

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)07-0025-03
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.07.006



966例新的和严重药品不良反应回顾性分析

房靖祥¹, 吴瑞强^{2△}, 刘云³

(1. 山东省日照市市场监督管理局, 山东日照 276827; 2. 山东省日照市莒县妇幼保健计划生育服务中心, 山东日照 276500; 3. 山东省日照市质量检验检测研究院, 山东日照 276800)

摘要:目的 促进临床安全用药。方法 检索山东省日照市2021年11月至2022年11月上报至国家药品不良反应(ADR)监测系统已完成评价,且已确定为新的和严重ADR报告,采用Excel软件对966例报告中患者性别和年龄,给药途径,药品分类,累及器官/系统及临床表现,转归,上报人员职业等项目进行回顾性分析。结果 共上报ADR 4545例,其中新的和严重ADR 966例(21.25%)。女性多于男性(55.80%比44.20%),>60岁老年患者(49.90%)最多;给药途径以静脉滴注为主(58.28%);ADR共涉及424种药品,主要由抗感染药物(26.50%)、抗肿瘤药物(19.67%)和中药制剂(17.08%)引发,分别涉及药品75种(17.69%)、47种(11.08%)、111种(26.18%);临床表现主要累及消化系统(24.12%)、全身性损坏(20.44%)、皮肤及其附件损害(17.60%)和血液系统(14.10%);转归主要为好转(55.07%)或痊愈(40.48%);上报人员以医师为主(92.86%)。结论 医疗机构应加强对患者特别是老年患者临床用药ADR的监测和上报工作,及时发现并正确处理,以提高用药安全性。

关键词:新的药品不良反应;严重药品不良反应;安全用药;药物警戒

Retrospective Analysis of 966 New and Severe Adverse Drug Reactions

FANG Jingxiang¹, WU Ruiqiang², LIU Yun³

(1. Rizhao Administration for Market Regulation, Rizhao, Shandong, China 276827; 2. Juxian Maternal and Child Health and Family Planning Service Center, Rizhao, Shandong, China 276500; 3. Rizhao Quality Inspection and Testing Research Institute, Rizhao, Shandong, China 276800)

Abstract: Objective To promote medication safety in the clinic. **Methods** The reports submitted by Rizhao City, Shandong Province from November 2021 to November 2022 to the National Adverse Drug Reaction (ADR) Monitoring System, which have been evaluated and identified as new and severe ADR reports were searched. Retrospective analysis was conducted on patients' gender and age, administration route, drug classification, involved organs / systems and clinical manifestations, outcomes, and occupations of reporting personnel in the reports by the Excel software. **Results** A total of 4 545 cases of ADRs were reported, including 966 new and severe ADR reports (21.25%), with more females than males (55.80% vs. 44.20%), and the most number of ADRs occurred in elderly patients over 60 years old (49.90%). The main administration route was intravenous infusion (58.28%). ADR involved 424 drugs, mainly induced by anti-infective drugs (26.50%), anti-tumor drugs (19.67%), and traditional Chinese medicine preparations (17.08%), involving 75 kinds of drugs (17.69%), 47 kinds of drugs (11.08%), and 111 kinds of drugs (26.18%), respectively. The clinical manifestations mainly involved the digestive system (24.12%), systemic damage (20.44%), skin and accessories (17.60%), and blood system (14.10%), with the main outcome being improvement (55.07%) or recovery (40.48%). The reporting personnel were mainly physicians (92.86%). **Conclusion** Medical institutions should strengthen the monitoring and reporting of ADRs of clinical medication in patients, especially elderly patients, in order to timely find and handle them correctly and improve medication safety.

Key words: new adverse drug reactions; severe adverse drug reactions; medication safety; pharmacovigilance

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有害反应^[1]。药品上市后需进行ADR监测,利于及时发现和控制药品安全风险。严重药品不良反应/不良事件(ADR/ADE)报告比例是衡量报告总体质量和可利用性的重要指标,ADR监测评价工作一直将收集和评价新的和严重ADR作为重点内容^[2],对其进行回顾性分析,发现ADR发生的特点,从中提取有价值的警戒信号,可为监管部门了解药

品风险、进行监管决策提供参考,对指导临床合理用药、防止药害事件的扩大具有重要意义。本研究中回顾性分析了山东省日照市2021年11月至2022年11月上报至国家ADR监测系统的新的和严重ADR,为保障公众用药安全提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

检索山东省日照市2021年11月至2022年11月上报至国家ADR监测系统已完成评价,且已确定为新的

第一作者:房靖祥,男,硕士研究生,研究方向为药品不良反应监测,(电子信箱)rzfjx@163.com。

△通信作者:吴瑞强,男,大学本科,副主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)315101820@qq.com。

和严重ADR报告,采用Excel软件对报告中的患者性别和年龄,给药途径,药品分类,累及器官/系统及临床表现,转归,上报人员职业等项目进行回顾性分析。

2 结果

2.1 ADR类型

共上报ADR 4 545例,其中新的和严重ADR 966例(21.25%)。包括新的一般ADR 344例,严重ADR 622例(含新的严重31例)。

2.2 患者性别与年龄

966例患者中,男427例(44.20%),女539例(55.80%);年龄<18岁92例(9.52%),18~40岁112例(11.59%),41~60岁280例(28.99%),>60岁482例(49.90%)。

2.3 给药途径

给药途径包括静脉滴注563例(58.28%),口服289例(29.92%),静脉注射26例(2.69%),外用19例(1.97%),皮下注射18例(1.86%),吸入给药10例(1.04%),泵内注射8例(0.83%),局部给药5例(0.52%),鼻饲4例(0.41%),其他24例(2.48%)。

2.4 药品分类

按《陈新谦新编药理学(第18版)》^[3]的分类方法,考虑中药制剂的特殊性,将中药制剂单独分类。966份报告中,怀疑药品共涉及15类、424个品种。其中,新的和严重ADR涉及药品类别排前4位的依次为抗感染药物(26.50%)、抗肿瘤药物(19.67%)、中药制剂(17.08%)、心血管系统药物(7.66%),分别涉及75个、47个、111个、36个品种,详见表1。新的和严重ADR报告中,256例抗感染药物共涉及75个品种,排前3位的依次为盐酸左氧氟沙星注射液(34例,13.28%),注射用头孢曲松钠(11例,4.30%),注射用头孢他啶(11例,4.30%);190例抗肿瘤药物共涉及47个品种,排前3位的依次为注射用奥沙利铂(22例,11.58%),盐酸吉西他滨(14例,7.37%),注射用紫杉醇脂质体(12例,6.32%);165例中药制剂共涉及111个品种,排前3位的依次为舒血宁注射液(8例,4.85%),冠心宁注射液(6例,3.64%),银杏达莫注射液(5例,3.03%),中药制剂涉及品种较多,较分散,但涉及17种中药注射液,共40例(24.24%);74例心血管系统药物共涉及36个品种,排前3位的依次为注射用盐酸罂粟碱(9例,12.16%),复方利血平氨苯蝶啶片(6例,8.11%),硝苯地平缓释片(II)(6例,8.11%)。

2.5 累及器官/系统及临床表现

ADR累及器官/系统最常见的为消化系统(24.12%)、全身性损坏(20.44%)、皮肤及其附件损害(17.60%)和血液系统(14.10%)。累及器官/系统排前3位的主要临床表现见表2。

表1 ADR涉及药品分类

Tab.1 Classification of ADR - involved drugs

| 药品类别 | ADR数量[例(%),n=966] | 药品品种[个(%),n=424] |
|-----------------|-------------------|------------------|
| 抗感染药物 | 256(26.50) | 75(17.69) |
| 抗肿瘤药物 | 190(19.67) | 47(11.08) |
| 中药制剂 | 165(17.08) | 111(26.18) |
| 心血管系统药物 | 74(7.66) | 36(8.49) |
| 神经系统药物 | 66(6.83) | 43(10.14) |
| 呼吸系统药物 | 41(4.24) | 17(4.01) |
| 维生素类、营养类药物 | 34(3.52) | 12(2.83) |
| 消化系统药物 | 29(3.00) | 21(4.95) |
| 内分泌系统药物 | 26(2.69) | 15(3.54) |
| 其他类(含诊断类、生物制品等) | 20(2.07) | 11(2.59) |
| 血液系统药物 | 19(1.97) | 15(3.54) |
| 泌尿和生殖系统药物 | 19(1.97) | 7(1.65) |
| 皮肤及外用 | 13(1.35) | 5(1.18) |
| 调节电解质药物 | 10(1.04) | 5(1.18) |
| 影响变态反应和免疫功能的药物 | 4(0.41) | 4(0.94) |

表2 ADR累及器官/系统及主要临床表现

Tab.2 ADR - involved organs / systems and their main clinical manifestations

| 累及器官/系统 | 报告数量[例(%),n=1 057] | 主要临床表现(例) |
|----------|--------------------|------------------------------|
| 消化系统 | 255(24.12) | 恶心(104),呕吐(51),肝功能异常(46) |
| 全身性损坏 | 216(20.44) | 寒战(50),过敏反应(40),发热(36) |
| 皮肤及其附件损害 | 186(17.60) | 皮疹(102),瘙痒(62),过敏性皮炎(13) |
| 血液系统 | 149(14.10) | 骨髓抑制(113),白细胞减少(17),血小板减少(7) |
| 其他 | 56(5.30) | 高尿酸血症(14),口苦(5),口麻木(3) |
| 神经系统 | 62(5.87) | 头痛(17),头晕(33),烦躁(8) |
| 循环系统 | 58(5.49) | 心慌(33),心悸(5),低血压(4) |
| 呼吸系统 | 51(4.82) | 呼吸困难(27),咳嗽(4),干咳(3) |
| 肌肉骨骼 | 19(1.80) | 关节疼痛(4),关节肿胀(3),肌肉疼痛(2) |
| 泌尿系统 | 5(0.47) | 尿痛(2),尿血(2),尿路感染(1) |

注:同一病例ADR累及器官/系统不少于2个、临床表现不少于2种,分别进行计算。

Note: Note: ADR involving two or more organs / systems and two or more clinical manifestations in the same case should be calculated separately.

2.6 转归

966份报告中,患者痊愈391例(40.48%);好转532例(55.07%);未好转21例(2.17%),其中病程延长5例(0.52%);不详22例(2.28%);无死亡ADR报告。

2.7 上报人员职业

966份报告中,上报人员主要为医师(897份,92.86%),其次为药师(26份,2.69%),最少为护士(12份,1.24%),其他(31份,3.20%)。

3 讨论

3.1 ADR与年龄、性别

966份新的和严重ADR报告中,女性患者多于男性

(55.80%比44.20%),这与2022年国家ADR监测年度报情况基本一致^[2]。ZUCKER等^[4]研究发现,由于药物存在潜在生殖毒性,药物临床试验曾多排除女性参与,这导致获批药物更易导致女性患者出现ADR。药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程均有显著的性别差异,这可能是由女性ADR占比高于男性的原因导致^[5]。

年龄大于60岁的老年患者ADR发生率最高。老年人机体各系统功能表现出全面或部分衰退,对相应种类的药物可能会表现出应答能力减弱^[6]。我国人口老龄化加速,老年患者比例提升,也是老年患者ADR发生较多的原因^[7]。因此,老年患者临床用药应遵循个体化给药原则,控制不必要的联合用药,加强用药监护,减少ADR的发生风险^[8]。

3.2 ADR与给药途径

本研究结果显示,给药途径为静脉滴注时ADR发生率最高(58.28%)。在静脉给药过程中,由于原料药纯度、药品配制过程、药物传递过程等因素的影响,易导致ADR的发生^[9]。因此,要求医务人员静脉给药时需更谨慎,保障患者用药安全。同时,临床用药应遵循“能口服不肌肉注射,能肌肉注射不静脉注射”的原则^[10]。

3.3 ADR与药物种类

966例新的和严重ADR涉及药品类别排前3位的为抗感染药物、抗肿瘤药物、中药制剂。本研究结果显示,抗感染药物ADR发生率为26.50%,其中,喹诺酮类药物盐酸左氧氟沙星注射液的ADR较多。喹诺酮类药物为人工合成的抗菌药物,因其具有抗菌谱广、半衰期长、不需做皮试、使用方便,且与其他抗菌药物无交叉耐药性等特点而被临床广泛应用^[11]。用药时,应加强抗菌药物的分级管理和适应证管理,规范使用,促进抗菌药物安全、合理用药,减少或避免ADR的发生。

抗肿瘤药物ADR发生率为19.67%。其中,注射用奥沙利铂、盐酸吉西他滨ADR较多。传统的抗肿瘤药物多为细胞毒性药物,且使用周期长,ADR的发生率和严重风险程度显著高于其他普通药物^[12]。奥沙利铂是第3代铂类抗肿瘤药物,改良了顺铂与卡铂的抗肿瘤谱和细胞毒性,同时因不存在交叉耐药性而广泛用于临床。但与其他铂类药物相比,奥沙利铂的ADR发生率最高^[13]。

中药制剂ADR发生率为17.08%。其中,中药注射剂发生ADR较多,中药注射剂由于成分复杂和有效成分不明确等,其含有的蛋白质、鞣质等成分易引起ADR,且生产工艺中加入的助溶剂、稳定剂等也可引起ADR^[14-15]。

3.4 ADR累及器官/系统及临床表现

本研究结果显示,ADR主要临床表现有消化系统、全身性损坏、皮肤及其附件损害,主要是因为皮肤、胃肠系统的临床症状较直观,易被发现,而神经系统、心血管

系统的症状等较隐匿,易与原发疾病混淆^[16]。全身性损坏主要集中在过敏反应和寒战、发热等输液反应,提示临床用药前应详细询问患者过敏史,严格用药指征,选择合适的给药途径,警惕药物所致过敏反应。

3.5 ADR转归及上报人员职业

966例新的和严重ADR中,923例(95.55%)ADR都好转或痊愈;上报人员以医师为主,其次为药师,护士最少。提示应通过加强宣传培训、简化上报流程、医院强制要求等措施增加药师、护士上报ADR的数量。

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局. 药品不良反应报告和监测管理办法[A/OL]. (2011-05-04)[2023-06-07]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypfgwj/ypfgbmgzh/20110504162501325.html>.
- [2] 国家药品监督管理局药品评价中心. 国家药品不良反应监测年度报告(2022年)[EB/OL]. (2023-03-24)[2023-06-07]. https://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/aqjs_1/drug_aqjs_sjbg/202303/t20230324_50019.html.
- [3] 陈新谦,金友豫,汤光. 陈新谦新编药物学(第18版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2018:1150-1176.
- [4] ZUCKER I, BRIAN J. Prendergast Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women[J]. *Biology of Sex Differences*, 2020, 11(1):32.
- [5] 牟永晓,曹云超. 性别差异对药物作用影响的研究进展[J]. *吉林医药学院学报*, 2017, 38(1):69-71.
- [6] 陈可冀. 关注老年人药物不良反应问题[J]. *药品不良反应杂志*, 2016, 18(3):161-162.
- [7] 王丹,任经天,董铎,等. 药品不良反应监测年度报告十年趋势分析[J]. *中国药物警戒*, 2020, 17(5):276-283.
- [8] 杨海玲,孔文强,胡义梅,等. 自贡市老年患者药品不良反应报告分析[J]. *药物警戒与安全用药*, 2022, 31(2):88-92.
- [9] 窦芳,陈钰,王明明,等. 某院2015-2018年344例抗感染药物不良反应分析[J]. *中南药学*, 2019, 17(9):1573-1576.
- [10] 刘国彬,王俊. 468例新的和严重的药品不良反应分析[J]. *西北药学杂志*, 2022, 37(3):185-188.
- [11] 梅冬花. 喹诺酮类抗菌药的应用效果、临床合理应用及不良反应分析[J]. *中国医药指南*, 2020, 18(15):178.
- [12] 邵新娟,马洪凤,李君,等. 400例抗肿瘤药品不良反应报告分析[J]. *中国药物警戒*, 2022, 19(5):541-549.
- [13] 张浴玲,黄晓婷,陈晨,等. 潮汕地区铂类抗肿瘤药物不良反应报告分析[J]. *药学研究*, 2022, 41(1):67-70.
- [14] 朱峰,郭代红,袁凤仪,等. 3695例中药注射剂不良反应分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2015, 24(3):158-160.
- [15] 李春花,郑鹏,李佳佳. 中药注射剂不良反应原因分析及临床合理应用[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(9):4053-4056.
- [16] 熊波,倪晓峰,夏云. 上海市宝山区2018-2019年抗感染药物不良反应报告分析[J]. *中国临床药学杂志*, 2021, 30(2):115-119.

(收稿日期:2023-06-07;修回日期:2023-11-08)