

我院109例单一怀疑药品所致药物性肝损害不良反应分析^Δ

王宏蕾*, 范 峥, 刘 洋, 时 琳, 韩丽娟, 郭桂明^Δ(首都医科大学附属北京中医医院药学部, 北京 100010)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)46-4372-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.46.19

摘 要 目的:了解我院近10年药物性肝损害(DILI)相关不良反应(ADR)的发生情况及规律,为临床合理用药提供参考。方法:对我院2003—2012年DILI相关ADR报告筛选后,从患者性别、年龄、过敏史、药品品种、给药途径、ADR发生的时间、ADR性质、临床表现及严重ADR等多个方面进行分析。结果:我院药物性肝损害ADR在≥50岁的中老年人中发生居多(占75.23%);引发DILI的药品种类以抗微生物药和循环系统药为主,92.66%为潜伏性,丙氨酸转氨酶(ALT)升高倍数<5倍正常上限值(ULN)例数占77.06%;17.43%有临床表现,症状多较轻微;23.85%痊愈,74.31%好转。结论:DILI发生特点多为潜伏性,临床表现多不明显或轻微,预后较好。医药工作者应积极开展DILI预防和控制工作,以更好地保障患者用药安全。

关键词 药物性肝损害;不良反应;回顾性分析

Analysis of 109 Cases of Drug-induced Liver Injury ADR Caused by Single Suspect Drugs

WANG Hong-lei, FAN Zheng, LIU Yang, SHI Lin, HAN Li-juan, GUO Gui-ming (Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze feature and regularity of drug-induced liver injury (DILI) related adverse drug reactions (ADR) reports in our hospital in recent 10 years, and to provide reference for clinical rational drug use. METHODS: DILI related ADR cases in our hospital from 2003 to 2012 were selected and analyzed in respects of patient's gender and age, allergic history, drug type, dosage form, occurrence time of ADR, property, clinical manifestations, severe ADR. RESULTS: The incidence of ADR were higher in senile patients aged ≥50 years; the types of DILI-inducing drugs most were the circulatory system drugs and anti-microbial drugs; 92.66% of DILI was latent, the case number of ALT elevations multiples <5 (ULN) accounted for 77.06%; 17.43% had slight clinical manifestations; 23.85% were recovered and 74.31% were improved. CONCLUSIONS: DILI features include mostly latent, slightly clinical manifestation and good prognosis. In order to better protect the safety of drug use, medical workers should actively conduct DILI prevention and control.

KEYWORDS Drug-induced liver injury; ADR; Retrospective analysis

药物性肝损害(Drug-induced liver injury, DILI),是指药物治疗过程中,由于药物或其代谢产物引起的肝细胞毒性损害,或肝脏对药物或其代谢产物的过敏反应所致的疾病^[1]。我国药物性肝炎约占急性肝炎住院患者的10%^[2-3]。目前约有600多种药物可引起DILI,由于其临床表现较多、实验室检查无特异性,所以容易被忽视或误诊。本研究以近10年我院收集到的109例DILI相关不良反应(ADR)报告为研究对象,分析其用药特点、临床特点、性质及预后等,寻找DILI发生的规律,为防治DILI及临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

资料来源于我院2003—2012年的DILI相关ADR报告,剔除待评价、可能无关、无法评价及怀疑药品为两种及以上药物的报告,共收集到符合要求的报告109例,均已上报国家ADR监测中心。

1.2 方法

^Δ基金项目:国家中医药管理局“十二五”重点专科项目(No. ZP0101YX001)

* 中药师。研究方向:临床药学。电话:010-52176559。E-mail: hongleil215@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。电话:010-52176650。E-mail: ggmiq@sina.com

采用回顾性分析方法,对患者性别、年龄、过敏史、药品品种、给药途径、ADR发生的时间、ADR性质、临床表现及严重的ADR等进行综合分析。ADR性质按发生时间分为:急性(<60 min)、亚急性(1 h~1 d)、潜伏性(>1 d)。药品分类参照《北京市基本医疗保险工伤保险和生育保险药品目录2010年版》。1.2.1 DILI诊断标准。参考日本DDW-J标准^[4](Digestive Disease Week-Japan):①肝脏损害大多出现在用药后1~4周内,有特异质反应者潜伏期可<5 d,但也有用药数月后出现肝病表现者,少数药物潜伏期可更长;②初发症状可能有发热、皮疹、瘙痒等过敏现象;③周围血液中嗜酸粒细胞>6%或白细胞增加;④有肝内胆淤积或实质细胞损害等临床和病理征象;⑤淋巴细胞转化试验或噬细胞(白细胞)移动抑制试验阳性;⑥肝炎病毒标志如乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、抗乙型肝炎核心(HBc)抗体、抗甲型肝炎病毒(HAV)[免疫球蛋白M(IgM)型]抗体、抗丙型肝炎病毒(HCV)抗体、抗丁型肝炎病毒(HDV)抗体、抗戊型肝炎病毒(HEV)抗体等阴性;⑦偶然再次给药后又发生肝损害。凡具备上述第①项条件,且符合②~⑦项条件中任何2项,并排除酒精性肝病、自身免疫性肝病、遗传性肝病、阻塞性黄疸等肝病,再结合临床病程的演变,即可考虑诊断为DILI。

1.2.2 急性DILI的分型^[3]。按1990年国际医学科学委员会制定的标准,急性DILI分为3型:肝细胞损伤型[丙氨酸氨基转移

酶(ALT)>2倍正常值上限(ULN)或ALT活动度/碱性磷酸酶(ALP)活动度 ≥ 5 、胆汁淤积型[ALP>2倍ULN或ALT活动度/ALP活动度 ≤ 2]、混合型[ALT或ALP均>2倍ULN且ALT活动度/ALP活动度介于2~5之间]。其中,ALT活动度=ALT实际值/ALT ULN;ALP活动度=ALP实际值/ALP ULN。

2 结果

2.1 患者基本情况

109例ADR报告中,男性患者52例,女性患者57例。其中有既往ADR史的23例,占21.10%;无既往ADR史的56例,占51.38%;情况不详的30例,占27.52%。ADR患者年龄分布见表1。

2.2 ADR与药品

引发ADR例数排前10位的药品及其临床表现、严重的ADR例数、ADR性质及转归见表2。其中,西药导致的DILI有

表1 ADR患者年龄分布

Tab 1 Distribution of patients' age in ADR cases

项目	年龄,岁							不详
	<30	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	≥ 80	
例数	6	6	14	23	21	28	10	1
构成比,%	5.50	5.50	12.84	21.10	19.27	25.69	9.17	0.92

100例,中药有9例。药品种类依次为:抗微生物药、循环系统药、血液系统药、解热镇痛及非甾体抗炎药、消化系统药、激素及影响内分泌药、中成药、中药注射剂、抗肿瘤药、神经系统药等。引起ADR的药品种类、具体药品、严重的ADR例数及临床表现见表3。给药途径主要为口服给药和静脉给药,给药途径与严重ADR、ADR性质及临床表现之间的关系见表4。

2.3 ADR性质及转归

109例ADR中92.66%为潜伏性,ALT升高倍数<5倍

表2 引发ADR前10位药品及其临床表现、严重的ADR例数、ADR性质及转归

Tab 2 Top 10 ADR-inducing drugs and their clinical manifestation, severe ADR case, ADR property, and turnover

药品名称	例数	临床表现	严重的ADR例数	ADR性质(例数)	转归(例数)
阿托伐他汀钙片	14	肝区叩痛、腹胀、嗝气、上腹部不适	1	亚急性(1)、潜伏性(13)	痊愈(3)、好转(11)
甲磺酸左氧氟沙星	10	无特殊临床表现	0	亚急性(1)、潜伏性(9)	痊愈(1)、好转(9)
辛伐他汀	9	无特殊临床表现	0	不详(1)、潜伏性(8)	痊愈(1)、好转(8)
阿奇霉素	5	无特殊临床表现	0	潜伏性(5)	痊愈(2)、好转(3)
盐酸胺碘酮	5	头晕、呕吐、黄疸	1	急性(2)、潜伏性(3)	未好转(1)、好转(4)
头孢哌酮钠/舒巴坦钠	5	无特殊临床表现	0	潜伏性(5)	痊愈(3)、好转(2)
依诺肝素钠注射液	4	无特殊临床表现	0	潜伏性(4)	好转(4)
达肝素钠注射液	3	无特殊临床表现	0	潜伏性(3)	痊愈(2)、好转(1)
法莫替丁片	3	无特殊临床表现	0	潜伏性(3)	痊愈(1)、好转(2)
来氟米特片	3	无特殊临床表现	0	潜伏性(3)	好转(3)
注射用哌拉西林钠/舒巴坦钠	3	无特殊临床表现	1	潜伏性(3)	痊愈(1)、好转(2)
注射用头孢呋辛钠	3	无特殊临床表现	0	潜伏性(3)	痊愈(1)、好转(2)

表3 引起ADR的药品种类、具体药品、严重的ADR例数及临床表现

Tab 3 Types of ADR-inducing drugs, severe ADR and clinical manifestations

药品种类	具体药品(例数)	例数	构成比,%	严重的ADR例数	导致严重的ADR药品	临床表现(例数)
抗微生物药	甲磺酸左氧氟沙星(10)、阿奇霉素(5)、头孢哌酮钠/舒巴坦钠(5)、哌拉西林钠/舒巴坦钠(3)、头孢呋辛钠(3)、红霉素(2)、伊曲康唑(2)、硫酸依替米星(2)、氟康唑(1)、氨基甙(1)、头孢他啶(1)	35	32.11	1	哌拉西林钠/舒巴坦钠(1)	乏力、血小板降低(1)、皮疹(1)
循环系统药	阿托伐他汀钙片(14)、辛伐他汀(9)、盐酸胺碘酮注射液(5)、苯磺酸氨氯地平片(2)、非诺贝特胶囊(1)、洛伐他汀片(1)、前列地尔注射液(1)、缬沙坦片(1)	34	31.19	2	阿托伐他汀钙片(1)、盐酸胺、碘酮注射液(1)	乏力(1)、肝区叩击痛(1)、嗝气(2)、呕吐(2)、呕吐伴发感染(1)、头晕伴呕吐(1)、黄疸(1)
血液系统药	依诺肝素钠注射液(5)、达肝素钠注射液(2)	7	6.42	0		无特殊临床表现
解热镇痛及非甾体抗炎药	来氟米特片(3)、尼美舒利(1)、秋水仙碱(1)、双氯芬酸钠(2)	7	6.42	0		无特殊临床表现
消化系统药	法莫替丁(3)、泮托拉唑(1)、美沙拉嗪(1)、奥美拉唑(1)、柳氮磺吡啶(1)	7	6.42	1	奥美拉唑(1)	巩膜黄染(1)、右侧腹压痛(1)
激素及影响内分泌药	丙硫氧嘧啶(1)、地塞米松(1)、阿卡波糖(1)、醋酸泼尼松(1)	4	3.67	0	0	无特殊临床表现
中成药	麦味地黄口服液(1)、热淋清颗粒(1)、雷公藤多苷片(1)、仙灵骨葆胶囊(1)	4	3.67	0	0	恶心(1)
中药注射剂	复方苦参注射液(1)、痰热清注射液(1)、刺五加注射液(1)	3	2.75	0	0	高热伴感染(1)、皮疹(1)
抗肿瘤药	甲氨蝶呤(2)	2	1.83	0	0	无特殊临床表现
神经系统药	丹参酮II A磺酸钠(1)、卡马西平(1)	2	1.83	0	0	无特殊临床表现
免疫系统药	环孢素胶囊(1)	1	0.92	0		乏力(1)
治疗精神障碍药	舍曲林(1)	1	0.92	0	0	无
中药煎剂	用药不详(1)	1	0.92	0	0	恶心伴黄疸(1)
院内制剂	除湿丸(1)	1	0.92	1	除湿丸(1)	纳差(1)

表4 给药途径与严重的ADR例数、ADR性质及临床表现之间的关系

Tab 4 Relationship between administration route and severe ADR case, ADR property, clinical manifestation

给药途径	例数	构成比, %	严重的ADR例数	ADR性质	临床表现(例数)
口服	58	53.21	3	亚急性(3)、潜伏性(54)、不详(1)	恶心伴黄疸(1)、巩膜黄染(1)、肝区叩击痛(1)、呕吐(2)、呕吐伴发感染(1)、纳差(1)、纳差伴恶心(1)、暖气(2)、乏力(2)
静脉滴注	44	40.37	1	急性(2)、亚急性(1)、潜伏性(41)	皮疹(2)、乏力伴血小板降低(1)、右侧腹压痛(1)、黄疸(1)、高热伴感染(1)
皮下注射	6	5.50	0	潜伏性(6)	无特殊临床表现
静脉注射	1	0.92	1	急性(1)	头晕、呕吐(1)

ULN例数占77.06%,仅19例有临床表现,且多较轻微;23.85%例数及临床表现之间的关系见表5;ALT升高倍数与严重的痊愈,74.31%好转。ADR发生时间与ADR性质、严重的ADR ADR例数、ADR性质、临床表现及转归之间的关系见表6。

表5 ADR发生时间与ADR性质、严重的ADR例数及临床表现之间的关系

Tab 5 Relationship between ADR occurrence time and ADR property, severe ADR cases, clinical manifestation

ADR发生时间	ADR性质	例数	构成比, %	严重的ADR例数	临床表现(例数)
<5 min	急性	0	0	0	
6~30 min	急性	1	0.92	1	头晕伴呕吐(1)
31~60 min	急性	2	1.83	0	皮疹(1)
1 h~1 d	亚急性	4	3.67	0	暖气(1)
>1~7 d	潜伏性	57	52.29	3	呕吐(1)、呕吐伴感染(1)、暖气(1)、高热伴感染(1)、乏力伴血小板降低(1)、右侧腹压痛(1)、黄疸(1)、巩膜黄染(1)
>7 d	潜伏性	44	40.37	1	肝区叩击痛(1)、纳差(1)、纳差伴恶心(1)、呕吐(1)、乏力(2)、恶心伴黄疸(1)、皮疹(1)
不详	不详	1	0.92	0	无特殊临床表现

表6 ALT升高倍数与严重的ADR例数、ADR性质、临床表现及转归之间的关系

Tab 6 Relationship between ALT increased times and severe ADR, ADR property, turnover, clinical manifestations

ALT升高倍数	例数	构成比, %	严重的ADR例数	ADR性质	临床表现	转归
1~5倍ULN	84	77.06	2	亚急性(3)、潜伏性(80)、不详(1)	呕吐(1)、呕吐伴感染(1)、乏力(1)、右侧腹压痛(1)、高热伴感染(1)	好转(60)、痊愈(24)
6~9倍ULN	9	8.26	0	亚急性(1)、潜伏性(8)	暖气(1)	好转(8)、痊愈(1)
≥10倍ULN	13	11.93	3	急性(3)、潜伏性(10)	肝区叩击痛(1)、头晕伴呕吐(1)、呕吐(1)、恶心伴黄疸(1)、巩膜黄染(1)、黄	好转(11)、未好转(1)
未记录	3	2.75	0	潜伏性(3)	疸(1)、乏力伴血小板降低(1)、皮疹(2)、暖气(1)、纳差伴恶心(1)、纳差(1)	(1)、有后遗症(1)
					乏力、厌油伴肝区不适(1)	好转(2)、痊愈(1)

2.4 新的、严重的ADR

新的ADR有10例,占9.17%,涉及药品分别为麦味地黄口服液、热淋清颗粒、仙灵骨葆胶囊、复方苦参注射液、痰热清注射液、刺五加注射液、除湿丸(院内制剂)、丹参酮II A磺酸钠注射液、柳氮磺吡啶片、醋酸泼尼松片;均为潜伏性ADR,转归为好转或痊愈。其中7例为中药类药物引起,新的严重的ADR有1例。严重的ADR有5例,涉及药品分别为阿托伐他汀钙片、注射用哌拉西林钠/舒巴坦钠、盐酸胺碘酮注射液、除湿丸、奥美拉唑肠溶片;其中阿托伐他汀钙片及哌拉西林钠/舒巴坦钠致ALT升高倍数分别为2、5倍,均痊愈;除湿丸致ALT升高30倍ULN,经治疗后好转;静脉注射盐酸胺碘酮注射液致ALT升高58倍ULN,ADR性质为急性,ADR转归不明;奥美拉唑肠溶片致ALT升高30倍ULN,留有后遗症。

3 讨论

3.1 患者因素与ADR的关系

本次统计中,DILI与患者性别无显著关联性,随着患者年龄增加,ADR数量增加,以50~80岁患者ADR最多。原因可能为:(1)老年人肝脏代谢能力降低:老年人肝细胞数减少,肝血流量减少,肝微粒体酶的活性降低,从而药物代谢能力下降,因此半衰期延长,易造成药物蓄积^[5];(2)老年人合并多种基础疾病,用药多、用药时间长;(3)数据偏倚:ADR报表多由病房上报,仅1例注明由门诊上报,而我院老年住院患者居多,可能造成一定数据偏倚。

老年人“五脏皆衰,筋骨解堕,天癸尽矣”,脏器功能逐渐衰退,对药物的耐受、排泄能力降低^[6]。这就提示我们,对于老年人用药宜选用肝毒性相对较小的药品,严格控制剂量,嘱其用药期间及时检测肝功能。

3.2 药品与ADR的关系

本次统计显示,近10年我院DILI致病药物主要为抗微生物药和循环系统药物,循环系统药中他汀类药物最多。循环系统药易导致DILI可能系由于患者多为老年人,并发症多、用药种类多、服药时间长。23例他汀类药物引起的ADR中,ALT升高倍数<3倍ULN的ADR有13例,1例>10倍,其他均在3~10倍之间;ADR表现均较轻微,所有患者停药后均在2周左右恢复正常。而单纯ALT和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高,并不一定代表发生肝毒性^[7]。Farmer JA等^[8]的研究证实,肝脏损害无症状性转氨酶升高多见,且升高倍数多<3倍ULN,当再次增加剂量或选用另一种他汀时,转氨酶不会再次升高。肝酶升高可能与脂代谢变化有关^[9]。美国脂质学会(National Lipid Association, NLA)专家指出,转氨酶升高同时伴有肝肿大、黄疸、直接胆红素升高、凝血酶原时间延长,才提示他汀类药的肝毒性。此观点尚未得到我国相关专家的认可^[10],上市他汀类药说明书仍以监测转氨酶作为肝损害指标。我院所有他汀药引起的ADR,一旦发现ALT值升高,均停药并进行保肝治疗。Farmer JA等建议的“再次增加剂量或使用另一种他汀类药”处理方式对我国患者适用与否还有待进一步研究。

表2中26例由抗微生物药引起的DILI, ALT升高<5倍ULN有23例, 6~10倍有3例, 无明显临床症状。抗微生物药的使用应注意避免高危因素^[11-13]: (1)老年患者、肝病史、酗酒等可能增加肝损伤的发生率; (2)合并用药与严重感染可增加抗菌药物胆汁淤积性肝损伤的发生率; (3)超常规剂量使用抗微生物药。研究显示, 超常规剂量使用抗微生物药, 尽管抗菌能力得到了提高, 却也可能增加肝损伤发生率。故在使用抗微生物药时应定期监测肝功能, 肝功能出现异常, 即使无症状也宜立即停用可疑药物^[14]。

引起新的ADR药品大部分为中药类药物, 中药ADR发生原因与组方、制剂工艺、质量控制、合理的辨证论治等因素^[15]有关外, 尚与说明书不够详细有关。新的ADR报表中中药类药物有7种, 经查阅上述7种药品说明书, ADR一项为“尚不明确”的有麦味地黄口服液、热淋清颗粒、仙灵骨葆胶囊; 描述较简略, 说明书描述为“偶有过敏反应”“无明显全身反应”的有复方苦参注射液、痰热清注射液; 刺五加注射液对ADR一项描述较详尽, 涉及局部可能发生ADR、过敏反应、皮肤及其附属器官ADR、过敏性休克等。研究表明, 《中国药典》《国家基本药物·中成药》等收录的中成药近60%无药物警戒表述, 即使有相关表述, 也是非常简单或表达欠规范, 甚至缺项; 此外, 不同厂家同一品种说明书ADR一项表述也千差万别^[16-17]。药品说明书ADR警戒内容的缺失, 可能会给临床医师和患者造成中药制剂无ADR的错觉。国家有关部门应加强对中药制剂产品说明书中ADR项下内容的强制监管, 加强中药、特别是中药注射剂的安全性基础研究、评价研究, 及时修订中药说明书, 充分保障患者用药安全^[18]。

本研究结果显示, 109例DILI ADR中仅9例由中药引起, 但不能说明西药对肝脏损害较中药明显。一项2000—2005年的多中心回顾性调查显示, 中药所致的DILI占21.5%, 位列第2位, 仅次于抗结核药^[19]。苏尊玮等^[20]的回顾性分析研究显示, 中药引起的DILI占1/3, 且损伤程度重于西药。与本文的结果不符, 可能是本研究数据偏倚引起, 造成数据偏倚的原因有: (1)选择性偏倚: 本研究仅选用怀疑药品为单一药品的ADR, 而中药多为煎剂, 不能明确具体哪味药物引起; 中药常作为辅助治疗与其他药物并用, 故大量中药相关ADR被本研究排除在外。(2)信息偏倚: 中药肝损伤相关信息及说明书不完善, 造成中药ADR的遗漏。对比中药、西药所致DILI时, 为避免数据偏倚, 可从以下几个方面进行改进: (1)增大样本量, 改变纳入标准, 采用多种中心、大数据进行分析统计; (2)正确认识中药的肝毒性, 提高对中药肝毒性的认识。针对医师建立中药ADR数据库, 与处方系统进行关联, 对可能导致肝毒性中药、中成药进行提示; 针对患者进行用药教育, 纠正中药无毒的错误观念, 提醒患者服中药期间如出现乏力、厌油、纳差、呕吐、肝区疼痛等症状, 应及时停药并进行治疗。中药与西药的DILI都应引起医师及患者的重视。

3.3 DILI的临床特征

本次研究结果显示, DILI有以下临床特征: 老年人居多, 给药途径以口服、静脉滴注为主, 多为潜伏性, ALT升高倍数大部分<5倍ULN; 临床表现多不明显或轻微, 预后较好; ALT升高倍数越大, ADR临床表现越明显、预后越差。通过对我院10年ADR报告的整理分析, 发现DILI的监测中还存在以下问题: (1)报告多为住院患者, 仅1例明确提及由门诊上报。应积极开展药师门诊咨询服务, 针对门诊患者进行DILI宣传, 提示

患者在用药1~4周监测肝功能^[21], 从而在早期发现和阻止DILI。(2)肝功能相关指标不够完善。本院ADR报告多以ALT为主要指标, 据DILI分型和诊断标准, ALP和胆红素相关指标也需要详细记录, 有助于评估损害的类型。(3)中药相关DILI需要引起医师、患者的重视, 相关数据库及中药说明书中ADR一项亟待完善。

根据DILI的特征, 早期识别、及时停药和合理处置是其诊治的关键^[22]。医药工作者应积极开展ADR监测工作, 老年人及慢性病需长期用药者是DILI的易感人群^[23], 需重点监测; 严格掌握药物的适应证, 关注肝功能相关指标的改变, 及早采取相应措施。DILI预防和控制工作的开展, 可以更好地保障患者用药安全。

参考文献

- [1] 叶维法. 临床肝胆病学[M]. 1版. 天津: 天津科学技术出版社, 1994: 718-729.
- [2] 韩硬海, 李树桐. 临床肝脏病学[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2005: 350-353.
- [3] Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting[J]. *Journal of Hepatology*, 1990, 11(2): 272.
- [4] Danan G. Causality assessment of drug-induced liver injury. Hepatology Working Group[J]. *J Hepatol*, 1988, 7(1): 132.
- [5] 许士凯, 陈再智. 老年人药物代谢动力学特点[J]. 现代中西医结合杂志, 2005, 14(6): 704.
- [6] 陈新谦, 金有豫. 新编药理学[M]. 14版. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 17.
- [7] 杨永革, 王占庆, 姜楠, 等. 他汀类药物的不良反应[J]. 医药导报, 2011, 30(6): 817.
- [8] Farmer JA, Torre-Amione G. Comparative tolerability of the HMG-CoA reductase inhibitors[J]. *Drug Safety*, 2000, 23(3): 197.
- [9] Hamelin BA, Turgeon J. Hydrophilicity/lipophilicity: relevance for the pharmacology and clinical effects of HMG-CoA reductase inhibitors[J]. *Trends in Pharmacological Sciences*, 1998, 19(1): 26.
- [10] 仝其广, 胡大一. 他汀类药物的安全性问题[J]. 中国实用内科杂志, 2007, 27(9): 655.
- [11] Ferrajolo C, Capuano A, Verhamme K, et al. Drug-induced hepatic injury in children: a case/non-case study of suspected adverse drug reactions in VigiBase[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2010, 70(5): 721.
- [12] Andrade RJ, Tulkens PM. Hepatic safety of antibiotics used in primary care[J]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2011, 66(7): 1 431.
- [13] Lammert C, Einarsson S, Saha C, et al. Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: search for signals[J]. *Hepatology*, 2008, 47(6): 2 003.
- [14] 林京玉. 抗菌药和药物性肝损伤[J]. 国外医学药学分册, 2006, 49(3): 195.
- [15] 刘洋, 朱蓓, 郭桂明. 178例中药不良反应/事件分析[J]. 中国药物警戒, 2010, 7(1): 48.
- [16] 周超凡, 林育华. 中药药物警戒表述的现状与对策[J]. 中

我院151例药品不良反应报告分析

张健*,臧传军,裴慧,黄帅(江苏省赣榆县人民医院药剂科,江苏赣榆 222100)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)46-4376-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.46.20

摘要 目的:了解我院药品不良反应(ADR)发生的特点及一般规律。方法:对我院2012—2013年上报的151例ADR报告,按患者的性别、年龄、给药途径、药品种类、累及器官或系统及临床表现、ADR报告类型、关联性评价等方面进行回顾性分析。结果:151例ADR报告中60岁以上ADR老年人发生率最高,占28.48%;静脉给药途径ADR发生率最高,占85.43%;抗菌药物引起的ADR占35.10%;抗肿瘤药引起的ADR占25.83%;中药注射剂引起的ADR占14.57%;ADR主要累及皮肤及其附件,占32.45%;严重的ADR报告占31.79%。结论:临床应加强ADR的监测和持续改进工作,以减少ADR的发生,保证用药安全。

关键词 药品不良反应;分析;对策;合理用药

Analysis of 151 Adverse Drug Reactions Cases in Our Hospital

ZHANG Jian, ZANG Chuan-jun, PEI Hui, HUANG Shuai (Dept. of Pharmacy, Ganyu County People's Hospital of Jiangsu Province, Jiangsu Ganyu 222100, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To probe into the regularity and characteristics of adverse drug reaction (ADR) cases in our hospital. METHODS: A total of 151 ADR cases reported in our hospital from 2012 to 2013 were analyzed statistically in respects of patients' gender and age, route of administration, category of drug, organs or systems involved and clinical manifestations, types of ADR reports and relevance evaluation. RESULTS: Of 151 ADR cases, patients aged over 60 occupied great proportion (28.48%); intravenous administration accounted for 85.43%, which had the highest incidence of ADR; ADR induced by antibiotics accounted for 35.10%; ADR induced by antineoplastic drug accounted for 25.83%; ADR induced by TCM injection accounted for 14.57%; main clinical manifestations were the lesions of skin and appendents, accounted for 32.45%; serious ADR accounted for 31.79%. CONCLUSIONS: In order to reduce the incidence of the ADR and ensure the safety of drug use, great importance should be attached to ADR monitoring and continuous improvement.

KEYWORDS ADR; Analysis; Countermeasures; Rational drug use

药品不良反应(ADR)是指合格药品在正常用法、用量下出现的与用药目的无关的或意外的有害反应。随着医疗卫生水平的提高,临床用药不仅要做到治愈疾病,而且还应注意各种可能或潜在ADR的发生,严格做到安全、合理、有效用药。笔者对我院2012年1月—2013年12月收集并上报的151例ADR报告进行分析,以便掌握我院ADR发生的特点及一般规律,从而采取措施以减少ADR的发生,更好地为医师提供合理用药依据。

1 资料与方法^[1-6]

资料来源于我院2012年1月—2013年12月由临床医师、药师、护士呈报的院内ADR报告151份。采用回顾性分析方法,分别记录ADR报告中患者的性别、年龄、给药途径、药品种类、累及器官或系统及临床表现、ADR报告类型。按国家

ADR监测中心ADR因果关系判断标准(肯定、很可能、可能、可能无关、待评价和无法评价)进行关联性评价。

2 结果

2.1 发生ADR的患者性别与年龄分布

151例ADR报告中,男性66例(占43.71%),女性85例(占56.29%)。从统计数据的年龄段来看,60岁以上老年人发生率最高,有43例(占28.48%)。发生ADR的患者性别与年龄分布见表1。

2.2 引发ADR的给药途径分布

151例ADR报告中,静脉注射给药最多,有129例(占85.43%);其次是口服给药,有21例(占13.91%);此外,有1例为肌肉注射(占0.66%)。

2.3 ADR涉及的药品种类及构成比

- 国药物警戒,2006,3(2):65.
- [17] 白晓菊,于妮娜,张志芬.中药注射剂说明书中[不良反应]等项存在的问题分析与研究[J].中国药物警戒,2009,6(5):272.
- [18] 姚苑梅,徐玉红,吴斌,等.1768例中药制剂不良反应报告分析[J].中国药物警戒,2011,8(9):566.
- [19] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组.全国多中心急性药物性肝损伤住院病例调研分析[J].中华消化杂志,2007,27(7):439.
- [20] 苏尊玮,廖宗琳.中药与西药所致药物性肝损伤的临床对比分析[J].实用肝脏病杂志,2009,12(2):137.
- [21] 崔自慧.265例药物性肝损伤探讨分析[J].中国实用医药,2010,5(7):146.
- [22] 黎小妍,张二红,张平,等.190例药物性肝损伤的临床分析[J].中国医院药学杂志,2012,32(17):1410.
- [23] 李冬.156例药物性肝损伤文献分析[J].中国医院用药评价与分析,2012,12(2):162.

* 副主任中药师。研究方向:临床药学。电话:0518-86216077。
E-mail:gyxzhangjian@qq.com

(收稿日期:2014-05-27 修回日期:2014-06-30)