

我院1 305 例药品不良反应/事件分析^Δ

李学林^{1,2*}, 陈玉欢¹, 李春晓², 赵 娅², 徐 涛², 张 辉², 凌 霄², 唐进法² (1. 河南中医药大学药学院, 郑州 450046; 2. 河南中医药大学第一附属医院药学部, 郑州 450000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)21-2970-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.21.21

摘 要 目的: 了解我院药品不良反应/事件(ADR/ADE)发生的特点及规律, 为临床合理用药提供参考。方法: 收集河南中医药大学第一附属医院2011年5月—2018年1月上报国家药品不良反应监测中心的1 305例ADR/ADE报告, 统计分析发生ADR/ADE的患者性别、年龄、给药途径、ADR/ADE类型、发生时间、联合用药情况、药品种类、ADR/ADE累及器官/系统的主要临床表现和主要涉及药品、ADR/ADE转归情况、严重的ADR/ADE情况等。结果: 在1 305例ADR/ADE报告中, 男性522例(40%)、女性783例(60%), 18~65岁年龄段的患者发生ADR/ADE比例最高(712例, 占54.56%); 静脉滴注给药引起的ADR/ADE最多(967例, 占74.10%); 一般ADR/ADE 965例(73.26%), 新的ADR/ADE 331例(23.83%), 严重的ADR/ADE 38例(2.91%); 多数患者ADR/ADE发生在用药后5~30 min内(602例, 占46.13%); 单一用药引起ADR/ADE的有1 102例(84.44%), 2药联用的有149例(11.42%); 感染疾病用药为引起ADR/ADE最多的药物(567种引起528例), 其次为中药注射剂(342种引起271例), 其中阿奇霉素(注射剂、片剂)引起的ADR/ADE最多(137例, 10.50%); ADR/ADE主要累及的器官/系统为皮肤及其附件损害(491例次, 占28.09%); 1 282例(98.24%) ADR/ADE转归结果为好转和痊愈; 严重的ADR/ADE有38例(2.91%), 主要表现为全身性损害, 以中药注射剂发生率最高。结论: 临床应加强静脉给药、感染疾病用药及中药注射剂使用的监管, 及时发现药品使用安全风险, 保障公众用药安全, 促进临床合理用药。

关键词 药品不良反应; 药品不良事件; 分析; 合理用药

Analysis of 1 305 Adverse Drug Reactions/Events in Our Hospital

LI Xuelin^{1, 2}, CHEN Yuhuan¹, LI Chunxiao², ZHAO Ya², XU Tao², ZHANG Hui², LING Xiao², TANG Jinfa² (1. School of Pharmacy, Henan University of TCM, Zhengzhou 450046, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Henan University of TCM, Zhengzhou 450000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the characteristics and regularities of adverse drug reactions (ADR/ADE) in our hospital and provide reference for rational drug use in clinic. METHODS: Totally 1 305 ADR/ADE reported to National Center for Adverse Drug Reaction Monitoring were collected from the First Affiliated Hospital of Henan University of TCM during May 2011-Jan. 2018. Those ADR/ADE were analyzed statistically in terms of gender and age of patients, route of administration, types, occurrence time of ADR/ADE, drug combination, drug type, main clinical manifestations and drugs of organs/systems involved in ADR/ADE, outcome, severe ADR/ADE, etc. RESULTS: Among 1 305 ADR/ADE reports, there were 522 male (40%) and 783 female (60%). The highest proportion of ADR/ADE occurred in 18-65 year old patients (712 cases, 54.56%). The most ADR/ADE was caused by intravenous drip administration (967 cases, 74.10%). 965 cases (73.26%) were general ADR/ADE, 331 cases (23.83%) were new ADR/ADE and 38 cases (2.91%) were serious ADR/ADE. The most ADR/ADE occurred within 5-30 min after medication (602 cases, 46.13%). Totally 1 102 ADR/ADE cases were caused by single drug (84.44%), and 149 cases were induced by combined with two drugs (11.42%). The infectious disease drugs were the drugs that caused the most ADR/ADEs (567 kinds, 528 cases), followed by TCM injection (342 kinds, 271 cases). Among them, azithromycin (injection, tablet) caused the most ADR/ADE (137 case, 10.50%). Major organs/systems involved in ADR/ADE were lesion of skin and its appendents (491 cases times, 28.09%). The results of ADR/ADE outcomes in 1 282 patients (98.24%) were improved and recovered. There were 38 cases of severe ADR/ADE (2.91%), mainly manifested as systemic damage; the incidence of TCM injection was the highest. CONCLUSIONS: It is necessary to strengthen the supervision of intravenous drug use, infectious drugs and TCM injections, and timely discover and prevent drug safety risks so as to ensure the safety of public medication and promote clinical rational drug use.

KEYWORDS Adverse drug reactions; Adverse drug events; Analysis; Rational use drug

Δ 基金项目: 国家重大新药创制专项项目(No.2015ZX09501004-001-007)

* 主任药师, 博士生导师, 硕士。研究方向: 中药合理应用。电话: 0371-66245142。E-mail: lixuelin450000@163.com

本栏目协办

重庆希尔安药业有限公司

地址: 重庆市合川工业园区希尔安路168号
电话: 023-67893732 邮编: 401520

2015年颁布的《中华人民共和国药品管理法》第七十条规定:“为及时、有效控制药品风险,保障用药安全,国家实行药品不良反应报告制度”,明确指出药品生产企业、经营企业和医疗机构是药品不良反应报告制度的实施主体^[1]。据统计,2017年医疗机构上报的不良反应/事件(ADR/ADE)报告占88.0%,药品经营企业占9.9%,药品生产企业占1.8%,个人上报占0.3%^[2],医疗机构依然是发现、监测、报告ADR/ADE的主要主体。笔者现对河南中医药大学第一附属医院(以下简称我院)2011年5月—2018年1月上报国家药品不良反应监测中心的1 305例ADR/ADE报告进行回顾性统计分析,以探讨ADR/ADE发生的相关因素,了解ADR/ADE发生的特点及规律,为临床合理、安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集我院2011年5月—2018年1月上报国家药品不良反应监测中心的ADR/ADE报告1 323例,依据《药品不良反应报告和监测管理办法》(卫生部令81号)评价标准,将ADR的关联性评价分为六个等级,剔除待评价的报告3例,评价意见为可能无关的报告13例和无法评价的报告2例,共纳入符合国家药品不良反应监测中心颁布的《药品不良反应报告表填写规范》中分类为“肯定”(97例)、“很可能”(738例)及“可能”(470例)的报告1 305例。

1.2 数据处理参考标准

年龄划分以2017年世界卫生组织(WHO)的年龄划分为标准,药品种类按照《中国国家处方集》(2010版)的标准进行分类,药品名称以2014年《中国药品通用名称》(国家药典委员会办公室)为标准,ADR/ADE累及器官/系统及主要临床表现以《WHO不良反应术语集》《常见严重药品不良反应技术评价规范及标准》为标准,回顾性统计分析ADR/ADE患者的性别、年龄、既往过敏史、给药途径、ADR/ADE发生时间、联合用药、药品种类、ADR/ADE累及器官/系统的主要临床表现及主要涉及药品,以及ADR/ADE转归情况等信息。

2 结果

2.1 ADR/ADE类型分布及上报人员分布情况

在发生ADR/ADE的1 305例患者中,最多的反应类型为一般的ADR/ADE 956例(73.26%),其次为新的ADR/ADE 311例(23.83%),严重的ADR/ADE 38例(2.91%)。药师呈报483例(37.01%)、医师呈报446例(34.18%)、护士呈报376例(28.81%)。

2.2 ADR/ADE患者的性别与年龄分布

在1 305例ADR/ADE患者中,男性522例(40%),女性783例(60%),男女比例为2:3;年龄最小者不足1天,最大者112岁,其中18~65岁患者最多,有712例(54.56%)。ADR/ADE患者的性别与年龄分布见表1。

2.3 ADR/ADE患者的既往过敏史情况

在1 305例ADR/ADE患者中,有明确既往ADR/

表1 ADR/ADE患者的性别与年龄分布

Tab 1 Gender and age distribution of ADR/ADE patients

年龄,岁	男性,例	女性,例	合计,例	占比,%
0~17	190	142	332	25.44
18~65	230	482	712	54.56
66~79	67	112	179	13.71
80~99	35	46	81	6.21
≥99	0	1	1	0.08
合计	522	783	1 305	100

ADE史46例次(3.52%),有家族ADR/ADE史5例次(0.38%),有个人药物食物等过敏史的54例次(4.14%)(药物过敏40例,食物过敏8例,其他过敏8例;其中有1例患者对药物、食物、其他都有过敏史),药物过敏以磺胺类、头孢类和青霉素类占比高。药物过敏的药品品种及占比情况见表2。

表2 药物过敏的药品品种及占比

Tab 2 Types and proportions of drugs that cause allergy

药品品种	例次	占比,%
青霉素类	11	18.33
磺胺类	10	16.67
头孢菌素类	10	16.67
中药注射剂	6	10.00
大环内酯类	3	5.00
氟唑诺酮类	2	33.30
维生素类	2	33.30
硝基咪唑类	2	33.30
中药口服制剂	2	33.30
水、电解质补充药	2	33.30
硝酸酯类	2	33.30
其他心肌缺血用药(环磷腺苷)	1	1.67
β ₂ 受体激动药	1	1.67
风湿病用药	1	1.67
抗结核药	1	1.67
抗组胺药	1	1.67
免疫抑制药	1	1.67
镇痛用药	1	1.67
胃肠动力药	1	1.67
合计	60	100

2.4 ADR/ADE给药途径

在1 305例ADR/ADE患者中,以静脉滴注给药所占比例最高(967例,74.10%),其次为口服给药(284例,21.76%)。发生ADR/ADE的给药途径分布见表3。

2.5 ADR/ADE发生时间

根据ADR/ADE报告所填写的用药起始时间及终止时间,用药5 min内出现ADR/ADE的患者164例(12.57%),5~30 min的602例(46.13%),0.5~1 h的106例(8.12%),1 h~1 d的277例(21.23%),1~3 d的68例(5.21%),3~14 d的69例(5.29%),14~90 d的18例(1.38%),90~180 d的1例(0.08%),注:该例患者检索其病案不良反应原始记录,患者2017年5月开始长期服用复方环磷酰胺片,于2017年11月出现恶心、腹胀症状,给予对应治疗后症状缓解,联合用药与上述不良反

应症状不符,且该不良反应症状与复方环磷酰胺片说明书不良反应描述相关性较强,故将该患者纳入研究)。不同给药途径的ADR/ADE发生时间见表3。

表3 不同给药途径的ADR/ADE发生时间及联合用药情况分布

Tab 3 Distribution of occurrence time of drug combination of ADR/ADE with different routes of administration

给药途径	例数	占比,%	ADR/ADE发生时间范围	联合用药情况,例			
				单一用药	2药联用	3药联用	4药及以上联用
静脉滴注	967	74.10	2 s~60 d	814	109	40	4
口服给药	284	21.76	1 min~180 d	242	33	6	3
吸入给药	15	1.15	1 min~15 d	11	4	0	0
静脉注射	19	1.46	5 min~11 d	17	1	0	1
肌肉注射	7	0.54	1 min~1 d	7	0	0	0
外用给药	6	0.46	1 min~1 d	5	1	0	0
皮下注射	3	0.23	1 min~4 d	3	0	0	0
局部给药	2	0.15	5~10 min	2	0	0	0
阴道给药	2	0.15	5~10 min	1	1	0	0
合计	1 305	100		1 102	149	46	8

2.6 联合用药情况

1 305 例 ADR/ADE 患者中,单一用药引起 ADR/ADE 的 1 102 例(84.44%),2 药联用 149 例(11.42%),3 药联用 46 例(3.52%),4 药及以上联用药物 8 例(0.61%)。静脉滴注 2 药联用引起 ADR/ADE 的 109 例(8.35%),3 药联用 40 例(3.06%),4 药及以上联用药物 4 例(0.03%);口服 2 药联用引起 ADR/ADE 的 33 例(2.53%),3 药联用 6 例(0.05%),4 药及以上联用药物 3 例(0.02%);不同给药途径的联合用药情况详见表 3。

2.7 引发 ADR/ADE 的药品种类

引发 ADR/ADE 的药品涉及 1 553 种,其中感染疾病用药 567 种(36.18%), ADR/ADE 例数为 528 例(40.23%);中药注射剂 342 种(21.98%), ADR/ADE 例数为 271 例(20.77%)。引起 ADR/ADE 的药品种类及占比见表 4。

引发 ADR/ADE 最多的药品为阿奇霉素(注射剂、片剂)(137 例,10.50%)。发生 ADR/ADE 前 10 位的药品见表 5。

2.8 ADR/ADE 累及器官/系统的临床表现及主要涉及药品

在 1 305 例 ADR/ADE 患者中,累及的器官/系统主要是皮肤及其附件损害(491 例次,28.09%),其次是胃肠系统损害(372 例次,21.28%)和全身性损害(293 例次,16.76%)。同一患者或同一药品引发的 ADR/ADE 可以在不同器官/系统表现出不同的症状,因此 ADR/ADE 发生的例次(1 748 例次)多于 ADR/ADE 的患者例数(1 305 例)。ADR/ADE 累及器官/系统的临床表现及主要涉及药品见表 6(注:仅列出发生例次排名前 10 名的药品)。

2.9 转归情况

在 1 305 例 ADR/ADE 患者中,转归情况为好转的

表4 引发 ADR/ADE 的药品种类及占比

Tab 4 Type and proportion of ADR/ADE

药品种类	药品种类数	占比,%	ADR/ADE 例数	占比,%
感染疾病用药	567	36.51	528	40.46
中药注射剂	342	21.98	271	20.77
中药口服制剂	186	11.95	133	10.19
心血管系统疾病用药	82	5.27	73	5.59
神经与精神疾病用药	64	4.11	54	4.14
肠内肠外营养与调节水、电解质、酸碱平衡药	59	3.79	48	3.68
呼吸系统疾病用药	56	3.60	40	3.07
消化系统疾病用药	46	2.96	29	2.22
风湿免疫与骨科疾病用药	42	2.70	35	2.68
肿瘤用药	20	1.29	19	1.46
内分泌代谢疾病用药	19	1.22	12	0.92
麻醉用药	16	1.03	13	1.00
中药外用制剂	8	0.51	7	0.54
妇产科疾病用药	5	0.32	5	0.38
血液系统疾病用药	4	0.26	4	0.31
泌尿系统疾病用药	4	0.26	4	0.31
眼科疾病用药	2	0.13	2	0.15
诊断用药	2	0.13	2	0.15
其他(天然药物)	32	2.06	26	1.99
合计	1 553	100	1 305	100

表5 引发 ADR/ADE 前 10 位的药品

Tab 5 Top 10 drugs cause ADR/ADE

药品名称	例次	占比,%
阿奇霉素(注射剂、片剂)	137	10.50
左氧氟沙星(注射剂、胶囊)	99	7.59
参麦注射液	59	4.52
注射用头孢曲松钠	34	2.61
注射用血栓通(冻干)	28	2.15
注射用头孢西丁钠	27	2.07
丹红注射液	25	1.92
注射用头孢孟多酯钠	24	1.84
痰热清注射液	24	1.84
注射用胸腺肽	20	1.53
合计	477	36.55

973 例(71.80%),痊愈的 309 例(23.68%),未好转的 17 例(1.30%),不详的 6 例(0.46%)。在转归情况为好转和痊愈的 ADR/ADE 患者中,10 min 内转归的有 132 例(10.11%),10~30 min 转归的有 453 例(34.71%),0.5~1 h 转归的有 160 例(12.26%),1 h~1 d 转归的有 426 例(32.64%),1~7 d 转归的有 107 例(8.20%),7~30 d 转归的有 4 例(0.31%)。累及的器官/系统转归情况大多为好转和痊愈,具体结果详见表 6。

2.10 严重的 ADR/ADE

在 1 305 例 ADR/ADE 患者中,严重的 ADR/ADE 38 例(2.91%),远低于 WHO 认可的 30% 的水平。其中 1 例患者使用参麦注射液引起肝细胞损害未好转,另 1 例患者使用养血生发胶囊引起口干、腹胀、黄疸危及生命转归情况不详,其余均为好转或痊愈。在 38 例严重的 ADR/ADE 患者中,60 岁以上老年患者 17 例(44.74%),累及器官/系统排名前三位的为全身性损害 26 例(68.42%)、心血管系统一般损害 9 例(23.68%)、呼吸系统损害 8 例(21.05%),主要涉及药品为中药注射剂,其

表6 ADR/ADE累及器官/系统的临床表现及主要涉及药品

Tab 6 Clinical manifestations of ADR/ADE-involving organs/systems and mainly involved drugs

ADR/ADE累及器官/系统	例次	占比,%	临床表现(例次)	主要涉及药品(例次)	ADR/ADE转归情况,例次			
					不详	好转	痊愈	未好转
皮肤及附件损害	491	28.09	皮疹(383),瘙痒(241),皮肤病(17),皮肤变色(16),汗腺疾病(10),荨麻疹(9),皮肤脱落(1),眼睑皮肤疾病(1)	阿奇霉素(注射剂)(43),左氧氟沙星(注射剂、胶囊)(39),注射用头孢曲松钠(24),注射用头孢西丁钠(21),参麦注射液(19),痰热清注射液(16),注射用头孢孟多酯钠(17),注射用头孢硫脒(15),热毒宁注射液(14),注射用头孢呋辛钠(13)	1	359	126	5
胃肠道系统损害	372	21.28	恶心(225),呕吐(179),腹痛(75),腹泻(38),胃肠胀气(16),口干(14),消化不良(14),口麻木(2),唇病(2),肠动力紊乱(2),非特异性粪便异常(1),牙病(1),便秘(1),口炎(1),食管病(1),唾液异常(1),胃肠道出血(1)	阿奇霉素(注射剂、片剂)(80),左氧氟沙星(注射剂、胶囊)(28),奥硝唑(注射剂、片剂)(7),痰热清注射液(6),注射用胸腺肽(5),参麦注射液(5),注射用克林霉素磷酸酯(5),注射用头孢曲松钠(4),注射用头孢地嗪钠(4),注射用单磷酸阿糖腺苷(4)	3	280	83	6
全身性损害	293	16.76	胸痛(104),寒战(91),发热(73),疼痛(48),乏力(23),水肿(20),苍白(4),哭声异常(3)	参麦注射液(30),阿奇霉素(注射剂)(16),盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液(13),丹红注射液(10),注射用胸腺肽(9),注射用血栓通(冻干)(7),羟乙基淀粉130/0.4氯化钠注射液(6),单唾液酸四己糖神经节苷脂注射液(6),注射用甘露聚糖肽(5),喜炎平注射液(4),丹参注射液(4)	0	219	71	3
中枢及外周神经系统损害	156	8.92	头晕(98),头痛(39),感觉异常(15),震颤(10),肌肉不自主收缩(8),颅神经障碍(2),末梢神经病(1),晕厥(1)	左氧氟沙星(注射剂、胶囊)(12),注射用血栓通(冻干)(11),参麦注射液(7),克拉霉素分散片(6),丹红注射液(5),单硝酸异山梨酯缓释片(3),醒脑静注射液(3),注射用胸腺肽(3),疏血通注射液(2),阿奇霉素(注射剂)(2)	1	115	38	2
血液系统损害	123	7.04	血管扩张(68),静脉炎(46),非特异性出血(4),眼出血(1),静脉疾患(1)	盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液(15),阿奇霉素(注射剂)(7),华蟾素注射液(5),注射用头孢西丁钠(4),丹红注射液(4),参麦注射液(3),阿司匹林肠溶片(3),吡拉西坦氯化钠注射液(3),醒脑静注射液(3),注射用胸腺肽(3)	0	98	23	2
心血管系统一般损害	110	6.29	心动过速(97),高血压(6),紫绀(11),低血压(1)	参麦注射液(22),丹红注射液(5),异丙托溴铵(喷雾剂、片剂)(5),盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液(4),注射用胸腺肽(4),大株红景天注射液(3),奥硝唑(注射剂、片剂)(3),注射用克林霉素磷酸酯(2),注射用骨瓜提取物(2),注射用环磷腺苷(2)	0	84	26	0
呼吸系统损害	75	4.29	呼吸障碍(47),咳嗽(20),喉部疾病(5),呼吸道出血(3),上呼吸道感染(3),哮喘(1)	盐酸贝那普利片(10),参麦注射液(10),注射用甘露聚糖肽(3),注射用头孢曲松钠(3),注射用克林霉素磷酸酯(3),醒脑静注射液(3),培哚普利片(3),喜炎平注射液(2),注射用氨曲南(2),血必净注射液(2)	0	50	25	0
神经紊乱	34	1.95	睡眠障碍(12),精神障碍(9),食欲异常(6),焦虑(4),躁狂样反应(3),精神错乱(2),妄想(1)	左氧氟沙星(注射剂)(7),克拉霉素分散片(3),托吡酯片(2),注射用乳糖阿奇霉素(2),注射用多索茶碱(2),丹参注射液(1),多巴丝肼片(1),还原型谷胱甘肽片(1),疏辛酸注射液(1),盐酸帕罗西汀片(1)	0	20	13	1
用药部位疾病	32	1.83	用药部位反应(19),输液部位反应(13)	左氧氟沙星(注射剂)(8),注射用乳糖阿奇霉素(5),热毒宁注射液(3),注射用盐酸多西环素(2),羟乙基淀粉130/0.4氯化钠注射液(1),氯化钾注射液(1),注射用奥扎格雷钠(1),心脉隆注射液(1),注射用红花黄色素(1),注射用头孢曲松钠(1)	0	26	5	1
免疫疾病及感染	14	0.80	过敏(14)	丙戊酸钠口服溶液(1),大株红景天注射液(1),健脾益肾颗粒(1),头孢地尼分散片(1),蜈黛软膏(1),复方右旋糖酐40注射液(1),注射用肌氨肽苷(1),注射用哌拉西林钠/舒巴坦钠(1),注射用胸腺肽(1),银杏达莫注射液(1)	0	10	3	1
肝胆系统损害	13	0.74	肝功能异常(9),肝细胞损害(3),黄疸(1)	阿托伐他汀钙片(3),非诺贝特胶囊(2),参麦注射液(1),复方环磷酰胺片(1),复方青黛胶囊(1),硫酸氢氯吡格雷片(1),注射用乌司他丁(1),养血生发胶囊(1),盐酸莫西沙星氯化钠注射液(1),消银片(1)	3	5	4	1
肌肉骨骼系统损害	11	0.63	背部疾患(7),关节病(3),骨病(1)	参麦注射液(2),头孢地尼分散片(1),盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液(1),注射用重组人干扰素α2b(1),疏血通注射液(1),鸦胆子油乳注射液(1),乙肝清热解毒胶囊(1),注射用骨瓜提取物(2),注射用血栓通(冻干)(1)	0	8	3	0
视觉损害	8	0.61	视力异常(3),眼异常(2),流泪异常(1),结膜病(1),眼痛(1)	甲磺酸左氧氟沙星注射液(1),醋酸泼尼松片(1),硫酸羟氯喹片(1),注射用伏立康唑(1),注射用头孢呋辛钠(1),香丹注射液(1),注射用头孢曲松钠(1),注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠(1)	0	7	1	0
泌尿系统损害	3	0.17	排尿障碍(3)	乙肝清热解毒胶囊(1),注射用多索茶碱(1),癃清片(1)	0	3	0	0
其他特殊感觉功能异常	3	0.17	味觉障碍(3)	奥硝唑氯化钠注射液(1),硫酸羟氯喹片(1),利舒康胶囊(1)	0	2	0	1
生殖系统疾病	2	0.11	阴道疾病(2)	舒康凝胶剂(1),妇必舒阴道泡腾片(1)	0	2	0	0
代谢及营养障碍	2	0.11	电解质异常(1),糖尿病(1)	复合磷酸氢钾注射液(1),复方嗜酸乳杆菌片(1)	0	2	0	0
其他	6	0.34	烧心(3),面色改变(1),面部发胀(1),手肿胀(1)	注射用单磷酸阿糖腺苷(1),双丹颗粒(1),盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液(1),注射用头孢替唑(1),注射用克林霉素磷酸酯(1),天麻素注射液(1)	0	2	4	0
合计	1748	99.98			8	1292	425	23

次为抗菌药物,严重的ADR/ADE涉及的药品及相关信息见表7。

3 讨论

3.1 ADR/ADE报告类型及上报人员分布情况

ADR/ADE报告类型以“一般的”居多,“新的和严重的”占比较少。上报人员以药师占比最多,医护人员次

之,而2017年国家ADR/ADE上报人员以医护人员居多^[2]。我院尤其重视ADR/ADE上报工作的开展,且作为临床药师培训基地,已具备ADR/ADE上报的长效机制及临床ADR/ADE报表质量核查等健全的制度^[3-5],积极鼓励并严格要求临床药师遵守国家药品不良反应监测中心上报制度,密切跟踪ADR/ADE患者病情,保证

表7 严重的ADR/ADE涉及的药品及相关信息

Tab 7 Drugs involved in severe ADR/ADE and related information

药品名称	临床表现	例数	处理方案
参麦注射液	肝细胞损害,呼吸困难,多汗,胸闷,气喘,心悸,呼吸困难,憋气,血压升高,寒战,发热,血压升高	4	停药,使用地塞米松磷酸钠注射液、注射用甲泼尼龙琥珀酸钠、清热利湿类中药
注射用血栓通(冻干)	关节痛,局部肿胀,过敏性湿疹,皮疹,瘙痒	3	停药,使用曲安奈德益康唑乳膏、盐酸西替利嗪分散片、盐酸曲马多缓释片、地氯雷他定片、肤痒颗粒、复方黄柏液
丹红注射液	寒战,高热,寒战,腹部不适,心悸	3	停药,使用地塞米松磷酸钠注射液、注射用甲泼尼龙琥珀酸钠、西咪替丁氯化钠注射液、盐酸苯海拉明注射液、复方氨林巴比妥注射液、柴胡注射液
注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠	过敏反应,过敏性休克,斑、丘疹,瘙痒,眼睑水肿	3	停药,使用盐酸肾上腺素注射液、盐酸多巴胺注射液、注射用甲泼尼龙琥珀酸钠、地塞米松磷酸钠注射液
单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液	寒战,冰凉,高热,躁动不安,冰凉,紫绀,发热	2	停药,使用布洛芬口服液、地塞米松磷酸钠注射液、注射用氢化可的松琥珀酸钠
维生素B ₆ 注射液	寒战,高热	2	停药,使用盐酸异丙嗪注射液、注射用赖氨酸
大株红景天注射液	寒战,抽搐,紫绀	1	停药,使用地塞米松磷酸钠注射液、盐酸肾上腺素注射液
复方嗜酸乳杆菌片	乏力,血糖升高	1	停药
注射用红花黄色素	抽搐,寒战,高热,四肢厥冷	1	停药,使用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠、地塞米松磷酸钠注射液、咪塞米注射液、葡萄糖酸钙注射液
红花注射液	过敏性休克	1	停药,使用地塞米松磷酸钠注射液、盐酸多巴胺注射液
前列地尔注射液	寒战,高热,恶心,呕吐	1	停药,使用地塞米松磷酸钠注射液、盐酸甲氧氯普胺注射液
热毒宁注射液	高热,寒战	1	停药,使用地塞米松磷酸钠注射液、盐酸异丙嗪注射液、盐酸肾上腺素注射液
三拗片	皮疹	1	停药,使用马来酸氯苯那敏片、盐酸苯海拉明注射液、地塞米松磷酸钠注射液、地氯雷他定片、消风止痒颗粒
舒血宁注射液	寒战,高热	1	停药,使用地塞米松磷酸钠注射液
喜炎平注射液	寒战,冰凉,呼吸急促,高热	1	停药,物理降温
消银片	肝损伤	1	停药,使用异甘草酸镁注射液、注射用还原型谷胱甘肽、注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸
盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液	胸闷,呼吸困难,低血压	1	停药,使用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠、盐酸苯海拉明注射液、盐酸肾上腺素注射液、地塞米松磷酸钠注射液、注射用泮托拉唑钠、布地奈德粉吸入剂
养血生发胶囊	口干,腹胀,黄疸	1	停药
注射用奥美拉唑钠	瘙痒,头晕,头痛,恶心,心前区疼痛,胸闷	1	停药,使用地塞米松磷酸钠注射液、葡萄糖酸钙注射液、盐酸甲氧氯普胺注射液、中药热盐包
注射用核糖核酸	胸闷,心慌,手颤抖	1	停药,使用地塞米松磷酸钠注射液、盐酸苯海拉明注射液、盐酸肾上腺素注射液、咪塞米注射液
注射用肌氨肽苷	过敏性休克	1	停药,使用地塞米松磷酸钠注射液、盐酸多巴胺注射液
注射用甲氨蝶呤	皮疹,瘙痒	1	停药,使用注射用重组人粒细胞集落刺激因子、注射用重组人白介素11
注射用美罗培南	胸闷,呼吸急促,发热,心悸	1	停药,使用地塞米松磷酸钠注射液、盐酸苯海拉明注射液、氨茶碱注射液
注射用头孢硫脒	畏寒,寒战,胸闷,呼吸急促,心动过速,血压升高,憋气	1	停药,使用地塞米松磷酸钠注射液、盐酸异丙嗪注射液、多索茶碱注射液、硝酸甘油片
注射用头孢唑肟钠	胸闷,呼吸困难,头晕,乏力	1	停药,使用地塞米松磷酸钠注射液、注射用甲泼尼龙琥珀酸钠
注射用胸腺肽	意识丧失,呼吸急促,胸闷,多汗,流涎	1	停药,使用地塞米松磷酸钠注射液、注射用甲泼尼龙琥珀酸钠、维生素C注射液、门冬氨酸钾镁注射液
注射用重组人干扰素α 2b	发热,腰痛,乏力,头痛	1	停药,使用复方阿司匹林片

ADR/ADE上报的及时、准确。

3.2 ADR/ADE 发生人群特点

不同性别、不同年龄段引起的ADR/ADE具有一定差异性,我院女性ADR/ADE发生率高于男性,与2017年国家ADR/ADE报告女性患者略多于男性,性别分布趋势基本一致^[2]。2017年国家ADR/ADE报告14岁以下儿童患者9.9%,65岁以上老年患者26.0%,我院未成年人占比(25.44%)较国家ADR/ADE高^[2],中老年人占比(20.00%)略低于国家ADR/ADE报告,这与我院既为全国三级甲等中医院,又为中西医结合儿童医院、康复医院,患者以儿科、脑病等儿童及中老年人为主的就诊科室占比大有关。我院儿童及中老年人发生ADR/ADE共555例,转归为好转或痊愈的546例(98.38%),转归情况良好。

3.3 ADR/ADE 既往过敏史情况

ADR/ADE既往过敏史占比8.05%,该类高敏体质患者ADR/ADE再发率较普通患者高^[6]。有研究显示,其家族过敏史情况、饮食习惯等都会直接影响ADR/ADE的再发^[7-9],特别是有药物过敏史的患者^[9]。例如磺胺过敏者使用磺胺衍生物后可能会发生交叉过敏,对该类患者应禁用说明书中列出的磺胺禁用的药品,其他磺胺类药品也应慎用^[10]。对有ADR/ADE既往过敏史的患者,

在临床用药时更要慎重选择。

3.4 ADR/ADE 发生时间及给药途径分布情况

用药5 min内发生ADR/ADE占比12.57%,用药30 min内发生ADR/ADE占比58.70%,主要为静脉滴注给药途径。静脉滴注ADR/ADE发生时间最短2 s,多数为30 min内发生;口服给药ADR/ADE发生时间相对滞后,最长发生时间180 d。静脉滴注给药引起的ADR/ADE最多,其次为口服给药。由于药物通过静脉滴注直接进入血液循环,血药浓度上升迅速,达峰时间短从而出现ADR/ADE时间通常较短的情况^[11]。口服给药经胃肠道吸收入血,再通过血液循环到达局部或全身组织发挥作用,胃排空的快慢速度和胃酸的浓度等因素均可影响药物的吸收和利用^[12],从而可能造成ADR/ADE发生潜伏期长;对于需要长时间口服给药的患者,例如冠状动脉粥样硬化性心脏病和高血压患者^[13],需定期复查血常规等,监测其肝肾功能。

3.5 联合用药情况

药物联合使用引起ADR/ADE占比11.42%,其中静脉滴注联合用药占75.37%。静脉滴注药物以感染疾病用药及中药注射剂为主,多为两者联合用药,现已有多项研究表明,将其他药物与头孢菌素类药物、喹诺酮类药物、中药注射剂等联合使用,尤其是多药物联合,

ADR/ADE 发生率显著高于单一用药^[14-16];此外联合用药不当也是引发 ADR/ADE 的主要因素。临床应用抗菌药物及中药注射剂时,要严格把握适应证,考虑与其他药物联合使用时的禁忌证等,做好 ADR/ADE 的预防工作,对出现 ADR/ADE 的患者及时采取应对措施。

3.6 ADR/ADE 涉及药品种类

感染疾病用药和中药注射剂的 ADR/ADE 发生率较高。2017 年 ADR/ADE 报告总数约为 157.1 万份,化学药占 82.8%,中药占 16.1%,生物制品占 1.1%^[2];化药仍以感染疾病用药为主,中药主要为中药注射剂,我院发生 ADR/ADE 前 10 位的药品与 2017 年国家 ADR/ADE 报告规律大致相同。感染疾病用药在我院 ADR/ADE 报告药品中居首位,中药注射剂排在第 2 位。中药注射剂的安全性问题一直备受关注,多方面因素如药物自身质量问题,剂量、辨证辨病、联合用药、溶剂、给药途径、用药监测等临床使用情况,个体差异等均可能增加中药注射剂 ADR/ADE 发生率^[17-18]。我院引发 ADR/ADE 的中药注射剂主要涉及参麦注射液、注射用血栓通、丹红注射液、痰热清注射液、热毒宁注射液等品种,其 ADR/ADE 在严重的 ADR/ADE 中占比 42.10%,临床表现以皮疹等皮肤及皮肤附件疾病最为多见。由于我院为中西医结合医院,中药注射剂使用频率较高,且我院近年来开展了多个品种的中药注射剂临床安全性医院集中监测项目^[19-21],研究对监测的中药注射剂 ADR/ADE 上报有严格要求,一定程度上促使了中药注射剂 ADR/ADE 的及时上报。提示在临床使用中药注射剂时,应重视辨证用药、个体化治疗,加强医护人员的培训,严格控制用药剂量和用药浓度,以说明书为准选择正确的溶剂及给药途径,慎重配伍使用其他药物,以降低 ADR/ADE 发生风险,使用过程中发现 ADR/ADE 应及时采取应对措施。

3.7 ADR/ADE 累及器官/系统的临床表现及主要涉及药品

ADR/ADE 累及器官/系统排名前三位的为皮肤及其附件损害、胃肠系统损害和全身性损害,与 2017 年国家 ADR 报告数据统计中累及系统排名前三位的报道相一致^[2],其临床表现分别以皮疹、瘙痒、腹泻、恶心、胸痛、寒战等表现为主,由于上述症状为患者主观感受,表现明显且容易发现。皮肤及附件损害、胃肠系统损害和全身性损害主要涉及药品为感染疾病用药及中药注射剂,其次为心血管系统疾病用药、神经与精神疾病用药、肠内肠外营养与调节水电解质/酸碱平衡药物。此外,皮肤及附件损害还涉及风湿免疫与骨科疾病用药,胃肠系统损害涉及抗肿瘤药。总体上,ADR/ADE 累及器官/系统较多的药品主要为感染疾病用药及中药注射剂。

3.8 转归情况

报告中 98.24% ADR/ADE 患者转归结果为好转和痊愈,转归情况良好且迅速。累及的器官/系统转归情况大多为好转和痊愈,未好转的为严重的 ADR/ADE 或患者出院随访丢失。胃肠道损害未好转人群以中老年人

为主,中老年人体内前列腺素的合成较青年人减少,胃黏膜的血流量下降,从而黏液的合成和分泌能力也会逐渐衰退^[22],所以该类人群的胃肠道损害很难完全治愈;皮肤及附件损害病程较长且易反复发作,与患者的先天特异体质有关^[23],不同的患者发病机制不一样,治疗好转情况也因人而异,很多患者是由于受过敏原刺激而引发,因此一定要详细询问患者的过敏史,进行相关体检找出其过敏原。对于转归情况为不详及未好转的患者,医护人员应时刻关注并多途径跟踪随访其病情进展,尽量避免随访丢失。

4 结语

通过对我院近 6 年药品 ADR/ADE 发生情况的全面了解,建议临床医护人员应高度重视药品的科学合理使用问题,应掌握并重视可能引起 ADR/ADE 的药品,详细询问患者既往不良反应史情况,在临床使用过程中对于 ADR/ADE 发生情况要追踪溯源,及时发现并有效控制药品安全风险,以保障患者用药安全,促进临床合理用药。由于本研究的涵盖范围相对局限,仅对我院一家综合性中医院的自发呈报系统的 ADR/ADE 进行了汇总分析,各种不同类型医院间的用药模式及习惯均有差异,ADR/ADE 所表现的特点也不尽相同,今后将针对我院 ADR/ADE 自发呈报的数据进行连续分析报道,以发现 ADR/ADE 的发生规律,保障临床安全、合理用药。

参考文献

- [1] 全国人民代表大会.中华人民共和国药品管理法[S]. 2015-04-24.
- [2] 国家药品监督管理局.国家药品不良反应监测年度报告:2017 年[EB/OL].[2018-04-13].<http://cnda.cfda.gov.cn/WS04/CL2050/227761.html>.
- [3] 简英,郭晓丹.对药品经营企业开展药品不良反应上报工作的几点建议[J].中国当代医药,2011,18(5):144-145.
- [4] 李春晓,李学林,刘丹.综合性中医院开展中药临床药学工作探讨[J].中医药管理杂志,2016,24(16):60-61.
- [5] 李春晓,李学林,管鸽,等.临床药师参与脑梗死出院患者二级预防用药指导的影响[J].中国卫生产业,2016,13(4):164-167.
- [6] LI XL, TANG JF, LI WX, et al. Postmarketing safety surveillance and reevaluation of danhong injection: clinical study of 30 888 cases[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015. DOI: 10.1155/2015/610846.
- [7] 剌建华,岳明,李艳,等.功能性消化不良患者使用药物的不良反应调查分析[J].现代消化及介入诊疗,2015,20(3):282-284.
- [8] 黄惠敏,潘敏欢,霍毅婷,等.变应性疾病患儿食物过敏调查及危险因素分析[J].贵州医科大学学报,2016,41(6):686-691.
- [9] 戴欣.山西省某医疗机构 2008 年—2011 年药品不良反应综合分析[D].太原:山西医科大学,2013.
- [10] 王丽,党大胜.磺胺过敏患者用药调查情况分析[J].中国冶金工业医学杂志,2014,31(4):477-478.
- [11] 钱妍,何晶晶,明鑫,等.某院 1 731 例药品不良反应报告

非洛地平缓释片(Ⅱ)对比硝苯地平缓释片控制围绝经期高血压患者血压晨峰现象的临床观察^Δ

刘东升^{1*}, 韩海莉², 张 军³(1.沧州市人民医院心内科, 河北 沧州 061001; 2.沧州市妇幼保健院内科, 河北 沧州 061001; 3.沧州市中心医院心内科, 河北 沧州 061001)

中图分类号 R544.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)21-2976-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.21.22

摘要 目的:观察并比较非洛地平缓释片(Ⅱ)与硝苯地平缓释片控制围绝经期高血压患者血压晨峰现象的效果。方法:将2015年1月—2018年5月我院232例围绝经期高血压病且存在血压晨峰现象患者随机分为观察组与对照组,观察组患者口服非洛地平缓释片(Ⅱ)5 mg/次,每晚1次;对照组患者口服硝苯地平缓释片20 mg/次,每日2次。分别记录两组患者治疗1、2、3、4周后的舒张压、收缩压及血压晨峰值,并比较两组患者治疗4周后的临床疗效及不良反应的发生情况。结果:观察组和对照组排除不遵医嘱者、失访者后有效例数分别为94、98例。治疗前,两组患者舒张压、收缩压及血压晨峰值比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗1周后,观察组患者舒张压显著低于对照组($P<0.05$);治疗2周后,观察组患者血压晨峰值显著低于对照组($P<0.05$);治疗3周后,观察组患者收缩压、舒张压及血压晨峰值均显著低于对照组($P<0.05$);治疗4周后,观察组患者收缩压、舒张压及血压晨峰值均显著低于对照组($P<0.05$),且达到正常值;观察组患者治疗总有效率(96.80%)显著高于对照组(84.69%)($P<0.05$);观察组患者不良反应发生率(3.19%)显著低于对照组(13.27%)($P<0.05$)。结论:非洛地平缓释片对围绝经期高血压患者血压晨峰现象的控制效果较好,可为临床用药提供参考。

关键词 围绝经期;高血压;血压晨峰;非洛地平缓释片(Ⅱ);硝苯地平缓释片

Clinical Observation of Felodipine Sustained-release Tablets (Ⅱ) versus Nifedipine Sustained-release Tablets for Morning Blood Pressure Surge Control in Peri-menopausal Hypertension Patients
LIU Dongsheng¹, HAN Haili², ZHANG Jun³ (1.Dept. of Cardiology, Cangzhou People's Hospital, Hebei Cangzhou 061001, China; 2.Dept. of Internal Medicine, Cangzhou Women's and Children's Health Hospital, Hebei Cangzhou 061001, China; 3.Dept. of Cardiology, Cangzhou Central Hospital, Hebei Cangzhou 061001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe and compare the efficacy of Felodipine sustained-release tablets (Ⅱ) and Nifedipine sustained-release tablets for morning blood pressure surge control in peri-menopausal hypertension patients. METHODS: A total of 232 peri-menopausal hypertensive patients with morning blood pressure surge in our hospital from Jan. 2015 to May 2018 were

分析[J].中国药房,2016,27(8):1070-1073.

[12] 李静,张玉侠,吕迁洲,等.口服给药方法决策的药学基础[J].上海医药,2018,39(3):57-60、76.

[13] 吴长虹.高血压伴冠心病的用药[J].世界最新医学信息文摘,2017,17(78):259.

[14] 李林军.头孢菌素类药物联合用药致不良反应的分析[J].当代医学,2017,23(34):81-82.

[15] 王伟.喹诺酮类药物的耐药、联合用药及不良反应的探讨[J].临床医药文献杂志,2017,4(61):12037.

[16] 梁志培.中药注射剂联合用药和配液时间对不良反应发生的影响效果分析[J].首都食品与医药,2017,24(10):98-99.

[17] 程军,汪龙,朱玲娜.某院住院患者中药注射剂临床应用的药物相关问题调查[J].药物流行病学杂志,2018,27(8):529-532.

[18] 梁爱华.中药注射剂:防范风险,规范用药很关键[J].中国食品药品监管,2018(7):75-79.

[19] 姜俊杰,谢雁鸣,张寅,等.30 209例舒血宁注射液安全性医院集中监测研究[J].中国中药杂志,2017,42(15):2883-2888.

[20] 李学林,管鸽,李春晓,等.注射用血栓通(冻干)致不良反应文献分析[J].中国卫生产业,2015,12(18):26-29、33.

[21] 李学林,崔冠楠,崔瑛.红花黄色素注射剂不良反应文献分析[J].中国药房,2015,26(6):732-734.

[22] 陈金,姚健凤.非甾体类抗炎药致老年人胃肠道不良反应研究进展[J].中华老年病研究电子杂志,2017,4(4):22-27.

[23] 张迅.过敏性皮肤病的中医治疗研究[J].中国处方药,2017,15(5):102-103.

Δ 基金项目:河北省重点研发计划项目(No.182777115D)
* 副主任医师,硕士。研究方向:心血管疾病的诊治。电话:0317-3521661。E-mail:119d8s3@163.com (收稿日期:2018-04-02 修回日期:2018-09-03)
(编辑:刘明伟)