

2013—2016 年第四军医大学第一附属医院内分泌代谢科药品不良反应分析

石 敏, 明 洁, 李 宁

第四军医大学第一附属医院 内分泌代谢科, 陕西 西安 710032

摘 要: **目的** 分析第四军医大学第一附属医院内分泌代谢科药品不良反应 (ADR) 的发生特点, 为临床合理用药提供科学依据。 **方法** 收集第四军医大学第一附属医院内分泌代谢科 2013 年 1 月—2016 年 4 月上报的 137 例 ADR 报告, 对患者的年龄和性别、药品种类、所涉及的器官及系统、临床表现等方面进行统计与分析。 **结果** 137 例 ADR 报告中, 男性 78 例 (56.93%), 女性 59 例 (43.07%); 40~70 岁患者最多, 共计 100 例 (72.99%); ADR 涉及药物以二甲双胍最多 (40.86%); ADR 的临床表现以胃肠系统损害最常见, 共计 61 例 (44.52%)。 **结论** 第四军医大学第一附属医院内分泌代谢科发生的 ADR 有其自身特点, ADR 的发生与多种因素有关, 加强对 ADR 的监测工作, 有利于促进临床合理用药和保障患者用药安全。

关键词: 药品不良反应; 合理用药; 二甲双胍

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)05-0942-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.05.043

Analysis on adverse drug reactions in Department of Endocrinology and Metabolism of the First Hospital Affiliated to the Fourth Military Medical University from 2013 to 2016

SHI Min, MING Jie, LI Ning

Department of Endocrinology and Metabolism, the First Hospital Affiliated to the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Abstract: Objective To investigate the characteristics of adverse drug reactions (ADR) occurred in Department of Endocrinology and Metabolism of the First Hospital Affiliated to the Fourth Military Medical University, in order to provide scientific basis for clinical rational drug use. **Methods** ADR reports (137 cases) were selected from Department of Endocrinology and Metabolism of the First Hospital Affiliated to the Fourth Military Medical University from January 2013 to April 2016, and the age and gender of patients, drug categories, involved organs and systems, and clinical manifestations were analyzed. **Results** Among 137 cases of ADR, 78 cases were male (56.93%), and 59 cases were female (43.07%). Totally 100 cases of ADR occurred in the patients aged from 40 to 70 years old, accounting for 72.99% of the total number. In the ADR-involving drugs, the number of ADR caused by metformin (40.86%) was the most. Gastrointestinal reactions (61 cases) were the most common clinical manifestations, accounting for 44.52%. **Conclusion** ADR in the Department of Endocrinology and Metabolism of the First Hospital Affiliated to the Fourth Military Medical University has its own characteristics. The occurrence of ADR is related to multiple factors. Enhancing the ADR monitoring work is helpful to promote the clinical rational drug use and protect the medication safety.

Key words: adverse drug reaction; rational drug use; metformin

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]。ADR 是药品固有特性所引起的, 任何药品都有可能引起不良反应。ADR 不仅对患者的疾病康复与生命安全造成严重影响, 而且医疗花费也随之增加。在美国的急救医疗服务中, 由 ADR 导致的死亡率居

第 4 位, 仅次于缺血性心脏病、癌症和中风^[2]。第四军医大学第一附属医院内分泌代谢科自建科 20 多年来, 长期立足于内分泌代谢性疾病的医疗与科研, 尤其在糖尿病、甲状腺疾病、垂体、性腺等代谢性疾病的诊断及正规治疗方面具有全新的理念和业绩, 居全国先进水平。但随着近年来内分泌代谢

收稿日期: 2016-11-30

基金项目: 西京医院学科主转化医学项目 (XJZT13Z04); 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金

作者简介: 石 敏, 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 内分泌代谢病。Tel: 18629547982 E-mail: shimin0105@163.com

科药品种类和药物剂型不断增加,尤其自 2013 年 1 月第四军医大学第一附属医院成立 ADR 监测中心以来,ADR 的发生率及其影响越来越受到临床医生的重视。为了更好地分析 ADR 发生情况,指导临床合理用药,本文对第四军医大学第一附属医院内分泌代谢科 137 例 ADR 报告进行分析。

1 资料与方法

资料来源于第四军医大学第一附属医院内分泌代谢科 2013 年 1 月—2016 年 4 月,由医生主动上报国家 ADR 监测中心的 137 例 ADR 报告,采用回顾性研究方法对患者的性别、年龄、药品名称、给药途径、ADR 累及的器官或系统、临床表现等进行分析。

2 结果

2.1 性别与年龄分布

137 例 ADR 报告中,男性 78 例,占 56.93%,女性 59 例,占 43.07%。 ≤ 18 岁患者 1 例 (0.73%), 19~29 岁患者 4 例 (2.92%), 30~39 岁患者 14 例 (10.22%), 40~49 岁患者 31 例 (22.63%), 50~59 岁患者 37 例 (27.00%), 60~69 岁患者 32 例 (23.36%), 70~79 岁患者 16 例 (11.68%), ≥ 80 岁患者 2 例 (1.46%), 见表 1。

2.2 家族史与既往史

137 例 ADR 患者中,有 ADR 家族史患者 3 例,占 2.19%,无 ADR 家族史患者 112 例,占 81.75%,不详 22 例,占 16.06%;有 ADR 既往史患者 28 例,占 20.44%,无 ADR 既往史患者 101 例,占 73.72%,不详 8 例,占 5.84%。

2.3 引发 ADR 前 5 位的药物

137 例 ADR 报告中,引发 ADR 最多的药品是盐酸二甲双胍片,ADR 数为 56 例,占 40.86%,见表 2。

2.4 ADR 累及的器官或系统及临床表现

137 例 ADR 主要累及 13 个器官/系统,其中以胃肠系统最多,占 44.53%,其次为中枢及外周神经系统,占 19.71%,见表 3。

表 1 患者的年龄与性别分布

Table 1 Distribution of age and gender in patients

年龄/岁	男/例	女/例	合计/例	构成比/%
≤ 18	1	0	1	0.73
19~29	3	1	4	2.92
30~39	10	4	14	10.22
40~49	20	11	31	22.63
50~59	18	19	37	27.00
60~69 岁	20	12	32	23.36
70~79 岁	6	10	16	11.68
≥ 80 岁	0	2	2	1.46
合计	78	59	137	100.00

表 2 发生 ADR 的前 5 位药物

Table 2 Top 5 drugs inducing ADR

药品名称	ADR 数/例	构成比/%
盐酸二甲双胍片	56	40.86
马来酸桂哌齐特注射液	10	7.30
注射用丹参多酚酸盐	8	5.84
单硝酸异山梨酯注射液	6	4.38
门冬胰岛素注射液	5	3.65

表 3 ADR 累及器官/系统的例数及构成比

Table 3 Numbers and constituent ratios of ADR involving organs/systems

累及的器官/系统	主要临床表现	例数/例	构成比/%
胃肠系统	恶心、呕吐、厌食、胃痛、腹痛、腹泻、腹胀等	61	44.52
中枢及外周神经系统	头痛、头晕、嗜睡、口舌麻木等	27	19.71
皮肤及其附件	皮疹、瘙痒、过敏性皮炎、荨麻疹等	12	8.76
内分泌系统	低血糖	11	8.03
全身	发热、寒战、全身水肿等	7	5.11
心血管系统	心悸、胸闷等	4	2.92
心外血管损	静脉炎	4	2.92
用药部位	用药部位瘙痒、疼痛、皮疹等	3	2.19
肝胆系统	肝功能异常、黄疸等	3	2.19
血液系统	白细胞减少、血红蛋白减少等	2	1.46
呼吸系统	咳嗽	1	0.73
泌尿系统	尿潴留	1	0.73
视觉	球结膜充血	1	0.73
合计		137	100.00

2.5 引发 ADR 的给药途径分布

在发生 ADR 的 137 例报告中,口服给药 77 例 (56.20%),静脉给药 40 例 (29.20%),皮下注射 18 例 (13.14%),肌肉注射 2 例 (1.46%)。

2.6 ADR 的级别、对原疾患的影响及治疗转归

所收集的 137 例 ADR 报告均为首次报告,按 ADR 严重程度分类,均为一般的 ADR,并无严重或新的 ADR 出现,对原疾患的影响大多不明显 (116 例, 84.67%),或使病程延长 (21 例, 15.33%)。患者的转归情况如下:好转 96 例,占 70.07%,痊愈 27 例,占 19.71%,自愈 14 例,占 10.22%。

2.7 ADR 关联性评价

137 例 ADR 中,肯定 12 例,占 8.76%,很可能 86 例,占 62.77%,可能 35 例,占 25.55%,可能无关 0 例,占 0.00%,待评价 4 例,占 2.92%,无法评价 0 例,占 0.00%。

2.8 ADR 报告人职业

本研究中,内分泌代谢科 ADR 的报告人职业均为医生。

3 讨论

3.1 性别、年龄对 ADR 的影响

在 137 例 ADR 报告中,男性发生率略高于女性 (1.32:1),与相关文献报道基本一致^[3]。ADR 在各年龄段均可发生,但以 40~70 岁最多 (合计 100 例,占 72.99%),可能与这个年龄段患者工作、生活压力大,对自身健康关注较多,就诊率相对较高有关^[4]。此外,中老年人随着年龄的增长,生理机能降低,药物体内代谢与排泄功能降低、对药品的耐受能力相对较差,体内药动学及药效学参数也发生相应改变,导致 ADR 发生率较高^[5]。因此,在内分泌代谢科的临床治疗过程中,尤其应关注中老年患者,用药应遵循个体化原则,从小剂量开始,逐步达到个体的最适量,并注意药物的相互作用和可能出现的 ADR,确保患者的用药安全性,以降低内分泌代谢科 ADR 的发生率。

3.2 ADR 所涉及的器官系统及临床表现

内分泌代谢科 137 例 ADR 中主要造成的是对胃肠系统的损害,这与许多降糖药物具有胃肠道不良反应有关。内分泌代谢科主要收治的是中老年糖尿病患者,合并症较多,尤其是心脑血管疾病,因此在使用心脑血管疾病药物时容易出现中枢及外周神经系统损害,如头痛、头晕、嗜睡等,可以采取减慢滴速、减少药量、避免不合理联合用药的方法

减少 ADR 的发生。值得注意的是,低血糖作为降糖药物最常见的不良反应,在本研究中上报的例数并不多,这与内分泌代谢科医务人员 ADR 认识不足有关,医院应加强关于 ADR 的相关培训,指定 ADR 监测人员,减少错误报告、漏报的发生。

3.3 给药途径与 ADR 的关系

相关研究报道显示^[3-4],通过静脉给药时,由于药物直接进入血液,无肝脏的首关效应,故其作用及不良反应较其他途径给药迅速而强烈,且注射剂的 pH 值、渗透压、内毒素、微粒、杂质、滴注速度等均可能成为 ADR 的诱发因素^[6]。本组资料中,由静脉给药导致的 ADR 占 29.20%,与文献报道并不一致,究其原因,与盐酸二甲双胍导致的 ADR 所占比例较大有关。

3.4 ADR 关联性评价

我国卫生部药品不良反应监察中心制定了详细的药品不良反应判断标准,该标准规定,将怀疑药品与不良反应之间的关系分为 6 个大类,即肯定、很可能、可能、可能无关、待评价与无法评价。本组资料中,ADR 关联性评价结果显示可能与很可能占绝大多数,导致此种结果的原因与评价标准有关。ADR 关联性评价为肯定的必须再进行激发试验^[7],但在临床工作中,若某种药品被怀疑可能或很可能产生 ADR,医师通常情况下不会为同一位患者再次使用此类药物。由于无法反复实验,因此,在 ADR 关联性评价中,可能与很可能所占比例较大。

3.5 ADR 报告人职业

内分泌代谢科 137 例 ADR 的报告人职业均为医生,护理人员及药师均未参与 ADR 上报。导致此种现象的原因首先与医务人员的工作特点有关,护理人员执行医嘱,护理患者时第一时间发现药品不良反应,报告医生后由医生上报 ADR 监测系统。其次药师作为更专业的药学人才,应该走出药房,直接面对患者及临床医生,加强用药监护,开展用药教育,指导临床医师安全合理的用药。因此,在内分泌代谢科的临床诊疗与护理中,应加强医-药-护之间的互相协作,不断加强 ADR 基础知识培训,给药后密切观察患者反应,提高警惕,降低 ADR 的发生率。

3.6 二甲双胍的药品不良反应

在本组资料中,糖尿病患者较多,占 40.86% (56 例),这与内分泌代谢科的科室特点有关。糖尿病作为内分泌代谢科的常见病、多发病,已成为当前威

胁全球人类健康的最重要的非传染性疾病之一, 根据最新流行病学资料, 我国 18 岁及以上成人糖尿病患病率达 11.6%, 糖尿病前期的患病率为 50.1%, 并有逐年增加的趋势^[8]。双胍类药物的主要药理作用是通过减少肝葡萄糖的输出和改善外周胰岛素抵抗而降低血糖, 许多国家和国际组织制定的糖尿病诊治指南中都推荐二甲双胍作为 2 型糖尿病患者控制高血糖的一线用药和药物联合中的基本用药^[9], 因此二甲双胍在内分泌代谢科使用广泛。本组资料显示胃肠道反应是二甲双胍发生率最高的 ADR, 如厌食、恶心、呕吐、腹痛、腹泻等, 这与说明书及文献报道一致^[10], 原因可能是普通剂型的二甲双胍在胃内快速溶解后高浓度附着于消化道黏膜, 从而产生刺激作用。这些不良反应通常出现在用药早期, 绝大多数患者可以耐受, 随着治疗时间的延长, 上述不良反应可基本消失。从小剂量开始, 逐渐加量; 餐后或餐中服药; 及时调整药物剂型是减少二甲双胍胃肠道不良反应的有效方法^[11]。此外, 在用药前应明确二甲双胍的禁忌症: 肾功能不全(血肌酐水平男性 $>132.6 \mu\text{mol/L}$, 女性 $>123.8 \mu\text{mol/L}$ 或肾小球滤过率 $<45 \text{ mL/min}$)、肝功能不全、严重感染、缺氧或接受大手术的患者, 在造影检查使用碘化造影剂时, 应暂时停用二甲双胍^[9]。

我国 ADR 发生率约占住院患者的 10%~30%, 每年因 ADR 入院的患者达 500 万, 约有 19 万人死于 ADR^[12]。药品的误用、滥用不仅导致患者治疗失败, 严重者还将延长患者病程、或加重原有疾病, 对其生命产生威胁。因此, 医务人员在临床用药时, 应详细了解患者既往药物过敏史及家族史, 严格掌握用药指征, 合理选择药品及给药方式, 对患者进行及时、有效的用药监护及必要的用药指导, 以确保临床合理用药。

参考文献

- [1] Camargo A L, Cardoso Ferreira M B, Heineck I. Adverse drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2006, 62(2): 143-149.
- [2] Lazarou J, Pomeranz B H, Corey P N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies [J]. *JAMA*, 1998, 279(15): 1200-1205.
- [3] 孙言才, 刘 斌, 苏 丹, 等. 12249 例药品不良反应报告中年龄分布的分析评价 [J]. *药物流行病学杂志*, 2014, 23(1): 29-34.
- [4] 唐 莉, 朱 浩. 我院 393 例药品不良反应报告分析 [J]. *中国药房*, 2013, 24(46): 4380-4382.
- [5] Marengoni A, Pasina L, Concoreggi C, *et al*. Understanding adverse drug reactions in older adults through drug-drug interactions [J]. *Eur J Intern Med*, 2014, 25(9): 843-846.
- [6] 黄道秋. 110 例药物不良反应报告分析 [J]. *中国新药杂志*, 2006, 15(12): 1014-1016.
- [7] 杨 华, 魏 晶, 王嘉亿, 等. 药品不良反应/事件报告评价方法研究 [J]. *中国药物警戒*, 2009, 6(10): 581-584.
- [8] Xu Y, Wang L, He J, *et al*. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. *JAMA*, 2013, 310(9): 948-959.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(8): 447-498.
- [10] Dunn C J, Peters D H. Metformin: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus [J]. *Drugs*, 1995, 49(5): 721-749.
- [11] Scarpello J H, Howlett H C. Metformin therapy and clinical uses [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2008, 5(3): 157-167.
- [12] 朱建国, 高 杰, 缪丽燕. 我院 1220 例药品不良反应报告分析 [J]. *中国药房*, 2011, 22(38): 3604-3607.