

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)14-0026-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.14.006



2019年至2021年四川省南充市医疗机构 新的及严重药品不良反应分析*

李锐¹, 唐志勇^{2,3}, 刘福¹, 杨明^{1Δ}

(1. 川北医学院附属医院, 四川南充 637000; 2. 四川省南充市中心医院·川北医学院第二临床医学院, 四川南充 637007; 3. 四川省南充市嘉陵区人民医院·四川省南充市中心医院嘉陵院区, 四川南充 637900)

摘要:目的 减少新的及严重的药品不良反应(ADR)发生, 确保患者用药安全。方法 通过国家药品不良反应监测系统获取2019年至2021年四川省南充市医疗机构新的及严重的ADR数据, 根据患者的性别、年龄、药品种类、给药途径、ADR的类型、累及器官/系统等指标进行统计分析。按《常见不良反应事件评价标准(CTCAE 4.0)》等评价标准判定ADR; 根据国家药品不良反应监测中心ADR关联性评价标准进行关联性评价。结果 共上报新的及严重ADR 5 928例, 患者中男2 659例, 女3 269例。老年(年龄≥65岁)患者发生ADR较多(2 526例, 42.61%)。关联性评价为“可能”(3 307例, 55.79%)最多。类型以新的一般ADR较多(3 501例, 59.06%), 严重ADR和新的严重ADR分别为1 771例(29.88%)和656例(11.07%); 抗感染药物ADR占比较高(1 283例, 21.64%), 以β-内酰胺类药物为主(765例, 12.90%), 其次为中药制剂(918例, 15.49%); 主要累及皮肤及其附件(1 856例, 27.72%), 其次为消化系统(1 421例, 21.22%); 发生ADR的给药途径为静脉给药(3 890例, 65.62%), 口服给药(1 767例, 29.81%), 体外给药(182例, 3.07%)等。结论 医护人员应重视新的及严重ADR监测工作, 提高对ADR的甄别和处理能力, 尤其是加强对老年患者的用药监护, 减少ADR的发生, 确保患者用药安全。

关键词:新的药品不良反应; 严重药品不良反应; 药品不良反应监测; 用药安全; 医疗机构

* 基金项目: 四川省南充市社会科学研究“十四五”规划项目[NC23B014]; 四川省南充市应用技术与开发项目[20YFZJ0014]; 北京康盟慈善基金会医学科研发展基金项目[B21010CS]。

第一作者: 李锐, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药理学, (电子信箱)282379946@qq.com。

Δ通信作者: 杨明, 男, 博士, 主任药师, 研究方向为药理学、临床药理学, (电子信箱)yangming1211@163.com。

系统的体验之对比[J]. 专利代理, 2019(2): 88-92.

[7] KRIPLANI P, GUARVE K. Transdermal Drug Delivery: A Step towards Treatment of Cancer[J]. Recent Pat Anticancer Drug Discov, 2022, 17(3): 253-267.

[8] SUZUKI K, CASTELLI M, KOMAROFF M, et al. Pharmacokinetic Profile of the Asenapine Transdermal System (HP-3070)[J]. J Clin Psychopharmacol, 2021, 41(3): 286-294.

[9] XU X, XIE L, LIU H, et al. Transdermal buprenorphine patch versus oral celecoxib for pain management after total knee arthroplasty: An open-label, randomized controlled trial[J]. Orthop Traumatol Surg Res, 2020, 106(5): 915-919.

[10] LONDHE S, PATWARDHAN M, SHAH R, et al. Efficacy and Safety of Buprenorphine Transdermal Patch for Immediate Postoperative Analgesia After Total Knee Arthroplasty Surgery[J]. J Arthroplasty, 2020, 35(6S): S178-S181.

[11] AL HANBALI OA, KHAN HMS, SARFRAZ M, et al. Transdermal patches: Design and current approaches to painless drug delivery[J]. Acta Pharm, 2019, 69(2): 197-215.

[12] DIWAN V, SRINIVASA TS, RAMREDDY KY, et al. A comparative evaluation of transdermal diclofenac patch with oral diclofenac sodium as an analgesic drug following periodontal flap surgery: A randomized controlled clinical study[J]. Indian J Dent Res, 2019, 30(1): 57-60.

[13] SONNENBERG FA, BURKMAN RT, SPEROFF L, et al. Cost-effectiveness and contraceptive effectiveness of the transdermal contraceptive patch[J]. Am J Obstet Gynecol, 2005, 192(1): 1-9.

[14] HIRST A, KNIGHT C, HIRST M, et al. Tramadol and the risk of fracture in an elderly female population: a cost utility assessment with comparison to transdermal buprenorphine[J]. Eur J Health Econ, 2016, 17(2): 217-227.

[15] PRAUSNITZ MR, LANGER R. Transdermal drug delivery[J]. Nat Biotechnol, 2008, 26(11): 1261-1268.

[16] LI ZG, FANG XX, YU DH. Transdermal Drug Delivery Systems and Their Use in Obesity Treatment[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(23): 12754.

[17] 任会红, 张瑜娟, 闵卫平. 基于siRNA经皮给药系统用于皮肤疾病治疗的研究进展[J]. 医药导报, 2021, 40(9): 1232-1236.

[18] JEONG WY, KWON M, CHOI HE, et al. Recent advances in transdermal drug delivery systems: a review[J]. Biomater Res, 2021, 25(1): 24.

[19] 赵志刚, 杨莉. 尼莫地平贴片: CN1615859[P]. 2004-09-10.

(收稿日期: 2022-10-09; 修回日期: 2023-03-13)

Analysis of New and Serious Adverse Drug Reactions in Medical Institutions in Nanchong, Sichuan from 2019 to 2021

LI Rui¹, TANG Zhiyong^{2,3}, LIU Fu¹, YANG Ming¹

(1. The Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan, China 637000; 2. Nanchong Central Hospital · The Second Affiliated Clinical Medical College of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan, China 637007; 3. Nanchong Jialing District People's Hospital · Nanchong Central Hospital Jialing Branch, Nanchong, Sichuan, China 637900)

Abstract: Objective To reduce the occurrence of new and serious adverse drug reactions (ADRs), and to ensure the medication safety of patients. **Methods** The new and serious ADRs of medical institutions in Nanchong, Sichuan from 2019 to 2021 in the National Adverse Drug Reaction Monitoring System were collected and analyzed based on the patients' gender, age, drug variety, administration route, ADR type, involved organs / systems and other indicators. The ADRs were evaluated according to the *Common Terminology Criteria Adverse Events* (CTCAE 4.0) and other evaluation standards. The ADR correlation evaluation standard recommended by the National Center for ADR Monitoring, China was used for the correlation evaluation. **Results** A total of 5 928 cases of new and serious ADR were reported, including 2 659 males and 3 269 females. Elderly patients (≥ 65 years) had the highest incidence of ADR (2 526 cases, 42.61%). The ADRs with a correlation evaluation of "possible" were the most (3 307 cases, 55.79%). For the ADR type, the cases with new and general ADRs were the most (3 501 cases, 59.06%), and there were 1 771 cases of serious ADR (29.88%) and 656 cases of new and serious ADR (11.07%). The proportion of ADRs induced by anti-infective drugs was the highest (1 283 cases, 21.64%), mainly β -lactam drugs (765 cases, 12.90%); followed by the traditional Chinese medicine preparations (918 cases, 15.49%). ADRs mainly involved the skin and its accessories (1 856 cases, 27.72%), followed by the digestive system (1 421 cases, 21.22%). The administration routes inducing ADRs were intravenous administration (3 890 cases, 65.62%), oral administration (1 767 cases, 29.81%), *in vitro* administration (182 cases, 3.07%) and so on. **Conclusion** Medical staff should pay attention to new and serious ADR monitoring, improve the abilities to identify and respond to ADRs, strengthen the medication monitoring for patients (especially the elderly), reduce the occurrence of ADRs and ensure the medication safety of patients.

Key words: new adverse drug reaction; serious adverse drug reaction; adverse drug reaction monitoring; medication safety; medical institution

新的及严重的药品不良反应(ADR)对公众用药安全影响较大,是ADR监测的重点,以此发现药物安全信息,并通过安全性评估及采取风险控制措施保障公众用药安全^[1]。另外,由于不同地区人群种族、居住环境及生活习惯的不同,ADR发生规律、特点及影响因素等也存在差异。本研究中选择2019年至2021年四川省南充市上报的新的及严重ADR进行分析,旨在为减少新的及严重的ADR及确保患者用药安全提供理论依据。现报道如下。

1 资料与方法

通过国家药品不良反应监测系统,获取2019年至2021年四川省南充市公立医疗机构上报的ADR数据。

纳入其中新的一般、新的严重、严重ADR报告,剔除填报不完整及无法分析评估的报告。统计纳入报告患者的性别、年龄、ADR类型、累及器官/系统、药品种类和剂型、主要临床表现以及关联性评价等。按《常见不良反应事件评价标准(CTCAE4.0)》《常见严重药品不良反应技术规范及评价标准》判定ADR。参照《世界卫生组织药品不良反应术语集》对累及器官/系统进行分类。采用Excel软件对数据进行分类汇总。

2 结果

2.1 ADR报告类型

共获得12 149例ADR,其中新的及严重的ADR共5 928例(48.79%),涉及患者5 928例。以新的一般ADR最多(3 501例,59.06%),其次为严重ADR(1 771例,29.88%),再次为新的严重ADR(656例,11.07%)。

2.2 患者性别与年龄

5 928例患者中,女(3 269例)多于男(2 659例),但差异无统计学意义($P = 0.52$)。年龄按《国际疾病分类(第10版)》(ICD-10)编码分类(< 1 岁为婴儿期,1~4岁为幼儿期,5~14岁为少儿期,15~44岁为青壮年期,45~64岁为中年期, ≥ 65 岁为老年期)。详见表1。

2.3 药品种类及给药途径

抗感染药物ADR占比最高(1 283例,21.64%),其

表1 新的及严重的ADR患者性别及年龄分布[例(%), $n = 5 928$]

Tab.1 Distribution of gender and age of patients with new and serious ADRs [case (%), $n = 5 928$]

年龄段	男	女	合计
0~14岁	215(3.63)	143(2.41)	358(6.04)
15~44岁	365(6.16)	658(11.10)	1 023(17.26)
45~64岁	802(13.53)	1 219(20.56)	2 021(34.09)
≥ 65 岁	1 277(21.54)	1 249(21.07)	2 526(42.61)

次为中药制剂(918例, 15.49%), 详见表2。给药途径以静脉给药ADR占比最高(3890例, 65.62%), 其次是口服给药(1767例, 29.81%), 体外给药(182例, 3.07%)和吸入给药(68例, 1.15%)较少, 其他给药途径还包括泵内给药、硬膜外给药、椎管给药、舌下含服等(21例, 0.35%)。

表2 ADR涉及药品的种类分布(n=5928)

Tab. 2 Distribution of drug varieties involved in ADRs (n=5928)

药品种类	药品品种(例)	小计[例(%)]
抗感染药物	β-内酰胺类(765)、喹诺酮类(232)、抗结核药(95)、抗真菌药(77)、其他(114)	1283(21.64)
中药制剂	清热解毒类(430)、活血化瘀类(373)、其他(115)	918(15.49)
循环系统用药	强心类(478)、调血压药(223)、其他(62)	763(12.87)
呼吸系统用药	平喘药(483)、止咳祛痰药(125)、其他(86)	694(11.71)
抗肿瘤药	化疗药(486)、其他(49)	535(9.02)
神经系统用药	抗焦虑/抑郁药(206)、镇静催眠药(134)、其他(139)	479(8.08)
内分泌系统用药	调脂药(92)、糖皮质激素(73)、降糖药(25)、其他(36)	226(3.81)
消化系统用药	抑酸药(95)、止吐药(38)、其他(50)	183(3.09)
血液系统用药	抗凝及溶栓药(37)、止血药(26)、其他(8)	71(1.20)
其他	电解质(562)、肠外营养(80)、维生素(79)、其他(55)	776(13.09)

2.4 累及器官/系统

结果见表3。因个别病例发生ADR时可能累及多个器官/系统, 故总例数超过5928例。

2.5 ADR关联性评价

结果见表4。

3 讨论

3.1 ADR与性别及年龄的相关性

本研究中女性患者ADR略多于男性, 可能因为女性对ADR敏感性更强, 较易关注ADR的发生^[2]。ADR主要发生在年龄≥65岁人群, 而<15岁人群的ADR发生率最低。上述结果均与2019年至2021年全国药品不良反应监测网络数据统计结果^[3-5]基本一致。究其原因, 可能是未成年人用药品种单一, 而中老年人由于基础疾病多, 用药复杂, 常联合用药或用药依从性较差, 且肝肾功能减退, 药物清除率下降, 造成药物在其体内蓄积等因素, 更易发生ADR^[6]。因此需加强对老年患者的ADR监测。

3.2 ADR类型分析

药品ADR报告和监测工作, 为评价、整顿和淘汰高风险药品及临床用药提供了理论依据, 而其中新的和严重ADR报告数量及比例是影响ADR报告系统敏感度的重要指标之一。2019年至2021年全国药品不良反应监测

表3 ADR累及器官/系统分布(n=6696)

Tab. 3 Distribution of organs/systems involved in ADRs (n=6696)

累及器官/系统	主要临床表现	小计[例(%)]
皮肤及其附件	斑丘疹、荨麻疹、皮肤脱落、过敏性皮炎、皮肤充血、输液部位肿胀、红斑性皮疹、过敏性休克等	1856(27.72)
消化系统	便秘、腹胀、腹部疼痛、肠梗阻、恶心、呕吐、呃逆、反酸、胃肠道出血、胃痉挛、稀便、肛门下坠感、肝损害等	1421(21.22)
心血管系统	心慌、早搏、静脉变色、心悸、心动过速、血压升高、窦性心动过缓、胸前区疼痛、左心衰竭、房颤、血压降低、端坐呼吸、心脏停搏等	1016(15.17)
呼吸系统	哮喘音、气短、胸闷、胸痛、气喘、呼吸困难、憋气、呼吸急促、干咳、咯血、气道痉挛等	742(11.08)
血液系统	中性粒细胞增多、白细胞减少、粒细胞缺乏症、血红蛋白下降、血小板减少、骨髓抑制、血小板升高、淋巴细胞减少、凝血障碍等	417(6.23)
神经系统	嗜睡、苏醒延迟、精神异常、麻木、失眠、错觉、癫痫发作、烦躁、意识障碍、幻觉、反应迟钝等	308(4.60)
泌尿系统	外阴红肿、阴道痛、白带带血、血尿、尿频、睾丸炎、尿潴留、排尿困难、肾功能衰竭等	213(3.18)
肌肉骨骼系统	肌无力、局部麻木、关节疼痛、肌张力增加、肌肉痛、横纹肌溶解等	145(2.17)
代谢及内分泌系统	代谢性脑病、电解质异常、血糖降低等	38(0.57)
其他	刺痛、锥体外系病、听力降低、静脉炎、乏力、畏寒、颤抖、盗汗、高热、寒战、多汗等	540(8.06)

表4 ADR关联性评价结果[例(%), n=5928]

Tab. 4 Results of ADR correlation evaluation [case (%), n=5928]

类别	分布	类别	分布
肯定	242(4.08)	可能无关	0(0)
很可能	2369(39.96)	待评价	6(0.10)
可能	3307(55.79)	无法评价	4(0.07)

网络收集到新的和严重的ADR/不良事件报告各年分别占同期报告总数的31.5%, 30.2%, 30.4%^[3-5]。本研究结果显示, 新的及严重ADR占上报ADR总数的48.79%。南充市这3年间各年新的及严重ADR上报比例均较全国高约18%, 其中新的一般ADR最多, 严重ADR次之。世界卫生组织(WHO)颁布的《药品不良反应检测和报告指南》中也指出, 新的及严重ADR可作为预警信号^[6], 因此, 新的及严重ADR的上报比例, 尤其是后者的上报率, 常被当做是衡量医疗机构总体上报质量的重要指标^[7]。南充市新的及严重ADR报告上报比例已达WHO规定标准(30%)。究其原因, 可能是该地区近年来报告主体对新的及严重ADR认知度提高, 从而提高了上报率。

3.3 ADR涉及药品的种类分析

本研究结果显示, 新的及严重ADR涉及药品种类以抗感染药物和中药制剂占比较高, 与文献^[3-5]的

报道相符。本研究中,抗感染药物中 β -内酰胺类ADR发生率最高。该类药物因性质稳定、品种多、高效低毒等突出优点,目前为临床治疗细菌感染的首选^[8],其在临床使用范围广、频率高,ADR的发生率也随之增加^[9]。另外,其化学结构中的 β -内酰胺环易降解,易在体内成为抗原诱发变态反应^[10]。因此,应加强该地区医务人员的抗菌药物相关知识培训,提高临床合理使用抗菌药物的水平。中药制剂引起新的及严重的ADR例数仅次于抗感染药物,究其原因,中药制剂成分复杂,杂质含量大,提取工艺不成熟,质量控制难,另外,中药制剂一般与西药联用,也易产生配伍变化及药物相互作用,从而导致ADR的发生^[11]。因此,须严格把控中药制剂的使用指征,严格按药品说明书适应症及用法用量用药,做好ADR监测工作,一旦发生ADR应及时对症处理^[12]。

3.4 ADR累及器官/系统分析

本研究结果显示,新的及严重ADR累及器官/系统主要是皮肤及其附件和消化系统。该结果与国家药品不良反应中心年度报告数据^[3-5]相符。主要原因可能是皮肤及其附件损害(主要表现为荨麻疹、皮肤脱落等)及消化系统反应(主要表现为便秘、腹胀、腹部疼痛等)的临床表现直观且明显,患者可自我发现及判别,不易与其他疾病临床表现相混淆,且较易被医务人员发现与甄别,而一些不易确定、潜在及隐蔽的ADR存在较高的漏报率,严重阻碍了患者的临床治疗及转归^[13]。因此,临床治疗中应加强医护人员对患者ADR的监护意识,在用药过程中密切监测患者用药前后的临床表现及实验室相关指标,一旦出现ADR,应立即处理并上报,确保患者的用药安全。

3.5 ADR与给药途径的相关性

本研究结果显示,静脉用药ADR占比最高。2019年至2021年全国药品不良反应监测网络统计数据也显示,静脉给药ADR发生率最高,各年占同期报告总数的比例分别为62.8%,56.7%,55.3%^[3-5]。本研究中静脉给药ADR上报比例较全国高。首先,因静脉用药可避免肝脏首过效应,生物利用度高,能快速达到有效血药浓度等优势,为临床主要给药方式之一^[14]。其次,由于静脉给药多用于住院患者,且给药时药物直接进入血液循环系统,药物刺激性较强,与其他给药途径相比,血药浓度上升迅速,发生ADR快速而强烈,易被临床医护人员发现并及时上报,故ADR上报率高于其他给药途径。另外,静脉给药时由于药物配伍不当、配置后放置时间过长、输注速率过快等均为可能引发ADR的重要因素^[15]。因此,在临床治疗中应充分评估患者病情,选择合适的给药途径,在达到较好疗效的前提下遵循

“可口服则不静脉用药”的原则,并且配置静脉输液时注意规范操作,以减少ADR的发生。

综上所述,医护人员应重视新的及严重的ADR监测工作,提高对ADR的甄别与处理能力,尤其是加强对老年患者的用药监护,减少ADR的发生,确保患者用药安全。

参考文献

- [1] 卫晓晓,高科江,吴萍,等.473例新的和严重的药品不良反应分析[J].中国药师,2019,22(2):298-301.
- [2] 张莉,李军,吴晗,等.79例药品不良反应研究与分析[J].中国医药科学,2019,9(17):66-68.
- [3] 国家药品不良反应监测中心.国家药品不良反应监测年度报告(2019年)[A/OL].(2020-04-20)[2022-12-01].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ypblfytb/20200413094901811.html>.
- [4] 国家药品不良反应监测中心.国家药品不良反应监测年度报告(2020年)[A/OL].(2021-03-26)[2022-12-01].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20210325170127199.html>.
- [5] 国家药品不良反应监测中心.国家药品不良反应监测年度报告(2021年)[A/OL].(2022-03-20)[2022-12-01].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ypblfytb/20220329161925106.html>.
- [6] World Health Organization. Safety of medicines - a guide to detecting and reporting adverse drug reactions [EB/OL].(2017-06-01)[2022-12-01].<https://www.who.int/medicinetre/factsheets/fs293/en/index.html>.
- [7] 王丹,程刚.药品不良反应监测数据年度趋势分析[J].药物流行病学杂志,2013,22(5):238-241.
- [8] 区坚辉,莫婷,谭柏森,等.289例抗菌药物不良反应报告[J].中国药物经济学,2021,16(11):106-109.
- [9] 董莹金,梁季鸿,喏诺酮类药物对泌尿生殖系统的不良反应[J].广西医科大学学报,2018,35(2):273-276.
- [10] 唐志勇,苏强,杨思芸.南充市中心医院2018年249例药品不良反应报告分析[J].中国医药导报,2020,17(19):147-150.
- [11] 李荣,蒋英蓝,曾敬怀,等.中药注射剂发生不良反应的相关性研究进展[J].中成药,2013,35(5):1059-1061.
- [12] 随何欢,苏强,朱丽莎,等.某三级甲等医院400例新的及严重的药品不良反应分析[J].中国药师,2018,21(6):1028-1031.
- [13] 李锐,李锦胡,赵曜,等.某三甲医院308例药品不良反应报告分析[J].中国医药导报,2017,14(32):120-123.
- [14] 李友佳,杨鑫,郑娜.412例药物不良反应报告分析[J].西北药学杂志,2019,34(3):401-405.
- [15] 易爱玲,胡芙蓉,叶芳,等.378例抗菌药物不良反应报告分析[J].医药导报,2012,31(5):682-685.

(收稿日期:2022-12-08;修回日期:2023-04-14)