

2013—2019年四川省老年患者药品不良反应的回顾性分析[△]

邹林珂^{1*}, 闫峻峰^{1,2#}, 兰 姗³, 吴承云³, 刘 静¹, 吴行伟^{1,2}, 边 原^{1,2}, 杜 姗^{1,2} (1. 电子科技大学医学院, 成都 610072; 2. 四川省医学科学院/四川省人民医院/电子科技大学附属医院药学部个体化药物治疗四川省重点实验室, 成都 610072; 3. 四川省药品不良反应监测中心, 成都 610041)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)22-2757-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.22.12

摘要 目的: 了解四川省老年患者(≥65岁)药品不良反应(ADR)报告的现状及特点, 为保障其用药安全提供参考。方法: 调取2013—2019年四川省ADR监测中心自发呈报系统收集的老年患者ADR报告数据, 对报告类型、上报机构、关联性及患者年龄、性别、民族、药物类型、累及器官/系统等情况进行统计分析。结果与结论: 7年间, 四川省ADR监测中心收集的自发ADR报告共175 431例。“一般的”ADR报告的年占比从2013年的78.93%逐年下降至60.50%; “新的一般的”“严重的”ADR报告年占比逐年上升, 其中“新的一般的”ADR上升更明显; 主要上报机构是医疗机构, 年占比为92.79%~98.87%, 企业、个人呈报ADR的积极性有待提高; 关联性“肯定”的有8 031例(4.58%), “很可能”的有21 283(12.13%), “可能”的有146 117例(83.29%); 除272例ADR未报告性别外, 其余ADR涉及男性88 176例、女性86 983例, 以65~74岁最多(104 962例, 59.83%); 报告共涉及19个民族, 其中汉族患者166 752例(98.72%), 彝族、藏族、羌族老年患者ADR涉及药物的类别分布与汉族显著不同($P<0.01$)。上报总频次排名前3位的药物类别为抗感染药(31.10%)、中药(18.27%)、中枢神经系统药物(9.99%)。注射给药途径引发ADR最多(72.12%); ADR主要累及皮肤及其附件(21.47%)、胃肠系统(19.61%)和中枢及外周神经系统(18.55%)。氨茶碱注射液为唯一连续7年进入引发“新的一般的”ADR排名前10位的药品; 连续7年均进入引发“严重的”ADR排名前10位的药品有注射用头孢噻肟钠、注射用头孢曲松钠、注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠, 临床应予以高度重视。

关键词 四川省; 药品不良反应; 老年患者; 回顾性分析

Retrospective Analysis of ADR in Elderly Patients in Sichuan Province during 2013-2019

ZOU Linke¹, YAN Junfeng^{1,2}, LAN Shan³, WU Chengyun³, LIU Jing¹, WU Xingwei^{1,2}, BIAN Yuan^{1,2}, DU Shan^{1,2} (1. College of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610072, China; 2. Sichuan Key Lab of Individualized Drug Therapy, Dept. of Pharmacy, Sichuan Academy of Medical Sciences/Sichuan People's Hospital/the Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610072, China; 3. Sichuan Provincial ADR Monitoring Center, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the situation and characteristics of ADR reports in the elderly patients (≥65 years old) of Sichuan province, and to provide reference for guaranteeing the safety of drug use. **METHODS:** ADR reporting data of elderly patients collected by spontaneous reporting system of Sichuan ADR monitoring center from 2013 to 2019 were collected, and then analyzed in respects of report types, reporting institution, relationship, patients' age, gender, nationality, drug type, organ/system involved. **RESULTS & CONCLUSIONS:** In the past seven years, 175 431 cases spontaneous ADR were collected by Sichuan ADR monitoring center, and the annual proportion of “general” ADR reports decreased from 78.93% in 2013 to 60.50% year by year; the annual proportion of “new general” and “serious” ADRs increased year by year, among which that of “new general” ADR increased more obviously. The main reporting institutions were medical institutions, accounting for 92.79%~98.87% of the total annual reports. The enthusiasm of enterprises and individuals to report ADR needed to be improved; 8 031 cases (4.58%) were “positive” relationship, 21 283 cases (12.13%) were “likely”, 146 117 cases (83.29%) were “possible”. Except that the gender of 272 cases were not reported, there were 88 176 male cases and 86 983 female cases; most of them were 65-74 years old (104 962 cases, 59.83%). The reports covered 19 nationalities, among which there were 166 752 cases (98.72%) of Han nationality.

[△] 基金项目: 国家重点研发计划项目(No.2020YFC2005506); 四川省科院所科技成果转化资金任务(No.2017YSZH0028); 四川省干部保健科研课题项目(No.川干研2019-243); 中国药科大学国家执业药师发展研究中心项目(No.ndrplc201903-3)

* 药师, 硕士研究生。研究方向: 临床药学。E-mail: zlk1028@qq.com

通信作者: 主任药师, 硕士生导师。研究方向: 临床药学、医院药学。电话: 028-87393436。E-mail: 289302309@qq.com

The distribution of ADR related drug categories in elderly patients of Yi, Tibetan and Qiang nationalities was significantly different from that of Han nationality ($P<0.01$). The top three drug categories in the total frequency were anti-infective drugs (31.10%), traditional Chinese medicine (18.27%), and central nervous system drugs (9.99%). The injection route was the most likely to cause ADR (72.12%). ADR mainly involved skin and its appendants (21.47%),

gastrointestinal system (19.61%) and central and peripheral nervous system (18.55%). Aminophylline injection was the only drug in the top 10 drugs leading to "new general" ADR for consecutive 7 years. Cefotaxime sodium for injection, Ceftriaxone sodium for injection, Cefoperazone sodium and sulbactam sodium for injection were the top 10 drugs causing "severe" ADR in consecutive 7 years, which should be paid more attention in clinic.

KEYWORDS Sichuan province; Adverse drug reactions; Elderly patients; Retrospective analysis

根据国家统计局2020年最新发布的数据,我国老年人口(≥ 65 岁)达1.76亿,占总人口的12.6%^[1]。老年人脏器结构及生理功能退变,且对药物的处置和对药物的反应性等方面均发生改变,其发生药品不良反应(Adverse drug reaction, ADR)的风险更高^[2]。目前,ADR监测的主要方法有不良事件病历回顾法、自发呈报系统法、不良事件前瞻法等,其中ADR自发呈报系统方式的应用最为广泛^[3-4]。近年来,通过自发呈报系统上报的老年患者ADR监测报告的数量和占比逐年升高^[5]。基于此,本研究拟对2013-2019年四川省药品不良反应监测中心自发呈报系统收集到老年患者ADR报告数据进行统计、分析,旨在探讨其ADR发生的药物特点、风险特征以及ADR监测工作中存在的问题,为保障老年患者用药安全提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

调取2013年1月-2019年12月四川省药品不良反应监测中心自发呈报系统收集到的老年患者(年龄 ≥ 65 岁)ADR报告的相关数据,筛选关联性评价为“肯定”“很可能”“可能”的ADR报告共计175 431例。

1.2 统计分析项目与数据分析方法

收集纳入病例的上报机构、患者信息(性别、年龄、民族、ADR转归)、新的/严重的ADR情况、药品通用名称及类别、给药方式及剂型、ADR累及器官/系统和关联性评价等项目。采用Excel 2010软件录入信息,对ADR报告情况、药品信息、患者信息进行统计、排序和描述性分析。

药品分类参照《新编药理学(第17版)》,不同厂家生产的同一通用名(包括不同剂型)的药品计为同一品种。

ADR报告累及的器官/系统分类参照《世界卫生组织药品不良反应术语集》,当同一报告累及多个器官/系统、涉及多种临床表现时,分别计算例次。

使用SPSS 26.0软件对汉族与少数民族老年患者ADR报告涉及的药品类别分布情况进行比较;数据以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.3 评价标准

参照《药品不良反应报告和监测管理办法》对ADR进行分类,分为“一般的”“新的一般的”“新的严重的”“严重的”等4类,其中“一般的”是指在说明书中已有记载且程度分级为轻度、中度的ADR;“新的一般的”是指在说明书中未载明的轻度、中度ADR;“严重的”是指引起以下损害之一的ADR:(1)导致死亡,(2)危及生命,

(3)致癌、致畸、致出生缺陷,(4)导致显著的或者永久的人体伤残或者器官损害,(5)导致住院或者住院时间延长,(6)导致其他重要医学事件,如不进行治疗可能出现上述所列情况的ADR^[6]。“新的严重的”是指在说明书中未载明的严重ADR。

2 结果

2.1 ADR报告类型

对2013-2019年四川省药品监测中心自发呈报系统收集到的175 431例ADR报告的基本情况逐年分析,结果见表1。由表1可见,7年间四川省老年患者ADR数量逐年上升,其中“一般的”ADR报告占同年报告比(以下简称“年占比”)逐年下降,从2013年的78.93%逐年下降至60.50%;“新的一般的”“严重的”ADR报告年占比均逐年上升,其中“新的一般的”ADR报告年占比上升幅度最大。

表1 2013-2019年四川省老年ADR报告总数及年占比

Tab 1 Total number and annual proportion of elderly ADR reports in Sichuan province from 2013 to 2019

年份	一般的		新的一般的		新的严重的		严重的		合计
	例数	年占比,%	例数	年占比,%	例数	年占比,%	例数	年占比,%	
2013	10 299	78.93	2 420	18.55	130	1.00	200	1.53	13 049
2014	13 528	74.42	4 102	22.57	177	0.97	370	2.03	18 177
2015	16 323	72.78	5 268	23.49	254	1.13	584	2.60	22 429
2016	16 789	68.82	6 345	26.01	433	1.77	830	3.40	24 397
2017	17 433	66.91	6 884	26.42	639	2.45	1 100	4.22	26 056
2018	19 027	65.82	7 737	26.77	691	2.39	1 452	5.02	28 907
2019	25 663	60.50	11 586	27.32	1 994	4.70	3 173	7.48	42 416

2.2 ADR报告来源及关联性评价

2.2.1 报告来源 ADR报告的主要上报机构是医疗机构,共168 294例,各年度的年占比波动幅度不大,在92.79%~98.87%范围内;经营企业共上报6 400例,年占比为1.10%~6.76%;生产企业共上报585例,年占比为0.06%~0.94%;个人共上报146例,年占比为0.02%~0.19%;另外,2013年市级ADR监测站上报6例。

2.2.2 关联性评价 175 431例ADR报告中,关联性评价为“肯定”的有8 031例,占比为4.58%;“很可能”的有21 283例,占比为12.13%;“可能”的有146 117例,占比为83.29%。

2.3 患者基本情况

2.3.1 性别 除272例ADR报告未报告性别外,其余175 159例ADR报告中男性88 176例,略多于女性(86 983例)。

2.3.2 年龄 175 431例ADR报告中,65~74岁的老年患者104 962例(59.83%),75~84岁的老年患者57 730

例(32.91%),仅有12 739例(7.26%)为85岁及以上的老人患者。

2.3.3 民族 除6 524例ADR报告未填写民族外,其余168 907例ADR报告共涉及19个民族,其中汉族ADR报告最多,共166 752例(98.72%,166 752/168 907);其他少数民族2 155例,包括彝族953例、藏族732例、羌族183例、回族97例、蒙古族73例、土家族69例、苗族22例、满族9例、纳西族4例、壮族3例、傣族、白族各2例,阿昌族、布依族、傣族、侗族、仫佬族、维吾尔族各1例。

2.3.4 ADR转归 175 431例ADR报告中,治疗结局为“好转”的有88 348例,“痊愈”的有84 288例,共占总报告总数的98.41%;“未好转”的有928例(0.53%)、“死亡”的有40例(0.02%)、“不详”的有1 827例(1.04%)。40例死亡病例报告中,诱发药物以中药注射剂(27.50%,11/40)和抗感染药物(20.00%,8/40)居多;死亡原因主要为肺部/支气管感染(32.50%,13/40),且以注射给药途径(包括静脉滴注、皮内注射、皮下注射)为主,有32例(80.00%,32/40)。

2.4 药品情况

2.4.1 老年患者ADR涉及的药物类别 引起老年患者ADR的药品共涉及15类药物,排名前3位的药物分别为抗感染药、中药、中枢神经系统药物。老年患者ADR涉及的药物类别及主要药品见表2(表中维生素包含维生素C、维生素K₁、维生素B₆)。

2.4.2 不同民族人群的药物类别分布 汉族老年患者与彝族、藏族、羌族老年患者ADR的药物类别分布比较构成不同,主要药物类型的年占比组间比较差异均有统计学意义($P < 0.01$),详见表3。

2.4.3 ADR报告累及器官/系统分布及主要涉及药品

ADR报告共累及20个器官/系统,共249 802例次(同一ADR可累及多个器官/系统,故合计值>175 431),其分布及主要药品详见表4。由表4可见,累及器官/系统最多的为皮肤及其附件损害,主要表现为皮疹、瘙痒、红斑、皮炎等,主要涉及抗感染药;其次表现为胃肠系统损害,主要表现为恶心、呕吐、腹泻、腹痛等;中枢及外周神经系统损害排在第3位,主要表现为心悸、头痛、头晕、震颤、嗜睡等。

2.4.4 药品剂型与给药途径分布 175 431例ADR报告给药途径共49种,引发ADR排名前3位的依次为静脉滴注116 230例(66.25%)、口服45 124例(25.72%)、肌内注射3 033例(1.73%)。注射途径给药致ADR数量逐年增加,2013年的年占比最高(73.26%),主要涉及剂型为注射液、注射用冻干粉;口服途径给药致ADR数量位居第2位,年占比为25.20%~27.06%,主要涉及剂型为片剂、胶囊剂、颗粒剂;其他途径给药(包括皮肤、呼吸道、黏膜、腔道)致ADR数量逐年升高,主要涉及剂型为软膏剂、喷雾剂、滴眼剂等。老年患者ADR涉及主要给药途径分布情况见表5。

表2 老年患者ADR涉及的药物类别及主要药品

Tab 2 Drug categories and main drugs involved in elderly patients with ADR

药物类别	例数	构成比, %	排序前5位的药品(例数)
抗感染药	54 553	31.10	左氧氟沙星(9 411)、头孢曲松钠(3 119)、头孢唑肟钠(2 598)、头孢哌酮舒巴坦钠(2 088)、哌拉西林钠他唑巴坦钠(2 048)
中药	32 055	18.27	参麦(2 425)、清开灵(2 205)、香丹(2 116)、血塞通(冻干)(2 101)、舒血宁(1 802)
中枢神经系统药物	17 527	9.99	双氯芬酸钠(1 451)、布洛芬(1 123)、曲马多(1 273)、阿司匹林(570)、吗啡(497)
维生素类、营养类药物、酶制剂以及调节水、电解质和酸碱平衡的药物	16 157	9.21	氯化钠(5 335)、氨基酸(2 697)、葡萄糖(1 860)、维生素(1 437)、氯化钾(963)
心血管系统的药物	15 169	8.65	单硝酸异山梨酯(2 057)、硝苯地平(1 244)、环磷腺苷葡胺(967)、氨氯地平(804)、马来酸依那普利(686)
呼吸系统药物	12 528	7.14	氨茶碱(4 040)、多索茶碱(1 958)、氨溴索(1 109)、沙丁胺醇(870)、丙卡特罗(566)
消化系统药物	5 787	3.30	奥美拉唑(1 623)、消旋山莨菪碱(847)、泮托拉唑(784)、雷尼替丁(542)、西咪替丁(438)
抗肿瘤药物	4 410	2.51	奥沙利铂(478)、吉西他滨(353)、顺铂(601)、多西他赛(311)、紫杉醇(231)
各科用药	4 070	2.32	鲑降钙素(992)、唑来膦酸(628)、骨肽(320)、云南白药膏(226)、康柏西普(162)
影响血液及造血系统的药物	3 890	2.22	氨甲环酸氯化钠(1 558)、前列地尔(655)、卡络磺钠(173)、垂体后叶(164)、酚磺乙胺(113)
内分泌及代谢疾病用药	3 733	2.13	二甲双胍(856)、甲泼尼龙(538)、地塞米松(350)、阿卡波糖(203)、泼尼松(199)
自主神经系统的药物	2 225	1.27	山莨菪碱(1 160)、阿托品(144)、苯巴比妥东莨菪碱(65)、间苯三酚(30)、酚妥拉明(29)
其他类药物	1 896	1.08	卡介苗(191)、碘沙克醇(125)、碘海醇(51)、糜蛋白酶(40)、蔗糖铁(34)
泌尿/生殖系统药物	855	0.49	呋塞米(275)、坦洛新(105)、非那雄胺(77)、氢氯噻嗪(60)、别嘌醇(55)
主要影响变态反应和免疫功能的药物	576	0.33	氯雷他定(133)、氯苯那敏(90)、胸腺肽(59)、小牛脾提取物(36)、胸腺五肽(35)
合计	175 431	100	

表3 汉族与彝族、藏族、羌族老年患者ADR药物类别的分布情况比较[例(%)]

Tab 3 Distribution of ADR drug categories in elderly patients of Han nationality, Yi nationality, Tibetan nationality and Qiang nationality [case (%)]

民族	例数	抗感染药	中药	中枢神经系统药物	维生素类、营养类药物、酶制剂以及调节水、电解质和酸碱平衡的药物	心血管系统药物	呼吸系统药物	消化系统药物
汉族	166 752	51 713(31.01)	30 440(18.25)	16 775(10.06)	11 978(7.18)	15 489(9.29)	14 429(8.65)	6 240(3.74)
彝族*	953	452(47.43)	146(15.32)	62(6.51)	43(4.51)	82(8.60)	50(5.25)	33(3.46)
藏族*	732	258(35.25)	90(12.30)	39(5.33)	57(7.79)	58(7.92)	107(14.62)	30(4.10)
羌族*	183	45(24.59)	21(11.48)	16(8.74)	10(5.46)	18(9.84)	44(24.04)	7(3.83)

注:与汉族比较,* $P < 0.01$

Note: vs. Han nationality, * $P < 0.01$

表4 老年患者ADR累及的器官/系统分布及主要药物

Tab 4 Distribution of organs/systems involved in elderly patients with ADR and main drugs

器官/系统	例次	占比,%	总例次排名前5位的药物
皮肤及其附件损害	53 631	21.47	左氧氟沙星(4 736)、头孢曲松钠(1 695)、氯化钠(1 546)、头孢噻肟钠(1 440)、头孢哌酮钠舒巴坦钠(982)
胃肠系统损害	48 991	19.61	左氧氟沙星(3 694)、氨基酸(1 428)、氨茶碱(1 304)、甲环酸氯化钠注射液(1 249)、双氯芬酸钠(1 189)
中枢及外周神经系统损害	46 345	18.55	氨茶碱(2 420)、单硝酸异山梨酯(2 180)、左氧氟沙星(1 892)、葡萄糖(856)、参麦注射液(831)
全身性损害	39 705	15.89	单硝酸异山梨酯(1 702)、左氧氟沙星(1 601)、参麦注射液(846)、注射用血管通(冻干)(797)、清开灵注射液(781)
呼吸系统损害	17 350	6.95	参麦注射液(725)、香丹注射液(579)、左氧氟沙星(566)、马来酸依那普利(533)、卡托普利(444)
交感副交感神经系统损害	12 759	5.11	消旋山莨菪碱注射液(961)、氯化钠(306)、左氧氟沙星(304)、氨茶碱(281)、川芎嗪注射液(205)
用药部位损害	5 601	2.24	左氧氟沙星(634)、七叶皂苷(277)、氨茶碱(208)、注射用血管通(冻干)(109)、清开灵注射液(104)
血小板、出血和凝血障碍	3 625	1.45	阿司匹林(237)、头孢哌酮钠舒巴坦钠(218)、紫杉醇(138)、华法林(134)、吉西他滨(124)
白细胞和网状内皮系统异常	3 371	1.35	紫杉醇(303)、顺铂(231)、奥沙利铂(200)、多西他赛(194)、吉西他滨(167)
心血管系统一般损害	3 111	1.25	硝苯地平(82)、氨氯地平(75)、单硝酸异山梨酯(70)、参麦注射液(54)、丙泊酚(49)
视觉损害	2 825	1.13	左氧氟沙星(182)、山莨菪碱(165)、康柏西普(158)、伏立康唑(82)、妥布霉素地塞米松(67)
肝胆系统损害	2 617	1.05	阿托伐他汀(201)、左氧氟沙星(100)、异烟肼(93)、利福平(77)、吡嗪酰胺(65)
心外血管损害	2 455	0.98	左氧氟沙星(662)、前列地尔注射液(284)、七叶皂苷(108)、胺碘酮(101)、莫西沙星(68)
心率及心律失常	2 040	0.82	氨茶碱(237)、多索茶碱(111)、沙丁胺醇(53)、美托洛尔(48)、左氧氟沙星(43)
肌肉骨骼系统损害	1 876	0.75	唑来磷酸(205)、阿托伐他汀(111)、紫杉醇(100)、丙卡特罗(80)、沙丁胺醇(71)
泌尿系统损害	1 381	0.55	消旋山莨菪碱注射液(461)、甘露醇(53)、阿托品(45)、万古霉素(45)、阿昔洛韦(43)
代谢和营养障碍	1 316	0.53	胰岛素(160)、吠塞米(110)、格列齐特(53)、吡嗪酰胺(53)、二甲双胍(45)
听觉和前庭功能损害	358	0.14	阿米卡星(24)、庆大霉素(16)、左氧氟沙星(13)、丙卡特罗(11)、布洛芬(10)
红细胞异常	265	0.11	头孢唑肟(18)、阿司匹林(17)、吉西他滨(12)、顺铂(9)、奥沙利铂(8)
心肌、心内膜、心包及瓣膜损害	180	0.07	阿托伐他汀(18)、异烟肼(8)、左氧氟沙星(8)、辛伐他汀(6)、伏立康唑(5)
合计	249 802	100	

表5 老年患者ADR涉及主要给药途径分布情况

Tab 5 Distribution of ADR involved main administration route in elderly patients

年份	例数	注射途径给药		口服途径给药		其他途径给药	
		例数	年占比,%	例数	年占比,%	例数	年占比,%
2013	13 049	9 564	73.29	3 290	25.21	195	1.49
2014	18 177	13 003	71.54	4 864	26.76	310	1.71
2015	22 429	15 945	71.09	6 071	27.07	413	1.84
2016	24 397	17 601	72.14	6 245	25.60	551	2.26
2017	26 056	18 906	72.56	6 554	25.15	596	2.29
2018	28 907	20 565	71.14	7 618	26.35	724	2.50
2019	42 416	30 929	72.92	10 482	24.71	1 005	2.37
合计	175 431	126 513	72.12	45 124	25.72	3 794	2.16

2.4.5 “新的一般的”ADR 报告涉及药品 2013—2019年,“新的一般的”ADR 报告年占比逐年上升,引发相应ADR 排名前10位的均为注射剂型(注射液、注射用冻干粉),共涉及22个品种,包括中药注射剂9种、抗菌类药物5种、呼吸系统药物2种、中枢神经系统药物2种、心血管系统药物2种、电解质类药物2种,具体涉及药品见表6。连续7年进入引发“新的一般的”ADR 排名前10位的药物为氨茶碱注射液,其主要表现有麻木、腹痛、关节痛、幻视、幻听、寒战、潮红等。

2.4.6 “严重的”ADR 报告涉及药品 2013—2019年,“严重的”ADR 报告共12 027例(含“新的严重的”ADR 报告4 318例、“严重的”ADR 报告7 709例),引发相应ADR 排名前10位的药品共涉及28个品种,其中抗感染药12种、中药注射剂9种、抗肿瘤药2种、电解质类药物2种、呼吸/中枢神经/消化系统药物各1种,详见表7。连续7年均进入引发“严重的”ADR 排名前10位的药品有注射用头孢噻肟钠、注射用头孢曲松钠、注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠,均为第三代头孢菌素类或联合 β -内酰胺

表6 2013—2019年“新的一般的”ADR 涉及药品(排名前10位)的分布情况(例)

Tab 6 Distribution of drugs (top 10) involved in the “new general” ADR from 2013 to 2019 (case)

年份	排名前10位的药物
2013	参麦注射液(101)、香丹注射液(73)、注射用血管通(冻干)(64)、清开灵注射液(56)、丹参注射液(50)、注射用美洛西林钠(47)、注射用血管通(冻干)(44)、舒血宁注射液(39)、氨茶碱注射液(34)、参茸葡萄糖注射液(30)
2014	清开灵注射液(133)、参麦注射液(122)、香丹注射液(95)、注射用血管通(冻干)(87)、注射用血管通(冻干)(85)、氨茶碱注射液(74)、参茸葡萄糖注射液(59)、红花注射液(59)、舒血宁注射液(59)、乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液(57)
2015	清开灵注射液(161)、参麦注射液(141)、香丹注射液(113)、注射用血管通(冻干)(108)、氨茶碱注射液(101)、舒血宁注射液(82)、盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液(77)、红花注射液(75)、头孢曲松钠注射液(73)、乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液(69)
2016	清开灵注射液(217)、参麦注射液(173)、氨茶碱注射液(154)、注射用血管通(冻干)(139)、香丹注射液(114)、舒血宁注射液(111)、盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液(100)、注射用头孢曲松钠(91)、丹参川芎嗪注射液(83)、多索茶碱注射液(82)
2017	清开灵注射液(193)、氨茶碱注射液(171)、参麦注射液(145)、香丹注射液(135)、盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液(127)、注射用血管通(冻干)(112)、头孢噻肟钠注射液(99)、乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液(95)、舒血宁注射液(94)、丹参川芎嗪注射液(79)
2018	氨茶碱注射液(231)、清开灵注射液(141)、头孢噻肟钠注射液(124)、乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液(112)、头孢曲松钠注射液(110)、盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液(107)、丹参酮II、磺酸钠注射液(106)、盐酸川芎嗪注射液(104)、注射用血管通(冻干)(103)、香丹注射液(99)
2019	氯化钠注射液(1 240)、葡萄糖注射液(529)、氨茶碱注射液(348)、盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液(275)、注射用盐酸川芎嗪(172)、注射用头孢曲松钠(151)、注射用头孢噻肟钠(147)、注射用环磷腺苷葡胺(140)、注射用多索茶碱(125)、天麻素注射液(118)

酶抑制剂的复合制剂;注射用头孢曲松钠为唯一连续7年进入引发“严重的”ADR 排名前5位的药品;除氯化钠和葡萄糖注射液外,注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠在所有“严重的”ADR 报告中出现频率最高。

3 讨论

3.1 老年患者ADR 报告基本情况分析

2013—2019年四川省老年患者ADR 报告数量逐年增多,与国家药品不良反应监测中心统计数据整体趋

表7 2013—2019年“严重的”ADR涉及药品(排名前10位)的分布情况(例)

Tab 7 Distribution of drugs (top 10) involved in “severe” ADR from 2013 to 2019 (case)

年份	排名前10位的药品
2013	丹参注射液(9)、注射用头孢哌酮钠(9)、参麦注射液(8)、注射用青霉素钠(8)、注射用头孢曲松钠(8)、香丹注射液(7)、注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(7)、清开灵注射液(6)、注射用血塞通(冻干)(6)、刺五加注射液(5)
2014	参麦注射液(21)、注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(16)、注射用美洛西林钠(12)、注射用头孢曲松钠(12)、注射用头孢哌酮钠(11)、盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液(10)、红花注射液(9)、清开灵注射液(9)、乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液(9)、注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠(9)
2015	参麦注射液(32)、注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(21)、注射用头孢曲松钠(19)、舒血宁注射液(16)、注射用头孢哌酮钠(16)、香丹注射液(14)、注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠(13)、注射用头孢他啶(13)、黄芪注射液(12)、清开灵注射液(12)
2016	注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(33)、注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠(29)、注射用头孢曲松钠(28)、清开灵注射液(27)、香丹注射液(26)、盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液(25)、注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠(25)、参麦注射液(24)、舒血宁注射液(24)、注射用头孢哌酮钠(23)
2017	注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(38)、参麦注射液(33)、注射用头孢哌酮钠(33)、注射用头孢曲松钠(32)、注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠(29)、香丹注射液(27)、盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液(25)、紫杉醇注射液(25)、注射用环磷腺苷葡胺(24)、舒血宁注射液(23)
2018	注射用头孢哌酮钠(56)、盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液(53)、注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(49)、注射用头孢曲松钠(49)、注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠(36)、注射用环磷腺苷葡胺(34)、注射用血塞通(冻干)(34)、阿司匹林肠溶片(30)、乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液(27)、氨茶碱注射液(26)
2019	氯化钠注射液(787)、葡萄糖注射液(248)、注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠(95)、注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(95)、盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液(69)、顺铂注射液(68)、注射用头孢曲松钠(68)、注射用头孢哌酮钠(68)、阿司匹林肠溶片(64)、盐酸雷尼替丁注射液(64)

势^[3]一致。本研究报告来源较广,共涉及19个民族。ADR报告较多的汉族人群与彝族、藏族、羌族人群在涉及药物类别分布上存在显著差异,这可能与各民族用药习惯、患者机体差异有关。总体上看,2013—2019年“严重的”ADR报告中,抗感染药最多,其次为中药注射剂,与Zhao Y等^[7]研究结果较为一致。

3.2 老年患者 ADR 涉及药品特点分析

ADR 报告上报频次排名前3位的药物分别为抗感染药、中药、中枢神经系统药物。其中,喹诺酮类药物中左氧氟沙星 ADR 报告最多,可能原因有:(1)老年患者合并感染较多,所以药物使用基数大;(2)该类药难以从肾功能较差的患者体内排出;(3)喹诺酮类药物会影响经细胞色素 P₄₅₀(CYP)1A2 代谢的药物的代谢过程,致使后者药物浓度上升^[8]等。进入引发“严重的”ADR 排名前10位的抗感染药均为第三代头孢类药物,且多表现为过敏反应,与北京地区报告^[9]较为一致。药师建议老年患者使用头孢类药物前应以原液稀释后进行皮试,并避免与血小板聚集性抑制剂(增强出血风险)、氨基糖苷类、其他头孢菌素类药物或强利尿剂(增加肾毒性)等合用^[10]。

中药注射剂在“新的一般的”ADR 中占首位,可能因为其成分复杂,存在有害物质和杂质^[8]。氨茶碱注射液是连续7年进入引发“新的一般的”ADR 排名前10位的药品,可能与该药安全范围窄、在体内的代谢及清除的个体差异性大、易受肝药酶抑制剂相互作用等原因^[11]有关。另外,由于老年人大脑质量减轻、脑血流量减少、高级神经功能衰退迅速,因此对中枢神经系统药物更为敏感^[12],致使发生该类药品 ADR 的数量也较大。

3.3 老年患者 ADR 报告的风险特征分析

ADR 报告排名前3位的累及器官/系统分别为皮肤

及其附件损害、胃肠道系统损害、中枢及外周神经系统损害。与皮肤及胃肠道中的大部分症状不同,中枢及外周神经系统损害的临床表现不易被发现,主要涉及心血管系统药物、呼吸系统药物、抗感染类药物等,相关 ADR 应引起临床高度重视。由于老年患者常合并脑动脉硬化、血压波动、电解质紊乱和感染等基础疾病^[13],常忽视头晕、嗜睡等症状,故药师针对上述老年患者出现头晕、嗜睡等症状时应仔细鉴别是否为药源性 ADR。

在40例死亡报告中,注射给药途径的占比高达80.00%。静脉给药无首关效应,药物直接进入血液循环,可致 ADR 迅速发生;肌内注射可致疼痛且形成肌肉硬结,因此老年患者用药应遵循“能口服不肌注,能肌注不输液”的原则,并且用药前仔细询问患者的过敏史,谨慎规避药品配制和输注中的 pH、内毒素、微粒、药物浓度等风险因素^[12]。目前,我国部分药品说明书如氨茶碱注射液中对老年患者关于肌肉骨骼系统、视觉系统、心血管系统、听觉系统的风险提示尚不完善,中药相关注射剂内容涵盖范围较窄,建议相关部门进一步完善。

3.4 老年 ADR 报告存在的问题

“严重的”ADR 报告占比是国际通行的衡量 ADR 数据库质量的重要指标,发达国家“严重的”ADR 报告占比一般在30%以上^[14],而2013—2019年四川省“严重的”ADR 年占比不足10%,与国际水平还有一定差距^[15]。

从上报机构分析结果可以看出,目前四川省企业、个人的药品风险管理防范意识较为薄弱,其呈报 ADR 的积极性有待提高。

由于使用药物过程中可能存在隐匿 ADR 导致不良治疗结局,因此老年患者 ADR 监测工作不容忽视。老年患者用药应遵循小剂量、个体化给药原则,可借助 Beers^[16]、STOPP^[17]等处方管理工具,监测其血常规、肝肾功能指标,做好防范措施以减少 ADR 的发生。

本研究明确了2013—2019年四川省老年患者 ADR 药物构成比因民族不同而存在差异,上报频次排名前3位的药物为抗感染药、中药、中枢神经系统药物,排名前3位的累及器官/系统分别为皮肤及其附件损害、胃肠道系统损害、中枢及外周神经系统损害,为保障老年患者用药安全提供了参考。

参考文献

- [1] 国家统计局. 2019年国民经济和社会发展统计公报[EB/OL].[2020-05-02]. http://www.yunfu.gov.cn/yftjj/gkmlpt/content/1/1299/post_1299760.html.
- [2] CHISAKI Y, AOJI S, YANO Y. Analysis of adverse drug reaction risk in elderly patients using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database[J]. *Biol-Pharm Bull*, 2017, 40(6): 824-829.
- [3] CLASSEN DC, RESAR R, GRIFFIN F, et al. ‘Global trigger tool’ shows that adverse events in hospitals may be ten times greater than previously measured[J]. *Health Aff: Millwood*, 2011, 30(4): 581-589.
- [4] 张夙, 俞佳, 吕良忠. 数据挖掘技术在药品不良反应监测

右美托咪定联合布托啡诺用于腹腔镜结直肠癌根治术的临床观察[△]

杨晨*,高娜,卢锡华[#](郑州大学附属肿瘤医院麻醉与围术期医学科,郑州 450008)

中图分类号 R614 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)22-2762-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.22.13

摘要 目的:观察右美托咪定联合布托啡诺用于腹腔镜结直肠癌根治术的麻醉效果及安全性。方法:选择2019年4月—2020年5月我院拟行腹腔镜结直肠癌根治术的患者180例,按随机数字表法分为对照组(C组)、右美托咪定组(D组)、布托啡诺组(B组)和右美托咪定+布托啡诺组(E组),每组各45例。C组患者行依托咪酯乳状注射液+枸橼酸舒芬太尼注射液+注射用苯磺顺阿曲库铵常规麻醉诱导;D组患者于诱导前15 min 静脉泵注盐酸右美托咪定注射液0.5 μg/kg,并行C组常规麻醉诱导;B组患者麻醉诱导时静脉推注酒石酸布托啡诺注射液0.02 mg/kg,并行C组常规麻醉诱导;E组患者麻醉诱导同D组+B组。观察各组患者舒芬太尼用量和七氟烷术中维持浓度,入室时(T₀)、插管后1 min(T₁)、切皮后1 min(T₂)、拔管后5 min(T₃)时的平均动脉压(MAP)、心率(HR)以及拔管时间和拔管后5 min 的Ramsay镇静评分、疼痛视觉模拟(VAS)评分,并记录不良反应发生情况。结果:C组有1例,E组有2例患者因手术方式由腹腔镜转为开放手术而被剔除,其余患者均完成本研究。T₁~T₃时,C、D和B组患者MAP、HR均显著高于同组T₀时(P<0.05),而E组患者T₁~T₃时MAP、HR与T₀比较差异均无统计学意义(P>0.05)。T₁~T₂时D、B组患者和T₁~T₃时E组患者MAP均显著低于C组,且E组<B组<D组(除T₃时B、D组间比较外);T₁~T₃时D、E组患者和T₁~T₂时B组患者HR均显著低于C组,且E组<B组<D组(除T₃时B、D组间比较外)(P<0.05)。B、D、E组患者舒芬太尼用量、VAS评分均显著低于C组,且舒芬太尼用量为E组<B组<D组,VAS评分为E组<B、D组(P<0.05),E组患者七氟烷术中维持浓度、拔管时间、恶心呕吐、苏醒期躁动发生率均显著低于或短于C、D、B组,Ramsay镇静评分均显著高于C、D、B组,且恶心呕吐、苏醒期躁动发生率均为E组<D、B组(P<0.05),但C、D和B组七氟烷术中维持浓度、Ramsay镇静评分、拔管时间比较,D、B组VAS评分、恶心呕吐、苏醒期躁动发生率比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。结论:右美托咪定联合布托啡诺能有效减少腹腔镜结直肠癌根治术患者的术中麻醉药物用量和应激反应的发生,提高苏醒质量,降低术后不良反应的发生率。

关键词 右美托咪定;布托啡诺;结直肠癌;腹腔镜根治术;麻醉效果;安全性

- 领域中的应用[J].中国药房,2014,25(46):4381-4384.
- [5] 张彦昭,文占权,刘传绪,等.2013—2016年国家药品不良反应监测年度报告统计分析[J].药物流行病学杂志,2017,26(11):763-765.
- [6] 卫生部.药品不良反应报告和监测管理办法[S/OL].(2011-05-04)[2020-05-02]. http://www.gov.cn/gongbao/content/2011/content_2004739.htm.
- [7] ZHAO Y, SUN S, LI X, et al. Drug-induced anaphylaxis in China: a 10 year retrospective analysis of the Beijing pharmacovigilance database[J]. *Int J Clin Pharm*, 2018, 40(5):1349-1358.
- [8] 中国老年保健医学研究会老年内分泌与代谢病分会.老年人多重用药安全管理专家共识[J].中国全科医学,2018,21(29):3533-3544.
- [9] 张羽钦,王兰,张波.北京地区2003—2011年头孢曲松钠不良反应分析[J].中国医院药学杂志,2013,33(7):584-586.
- [10] 关伟,姜金廷.从第三代头孢菌素类药物的不良反应谈使用该类药品时的注意事项[J].黑龙江科技信息,2007(3):167.
- [11] 陶家勇.氨茶碱治疗慢性阻塞性肺疾病的毒副作用分析[J/CD].实用妇科内分泌杂志:电子版,2017,4(20):92-93.
- [12] 刘鸣义,焦立红,谢雁鸣,等.中药注射剂说明书解读与分析[J].中国中药杂志,2012,37(18):2707-2709.
- [13] 冯殿伟.药物引起中枢神经系统不良反应1 262例综合分析[D].天津:天津医科大学,2015.
- [14] 何卉,朱民田.我国药品不良反应监测工作进展[J].辽宁中医药大学学报,2018,20(6):142-145.
- [15] 王丹,李馨龄,董铎,等.药品生产企业直接报告不良反应能力调查研究[J].中国药物警戒,2019,16(11):654-661.
- [16] 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers criteria[®] for potentially inappropriate medication use in older adults[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2019, 67(4):674-694.
- [17] O' MAHONY D, O' SULLIVAN D, BYRNE S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2[J]. *Age Aging*, 2015, 44(2):213-218.

△ 基金项目:河南省科技发展计划(No.162102310335);河南省医学重点学科项目(No.豫卫科[2016]26号126)

* 硕士研究生。研究方向:麻醉围术期脏器保护。E-mail:15836133852@163.com

通信作者:主任医师,硕士生导师,硕士。研究方向:麻醉围术期脏器保护及疼痛管理。电话:0371-65587325。E-mail:hnlxh66@163.com

(收稿日期:2020-06-24 修回日期:2020-09-26)

(编辑:邹丽娟)