

我院114例严重的药品不良反应分析^Δ

庄红艳^{1*},刘珊珊¹,郝红兵¹,果伟¹,马辛^{2#}(1.首都医科大学附属北京安定医院药事部,北京 100088;2.首都医科大学附属北京安定医院院部办公室,北京 100088)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)35-4933-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.35.12

摘要 目的:了解精神专科医院严重的药品不良反应(ADR)的特点,为临床有效、安全用药提供参考。方法:回顾性分析我院2004—2015年114例严重的ADR,对患者一般情况、原患疾病、给药途径、剂型、药品种类、ADR累及器官/系统及临床表现、引起ADR最多的前5种药品及主要临床表现等进行统计分析。结果:114例严重的ADR中,女性患者多于男性(71/43);患者年龄主要集中在21~30岁(35例,30.70%);原患疾病以精神分裂症为主(54例,47.37%);口服给药引发的ADR更常见(103例次,90.35%);涉及的药品种类中,抗精神病药75例,占比最高(65.79%);累及器官/系统以消化系统最多(53例次,42.74%),奥氮平片致严重的ADR发生率最高(23例次,18.55%),主要临床表现均为肝功能异常;新的严重的ADR有8例(7.02%);大多数ADR经停药或采取治疗措施后可痊愈好转,无致死病例。结论:精神科药物在治疗精神疾病的同时可引发严重的ADR,其中奥氮平片致严重的ADR发生率最高,以消化系统症状为主。建议临床使用时应加强严重的ADR监测,促进临床安全用药。
关键词 精神科药物;严重的;药品不良反应;分析与监测;合理用药

Analysis of 114 Cases of Serious ADR in Our Hospital

ZHUANG Hongyan¹, LIU Shanshan¹, HAO Hongbing¹, GUO Wei¹, MA Xin²(1. Dept. of Pharmacy, Beijing Anding Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100088, China; 2. Hospital Administration Office, Beijing Anding Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100088, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the characteristics of serious ADR in psychiatric hospital, and to provide reference for effective and safe use of drugs in the clinic. METHODS: 114 cases of serious ADR in our hospital from 2004 to 2015 were analyzed retrospectively in terms of general information, primary disease, route of administration, dosage form, drug types, organs or systems involved in ADR and clinical manifestations, top 5 ADR-inducing drugs and main clinical manifestations, etc. RESULTS: Of 114 serious ADR cases, the number of female was more than that of male (71/43). Patients aged 21-30 years old took up the greatest proportion (35 cases, 30.70%). The main involved primary disease was schizophrenia (54 cases, 47.37%). Oral administration-induced ADR was most common (103 cases, 90.35%). The main involved drugs were antipsychotics, occupying the greatest proportion (75 cases, 65.79%). Digestive system involved was the most common (53 cases, 42.74%), Olanzapine tablets had the highest incidence of serious ADR (23 cases, 18.55%), the main clinical manifestation were both abnormal liver function. There were 8 cases of new serious ADR (7.02%). Most of the ADR can be cured after drug withdrawal or countermeasures, no death case was found. CONCLUSIONS: Psychiatric drugs can induce serious ADR as treat psychiatric disease, among which the incidence of ADR induced by Olanzapine tablets is the highest and mainly manifestes digestive system symptoms. It is suggested to strengthen serious ADR monitoring to promote the safe use of drugs.
KEYWORDS Psychiatric drugs; Serious; ADR; Analysis and monitoring; Rational drug use

世界卫生组织(WHO)国际药物监测合作中心指出,药品不良反应(ADR)是指在预防、诊断、治疗疾病或调节生理功能过程中,患者接受正常剂量的药物时出现的任何有害的和与用药目的无关的反应^[1]。我国《药品不良反应报告和监测管理

杂志, 2015, 36(11): 1 505.
[12] 冯莉. 223株大肠埃希菌的耐药性分析及分布[J]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2014, 8(3): 424.
Δ 基金项目: 北京市科技计划项目(No.Z151100004015180); 北京市医院管理局临床医学发展专项项目(No.ZYLX201403); 北京安定医院人才培养项目(No.YR-G201508)
* 主管药师。研究方向: 精神科临床药学。电话: 010-58303152。E-mail: zhuanghongyan8@163.com
通信作者: 主任医师。研究方向: 精神专科医院管理。电话: 010-58303035。E-mail: bjadyylcyxz@126.com

[13] 宋海容, 徐丽娟, 孙莉, 等. 医院感染的常见病原菌耐药性及危险因素分析[J]. 医药论坛杂志, 2015, 36(3): 82.
[14] 王昊, 吴大玮, 刘乃政, 等. 老年与中青年念珠菌血流感染患者抗真菌药物应用及预后比较[J]. 中华老年医学杂志, 2014, 33(8): 866.
[15] 黄志斌, 柳晖, 陈武鹏, 等. 伏立康唑治疗严重烧伤患者真菌感染临床疗效分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(23): 5 380.
(收稿日期: 2016-04-20 修回日期: 2016-06-03)
(编辑: 张元媛)

办法》指出: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,并对严重的ADR加以规定^[2]。ADR极大程度地危害了人类健康。据WHO报告,全球ADR发生率高达5%~20%,世界死亡人群中 有 1/3 死于药源性疾 病。一项对 145 份病例报告的研究结果显示,ADR 平均延长住院时间 6.6 d^[3]。为了探讨精神专科医院严重的 ADR 发生的特点和规律,笔者对我院 2004—2015 年收集并上报的 114 例严重的 ADR 进行回顾性分析,以期 为临床安全、有效、合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

汇总 2004—2015 年我院通过纸质报表、ADR 离线系统及电子邮件填报等多种形式收集,经审核确定为有效,并上报到国家 ADR 监测中心的报表,提取其中报告为严重的 ADR 报表共 114 份进行分析。

1.2 判断标准

根据北京市 2012 年《药品不良反应报告和监测管理办法》^[2]中载明的判断标准:严重的 ADR 是指因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情况的。

1.3 方法

采用回顾性研究方法,对发生的严重的 ADR 按照患者一般情况、原患疾病、给药途径、剂型、药品种类、ADR 累及器官/系统及临床表现、引起 ADR 最多的前 5 种药品及主要临床表现等进行分析。

2 结果

2.1 发生 ADR 患者的性别、年龄分布

114 例 ADR 报告中,男性 43 例,占 37.72%;女性 71 例,占 62.28%。年龄最小为 9 岁,最大为 83 岁,21~30 岁患者构成比最高,占 30.70%。发生 ADR 患者的性别与年龄分布见表 1。

表 1 发生 ADR 患者的性别与年龄分布

Tab 1 Distribution of patients' gender and age in ADR cases				
年龄,岁	男性,例	女性,例	合计,例	构成比,%
≤10	1	0	1	0.88
11~20	10	8	18	15.79
21~30	12	23	35	30.70
31~40	10	10	20	17.54
41~50	4	14	18	15.79
51~60	5	11	16	14.04
61~70	0	2	2	1.75
≥71	1	3	4	3.51
合计	43	71	114	100

2.2 发生 ADR 患者的原患疾病分布

114 例 ADR 患者的原患疾病包括多种精神疾病,第一诊断以精神分裂症居多,为 54 例(47.37%),其次为双相情感障碍 19 例(16.67%),此外还包括躁狂发作 10 例(8.77%)和抑郁症 6 例(5.26%)等,详见表 2。

2.3 引发 ADR 的给药途径及剂型分布

2.3.1 给药途径分布 在 114 例 ADR 报告中,口服给药引起

的 ADR 为 103 例,占 90.35%;注射给药 11 例,占 9.65%,其中肌肉注射 6 例,静脉注射 1 例,静脉滴注 4 例。

2.3.2 剂型分布 除注射给药 11 例外,在口服给药引起的 103 例 ADR 中,包括普通片剂 90 例(占口服剂型的 87.38%),口服溶液 5 例,胶囊 4 例,缓释片 2 例等。

表 2 发生 ADR 患者的原患疾病分布

Tab 2 Primary disease of patients in ADR cases		
原患疾病	例数	构成比,%
精神分裂症	54	47.37
双相情感障碍	19	16.67
躁狂发作	10	8.77
抑郁症	6	5.26
分裂情感性障碍	3	2.63
未特指的心境(情感)障碍	3	2.63
妄想状态	2	1.75
幻听	1	0.88
疑似精神分裂症	1	0.88
多动症	1	0.88
复发性抑郁障碍	1	0.88
急性而短暂的精神病性障碍	1	0.88
焦虑状态;强迫性障碍	1	0.88
恐怖性焦虑障碍	1	0.88
累及情绪状态的其他症状和体征	1	0.88
偏执性反应	1	0.88
其他持续性心境(情感)障碍	1	0.88
适应障碍	1	0.88
双相情感障碍,躁狂相	1	0.88
抑郁发作	1	0.88
由于使用致幻剂引起的依赖综合征	1	0.88
躁狂型精神病	1	0.88
躁狂抑郁性精神病	1	0.88
中度精神发育迟滞	1	0.88
合计	114	100

2.4 引发 ADR 的药品种类分布

本研究共涉及了五大类 36 种药品。其中,抗精神病药引发的 ADR 最多,有 75 例,占 65.79%;其次是情感稳定剂,共 19 例,占 16.67%,详见表 3。

表 3 引发 ADR 的药品种类分布

Tab 3 Distribution of drug types in ADR cases		
药品类型	例数	构成比,%
抗精神病药	75	65.79
情感稳定剂	19	16.67
抗抑郁药	7	6.14
镇静催眠及抗焦虑药	3	2.63
其他	10	8.77
合计	114	100

2.5 ADR 累及器官/系统及临床表现

ADR 累及器官/系统最多的为消化系统,共 53 例次,占 42.74%;其次为神经系统和精神障碍,分别占 13.71% 和 12.90%。其构成比及主要临床表现详见表 4(注:因同一 ADR 可累及多个器官/系统,故例次合计>ADR 报告例数)。

表 4 ADR 累及器官/系统及临床表现

Tab 4 Organs or systems involved in ADR and clinical manifestations

累及器官/系统	例次	构成比, %	临床表现(例次)
消化系统	53	42.74	肝功能异常(43)、肝损害(7)、高胆固醇血症(1)、便秘(1)、肠梗阻(1)
神经系统	17	13.71	迟发性运动障碍(3)、癫痫大发作(3)、锥体外系反应(3)、震颤(2)、抽搐(1)、意识障碍(1)、运动障碍(1)、昏迷(1)、张力障碍(1)、视力异常(1)
精神障碍	16	12.90	抗精神病药恶性综合征(8)、精神障碍(2)、自杀企图(2)、幻觉(2)、躁狂(1)、紧张症样反应(1)
皮肤及其附件	14	11.29	皮疹(13)、过敏反应(1)
血液/淋巴系统	10	8.06	低钠血症(2)、低氯血症(2)、粒细胞缺乏(2)、白细胞减少(1)、粒细胞减少(1)、贫血(1)、血小板减少(1)
心血管系统	5	4.03	低血压(3)、高血压(1)、心动过速(1)
全身性损害	4	3.23	中毒(3)、发热(1)
泌尿生殖系统	3	2.42	闭经(2)、肾功能异常(1)
呼吸系统	1	0.81	呼吸困难(1)
肌肉骨骼系统	1	0.81	横纹肌溶解(1)
合计	124	100	

2.6 引发 ADR 最多的前 5 种药品及主要临床表现

在 114 例 ADR 报告中,引发 ADR 例次最多的精神科药物是奥氮平片(23 例次,18.55%),其次为富马酸喹硫平片(12 例次,9.68%)。常见的 ADR 临床表现有:肝功能异常、皮疹、锥体外系反应等,详见表 5(注:由于 1 例 ADR 可能有多临床表现,故临床表现例次>ADR 例数)。

表 5 引发 ADR 最多的前 5 种药品及主要临床表现

Tab 5 Top 5 ADR-inducing drugs and major clinical manifestations

药品	例次	构成比, %	主要临床表现(例次)
奥氮平片	23	18.55	肝功能异常(16)、皮疹(2)、低血压(1)、癫痫大发作(1)、高胆固醇血症(1)、横纹肌溶解(1)、抗精神病药恶性综合征(1)
富马酸喹硫平片	12	9.68	肝功能异常(9)、肠梗阻(1)、紧张症样反应(1)、粒细胞缺乏症(1)
利培酮片	11	8.87	肝功能异常(2)、皮疹(2)、锥体外系反应(2)、迟发性运动障碍(1)、低血压(1)、呼吸困难(1)、癫痫大发作(1)、抗精神病药恶性综合征(1)
碳酸锂片	9	7.26	中毒(3)、震颤(2)、肝功能异常(2)、肾功能异常(1)、心动过速(1)
氯氮平片	8	6.45	肝细胞损害(2)、抗精神病药恶性综合征(2)、便秘(1)、癫痫大发作(1)、精神障碍(1)、贫血(1)
其他(涉及 31 种药品)	61	49.19	略
合计	124	100	

2.7 ADR 类别及转归

114 例严重的 ADR 病例中,单纯严重的 ADR 为 106 例,占 92.98%;新的严重的 ADR 为 8 例,占 7.02%。ADR 转归中,痊愈 48 例,好转 56 例,有后遗症 9 例,不详 1 例,无死亡病例。

3 讨论

3.1 患者一般情况

114 例患者中,女性患者多于男性。由于男女性生理机能

不同,妇女在月经期和妊娠期对刺激强烈的药物更为敏感^[4]。本次调查中,患者年龄最小 9 岁,最大 83 岁,21~30 岁构成比最高,占 30.70%。可能与我院就诊的患者大多数为青壮年,相应年龄段的 ADR 报告数量较多有关。本研究中,原患疾病以精神分裂症为主(54 例,47.37%),其次为双相情感障碍(19 例,16.67%)。

3.2 给药途径及剂型

口服给药引发的 ADR 占 90.35%,注射给药占 9.65%。药物的剂型不同、生物利用度和血药浓度也不同。如,血浆药物浓度增加过快,可导致 ADR 的出现。此外,赋形剂的改变亦可引起 ADR 的发生,有时会引发严重的 ADR^[5]。本研究结果还可能与我院临床中精神科药品以口服剂型为主,注射剂使用量相对较少有关。口服剂型中,主要是普通片剂,其次还包括少量胶囊剂、口服溶液等剂型。

3.3 引发 ADR 的药品种类

抗精神病药引发的 ADR 最多,其次是情感稳定剂。流行病学研究表明,精神分裂症是精神疾病中患病率高的病种之一,终身患病率约为 1%,新发病例的年发病率约为 0.22%^[6]。20 世纪 90 年代,国外流行病学调查显示,双相情感障碍终生患病率为 5.5%~7.8%,其中双相 I 型患病率为 1%,双相 I 型与 II 型合并为 3%,加上环性心境则超过 4%^[7]。精神分裂症和双相情感障碍为常见精神疾病,精神专科医院中上述病种的患者较多。因此,抗精神病药,尤其是兼有情感障碍疾病适应证的非典型抗精神病药的使用量较大。其中,奥氮平片、富马酸喹硫平片、利培酮片位居引发 ADR 最多的药品前 3 位。上述 3 种药品均为非典型抗精神病药。医师在选择药物时,ADR 是一个重要因素,从这点上来说,非典型抗精神病药要优于典型抗精神病药,且非典型抗精神病药是精神病首次发作的首选药物。此外,非典型抗精神病药也较少引起锥体外系反应、血浆催乳素升高和迟发性运动障碍,有些非典型抗精神病药还有情感障碍的适应证,因此非典型抗精神病药使用较为广泛^[8]。本研究中,奥氮平片等 3 种药品引发的 ADR 最多,可能与上述药品在临床使用量大有关。

3.4 ADR 累及器官/系统

从调查结果可知,精神科药物致 ADR 累及器官/系统较为广泛,主要累及消化系统(42.74%)、神经系统(13.71%)和精神障碍(12.90%)。治疗精神疾病的大多数药物都有肝毒性,药物治疗也是肝功能异常的常见原因。据报道,卡马西平、利培酮等均可导致肝损害^[9]。抗精神病药对肝脏的影响常见的是丙氨酸转氨酶升高,多为一过性,可自行恢复,一般无自觉症状。轻者不必停药,合并保肝治疗;若肝功能异常,并引起胆红素和碱性磷酸酶增高时应立即停药。因此,在抗精神病药治疗期间应定期监测患者肝功能水平^[10]。

锥体外系反应是抗精神病药最常见的 ADR 之一,发生率 达 20%~80%。抗精神病药可阻断黑质-纹状体多巴胺 D₂受体,使多巴胺和乙酰胆碱失衡,因此在使用抗精神病药物一定剂量和时间后会发 生锥体外系反应。该反应主要表现为急性肌张力障碍、静坐不能、帕金森综合征和迟发性锥体外系综合征等 4 种表现形式。其中,迟发性锥体外系综合征包括迟发性运动障碍和迟发性肌张力障碍^[11]。迟发性运动障碍是由多

巴胺D₂受体阻滞药引起的慢性肌张力障碍,各年龄均可发生,年轻人更常见严重的全身性迟发性肌张力障碍。迟发性运动障碍一旦诊断明确,应及时减少或停用抗精神病药^[12]。

精神科药物致皮疹疑似过敏反应,于治疗的第1~4周在颜面、躯体、四肢出现斑丘疹、多形性红斑或荨麻疹,也可发展到全身,伴有发热,严重者出现剥脱性皮炎。另外,可发生光敏性皮炎,即经过日晒后暴露部位出现红斑、红肿或丘疹^[13]。

抗精神病药恶性综合征是抗精神病药引起的一种少见但有潜在致死性的严重ADR;此外,抗精神病药阻断胆碱能M受体可导致抗胆碱能相关ADR及心电图改变和内分泌系统的ADR^[6]。

ADR的发生可能与我院药品种类、医师的用药习惯等多种因素有关,因此在临床使用过程中一定要把握好最低有效剂量,注意观察患者对药物的敏感程度,积极预防ADR的发生。

3.5 ADR类别及转归

新的ADR是指药品说明书中未载明的ADR。若说明书中已有描述,但ADR发生的性质、程度、后果或者频率与说明书描述不一致或者更严重的,按照新的ADR处理^[14]。本研究中,新的严重的ADR有8例,占7.02%。大多数ADR经停药或采取治疗措施后可痊愈或好转,无致死病例。在8例新的严重的ADR病例中,意识障碍1例,横纹肌溶解1例,高血压1例,低血压、呼吸困难、锥体外系反应1例,精神障碍1例,视力异常1例,迟发性运动障碍1例和紧张症样反应1例,其怀疑药品依次为佐匹克隆胶囊、奥氮平片、依托咪酯注射液、利培酮片、氯氮平片、盐酸氯丙嗪片、氟哌啶醇注射液和富马酸喹硫平片。本研究中,新的严重的ADR占比相对较小,但临床上仍应高度关注。

总之,人的大脑极为复杂精细,大脑各个区域之间的神经联络极为复杂,目前还不能清楚地阐明整个大脑神经网络相互作用的确切机制以及大部分精神障碍的遗传病理学^[15]。精神科药物在对症治疗精神疾病的同时,可能产生一定的ADR,有些较轻微的、不需处理的ADR,可自行缓解,但有些严重的ADR是致命的,需要引起临床足够的重视,并进行相应的处理。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局人事司,国家食品药品监督管理局高级研修学院.药品不良反应监测与监管[M].北京:中国医药科技出版社,2013:2-4.
- [2] 卫生部.药品不良反应和监测管理办法[S].2011-05-04.
- [3] 张德志,杨帆,陈一岳.药理学[M].北京:中国医药科技出版社,2011:187-188.
- [4] 雷招宝.药物不良反应知识问答[M].北京:化学工业出版社,2007:21-22.
- [5] 马建新,尹桂华,夏继伟.实用现代医学[M].北京:知识产权出版社,2013:20-21.
- [6] 马辛,毛富强.精神病学[M].3版.北京:北京大学医学出版社,2013:195-196,222-225.
- [7] 杨素萍.常见慢性病预防与控制[M].兰州:甘肃科学技术出版社,2013:203-204.
- [8] Blashki G, Judd F, Piterman L.全科医学之心理健康[M].杨辉,译.北京:北京大学医学出版社,2014:231-233.
- [9] Manu P, Suarez PE, Barnett BJ.精神科躯体问题处理手册[M].王学义,译.北京:北京大学医学出版社,2009:220-222.
- [10] 李雪荣,苏林雁,万国斌,等.儿童精神医学[M].长沙:湖南科学技术出版社,2014:450-451.
- [11] 杜光.麻醉药品和精神药品规范化管理与临床合理应用[M].武汉:湖北科学技术出版社,2013:62-64.
- [12] 曾进胜.神经内科疾病临床诊断与治疗[M].北京:科学技术文献出版社,2010:332-334.
- [13] 艾春启,王虹,程时秀,等.常见重症精神疾病社区管理与防治[M].北京:中国医药科技出版社,2012:168-169.
- [14] 李存法,赵毅.药品生产质量管理[M].北京:化学工业出版社,2013:116-117.
- [15] 于欣,唐宏宁,郭延庆.精神科住院医师培训手册:理念与思路[M].北京:北京大学医学出版社,2011:206-211.

(收稿日期:2016-04-18 修回日期:2016-06-23)

(编辑:晏妮)

国家卫生计生委副主任王培安赴四川省调研指导健康扶贫工作

本刊讯 2016年11月15-17日,国家卫生计生委副主任王培安赴四川省泸州市调研指导健康扶贫工程实施情况。

王培安一行在泸州市叙永县水尾镇卫生院和水星村卫生计生站,深入了解基层卫生机构开展基本诊疗和公共卫生服务情况,以及村镇两级卫生计生机构在健康扶贫工程实施中发挥的基础性保障作用,慰问了贫困户。

在叙永县人民医院,王培安调研了医院为农村贫困人口建立的结算绿色通道,了解了医院发展现状。

调研期间,王培安听取了四川省卫生计生委、泸州市和叙永县人民政府在推进健康扶贫工程实施中的创新举措,尤其是叙永县建立精准兜底保障措施,让贫困人口县域内看病“零

自付”。

王培安说,党中央、国务院将实施健康扶贫工程作为精准扶贫、精准脱贫基本方略的重要内容。各地要建立完善健康扶贫工程的政策体系,举措要形成合力,要用制度建设,帮助农村贫困人口解决看病就医问题,有效防止因病致贫、因病返贫现象的发生。制度建设安排要考虑到长效机制和可持续发展,要进一步加强资源整合,探索采取力度更大、针对性更强、作用更直接的政策举措,保障农村贫困人口享有基本医疗卫生服务。

国家卫生计生委财务司、基层司和四川省卫生计生委负责同志等陪同调研。