

我院151例严重的药品不良反应报告分析

尚丹婷*,李 洵,陈美玲,许惠英,朱红球*(广东省人民医院/广东省医学科学院药学部,广州 510120)

中图分类号 R969.3;R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)11-1514-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.11.25

摘要 目的:了解我院严重药品不良反应(ADR)发生的特点及规律,为促进临床安全、合理用药提供参考。方法:对我院2010—2013年上报的151例严重的ADR报告进行统计、分析。结果:发生2例疑似ADR死亡病例;男性和老年患者严重的ADR发生率较高,分别占53.64%和44.37%;口服给药引起的严重的ADR占47.68%,静脉给药占45.03%;在涉及的所有药品中,抗微生物药和抗肿瘤药各占18.54%,循环系统药占14.57%;严重的ADR累及器官/系统以血液系统最多,占22.16%。结论:临床应关注严重的ADR涉及药品及其引起机体损害的临床表现,加强用药监测,减轻或避免严重的ADR的发生;药品生产企业应加强产品上市后安全性研究及ADR跟踪监测,完善产品说明书,增加相关安全性信息。

关键词 严重的不良反应;合理用药;死亡;老年患者

Analysis of 151 Cases of Serious Adverse Drug Reaction Reports in Our Hospital

SHANG Dan-ting, LI Xun, CHEN Mei-ling, XU Hui-ying, ZHU Hong-qiu (Dept. of Pharmacy, Guangdong People's General Hospital/Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510120, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the characteristics and regular patterns of serious adverse drug reactions (ADR) and provide reference for the safety drug use in clinic. METHODS: 151 reports of serious ADR in our hospital from 2010 to 2013 were statistically analysis. RESULTS: 2 cases were suspected as death; the incidences of ADR in male and elderly patients were high, accounting for 53.64% and 44.37%, respectively; serious ADR caused by oral and intravenous administration were respectively 47.68% and 45.03%. In all the involving drugs, the ratio of anti-microbial drugs and anti-tumor drugs was 18.54% for both, and the drugs of circulatory system was 14.57%. Blood system had large proportion and the most serious ADR involving organs or systems (22.16%). CONCLUSIONS: Clinic should pay attention to the serious ADR drugs and their clinical manifestations, strengthen drug monitoring; It is suggested that the manufacturers should strengthen the safety research and ADR tracking and monitoring after the products listing, improve the instructions of products and increase relevant security information, reduce or avoid serious ADR and promote rational drug use in clinic.

KEYWORDS Serious Adverse drug reaction; Rational drug use; Death; Elderly patients

严重的药品不良反应(ADR)在临床用药过程中发生率较低,但一旦出现,则会对患者的生命安全造成严重威胁,甚至导致死亡。尤其是老年人,基础疾病较多,代谢功能减退,用药品种也较多,长期、大剂量及联合用药均可能引起严重的ADR。因此,及时发现、报告与分析严重的ADR,对管理决策及促进临床合理用药具有现实意义^[1]。现对我院2010—2013年上报国家ADR监测网的151例严重的ADR报告进行分析、研究,以期从中得到启示,为临床安全合理用药提供参考,进而减少或避免严重的ADR发生。

1 资料与方法

1.1 资料来源

资料来源于我院2010—2013年上报的严重的ADR病例报告,共计151例。分别为2010年上报38例,2011年14例,2012年40例,2013年59例,其中2例疑似ADR死亡病例(分别为别嘌醇、甲氨蝶呤所致)。

1.2 分析方法

严重的ADR是指因服用药品引起以下损害情形之一的反

* 药师。研究方向:医院药学。电话:020-83827812-80560。E-mail:54802068@qq.com

通信作者:副主任药师。研究方向:医院药学。电话:020-83827812-60236。E-mail:13622228878@163.com

应:(1)引起死亡;(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。采用回顾性研究方法,分别对151例严重的ADR所涉及的患者性别、年龄、药品种类、给药途径、ADR累及器官/系统及临床表现、转归等进行统计、分析。

2 结果

2.1 发生严重的ADR患者的性别与年龄分布

151例严重的ADR报告中,男性81例,女性70例,男性ADR发生率略高,占53.64%;60岁以上的老年患者67例,占44.37%。其中患者年龄最大者91岁,年龄最小者2岁。发生严重的ADR患者的性别与年龄分布见表1。

表1 发生严重的ADR患者的性别与年龄分布

Tab 1 Distribution of age and gender of patients with serious ADR

年龄,岁	男性,例	女性,例	合计,例	构成比,%
0~19	5	3	8	5.30
20~39	8	20	28	18.54
40~59	26	22	48	31.79
≥60	42	25	67	44.37
合计,例	81	70	151	
构成比,%	53.64	46.36		100

2.2 引发严重的ADR药品种类分布

151例严重的ADR报告中,共涉及16类,89个药品。其中抗微生物药及抗肿瘤药各占18.54%,循环系统药占14.57%,免疫系统药及激素类药各占8.61%。引发严重的ADR的药品种类分布见表2。口服给药引起的严重的ADR占47.68%,静脉给药略低于口服给药,占45.03%,动脉给药占2.65%,肌肉注射、泵内注射和心内注射各占1.32%,关节注射占0.66%。引发严重的ADR的给药途径分布见表3。

表2 引发严重的ADR的药品种类分布

药品种类	例数	构成比, %
抗微生物药	28	18.54
抗肿瘤药	28	18.54
循环系统药	22	14.57
激素类药	13	8.61
免疫系统药	13	8.61
血液系统药	10	6.62
造影剂	9	5.96
中枢神经系统药	6	3.97
抗痛风药	3	1.99
镇痛药	2	1.32
泌尿系统药	2	1.32
消化系统药	1	0.66
解热镇痛抗炎药	1	0.66
血浆及血浆代用品	1	0.66
中药	10	6.62
其他	2	1.32
合计	151	100

表3 引发严重的ADR的给药途径分布

给药途径	例数	比例, %
口服给药	72	47.68
静脉滴注	58	38.41
静脉注射	10	6.62
动脉推注	4	2.65
肌肉注射	2	1.32
泵内注射	2	1.32
心内注射	2	1.32
关节注射	1	0.66
合计	151	100

2.3 严重的ADR累及器官/系统及临床表现

151例严重的ADR累及11个器官/系统。血液系统损害所占比例较高,为22.16%,全身性损害、中枢神经系统及外周神经系统损害和消化系统损害所占比例各为11.38%。严重的ADR累及器官/系统及临床表现分布见表4(表中,ADR累及多个器官/系统,故ADR合计例次大于实际例数)。所发生的ADR由于处置得当,大部分好转或痊愈,但有6例导致后遗症,2例死亡。严重的ADR转归情况见表5。

3 讨论

3.1 老年人用药注意事项

由表1可知,60岁以上患者发生严重的ADR明显高于中、青年患者。老年人生理和心理等多方面均处于衰退状态,尤其是肝肾功能的减退,导致机体对药物的吸收、分布、代谢和排泄等功能减退,且多数老年人同时患有多种疾病,通常为慢

表4 严重的ADR累及器官/系统及临床表现

Tab 4 Serious ADR involving organs or systems and clinical manifestations

累及器官/系统	例次	构成比, %	主要临床表现(出现频次)
血液系统	37	22.16	血小板减少(6)、白细胞减少(2)、紫纹(1)、凝血障碍(1)
全身性	19	11.38	过敏性休克(12)、乳酸性中毒(1)、寒战(2)、胸闷(2)、意识丧失(1)、口唇水肿(1)
中枢神经系统及外周神经系统	19	11.38	锥体外系病(2)、头痛(1)、嗜睡(1)、局部麻木(1)、多汗(1)、谵妄(1)、不能言语(1)、思维异常(2)、精神异常(2)、幻觉(2)
消化系统	19	11.38	呕吐(2)、消化性溃疡(1)、胃肠道出血(6)、肝功能异常(9)、胰腺炎(1)
心血管系统	18	10.78	支传导阻滞(1)、血压升高(1)、高血钾症(1)、低血钾症(1)、低血压(2)、紫钳(2)、心悸(2)、心动过速(1)、心律失常(1)、心力衰竭(1)
肾功能系统	13	7.78	蛋白尿(1)、急性肾功能衰竭(6)、肌酐清除率降低(1)、少尿(1)、肾功能异常(2)、肾小管病变(1)、肌酐升高(1)
皮肤及其附件	10	5.99	荨麻疹(2)、血管性水肿(1)、带状疱疹(1)、皮疹(2)、剥脱性皮炎(1)、脱发(1)、表皮坏死松解症(2)
呼吸系统	9	5.39	肺部感染(3)、呼吸困难(4)、肺纤维化(1)、呼吸暂停(1)
内分泌系统	8	4.79	糖尿病(4)、闭经(2)、月经过多(2)
肌肉骨骼系统	7	4.19	横纹肌溶解(5)、骨质疏松症(1)、关节痛(1)
其他	8	4.79	药物超敏综合征(2)、醉酒样反应(1)、非特异性食欲异常(1)、听力降低(1)、喉水肿(1)、青光眼(1)、视觉损害(1)
合计	167	100	

表5 严重的ADR转归情况

Tab 5 Outcomes of serious ADR

转归	例数	构成比, %
好转	89	58.94
痊愈	40	26.49
未好转	10	6.62
有后遗症	6	3.97
不详	4	2.65
死亡	2	1.33
合计	151	100

性病,需要长期治疗,用药种类较多,约1/4老年人同时服用4~6种药,故ADR也明显增加,其ADR发生率是青年人的2~3倍。长期、大剂量和联合用药均可能引起严重的ADR。因此对该类患者,医师与临床药师应特别注意,临床上应根据患者的病情调整药物剂量,有相同作用或相同副作用的药物避免合用,用药品种应少而精,用药剂量应从小剂量开始,逐渐增至有效剂量,同时做好药学监护,以防严重的ADR的发生。

3.2 重视抗微生物药所致严重的ADR

4年间,我院抗微生物药引起的严重的ADR位列第一,这可能与患者机体特异质有关,也可能与我院广泛使用该类药

物有关,尤其是头孢菌素类药品居医院药品销售榜首。提示对该类药物应严格掌握其适应证、溶剂和用法用量,特别是对有过敏体质及药物过敏史的患者应在用药前做好皮肤敏感试验和抢救准备工作。近年来,感染患者在应用抗菌药物的过程中或停药后饮酒引起双硫仑样反应的现象逐渐增多,应引起足够的重视。综上所述,临床应加强抗微生物药的合理使用,严格按照《抗菌药物临床应用指导原则》使用,减少或避免无明显指征用药、预防用药、联合用药、剂量过大、疗程过长等不合理用药情况的发生。药师也应做好用药宣教工作,普及抗菌药物的相关知识,对不合理用药大胆给予指出并建议临床医师修正,从而降低ADR的发生,保证患者用药安全^[2]。

3.3 抗肿瘤药所致严重的ADR

由表2可知,引发严重的ADR的抗肿瘤药与抗微生物药的比例是相同的。抗肿瘤药有其特殊性,比如化疗药属于细胞毒性药物,一般在用药过程中会发生比较严重的ADR,如甲氨蝶呤,在本院就发生1例疑似ADR死亡病例。因此,抗肿瘤治疗提倡四个“合适”,即合适的患者、合适的时机、合适的药品、合适的用法。这就是说,正确、合理地使用抗肿瘤药,能最大限度地发挥其好的作用,提高疗效,并尽可能地避免或者降低毒副作用。因此,医师应该根据患者体征、既往治疗情况、经济承受能力等因素,充分考虑患者人群的特殊性,综合制订个体化的抗肿瘤药治疗方案,并随患者病情变化及时调整,进行有序治疗,并明确每个阶段的治疗目标。医师还应该参考药品说明书谨慎选择、合理应用抗肿瘤药,充分认识并及时发现可能出现的毒副作用,施治前应有相应的救治预案,毒副作用一旦发生,应及时处理。

甲氨蝶呤为抗叶酸类抗肿瘤药,主要通过抑制二氢叶酸还原酶的抑制而达到阻碍肿瘤细胞的合成,从而抑制肿瘤细胞的生长与繁殖的目的。尽管甲氨蝶呤具有起效快、疗效好、相对安全、合理使用可以治疗多种疾病等优点,但其疗效和ADR在不同的患者中变异性却很大,仅约50%的患者临床反应良好,1/3的患者由于ADR不得不在1年内中断甲氨蝶呤治疗^[3],因而其ADR不容忽视。使用甲氨蝶呤导致严重的ADR或死亡的主要原因是在大剂量治疗恶性肿瘤时突发严重的ADR,如严重神经系统反应、急性肺水肿或骨髓抑制。临床使用中应严格根据患者的病情,随时调整药物的剂量,密切监测药物浓度,治疗前及治疗期间予以足量的水化碱化,避免使用可能存在相互作用的药物,并及时、准确、足量使用解救药物。

3.4 给药途径不同所致严重的ADR

由表3可知,最容易引发ADR的给药途径依次为口服、静脉滴注、静脉推注、动脉推注、肌内注射、泵内注射、心内注射和关节注射。临床在保证疗效的前提下,应尽可能避免使用静脉给药方式。而口服给药则可能与患者用药品种较多、用

药不适宜及药物剂量过大有关。因此,患者用药品种应合理,避免不必要的联合用药。医师还应了解患者自用药情况,以免发生药物相互作用,特别是针对60岁以上并服多种药物的老年患者。应用新药时,必须掌握有关资料,慎重用药,严密观察。

3.5 抗痛风药别嘌醇所致严重的ADR

别嘌醇是临床上用于治疗痛风的常用药物。近期,我国别嘌醇安全问题较为突出,尤其是老年患者口服别嘌醇后引起各种类型的皮疹及其他损害更值得关注。2012年1—12月,国家ADR监测中心病例报告数据库共收到别嘌醇片ADR/事件病例报告485例,严重的ADR/事件病例报告140例。有文献报道:(1)别嘌醇严重的ADR可能与药物蓄积有关,发病越晚、累积使用量越大的患者,预后越差。(2)ADR初期常有短暂预报性症状:发热、皮肤发红、全身皮肤瘙痒、散在性小丘疹,如未引起足够重视则进一步发展成为剥脱性皮炎;全身症状明显,脏器损害严重。因此,鉴于别嘌醇使用后容易出现严重皮肤及其附件损害,临床医师应指导患者严格按照说明书用药,对于具有高危因素的患者应加强监测。临床上使用别嘌醇应注意剂量、特殊人群,避免超适应证用药,注意合并用药,禁止与血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或氨氯地平合用,因其易引起皮疹等变态反应^[4]。由于ACEI偶可引起严重药疹,可能有累加作用。若患者服药后一旦出现任何皮肤反应或其他超敏反应体征,应当立即停药,及时到皮肤科诊治。

4 结语

临床用药前必须了解患者的病史、用药情况、过敏史或ADR史,这对有过敏倾向、特异体质及老年患者十分重要。建议药品生产企业加强产品上市后安全性研究及ADR跟踪监测,完善产品说明书,增加相关安全性信息,并确保风险信息能及时传达给医务人员和患者,以便临床在用药时能及时、准确作出判断并处理,以减轻对患者的伤害。

参考文献

- [1] 叶宏军.我院2012年15例严重药品不良反应报告分析[J].中国药物警戒,2013,10(10):620.
- [2] 林聪丽,叶仕远,石大伟.抗微生物药物所致的严重不良反应分析[J].药学实践杂志,2007,25(6):425.
- [3] 李进峰,闫秀娟,张媛.甲氨蝶呤引起急性肝损伤1例[J].北方药学,2013,10(11):61.
- [4] 蔡泳,陈雪观.别嘌醇致严重不良反应分析[J].医药导报,2012,31(2):264.

(收稿日期:2014-11-10 修回日期:2015-01-12)

(编辑:李 劲)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊,欢迎投稿、订阅