

187例新的/严重的药品不良反应报告分析

侯荣华*(南通市第一人民医院药剂科,江苏南通 226000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)26-2460-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.26.23

摘要 目的:了解我院新的/严重的药品不良反应(ADR)发生的特点及规律,为更好地避免ADR发生提供依据。方法:对我院2010—2013年上报的187例新的一般的、新的严重的和严重的ADR报告进行统计、分析和评价。结果:ADR涉及的药品共210种(含联合用药),以抗菌药物(41.43%)所占比例最高,其次为抗肿瘤药(19.05%)和中成药(17.62%)等;以静脉给药途径为主(83.42%),其次为口服(12.83%);严重的ADR为过敏性休克、骨髓抑制和过敏样反应等;累及最多的器官或系统依次为皮肤及其附件、全身性损害、消化系统和循环系统等;ADR大多发生在用药后2h内(72.73%)。结论:新的/严重的ADR的发生与多种因素有关,提倡在合理用药的同时,医务人员应增强防治ADR意识,保证药物使用的安全性和有效性。

关键词 新的;严重的;药品不良反应;合理用药;药物警戒

Analysis of 187 Cases of New/Serious ADR Reports

HOU Rong-hua(Dept. of Pharmacy, Nantong First People's Hospital, Jiangsu Nantong 226000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the features and regularity of new/severe ADR in our hospital, and to provide reference for avoiding the occurrence of ADR. METHODS: 187 new/serious ADRs reported by our hospital during 2010—2013 were analyzed and evaluated statistically. RESULTS: Of 210 ADR-inducing drugs (including drug combination), the antibiotics accounted for the highest proportion (41.43%), followed by antineoplastic drugs (19.05%), Chinese patent drugs (17.62%), etc. The intravenous administration was main reasons (83.42%), followed by oral administration (12.83%). The serious ADR included allergic shock, myelosuppression and anaphylactoid reaction, etc. Main organs or systems involved in ADR were skin and its appendant, systemic damage, digestive system and circulatory system, etc. Most of ADR occurred within 2 h (72.73%). CONCLUSIONS: The occurrence of new/serious ADR is related to various factors, so medical staff should strengthen the awareness of ADR prevention and ensure the safety and effectiveness of drug use at the same time of advocating rational drug use.

KEYWORDS New; Serious; ADR; Rational drug use; Pharmacovigilance

新的药品不良反应(ADR)是指药品说明书中未载明的ADR;而严重的ADR是指对人体危害大的,可能造成显著或永久性伤害的ADR,有时甚至威胁到患者的生命。所以新的/严重的ADR(包括新的一般的、新的严重的和严重的ADR,下同)报告收集、上报历来是《ADR报告和监测管理办法》^[1]实施中的重点,对加强药品上市后的监管、保障合理用药意义重大。现就我院ADR报告进行回顾性分析,以提高药品安全监测和预警水平。

1 资料与方法

收集我院2010—2013年上报国家ADR监测系统的585例报告表,剔除一般的ADR,经监测中心确认,筛选出新的/严重的ADR报告共计187例(31.97%),对患者年龄、性别、给药途径、引起ADR的药品种类、发生时间、ADR累及器官或系统及临床表现、转归等情况及ADR关联性进行统计、分析。

2 结果

2.1 ADR概况

新的一般的ADR 132例(70.59%),严重的ADR 47例(25.13%),新的严重的ADR 8例(4.28%);静脉滴注156例(83.42%),口服24例(12.83%),肌肉注射3例(1.60%),皮下注射3例(1.60%),雾化吸入1例(0.53%);关联性评价:很可

能64例(34.22%),可能123例(65.78%),肯定、可能无关等为0例;报告中医师、护士138例(73.80%),药学人员49例(26.20%)。

2.2 患者基本情况

187例新的/严重ADR报告中,男性83例(44.39%),女性104例(55.61%),男女比例为1:1.25;年龄最小者6个月,最大者93岁。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 age and gender in ADR cases

年龄,岁	男性,例	女性,例	合计,例	构成比,%
0~18	11	9	20	10.70
19~40	28	31	59	31.55
41~60	23	44	67	35.83
>60	21	20	41	21.93
合计,例	83	104	187	
构成比,%	44.30	55.61		100

2.3 ADR涉及药品的种类及合并用药

依据《新编药理学》(17版)^[2]对药品分类,187例新的/严重的ADR报告中,涉及的药品共210种,单品种排序前5位的分别是:左氧氟沙星(18例)、青霉素(14例)、阿奇霉素(13例)、热毒宁(9例)、加替沙星(8例),占全部品种29.52%,详见表2。ADR涉及药品种类及引起严重的ADR(含新的严重的ADR)的药品见表3(表中,由于同一病例所致的ADR涉及多种药

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0513-85061116。E-mail:hrhhtj@qq.com

品,故总例数>187)。单一用药164例(87.70%),二联用药21例(11.23%),三联用药2例(1.07%)。

表2 新的/严重的ADR涉及前5位药品情况

药品名称(例数)	ADR 临床表现(例数)	
	新的一般的ADR	严重的ADR (含新的严重的ADR)
左氧氟沙星(18)	心律失常、胸痛、喉干、多汗(13)	过敏反应[心悸、头晕、乏力、出汗、寒战、胃痛、呕吐、血压60/39 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa)](5)
青霉素(14)	胸闷、心悸、心尖区疼痛、恶心、呕吐、寒战、头昏、视觉异常(12)	过敏反应(心悸、头晕、乏力、出汗、寒战、胃痛、呕吐、血压60/39 mm Hg)(5)、腰痛(2)
阿奇霉素(13)	关节水肿、心悸、多汗、咳嗽(12)	面色苍白、心慌、胃痛(1)
热毒宁(9)	眶周水肿、唇病变、寒战(7)	过敏性休克(恶心、呕吐、面色苍白、乏力、血压76/46 mm Hg)、视觉异常(2)
加替沙星(8)	喉痉挛、冷汗、头晕、胸闷、心悸(5)	过敏性休克(头晕、心悸、面色苍白、小便失禁、血压77/37 mm Hg)(3)

表3 ADR涉及药品种类及引起严重的ADR(含新的严重的ADR)药品

Tab 3 The species of drug and serious ADR-inducing (including new serious ADR) drug

药品种类	例次	构成比,%	其中引起严重的ADR (含新的严重的ADR)的药品(例数)
抗菌药物	87	41.43	
喹诺酮类	31	14.76	左氧氟沙星(5)、加替沙星(3)
青霉素类	27	12.86	青霉素(2)、苯星青霉素(1)、阿洛西林(1)
大环内酯类	14	6.67	阿奇霉素(1)
头孢菌素类	12	5.71	头孢克肟(2)、头孢呋辛(2)、头孢米诺钠(1)、头孢美唑(1)
林可霉素类	3	1.43	克林霉素(2)
抗肿瘤药	40	19.05	顺铂(12)、长春瑞滨(6)、吉西他滨(4)、多西他赛(4)、吡柔比星(3)、环磷酰胺(2)、表柔比星(3)、替加氟(1)、地西他滨(1)、奈达铂(2)、紫杉醇(1)
中成药	37	17.62	丹参(2)、热毒宁(2)、舒血宁(1)、逐瘀通脉胶囊(1)
消化系统用药	16	7.62	间苯三酚(1)
神经循环系统药	6	2.86	长春西汀(1)
骨质疏松药	5	2.38	鲑降钙素(1)
抗病毒药	4	1.90	
诊断用药	4	1.90	碘佛醇(1)、碘普罗胺(1)
皮肤科用药	4	1.90	葡萄糖酸钙(2)
影响血糖药	2	0.95	马来酸罗格列酮(1)
肾上腺皮质激素	2	0.95	地塞米松磷酸钠(1)
呼吸系统药	1	0.48	
免疫调节剂	1	0.48	
其他	1	0.48	纳洛酮(1)
合计	210	100	

2.4 ADR发生时间分布

187例ADR报告中,ADR发生最短时间为用药后2 min即发生过敏样反应,最长在用药10 d后发生骨髓抑制。新的/严重的ADR发生时间分布见表4。

2.5 ADR累及器官或系统及主要临床表现

表4 新的/严重的ADR发生时间分布

Tab 4 Distribution of occurrence time of new/serious ADR cases

时间	例数	构成比,%
≤30 min	83	44.39
31 min~2 h	53	28.34
>2 h~1 d	21	11.23
>1~2 d	3	1.60
>2 d	27	14.44
合计	187	100

参照《世界卫生组织(WHO)药品不良反应术语集》进行分类,累及最多的器官或系统依次为皮肤及其附件、全身性损害、消化系统和循环系统等。ADR累及器官或系统及主要临床表现见表5(表中,由于同一病例所致的ADR可累及多个器官或系统,须分别统计,故总例数>187)。

表5 ADR累及器官或系统及主要临床表现

Tab 5 Organs or systems involved in ADR and clinical manifestations

ADR累及器官或系统	例数	构成比,%	主要临床表现(例数)
皮肤及其附件	77	20.81	苍白(20)、皮疹(19)、多汗(14)、瘙痒(13)、眶周水肿(3)、红斑(3)、皮肤呈紫色(1)、皮疹伴红肿(1)、局部肿胀(1)、唇麻(1)、唇病变(1)
全身性损害	66	17.84	过敏反应(20)、寒战(15)、发热(11)、肢体麻木(6)、颤抖(4)、过敏性休克(3)、胸痛(3)、四肢抽搐(2)、手足冷(1)、背痛(1)
消化系统	58	15.68	呕吐(19)、腹痛(11)、恶心(10)、腹泻(8)、腹部不适(4)、肝功能异常(1)、暖气(1)、厌食(1)、干呕(1)、反胃(1)、便血(1)
循环系统	57	15.41	心悸(28)、血压异常(14)、心慌(5)、面色潮红(4)、心律失常(2)、静脉炎(2)、血管性水肿(1)、静脉曲张(1)
呼吸系统	39	10.54	胸闷(29)、声音嘶哑(2)、胸前不适(1)、咽部不适(1)、喉痉挛(1)、喉痛(1)、喉干(1)、干咳(1)、哮喘加重(1)、鼻塞(1)
中枢及外周神经系统	33	8.92	头晕(23)、头痛(7)、麻木(1)、下肢僵直(1)、晕厥(1)
血液系统	31	8.38	白细胞减少(18)、血小板减少(7)、粒细胞减少(4)、中性粒细胞降低(2)
五官系统	7	1.89	视觉异常(3)、结膜充血(1)、结膜不适(1)、耳痛(1)、耳鸣(1)
肌肉骨骼系统	2	0.54	关节肌肉痛(1)、膝关节水肿(1)
合计	376	100	

2.6 新的/严重的ADR治疗及转归

187例ADR报告中,114例(60.96%)进行抗过敏对症处理或入院治疗,72例(38.50%,包括10例严重的ADR)行换药、停药或留院观察处置,1例不明。痊愈71例(37.97%),好转112例(59.89%),未好转3例,不详1例,未发现后有后遗症和死亡的病例。

3 讨论

3.1 患者及ADR概况

4年总计上报ADR报告585例,其中新的/严重的ADR为187例(31.97%),超过了WHO的推荐的比例(20%),但其中

严重的和新的严重的ADR共55例(9.40%),远未达到其规定的能够起到有效预警的比例30%,说明我院ADR上报质量仍有待提高。

分析187例新的/严重的ADR报告可见,未成年人占10.70%,绝大部分为成年人,这与我国人群不同年龄段分布及用药频率有关系;男、女比例为1:1.25,女性ADR发生率高于男性,可能是女性生理特点及营养状况有异于男性,对药物较为敏感、耐受性较差所致^[9]。

静脉给药ADR占全部病例的83.42%,远远高于其他给药途径。这一方面可能与用药习惯有关,另一方面系因为静脉给药直接进入血液循环,无其他屏障作用,生物利用度高,药物的pH值、渗透压、微粒、内毒素等多种因素可能引发ADR^[1]。进一步论证了临床必须遵循“能口服尽量避免静脉给药”的原则。需要注意的是本次调查中临床诊断用药如碘海醇、碘普罗胺引起4例新的/严重的ADR,表现为眼球结膜充血、声音嘶哑、喉部刺痛、耳部刺痛、寒战不止等过敏样反应。虽然碘过敏试验阴性,但由于增强CT扫描必须静脉滴注给药(以3.0 ml/s,静脉滴注90 ml),血液中药物浓度急速升高,极易引起ADR。临床已有多例过敏性休克报道^[5-6],应引起高度重视。

关联性评价按原卫生部ADR监测中心五项判断标准认定:很可能、可能分别占34.22%和65.78%,提示ADR报告可信度较高。上报ADR人员中医、护人员(138例),高于药学人员(49例),这是由于医师、护士在一线与患者接触密切有关。因此药学人员必须主动参与临床用药监护工作。

3.2 药品种类及合并用药与新的/严重的ADR的关系

涉及药品中以抗菌药物、抗肿瘤药、中成药ADR发生比例较高。187例新的/严重的ADR涉及的前5位单品种药品ADR主要表现为血压下降、过敏性休克等过敏反应,经对症处理后好转。热毒宁有2例均为严重的ADR:静脉滴注5 min发生过敏性休克,血压下降至76/46 mm Hg。发生严重ADR的致敏物质可能是金银花中的绿原酸,其具有很强的致敏作用,可引起变态反应^[7]。

抗肿瘤药引起ADR,一直是癌症患者治疗中的常见问题,以血液系统、消化系统损害为最常见,表现为骨髓抑制及白细胞、粒细胞、血小板减少等。其中金属铂类ADR 15例,居首位,和以往报道^[8]一致。这是因为铂类为治疗多种实体瘤的一线用药,具有细胞毒性,常与其他抗肿瘤药联合使用,致使ADR叠加。

值得一提的是,以往只关注中成药注射剂容易引起ADR,而忽视口服制剂的使用。本报告中口服用药(11例)引起新的/严重的ADR占全部中成药(37例)的29.73%。由于许多中成药成分复杂、工艺质量不标准,均可引起消化系统、过敏反应等身体损害;同时药品说明书“不良反应”“注意事项”阐述过于简单、不明确,起不到警示作用。因此,在临床中成药越来越普遍应用的情况下,完善中成药说明书显得极其重要。

与以往抗菌药物引起的ADR报道较多相一致,本次调查中出现频率较高的有左氧氟沙星、青霉素、阿奇霉素等。ADR

主要造成皮肤及其附件、心脑血管系统、全身性、消化系统等损害,表现为过敏样反应,甚至过敏性休克等。原因在于存在抗菌药物无指征预防性用药较多,加剧了ADR发生。故开展抗菌药物临床应用专项整治活动,建立健全长效管理机制意义重大。

本次ADR统计中,联合用药23例(12.30%),其中7例为抗菌药物与抗病毒中成药联用,余16例为化疗药物联用。因此临床药物配伍使用时,不仅要考虑其治疗效果,还要注意配伍的理化性质改变、药理作用相互影响等导致ADR发生的不利因素。如中成药注射剂必须单独输液;提前做好抗肿瘤药发生严重ADR时的应急预案,做到防治结合。

3.3 新的/严重的ADR发生时间及处理情况

由表4可以看出,ADR发生在30 min内的有83例(44.39%),发生在31 min~2 h的有53例(28.34%)。其中左氧氟沙星、头孢米诺2例为2 min内引起面色苍白、头晕、心悸、呕吐、出汗等过敏样反应。抗肿瘤药大都在2~10 d后,发生骨髓抑制等严重的ADR。因此应该做到在用药前询问患者有无过敏史,用药后加强巡视,特别是在用药2 h内必须严密观察。警惕速发型、迟发型ADR,做好抢救准备工作。

187例ADR对原患疾病影响及转归与临床及时发现、对症处理紧密相关。统计发现,无论新的一般的ADR还是严重的ADR发生,只要防治措施得当、及时停药并对症处理,预后均痊愈好转。

综上所述,我院ADR报告采用自愿呈报方式,对较易观察的临床症状发现较多,某些不易观察到的反应及慢性反应漏报率较高。临床应加强对临床相关医护人员的宣传指导,提高药物警戒性,促进ADR监测工作全面开展;充分发挥临床药师的药学监护作用,严格按照药品说明书使用,掌握其适应证,降低ADR发生率,确保临床用药安全。

参考文献

- [1] 卫生部.国家食品药品监督管理局.药品不良反应报告和监测管理办法[S].2011-05-24.
- [2] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药物学[M].17版.北京:人民卫生出版社,2011:34-897.
- [3] 何娟,杨婉花.我院220例药品不良反应报告分析[J].中国药房,2013,24(6):544.
- [4] 何娟,方洁,陈冰,等.我院2009年ADR报告分析[J].中国临床药物杂志,2011,20(3):171.
- [5] 彭源,马国贤,田红,等.63例碘海醇注射液严重不良反应/事件文献分析[J].中国药物警戒,2012,9(7):433.
- [6] 卢宏丽,卢宏霞.碘普罗胺不良反应分析[J].中国药物与临床,2013,13(12):1641.
- [7] 黄帅.热毒宁注射液致过敏性休克1例[J].齐鲁药事,2009,28(9):573.
- [8] 陈海云.474例抗肿瘤药品不良反应/事件报告分析[J].中国药物警戒,2013,10(11):677.

(收稿日期:2014-02-22 修回日期:2014-04-25)