

我院286例药品不良反应报告分析

邱晓春*, 韦灵玉, 韩昊颀(贵州省肿瘤医院药剂科, 贵阳 550001)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)22-2077-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.22.23

摘要 目的:了解我院药品不良反应(ADR)发生的情况,为加强药品安全监测、指导临床合理用药提供参考。方法:收集我院2013年度上报国家ADR监测网并通过中心审核的286例ADR报告,根据患者性别、年龄、药品种类、药品剂型、给药途径、ADR累及器官或系统等进行回顾性统计、分析。结果:以50岁以上的中老年患者ADR发生率最高(占51.05%);静脉滴注给药是引起严重ADR的主要途径(占77.85%);引起ADR的药品以抗肿瘤及辅助药为主(占66.08%);严重的ADR表现以红细胞异常最为常见(占34.51%);引起严重红细胞异常的前10位药品均为抗肿瘤药,报告最多的是顺铂、多西他赛、环磷酰胺等。结论:临床应加强临床医务工作者对ADR的认知度,尤其是应重视对抗肿瘤药ADR的监测,以减少或避免ADR的发生,促进合理用药。

关键词 药品不良反应;抗肿瘤药;合理用药;分析

Analysis of 286 Cases of ADR Reports in Our Hospital

QIU Xiao-chun, WEI Ling-yu, HAN Hao-qi (Dept. of Pharmacy, Guizhou Provincial Tumor Hospital, Guiyang 550001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the occurrence of ADR in our hospital, and to provide reference for drug safety monitoring and rational use of drugs in the clinic. METHODS: According to ADR monitoring network in 2013, 286 ADR reported by our hospital were checked and analyzed statistically in respects of age, gender, drug types, dosage form, route of administration, organs or systems involved in ADR, etc. RESULTS: The incidence of ADR in patients aged more than 50 years old was highest, accounting for 51.05%; intravenous infusion was the main reason of the serious ADR(77.85%); ADR was mainly caused by anti-tumor drugs(66.08%); abnormal RBC was the most common manifestation of serious ADR(34.51%); top 10 drugs causing the severe abnormal RBC were anti-tumor drugs, and the most frequently reported drugs were cisplatin, docetaxel, cyclophosphamide, etc. CONCLUSIONS: The awareness of clinical staff to ADR should be strengthened, especially on antineoplastic drugs-inducing ADRs monitoring, in order to decrease or avoid the occurrence of ADR and the medical disputes and improve rational drug use in the clinic.

KEYWORDS ADR; Antineoplastic drugs; Rational drug use; Analysis

药品不良反应(ADR)监测是医院药学工作中的一项重要内容,通过开展ADR监测工作可以提高医护人员和患者自身对ADR的认识和警惕,促进临床合理用药;有利于及时发现重大药害事件,防止药害事件的蔓延和扩大,保障公众健康和社会稳定。为全面了解我院ADR发生的情况,探讨ADR发生的相关因素,本文对2013年我院上报的286例ADR报告进行统计、分析,为加强药品安全监测、指导临床合理用药提供参考。

1 资料与方法^[1]

收集我院2013年上报国家ADR监测网,并已通过ADR监测中心审核的有效的ADR报表共286份,运用Excel等统计学软件对其回顾性统计、分析。

2 结果

2.1 患者性别与年龄分布

286例ADR报告中,男性141例(49.30%),女性145例(50.70%),ADR的发生无性别差异($P>0.05$)。患者年龄最大者80岁,最小者1岁;其中50岁以上中老年患者居多,共146例,占51.05%。发生ADR患者的年龄与性别分布见表1。

表1 发生ADR患者的年龄与性别分布

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

年龄,岁	男性,例	女性,例	合计,例	构成比,%
0~10	1	0	1	0.35
11~20	14	4	18	6.29
21~30	5	6	11	3.85
31~40	21	21	42	14.69
41~50	23	44	67	23.43
51~60	29	42	71	24.83
>60	47	28	75	26.22
不详	1	0	1	0.35
合计,例	141	145	286	1
构成比,%	49.30	50.70		100

2.2 ADR报告类型及转归

286例ADR报告中,已知的ADR类型为284例,占99.30%;新的ADR为2例,占0.70%;一般的与严重的ADR分别为144、142例,各约占50%。ADR治疗结果中治愈7例(占2.45%),好转244例(占85.31%),未好转26例(占9.09%),结果不详9例(占3.15%),无死亡病例。

2.3 引发ADR的药品种类及构成比

涉及药品均以怀疑药品通用名进行统计,按照国家ADR

*副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0851-6504392。E-mail:chunqiu218@126.com

监测中心病例报告数据库的药品分类方法进行归类,报告涉及抗肿瘤及辅助药 189 例,占 66.08%,居 ADR 首位;其次是抗感染药和生物制品,分别排列第 2、3 位(19 例和 15 例)。上述 3 类药品种例数占全部 ADR 例数的 77.97%。引发 ADR 的药品种类及构成比统计见表 2。

表 2 引发 ADR 的药品种类及构成比

Tab 2 Categories and constitution ratio of ADR-inducing drugs

药品种类	例数	构成比, %	代表药品
抗肿瘤及辅助药	189	66.08	顺铂、紫杉醇、多西他赛、环磷酰胺等
抗感染药	19	6.64	头孢唑林、头孢哌酮/舒巴坦钠、左氧氟沙星等
生物制品	15	5.59	核糖核酸 II、非格司亭、莫拉司亭等
电解质、酸碱平衡及营养药	9	3.15	18 种氨基酸、中-长链脂肪乳等
消化系统药	9	3.15	奥美拉唑、双环醇、异甘草酸镁等
中成药	7	2.45	复方斑蝥、康艾、参附等
代谢及内分泌系统药	6	2.10	甲泼尼龙、二甲双胍、地塞米松等
镇痛药	6	2.10	芬太尼、吗啡、氟比洛芬酯等
心血管系统药	5	1.75	红花黄色素、丹参酮 II A 磺酸钠、硝酸甘油等
神经系统药	5	1.75	谷维素、依达拉奉、天麻素等
呼吸系统药	5	1.75	细辛脑、沙美特罗替卡松、溴己新
其他药物	2	0.70	重组人白介素 11(I)、碘佛醇、碘海醇
免疫系统药	5	1.75	甘露聚糖肽、重组人白介素 2(125Ser)
血液系统药	3	1.05	复方硫酸亚铁叶酸、氨甲环酸、酚磺乙胺
泌尿系统药	1	0.35	特拉唑嗪片
合计	286	100	

2.4 引发 ADR 的抗肿瘤药种类及构成比

在引发 ADR 的抗肿瘤药中,以植物来源类药物和破坏脱氧核糖核酸(DNA)的金属铂类最多,代表药品分别为紫杉醇和顺铂。引发 ADR 的抗肿瘤及辅助药种类及构成比统计见表 3(表中,由于同一个 ADR 病例怀疑引发的药品种类可以有多个,故 ADR 例次总数>实际 ADR 报告病例数)。

表 3 引发 ADR 的抗肿瘤及辅助药种类及构成比

Tab 3 Categories and constitution ratio of ADR-inducing anti-tumor and adjuvant drugs

药品种类	例次	构成比, %	代表药品(例数)
植物来源类	94	29.56	紫杉醇(38)、多西他赛(27)、长春新碱(18)等
金属铂类	87	27.36	顺铂(55)、卡铂(15)、洛铂(10)、奥沙利铂(7)等
影响核酸生物合成	32	10.06	阿糖胞苷(12)、氟尿嘧啶(9)、吉西他滨(6)
烷化剂	36	11.32	环磷酰胺(27)、异环磷酰胺(9)
抗肿瘤抗生素	34	10.69	吡柔比星(15)、表柔比星(14)、多柔比星(2)等
其他抗肿瘤药	13	4.09	培美曲塞(7)、门冬酰胺酶(4)、唑来膦酸(2)
拓扑异构酶抑制剂	15	4.72	依托泊苷(14)、伊立替康(1)
生物靶向治疗药物	4	1.26	利妥昔单抗(3)、曲妥珠单抗(1)
破坏 DNA 的抗生素类	3	0.94	博来霉素(2)、平阳霉素(1)
合计	318	100	

2.5 ADR 累及器官或系统及主要临床表现

286 例 ADR 病例累及器官或系统及临床表现以红细胞异常为最多,占 34.51%;其次是胃肠系统损害及皮肤及其附件损害,分别占 22.42% 和 14.11%。ADR 累及器官或系统及临床表现分布见表 4(表中,由于同一个病例的 ADR 中可累及多个器官或系统,故 ADR 例次总数>实际 ADR 报告例数)。

2.6 引发严重红细胞异常前 10 位的药品

286 例 ADR 病例报告中,严重 ADR 有 142 例,其中严重红

细胞异常有 130 例。引起严重红细胞异常前 10 位的药品见表 5(表中,因同一患者可能同时使用多种抗肿瘤药治疗,故 ADR 例次总和>实际 ADR 报告病例数)。

表 4 ADR 累及器官或系统及主要临床表现

Tab 4 Organs or systems involved in ADR and clinical manifestations

累及器官或系统	例次	构成比, %	主要临床表现
红细胞异常	137	34.51	骨髓抑制
胃肠系统	89	22.42	恶心、呕吐、便秘、腹痛、腹泻、腹胀、反胃
皮肤及其附件	56	14.11	皮疹、瘙痒、皮肤变色、斑丘疹、异常色素沉着、四肢冰冷
全身性损害	39	9.82	寒战、发热、乏力、外周水肿、高热、疼痛、畏寒、腹胀
呼吸系统	24	6.05	胸闷、呼吸困难、呼吸急促、咽病、喉水肿
神经系统	10	2.52	头晕、头痛、运动障碍、昏迷
心率及心律紊乱	8	2.02	心悸
心外血管系统	6	1.51	潮红
肝胆系统	5	1.26	肝功能异常
肌肉骨骼系统	4	1.01	肌痛
其他	4	1.01	肢体麻木、出汗、寒战
不详	3	0.76	发红、溃疡
用药部位	3	0.76	局部麻木
代谢和营养障碍	2	0.50	痛风、尿酸升高
听觉和前庭功能障碍	2	0.50	声音改变、耳鸣
精神紊乱	2	0.50	精神障碍
泌尿系统	1	0.25	肾功能异常
心血管系统一般损害	1	0.25	血压升高
凝血障碍	1	0.25	凝血障碍
合计	397	100	

表 5 引起严重红细胞异常的前 10 位药品

Tab 5 Top 10 suspected drugs causing severe abnormal RBC

排名	品种名称	剂型	例次	构成比, %
1	顺铂	注射剂	43	21.50
2	多西他赛	注射剂	27	13.50
3	环磷酰胺	注射剂	25	12.50
4	紫杉醇	注射剂	25	12.50
5	吡柔比星	注射剂	15	7.50
6	卡铂	注射剂	14	7.00
7	表柔比星	注射剂	14	7.00
8	依托泊苷	注射剂	13	6.50
9	长春新碱	注射剂	13	6.50
10	阿糖胞苷	注射剂	11	5.50
合计			200	100

2.7 引发 ADR 的给药途径分布

引发 ADR 的给药途径以静脉滴注给药为主,共引发 239 例,占 77.85%。引发 ADR 的给药途径分布见表 6(表中,因同一患者可能同时使用多种药物治疗,且每种药物给药途径不一致,故 ADR 例次总数>实际 ADR 报告病例数)。

3 讨论

3.1 ADR 与个体因素

由表 1 可知,ADR 的发生多集中在 50 岁以上中老年患者(占 51.05%),其中以 60 岁以上的老年人构成比最高。可能原因是随着年龄的增加,老年人机体组织器官老化,生理功能减退,且患有多种疾病,服用的药品种类繁多,药物的吸收、分

表6 引发ADR的给药途径分布

Tab 6 Route of administration in ADR cases

给药途径	例次	构成比, %	给药途径	例次	构成比, %
静脉滴注	239	77.85	口服	13	4.23
泵内注射	22	7.17	皮下注射	7	2.28
静脉推注	17	5.54	肌肉注射	4	1.30
外用	2	0.65	其他	3	0.98

布、代谢和排泄发生,导致药物的积蓄;除此之外,老年患者免疫力低下、个体差异大等亦是原因之一。因此药物治疗中应加强对中老年患者的ADR监测,实施个体化给药方案,合理用药,严密监测,减少ADR的发生^[2]。本次报告发现,ADR的发生在男、女比例上无显著性差异,接近1:1,与多篇文献报道^[3]不甚相符,可能与ADR病例样本量、取样时间、各临床科室对ADR的理解与重视程度不同等有关。

3.2 ADR与抗肿瘤药的关系及防治措施

由表2显示,发生ADR的药品种类前3名分别是抗肿瘤及辅助药、抗感染药、生物制品。抗肿瘤药几乎均有不同程度的ADR,主要包括骨髓抑制、胃肠道反应、肝肾损害及心肺神经毒性等^[4],因此在抗肿瘤治疗过程中,需根据患者的具体病情严格设计用药方案、用药剂量、用药时间、用药方式以及用药前后的预处理和对症处理等,同时要时刻监测患者生命体征变化,以尽早采取适当的预防措施,减少患者ADR的发生。

由表3可知,顺铂、紫杉醇等药物导致的ADR发生率最高。可能的原因,此两种药物为抗肿瘤的一线药物,临床使用的频率较多;其次,紫杉醇为植物来源抗肿瘤药,在制备过程中由于所含有效成分多样、可控性差等使其中的不溶性微粒较多导致皮疹等ADR,因此在使用前需给予抗过敏药物进行预防。顺铂抗癌活性较高、抗癌谱广,在化疗方案中占主要地位,故在临床中使用频率高是该药ADR发生率较高的主要原因。

金属铂类最常见的ADR为骨髓抑制,由表5可知,顺铂占引发严重红细胞异常前10位药品的21.50%。有报道显示,顺铂的血液毒性较严重,白细胞减少、血小板减少和贫血最为严重^[5]。针对白细胞减少,可分别应用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)进行预防和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)进行治疗^[6];针对血小板减少,目前临床推荐使用50 μg/(kg·d)的白细胞介素(IL)-11提高血小板的细胞因子,但应注意发生重度水钠潴留^[6];针对贫血,可使用促红细胞生成素纠正,但应注意高血压、脑卒中和静脉血栓等的发生。

3.3 ADR与累及器官或系统的关系

由表4结果发现,ADR累及器官或系统的临床表现以红细胞异常、胃肠系统损害和皮肤及其附件损害为主。其可能原因有:(1)我院住院患者以肿瘤患者为主,且多数的抗肿瘤药均有骨髓抑制等副作用,该ADR可通过血常规监测被发现。(2)多数抗肿瘤药易造成胃肠系统损害,如恶心、呕吐等消化道反应,尤其是金属铂类;皮肤及其附件的损害主要表现为

皮疹、红斑等,该临床表现易于观察。(3)其他系统的一些ADR临床表现,如头晕、头痛、运动障碍、昏迷等,此类反应易与患者的基础疾病相关症状相重叠,难以明确区分,但若不及时发现,可能会危及患者生命。因此,医护人员应密切观察患者的各项生理异常指标及生命体征变化,尽早发现ADR,防止药源性疾病的发生。

3.4 合理选择给药途径

由表6可知,静脉滴注给药方式占77.85%。另引发严重的ADR的药品剂型均为注射剂,其中以抗肿瘤药为主。可能原因是,目前抗肿瘤药以静脉给药多见,使用静脉给药方式不可避免。由于引起静脉给药的ADR因素较多,例如药物的pH值、光照、溶媒、浓度、渗透压、微粒、内毒素等。因此,应严格按照标准操作规程执行,控制滴速、保持合适的药液浓度、选择正确的溶媒及注意药物配伍禁忌等,输液期间严密观察患者反应,尽量将对患者的危害减至最小^[7]。

综上所述,我院作为“三甲”肿瘤专科医院,抗肿瘤药种类繁多,可引发各种ADR,严重的可威胁到患者的生命。我院为加强ADR上报,设置专人对其进行监督、专人及时整合上报,并对各病区不及时上报执行扣分制度。在2013年度ADR报告的数量和质量都有明显的提高,但在新的ADR和抗菌药物ADR报告方面还需要进一步完善和加强。因此,需要我院临床药师积极主动参与ADR监测工作,积极查阅相关文献资料,获取最新ADR动态,针对性地对医护人员开展ADR宣传和培训,及时为临床医护人员提供新的ADR信息;同时,应强化药事管理委员会职责,将ADR上报工作进一步细化,分配到各临床科室,要求各临床工作人员充分掌握抗肿瘤药、抗菌药物等药物的特点,督促各个临床科室及时、有效、真实、完整地上报,避免ADR的漏报,以减少药源性ADR的发生,保障患者的用药安全。

参考文献

- [1] 李蓉,董志,路晓钦,等.重庆市818例抗肿瘤药不良反应报告分析[J].中国药房,2013,24(34):3 225.
- [2] 刘琳琳,孙言才,姜玲,等.661例抗肿瘤药不良反应报告回顾分析[J].药物流性病学杂志,2011,20(5):229.
- [3] 邓艳芬,庞廷媛,程国华,等.我院肿瘤患者287例不良反应报告分析[J].中国药房,2012,23(26):2 470.
- [4] 甘戈,孙骏.1 956例抗肿瘤药品不良反应/时间报告分析[J].中国药物警戒,2009,6(4):231.
- [5] 潘鑫,陆战新.化疗药物不良反应的处理[J].中国医刊,2008,43(4):65.
- [6] 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):2 857.
- [7] 李晴,盛红彬.宝山区405例新的/严重的药品不良反应报告分析[J].中国药物警戒,2011,8(12):755.

(收稿日期:2014-02-20 修回日期:2014-03-20)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅