

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.08.056

◇ 药物警戒 ◇

619例严重药品不良反应报告回顾性分析

王平

作者单位:淮南市食品药品稽查支队投诉举报中心,安徽 淮南 232007

摘要:目的 对严重药品不良反应(SADR)发生的特点、规律和影响因素进行统计分析,为指导临床安全合理用药提供依据。方法 利用EXCEL数据透视表等功能,对淮南市2015—2019年通过“国家药品不良反应监测系统”上报的SADR监测数据进行统计分析。结果 2015—2019年累计收集上报SADR报告619例(1.8%)。其中女性350例(56.5%),男性268例(43.3%);SADR高发年龄段为61~70岁,为166例(26.8%);涉及药物剂型24种,其中注射剂SADR为460例,构成比最高(74.3%);静脉滴注给药SADR为408例,构成比最高(65.9%);涉及283个品种规格,抗肿瘤药物SADR为159例,构成比最高(25.7%),其中,注射用盐酸吉西他滨的SADR报告最多,为40例(6.5%)。结论 SADR累及系统-器官范围广,对病人健康和生命安全危害大,是提示影响公众用药安全的最重要信息。SADR的发生与病人年龄、药物剂型、给药途径和用药品种等多种因素有关。合理用药是减少SADR发生的关键因素之一。医疗机构应加强抗肿瘤药物、抗菌药物和静脉给药SADR监测,注重实施风险预警。

关键词:药物毒性; 药物副反应报告系统; 处方不当; 合理用药

Retrospective analysis of 619 cases of serious adverse drug reactions

WANG Ping

Author Affiliation: Huainan Food and Drug Inspection Detachment Complaint and Reporting Center,
Huainan, Anhui 232007, China

Abstract: Objective To analyze the characteristics, regularity and influencing factors of serious adverse drug reactions (SADR), and to provide a basis for guiding clinical safe and rational drug use. **Methods** Using EXCEL data pivot table and other functions, statistical analysis of SADR monitoring data reported by Huainan City from 2015 to 2019 through the "National Adverse Drug Reaction Monitoring System". **Results** From 2015 to 2019, 619 cases (1.8%) of SADR reports were collected and reported. Among them, 350 cases were female (56.5%) and 268 were male (43.3%); the high incidence of SADR was 61 to 70 years old, and had 166 cases (26.8%); 24 drug dosage forms were involved, of which 460 were SADR injections, the highest composition ratio was 74.3%; 408 cases of SADR administered by intravenous infusion, the highest composition ratio was 65.9%; 283 varieties of specifications were involved, the antitumor drug SADR was 159 cases, the highest composition ratio was 25.7%, of which, the SADR of gemcitabine hydrochloride for injection was the most reported, with 40 cases (6.5%). **Conclusions** SADR involves a wide range of organs and organs, and poses a great harm to human health and life safety. It is the most important information that prompts the impact of public drug safety. The occurrence of SADR is related to a variety of factors such as the patient's age, drug dosage form, administration route and medication variety. Reasonable medication is one of the key factors to reduce the occurrence of SADR. Medical institutions should strictly follow the four principles of safety, effectiveness, economy, and appropriateness, so that it can be taken orally without intramuscular injection, intramuscular injection without infusion. Anti-tumor drugs, anti-infective drugs and intravenous SADR monitoring should be strengthened, focusing on collecting drug safety risk information such as SADR with pharmacovigilance significance, ADR monitoring technical institutions at all levels should strengthen mission training and risk warning, prompting the public to use drugs safely, and minimizing the occurrence and harm of SADR.

Key words: Drug toxicity; Adverse drug reaction reporting systems; Inappropriate prescribing; Rational drug use

《药品不良反应报告和监测管理办法》2011版规定,严重药品不良反应(Serious adverse drug reaction, SADR)是指使用药品引起以下损害情形之一的反应:(1)导致死亡;(2)危及生命;(3)致癌、致畸、致出生缺陷;(4)导致显著的或者永久的人体伤残或者器官功能的损伤;(5)导致住院或者住院时

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。虽然SADR发生率较低,但是对病人健康和生命安全的危害很大。本文对2015—2019年淮南市收集上报的619例SADR报告进行回顾性分析,探究其发生的特点、规律、影响因素及临床主要表现,为安全合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源 登录“国家药品不良反应监测报告系统”,导出2015年1月1日至2019年12月31日,淮南市药品生产、经营、使用单位及个人收集上报的药品不良反应数据。

1.2 统计方法及内容 利用EXCEL数据透视表功能,以“报告表编码”为Σ值,对报告类型、病人性别、年龄、给药途径、药物剂型、SADR发生率高的药品品种及其主要临床表现、不良反应转归等进行统计分析。

2 结果

2.1 报告类型 5年累计收集上报ADR报告33 745例,SADR报告619例,占1.8%。其中,2015年49例(1.0%)、2016年92例(1.4%)、2017年156例(2.0%)、2018年143例(1.9%)、2019年179例(2.6%)。SADR报告导致住院或住院时间延长的最多,为421例,占68.0%。见图1,2。

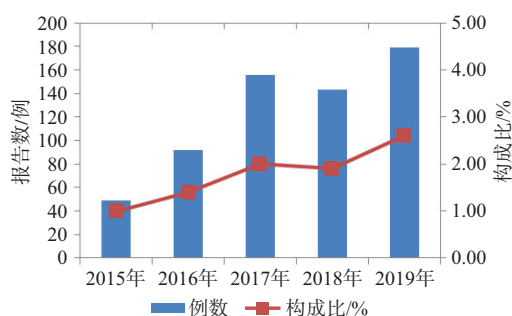


图1 2015—2019年严重药品不良反应619例报告数量分布图

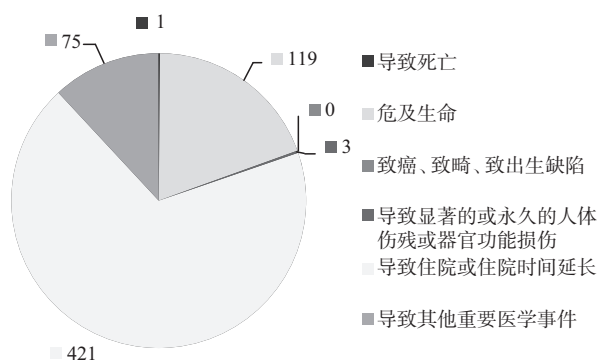


图2 严重药品不良反应619例类型分布图

2.2 病人性别、年龄分布 619例SADR病人中,男性为268例,占43.3%;女性为350例,占56.5%;性别不详1例。发生SADR的病人最大年龄93岁,最小2岁,其中>60~70岁年龄段SADR报告为166例,占26.8%,为报告高峰段。见图3。

2.3 药物剂型 619例SADR报告涉及药物剂型24种,注射剂(包括注射液、粉针剂)发生SADR最多,为460例,占74.3%;其次为片剂,为95例,占15.3%。见表1。

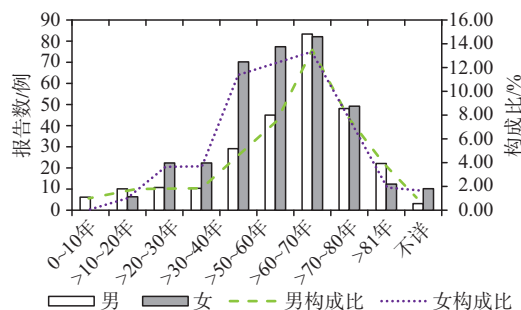


图3 严重药品不良反应619例年龄与性别分布图

表1 严重药品不良反应619例涉及药物剂型分布情况

剂型	报告/例	占比/%
注射剂	460	74.3
片剂	95	15.3
胶囊	33	5.3
缓释胶囊	4	0.6
散剂	3	0.5
肠溶片	3	0.5
其它	21	3.4
合计	619	100.0

2.4 给药途径 619例SADR报告中,静脉滴注给药途径发生SADR最多,为408例,占65.9%。见表2。

表2 严重药品不良反应619例不同给药途径情况

给药途径	年度SADR例数					小计	占比/%
	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年		
静脉滴注	29	60	110	97	112	408	65.9
口服	15	24	34	34	44	151	24.4
静脉注射	1	6	2	3	10	22	3.6
皮下注射	2	0	4	2	2	10	1.6
肌肉注射	1	2	1	2	2	8	1.3
泵内注射	1	0	0	0	4	5	0.8
其它	0	0	5	5	5	15	2.4
合计	49	92	156	143	179	619	100.0

2.5 SADR位居前列的药品品种及其主要临床表现 619例SADR报告涉283个品种规格。SADR报告数前15位的药品中,抗肿瘤药物SADR为159例,构成比最高(25.7%)。其中,注射用盐酸吉西他滨的SADR报告最多,40例,占6.5%。其次为抗菌药物63例,占10.2%,其中,注射用头孢曲松钠、注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠、盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液SADR较多。见表3。

2.6 SADR不良反应转归 在619例SADR病人中,采取相应治疗措施后,痊愈113例,占18.3%;好转435例,占70.3%;未好转34例,占5.5%;不详36例,占5.8%;死亡1例,占0.2%。

表3 严重药品不良反应619例中前15位的药品品种及其主要临床表现

药品名称	例数	占比/%	主要临床表现(不良反应术语)
注射用盐酸吉西他滨	40	6.5	骨髓抑制、粒细胞减少、白细胞减少、血小板减少、肝细胞损害、恶心、呕吐
多西他赛注射液	30	4.8	骨髓抑制、白细胞减少、粒细胞减少、恶心、呕吐、腹泻
注射用顺铂	24	3.9	骨髓抑制、白细胞减少、粒细胞减少、腹泻、恶心、呕吐、无力
紫杉醇注射液	20	3.2	骨髓抑制、白细胞减少、粒细胞减少、血小板减少、过敏性休克、过敏反应、恶心、呕吐、肝功能异常、胸闷、心悸、腰背痛
注射用头孢曲松钠	15	2.4	过敏反应、过敏性休克、呼吸困难、胸闷、心慌、呼吸抑制、皮疹、休克、尿失禁、血压降低、腹泻、晕厥、硬结性红斑、发冷、抽搐、支气管炎、紫绀、心悸、呼吸困难
注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠	15	2.4	恶心、呕吐、胸闷、腹泻、过敏样反应、过敏性休克、凝血酶原减少、嗜睡、失语症、意识障碍、双硫仑样反应、哮喘、血小板减少、荨麻疹
盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液	13	2.1	厌食、肝功能异常、过敏样反应、静脉炎、皮疹、荨麻疹、头晕、心慌、胸闷、呼吸困难、恶心、呕吐
依托泊苷注射液	12	1.9	骨髓抑制、白细胞减少、粒细胞减少、血小板减少、消化不良
甲磺酸阿帕替尼片	11	1.8	白细胞减少、粒细胞减少、粒细胞缺乏症、手足综合征、血压升高、无力
注射用奈达铂	9	1.5	骨髓抑制、白细胞减少、恶心、呕吐、厌食、无力、呼吸困难
注射用奥沙利铂	8	1.3	骨髓抑制、白细胞减少、粒细胞减少、血小板减少、呕吐、胸闷、呼吸困难、喉痉挛
阿司匹林肠溶片	7	1.1	黑便、泌尿道出血、牙龈出血、呕血、胃肠道出血、阴道出血、苍白
注射用克林霉素磷酸酯	7	1.1	过敏样反应、过敏性休克、头晕、无力、恶心、呕吐、低血压、血管病
阿莫西林胶囊	6	1.0	多形性红斑、瘙痒、过敏样反应、皮炎、皮疹
替吉奥胶囊	5	0.8	骨髓抑制、血小板减少、恶心、呕吐
合计	222	35.9	—

3 讨论

3.1 SADR 类型及构成比 5年累计收集上报SADR报告数及构成比呈现上升趋势。其中,患儿因腹泻静脉滴注喜炎平注射液,发生休克、心搏骤停、呼吸暂停的SADR导致死亡1例,占0.2%。5年仅收集上报1例死亡病例,可能存在漏报情况。因医疗机构及其医护人员仍然存在报告的顾虑,担心报告死亡病例会带来麻烦、影响声誉,缺乏报告SADR死亡病例的主动性。

3.2 SADR与年龄有关 70岁以下病人,随着年龄增长SADR构成比呈现上升趋势。61~70岁人群SADR报告占26.8%,构成比明显高于其它年龄段。70~80岁病人SADR报告占16.0%,81岁以上病人

SADR报告占5.5%,70岁以上病人,随着年龄增长SADR病例数呈现下降趋势,这可能与我国人均寿命有关,《“健康中国2030”规划纲要》预测2030年我国人均预期寿命79.0岁^[1],近5年我国人均寿命不到77岁。老年人身体生理机能衰弱,肝肾功能减退,对药物的敏感性增高、耐受性降低,药物吸收、排泄的效果和速度均和青壮年有着显著差异,发生药物不良反应的概率明显提高^[2-5]。老年人常患有多种基础疾病,有51.33%的老年人每天服药,其中18.74%的老年人每天同时服用3种药物^[5],联合用药相互作用增加了ADR的发生率。因此,老年人用药应小心谨慎,注意密切观察,必要时应适当减少药物剂量。

3.3 SADR与药物剂型和给药途径有关 从药物剂型和给药途径分析,注射剂SADR为460例,构成比为74.3%,为高风险剂型。静脉给药SADR为408例,构成比为65.9%,为高风险给药途径。注射剂和静脉给药是ADR监测的重点^[6]。主要原因:一是SADR报告主要来源于医疗机构,静脉给药为住院病人最常用给药途径;二是静脉给药绕过胃肠生物屏障^[7],药品杂质和分解产物与药品有效成分一起直接进入血液循环,更容易引发SADR;三是静脉注射液中不溶性微粒、细菌内毒素以及药物浓度过高、滴注速度过快、药物相互作用等因素都有可能引发ADR^[7-8]。注射剂不良反应往往发生迅速、程度严重、难以逆转,如不及时救治,会严重危及病人生命安全^[9]。应尽量减少静脉给药,严格掌握注射剂的用药指征,按照说明书调配使用,准确把握用药剂量、浓度及滴速。

3.4 抗肿瘤和抗菌药物SADR构成比高 SADR报告数前15位的药品中,涉及抗肿瘤药物、抗菌药物及解热镇痛药阿司匹林肠溶片,但是上述药物SADR构成比高,并不意味SADR发生率一定就高。其中,抗肿瘤药物SADR构成比最高,为159例,占25.7%,与相关文献报道一致,梁小丽等对377例严重药品不良反应报告的回顾分析发现抗肿瘤药物SADR构成比为26.7%^[10-11]。抗肿瘤药物SADR以血液系统损害最多,主要表现为骨髓抑制、白细胞减少、粒细胞减少、血小板减少等,与本文观察的结果一致。主要原因:一是在肿瘤化疗过程中,抗肿瘤药物不仅杀伤肿瘤细胞,同时也严重损伤人体正常细胞,引发药物不良反应;二是肿瘤病人治疗尚无特效药物,抗肿瘤药物联合使用比较普遍,也可能是SADR构成比较高的原因之一。其中吉西他滨SADR报告最多,累及系统-器官主要为血液系统,最常见的临床表现为骨髓抑制;累及系统-器官其次为消化系统,主要表现为恶心、呕吐,与相关报道相似^[12]。吉西他滨临

床常与紫杉醇类、铂类药物联合使用,紫杉醇类、铂类药物常见的SADR也主要累及血液系统、消化系统,药物联合使用导致SADR发生率增高。此外,吉西他滨为核苷同系物,在细胞内需要脱氧胞苷激酶激活才能活化成吉西他滨三磷酸,并结合到DNA和RNA中。吉西他滨三磷酸的细胞内水平受化疗周期及化疗方案影响;高浓度吉西他滨三磷酸可能会影响其毒性而影响临床疗效^[13]。建议临床应对使用吉西他滨的病人加强ADR监测,定期检查血常规,一旦出现严重的骨髓抑制,应及时减低剂量甚至停药。

抗菌药物SADR为63例,占10.2%。其中,注射用头孢曲松钠、注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠、盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液SADR较多,主要原因除了与药品因素有关外,还可能与上述药品为临床常用抗菌药物,病人使用率高,且剂量较大有关。抗菌药物是临床应用最为广泛的药品类别之一,其不良反应/事件报告数量一直居于首位,是ADR监测关注的重点^[14-15]。医疗机构应该按照国家对抗菌药物管理的有关要求^[16-17],推进处方点评工作,监测抗菌药物处方的适宜性、规范性,保证抗菌药物合理使用。

阿司匹林肠溶片SADR为7例,占1.1%,临床表现为胃肠道出血、呕血、阴道出血、泌尿道出血、牙龈出血,与阿司匹林进入人体被分解为乙酰水杨酸对器官产生强烈刺激有关^[18]。阿司匹林7例SADR原发疾病分别为发热、感冒、头痛、牙痛、关节痛,SADR均作为非甾体抗炎药使用引发的。该药物还可抑制血小板聚集,防止血栓形成,对心绞痛、脑血栓和心肌梗死也有较好的预防作用,但是用于抗血栓与用于抗炎相比,使用剂量较低,SADR发生率不高。

3.5 关联性评价结果为“肯定”的SADR不多 我国药品不良反应报告遵循“可疑即报”原则,“国家药品不良反应监测报告系统”自发呈报的不良反应,由于大部分SADR报告关联性评价结果为“可能”“很可能”,甚至部分SADR并未通过关联性评价,评价结果为“肯定”的SADR并不多。因此本文统计分析的ADR样本,部分ADR可能实为“药品不良事件”,并非真正意义上的ADR。

总之,SADR累及系统-器官范围广,对病人健康和生命安全危害大,是提示影响公众用药安全的最重要信息。SADR的发生与病人年龄、药物剂型、给药途径和用药品种等多种因素有关。合理用药是减少SADR发生的关键因素之一,医疗机构应严格遵循安全性、有效性、经济性、适当性四大合理用药原则,做到能口服不肌注、能肌注不输液。进一步加强抗肿瘤药物^[19]、抗菌药物和静脉给药SADR监测,注重收集具有药物警戒意义的SADR等药品

安全风险信息,各级ADR监测技术机构应加强药物警戒宣教培训,实施风险预警,提示公众安全用药,尽量减少SADR的发生及其危害。

参考文献

- [1] 中共中央、国务院.关于印发《“健康中国2030”规划纲要》的通知:国务院公报[2016]32号[Z/OL].(2016-12-30)[2016-12-30].http://www.mohrss.gov.cn/SYrlzyhshbzb/zwgk/ghcw/ghjh/201612/t20161230_263500.html.
- [2] 张霓,赵秀莉.104例肿瘤病人药品不良反应发生特点分析[J].安徽医药,2017,21(2):368-370.
- [3] 孙雪林,胡欣.老年人临床用药现状与合理用药[J].中国临床保健杂志,2018,21(1):123-126.
- [4] 宋春艳.老年人药物不良反应及合理用药干预[J].中国现代药物应用,2020,14(3):224-225.
- [5] 袁春美.抗肿瘤药物不良反应的分析与研究[J].中国处方药,2019,17(9):24-25.
- [6] 党和勤,苏凤云,尹玲,等.378例药品不良反应报告分析[J].中国医院药学杂志,2015,35(12):1126-1129.
- [7] 彭国平,李存玉.中药注射剂安全性的分析与思考[J].南京中医药大学学报,2019,35(6):744-751.
- [8] 赵敏,刁丽,王淑梅.388例药品不良反应报告的相关因素分析[J].海峡药学,2019,31(10):253-256.
- [9] 徐晨阳,陈云建.中药注射剂的不良反应及其成因和防治措施[J].中国民族民间医药,2018,27(24):144-147.
- [10] 梁小丽,胡东梅,孙银华.377例严重药品不良反应报告回顾性分析[J].海峡药学,2016,28(12):286-288.
- [11] 白源,罗姣,李晓云.抗肿瘤药物引起的严重不良反应报告分析[J].北方药学,2019,16(7):178.
- [12] 姚国因,林莉莉,黄珊,等.312例吉西他滨的不良反应分析[J].药学实践杂志,2020,38(2):174-178.
- [13] RIZZUTO I, GHAZALI E, PETERS GJ. Pharmacological factors affecting accumulation of gemcitabine's active metabolite, gemcitabine triphosphate[J]. Pharmacogenomics, 2017, 18(9):911-925.
- [14] 莫文娟.抗感染药不良反应现状及风险防控措施探讨[J].中国药事,2019,33(5):586-593.
- [15] 林佳媛,何乐,徐斌.某新建郊区三甲医院2013—2016年药品不良反应报告分析[J].西北药学杂志,2018,33(5):678-682.
- [16] 国家卫生计生委办公厅,国家中医药管理局办公室,解放军总后勤部卫生部药品器材局.抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)的通知:国卫办医发[2015]43号[Z/OL].(2015-07-24)[2015-08-27].http://www.gov.cn/xinwen/2015-08/27/content_2920799.htm.
- [17] 国家卫生计生委,国家发展改革委,教育部等.关于印发遏制细菌耐药国家行动计划(2016-2020年)的通知:国卫医发[2016]43号[Z/OL].(2016-08-05)[2016-08-25].http://www.gov.cn/xinwen/2016-08/25/content_5102348.htm.
- [18] 王薇,陈兴莉,吴世福.4760例阿司匹林肠溶片不良反应报告分析[J].中国药物应用与监测,2019,16(6):354-356.
- [19] 国家卫生计生委.关于印发新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2018年版)的通知:国卫办医函[2018]821号[Z/OL].(2018-09-14)[2018-09-21].<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/201809/0ea15475f58a4f36b675cfa4716fa1e4.shtml>.

(收稿日期:2020-05-10,修回日期:2020-06-25)