 64.75%), especially intravenous drip (145 cases, 52.16%). ADR mostly occurred within 3 d after drug administration (59 cases, 40.69%). The system / organ involved in ADR was mainly the blood system (110 times, 59.78%), and the main clinical manifestation was myelosuppression (107 times, 58.15%). **Conclusion** ADR monitoring and reporting of anti - tumor drugs for children should be strengthened in the clinic, the characteristics and rules of ADR should be understood, and the prevention work should be done well, so as to provide a reference for clinical safe, reasonable, and individual medication in children.

Key words: children's hospital; anti - tumor drugs; adverse drug reactions; rational drug use

儿童恶性肿瘤的患病率、病死率逐年上升,已成为儿童第二常见死因^[1]。目前,全球各国批准上市的抗肿瘤药物约 150 种,该类药具有细胞毒性,对机体内肿瘤

细胞及正常细胞均有杀伤作用^[2-3]。2018 年,我国发布《国家药品不良反应监测年度报告》,在国家基本药物化学药品和生物制品不良反应/事件报告中,抗肿瘤药

第一作者:李悦,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)948703579@qq.com。

~~~~~

tended - spectrum  $\beta$  - lactamase producing Enterobacterales (ESBL - E), carbapenem - resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult - to - treat Resistance (DTR - *P. aeruginosa*) [J]. Clin Infect Dis, 2021, 72(7): 1109 - 1116.

[22] 俞云松,刘又宁,王明贵,等. 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华医学杂志, 2021,

101(36):2850 - 2860.

[23] HAN RR, SHI QY, WU S, et al. Dissemination of carbapenemases (KPC, NDM, OXA - 48, IMP, and VIM) among carbapenem - resistant Enterobacteriaceae isolated from adult and children patients in China [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10:314.

(收稿日期:2022 - 01 - 21;修回日期:2022 - 04 - 10)

占26.1%,位居第二;抗肿瘤药物的严重药品不良反应(ADR)构成比居首<sup>[4]</sup>。儿童的各个组织、器官等功能尚未发育成熟,用药风险较成人更大,故应持续关注儿童使用抗肿瘤药物的安全性<sup>[5]</sup>。本研究中统计分析了某妇女儿童专科医院2017年至2019年上报至中国医院药物警戒系统的儿童使用抗肿瘤药物引发的ADR报告145例,旨在了解该类ADR的一般规律及特点,为儿童临床安全使用抗肿瘤药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

选取某院2017年1月1日至2019年12月31日上报至中国医院药物警戒系统的儿童抗肿瘤药物ADR报告145例。纳入患儿年龄<18岁,原患疾病为肿瘤类疾病,使用抗肿瘤类药物治疗,资料内容清晰完整,ADR均经关联性评价并复核;排除重复报告,资料不完整病例。采用Excel软件统计患儿的性别、年龄、原患疾病、ADR涉及的药品种类、给药途径、ADR发生时间、累及系统/器官、临床表现、ADR类别及转归情况等并分析。

2 结果

2.1 性别和年龄分布

结果见表1。其中男女比例为1:0.61;根据联合国“儿童权利公约”定义设置年龄段(≤3岁为婴幼儿,>3~6岁为学龄前期,>6~12岁为学龄初期,>12~18岁为青春前期),可见,学龄前期患儿ADR发生率最高,其次为学龄初期。

表1 患儿性别与年龄分布[例(%),n=145]

| 年龄      | 男         | 女         | 小计        |
|---------|-----------|-----------|-----------|
| ≤3岁     | 17(11.72) | 9(6.21)   | 26(17.93) |
| >3~6岁   | 37(25.52) | 19(13.10) | 56(38.62) |
| >6~12岁  | 24(16.55) | 20(13.79) | 44(30.34) |
| >12~18岁 | 12(8.28)  | 7(4.83)   | 19(13.10) |
| 合计      | 90(62.07) | 55(37.93) |           |

2.2 原患疾病

145例ADR报告中,白血病占比最大(140例,96.55%),其中尤以急性淋巴细胞白血病(ALL)居多(126例,86.90%),其他肿瘤占比较少(5例,3.45%)。

2.3 ADR涉及药物种类

引发ADR的抗肿瘤药物类别以抗代谢类居首,具体药物以注射用阿糖胞苷最多。详见表2(因部分患儿联用多种抗肿瘤药物,故总数超过145例。表3同)。

2.4 给药途径

145例ADR报告中共涉及5种给药途径,详见表3。以注射给药为主(217例次,78.06%),其中尤以静脉滴注最多(145例次,52.16%)。

2.5 ADR发生时间

145例ADR报告中,ADR发生于用药3d内最多

表2 ADR涉及的药品种类分布(n=278)

Tab. 2 Distribution of categories of anti-tumor drugs involved in ADR (n=278)

| 药物种类          | 例次  | 构成比(%) | 药物名称                                                                                      |
|---------------|-----|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 抗代谢剂          | 147 | 52.88  | 注射用阿糖胞苷(71),硫嘌呤片(39),甲氨蝶呤注射液(19),甲氨蝶呤片(17),氟尿嘧啶注射液(1)                                     |
| 植物来源抗肿瘤药及其衍生物 | 36  | 12.95  | 注射用硫酸长春地辛(32),高三尖杉酯碱注射液(4)                                                                |
| 烷化剂           | 24  | 8.63   | 注射用环磷酰胺(23),注射用异环磷酰胺(1)                                                                   |
| 抗肿瘤抗生素        | 22  | 7.91   | 注射用盐酸柔红霉素(11),注射用盐酸多柔比星(5),注射用盐酸多柔比星脂质体(3),注射用盐酸米托蒽醌(3)                                   |
| 其他抗肿瘤及辅助治疗药   | 49  | 17.63  | 培门冬酶注射液(18),注射用门冬酰胺酶(14),依托泊苷注射液(8),卡铂注射液(3),醋酸泼尼松片(2),甲磺酸伊马替尼胶囊(2),美司钠注射液(1),甲磺酸伊马替尼片(1) |

(59例,40.69%),其中用药过程中30例(20.69%);用药4~7d38例(26.21%);用药8~14d30例(20.69%),>14d18例(12.41%)。

2.6 累及系统/器官及临床表现

ADR累及系统/器官以血液系统最常见,主要临床表现为骨髓抑制(包括粒细胞缺乏、红细胞减少、白细胞减少、血小板减少);其次为消化系统(49例次,26.63%),主要表现为肝功能异常。详见表4(因部分患者ADR报告中临床表现多,故总数超过145例)。

2.7 ADR类别及转归

145例ADR报告中,一般ADR24例(16.55%),其中新的一般ADR1例;严重ADR121例(83.45%),其中新的严重ADR1例。经对症治疗,痊愈42例(28.97%),好转89例(61.38%),不详14例(9.66%)。

表3 ADR给药途径分布(n=278)

Tab. 3 Distribution of administration routes inducing ADR (n=278)

| 给药途径 | 例次  | 构成比(%) | 给药途径 | 例次 | 构成比(%) |
|------|-----|--------|------|----|--------|
| 肌肉注射 | 27  | 9.71   | 骶管注射 | 2  | 0.72   |
| 静脉注射 | 180 | 64.75  | 口服   | 61 | 21.94  |
| 鞘内注射 | 8   | 2.88   |      |    |        |

表4 ADR累及系统/器官及其临床表现(n=184)

Tab. 4 Organs/systems involved in ADR and their main clinical manifestations (n=184)

| 累及系统/器官 | 例次  | 构成比(%) | 临床表现                              |
|---------|-----|--------|-----------------------------------|
| 血液系统    | 110 | 59.78  | 骨髓抑制(107),凝血功能障碍(2),高甲氨蝶呤浓度血症(1)  |
| 消化系统    | 49  | 26.63  | 肝功能异常(35),呕吐(8),腹痛(3),恶心(2),腹胀(1) |
| 皮肤及其附件  | 12  | 6.25   | 皮疹(7),瘙痒(5)                       |
| 全身反应    | 10  | 5.43   | 发热(9),过敏性休克(1)                    |
| 其他      | 3   | 1.63   | 肌肉疼痛(2),胸闷(1)                     |

### 3 讨论

#### 3.1 抗肿瘤药物与个体化给药

本研究结果显示,儿童抗肿瘤药物 ADR 报告中,男多于女,可能因为前者基数大、就诊率高;加之男女之间生理差异导致对抗肿瘤药物敏感性不同<sup>[6]</sup>,故急性淋巴细胞白血病的发生率男大于女<sup>[7]</sup>。ADR 可发生于儿童生长的各个阶段,>3~12岁患儿 ADR 发生率较高,其原因可能同样为该年龄段患儿就诊率高、基数大。由于儿童的组织、器官等功能尚未发育成熟,肾脏排泄功能不完善,排泄缓慢,半衰期延长,血药浓度高,导致患儿机体对药物的代谢及清除能力、耐受力不足。且不同患儿之间表现出较大的个体差异,易引发 ADR<sup>[8]</sup>。因此,临床医师和药师在给患儿使用抗肿瘤药物时应严密监测患儿的生理状况和血药浓度,根据患儿的年龄、体质量、肝肾功能等指标个体化给药。

#### 3.2 ADR 与原患疾病

儿童白血病约占全部儿童肿瘤的1/3,是儿童最常见的恶性肿瘤,其中以 ALL 和急性髓细胞性白血病(AML)为主<sup>[9]</sup>。本次纳入的145例 ADR 报告中以白血病最常见,其中 ALL 居多。儿童易患白血病可能是由于儿童体内的 DNA 尚未完整及机体免疫功能差,遗传、染色体变异及接触电离辐射等也是儿童白血病的诱因<sup>[10]</sup>。提示应关注儿童生存环境,对于有家族遗传史的儿童还需提高警惕,尽早干预,预防并减少白血病发生。

#### 3.3 ADR 与给药途径

药物通过静脉给药可直接入血,无吸收过程,不存在首过效应,起效快,已成为住院患儿抗肿瘤药物主要的给药方式。本研究中,抗肿瘤药物致儿童 ADR 以注射给药途径为主,其中静脉注射(含静脉滴注)居多。静脉给药药品配制液的稳定性,输液、滴注的浓度与速率等因素均可能影响 ADR 的产生,因此临床静脉注射抗肿瘤药物时,应严格按药品说明书操作。

#### 3.4 引发 ADR 的药品种类与构成比

本研究中,抗代谢类抗肿瘤药 ADR 发生率最高,其中以注射用阿糖胞苷最多,其次为巯嘌呤片。阿糖胞苷为嘧啶类抗代谢药,临床主要用于治疗儿童急性白血病,其通过抑制细胞 DNA 合成、干扰细胞增殖而发挥疗效,与其他类型的抗代谢药无交叉耐药性<sup>[11]</sup>;巯嘌呤是 ALL 维持治疗的重要药物,其能持续杀伤残留的肿瘤细胞而使患儿始终处于完全缓解状态。近年来应用抗代谢类抗肿瘤药治疗儿童急性白血病提高了患儿的完全缓解率及长期生存率,但随着剂量增大,毒副作用也逐渐增多<sup>[12]</sup>,这与儿童各组织器官发育不完全,免疫力低下息息相关。因此,在使用抗代谢类抗肿瘤药时应严密监测血药浓度。此外,应对其药理作用及耐药机制进行

深入研究,为临床合理用药、确定最佳治疗方案和个体化用药提供科学依据。

#### 3.5 ADR 累及系统/器官及临床表现

累及系统/器官包括血液系统、消化系统、全身反应、皮肤及其附件等,血液系统损害居首位,临床主要表现为骨髓抑制。骨髓是人体的主要造血器官,包括造血细胞和造血微环境两大部分,多数抗肿瘤药物为细胞毒性药物,不仅抑制或杀伤肿瘤细胞,对体内正常造血细胞也有毒害作用,因此,大多数化疗药物的共同 ADR 为骨髓抑制<sup>[13]</sup>。ADR 发生时间多为用药后3d内,其次为4~7d和8~14d,提示临床医师和药师应加强患者用药后2周内的不良反应监测。

#### 参考文献

- [1] 和 龙,刘新琦,王 玲,等. 中国儿童抗肿瘤药物临床试验的伦理问题探讨及实践[J]. 中国医学伦理学,2020,33(2): 175-179.
- [2] 邱国玉,许晓辉,贾汝玲,等. 生物标志物指导下的抗肿瘤药物研发[J]. 转化医学杂志,2020,3(9):190-192.
- [3] 江 彦,黄爱文. 672例抗肿瘤药物严重药品不良反应分析[J]. 中国药业,2022,31(10):116-119.
- [4] 国家药品监督管理局. 关于发布国家药品不良反应监测年度报告(2019)的通告[EB/OL]. (2020-08-14)[2022-04-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ypblfytb/20200413094901811.html>.
- [5] HUNGER SP, MULLIGHAN CG. Acute lymphoblastic leukemia in children[J]. New England Journal of Medicine, 2015, 373(16):1541-1552.
- [6] 鄢嘉谟. 药物不良反应发生情况分析[J]. 活力,2014(12):108.
- [7] MICALE MA. Pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology, 2018,22(11):451-464.
- [8] 魏盈盈,焦激激,程 思等. 大剂量甲氨蝶呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病的血药浓度与不良反应的相关性[J]. 中国医院药学杂志,2014,34(22):1915-1918.
- [9] 王春燕,袁亚柠,田大艳,等. 急性淋巴细胞白血病患者出院后口服化学治疗药物依从性影响因素分析[J]. 中国药业, 2022,31(1):26-29.
- [10] BROWN P, INABA H, ANNESLEY C, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia, version 2. 2020 [J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2020,18(1):81-112.
- [11] 储金华,谢志伟. 大剂量阿糖胞苷治疗儿童白血病不良反应[J]. 安徽医学,2011,32(1):38-40.
- [12] 王 迪,魏 岚,刘 希,等. 抗代谢类抗肿瘤药物对人肿瘤细胞中核苷酸代谢的影响[J]. 西北药学杂志,2015,30(1): 59-65.
- [13] 朱 青,徐丽华. 抗肿瘤药致骨髓抑制的相关因素分析[J]. 药学与临床研究,2015,23(1):68-70.

(收稿日期:2022-04-09;修回日期:2022-06-27)