

我院163例肿瘤患者营养支持类药品致不良反应的关联性研究[△]

邢 玥*,董 梅[#](哈尔滨医科大学附属肿瘤医院药学部,哈尔滨 150086)

中图分类号 R979.1;R73 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)15-2122-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.15.24

摘要 目的:减少肿瘤患者营养支持类药品不良反应(ADR)的发生,提高其生存质量。方法:通过国家药品不良反应监测系统,提取我院2014—2016年肿瘤患者中由营养支持类药品(氨基酸、脂肪乳、电解质、维生素等)所致不良反应的患者资料。分析其年龄、体质量、ADR严重程度、性别、给药途径、所患肿瘤类型、营养支持药物的分类、ADR累及器官/系统/功能、转归、不良反应发生时间等特征,采用Spearman秩相关分析法或 χ^2 检验对严重程度、ADR发生时间、转归的相关因素进行关联性分析。结果:共收集病例163例。患者年龄(52 ± 13)岁、体质量(50 ± 23) kg;其中一般ADR 136例、严重ADR 27例;女性(108例)、静脉滴注(152例)、生殖系统肿瘤(43例)、氨基酸类注射剂(62例)的ADR发生例数多,ADR累及器官/系统/功能主要包括全身性反应(47例次)、消化系统(44例次)、循环系统(41例次)、皮肤及其附件(32例次)、神经系统(16例次);患者痊愈79例;ADR发生在给药24 h内的118例、超过24 h的45例。27例严重ADR患者均为静脉滴注给药,17例发生在24 h内,但未发现与ADR严重程度相关的危险因素($P > 0.05$);年龄($P = 0.005$)、性别($P = 0.001$)、所患肿瘤类型($P < 0.001$)与ADR发生时间存在相关性;体质量($P = 0.036$)、性别($P = 0.041$)、给药途径($P = 0.028$)与ADR的转归存在相关性。结论:医务人员应对肿瘤营养支持类药物引起的ADR给予重视,特别是当患者存在上述情况时,做到早期预防、密切监测、及时处理,以减少ADR的发生,改善患者生存质量。

关键词 营养支持类药物;肿瘤患者;不良反应;关联性分析

Correlation Study on Adverse Drug Reaction Induced by Nutrition Support Drugs of 163 Cases of Tumor Patients in Our Hospital

XING Yue, DONG Mei (Dept. of Pharmacy, the Affiliated Cancer Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To reduce the occurrence of ADR induced by nutrition support drugs in tumor patients, and to improve survival quality. METHODS: Through National ADR Monitoring System, the information of tumor patients with ADR induced by nutrition support drugs (amino acid, fat emulsion, electrolyte, vitamin and so on) were collected from our hospital during 2014-2016. Age, body weight, ADR severity, gender, route of administration, type of tumor, type of nutrition support drugs, organs/systems/functions involved in ADR, outcome, occurrence of time of ADR were all analyzed. Spearman rank correlation analysis or χ^2 test was adopted for correlation analysis of severity degree, occurrence time and factors ADR outcome. RESULTS: Totally 163 ADR cases were collected. Age of patients was (52 ± 13) years old, and body weight was (50 ± 23) kg. There were 136 general ADR and 27 severe ADR. ADR cases were mostly female case (108 cases), intravenous dripping (152 cases), reproductive system tumor (43 cases) and Amino acid injection (62 cases). Organs/systems/functions involved in ADR included systemic reaction (47 case time), digestive system (44 case time), circulatory system (41 case time), skin and its appendants (32 case time) and nervous system (16 case time). 79 patients were cured; 118 ADR cases occurred within 24 h after medication, and 45 ADR cases occurred more than 24 h after medication. 27 patients with severe ADR were given relevant medicine intravenously, and 17 ADR cases occurred with 24 h. However, no risk factors were found related to the severity degree of ADR ($P > 0.05$). Age ($P = 0.005$), gender ($P = 0.001$), types of tumor ($P < 0.001$) were correlated with the occurrence time of ADR. Body weight ($P = 0.036$), gender ($P = 0.041$), administration route ($P = 0.028$) were correlated with ADR outcome. CONCLUSIONS: Medical staff should pay attention to ADR induced by nutrition support drugs, early prevention, close monitoring and timely management so as to reduce the occurrence of ADR and improve survival quality.

KEYWORDS Nutrition support drugs; Tumor patients; ADR; Correlation analysis

药品不良反应(Adverse drug reaction, ADR)是指合

[△] 基金项目:黑龙江省自然科学基金资助项目(No.D2007-66)

* 药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0451-86298568。

E-mail:124981153@qq.com

[#] 通信作者:主任药师,博士。研究方向:医院药学。电话:

0451-86298880。E-mail:13804567370@163.com

格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的或意外的有害反应,是引起患者死亡的重要原因之一^[1]。肿瘤患者,尤其是进展期恶性肿瘤患者,常常出现机体代谢紊乱、营养不良、免疫功能下降等一系列表现,相应的营养支持疗法也成为肿瘤临床治疗中重要的一部分^[2]。

与其他类型药品类似,氨基酸、脂肪乳、电解质、维生素等营养支持类药物也会出现ADR。相对于其他病患,ADR的发生无疑会使肿瘤患者在精神和身体上遭受更为巨大的折磨。因此,针对肿瘤患者的营养支持类药物不良反应研究也显得尤为重要,可以为今后临床用药提供参考^[3]。

1 资料与方法

1.1 资料来源

搜集我院2014—2016年上报至“国家药品不良反应检测系统”的病例,以原患疾病为肿瘤且使用营养支持类药物(氨基酸、脂肪乳、电解质、维生素)为条件,对重复数据进行删除,摒弃与研究目标不相关的属性,最终获得符合要求的病例,共计163例。

1.2 分析方法

采用回顾性研究方法,分别对163例ADR所涉及的患者年龄、体质量、性别、ADR严重程度、给药途径、原患疾病、药物分类、ADR累及器官/系统/功能及临床表现、转归、不良反应发生时间等进行统计分析。计量资料间比较使用Spearman秩相关检验,分类变量关联性分析采用两种属性独立性 χ^2 检验,检验水准设定为 $\alpha=0.05$,即 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。使用SPSS 20.0软件对交叉列联表进行统计分析,得出ADR与用药品种、用药人群间的各项构成比,以及发生ADR严重程度、发生时间、转归的相关性。

2 结果

2.1 ADR患者基本信息描述

本研究中,患者年龄为(52±13)岁,体质量为(50±23) kg。发生ADR的病例中,女性、静脉滴注、生殖系统患者、氨基酸类注射剂患者出现ADR的情况居多,且多数未痊愈,ADR多发生在营养支持治疗后24 h之内,严重ADR 27例占总例数的16.56%。ADR患者基本信息见表1。

2.2 ADR累及器官/系统/功能及临床表现

为了解ADR累及的器官/系统/功能及临床表现,笔者对收集的数据加以汇总整理。163例ADR累及多个器官/系统/功能,包括皮肤及其附件、消化系统等。由于同一病例的ADR可累及多个器官/系统/功能,故实际例次大于163。以消化系统及全身性反应较多,分别占ADR总例次的22.92%和24.48%。ADR累及器官/系统/功能及临床表现见表2。

2.3 不良反应中严重程度的相关因素关联分析

依据2011年《药品不良反应报告和监测管理办法》(卫生部令第81号)对ADR严重程度的界定,把数据分为两类,即一般ADR和严重ADR,并对影响ADR严重程度的因素进行分析。可以看出,严重的ADR反应27例,全部集中在由静脉滴注的给药途径,而在这27例严重病患中,有10例发生在给予营养支持类药物24 h之

表1 ADR患者基本信息

Tab 1 Basic information of ADR cases

变量	分类	例数(%)
年龄($\bar{x}\pm s$),岁		52±13
体质量($\bar{x}\pm s$),kg		50±23
性别	男	55(33.74)
	女	108(66.26)
严重程度	一般	136(83.44)
	严重	27(16.56)
给药途径	静脉滴注	152(93.25)
	静脉注射	11(6.75)
所患肿瘤类型	生殖系统	43(26.38)
	消化系统	32(19.63)
	甲状腺	39(23.93)
	呼吸系统	32(19.63)
	其他	17(10.43)
药物分类	氨基酸	62(38.04)
	脂肪乳	53(32.52)
	电解质	16(9.82)
	维生素	32(19.63)
转归	未痊愈	84(51.53)
	痊愈	79(48.47)
不良反应发生时间	24 h以内	118(72.39)
	24 h以外	45(27.61)

表2 不良反应累及的器官/系统/功能以及临床表现

Tab 2 Organs/systems/functions involved in ADR and its clinical manifestations

ADR累及器官/系统/功能	例次	构成比,%	临床表现
皮肤及其附件	32	16.67	皮疹、瘙痒、潮红、局部红肿、胀痛
消化系统	44	22.92	恶心、呕吐、胃不适、肝功能异常
血液系统	2	1.04	白细胞计数下降、升高
呼吸系统	8	4.17	胸闷、呼吸急促、呼吸困难
循环系统	41	21.35	血压异常、心动过速、心悸、静脉炎
视力	1	0.52	视力异常
神经系统	16	8.33	精神障碍、头晕、疼痛
全身性反应	47	24.48	寒战、体温升高、过敏反应、过敏性休克
肌肉骨骼系统	1	0.52	肌肉颤搐
合计	192	100	

后,占严重ADR总例数的37.04%。所以在给予营养支持类药物之后,应继续密切观察。然而,使用关联性分析未发现与ADR严重程度相关的危险因素($P>0.05$)。ADR严重程度相关因素见表3。

2.4 不良反应发生时间相关因素关联分析

为了解ADR发生时间的影响因素,笔者按照ADR发生时间把数据分为两类,ADR发生在给药后24 h以内和24 h以后,ADR发生时间的相关因素分析见表4。

结果显示,患者的年龄与不良反应发生时间存在相关性,结果有统计学意义($P=0.005$)。男性55人,25人发生在24 h之后,占男性总人数的45.45%;女性108人,20人发生在24 h之后,占女性总人数的18.52%。经统计分析结果显示,性别与不良反应发生时间存在相关性($P=0.001$)。而消化系统肿瘤ADR反应中有16人,即50.00%的患者发生在24 h以后;其次是呼吸系统,有14人约43.75%的患者发生在24 h以后,存在相关性($P<$

0.001)。体质量、给药途径、药物种类以及疾病转归未发现与ADR发生时间有相关性($P < 0.05$)。

表3 ADR严重程度相关因素分析

Tab 3 Analysis of the factors related to the severity of ADR

因素	分类	一般ADR	严重ADR	χ^2	P
年龄($\bar{x} \pm s$), 岁		53 ± 13	50 ± 15	-0.032	0.684
体质量($\bar{x} \pm s$), kg		59 ± 10	61 ± 10	0.059	0.455
性别	男	44	11	0.383	0.536
	女	92	16		
给药途径	静脉滴注	125	27	1.233	0.214
	静脉注射	11	0		
所患肿瘤类型	生殖系统	37	6	2.093	0.719
	消化系统	25	7		
	甲状腺	34	5		
	呼吸系统	25	7		
	其他	14	2		
药物种类	氨基酸	55	7	4.544	0.197
	脂肪乳	42	11		
	电解质	15	1		
	维生素	24	8		
发生时间	24 h以内	101	17	0.930	0.335
	24 h以后	35	10		
结果	未痊愈	72	12	0.355	0.551
	痊愈	64	15		

表4 ADR发生时间的相关因素分析

Tab 4 Analysis of related factors of occurrence time of ADR

因素	分类	24 h以内	24 h以后	χ^2	P
年龄($\bar{x} \pm s$), 岁		51 ± 13	56 ± 13	0.220	0.005
体质量($\bar{x} \pm s$), kg		60 ± 10	59 ± 9	-0.099	0.208
性别	男	30	25	11.916	0.001
	女	88	20		
给药途径	静脉滴注	111	41	0.105	0.498
	静脉注射	7	4		
所患肿瘤类型	生殖系统	38	5	29.439	<0.001
	消化系统	16	16		
	甲状腺	36	3		
	呼吸系统	18	14		
	其他	10	6		
药物种类	氨基酸	48	14	2.657	0.446
	脂肪乳	34	19		
	电解质	12	4		
	维生素	24	8		
转归	未痊愈	59	25	0.211	0.646
	痊愈	59	20		

2.5 不良反应转归相关因素关联分析

为了解ADR预后转归的影响因素,笔者按照ADR预后结果把数据分为两类,痊愈和未痊愈。ADR转归的相关因素分析见表5。

表5结果显示,患者的体质量与ADR的预后转归存在相关性($P = 0.036$)。男性ADR患者中有20人痊愈,占男性总人数的36.36%,女性ADR患者中有59人痊愈,占女性患者总例数的54.63%,女性更易痊愈转归,且存在关联性($P = 0.041$)。静脉滴注ADR患者人中痊愈的占46.05%,静脉注射的占81.82%,后者更易痊愈转

归,且存在关联性($P = 0.028$)。年龄、所患肿瘤类型、药物种类与ADR的转归无相关性($P > 0.05$)。

表5 ADR转归的相关因素分析

Tab 5 Analysis of related factors of ADR outcome

因素	分类	未痊愈	痊愈	χ^2	P
年龄($\bar{x} \pm s$), 岁		51 ± 12	53 ± 13	0.087	0.267
体质量($\bar{x} \pm s$), kg		61 ± 9	57 ± 10	-0.165	0.036
性别	男	35	20	4.164	0.041
	女	49	59		
给药途径	静脉滴注	82	70		0.028
	静脉注射	2	9		
所患肿瘤类型	生殖系统	17	26	6.295	0.178
	消化系统	18	14		
	甲状腺	23	16		
	呼吸系统	14	18		
	其他	11	5		
药物种类	氨基酸	29	33	2.156	0.541
	脂肪乳	30	23		
	电解质	10	6		
	维生素	15	17		

3 讨论

肿瘤是影响人类健康的最严重的疾病之一,肿瘤细胞的无限增殖及机体代谢紊乱等会消耗患者大量的营养物质和能量。尤其处于晚期和快速进展期的患者,很容易导致营养不良^[4-6]。营养不良是恶性肿瘤常见的伴随性疾病,对肿瘤患者产生多种负面影响,如病死率提高、手术风险增加、术后并发症发生率增加、对化疗或放疗的耐受度下降、生活质量下降等^[7-8]。对于肿瘤患者进行营养支持治疗也是必要的,营养支持治疗有利于减少肿瘤患者放化疗或者疾病本身带来的痛苦,提高生活质量^[9-10]。

3.1 应重点监测不良反应的高发人群

由表1可知,在ADR的发生人群中,女性发生例数(108例)远多于男性(55例),静脉滴注的发生例数(152例)远多于静脉注射(11例)。ADR发生时间多集中在给予营养支持的当天,但有27.61%的病例在给予营养支持24 h后发生ADR。对于给予抗肿瘤营养支持类药物的女性,使用静脉滴注的方式给药时应相对注意,由于仍存在较多的患者在24 h之后仍可能存在不良反应的可能,此类患者需留待观察。

表2结果显示,ADR累及的器官/系统/功能损害以全身症状为主,其次是消化系统,分别占24.48%和22.92%。严重程度上来说ADR多为一般性的,严重的有27例,占16.56%。ADR虽然大部分经治疗转归良好,但个别还是会造成严重的后果,因此一定要加强用药监护,完善ADR制度,并定期整理反馈ADR情况。

3.2 影响不良反应严重程度、发生时间、转归的相关因素

有研究学者在其他类型药品的ADR研究中发现,ADR与患者年龄和给药方式存在相关性^[11-13],如女性ADR发生率高于男性^[14]。在本文的研究中,笔者针对肿

瘤患者使用营养支持类药物后发生 ADR 的病例,分析 ADR 严重程度、发生时间、转归的相关因素,以了解 ADR 发生的危险因素。结果显示,ADR 发生时间与年龄、性别、所患疾病种类具有相关性;ADR 转归与患者性别、体质量、给药途径有相关性。本研究中,有 27 例严重 ADR 病例,占总发病人群的 37.04%,全部集中在以静脉滴注为用药方式上。其中 10 例未发生在给予营养支持的 24 h 内,这就给予医患工作人员警示,对于给予营养支持,24 h 内未发生严重不良反应的人群,应继续保持警惕,密切注意患者的临床症状,及时发现,以免耽误治疗良机,造成严重后果。在对发生 ADR 时间的研究中,笔者发现患者的年龄性别与 ADR 发生时间存在相关性。本研究中,男性 55 人,25 人发生在营养支持治疗结束 24 h 之后,占男性总人数的 45.45%;女性 108 人,20 人发生在营养支持治疗结束 24 h 之后,占女性总人数的 18.52%,结果显示男性 ADR 更易发生在药物治疗的 24 h 之后,提示临床可对使用营养支持类药物治疗的男性肿瘤患者适当延长药学监护时间。在对 ADR 转归相关因素的研究中,笔者发现患者的体质量、性别以及滴注方式与其相关。男性 ADR 患者中有 20 人痊愈,占男性总人数的 36.36%;女性 ADR 患者中有 59 人痊愈,占女性总人数的 54.63%,结果显示女性更易痊愈。在静脉滴注 ADR 患者人中,痊愈的占 46.05%,在静脉注射的 ADR 患者人中,痊愈的占 81.82%,后者更易痊愈。获得转归有关联的相关因素以后,医务工作者就可以对相关的人群重点关注,以防止 ADR 恶化,减少 ADR 带来的伤害。

3.3 本研究的局限性

本研究对 ADR 人群分布,以及临床表现进行了汇总,重点关注了严重程度、发生时间及 ADR 转归预后的影响因素的分析。但仍然存在一定局限性,如仅收集了我院 2014—2016 年通过国家药品不良反应监测系统上报的 163 例使用肿瘤营养支持类药物后发生 ADR 的病例,未能含括未上报系统的病例,样本量偏少,如能扩大样本信息,可减少偏倚的发生。

综上,营养支持类药物所致 ADR 是可以预防的,需要医务工作者特别关注与 ADR 发生、发展有关的危险因素^[15-17]。同时,我院作为肿瘤专科医院,了解肿瘤患者使用营养支持药物产生 ADR 的特点及规律,充分认识药物治疗的双重性,加强对严重 ADR 的监测,做好 ADR 的处理预案,对提高肿瘤的治疗效果以及改善患者生存质量均有益处。

参考文献

- [1] 徐帆,张云玲.我院 2013—2014 年 151 例新的药品不良反应报告分析[J].中国药房,2015,26(32):4510-4512.
- [2] 石汉平.重视肿瘤营养学的学科发展[J].中国医学前沿杂志,2016,8(1):1-3.
- [3] 陈明.医学数据挖掘综述[J].医学信息,2008,21(1):19-21.
- [4] MARIAN M, AUGUST DA. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in cancer patient study [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2014, 38(2):163-165.
- [5] HÉBUTERNE X, LEMARIÉ E, MICHALLET M, et al. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2014, 38(2):196-204.
- [6] 郭楠楠,武宜婷,赵峰.静脉营养支持在晚期恶性肿瘤患者中的应用及其对其生活质量的影响[J].实用临床医药杂志,2017,21(1):41-44.
- [7] 袁玲.胃肠肿瘤术后化疗患者的营养状况及对化疗不良反应的影响[J].中华护理杂志,2011,46(1):75-77.
- [8] 吴国豪.肿瘤患者的营养不良支持[J].中华普通外科学文献,2015,9(6):417-420.
- [9] 黎介寿,江志伟.营养与肿瘤治疗[J].中国肿瘤外科杂志,2010,2(1):1-2.
- [10] 高玉梅,鞠小敏.营养支持护理、心理护理对胃癌患者生活质量的影响[J].实用临床护理学电子杂志,2017,2(16):147-148.
- [11] 张洁.我院 178 例药品不良反应报告分析[J].中国保健营养,2017,27(9):45-46.
- [12] 逢晓云.313 例抗菌药物药品不良反应相关因素分析[J].药学服务与研究,2009,9(2):93-96.
- [13] 孙言才.12 249 例药品不良反应报告中年龄分布的分析评价[J].药物流行病学杂志,2014,23(1):29-34.
- [14] 孙言才,刘琳琳,史天陆.7 690 例药品不良反应报告中 ADR 性别差异的回顾性分析[J].安徽医学,2015,36(4):436-440.
- [15] ANGAMO MT, CURTAIN CM, CHALMERS L, et al. Predictors of adverse drug reaction-related hospitalisation in Southwest Ethiopia: a prospective cross-sectional study [J]. *PLoS One*, 2017, 12(10):e0186631.
- [16] 顾建东.592 例药物不良反应报告分析[J].中国医药导刊,2014,14(12):2173-2174.
- [17] 汤贵松.药物不良反应与合理用药[J].中医药管理杂志,2015,23(20):17-19.

(收稿日期:2017-12-28 修回日期:2018-05-20)

(编辑:刘明伟)