

某院1 731例药品不良反应报告分析

钱妍^{1*}, 何晶晶², 明鑫², 蒲洋洋², 胡敏², 杜成凤², 邓丹^{2#}(1.重庆医科大学附属第二医院药学部, 重庆400010; 2.重庆医科大学公共卫生与管理学院, 重庆400016)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)08-1070-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.08.19

摘要 目的:了解医院药品不良反应(ADR)发生的特点及规律,为临床合理用药提供参考。方法:收集某院2002年1月—2015年7月通过网络系统向国家ADR监测中心上报的1 731份ADR报告,分别按患者性别、年龄、因果关系评价、上报人员身份、ADR转归、涉及药品、给药途径、药物剂型、ADR累及器官/系统及主要临床表现等进行描述性统计分析。结果:1 731份ADR报告中,男性患者640例,女性患者1 091例;41~60岁、≥61岁患者各有676例、568例;严重的ADR 86例,一般的ADR 1 645例,新的ADR 249例,其中严重的ADR 19例;ADR因果关系评价多为“可能”(572例)和“很可能”(859例);上报人员大部分为医师(1 290例,74.52%),其次为药师(323例,18.66%)和护士(118例,6.82%);大部分患者ADR结果为好转和痊愈;ADR报告中涉及给药途径16种,其中口服、静脉滴注为主要给药途径,合计占92.95%;ADR报告中涉及32种药物剂型,以注射剂、片剂和胶囊为主,占总剂型的86.76%。结论:临床应加强ADR的监测和报告工作,尽可能减少静脉用药,特别注意老年患者用药安全性,促进临床合理用药,保障患者用药安全。

关键词 药品不良反应;报告;合理用药;分析

Analysis of 1 731 Cases of ADR in a Hospital

QIAN Yan¹, HE Jingjing², MING Xin², PU Yangyang², HU Min², DU Chengfeng², DENG Dan² (1.Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; 2. School of Public Health and Management, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the regularity and characteristics of adverse drug reaction (ADR) in our hospital, to reduce the incidence of ADR, and to provide reference for clinical rational drug use. METHODS: 1 731 ADR cases reported by our hospital during Jan. 2002 to Jul. 2015 to national ADR monitoring center through the network system were selected and analyzed statistically in respects of gender, age, related drugs, route of administration, causal relationship evaluation, reporting personnel status, ADR results and drug dosage form organs or systems involved in ADR and manifestation. RESULTS: There were a total of 1 731 ADR patients, among which 640 cases were male, and 1 091 cases were female; patients aged 41-60, ≥61 were 676, 568 cases; there were 86 cases of severe ADR and 1 645 cases of general ADR, 249 cases of new ADR, include 19 cases of severe ADR; causal relationship evaluation of ADR was “impossible” (572 cases) and “very likely” (859 cases) as the vast majority of staff reporting; the most of reporters were doctors (1 290 cases, 74.52%), followed by pharmacists (323 cases, 18.66%) and nurses (118 cases, 6.82%); ADR of most patients were improved and recovered. There were 16 routes of administration in ADR cases, among which intravenous infusion and oral administration were the main route of administration, accounting for 92.95%; ADR reports involved 32 kinds of dosage form, which mainly were injection, tablets and capsules, accounting for 86.76%. CONCLUSIONS: Great importance should be attached to ADR monitoring and reporting. We also should reduce the use of intravenous drugs, pay attention to the safety of drug use in elderly patients, promote clinical rational drug use, and ensure the safety of patients.

KEYWORDS ADR; Report; Rational drug use; Analysis

following parenteral gangliosides[J]. *Ann Neurol*, 1995, 38(2):218.

[10] Figueras A, Morales-Olivas FJ, Capellà D, *et al.* Bovine gangliosides and acute motor olynuropathy[J]. *BMJ*,

1992,305(6 865):1 330.

[11] 匡培根.药物引起的神经系统不良反应[M].北京:人民卫生出版社,2001:236.

[12] Scherer B, Pichler S, Bernheimer H, *et al.* Chronic progressive motor polyneuropathy after gangliosidetreatment [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1994,57(2):238.

(收稿日期:2015-03-02 修回日期:2016-01-12)

(编辑:李 劲)

* 副主任中药师。研究方向:临床药学。电话:023-63693109。E-mail:552590989@qq.com

通信作者:副教授,博士。研究方向:人群健康与统计决策。电话:023-68485008。E-mail:ddlinger@126.com

药品不良反应(ADR)是指合格药品在正常用法用量下应用于药物预防、诊断或治疗疾病过程中,发生的与治疗目的无关的有害反应,不包括无意或者有意超剂量用药及因医疗事故和因药物质量问题引起的有害反应。据世界卫生组织(WHO)统计,全球每年死亡人群中约1/7由不合理用药所致;每年有近1/3的患者的死亡原因非疾病本身,而是不合理用药;因ADR住院治疗患者约占住院总人数的5%,且约有10%~20%住院患者发生ADR,其中5%因严重的ADR导致死亡^[1]。我国ADR发生率约占住院患者的10%~30%,每年因ADR入院的患者达500万人次,每年约有19万人死于ADR^[2]。ADR是药品的固有属性,其监测结果是规范药品合理使用的重要依据,关系到广大患者的健康。此外,ADR监测是加强药品管理,确保患者安全用药的重要措施。因此,ADR监测受到医务人员和患者的重视^[3-4]。ADR报告和监测可以及时、有效控制药品风险,保障公众用药安全^[5]。为挖掘医疗机构ADR发生特点,探讨其一般规律及相关因素,提高医务人员对ADR上报工作重要性的认识,促进临床合理用药,降低ADR的发生率,现对某“三甲”医院2002年1月—2015年7月收集的1731份ADR报告进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源

在重庆市25家“三甲”医院中随机抽取某院作为研究对象,通过登录全国ADR监测系统,检索该院2002年1月—2015年7月上报的ADR,得到1731份ADR报告,导出生成Excel表。

1.2 数据处理及研究方法

采用文献法、资料收集法及回顾性分析方法等,利用统计分析软件SPSS 21.0和手工筛选方法,分别对1731份ADR报告,按患者性别、年龄、因果关系评价、上报人员身份、ADR转归、涉及药品、给药途径、药物剂型、ADR累及器官/系统及主要临床表现等进行描述性统计、分析。

2 结果

2.1 ADR总体情况

1731例ADR患者中,有明确既往ADR史161例,有家族ADR史22例。严重的ADR 86例,一般的ADR 1645例,新的ADR 249例,其中严重的ADR 19例。

2.2 发生ADR患者的性别与年龄分布

1731例ADR患者中,男性640例,占36.97%,女性1091例,占63.03%;41~60岁患者最多,有676例(39.05%)。比较不同性别间各年龄组的人数构成,差异有统计学意义($\chi^2=26.88, P<0.05$)。发生ADR患者的性别与年龄分布见表1。

表1 发生ADR患者的性别与年龄分布

Tab 1 Distribution of patient's gender and age in ADR cases

年龄,岁	男性,例	女性,例	合计,例	构成比,%
0~20	34	23	57	3.29
21~40	147	283	430	24.84
41~60	219	457	676	39.05
≥61	240	328	568	32.81
合计	640	1091	1731	100

2.3 ADR因果关系评价

应用WHO国际ADR监测合作中心对ADR因果关系评价建议使用的方法:根据“药品”和“不良事件”的关系程度,运用综合分析方法,将ADR分为肯定、很可能、可能、可能无关、待评价、无法评价6个等级。ADR因果关系评价见表2。

表2 ADR因果关系评价

Tab 2 ADR causality assessment

评价等级	报告人初步评价例数	构成比,%
肯定	279	16.12
很可能	859	49.62
可能	572	33.04
可能无关	7	0.40
待评价	13	0.75
无法评价	1	0.06
合计	1731	100

2.4 上报ADR人员身份

根据国家食品药品监督管理局ADR监测中心制定的ADR上报表及全国ADR监测网对上报人员的设定,将所有上报人员分成3类:医师、药师、护士。该院中上报人员主要为医师1290例(74.52%),其次为药师323例(18.66%)、护士118例(6.82%)。

2.5 ADR转归

ADR转归是指本次ADR经采取相应的医疗措施后的结果,不是指原患疾病的结局。ADR的结果有治愈、好转、有后遗症(即永久的或长期的生理机能障碍)及死亡。1731例ADR患者中停用可疑药品并接受对症治疗,1116例患者ADR结果为好转,602例患者ADR结果为痊愈,有后遗症6例,未好转4例,死亡3例。

2.6 引发ADR的给药途径分布

1731份ADR报告中,涉及给药途径16种,其中口服、静脉滴注为主要给药途径,合计占总数的92.95%。引发ADR的给药途径分布见表3。

表3 引发ADR的给药途径分布

Tab 3 Distribution of route of administration in ADR cases

给药途径	例数	构成比,%
口服	823	47.54
静脉滴注	786	45.41
静脉推注	46	2.66
肌肉注射	33	1.91
皮下注射	11	0.64
阴道给药	11	0.64
经眼给药	5	0.29
泵内注射	3	0.17
局部给药	3	0.17
关节内给药	2	0.12
经鼻给药	2	0.12
眼球内给药	2	0.12
局部注射	1	0.06
外用	1	0.06
胸膜腔内给药	1	0.06
直肠给药	1	0.06
合计	1731	100

2.7 引发ADR的药品剂型分布

1731份ADR报告中,涉及32种药物剂型。引起的剂型以注射剂、片剂和胶囊为主,占总剂型的86.76%。引发ADR的药品剂型见表4。

表4 引发ADR的药品剂型分布

Tab 4 Distribution of ADR-inducing dosage form

药品剂型	例数	构成比, %
注射剂	904	52.22
片剂	406	23.45
胶囊	192	11.09
丸剂	45	2.60
颗粒	26	1.50
肠溶片	25	1.44
分散片	23	1.33
缓释片	23	1.33
肠溶胶囊	20	1.16
混悬剂	10	0.58
口服溶液	8	0.46
散剂	7	0.40
滴丸	6	0.35
软胶囊	6	0.35
栓剂	6	0.35
滴眼液	5	0.29
肠溶微丸胶囊	2	0.12
合剂	2	0.12
贴剂	2	0.12
膏剂	1	0.06
含片	1	0.06
缓释胶囊	1	0.06
咀嚼片	1	0.06
控释口颊片	1	0.06
控释片	1	0.06
口服液	1	0.06
流浸膏	1	0.06
凝胶	1	0.06
喷雾剂	1	0.06
气雾剂	1	0.06
糖浆	1	0.06
洗剂	1	0.06
合计	1 731	100

2.8 发生 ADR 前 10 位的药品

发生 ADR 最多的药品为左氧氟沙星注射液,发生例数为 72, 占有所有药物数的 4.16%。发生 ADR 前 10 位的药品见表 5。

表5 发生 ADR 前 10 位的药品

Tab 5 Generic name for top 10 drugs in the list of ADR

序号	药品名称	例数	构成比, %
1	左氧氟沙星注射液	72	4.16
2	注射用哌拉西林钠舒巴坦钠	38	2.20
3	注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠	25	1.44
4	注射用乳糖酸阿奇霉素	24	1.39
5	碘普罗胺注射液	23	1.33
6	小金丸	20	1.16
7	盐酸莫西沙星片	20	1.16
8	注射用五水头孢唑林钠	17	0.98
9	注射用头孢唑肟钠	15	0.87
10	低分子右旋糖酐氨基酸注射液	14	0.81
	合计	268	15.48

2.9 ADR 累及器官/系统及主要临床表现

根据 WHO ADR 分类方法,将 1 731 例 ADR 按照 ADR 累及器官/系统及临床表现进行分类统计。可以看出,ADR 导致皮肤及其附件损害最常见,约为 900 例(42.92%),其次是消化系统、神经系统损害。同一药品引发的 ADR 可以在不同部位、

不同器官/系统表现出相应的症状,因此 ADR 发生的例次大于 ADR 的报告例数(1 731 例),共计 2 097 例次。ADR 累及器官/系统及主要临床表现见表 6。

表6 ADR 累及器官/系统及主要临床表现

Tab 6 Organs or systems involved in ADR and clinical manifestations

累及器官/系统	例次	构成比, %	主要临床表现
皮肤及其附件	900	42.92	皮疹、瘙痒、局部皮肤反应、荨麻疹、斑丘疹、黏膜溃疡、红斑
消化系统	453	21.60	恶心、呕吐、腹痛、腹泻、腹部不适、非特异性粪便异常、腹胀
神经系统	208	9.92	头晕、多汗、局部麻木、全身麻木、发麻
全身性反应	152	7.25	疼痛、精神障碍、不自主运动、口麻木、肢体麻木、头痛、脑病、癫痫
局部反应	143	6.82	过敏样反应、视觉异常、静脉炎、血管发红、局部刺激、面部肿胀、注射部位疼痛、眼周水肿、皮肤疾病、咽部异物感、口唇红肿、注射部位瘙痒
心血管系统	80	3.82	心悸、血压升高、高血压、低血压
循环系统	57	2.72	紫绀、低血压、静脉炎、皮下血肿、心悸、房颤
呼吸系统	49	2.34	呼吸困难、胸闷、咳嗽、呼吸急促、咽喉疼痛加剧
血液及造血系统	35	1.67	骨髓抑制、血小板减少、白细胞减少
其他	20	0.95	流感样症状、肌痛、结膜炎、腰部及全身关节疼
合计	2 097	100	

2.10 ADR 死亡病例分析

3 例死亡病例 ADR 分别为横纹肌溶解、多形性红斑、过敏性死亡,直接死因分别为心源性休克、多器官衰竭、呼吸循环衰竭。ADR 死亡病例分析见表 7。

表7 ADR 死亡病例分析

Tab 7 ADR death case analysis

原患疾病	ADR 名称	药品名称	剂量	直接死因
冠状动脉粥样硬化性心脏病、不稳定性心绞痛、慢性肾功能不全	横纹肌溶解(严重)	阿托伐他汀钙片	40 mg	心源性休克
舌痛、三叉神经痛	多形性红斑	卡马西平片	200 mg	多器官衰竭
晕厥	过敏性休克	碘海醇注射液	100 ml	呼吸循环衰竭

3 讨论

由本文结果可知,不同年龄段的男性和女性在药品引起的 ADR 方面均具有一定差异,说明性别对 ADR 有一定的影响。在 1 731 份报告中,女性发生率高于男性。女性体质量一般轻于男性,在使用治疗指数低的药物时为维持相同效应,女性可能需要更小剂量。另外,女性比男性有较高比例的脂肪和较低比例的水,可能会影响药物的分布和作用。因此,女性患者用药时可适当调整剂量,尤其是孕产妇以及肝/肾功能存在异常的患者^[6]。比较该院 ADR 所发生的不同性别间各年龄组的人数构成比,差异有统计学意义($\chi^2=26.88, P<0.05$)。从年龄分布来看,ADR 可发生在任何年龄段的人群,但主要集中在 41~60 岁年龄组,高于其他年龄组,这与该年龄段人群存在着不同程度的脏器功能退化、药物代谢速率慢、血浆蛋白含量降低等情况有关^[7]。ADR 已成为老年患者最常见的导致住院、发病和死亡的重要原因之一^[8]。因此,老年患者在治疗过程中,合理选择药物并根据患者个体的肝/肾功能及时调整用药量和疗程,并在给药过程中加强监护,对减少老年患者 ADR 的发生、提高老年患者用药安全性具有重要作用。

同时可见,因果关系判断初步评价为“很可能”和“可能”

均较高,共占总评价的82.66%。说明某院ADR报告的可信度较大,上报的质量较高,怀疑药品与ADR之间的因果论证强度较大。临床应加强对上报人员相关知识和评价能力的训练,提高上报人员的责任与意识,同时,各级ADR监测中心也应及时作出评价,使监测系统更加完善。

目前,我国ADR的上报制度是自愿原则,由“2.4”可以看出,医师和药师的上报占主要地位,且其病例报告质量较高,严重病例较多;护士报告数量少。今后应提高护士ADR的相关知识储备,全面开展ADR的上报工作。

此外,该院大多数ADR在停用可疑药品并给予对症治疗好后好转或治愈,只有极少数严重的ADR出现后遗症甚至死亡。

ADR涉及多种给药途径,在各种给药途径中以口服引起的ADR最多,达47.54%,居于首位;静脉滴注次之,占45.41%。静脉滴注主要是在医院进行,经过医护人员的观察,容易及时发现ADR并上报;而且,静脉滴注时药物直接进入血液,无肝脏首关效应,故其药理作用以及ADR较口服给药迅速而强烈^[9]。此外,药品的配制环境、药品质量、不易看到的配伍变化、溶剂、溶液稳定性、滴注速度、直接进入血液循环等因素均可能成为引起ADR的因素^[10-12]。因此,临床应根据患者病情选择合适的给药途径,以减少ADR的发生。

报告中引发ADR最多的药物剂型为注射剂和片剂,分别为904例和406例,两者占有所有剂型的75.67%。由表3、表4可以看出,药物剂型和给药途径有密切的关系,在所有ADR中,口服药出现的ADR最多,其次是注射剂。静脉注射药物直接进入血液系统,较其他给药途径对制剂的质量要求更高,而有时由于生产工艺问题,不可能把所有的伴随产物都完全分离出来,于是产生了杂质,尤其是注射用无菌粉末和注射剂中的增溶剂、赋形剂、抗氧化剂、防腐剂等都有可能成为诱发ADR的因素,还有注射液的pH值、渗透压、不溶性微粒、热原、内毒素、稳定性、配伍变化等许多因素也可诱发ADR^[13]。

发生ADR的前10位药品中有8种为注射剂,另两种为口服药物,这也与表3、表4相关联。再次说明静脉滴注和口服是最主要的引发ADR的给药途径。

由表6可知,ADR导致皮肤及其附件损害最常见,与有关报道一致^[14-15];其次是消化系统、神经系统和全身性损害。其临床表现分别以皮疹、瘙痒、恶心、呕吐、发热、寒战为主,原因可能为上述表现十分明显,容易被患者、家属及医务人员发现,并且不容易与其他反应混淆;而血液及造血系统损害比较少见,这可能与用药前后未能及时进行相关实验室检查,或患者尚未表现出明显临床症状有关。这需要相对较长时间的用药过程且经过一系列实验室检查,前后结果对比才能发现。

然而,ADR的发生是多因素共同作用的结果,本研究没有涉及如溶剂、滴速、配制浓度、联合用药及药物本身质量等因

素;而且,本研究仅收集某一家医院的资料,研究范围有所局限,且ADR报告质量参差不齐,此次报告的ADR仅为临床的一部分,在实际工作中,往往因为多种原因而发生漏报现象。希望今后能有更大范围的前瞻性临床相关研究,同时应加强ADR发生机制的基础性研究。

参考文献

- [1] WHO Uppsala Monitoring Center. *Safety Monitoring of medicinal products-guidelines for setting up and running a pharmacovigilance center*[M]. EQUUS London: 2 000.
- [2] 孙定人,齐平,靳颖华. 药物不良反应[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社,2003:前言.
- [3] 周文彬. 某院448例药品不良反应报告分析[J]. 中国医药指南,2015,13(12):171.
- [4] Vessal G, Mardani Z, Mollai M. Knowledge, attitudes and perceptions of pharmacists to ADR reporting in Iran [J]. *Pharm World Sci*, 2009,31(2):183.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会. 社区获得性肺炎诊断和治疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志,2006,29(10):651
- [6] 王利云. 不良反应340例报告分析[J]. 世界最新医学信息文摘,2014,14(4):205.
- [7] The uppsala monitoring center. *Adverser caction terminology WHO-ART*[EB/OL]. (2006-09-01)[2009-10-12]. <http://www.umcproducts.com/>.
- [8] Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2004,57(2):121.
- [9] 朱舒兵. 重庆市2004—2007年药品不良反应调查分析及评价[D]. 重庆:重庆大学,2008.
- [10] 张文晨. 125例药品不良反应报告分析[J]. 中国临床药理学杂志,2012,28(4):309.
- [11] 樊华,周盈. 272例药品不良反应报告分析[J]. 中国医药导报,2010,7(3):147.
- [12] 刘寿东. 某院561例药品不良反应报告分析[J]. 中国药房,2013,24(42):4 001.
- [13] 戴欣. 山西省某医疗机构2008—2011年药品不良反应综合分析[D]. 太原:山西医科大学,2013.
- [14] Grando LR, Schmitt TA, Bakos RM. Severe cutaneous reactions to drugs in the setting of a general hospital[J]. *An Bras Dermatol*, 2014,89(5):758.
- [15] Nayak S, Acharjya B. Adverse cutaneous drug reactions [J]. *Indian J Dermatol*, 2008,53(1): 2.

(收稿日期:2015-11-03 修回日期:2016-01-20)

(编辑:李 劲)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊,欢迎投稿、订阅