我院2012年新的/严重的药品不良反应报告分析

王　丽*(济宁市第一人民医院,山东 济宁　272011)

中图分类号　R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2014)34-3230-04
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2014.34.21

摘　要　目的:探讨我院新的、严重的药品不良反应(ADR)发生的特点,为安全用药提供参考。方法:对2012年我院上报的22例新的、严重的ADR进行统计、分析。结果:22例ADR报告中,女性12例,占54.55%;男性10例,占45.45%。60岁以上老人13例,占59.06%。抗菌药物引起的6例,占27.27%;中成药引起的4例,占18.18%;能量补充类药物引起的3例,占13.64%。静脉给药引起的19例,占86.36%;皮下注射引起的2例,占9.09%。结论:临床医护人员应重视ADR,了解其发生规律,确保安全用药。
关键词　药品不良反应;抗菌药物;中药制剂

Analysis of New and Severe ADR in Our Hospital in 2012

WANG Li(Jining First People's Hospital, Shandong Jining 272011, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE: To investigate the characteristics of new and severe ADR in our hospital, and to provide reference for the safety of drug use. METHODS: A total of 22 new and severe ADR cases reported by our hospital during Jan.－Dec. 2012 were analyzed statistically. RESULTS: Among 22 ADR cases, 12 cases were female that accounted for 54.55%, while 10 cases were male that accounted for 45.45%; 13 cases were the elderly aged over 60 years, accounting for 59.06%. 6 cases of antibacterial drugs accounted for 27.27%; 4 cases of Chinese patent medicine accounted for 18.18%; 3 cases of energy supplements accounted for 13.64%. 19 cases of ADR were caused by intravenous administration that accounted for 86.36%; 2 cases caused by subcutaneous administration accounted for 9.09%. CONCLUSIONS: Clinical staff should pay attention to ADR, and understand its regularity to ensure safety of drug use.
KEYWORDS　ADR; Antibacterial drugs; TCM preparation

随着国家药品不良反应(ADR)报告及监测工作地不断发展,新的、严重的ADR愈来愈被重视。根据原卫生部2011年颁布实施的《药品不良反应报告和监测管理办法》[1]的规定,新的ADR,是指药品说明书中未载明的ADR;说明书中已有描述,但ADR发生的性质、程度、后果或者频率与说明书中描述不一致或者更严重的,按照新的ADR处理。严重ADR是指因使用药品引起以下损害情形之一的反应:(1)导致死亡;(2)致癌、致畸、致出生缺陷;(3)对生命有危险,并能够导致人体永久性的或显著的伤残;(4)对器官功能产生永久损伤;(5)导致住院或住院时间延长;(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。对新的、严重的ADR进行分析总结,将对临床合理用药有更加积极的意义。现对我院2012年上报全国ADR监测中心的报告进行整理,筛选出新的、严重的ADR病例进行汇总分析。

1　资料与方法

1.1　资料来源

以我院2012年上报全国ADR监测中心的451例报表为基数,筛选出符合标准的新的、严重的ADR报告22例。

1.2　方法

根据世界卫生组织ADR术语集,对名称进行规范和完善,依据《新编药物学》对化学药名进行规范和分类,运用Excel 2003和手工筛选的方法,按照ADR的类别及转归、患者的年龄、性别、药物的品种、给药途径、ADR累及器官或系统及临床表现等进行统计和分析。

2　结果

2.1　ADR报告类型及ADR转归

22例新的、严重的ADR报告中,所涉及的报告类型见表1。其中,好转9例,占总数的40.91%;痊愈12例,占总数的54.55%;死亡1例,占总数的4.55%。

表1　ADR报告类型分布

Tab 1　Types of ADR reports

报告类型	例数	构成比,%
新的一般的	7	31.82
新的严重的	2	9.09
严重的	13	59.09
合计	22	100

2.2　涉及的药品种类分布

9例新的(包括2例新的、严重的)ADR转归中,以抗菌药物引起的为最多,有3例,占33.33%,见表2;13例严重的ADR中,最多的是中药制剂ADR,有4例,占30.77%,见表3。

2.3　患者的一般情况

在22例新的、严重的ADR报告中,女性12例,男性10例,女性比例略高于男性。患者年龄最小者12个月,最大者98岁,从年龄段来看,60岁以上的老年人13例(占59.06%)为最多,见表4。

2.4　引发ADR的给药途径分布

22例新的、严重的ADR中,主要由静脉滴注给药引起。

* 主管药师。研究方向:药物不良反应。电话:0537-2253664。E-mail:wl19660427@126.com

表2　引起新的ADR的药品种类分布

Tab 2　Types distribution of new ADR-inducing drugs

药品种类	例数	构成比，%
抗菌药物	3	33.33
保肝药	2	22.22
抗肿瘤药	2	22.22
抗凝血药	1	11.11
中药制剂	1	11.11
合计	9	100

表3　引起严重的ADR的药品种类分布

Tab 3　Types distribution of serious ADR-inducing drugs

药品种类	例数	构成比，%
中药制剂	4	30.77
抗菌药物	3	23.08
能量补充剂	3	23.08
抗肿瘤药	1	7.69
降糖药	1	7.69
解热镇痛药	1	7.69
合计	13	100

表4　发生ADR患者的年龄与性别分布

Tab 4　Distribution of patients' age and gender

性别	年龄，岁									合计，例	构成比，%
	0～10	11～20	21～30	31～40	41～50	51～60	61～70	71～80	＞80		
女性，例	1	0	1	2	1	2	4	0	1	12	54.55
男性，例	0	0	0	0	0	2	4	2	2	10	45.45
合计，例	1	0	1	2	1	4	8	2	3	22	
构成比，%	4.55	0	4.55	9.09	4.55	18.18	36.36	9.09	13.64		100

表5　引起ADR的给药途径分布

Tab 5　Distribution of route of administration in ADR cases

给药途径	例数	构成比，%
静脉滴注	19	86.36
皮下注射	2	9.09
肛塞、肌肉注射	1	4.55
合计	22	100

表6　ADR累及器官或系统及临床表现

Tab 6　Organs or systems involved in ADR and clinical manifestations

累及器官或系统	例数	构成比，%	主要临床表现
全身性损害	6	24.00	发冷、畏寒、寒战、发热、全身颤动、过敏性休克
呼吸系统	5	20.00	咯血、呼吸困难、呼吸急促、胸闷、打喷嚏、气短、憋喘
心血管系统	3	12.00	心悸、早搏、室上速、血压下降、血压升高、心慌、面部潮红、面色苍白
皮肤及其附件	2	8.00	皮肤潮红、大疱性表皮松解
胃肠系统	2	8.00	腹痛、恶心、嗳气
中枢及外周神经系统	2	8.00	手抖、四肢麻木、头晕、肢体麻木、癫痫
五官系统	2	8.00	口周肿胀、口周青紫
心血管系统	1	4.00	血管炎
血液系统	1	4.00	骨髓抑制、白细胞数值降低
肌肉骨骼系统	1	4.00	腰痛
合计	25	100	

现。研究人员应对这些新的ADR发生机制、诱导因素等做更进一步研究。

2例新的严重的ADR分别是还原型谷胱甘肽（进口）引起引起ADR的给药途径分布见表5。

2.5　ADR累及器官或系统及主要临床表现分布

根据国家药品ADR监测中心编写的《WHO药品不良反应术语集》中规定的ADR累及器官、系统进行统计，发生的新的、严重的ADR累及最多的是全身性损害（占24.00%），其次是呼吸系统（20.00%），见表6（因有的ADR临床表现有2种或2种以上，故统计后总例数＞22例）。

3　讨论

3.1　新的ADR

在9例新的ADR报告中，7例为新的一般的ADR，其中3例是由抗菌药物引起的，占所有新的ADR的33.33%，居所有引发新的ADR药物的第1位，分别是注射用头孢吡肟钠引起的口周肿胀，盐酸莫西沙星氯化钠注射液引起的手抖，以及注射用头孢西丁钠引起的腹痛。该数据有较好的研究价值及临床意义。头孢菌素类及喹诺酮类药物是临床上使用最多的两类抗菌药物，虽然上市前经过严格试验，在临床应用中也观察并积累了多年的ADR资料，但实际应用中仍有新的ADR出的心脏毒性反应。患者在静脉滴注液体量约1/3时，突然面色发红，心率120次/min，伴早搏；停用药物12 min后，心率仍197次/min，呈室上性节律，仍有早搏；经过心脏按压等抢救后，逐渐恢复正常。另有1例使用注射用奥沙利铂患者，出现打喷嚏、大汗淋漓、四肢麻木、皮肤潮红、发冷、恶心等反应。

3.2　严重的ADR

2012年度共收集到严重的ADR报告13例，其中1例为死亡病例。引发13例严重的ADR所涉及药物占第1位的是中药制剂，共4例，占30.77%；抗菌药物和能量补充剂同列第2位，各3例，分别占23.08%。中成药引起的4例严重ADR分别是：①醒脑静注射液引起的过敏性休克，该病例用量20 ml，在说明书用量范围内。醒脑静属纯中药制剂，所含成分复杂且含有大量无效成分和杂质，这些成分进入人体后可作为抗原物质刺激机体的免疫系统而导致严重的过敏性休克的ADR[2]。②生脉注射液引起的胸闷、腰痛。③细辛脑注射液引起的面色苍白、出汗、口周青紫、呼吸略粗。细辛脑注射液的药物成分复杂，有助溶剂（吐温80、丙二醇等）、降解产物及其他杂质，进入机体后与体内的大分子蛋白质、多糖与氨基酸结合，吸附在组织细胞表面，形成完全抗原而致机体产生过敏反应[3]。因此，对细辛脑注射液的安全性应高度重视，特别是儿科领域（本病例患者年龄为12个月）。④复方甘草酸苷导致的寒战、发热。近年来中药制剂的安全性愈来愈引起重视，为此国家先后颁布了《中成药临床应用指导原则》[4]、《关于进一步加强中药注射剂生产和临床使用管理的通知》[5]等文件，要求规范中药制剂生产及临床使用的管理，加强ADR的监测和报告；要严格掌握适应证，辨证施治；合理选择给药途径，谨慎联合用药；中药注射剂应单独使用，禁忌与其他药品混合配伍使用。因此我们要认真落实以上各项规定，并加强中药注射剂的质

量控制，提高中成药注射剂的质量标准，加强其有效成分的药理、毒理学研究，以减少ADR的发生。另有3例是能量补充类药物所致，分别是：①复方氨基酸17AA注射液导致的心慌、憋喘。患者原患疾病为皮肤癌，复方氨基酸17AA注射液作为静脉营养药给予输注而引起了严重的ADR。资料显示变态反应居复方氨基酸ADR的首位，其次为过敏性休克[4]。②低分子右旋糖酐氨基酸注射液引起的胸闷、呼吸困难。低分子右旋糖酐是一种平均分子质量为4 000的血浆代用品，右旋糖酐为许多脱水葡萄糖分子聚合而成的一种有机化合物，可以成为变态反应原[6]。当少部分人虽从未接受过右旋糖酐而循环中却存在着多糖的沉淀素，这就是有些人发生变态反应的原因。低分子右旋糖酐氨基酸注射液中的低分子右旋糖酐和氨基酸都是大分子物质，在体内便易导致过敏反应。③果糖注射液导致的大汗淋漓、胸闷、皮肤潮红、血压下降。资料显示，果糖注射液在冠心病的治疗中，与生理盐水相比具有不升高患者血压的优势[6]。而该病例ADR恰恰是血压升高，笔者认为可能与患者年龄（83岁）偏大有关，有待进一步研究证实。其余3例分别是胰岛素引起的哮喘、呼吸困难，注射用环磷酰胺引起的骨髓抑制，吲哚美辛栓和复方氨林巴比妥引起的大疱性表皮松解（死亡病例）。

3.3 关于死亡病例

患者，男，1948年3月6日出生，体质量70 kg。原患疾病为壶腹部占位，于9月6日行胰十二指肠切除术。因体温高，分别于9月19、24、25、26、27日给予吲哚美辛栓0.05 g肛塞，20、22、23日给予复方氨林巴比妥4 ml肌肉注射降温，20日给予莫西沙星250 ml静脉滴注、qd抗感染。9月20日发现腹部有暗红色斑点形成，数量多，但无瘙痒；21日斑点较前增多，部分呈斑片样，四肢亦出现；22日躯干、四肢广泛分布风团样暗红色斑，胸侧、上肢见大片融合，请皮肤科会诊怀疑莫西沙星所致；23日症状加重，给予10%葡萄糖酸钙10 ml静脉滴注、西替利嗪片10 mg口服；25日停莫西沙星，但症状进行性加重；27日出现水疱；29日部分水疱出现破溃，皮肤科会诊诊断为重症多形红斑型药疹，停用所有药物，给予甲泼尼龙30 mg静脉滴注、bid。10月1日肢端大疱均松弛，内容清，无破溃，背部剥脱皮肤清洁；10月3日全身皮肤剥脱，肢端大疱均松弛，液体流出，即转入ICU；10月4日请省立医院专家会诊，诊断为大疱性表皮坏死松解型药物疹，合并感染；10月7日呈休克状态。于10月8日凌晨心率下降至40次/min，血压40/20 mm Hg（1 mm Hg＝133.322 Pa），血氧饱和度70%以下，3:30抢救无效死亡。

大疱性表皮坏死松解型药疹是药疹中最严重的类型[7]，致敏药物为青霉素类、头孢菌素、别嘌呤醇、苯巴比妥、解热镇痛药、磺胺药等。本患者从开始用药总过程共20 d，其间共使用6种药物，最有可能导致大疱性表皮坏死松解型药疹的药物是吲哚美辛栓和复方氨林巴比妥。通过查阅药品说明书及其他资料得知，复方氨林巴比妥是一种肌肉注射剂，主要用于急性高热的紧急退热，主要成分为氨基比林、安替比林、巴比妥，其说明书中ADR项下有“皮疹、荨麻疹、表皮松解症等”；吲哚美辛栓为非甾体类消炎镇痛药，剂量一般每次0.05～0.1 g，肛塞、qd，每日剂量不宜超过200 mg，该药物虽为直肠给药，但仍可出现较多ADR[7]，也有报道可引起大疱性表皮坏死松解型药疹[8]。本病例中两药的用法用量均符合说明书要求，但两药在治疗作用的同时，产生了严重的ADR。这就提示我们一定要仔细阅读说明书，对所用药物的ADR特别是严重ADR做到提前预知、有所防范；询问病史时要更加注意询问过敏史，并在使用过程中严密监视，出现异常情况及时停药，防止不良事件继续发展、恶化。对有可能引起同一类ADR的药物在联合用药时一定要慎重考虑，尽量避免在同一时间内同时或交替使用，以期减少ADR的发生。

3.4 关于用药错误

对22例新的、严重的ADR逐一对照说明书核对其用法用量。其中注射用头孢曲松钠用量为2 g静脉滴注、bid，单次用药剂量正确，但用药频率偏高（应为qd），而患者出现ADR的时间为用药后10 min，应该排除药物超量所致。其余12例均在正常用法用量下，所以排除13例严重ADR为超剂量用药所致。

关于医师处方，对所有22例新的、严重的ADR逐一对照其原患疾病与用药，对医师用药适宜性进行审核。其中1例为甲亢患者使用生脉注射液，经查询资料，有多篇文献报道生脉注射液可治疗甲亢，故本例报道按用药错误似乎证据不充分，应为超说明书用药。其余病例用药均与适应证相吻合。

关于用药错误的其他因素，比如滴定速度、用药时间、护士操作等因素，因未上报详细的相关资料，且由于时间原因许多问题亦无法与护理人员逐一核对，故认为其他因素导致的用药错误证据尚不充分。因此，所有上报的严重的ADR基本排除用药错误所致。

3.5 其他

不论是新的ADR还是严重的ADR，抗菌药物仍是主要引发因素，其比例分别占第1位、第2位，这就提示我们在临床用药中仍要加强抗菌药物管理。近年来，通过“抗菌药物专项整治活动”的开展，抗菌药物的使用和管理逐步规范，各项指标初步得到控制，取得了一定成绩，但抗菌药物引起的ADR仍占多数[9-10]，与本文结论一致。可见，抗菌药物临床应用管理工作将是一项长期、复杂的工作。

由表4可知，老年人仍是ADR的多发人群，该数据符合以往统计规律[11-13]，所以针对老年患者应根据老年人的生理、病理以及药动学特点，按照年龄、体质量、疾病、肝肾功能等情况规范用药，预防ADR发生，以达到安全有效的治疗目的，提高老年患者的生活质量。

静脉滴注给药避开了吸收屏障而直接入血，作用发挥快，以很高的浓度、极快的速度到达靶器官，故而在临床用药中也是最危险的用药方式[14]。这就提示我们临床用药要遵循合理用药原则，正确选择给药方式，能口服给药的不选用注射给药，能肌肉注射的不选用静脉注射或滴注给药。

新的ADR可预知性差，严重的ADR危害大。ADR一旦发生，将累及一个或多个器官、系统，造成全身性损害，危及患者的身体健康甚至生命安全。

综上所述，新的、严重的ADR对患者的危害程度大，我们应给予高度关注。虽然我们收集的病例还不是太多，但仍能从局部看出ADR的发生规律，给我们带来一些启示。我们要重点加强抗菌药物和中药制剂的应用管理，对能量补充类药物引起的ADR给予充分重视，关注老年人用药安全，合理选择给药途径，从多方面入手，努力减少ADR的发生。

参考文献

[1] 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].2011-05-04.

[2] 戴逢伟，李敏，雷光远，等.16例醒脑静注射液不良反应病例分析[J].海峡药学，2009，21(8)：191.

我院215例抗肿瘤药致不良反应报告分析

蒙光义[1*],韦　银[2],庞家莲[1],莫金权[1#],彭评志[1],严浩林[1],刘　明[1](1.玉林市第一人民医院,广西 玉林　537000;2.广西医科大学药学院,南宁　530021)

中图分类号　R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2014)34-3233-03
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2014.34.22

摘　要　目的:探讨医院抗肿瘤药导致不良反应(ADR)发生的特点及规律,促进临床合理使用抗肿瘤药。方法:对我院2010—2013年上报国家ADR监测中心的215例抗肿瘤药致ADR报告进行回顾性统计和分析。结果:ADR多发生于40岁以上的女性患者(38.60%);发生ADR最多患者的原发疾病为乳腺癌(占24.19%),其次为肺癌(占15.81%)和肠癌(占15.35%);引发ADR的药物种类中以铂类为主(占36.55%),其次为植物来源的抗肿瘤药及其衍生物(占22.34%);最易引发ADR的抗肿瘤药为注射用顺铂(占14.21%);涉及ADR的最主要给药途径是静脉滴注和静脉推注(占95.81%);ADR多发生在用药后1 d以内(占44.65%);ADR主要累及消化系统(占45.58%),其次为血液造血系统(占28.84%);多数ADR经过相关处理后能够完全治愈(占58.14%)或者好转(占40.93%)。结论:医院需要进一步加强抗肿瘤药ADR的监测,加强临床药师的干预作用,以促进临床合理用药,预防和减少抗肿瘤药物ADR的发生。

关键词　抗肿瘤药;药品不良反应;回顾性分析;合理用药

Analysis of 215 Cases of ADR Induced by Antineoplastics Drugs in Our Hospital

MENG Guang-yi[1], WEI Yin[2], PANG Jia-lian[1], MO Jin-quan[1], PENG Ping-zhi[1], YAN Hao-lin[1], LIU Ming[1] (1.Yulin Municipal First People's Hospital, Guangxi Yulin 537000, China; 2. College of Pharmacy, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE: To explore the characteristics and regularity of ADR-induced antineoplastic agents in order to promote rational drug use in the clinic. METHODS: Antineoplastic agents-induced ADR reported by our hospital to State ADR Monitoring Center during 2010—2013 were analyzed statistically. RESULTS: ADR mostly occurred in female patients aged more than 40 years (38.60%); breast cancer were primary disease in tumor patients involving most ADR (24.19%), followed by lung cancer (15.81%) and colorectal cancer (15.35%); ADRs were mostly caused by platinum drugs (36.55%), followed by plant-derived drugs and its derivative (22.34%); cisplatin was the most to lead ADR (14.21%); intravenous dripping and intravenous injection were the most common ADR-inducing route of administration (95.81%); ADR mainly occurred in 1 d after medication (44.65%); the organs or systems involved in ADR was digestive system symptoms (45.58%), followed by the blood system (28.84%); most of them were improved (58.14%) or cured (40.93%) after given the appropriate treatment. CONCLUSIONS: Hospital should further strengthen antitumor ADR monitoring and strengthen the intervention of clinical pharmacist, in order to promote clinical rational use of drugs, prevent and reduce the occurrence of ADR.

KEYWORDS　Antineoplastics drugs; ADR; Retrospective analysis; Rational drug use

[3] 黄亮,陈力,韩璐,等.细辛脑注射液118例不良反应文献分析[J].中南药学,2011,9(2):159.
[4] 国家中医药管理局.中成药临床应用指导原则[S].2010-06-01.
[5] 国家食品药品监督管理局.关于进一步加强中药注射剂生产和临床使用管理的通知[S].2008-12-24.
[6] 都娟,彭荣珍.复方氨基酸注射液不良反应文献分析[J].中国医院用药评价与分析,2004,4(2):115.
[7] 王祥,户富栋,谢志江,等.果糖注射液对冠心病合并糖尿病患者血糖及胰岛素水平和血压的影响[J].中国全科医学,2010,13(18):140.
[8] 樊新星,徐珽,王丽,等.101例大疱性表皮松解型药疹的文献分析[J].华西医学,2008,23(2):295.
[9] 周勇,田月结,黄传海,等.1 388例严重药品不良反应报告分析[J].中国药物警戒,2008,5(4):225.
[10] 龙丽萍,周于禄,阳国平.309例老年人严重药品不良反应报告分析[J].中国药物警戒,2009,6(1):28.
[11] 杨思芸,珑飞,李胜前,等.415例药品不良反应报告分析[J].中国医院用药评价与分析,2009,9(4):316.
[12] 江亮,肖律.我院442例药品不良反应报告分析[J].中国药房,2012,23(2):155 .
[13] 刘伟婷,孙云龙,韦冠,等.126例儿童临床用药不良反应调查分析[J].中国药事,2014,28(1):101.
[14] 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,2011:14.

*主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0775-2673137。E-mail:gxmu-mgy@163.com
#通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药学、药事管理。电话:0775-2693002。E-mail:gxylppz@163.com

(收稿日期:2014-02-07　修回日期:2014-03-08)