

127 例铂类抗癌药物不良反应报告回顾性分析

金星, 吴文清, 伍延婷

(鄂东医疗集团黄石市中心医院, 湖北 黄石 435001)

摘要:目的 探讨铂类药物不良反应(ADR)发生的特点及规律。方法 对该院 2010—2015 年填报的 127 例铂类药物 ADR 报告进行统计分析。结果 127 例 ADR 报告中顺铂 72 例(56.69%)和奥沙利铂 31 例(24.41%)最多见, >44 ~ ≤60 岁的中年病人所占比例最高 71 例(55.91%), 联合用药 73 例(57.48%); 临床表现以胃肠系统损害和血液系统损害最常见, 其中胃肠系统损害绝大多数出现于用药后当日, 而血液系统损害主要发生在用药后 1 ~ 10 d。结论 临床应加强铂类药物 ADR 监测工作, 保障肿瘤病人用药安全。

关键词:铂类药物; 不良反应; 安全用药

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.05.051

The retrospective analysis of 127 cases of adverse drug reactions reports induced by platinum anticancer drugs

JIN Xing, WU Wenqing, WU Yanting

(Department of Pharmacy, Huangshi Central Hospital of Edong Healthcare Group, Huangshi, Hubei 435001, China)

Abstract: Objective To investigate the characteristics and regularity of adverse drug reaction(ADR) induced by platinum anticancer drugs. **Methods** 127 ADR cases induced by platinum anticancer drugs in our hospital from 2010 to 2015 were analyzed retrospectively. **Results** The most common drugs in these ADR cases were cisplatin (56.69%) and oxaliplatin (24.41%). The patients aged from >44 ~ ≤60 years accounted for the highest proportion (55.91%). Combined use of drugs occurred in 73 cases (57.48%). The major clinical manifestations of ADR were the damages of gastrointestinal system and blood system. Most of the gastrointestinal system damage occurred in the day after the drug treatment, and blood system damage occurred mainly in 1 to 10 d after treatment. **Conclusion** ADR monitoring of platinum anticancer drugs should be strengthened to protect the safety of drug use in cancer patients.

Key words: Platinum anticancer drugs; Adverse drug reaction; Safe use of drugs

目前化疗是临床治疗癌症的主要措施之一, 而铂类药物作为临床不可或缺的化疗药物在科学研究与临床应用中取得迅猛发展^[1]。邢放等^[2]的研究结果显示, 抗肿瘤药引发的不良反应(ADR)中铂类药物发生 ADR 例数最多。

我院是湖北省特色肿瘤专科医院, 肿瘤病人集中, 近年来铂类药物销售金额始终占据抗肿瘤药销售榜前列, ADR 报告数量也呈逐年上升趋势。本研究对我院 127 例铂类药物 ADR 报告进行回顾性统计与分析, 总结铂类药物 ADR 的特点及规律, 为肿瘤病人安全、合理用药提供参考。

1 资料与方法

资料来源于医院信息管理系统(HIS)2010—2015 年填报的 127 例铂类药物 ADR 原始报告, 采用回顾性研究方法, 将病人年龄与性别、原患疾病与过敏史、用药方案、累及器官系统及临床表现、发生时间、报告类型及转归等信息录入 Excel 2013 进行汇总分析, 数值变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示。使用

SPSS 21.0 进行统计学分析, 两组间差异性比较采用 *t* 检验, 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 病人基本情况 127 例 ADR 病人中, 男性 64 例(50.39%), 女性 63 例(49.61%)。年龄最小者 24 岁, 最大者 76 岁, 平均年龄(55.76 ± 9.20)岁, 具体性别和年龄分布情况见表 1。

表 1 病人的性别与年龄分布

年龄/岁	男性/例	女性/例	合计/例	构成比/%
≤44	1	10	11	8.66
>44 ~ ≤60	34	37	71	55.91
>60	29	16	45	35.43
合计	64	63	127	100.00

原患疾病中肺癌 46 例, 乳腺癌 20 例, 结直肠癌 19 例, 胃癌 13 例, 宫颈卵巢癌 9 例, 鼻咽癌 6 例, 食管癌 4 例, 淋巴瘤 3 例, 胰腺癌、肉瘤各 2 例, 膀胱癌、颊癌和阴茎癌各 1 例。ADR 病人中既往有药物

表2 127例铂类药物ADR病人用药方案

药物	例数	联合用药例数	联合用药方案(例数)
顺铂	72	41	顺铂+多西紫杉醇(13例),顺铂+紫杉醇(9例),顺铂+依托泊苷(6例),顺铂+培美曲塞(5例),顺铂+长春瑞滨(5例),顺铂+长春新碱(2例),顺铂+阿霉素(1例)
奥沙利铂	31	17	奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶(11例),奥沙利铂+亚叶酸钙+替加氟(4例),奥沙利铂+卡培他滨(2例)
奈达铂	17	9	奈达铂+伊立替康(5例),奈达铂+吉西他滨(4例)
卡铂	7	6	卡铂+吉西他滨(6例)

过敏史者 32 例 (25.20%), 无过敏史者 56 例 (44.09%), 药物过敏史不详者 39 例 (30.71%)。

2.2 铂类药物用药情况 127 例 ADR 报告中顺铂 72 例 (56.69%), 奥沙利铂 31 例 (24.41%), 奈达铂 17 例 (13.39%), 卡铂 7 例 (5.51%); 其中单独用药 54 例 (42.52%), 联合用药 73 例 (57.48%)。具体药物使用方案见表 2。

2.3 ADR 累及系统或器官及主要临床表现 根据国家 ADR 监测中心《WHO 药品不良反应术语集》进行分类汇总, 铂类药物 ADR 累及系统或器官及主要临床表现见表 3。

表3 ADR累及器官或系统及主要临床表现

累及器官或系统	例次	构成比/%	主要临床表现
血液系统	51	28.49	白细胞减少、粒细胞减少、血小板减少
胃肠系统	88	49.16	恶心、呕吐、腹泻、厌食、吞咽困难
神经系统	29	16.20	局部麻木、感觉异常、神经炎、头晕、头痛
其他	11	6.15	无力、多汗、皮疹、瘙痒、疼痛

注:因部分 ADR 病人出现多种临床表现,故实际发生例次为 179 例。

2.4 ADR 发生时间 铂类药物 ADR 最快发生在用药后 20 min 左右, 最迟发生在用药后第 29 天。其中胃肠系统损害绝大多数出现于用药后当日, 而血液系统损害主要发生在用药后 1~10 d, 具体时间分布情况见表 4。

表4 铂类药物ADR发生时间分布

ADR 发生时间	例数	构成比/%
20 min ~ 24 h	74	58.27
1 ~ 10 d	44	34.65
10 d 以上	9	7.08
合计	127	100.00

2.5 ADR 报告类型及转归 参照《药品不良反应报告和监测工作手册》, 127 例 ADR 中一般不良反应 123 例 (96.85%), 严重不良反应 4 例 (3.15%, 均为住院时间延长)。经对症处理后痊愈 40 例 (31.50%), 好转 87 例 (68.50%), 无后遗症及死亡病例。

3 讨论

3.1 性别与年龄 127 例铂类药物 ADR 病人中男女性别比为 1.02:1, >44 ~ ≤60 岁的中年病人比例 (55.91%) 远高于 60 岁以上的老年病人 (35.43%)。虽然随着年龄增长恶性肿瘤发病率更高, 但老年病人受病情及体能状况限制可能导致接受化疗的人数反而少于中年病人, 因此发生 ADR 也较少。

根据中国恶性肿瘤发病和死亡分析的年龄性别发病率数据, 中青年人群中女性恶性肿瘤发病率明显高于男性, 而在老年人群中女性低于男性^[3]。本次研究也发现不同性别 ADR 病人的年龄分布存在统计学差异 ($t = 2.507, P = 0.017$), 女性病人年龄 (52.26 ± 9.38) 岁明显低于男性 (59.26 ± 7.76) 岁, 可能与前述女性恶性肿瘤发病率呈年轻化趋势有关。

3.2 原患疾病与过敏史 原患疾病中肺癌 (36.22%)、乳腺癌 (15.75%)、结直肠癌 (14.96%) 和胃癌 (10.24%) 最常见, 与铂类药物临床抗肿瘤谱及使用范围相符。ADR 病人中既往有药物过敏史者 (25.20%) 和药物过敏史不详者 (30.71%) 超过半数, 药物过敏史是临床诊断及用药的参考, 应引起医生和病人本人的高度重视。

3.3 铂类药物用药情况 127 例铂类药物 ADR 报告中顺铂 (72 例) 和奥沙利铂 (31 例) 最为常见, 主要与我院临床用量较大有关。抗肿瘤药联用也是 ADR 发生的主要原因, 本次研究中联合用药 73 例 (57.48%), 其中顺铂+多西紫杉醇 13 例 (DP 方案)、奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶 11 例 (FOLFOX 方案) 和顺铂+紫杉醇 9 例 (TP 方案)。

以铂类为主的两药化疗方案是我院治疗晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 的首选方案。虽然多西紫杉醇联合顺铂治疗晚期 NSCLC 临床疗效较为肯定, 但不良反应较严重, 对于一般情况较差的高龄病人可能并不适用^[4]。研究显示^[5]紫杉醇脂质体联合顺铂治疗老年 NSCLC 疗效显著, 可有效降低不良反应发生率, 提高老年病人的耐受性, 值得应用于临床。

FOLFOX 方案是目前国内外治疗胃肠道恶性肿瘤的常见辅助化疗和姑息性治疗方案,但不良反应较为严重,近年我院广泛使用可口服给药的卡培他滨联合奥沙利铂(XELOX 方案)治疗胃肠道恶性肿瘤。XELOX 方案使用方便,疗效与 FOLFOX 方案相当,且安全性更好,对于能够接受自我口服化疗、依从性良好的病人,卡培他滨是静脉输注氟尿嘧啶的一种可以接受的替代治疗选择^[6]。

3.4 累及系统或器官及主要临床表现 铂类药物 ADR 主要累及胃肠系统(49.16%)、血液系统(28.49%)以及神经系统(16.20%),主要是胃肠黏膜、骨髓等增殖活跃细胞对抗肿瘤药,尤其是细胞毒性药物较为敏感的缘故^[7]。不同铂类药物 ADR 的临床表现有所区别^[8-9]:顺铂胃肠系统毒性最严重,常引起严重的恶心呕吐,血液系统毒性其次;奥沙利铂在胃肠道毒性以及血液毒性方面大大降低,但引发的神经毒性最为明显;奈达铂和卡铂的骨髓抑制作用较为强烈,不仅使白细胞(尤其是粒细胞)减少,同时导致血小板减少的发生率也较高。

为降低 ADR 发生概率,铂类药物化疗前后通常需要采取相应的防治措施,如对重度致吐性化疗药所致恶心呕吐应联合使用地塞米松及 5-羟色胺受体拮抗剂^[10];防治血液系统毒性可应用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)及重组人白介素-11 纠正白细胞和血小板减少^[11];对铂类药物的剂量限制性神经毒性可采取间歇给药方式,同时使用谷胱甘肽、氨磷汀和维生素 E 等解毒剂和神经营养药物进行缓解^[11]。

3.5 ADR 发生时间 抗肿瘤药 ADR 多在用药后 1 d 内出现,如恶心、呕吐、急性神经毒性等^[12],本次研究中发生在用药后 20 min 的 ADR 病人即表现为恶心、呕吐症状,其他胃肠系统损害绝大多数出现于用药后 24 h 内,应将用药当日作为胃肠系统损害药学监护重点时间段。血液系统损害主要发生在用药后 1~10 d,最迟 1 例发生在用药后第 29 天,因此在服用对血液系统有损害的药物时在用药后的 1 个月内都应该定期检查病人血常规,以便及早发现血液系统方面的损害并采取相应措施^[13]。

铂类药物广泛应用于临床抗肿瘤治疗,但因其

选择性较低,引起 ADR 高发,影响病人化疗效果及生活质量,甚至中断化疗,导致化疗失败。近年来超分子大环化合物^[14]应用于铂类药物研发广受关注,利用具有明确肿瘤靶向基团的超分子键接物准确地将铂类药物带入到靶肿瘤组织和器官,不仅能有效地减少降解失活损失,还能因其靶向性明确而降低正常器官和组织的毒副作用,弥补目前传统铂类药物的缺点,提高治疗效果。

参考文献

- [1] 刘剑,徐韶东. 常见铂类抗肿瘤药物不良反应的比较与防治[J]. 中国药房,2013,24(30):2857-2859.
- [2] 邢放,许健,邢蓉. 我院 144 例抗肿瘤药不良反应分析[J]. 安徽医药,2014,18(8):1586-1588.
- [3] 陈万青,郑荣寿,曾红梅,等. 2011 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤,2015,24(1):1-10.
- [4] 柯春林,罗荣刚,林剑波,等. 多西他赛顺铂联合同步放疗治疗Ⅲ期非小细胞肺癌的临床疗效及安全性[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(21):2102-2104.
- [5] 闫加兴,李丽,曲学华,等. 紫杉醇脂质体的制备及其联合顺铂在老年非小细胞肺癌用药过程中不良反应的疗效观察[J]. 国际老年医学杂志,2016,37(5):200-204.
- [6] 何盛泉,赖家骏,张涛,等. XELOX 方案与 FOLFOX 方案新辅助化疗对进展期直肠癌病人的疗效比较[J]. 肿瘤药学,2016,6(1):70-73.
- [7] 王伟兰,赵粟裕,郭代红,等. 91 家医院抗肿瘤药致不良反应 7417 例报告分析[J]. 中国药房,2015,26(20):2784-2787.
- [8] 罗佳,陈金燕,曹丽芝,等. 393 例肿瘤病人药品不良反应报告分析[J]. 中国医院用药评价与分析,2014,14(11):1038-1041.
- [9] 谭书想. 常见铂类抗肿瘤药物耐药机制和不良反应的比较分析[J]. 中南药学,2015,13(5):517-520.
- [10] 张石革. 抗肿瘤药所致不良反应的防治与合理应用原则[J]. 中国医院用药评价与分析,2014,14(12):1060-1063.
- [11] 刘杨正,石年. 奥沙利铂神经毒作用模式及防治研究进展[J]. 毒理学杂志,2015,29(2):144-147.
- [12] 李海蓉,董利红. 抗肿瘤药致不良反应 473 例分析[J]. 中国药房,2014,25(10):926-928.
- [13] 吴颖其,刘琳琳,李青,等. 2005—2013 年某三甲医院血液系统损害相关药品不良反应报告分析[J]. 安徽医药,2015,19(12):2435-2437.
- [14] 高传柱,张艳,陈骥,等. 铂抗肿瘤药物-大环化合物给药体系的研究进展[J]. 药学报,2015,50(6):650-657.

(收稿日期:2016-11-01,修回日期:2017-01-10)