

2013—2018 年西安市各级医院第一批国家重点监控药品不良反应/不良事件分析

寿晓媛¹, 闵慧¹, 冯变玲², 薛小荣¹, 王静^{1*}

1. 西安市人民医院(西安市第四医院) 药剂科, 陕西 西安 710004

2. 西安交通大学医学院 药学系, 陕西 西安 710061

摘要: **目的** 总结、分析西安市各级医院第一批国家重点监控药品(以下简称重点监控药品)不良反应/事件(ADR/ADE)发生的情况,以促进重点监控药品合理化使用。**方法** 对西安市各级医院 2013—2018 年上报的重点监控药品 ADR/ADE 报告进行统计分析,包括患者性别、年龄、ADR/ADE 发生的时间、产生 ADR/ADE 的重点监控药品、ADR/ADE 所涉及器官/系统和临床症状、ADR/ADE 的严重程度分级、后续转归及关联性评价。**结果** 西安市各级纳入研究的医院同期共上报 ADR/ADE 6 683 例,其中由重点监控药品引起的 463 例(6.93%);在 463 例 ADR/ADE 报告中,男性(247 例,53.35%)例数略多于女性(216 例,46.65%),患者年龄以>40 岁为主(361 例,77.97%),其中>60 岁的有 212 例(45.79%);ADR/ADE 发生在给药后 1 min 内(立即)至 8 d,其中发生在给药后 6~30 min 最多(122 例,26.35%);ADR/ADE 涉及 16 个品种,丹参川芎嗪例数占比最高(151 例,32.61%);463 例报告共发生 598 例次 ADR/ADE,皮肤及附件损害最多(152 例次,25.42%),其次是用药部位损害(110 例次,18.39%)和全身性损害(96 例次,16.05%),临床表现以注射部位发红最多(93 例次),其次为瘙痒(83 例次)和皮疹(74 例次);其中主要为轻度 ADR/ADE 281 例(60.69%),重度 ADR/ADE 55 例(11.88%),新的 ADR/ADE 46 例(9.94%),绝大部分患者痊愈或好转,共 460 例(99.35%),2 例(0.43%)不详,1 例(0.22%)死亡;416 例(89.85%)关联性评价为很可能。**结论** 重点监控药品临床中应用较广泛,不合理用药现象较多,无指征、超说明书使用等情况突出,导致 ADR/ADE 发生率较高,30 min 内的速发型为主要 ADR/ADE 类型,这类 ADR/ADE 主要表现为皮肤及附件的轻度损害,加强和规范重点监控药品的合理应用,可以降低其 ADR/ADE 发生率。

关键词: 重点监控药品;药品不良反应;药品不良事件;合理用药

中图分类号: R95 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)01-0170-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.01.035

Analysis of adverse drug reactions/adverse drug events of the first batch of key monitoring drugs at all levels of hospitals in Xi'an City during 2013—2018

SHOU Xiao-ai¹, MIN Hui¹, FENG Bian-ling², XUE Xiao-rong¹, WANG Jing¹

1. Department of Pharmacy, Xi'an People's Hospital (Xi'an Forth Hospital), Xi'an 714000, China

2. Department of Pharmacy, School of Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

Abstract: **Objective** Summarize and analyze the occurrence of adverse drug reactions/adverse drug events (ADR/ADE) of the first batch of national key monitoring drugs (key monitoring drugs) at all levels of hospitals in Xi'an City to promote rational use of key monitoring drugs. **Methods** Statistic analysis of ADR/ADE reports of key monitoring drugs reported by hospitals at all levels in Xi'an City from 2013 to 2018 was performed, including patient gender, age, time of occurrence of ADR/ADE, generating ADR/ADE key monitoring drugs, ADR/ADE involved organs/systems and clinical symptoms, ADR/ADE severity classification, subsequent outcomes, and relevance evaluation. **Results** In Xi'an City, totally 6 683 cases of ADR/ADE were reported in same period, 463 cases were caused by key monitoring drugs (6.93%). Among 463 cases of ADR/ADE, the number of men (247 cases, 53.35%) was slightly higher than that of women (216 cases, 46.65%). The age of patients was mainly over 40 years old (361 cases, 77.97%). Among them, 212 cases (45.79%) were over 60 years old. ADR/ADE occurred within 1 min to 8 days after administration, especially 6 — 30 min

收稿日期: 2020-07-28

基金项目: 国家社会科学基金资助项目(18XGL019); 西安市第四医院科研孵化基金项目(FZ-39)

作者简介: 寿晓媛,女,硕士,毕业于天津医科大学,研究方向为医院药学。E-mail: sxa1988@163.com

*通信作者: 王静,硕士,主管药师。E-mail: yusiyusi1984@163.com

after administration (122 cases, 25.35%). All ADR/ADE involved 16 varieties, the proportion of Danshen Chuanxiongqin Injection was the highest (151 cases, 32.61%). A total of 598 cases of ADR/ADE were reported in 463 cases, with the most damage to skin and appendages (152 cases, 25.42%), followed by site damage (110 cases, 18.39%) and systemic damage (96 cases, 16.05%). The main clinical manifestations were mainly redness at injection site (93 case times), followed by pruritus (83 case times) and rash (74 case times). Among 463 ADR/ADE reports, 55 cases (11.88%) were severe, 46 cases (9.94%) were new ADR/ADE, 460 cases (99.35%) were cured or improved, 2 cases (0.43%) were unknown, 1 cases (0.22%) was died. 416 cases (89.85%) were evaluated as likely to be related. **Conclusions** Key monitoring drugs are widely used in clinical practice, and there are many unreasonable drug use phenomena, such as no indication and off-label use, leading to a high incidence of ADR/ADE. The main type of ADR/ADE is the rapid hairstyle within 30 minutes. This type of ADR/ADE is mainly manifested as mild damage to the skin and accessories. Therefore, strengthening and regulating the rational application of key monitoring drugs can reduce the incidence of ADR/ADE.

Key words: key monitoring drugs; adverse drug reaction; adverse drug event; rational drug use

重点监控药品是目前医改制度管理中要求在临床使用中须重点管理监督的药品。2019 年 6 月,国家卫健委公布了第一批国家重点监控药品目录,随后各省及各医疗机构也相继制定出各自的目录,并要求各省、各医疗机构建立相关的管理制度,加强目录内重点监控药品临床使用中的全程管理。目录中的重点监控药品均为之前所提出的辅助用药。辅助用药指有助于增加主要治疗药物的作用或通过影响主要治疗药物的吸收、作用机制、代谢以增加其疗效的药物;或在疾病常规治疗基础上,有助于疾病或功能紊乱的预防 and 治疗的药物。但是,目前国内这些药物在临床中广泛应用,不合理用药现象较多,无指征、超说明书用药等情况突出,这不仅导致医疗费用上升、资源浪费、患者经济负担增加,还可能增加药品不良反应发生的风险、阻碍原患疾病的恢复以及延长住院时间等^[1]。为了监测重点监控药品的合理使用情况和安全性,减少对患者的危害,本研究对西安市第四医院(西安市临床合理用药质控中心)收集到的 2013—2018 年西安市各级医院重点监控药品相关的不良反应/不良事件(ADR/ADE)进行回顾性分析,同时探讨导致 ADR/ADE 发生的因素及预防措施,为促进各级医疗单位重点监控药品的临床合理、安全使用提供参考。

1 资料与方法

利用西安市临床合理用药质控中心依托单位收集的数据,提取 2013—2018 年来自西安市各级医院上报的 463 例重点监控药品 ADR/ADE 报告。参照国家不良反应监测中心分类评价方法,利用 Excel 2017 软件对患者年龄、性别、ADR/ADE 所涉及的重点监控药品、给药方式、发生时间、涉及器官/系统、临床症状、ADR/ADE 后续转归及关联性评价、联合用药情况进行回顾性分析。

2 结果

2.1 患者性别和年龄

2013—2018 年西安市纳入研究的各级医院共上报 6 683 例 ADR/ADE 报告,其中由重点监控药品引起的 ADR/ADE 报告共计 463 例,占比 6.93%。463 例病例中男性 247 例,占 53.35%;女性 216 例,占 46.65%,男女比例为 1:1.14,几乎无差异;年龄最大的 98 岁,年龄最小的 5 个月。发生 ADR/ADE 的所有年龄段中,男性和女性患者所占比例无明显规律,但随着年龄增长,总占比都明显增高。具体情况见表 1。

表 1 各年龄段患者占比
Table 1 Proportion of patients of all ages

年龄段/岁	n/例	男性/例	女性/例	占比/%
0~10	8	5	3	1.73
11~20	6	3	3	1.30
21~30	31	22	9	6.70
31~40	38	24	14	8.21
41~50	63	43	20	13.61
51~60	86	40	46	18.57
>60	212	96	116	45.79
不详	19	14	5	4.10

2.2 ADR/ADE 发生的时间分布

在 463 例 ADR/ADE 报告中,有发生时间记录的 245 例,发生时间变动较大。其中最快的是在给药后立即(1 min 内)发生,最慢的在给药后 8 d 发生;多数集中在给药后 6~30 min,占比为 26.35%。具体情况见表 2。

2.3 引发 ADR/ADE 的药品分布

第一批国家重点监控药品共 20 个,此次

表 2 ADR/ADE 发生时间

Table 2 Occurrence time of the ADR/ADE

ADR 发生时间	n/例	占比/%
≤5 min	48	10.37
6~30 min	122	26.35
31~60 min	34	7.34
>1 h 且 ≤24 h	28	6.05
>1 d 且 ≤7 d	12	2.59
>7 d	1	0.22
不详	218	47.08

ADR/ADE 报告分析中涉及 16 个品种, 丹参川芎嗪例数占比最高, 为 151 例, 占 32.61%。导致 ADR/ADE 的药品情况见表 3。

2.4 ADR/ADE 累及器官/系统及临床表现

463 例重点监控药品 ADR/ADE 报告共累及系统/器官 13 个, 共发生 598 例次 (部分 ADR/ADE 同时累及多个系统/器官), 152 例次累及皮肤及其附件, 占 25.42%, 占比最高; 主要表现为瘙痒、皮疹等; 其次, 用药部位损害亦比较多见 (110 例次, 占比 18.39%), 表现为注射部位发红、疼痛等。另一类常见的是全身性反应 (96 例次, 16.05%), 主要表现为寒战、发热等。具体情况见表 4。

表 3 导致 ADR/ADE 发生的重点监控药品分布情况

Table 3 Distribution of ADR/ADE-inducing key monitoring drugs

药品通用名	n/例	占比/%
丹参川芎嗪	151	32.61
前列地尔	86	18.57
骨肽	50	10.80
马来酸桂哌齐特	40	8.64
转化糖电解质	29	6.26
长春西汀	24	5.18
小牛血清去蛋白	20	4.32
依达拉奉	20	4.32
小牛血去蛋白提取物	14	3.02
脑蛋白水解物	7	1.51
奥拉西坦	5	1.08
核糖核酸 II	5	1.08
神经节苷脂	4	0.86
磷酸肌酸钠	3	0.65
复合辅酶	3	0.65
曲克芦丁脑蛋白水解物	2	0.43
脑苷肌肽	0	0
鼠神经生长因子	0	0
胸腺五肽	0	0
核糖核酸	0	0

表 4 ADR/ADE 累及系统/器官与临床表现

Table 4 System/organs involved in ADR/ADE and clinical manifestations

累及系统/器官	临床表现 (例次)	n/例	占比/%
皮肤及附件损害	瘙痒 (83)、皮疹 (74)、多形性红斑 (39)、斑丘疹 (20)、荨麻疹 (3)	152	25.42
用药部位损害	注射部位发红 (93)、注射部位疼痛 (33)、注射部位瘙痒 (12)	110	18.39
全身性损害	寒战 (57)、发热 (41)、过敏样反应 (10)、热潮红 (9)、乏力 (3)、过敏性休克 (2)	96	16.05
神经系统损害	头晕 (29)、头痛 (29)、神情焦虑 (4)、抽搐 (3)	61	10.20
心血管系统损害	心悸 (33)、血压升高/下降 (13)、心律失常 (6)、静脉炎 (6)	58	9.70
呼吸系统损害	胸闷 (36)、气短 (24)、呼吸困难 (12)、咳嗽 (1)	50	8.36
胃肠系统损害	恶心 (24)、呕吐 (14)、腹泻 (3)、腹痛 (3)、腹胀 (2)	28	4.68
肌肉骨骼系统损害	肌肉疼痛 (4)、肌肉痉挛 (3)	6	1.00
肝功能损害	肝酶升高 (4)	4	0.69
视觉损害	双眼发红 (1)、双眼疼痛 (1)、眼胀 (1)	3	0.50
泌尿生殖系统损害	肾功能异常 (1)、小便不畅 (1)	2	0.33
血液系统损害	白细胞减少 (1)、白细胞增多 (1)	2	0.33
其他	口唇发麻 (11)、咽痒痛 (9)、口唇发绀 (5)、口干 (1)、听力下降 (1)	26	4.35
合计		598	100.00

2.5 ADR/ADE 的分级、转归及关联性评价结果

根据国家不良反应监测中心提供的标准,对上报的每个病例报告进行 ADR/ADE 严重程度分级,其中重度 55 例,占 11.88%;中度 127 例,占 27.43%;轻度 281 例,占 60.69%。新的 ADR/ADE 46 例,占

9.94%。本研究的 ADR/ADE 报告中,痊愈、好转的患者共计 460 例,占 99.35%。ADR/ADE 发生后,437 例(94.38%)立即停药,严重病例给予相应治疗,1 例死亡;26 例(5.62%)未停药,均为轻度不良反应,自行好转。具体情况见表 5。

表 5 ADR/ADE 的后续转归及关联性评价

Table 5 Outcome and the related evaluation of ADR/ADE

转归	n/例	占比/%	关联性评价	n/例	占比/%
好转	432	93.30	很可能	416	89.85
痊愈	28	6.05	肯定	27	5.83
不详	2	0.43	可能	18	3.89
未好转	0	0	无法评价	2	0.43
有后遗症	0	0	可能无关	0	0
死亡	1	0.22	待评价	0	0

3 讨论

3.1 患者性别和年龄

从表 1 可以看出,本研究范围内重点监控药品 ADR/ADE 的男女比例几乎无差异。统计结果显示,统计时段内重点监控药品 ADR/ADE 在 40 岁以上中老年患者的占比较大,为 77.97%,尤以 60 岁以上的老年患者最多,其占比为 45.79%,不良反应有随年龄升高而增加的趋势。一方面,老年患者蛋白酶分泌有所不足,血容量下降,肝、肾功能减退等造成老年患者药物动力学发生改变,致使患者极易发生不良反应^[2];另一方面,由于老年患者常伴有多种基础疾病,导致使用辅助用药的机会增多,同时,也会导致用药时间长,联合用药的概率增大,这些原因均会增加 ADR 的发生^[3-4]。因此,对于老年患者在用药过程中应加强用药监护。

3.2 ADR/ADE 发生的时间分布

重点监控药品 ADR/ADE 发生时间分布广,从用药后 1 min 内到最长 8 d 都有可能发生 ADR/ADE。但是,发生时间存在集中趋势,多集中在用药后 6~30 min,共 122 例,其占比为 26.35%,5 min 内发生 ADR/ADE 的例数也较多,发生时间快,为速发型不良反应。因重点监控药品多为注射剂型,少量口服剂型,此次统计时段中,仅 2 例口服奥拉西坦胶囊导致的 ADR/ADE,其余均为静脉滴注给药。静脉给药使药物直接快速进入血液循环,快速达到血药浓度峰值,从而导致 ADR/ADE 在短时间内出现。因此,建议应该在静脉使用药物

之后的 30 min 内,严密监测患者的用药反应,及时发现 ADR/ADE 并采取相应治疗措施,尽量减少或避免 ADR/ADE 给患者带来的伤害。另一方面,建议医务人员尽可能根据患者病情选择合理的给药途径,根据临床应用原则在开具处方时充分考虑患者的治疗成本和疗效,尽可能减少静脉滴注的次数。必须静脉给药时,应该关注静脉给药可能引发 ADR 的其他原因,比如溶媒的选择、药品的稀释浓度、不合适药物的配伍、药液存放的时间和温度,以及给药时滴注速度等,尽可能防范或减少 ADR/ADE 的发生^[5]。

3.3 引发 ADR/ADE 的药品分布

从表 3 的统计结果可以看出,排在首位的是丹参川芎嗪,例次数远远多于第 2 位的前列地尔。丹参川芎嗪是由盐酸川芎嗪和丹参组成的一种复方中药注射剂,盐酸川芎嗪和丹参具有抑制血小板聚集,并且扩张冠状动脉,使血液黏度降低,从而使红细胞的流速加快,最后达到改善微循环的目的,并且还具有改善心肌缺血和心肌梗死的作用^[6-8]。丹参川芎嗪注射液主要导致皮肤及其附件、注射用部位及神经系统的损害,主要临床表现为瘙痒、皮疹、注射部位疼痛、静脉炎及头晕等。分析丹参川芎嗪引发 ADR/ADE 多的原因大概有以下几点:使用活血化瘀类中药注射剂的患者中老年患者偏多,而老年患者用药复杂,肝肾功能衰退,导致 ADR/ADE 发生率升高;有研究表明,西安市 11 个活血化瘀类中药注射剂品种使用量比较,丹参川芎嗪注射液居

于首位,主要是由于该种药物的价格较低,患者更易于接受^[9],使用量的增加从而导致 ADR/ADE 发生率增多;中药注射剂在生产、存储及使用等过程中会产生沉淀等物质,这些物质会刺激机体产生相应抗体,从而继发过敏反应,主要表现出皮疹、瘙痒等过敏症状^[10];该药本身氧化、还原等所形成的多种色素、蛋白质及鞣质等杂质,这些物质进入血液后刺激血管,导致注射部位疼痛、静脉炎的发生^[9];此外,该药具有扩张脑血管,改善微循环的作用,当剂量过大或患者敏感时,较易产生神经系统症状,如头晕、头痛等^[11]。

另一值得关注的问题,2019 年丹参川芎嗪注射液说明书中“不良反应”“注意事项”等项被国家药品监督管理局要求进行修订,要求增加警示语,以提醒医务人员在给患者使用该药期间,注意密切观察患者的用药反应,避免发生严重不良反应(包括过敏性休克)。同时,国家卫生健康委员会要求加强重点监控药品目录外药品的处方管理,要求除中医类别的医师外,西医师需要考核合格后才可以辨证施治地开具处方。辨证施治合理使用中药注射剂可以有效降低 ADR/ADE 发生率。再者,临床使用时应注意合理控制用药剂量、浓度,以免产生局部刺激;滴注过程中应尽量避免与其他药物同时使用,合理选用稀释剂,避免发生反应产生沉淀等杂质,并严格控制滴注速度,以免较强的刺激作用引起静脉炎、栓塞等 ADR^[12]。

3.4 ADR/ADE 累及器官/系统及临床表现

从表 4 可以看出,ADR/ADE 可涉及皮肤及其附件、用药部位等及全身性损害,共涉及系统/器官 13 项,其中皮肤及其附件损害病例数所占比例最高,皮肤及其附件不良反应主要表现为轻度和重度药疹,本研究的病例中主要是瘙痒、皮疹等,几乎均为轻度反应,易治愈或者自愈。这类反应几乎见于 ADR/ADE 中的各个药物,原因可能是皮肤及其附件损害表现比较典型,易于观察判断,而且易与原患疾病相区别,患者主观感受强烈,容易被患者及医护人员发现,临床容易做出判断,故上报率较高^[13-14];相反,血液系统等方面的损害在较短时间内很难出现明显症状,而且需要实验室检查结果佐证,故上报率相对较低^[15]。

用药部位损害病例数所占比例居于第 2 位,主要表面为注射部位发红、疼痛等。可能原因为重点监控药品多为注射剂型,少量口服剂型,此次统计

时段中,仅 2 例口服奥拉西坦胶囊导致的 ADR/ADE,其余均为静脉滴注给药。静脉给药引起 ADR 的概率较其他给药途径高^[16-17],主要是因为静脉用药所含辅料、热原,pH 值及环境温度因素等,可引起患者血管刺激等其他不适,而且静脉滴注给药时药物直接快速进入血液循环,吸收快,导致 ADR/ADE 发生风险增加^[18]。

3.5 ADR/ADE 的分级、转归及关联性评价结果

在本研究的 ADR/ADE 报告中,大部分为轻度 ADR/ADE,并且当 ADR/ADE 发生后,94.38%患者立即停药,并及时采取相应的治疗措施,基本上都痊愈或好转。这提示医护人员,重点监控药品所导致的 ADR/ADE 大部分都比较轻,若患者用药后能够注意观察患者用药反应,对于发生药品 ADR 的患者应及时采取救治措施,可以减少伤害并避免出现严重的后果。

2019 年国家公布了第一批重点监控合理用药药品目录,该目录中多为注射剂剂型,静脉滴注给药相比较于其他给药方式更易产生 ADR。国家一系列政策提示相关部门要加强合理用药管理。医院管理部门应该完善制度、落实奖惩、质控考核。作为药学工作者,在医疗机构使用重点监控药品过程中,要加强前置处方点评,用量监测,最重要的是协助临床医护人员合理用药。同时,临床医师在使用重点监控药品时,也应严格按照指南或原则,从而规范化使用,共同为减少 ADR/ADE 的发生而努力。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 韩爽,钟敏涛,李锦,等.我国辅助用药应用现状及管理对策初探[J].中国药学杂志,2016,51(8):678-682.
- [2] 李万芬,王冬.老年人常见药物不良反应及合理用药的临床分析[J].中外医疗,2019,38(19):19-21.
- [3] 沈斌,周月红.127 例中药注射剂的不良反应分析及原因探讨[J].中华中医药杂志,2015,30(2):428-431.
- [4] 张晓敏,侯聪聪,崔蕾,等.63 例中药注射剂不良反应报告分析[J].中国临床药理学杂志,2015,31(9):754-755.
- [5] 左鼎,车佳莹,谢娟,等.某院 2014—2016 年 947 例药品不良反应回顾性分析[J].现代医药卫生,2018,34(13):2051-2054.
- [6] 邵贵军.丹参川芎嗪注射液临床应用的进展和相关不良反应[J].世界临床医学,2017,11(9):99.

- [7] 俞 勇, 陈 明, 彭爱明, 等. 丹参川芎嗪注射液联合高压氧对急性脊髓损伤早期并发症的预防作用 [J]. 中国药房, 2018, 29(2): 244-247.
- [8] 杨 倩, 吕莉莉, 孙 蓉. 基于网络药理学的丹参川芎嗪注射液作用机制分析 [J]. 中草药, 2018, 49(11): 2606-2613.
- [9] 高惠洁, 张智鹏. 我院 2018 年活血化瘀类中药注射剂的临床应用分析 [J]. 中国现代医药杂志, 2019, 21(6): 100-102.
- [10] 易爱玲. 丹参川芎嗪注射液致变态反应 1 例 [J]. 医药导报, 2017, 36(9): 1061-1062.
- [11] 张治然, 吴媛媛, 刘 晋, 等. 丹参川芎嗪注射液不良反应 52 例分析 [J]. 临床军医杂志, 2014, 42(11): 1204-1205.
- [12] 刘维海, 袁有才, 常 青, 等. 丹参注射液临床不良反应报告的案例分析和讨论 [J]. 中医药导报, 2017, 23(7): 80-82.
- [13] 乔 璐. 497 例药品不良反应分析 [J]. 中国现代医生, 2016, 54(18): 99-101.
- [14] 胡金梅, 杨正兵. 2015—2018 年重庆市永川区中医院中药注射剂的不良反应分析 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(1): 175-178.
- [15] 刘 玉, 魏 威, 宋勇波. 湖北省 3 家三级综合医院药物不良反应报告的回顾性分析 [J]. 中国医药导报, 2018, 15(21): 174-177.
- [16] 白梦龙. 929 例妇产科药物不良反应报告分析 [J]. 中国医药科学, 2019, 9(22): 42-44.
- [17] 杨玉玲. 我院 2017 年度药品不良反应报告分析 [J]. 首都食品与医药, 2019, 26(22): 83-84.
- [18] 郭丽萍, 陈永妍, 张寒娟. 218 例抗菌药物致药品不良反应报告 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(3): 405-408.

[责任编辑 刘东博]