·药物安全与合理应用·

54 例新型抗肿瘤药物不良反应报告分析

程　军,韩一萱,汪　龙,朱玲娜
(蚌埠市第三人民医院药学部,蚌埠 233000)

[摘要]　**目的**:了解新型抗肿瘤药物不良反应的发生规律及特点,为临床合理用药提供参考。**方法**:收集 2015 年 1 月—2019 年 12 月我院上报蚌埠市药品不良反应中心关于使用的新型抗肿瘤药物引起的 54 例不良反应进行分析。**结果**:54 例新型抗肿瘤药物不良反应中,男性多于女性,以≥51 岁的老年人群为主(45 例,83.3%)。涉及新型抗肿瘤药物 15 种,发生不良反应的新型抗肿瘤药物以利妥昔单抗最多。新型抗肿瘤药物不良反应累及系统-器官的主要是皮肤及附件损害(19.8%)、消化系统损害(17.3%)。**结论**:新型抗肿瘤药物临床应用广泛,应重视其不良反应,保障患者安全有效使用新型抗肿瘤药物。

[关键词]　新型抗肿瘤药物;药品不良反应;报告
[中图分类号]　R969.3　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003－3734(2021)03－0280－05

Analysis of 54 cases of adverse drug reactions induced by new antitumor drugs

CHENG Jun, HAN Yi-xuan, WANG Long, ZHU Ling-na
(*Department of Pharmacy, The Third People's Hospital of Bengbu, Bengbu* 233000, *China*)

[**Abstract**]　**Objective**: To assess the general patterns and characteristics of adverse drug reactions (ADRs) induced by new antitumor drugs and provide reference for clinical medication. **Methods**: A total of 54 cases of ADR induced by new antitumor drugs were collected from January 2015 to December 2019 in Bengbu Adverse Drug Reaction Center, and analyzed statistically. **Results**: In the 54 ADR cases, male patients were more than females. The majority of the patients with ADR were over the age of 51 (n = 45, 83.3%). The ADR cases were related to 15 kinds of new antitumor drugs, of which the drug rituximab was the one that caused the most ADR. The main consequences of these ADR cases involved following damages: skin and its accessories damage (19.8%) and digestive system damage (17.3%). **Conclusion**: New antitumor drugs have been widely used in clinical. Clinicians and pharmacists should reinforce the monitoring on its using to ensure the safe and effective clinical application of new antitumor drugs.

[**Key words**]　new antitumor drugs; adverse drug reactions; report

近年来,新型抗肿瘤药物如小分子靶向药物和大分子单克隆抗体类药物进入临床,为许多肿瘤患者提供了更多的选择。为规范和加强抗肿瘤药物临床应用,近期,国家卫生健康委办公厅发布了《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2019 年版)》(以下简称《原则》)[1]。《原则》要求重视新型抗肿瘤药物相关性不良反应并定期进行分析,因此本文收集了 2015 年 1 月—2019 年 12 月我院新型抗肿瘤药物不良反应报表进行统计并分析,为提高新型抗肿瘤药物临床应用的安全性提供有益参考。

资料和方法

1　资料

收集我院 2015 年 1 月—2019 年 12 月上报到蚌埠市药品不良反应监测中心并被确认其关联性评价为可能、很可能、肯定的不良反应报表,从中筛选出 54 例新型抗肿瘤药物的不良反应,共 57 份

[作者简介]　程军,男,副主任药师,主要从事临床药学工作。联系电话:(0552)3030056,E-mail:22791240@qq.com。

报告(3 例患者使用不同的新型抗肿瘤药物而发生不良反应,所以不良反应报表数大于 54 例)。

2 方法

关联性评价标准及新的和严重的不良反应定义均以《药品不良反应报告和监测管理办法》(原卫生部第 81 号令)的内容为依据[2];新型抗肿瘤药物入选标准以《原则》[1]为准;因新型抗肿瘤药物分类比较复杂,本文中新型抗肿瘤药物的分类以张百红等[3]发表的《抗肿瘤靶向药物的分类》为参考依据。

结　果

1 性别与年龄分布

54 例不良反应患者中,男性 31 例(57.4%),女性 23 例(42.6%)。发生不良反应年龄为 34 ~ 86 岁,平均年龄为(63.6 ± 12.2)岁,具体分布见表 1。

表 1 患者性别与年龄分布

年龄/岁	ADR 例数/*n*			构成比/%
	男	女	合计	
31 ~ 40	0	1	1	1.9
41 ~ 50	3	5	8	14.8
51 ~ 60	6	5	11	20.4
61 ~ 70	9	9	18	33.3
> 70	13	3	16	29.6

2 新型抗肿瘤药物用药情况

57 份不良反应报表中,血液肿瘤用药 35 份,消化系统肿瘤用药 11 份,呼吸系统肿瘤用药 5 份,乳腺癌用药 3 份,泌尿系统肿瘤用药 2 份,头颈部肿瘤用药 1 份。口服给药 34 份,静脉给药 21 份,皮下注射 2 份。新型抗肿瘤药物超适应证用药 13 份。见表 2。

表 2 新型抗肿瘤药物超适应证用药统计

药品名称	说明书适应证	超适应证用药(例次)
沙利度胺	瘤型麻风病	多发性骨髓瘤(3)、骨髓增生异常综合征(1)、慢性粒细胞性白血病(1)
阿帕替尼	晚期胃腺癌或胃食管结合部腺癌	肺癌伴骨转移(1)、鼻咽恶性肿瘤(1)、胆囊恶性肿瘤(1)、结肠恶性肿瘤(1)、乳腺恶性肿瘤(1)
信迪利单抗	霍奇金淋巴瘤	肺恶性肿瘤(1)
安罗替尼	非小细胞肺癌	前列腺恶性肿瘤(1)
厄洛替尼	非小细胞肺癌	胰腺恶性肿瘤(1)

3 新型抗肿瘤药物分类

57 份不良反应报表中,小分子靶向药物 37 份,大分子单克隆抗体 20 份;共涉及 15 种新型抗肿瘤药物,其中血管靶向药物 6 种,分子靶向药物 5 种,免疫靶向药物 3 种,细胞靶向药物 1 种,具体见表 3。

表 3 发生 ADR 新型抗肿瘤药物分类

分类	品种	ADR 报表份数及构成比/份(%)	涉及药品(例次)
分子靶向药物	5	20(35.1)	酪氨酸激酶抑制剂:伊马替尼(14)、尼洛替尼(1)
			表皮生长因子受体抑制剂:西妥昔单抗(2)、尼洛替尼(1)
			HER2 抑制剂:曲妥珠单抗(2)
免疫靶向药物	3	19(33.3)	抗 CD20 抗体:利妥昔单抗(13)
			免疫调节剂:沙利度胺(5)
			PD-1 单抗:信迪利单抗(1)
血管靶向药物	6	15(26.3)	多靶点激酶抑制剂:安罗替尼(4)、瑞戈非尼(1)、索拉非尼(1)、舒尼替尼(1)
			血管内皮生长因子抑制剂:贝伐珠单抗(2)、阿帕替尼(6)
细胞靶向药物	1	3(5.3)	泛素-蛋白酶体抑制剂:硼替佐米(3)

4 新型抗肿瘤药物具体品种及临床表现

15 种新型抗肿瘤药物中,利妥昔单抗引起的 ADR 例次位居第 1,具体见表 4。

表 4 新型抗肿瘤药物具体品种及临床表现

药品名称	ADR 临床表现总例次	ADR 具体临床表现(例次)
利妥昔单抗	22	心悸(5)、胸闷(3)、寒战(3)、呼吸困难(1)、心动过缓(1)、血压升高(1)、便秘(1)、腹胀(1)上腹部烧灼感(1)、带状疱疹(1)、大面积斑丘疹伴瘙痒(1)、发热(1)、面色青紫(1)、血糖升高(1)
伊马替尼	19	胸闷(1)、骨痛(2)、皮疹(1)、恶心(4)、呕吐(1)、双下肢浮肿(1)、乏力(1)、全血细胞减少(1)、血小板减少(4)、颜面部水肿(1)、双手浮肿(1)、干眼症(1)
沙利度胺	8	便秘(3)、恶心(1)、乏力(1)、皮疹伴瘙痒(1)、双手、双足末梢麻木(1)、嗜睡(1)
阿帕替尼	8	血压升高(4)、口腔溃疡(1)、头晕(1)、皮疹(1)、皮肤溃疡(1)
西妥昔单抗	2	皮疹(1)、斑丘疹(1)
硼替佐米	4	双手末梢麻木(2)、恶心(1)、呕吐(1)
尼洛替尼	1	血糖升高(1)
曲妥珠单抗	3	心力衰竭(1)、胸闷(1)、心悸(1)
安罗替尼	4	乏力(2)、咳血(1)、蛋白尿(1)
贝伐珠单抗	2	注射部位疼痛(1)、发热(1)
瑞戈非尼	4	听力损害(1)、寒战(1)、高热(1)、皮疹(1)
索拉非尼	1	水疱性荨麻疹(1)
舒尼替尼	1	皮肤破损(1)
信迪利单抗	1	高热(1)
尼洛替尼	1	皮疹(1)

5 新型抗肿瘤药物 ADR 涉及系统及临床表现

14 种新型抗肿瘤药物,主要累及皮肤及其附件损害和消化系统损害,见表 5。

表 5 ADR 的系统(器官)及主要临床表现

累及器官或系统	临床表现	例次	构成比/%
皮肤及其附件损害	皮疹、斑丘疹、带状疱疹、口腔溃疡、皮肤破损、皮肤溃疡、水疱性荨麻疹、颜面部及四肢水肿	16	19.8
消化系统损害	便秘、恶心、呕吐、腹胀、上腹部烧灼感	14	17.3
循环系统损害	心悸、血压升高、心动过缓、心力衰竭	13	16.0
全身性损害	寒战、发热、高热、乏力、面色青紫	13	16.0
呼吸系统损害	胸闷、呼吸困难、咳血	7	8.6
神经系统损害	四肢麻木、嗜睡、头晕	5	6.2
血液系统损害	全血细胞减少、血小板减少	5	6.2
肌肉骨骼系统损害	骨痛	2	2.5
代谢与营养障碍	血糖升高	2	2.5
听力系统损害	听力损害	1	1.2
泌尿系统损害	蛋白尿	1	1.2
其他	注射部位疼痛、干眼症	2	2.5
合计	—	81	100.0

由于有些 ADR 报表临床表现涉及多个系统,故 ADR 临床表现统计例次多于 ADR 报表份数

6 ADR 因果关系评价、程度分级及转归

57 份不良反应中,关联性评价为“很可能”36 份,“可能”21 份;严重的不良反应 6 份,新的严重不良反应 1 份。所有的 ADR 经停药或对症处理后,痊愈 9 份,好转 48 份,无死亡病例。新的和严重的新型抗肿瘤药物不良反应具体见表 5。

表 5 新的和严重的新型抗肿瘤药物不良反应统计

药物	年龄/岁	性别	原患疾病	ADR/ADE 临床表现	转归
甲磺酸伊马替尼胶囊	66	男	慢性粒细胞性白血病	全血细胞减少[a]	好转
甲磺酸伊马替尼胶囊	65	女	慢性粒细胞性白血病	血小板减少[a]	好转
甲磺酸伊马替尼胶囊	47	男	慢性粒细胞性白血病	血小板减少[a]	好转
注射用曲妥珠单抗	67	女	乳腺癌术后肺转移	心力衰竭[a]	好转
利妥昔单抗注射液	66	男	非霍奇金淋巴瘤	带状疱疹[a]	好转
阿帕替尼片	86	男	胃恶性肿瘤	皮肤溃疡[a]	好转
瑞戈非尼片	42	女	结肠恶性肿瘤	听力损害[b]	好转

a:严重的药品不良反应;b:新的严重的药品不良反应

讨　论

54 例新型抗肿瘤药物不良反应的患者,男性略多于女性,可能与女性患者因自身的生理特点而更能耐受药物的不良反应有关[4];其年龄分布以≥51 岁的老年人群为主(45 例,83.3%),与恶性肿瘤发病的流行病学趋势相一致。另外,老年人各脏器功能的衰退等因素均影响药物毒性的耐受性。因此,对老年患者需加强用药安全性监护。

诱发不良反应的新型抗肿瘤药物临床应用广泛,涉及全身多个系统用药。因肿瘤治疗的特殊性,抗肿瘤药物在临床实践中超适应证用药比较常见[5]。调查发现,57 份新型抗肿瘤药物不良反应报表中,存在着超适应证用药 13 份,占 22.8%,以沙利度胺及阿帕替尼为主。《原则》[1]指出,抗肿瘤药物超说明书用药必须充分遵循患者知情同意原则,使用采纳根据依次是:其他国家或地区药品说明书中已注明的用法,国际权威学协会或组织发布的诊疗规范、指南,国家级学协会发布的经国家卫生健康委员会认可的诊疗规范、指南。鉴于篇幅,本文仅以沙利度胺为例:沙利度胺用于多发性骨髓瘤已经被美国 FDA 说明书[6]收录,用于骨髓增生异常综合征被相关诊疗指南(2019 年版)[7]收录。因此,沙利度胺用于多发性骨髓瘤及骨髓增生异常综合征循证医学证据较高,建议沙利度胺可用于多发性骨髓瘤及骨髓增生异常综合征。

57 份不良反应报表中以分子靶向药物为主,涉及 15 种新型抗肿瘤药物,利妥昔单抗位居第 1 位,可能与临床使用数量较大有关,也与药物本身的特性有关。利妥昔单抗主要不良反应为输液反应,一般在首次输液时发生,发生率在 70% 以上,临床主要表现为寒战、发热、胸闷、心悸、呼吸困难、皮疹等过敏样反应,输液前给予抗过敏药物或激素预处理可以减少输液反应发生[8]。值得注意的是,本文收集到 1 例 PD-1 单抗(信迪利单抗)诱发高热的不良反应。PD-1 单抗作为免疫检查点抑制剂,已成为近期肿瘤治疗领域的研究热点,通过抑制肿瘤细胞的免疫逃逸,增强 T 细胞的免疫应答来消除肿瘤,但同时也带来了免疫相关性不良反应,可累及任何部位,如肺、肝、心脏、皮肤等[9]。随着信迪利单抗被列入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2019 年版)》中,将在临床使用中更加广泛,要更加重视信迪利单抗引起的免疫相关性不良反应,尽力降低用药风险。

57 份不良反应报表中,皮肤及其附件损害位居第 1 位。新型抗肿瘤药物的皮肤不良反应常见,因皮肤正常组织也存在血管内皮生长因子受体及表皮生长因子受体等药物作用靶点,可以引起皮肤相关不良反应,新型抗肿瘤药物多数皮肤不良反应一般呈剂量依赖性和可逆性,治疗上基于皮疹的严重程度,轻者对症处理,重者则减量或停药[10]。本文收集到 1 例严重的新型抗肿瘤药物皮肤不良反应:86 岁胃癌晚期患者临床使用阿帕替尼联合卡培他滨化疗后 20 d 出现皮肤包块,并伴有破溃感染现象,收住院后怀疑可能与阿帕替尼靶向治疗有关,暂停使用阿帕替尼,给予抗感染和对症治疗后,症状改善。

除了 1 份严重的皮肤溃疡不良反应,还有 6 份严重的或新的新型抗肿瘤药物不良反应,要重点引起关注。3 份涉及伊马替尼的血液毒性报告,伊马替尼致血小板减少非常常见(≥10%)。一项纳入 8 项随机对照试验的 Meta 分析,结果表明伊马替尼引起Ⅲ~Ⅳ级血小板减少高达 14.3%[11]。最近,有学者采用网络 Meta 分析对慢性粒细胞白血病患者使用的 TKIs(博舒替尼、达沙替尼、伊马替尼、尼洛替尼、普纳替尼和雷多替尼)的血液毒性进行比较[12],发现达沙替尼因与多个关键激酶靶点结合,更容易

发生严重的血液毒性不良事件;而尼洛替尼因显示出更安全的特性,提示尼洛替尼作为慢性粒细胞白血病的患者初始治疗,可能获益更多。

收集到 1 份注射用曲妥珠单抗引起心力衰竭报告。李信娟等[13]进行的涉及 6 项Ⅲ期随机对照临床试验,包括 111 766 例使用曲妥珠单抗治疗乳腺癌患者的 Meta 分析,结果表明传统治疗联合曲妥珠单抗组与传统治疗比较,Ⅲ ~ Ⅳ级心脏毒性的发生率更高(RR = 2.89,95% CI 1.77 ~ 4.71,P < 0.001)。已经明确延长给药时间、联合蒽环类化疗、高龄是曲妥珠单抗心脏毒性的高危因素[14],建议在使用前,采用 SEER 数据库的风险预测模型进行曲妥珠单抗心脏毒性风险预测,减少和避免严重的心脏毒性事件发生[15]。另外,1 份严重不良反应报告为利妥昔单抗致严重带状疱疹。该患者患有非霍奇金淋巴瘤(NHL),1 年多来均采用 CHOP 方案(环磷酰胺 + 长春新碱 + 表柔比星 + 泼尼松)化疗,未发生带状疱疹,因病情进展给予 R-CHOP 方案治疗,在完成 2 次利妥昔单抗结束后 d 12 出现前胸部及后背部疱疹伴有疼痛而住院治疗,经临床药师进行用药评估,考虑与利妥昔单抗相关。Cho 等[16]研究表明,R-CHOP 方案与 CHOP 方案比较,NHL 患者 1 年内发生带状疱疹的风险增加(OR:1.38,95% CI:1.05 ~ 1.81,P = 0.021),希望引起临床医师关注。

瑞戈菲尼引起听力损害为新的严重不良反应。该患者因结肠癌Ⅳ期口服瑞戈菲尼片 80 mg,*qd* 治疗,在 d 15 时增加用量至 120 mg,*qd*,当天患者出现严重听力障碍,并伴有头面部及上肢皮疹、寒战、高热,体温达 39 ℃。收住院后,经耳鼻喉科检测提示双侧神经性耳聋,暂停使用瑞格菲尼,并给予地塞米松等药物治疗,2 周后寒战、高热症状消失,但听力未有明显恢复,5 周后听力主观有所改善。瑞戈非尼为多靶点激酶抑制剂,检索相关数据库,发现 1 例诊断为回肠神经内分泌肿瘤的 53 岁女性患者,在开始接受多靶点激酶抑制剂舒尼替尼治疗 15 d 后突然出现右侧听力丧失,尽管停用舒尼替尼并接受大剂量皮质类固醇治疗,患者的听力仍未恢复[17],作者认为可能的机制为抗 VEGF 药物可通过引起迷宫局部血流减少和/或微血管血栓形成而诱发听力丧失有关[17]。

综上所述,新型抗肿瘤药物所致不良反应的发生涉及全身多个器官或系统,且有严重和新的不良反应,对指导临床合理用药有一定的意义。随着国家药品集中采购及谈判政策的深入推进,更多的新型抗肿瘤药物将应用于临床,因此临床医师和药师要加强新型抗肿瘤药物不良反应的认识,加强用药监测,以减少不良反应的发生。

[参 考 文 献]

[1] 国家卫生健康委. 国家卫生健康委办公厅关于印发新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2019 年版)的通知[S]. 2019.

[2] 卫生部. 卫生部令第 81 号药品不良反应报告和监测管理办法[S]. 2011.

[3] 张百红,岳红云. 抗肿瘤靶向药物的分类[J]. 现代肿瘤医学,2017,25(2):299 - 303.

[4] 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.

[5] 李朵璐,赵松峰,张书伟,等. 住院患者抗肿瘤药物超说明书用药医嘱点评方法探讨与应用评价[J]. 中国医药学杂志,2015,35(8):746 - 750.

[6] 李立,张藻,杨倩,等. 门诊沙利度胺超说明书使用的评价及管理[J]. 中国现代应用药学,2019,36(10):1286 - 1290.

[7] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019 年版)[J]. 中华血液学杂志,2019,40(2):89 - 97.

[8] 甘戈,孙骏. 42 例利妥昔单抗药品不良反应/事件报告分析[J]. 药学与临床研究,2012,20(1):80 - 83.

[9] 刘甜,胡毅. PD-1/PD-L1 抑制剂免疫相关性不良反应及其处理综述[J]. 解放军医学院学报,2018,39(3):251 - 254.

[10] 王芳,唐旭华,周晖. 分子靶向抗肿瘤药物的皮肤不良反应及处理[J]. 中华皮肤科杂志,2016,49(7):519 - 523.

[11] 肖悦,缪李丽. 尼洛替尼/达沙替尼对比伊马替尼治疗初诊慢性期慢性髓系白血病的 Meta 分析[J]. 中国新药与临床杂志,2017,36(8):468 - 473.

[12] FACHI MM, TONIN FS, LEONART LP, *et al*. Haematological adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia: a network meta-analysis[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2019, 85(10): 2280 - 2291.

[13] 李信娟,黄浪,周建国,等. 曲妥珠单抗治疗乳腺癌患者心脏毒性的 Meta 分析[J]. 临床与病理杂志,2017,37(8):1678 - 1685.

[14] 徐虹,冀学宁. 曲妥珠单抗在 Her-2 阳性乳腺癌治疗中的心脏毒性[J]. 中国实用医药,2019,14(13):183 - 186.

[15] EZAZ G, LONG JB, GROSS CP, *et al*. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(1): e000472.

[16] CHO SF, WU WH, YANG YH, *et al*. Longitudinal risk of Herpes zoster in patients with non-Hodgkin lymphoma receiving chemotherapy: a nationwide population-based study[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 14008.

[17] DEKEISTER K, GRAILLOT E, DURBEC M, *et al*. Sunitinib-induced sudden hearing loss[J]. *Invest New Drugs*, 2016, 34(6): 792 - 793.

编辑:杨青/接受日期:2020 - 02 - 21