

南京地区358例严重药品不良反应/事件分析

王 晶¹, 于立丽^{2*}, 李 文¹

1. 南京中医药大学附属南京中医院药学部, 江苏 南京 210001

2. 南京市食品药品监督检验院, 南京市药品(医疗器械)不良反应监测中心, 江苏 南京 210000

摘要: **目的** 分析南京地区严重药品不良反应/事件的发生规律和特点, 为推进药品不良反应监测工作和临床合理用药提供参考。**方法** 从国家药品不良反应监测系统库南京市药品不良反应监测中心调取并筛选2017年接收的严重药品不良反应/事件数据, 将患者性别、年龄、怀疑药品名称、严重不良反应/事件名称、过程描述等信息进行统计分析。**结果** 358份严重药品不良反应/事件报告中, 新的严重的不良反应占23.18%。60岁以上患者占48.60%。抗感染药物和抗肿瘤药物发生率较高, 分别为115例(32.12%)和80例(22.35%)。静脉滴注为主要的给药方式(294例, 82.12%)。在累及器官、系统中, 全身性损害发生频次最高(195频次, 28.97%), 其次为呼吸系统损害。**结论** 本次分析中严重药品不良反应/事件与患者年龄、给药途径、药品种类有关。医疗机构、经营企业和生产企业应加强严重药品不良反应/事件的监测, 促进合理用药。

关键词: 严重; 药品不良反应/事件; 统计分析

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2018)12-2221-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.12.016

Analysis of 358 cases of serious adverse drug reactions/events in Nanjing

WANG Jing¹, YU Lili², LI Wen¹

1. Department of pharmacy, Nanjing Chinese Medicine Hospital Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210001, China

2. Nanjing Adverse Drug/Medical Device Reaction Monitoring Center, Nanjing institute for Food and Drug control, Nanjing 210000, China

Abstract: **Objective** To analyze the occurrence characteristics and regularity of serious adverse drug reactions/events and provide reference for the detection of adverse drug reaction signals and clinical rational drug use. **Methods** The serious adverse drug reactions/events reports were screened from the National Adverse Drug Reaction Monitoring System Database, which were received by Nanjing adverse drug reaction monitoring center in 2017. The gender, age, suspected drug, serious adverse reactions/event, process description and other information were analyzed statistically. **Results** New serious adverse reactions accounted for 23.18%. Patients who were over 60 years old accounted for 48.60% in the 358 serious adverse drug reactions/events reports. The incidence of serious adverse drug reactions/events was higher in anti-infectives and oncology drugs, which were 115 (32.12%) and 80 (22.35%) cases, respectively. Intravenous administration was the most important mode of administration, which were 294 cases, accounting for 82.12%. Systemic damage occurred the most frequently, which were 195 cases and accounted for 28.97%, followed by respiratory damage. **Conclusion** In this study, serious adverse drug reactions/events are related to the patient's age, administration route, and type of drug. Medical institutions, operating and production enterprises should reinforce the monitoring of serious adverse drug reactions/incidents and promote rational drug use.

Key words: serious; adverse drug reactions/events; statistical analysis

严重药品不良反应/事件(adverse drug reaction/event, ADR/ADE)对人体损伤严重, 是不良反应监

测工作的重点, 也是衡量报告可利用度的重要指标之一^[1-2]。因此, 及时发现、处理和分析严重ADR/

收稿日期: 2018-10-26

基金项目: 南京药学会——常州四药医院药学科科研基金资助(2018YX001)

第一作者: 王 晶, 女, 博士, 主管中药师, 研究方向为药品不良反应监测。E-mail: wangjingcpu@yeah.net

*通信作者: 于立丽, 女, 本科, 研究方向为药品不良反应监测。E-mail: 719167527@qq.com

ADE并对其进行后续的分析,对不良反应信号的发掘,促进监测工作的开展和临床合理用药具有重要意义。为此,本文对南京市药品不良反应监测中心2017年接收的严重ADR/ADE报告进行统计分析,全面了解南京地区发生严重ADR/ADE的规律和特点,并探讨可能存在的影响因素,为药品不良反应监测工作的开展和临床合理用药提供参考依据。

1 资料与方法

资料来源于国家药品不良反应监测系统库南京市药品不良反应监测中心2017年接收的7 117份ADR/ADE报告,选取类型为“严重”ADR/ADE的报告共411份(占总数量的5.77%)。其中,来源于医疗机构380份,经营企业1份,生产企业30份。剔除评价为“可能无关”、“无法评价”等情况的报告22份,共358份报告纳入统计分析。采用Excel表格对患者性别、年龄、怀疑药品、给药途径、不良反应名称、不良反应过程描述等进行总结分析。

2 结果

2.1 患者性别和年龄

358份严重ADR/ADE报告中,男、女患者比例为1.05:1。发生比例最高的年龄段为60~69岁,60岁以上患者所占比例为48.60%。年龄最小者1岁,最大者90岁(表1)。既往有药品不良反应史的20例(5.59%),不良反应史不详者87例(24.30%)。

表1 发生严重ADR/ADE患者的性别、年龄分布和所占比例

Table 1 Gender, age distribution and proportion of patients with severe ADR/ADE

年龄段/岁	男/例	女/例	总计/例	所占比例/%
<10	11	2	13	3.63
10~19	4	3	7	1.96
20~29	9	18	27	7.54
30~39	7	22	29	8.10
40~49	23	26	49	13.69
50~59	26	30	56	15.64
60~69	57	48	105	29.33
70~79	28	15	43	12.01
80~89	15	10	25	6.98
≥90	0	1	1	0.28
不详	3	0	3	0.84
合计	183	175	358	100.00

2.2 发生严重ADR/ADE的药品类别

参考《新编药理学》(第17版)对发生严重ADR/ADE的药品归类。将中药制剂归属于“中药制剂”项中。共涉及药品14类,抗感染药物发生率最高(115例,32.12%),其次为肿瘤药物(80例,22.35%),见表2。抗感染药物中,抗生素所占比例最高(91例,25.42%)。

表2 严重ADR/ADE的药品种类、例数和所占比例

Table 2 Drug types, cases and proportion of serious ADR/ADE

药品类别	种类	n/例	所占比例/%
抗感染药物	化学合成的抗菌药	12	3.35
	抗病毒药	4	1.12
	抗寄生虫药	1	0.28
	抗结核药	2	0.56
	抗麻风病药及抗麻风病反应药	1	0.28
	抗生素	91	25.42
	抗真菌药	4	1.12
	合计	115	32.12
肿瘤药	抗代谢药	17	4.75
	抗肿瘤激素类	1	0.28
	抗肿瘤抗生素	3	0.84
	其他抗肿瘤药及辅助治疗药	22	6.15
	烷化剂	1	0.28
	植物来源的抗肿瘤药及其衍生物	36	10.06
	合计	80	22.35
中药及制剂	中药注射剂	31	8.66
	中成药口服制剂	3	0.84
	合计	34	9.5

续表2

药品类别	种类	n/例	所占比例/%
主要作用于中枢神经系统的药物	解热镇痛抗炎药	8	2.23
	抗癫痫药	4	1.12
	抗精神病药	1	0.28
	抗老年痴呆药和改善脑代谢药	8	2.23
	抗脑血管病药	2	0.56
	麻醉药及其辅助用药	2	0.56
	镇痛药	1	0.28
	中枢神经系统兴奋药	1	0.28
	合计	27	7.54
影响血液及造血系统药物	促进白细胞增生药	2	0.56
	促凝血药	10	2.79
	抗凝血药	2	0.56
	抗贫血药	2	0.56
	抗血小板药物	4	1.12
	血浆及血浆代用品	2	0.56
	合计	22	6.15
维生素类、营养类药物、酶制剂以及调节水、电解质和酸碱平衡的药物	调节水、电解质、酸碱平衡用药	8	2.23
	维生素类	5	1.40
	营养药	5	1.40
	合计	18	5.03
消化系统药	肝胆疾病辅助用药	6	1.68
	治疗消化性溃疡和食管反流病药物	7	1.96
	合计	13	3.63
主要作用于呼吸系统的药物	祛痰药	9	2.51
激素类药	甲状腺激素类药物和抗甲状腺药物	2	0.56
	肾上腺皮质激素和促肾上腺皮质激素	3	0.84
	性激素和促性腺激素	1	0.28
	胰岛素和其他影响血糖的药物	1	0.28
	合计	7	1.96
心血管系统药	钙通道阻滞药	1	0.28
	抗心律失常药	1	0.28
	调节血脂药及抗动脉粥样硬化药	3	0.84
	周围血管舒张药	2	0.56
	合计	7	1.96
主要影响变态反应和免疫功能的药物	免疫抑制药	1	0.28
	免疫增强药	6	1.68
	合计	7	1.96
其他类药物	解毒药	3	0.84
	生物制品	1	0.28
	诊断用药	10	2.79
	合计	14	3.91
主要作用于泌尿和生殖系统的药物	主要作用于泌尿系统的药物	1	0.28
	主要作用于生殖系统和泌乳功能的药物	2	0.56
	合计	3	0.84
各科用药	皮肤科用药	2	0.56

2.3 严重ADR/ADE所累及的系统/器官及临床表现 身(195 频次, 占 28.97%), 其次为呼吸系统、皮肤和附件系统。见附表3。

表3 严重ADR/ADE临床表现和发生频次

Table 3 Clinical manifestation and frequency of severe ADR/ADE

累及系统	频次	所占比例/%	表现(频次)
全身	195	28.97	不适(1)、颤抖(2)、出汗(3)、出冷汗(2)、大汗淋漓(7)、多汗(6)、发冷(1)、发热(24)、乏力(4)、高热(11)、过敏性休克(41)、寒颤(5)、寒战(51)、浑身冒汗(1)、口唇水肿(1)、冷汗(3)、面部水肿(4)、面部肿胀(1)、面色苍白(5)、全身湿冷(1)、全身虚汗(1)、身体发抖(2)、水肿(2)、体温升高(1)、腿水肿(1)、畏寒(5)、五心烦热(1)、休克(4)、颜面肿胀(1)、药物热(1)、嘴唇肿胀(1)、无力(1)
皮肤和附件系统	85	12.63	潮红(4)、大泡性表皮松懈型药疹(1)、多汗(3)、过敏性皮炎(1)、红斑(1)、红斑性皮疹(1)、红斑疹(1)、红疹(1)、局部红肿(2)、局部破溃伴渗出(1)、面部潮红(3)、面色通红(1)、皮肤潮红(2)、皮肤发红(2)、皮肤粘膜充血(1)、皮疹(30)、全身皮疹(1)、全身瘙痒(3)、瘙痒(22)、渗出(1)、臀部蜂窝炎(1)、眼睑水肿(1)、发红(1)
呼吸系统	86	12.78	低氧血症(1)、喉部疾病(1)、喉头痉挛(1)、喉头水肿(5)、呼吸急促(4)、呼吸困难(18)、呼吸衰竭(2)、剧烈咳嗽(1)、咳嗽(2)、面唇青紫(1)、气喘(6)、气急(1)、四肢青紫(1)、突发呛咳(1)、胸闷(33)、血氧饱和度下降(1)、咽部疾病(1)、咽喉不适(1)、咽喉发紧(1)、紫绀(3)、口唇紫绀(1)
神经系统	84	12.48	意识障碍(1)、不能言语(1)、抽搐(6)、唇麻木(1)、癫痫(2)、抖动(1)、二便失禁(1)、烦躁(1)、呼之不应(5)、胡言乱语(1)、昏迷(1)、肌肉震颤(1)、焦虑(1)、精神错乱(1)、精神异常(1)、局部麻木(2)、局部腰痛明显(1)、口唇麻木(1)、口麻木(1)、冷漠(1)、麻木(1)、情绪紧张(1)、神志不清(3)、神志丧失(1)、手足抽搐(1)、双手麻木(2)、睡眠障碍(1)、四肢抖动(1)、四肢麻木(2)、四肢无力(1)、头昏(1)、头痛(2)、头晕(13)、头晕眼花(1)、无法言语(1)、眩晕(3)、牙关紧闭(1)、言语模糊(1)、腰背疼痛(2)、腰骶部痛(1)、意识模糊(2)、意识丧失(2)、语言障碍(1)、欲眠(1)、晕厥(5)、谵妄(1)、周围神经损伤(1)
血液系统	72	10.70	IV度骨髓抑制(1)、白细胞减少(5)、单核细胞减少(1)、低钾血症(1)、骨髓抑制(43)、粒细胞缺乏症(3)、凝血障碍(2)、溶血性贫血(1)、血小板减少(12)、中性粒细胞减少(3)
消化系统	62	9.21	肠穿孔(1)、恶心(18)、腹痛(5)、腹泻(1)、腹胀(1)、肝功能异常(8)、肝酶升高(2)、肝损害(3)、黄疸(1)、剧烈呕吐(1)、呕吐(13)、呕血(1)、上腹部疼痛难忍(1)、上消化道出血(2)、胃肠道出血(1)、胃溃疡(1)、转氨酶升高(2)
心血管系统	55	8.17	ST段压低(1)、潮红(3)、低血压(7)、窦性心动过速(1)、静脉炎(1)、面部潮红(1)、全身潮红(1)、心动过缓(1)、心慌(19)、心悸(6)、心律失常(2)、胸前区疼痛(2)、心脏停搏(2)、胸部压迫感(1)、血压测不出(1)、血压下降(3)、循环衰竭(1)、颜面部潮红(1)、QT间期延长(1)
泌尿和生殖系统	11	1.63	肾病(1)、肾功能损害(1)、肾功能异常(3)、肾衰竭(1)、小便失禁(3)、血尿(1)、急性肾功能衰竭(1)
骨骼和肌肉系统	8	1.19	颈部紧绷(1)、缺血性骨坏死(1)、低磷酸软骨病(1)、横纹肌溶解(1)、肌肉僵硬(1)、两侧多发肋骨骨折(1)、腰酸(1)、腰腿部酸痛(1)
视觉系统	7	1.04	短暂性黑朦(2)、眼睑水肿(2)、眼睛红血丝(1)、眼前发黑(2)
其他	3	0.45	发音困难(1)、舌肿胀(1)、脱发(1)
代谢和营养障碍	2	0.30	乳酸性酸中毒(2)
内分泌系统	2	0.30	高尿酸血症(1)、高血糖(1)
听觉系统	1	0.15	突发性耳聋(1)
合计	673	100.00	

部分报告临床表现涉及多个器官、系统

2.4 严重ADR/ADE的给药途径

358份报告中,静脉滴注所占比例最高(294例,82.12%),其次为口服(36例,占10.06%)。最短的用药2 min后出现不良反应。由于部分ADR/ADE在初期的症状较为隐匿,没有引起患者注意或重视,导致延误治疗和没有及时上报ADR/ADE。本次统计的药品不良反应从使用到上报的时间,并不能完全代表实际ADR/ADE发生时间。见表4。

2.5 发生10例以上严重ADR/ADE情况

发生例数10例以上的严重ADR/ADE中,除了注射用紫杉醇脂质体为抗肿瘤药物,其他都为抗菌药物(表5)。药品剂型都为注射剂。

2.6 严重ADR/ADE分类及转归

新的严重的ADR/ADE有83例(23.18%)。在严重类别上,导致其他重要医学事件211例,占57.81%,比例最高(表6)。严重ADR/ADE结果中,好转的279例(77.93%),痊愈42例(11.73%),不详21例(5.87%),未好转13例(3.63%),有后遗症2例(0.56%),死亡1例(0.28%)。

3 讨论

3.1 重点监测老年患者可能发生的严重ADR/ADE

本次调查中,老年患者发生严重ADR/ADE的

表4 严重ADR/ADE的给药途径、例数和从药物使用到发生不良反应天数

Table 4 Route of administration, number of cases of severe ADR/ADE, and the number of days from drug use to adverse reactions

给药途径	n/例	占比/%	天数/d
静脉滴注	294	82.12	6.25±32.69
口服	36	10.06	105.25±457.51
静脉注射	12	3.35	1.83±2.29
泵内注射	8	2.23	4.13±3.31
动脉给药	3	0.84	1.67±1.16
其他	5	1.40	20.8±34.03
合计	358	100.00	16.17±149.35

“其他”项中,给药途径包括外用、肌内注射、术中栓塞、阴道给药

表5 发生10例以上的严重ADR/ADE药品种类和例数

Table 5 More than 10 cases of serious ADR/ADE drugs and cases occurred

药品种类	n/例	占比/%
注射用紫杉醇脂质体	21	5.87
注射用头孢唑林钠	12	3.35
注射用头孢唑肟钠	11	3.07
注射用五水头孢唑林钠	11	3.07

表6 严重ADR/ADE损害情况及例数

Table 6 Serious ADR/ADE damage and number of cases

严重ADR/ADE损害情况	n/例	占比/%
导致其他重要医学事件	211	57.81
导致死亡	1	0.27
导致显著的或永久的人体伤残或器官功能的损伤	6	1.64
导致住院或住院时间延长	96	26.30
危及生命	51	13.97

部分ADR/ADE有多种损害情况

比例较高,60岁以上患者占48.60%,60~69岁比例最高。一方面与老年患者身体机能减弱、肝肾功能衰退、药物在体内代谢排泄过程发生变化有关。另一方面该年龄段患者大多有多种基础疾病,合并用药种类多,药物相互作用多。本次统计中男女比例相差不大(1.05:1),与文献报道类似^[3]。随着人口老龄化进程,老年患者逐步增多,这类患者ADR/ADE的监测将成为重点^[4]。因此,对老年患者应更详细询问药物过敏史、基础疾病、既往药品使用情况。在用药上,选择安全性高、毒副作用小的品种,还要尽量减少药物种类。对治疗窗窄的药物监测血药浓度,及时调整剂量或品种。对患者做好用药教育,定期监测肝肾功能,避免和减少严重药品不

良反应发生。

3.2 关注抗感染药物和抗肿瘤药物严重ADR/ADE

抗感染药物发生严重ADR/ADE的比例最高。分析原因可能为:第一、抗菌药物在临床广泛使用,几乎覆盖临床各个科室,使用量较大。第二、抗菌药物临床使用中存在不合理现象。使用指征、疗程、给药途径缺乏规范性、合理性。第三、抗菌药物制剂质量、纯度也是发生不良反应的重要因素。第四、患者的个人体质也与不良反应的发生有一定的关系。因此,临床使用抗菌药物应详细询问患者过敏史,结合患者的感染部位,严格按照药品适应证、抗菌谱、用法用量来使用^[5]。

抗肿瘤药物发生严重ADR/ADE的比例较高,

首先这与肿瘤药物具有一定的毒副作用有关^[6-7]。其次,肿瘤患者身体状况较差,对药物反应也更敏感。因此,在给患者使用肿瘤药物时,应制定个体化给药方案,做好不良反应预防措施^[8]。

3.3 减少静脉给药方式

本次调查中发现静脉给药发生严重ADR/ADE的比例最高。静脉给药后药物可直接进入血液循环迅速达到峰浓度。输液剂的渗透压、药物浓度、内毒素、微粒等都可引起严重ADR/ADE。配置或静脉给药过程无菌操作是否规范,操作环境、滴注速度是否合适也是影响因素之一^[9]。世界卫生组织首先推荐口服给药,其次为肌肉注射、静脉给药。临床医生制定给药方案时,尽量给患者选择口服给药,避免静脉给药。

3.4 减轻严重ADR/ADE危害

本次统计分析中严重ADR/ADE最主要累及的器官/系统为全身,发生寒战、过敏性休克的例数较多。此类反应发生急、病情重,如不及时抢救,患者会有生命危险。其次为呼吸系统,主要表现为胸闷。这类不良反应现象较容易观察。而肝肾功能损害、血液系统损害这类不良反应较隐蔽。本次统计的严重ADR/ADE报告中,危及生命的报告占13.97%,新的严重的报告占23.18%。由此可见严重ADR/ADE对患者健康有较大威胁。对于严重ADR/ADE,可从以下方面采取措施预防并减轻损害:(1)医疗机构建立严重ADR/ADE应急预案,备好抢救药品和仪器设备,组织医护人员学习处理流程。(2)医院定期组织讨论和分析严重ADR/ADE发生的原因和处理方法,把药品不良反应监测逐步转变为“药物警戒”。(3)医护人员对患者使用药品后采取主动监测方式,尽早发现ADR/ADE并适时调整治疗方案。(4)临床药师深入临床积极参与用药方案的制定和调整,做好患者用药指导和用药监护,及时更新药品使用安全性信息。(5)生产厂家应根据收集到的报告及其他有效信息更新药品说明书,并在修改说明书之后及时与医护人员沟通、宣传,为临床提供尽可能全面及时的药品信息。

3.5 提高生产企业和经营企业严重ADR/ADE监测

我国目前采取自愿上报ADR/ADE的方式。本次统计发现,医疗机构上报的严重ADR/ADE占92.46%,是本地区严重ADR/ADE上报的主体,经营企业和生产企业上报的较少。严重ADR/ADE监测是对药品安全性的再评价,有利于促进药品合理使用。经营企业和生产企业也应是上报主体,但本次

调查发现其在上报的主动性和认识上欠缺^[10]。因此,需进一步加强药品生产企业和经营企业ADR/ADE监测的培训和宣传,提高企业对ADR/ADE上报的重视度^[11]。企业可结合自身情况进一步细化、修改ADR/ADE的管理制度并形成正式管理文件,建立企业有效的全员培训机制并进一步加强相关专职人员培训力度,确保每一个有可能接触到ADR/ADE的人员至少都接受过企业内部的相关培训。另外,企业也可加强各部门间的信息沟通和协作。药监部门可根据当今发展形式调整对企业上报ADR/ADE的考评指标和检查标准。

本次统计分析结果仅反映在某一时间段和特定地区严重ADR/ADE发生的特点和规律,尚不能完全代表患者用药的风险程度。由于是自愿上报ADR/ADE,也有可能存在漏报现象。同时,统计分析结果也与该地区药品使用量有一定的联系,但基本能反映南京地区严重ADR/ADE的发生情况。严重ADR/ADE的发生是多种因素的结果。规范治疗方案、医护人员主动监测和严密观察和积极处理,都将对严重ADR/ADE的发生和结果起到重要的作用。各级单位应积极开展监测工作,尤其关注发生率较高的ADR/ADE药物品种,促进患者安全合理用药。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局.药品不良反应报告和监测管理办法 [EB/OL]. (2011-05-04)[2018-10-08]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0053/62621.html>
- [2] 王文沛,邵蓉.我国新的和严重的药品不良反应报告现状及障碍分析[J].中国药事,2011,25(3):227-230.
- [3] 贾王平,郭代红,张博,等.114家医院5411例老年人药品不良反应报告分析[J].药物流行病学杂志,2017,26(3):187-190.
- [4] 杜望春,杨涛,高宁舟,等.老年人药品不良反应的监测和预防[J].药物流行病学杂志,2014,23(6):385-388.
- [5] 林玮玮,胡卡芬,林毅峰.抗菌药物不合理使用导致不良反应分析[J].北方药学,2018,15(9):167-168.
- [6] 陈海云.474例抗肿瘤药品不良反应/事件报告分析[J].中国药物警戒,2013,10(11):676-682.
- [7] 熊代琴,买吾丽旦·哈力木拉提,余文潇,等.抗肿瘤药物不良反应信息评价与分析[J].中国医院药学杂志,2018,38(4):407-411.
- [8] 张燕,王燕.抗肿瘤药物心血管不良反应及预防和处理[J].中国新药杂志,2014,23(17):2048-2051,2056.
- [9] 徐彦贵,朱立勤,杜毅,等.天津市各级医疗机构输液相关不良事件与滴注速度相关性分析[J].中国药房,2014,25(2):153-155.
- [10] 沈梦秋,李明,马丹华,等.2016年江苏省药品不良反应报告和监测检查缺陷分析[J].药学与临床研究,2017,25(6):553-556.
- [11] 杨月明,杨红玉,廖剑波,等.我国药品生产企业个例药品不良反应收集现状及其思考[J].安徽医药,2018,22(10):2019-2021