

# 某三甲医院 2013 ~ 2017 年 219 例新的和严重的药品不良反应报告分析

许倍铭<sup>1</sup> 徐熠<sup>2</sup> 崔恒菁<sup>1</sup>

(1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科 上海 200025;

2. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院药剂科)

**摘要 目的:**了解新的和严重的药品不良反应(ADR)发生的规律及特点。**方法:**收集某三甲医院 2013 ~ 2017 年上报的 219 例新的和严重的 ADR 报告,从患者性别、年龄,涉及药品种类、剂型,ADR 累及器官/系统及主要临床表现、关联性评价、转归等方面进行统计分析。**结果:**219 例 ADR 中,新的 ADR 191 例,严重的 ADR 20 例,新的严重的 ADR 8 例。关联性评价结果:1.83% 为肯定,75.34% 为很可能,22.83% 为可能。ADR 患者男女比例为 0.84 : 1,50 ~ 80 岁所占比例为 61.19%。药物剂型以口服药为主,占 57.99%,而严重的 ADR 涉及药品以注射剂为主。引起新的 ADR 的药品以中成药(含中药注射剂)为主,共 60 例(31.41%);引起严重的 ADR 的药品以抗微生物药物为主,共 9 例(32.14%)。严重的 ADR 主要临床表现为循环系统反应(39.29%),以过敏性休克为主。95.89% 的患者发生 ADR 后痊愈或好转。**结论:**应注重对于 50 ~ 80 岁人群进行 ADR 监测,并加强中成药(含中药注射剂)、抗微生物药物和抗肿瘤药物尤其是奥沙利铂的监测力度。

**关键词** 药品不良反应,新的,严重的;报告;监测;安全用药

**中图分类号:**R951 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2019)04-0250-05

## Analysis of 219 New or / and Severe Adverse Drug Reactions Occurred in A Third Grade Hospital During 2013 to 2017

Xu Beiming<sup>1</sup>, Xu Yi<sup>2</sup>, Cui Hengjing<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, Rujin Hospital affiliated to Shanghai Jiaotong University Medical School, Shanghai 200025, China; 2. Department of Pharmacy, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine

**ABSTRACT Objective:** To discover the regularity and characteristics of new or / and adverse drug reactions (ADR). **Methods:** Two hundred and nineteen cases of new or / and severe ADRs onset in a Third Grade hospital during 2013 to 2017 were collected. The gender, age, type of drugs, drug formulation, involved organ and system, clinical symptoms, relevance evaluation, patient's result and other aspects were summarized and analyzed. **Results:** Of the 219 ADRs, 191 were new, 20 were serious and 8 were new and serious. Drug-related adverse reactions were positive in 1.83%, very likely in 75.34% and probable in 22.83%. The gender proportion (male : female) in those cases was 0.84 : 1. High risk age range was between 50-80 years (61.19%). The oral medicine mainly accounted for 57.99%, while injection dominated in severe ADRs. New ADRs mostly caused by Chinese patent medicines and Chinese traditional medicine injections with 60 cases (31.41%). Severe ADRs mostly caused by antibiotics with 9 cases (32.14%). Most clinical manifestations of severe ADRs were circulatory system (39.29%), mainly with anaphylactic shock. Around 95.89% of the patients recovered or improved after these adverse reactions. **Conclusion:** The population aged from 50 to 80 should be monitored. The Chinese patent medicines and Chinese traditional medicine injections, antibiotics, antineoplastic drugs especially oxaliplatin should be monitored intensively.

**KEY WORDS** Drug adverse reactions, new, severe; Report; Monitoring; Safe medication

随着 2011 年原卫生部颁布《药品不良反应报告和监测管理办法》,药品不良反应(ADR)上报工作越来越受到医院各方面的重视。药品新的和严重的

ADR 是 ADR 信息的扩充,在药品安全性再评价中起着重要的作用。近年来某三甲医院的新的和严重的 ADR 上报数量和比例均呈现逐渐上升的趋势,为

了解新的和严重的 ADR 的特点,促进临床安全用药,本文对该三甲医院 2013 ~ 2017 年上报的 219 例新的和严重的 ADR 报告进行统计分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

从某三甲医院 2013 ~ 2017 年收集到的全部 ADR 报告中,筛选出新的、严重的 ADR 报告 219 例。纳入的 ADR 报告依据国家药品不良反应监测中心的 ADR 关联性评价标准<sup>[1]</sup>,即发生的时间顺序、是否为已知不良反应类型、去激发反应、再激发反应以及其他因素能否解释来进行关联性评价。ADR 怀疑药品中涉及中成药(含中药注射剂)的,参照中国药典临床用药须知 2015 年版中药部目录<sup>[2]</sup>进行分类。

### 1.2 分析方法

采用回顾性分析方法,对 219 份 ADR 报告分别从患者性别、年龄,涉及药品种类、剂型,ADR 累及器官/系统及主要临床表现、关联性评价、转归等方面进行描述性统计分析。

### 1.3 新的、严重的 ADR 的定义

根据《药品不良反应报告和监测管理办法》中新的和严重的 ADR 的评定标准<sup>[3]</sup>,新的 ADR,是指药品说明书中未载明的 ADR。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。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的损伤;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所列情况的。

## 2 结果

### 2.1 总体情况

在 219 例新的、严重的 ADR 病例中,新的 ADR 共 191 例,严重的 ADR 共 20 例,新的严重 ADR 共 8 例。其中 4 例 ADR 关联性评价是肯定(1.83%),165 例很可能(75.34%),50 例可能(22.83%)。见表 1。

### 2.2 患者的性别年龄分布

在 219 份 ADR 报告中,男 100 例(45.66%),女 119 例(54.34%),男女比为 0.84 : 1。年龄最小的 11 岁,最大的 94 岁,平均年龄(57.25 ± 18.38)岁。患者年龄构成中,50 ~ 80 岁所占比例为 61.19%。见表 2。

表 1 219 例 ADR 的关联性评价(n,%)

关联性	新的	严重的	新的严重的	合计	构成比(%)
肯定	4	0	0	4	1.83
很可能	143	17	5	165	75.34
可能	44	3	3	50	22.83
总例数	191	20	8	219	100.00

表 2 219 例 ADR 报告患者的年龄性别分布(n,%)

年龄段(岁)	性别		合计	构成比(%)
	男	女		
<20	1	2	3	1.37
20 ~ 29	8	15	23	10.50
30 ~ 39	8	9	17	7.76
40 ~ 49	14	11	25	11.42
50 ~ 59	18	15	33	15.07
60 ~ 69	23	40	63	28.77
70 ~ 79	15	23	38	17.35
≥80	13	4	17	7.76
合计	100	119	219	100.00

### 2.3 怀疑药品剂型分布

219 例 ADR 涉及的怀疑药品主要为口服制剂和注射剂。尽管口服制剂 ADR 较多,但注射剂所致严重 ADR 明显高于口服制剂。具体分布见表 3。

表 3 219 例 ADR 报告的药品剂型分布(n,%)

药物剂型	类别			合计	构成比(%)
	新的	严重的	新的严重		
口服制剂	118	18	1	127	57.99
注射制剂	67	12	7	86	39.27
外用	4	0	0	4	1.83
其他	2	0	0	2	0.91
合计	191	20	8	219	100.00

### 2.4 药品种类分布

新的 ADR 涉及药品以中成药(含中药注射剂)为主,其次为循环系统药物、抗微生物药物等。严重的 ADR(含新的严重的)涉及药品种类以抗微生物药物为主,共 9 例(32.14%),其中注射用替加环素 2 例,注射用万古霉素、注射用美罗培南、亚胺培南西司他丁等其他药物各 1 例,未出现明显的药物集中趋势;抗肿瘤药物引起 5 例(17.86%),均为注射用奥沙利铂。见表 4。

表 4 219 例新的和严重的 ADR 涉及药品种类分布(n,%)

药物种类	新的 ADR		严重的 ADR	
	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)
中成药(含中药注射剂)	60	31.41	1	3.57
循环系统药物	29	15.18	4	14.29
抗微生物药物	25	13.09	9	32.14
消化系统药物	17	8.90	2	7.14
神经精神系统药物	15	7.85	2	7.14
抗肿瘤药物	11	5.76	5	17.86
免疫调节药物	13	6.81	5	17.86
营养制剂	9	4.71		
其他	12	6.28		
合计	191	100.00	28	100.00

引起新的、严重的 ADR 的中成药以口服制剂为主,共 43 例(71.67%),其次为外用制剂 11 例

(18.33%)和中药注射剂6例(10.00%)。药品种类以理血、补益药为主,见表5。

表5 导致新的和严重的ADR的中成药品种分布(n,%)

药品种类	例数	构成比(%)
理血药	15	25.80
补益药	12	20.00
温里药	8	13.33
理气药	5	8.33
安神药	4	6.67
祛湿药	4	6.67
利水药	3	5.40
止咳平喘药	2	3.33
固涩药	1	1.67
和解药	1	1.67
解表药	1	1.67
清热药	1	1.67
祛暑药	1	1.67
消食药	1	1.67
止痒药	1	1.67
合计	60	100.00

2.5 ADR累及器官或系统及主要临床表现

219例新的、严重的ADR所累及器官、系统及相应症状分布见表6。新的ADR累及消化系统居多,为43例(22.51%),其次为神经系统,为42例(21.99%)。严重的ADR(含新的严重的)累及循环系统为主,共11例(39.29%),其中8例为过敏性休克,其次累及到血液系统、皮肤及其附件等,分别为7例(25.00%)和5例(17.86%)。

表6 219例新的和严重的ADR累及器官/系统及临床表现(n,%)

累及器官/系统	临床表现	新的ADR		严重的ADR	
		例数	构成比(%)	例数	构成比(%)
消化系统	恶心、呕吐、腹胀、腹痛、便秘、腹泻、肝酶升高、肝功能异常等	43	22.51	3	10.71
神经系统	头晕、头痛、失眠、嗜睡、潮红、幻觉、疼痛麻木、意识丧失、失明等	42	21.99	2	7.14
循环系统	低血压、水肿、低血钾、心悸等、过敏性休克、心脏骤停等	40	20.94	11	39.29
皮肤及其附件	皮疹、瘙痒、荨麻疹、多形红斑等	40	20.94	5	17.86
血液系统	出血、白细胞下降、血小板下降、出血、白细胞下降、骨髓抑制等	13	6.81	7	25.00
呼吸系统	咳嗽、咽喉干痛等	8	4.19	0	0
其他	内分泌异常等	5	2.62	0	0
合计		199	100.00	28	100.00

2.6 ADR处理及转归情况

154例(70.32%)予以减量或停药处理,59例

(26.94%)在此基础上进行对症治疗。其中191例新的ADR中,152例进行了减量或停药,28例严重的ADR(含新的严重的)中,26例在减量或停药基础上进行对症处理。210例(95.89%)痊愈或好转,5例(2.28%)未好转,3例(1.37%)不详,1例(0.46%)死亡。见表7、表8。

表7 219例新的和严重的ADR的处理情况

处理	新的ADR	严重的ADR(含新的严重的)	合计(n)	构成比(%)
未处理	4	0	4	1.83
仅减量/停药处理	152	2	154	70.32
仅对症处理	2	0	2	0.91
减量/停药并对症处理	33	26	59	26.94
合计	191	28	219	100.00

表8 219例新的和严重的ADR患者的转归情况

转归	新的ADR	严重的ADR(含新的严重的)	合计(n)	构成比(%)
痊愈	39	7	46	21.00
好转	146	18	164	74.89
未好转	3	2	5	2.28
死亡	0	1	1	0.46
不详	3	0	3	1.37
合计	191	28	219	100.00

3 讨论

3.1 关注特殊人群的用药监护

在219例新的和严重的ADR中,男女比例为0.84:1;50~80岁患者所占比例最高(占61.19%),与其他同类文献<sup>[4]</sup>结果一致。可能因为50岁以后,患者的身体机能逐渐出现减退,更容易出现药物的蓄积,血药浓度增高,有些还同时合用多种药物,更容易引起ADR<sup>[5]</sup>。因此,对于该年龄段的患者应加强用药监测,通过选择合理药物和个体化的用药剂量,提高用药安全,并严密监测患者的肝肾功能。

3.2 重视注射剂引起的严重ADR

在219例新的和严重的ADR中,超过半数(57.99%)为口服制剂,但其中28例严重的ADR中17例为注射剂,与文献<sup>[6]</sup>结果相似。比如注射用的头孢呋辛、头孢曲松、亚胺培南/西司他丁等抗微生物药物,均有引起过敏性休克的报告。注射剂尽管可以避免肝脏首关效应、见效快、易吸收等特点,但容易受到溶媒的pH、微粒、内毒素、配置时间、温度等影响,引起热源反应、过敏性休克、栓塞等严重ADR<sup>[7]</sup>。因此临床使用时,应首先做到能口服不输液的原则,不得已时根据药品说明书和患者的个体化情况选择合适的药物、合适的剂量、合适的滴速进行输注。

### 3.3 重视中成药口服制剂引起的新的 ADR

随着中成药在临床的广泛应用,中成药的 ADR 也越来越受到重视。某院发生的 219 例新的和严重的 ADR 中,涉及中成药 60 种(30.15%),其中中成药口服制剂引发的 ADR 最多,外用制剂次之,注射剂较少,与文献<sup>[8]</sup>结果略有不同。研究发现,6 种中药注射剂的说明书中对 ADR 做了较为明确的记载,临床应用时相对更为谨慎;而 29 种中成药口服制剂及 10 种外用制剂的说明书中有关 ADR 的内容为“尚不明确”,其他 14 种中成药口服制剂及 1 种外用制剂的说明书中对 ADR 的描述过于简单,临床应用时缺少依据。故中成药的说明书应及时修订,补充 ADR 相关信息,为中成药安全应用提供依据。

有研究表明,理血药是综合性医院应用最为普遍的中成药类别之一,也是 ADR 报告数最多的中成药<sup>[9]</sup>。本次调查结果显示理血药导致的新的 ADR 15 例,占全部中成药 ADR 的 25.00%。中成药理血药临床常用的有疏血通注射液、银杏达莫注射液、养血清脑颗粒等,能活血化瘀、行气活血、益气补血及止血,有扩张外周血管、抗血栓、改善微循环、促使局部血管收缩、缩短凝血时间等作用,临床上常用于心脑血管等疾病的治疗<sup>[10,11]</sup>。而心脑血管疾病又多见于中老年人,同时部分临床医师在使用过程中没有基于“辨证论治”的理论合理运用,可能是导致该类药 ADR 较多的重要因素。此外还存在药物相互作用及配伍禁忌等原因导致 ADR 的发生。理血药的合理使用应成为监测的重点。

### 3.4 重视奥沙利铂引起的过敏性休克

219 例新的和严重的 ADR 中,临床表现未见明显分布倾向。而在严重的 ADR 中,以循环系统表现为主(39.29%),尤其是过敏性休克有 9 例。9 例过敏性休克中,4 例为抗微生物药物引起,5 例为注射用奥沙利铂所致。注射用奥沙利铂涉及多个生产厂家,其说明书中有的明确载明了存在过敏反应,也有的并未提及。建议有关部门加强对药品说明书的管理。

奥沙利铂引起过敏性休克的机制尚未明确,可能涉及两个方面<sup>[12,13]</sup>:①IgE 介导的 I 型过敏反应;②奥沙利铂作为超级抗原与抗体结合,促进 T 细胞增殖并释放细胞因子引起过敏反应。在使用奥沙利铂之前应仔细询问患者的药物过敏史,严格按照药品说明书调配和使用并积极预防 ADR 发生:①使用  $0.1 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$  的奥沙利铂皮试液进行皮试,但也有文献报道即使皮试仍可能发生过敏性休克,皮试仅

对皮疹等轻度 ADR 有预防效果<sup>[12]</sup>;②使用地塞米松、氯苯那敏等抗过敏药物进行预处理;③降低输液浓度与滴速;对于通过细胞因子引发的反应使用这种方法可提高患者用药的耐受性,即使发生过敏反应以后通过减慢滴速也可减轻反应的程度,而 IgE 介导的过敏反应则可能无效<sup>[14]</sup>;④脱敏治疗:被认为比抗过敏药物预处理更有效,可达 90% 的成功率,而抗过敏药物预处理的成功率只有 11.1%<sup>[15]</sup>。

### 3.5 关联性评价

在 219 例患者中,165 例在停药或减量的去激发处理后,症状出现好转,关联性评价为“很可能”;50 例未进行去激发处理或去激发后未明显好转,关联性为“可能”;4 例再次使用同一药物后,再次出现相同的 ADR,关联性为“肯定”。4 例肯定的 ADR 分别为注射用腺苷钴胺引起患者的麻木感与出冷汗;长链注射用脂肪乳引起患者注射部位疼痛;颈舒颗粒引起患者的腹痛;以及血府逐瘀口服液引起患者的咽喉痛。

### 3.6 患者的处理及转归

219 例 ADR 患者中,4 例因症状较轻未进行减量或停药处理,2 例因为治疗需要,继续使用怀疑药物并加用相应的治疗药物进行对症处理,其余新的 ADR 多数采取减量或停用可疑药物的处理措施,而严重的 ADR 则在此基础上更多的加用对症治疗的药物。

在所有的患者中,1 例患者因服用伐沙班引起了黑便和消化道出血,最终因为循环衰竭死亡。是否直接由目标药品引起患者死亡,较可疑,无法评价。该患者 CT 示:左侧胸腔积液伴部分肺组织膨胀不全,心包积液。不能排除在治疗基础疾病时输液、输血加重心脏负荷,从而导致循环系统衰竭。5 例未好转主要因为造成了身体的永久性伤害,比如视神经脊髓炎患者在长期接受糖皮质激素治疗后出现的股骨头无菌性坏死。对于该类患者应注重激素的使用剂量与疗程,必要时改用其他的治疗方案,或可在使用糖皮质激素前对患者进行 PAI-1 及 ABCB1 的基因检测,以避免在发生股骨头坏死的高风险人群中长期大剂量使用激素。

### 3.7 小结

ADR 不可避免,但医务人员应尽己所能将其发生率降至最低。对于患者的过敏史、既往用药史应详细询问;对于其院外用药应予以准确清晰的指导,尤其对于中老年人群,应重点进行用药安全方面的监护。在收集 ADR 过程中,可加入合并用药的信息

进行更深入的分析。药企应积极根据上市后药物安全数据更新药品说明书,尤其是中成药和中药注射剂。对于抗微生物药物、抗肿瘤药物尤其是奥沙利铂以及中成药和中药注射剂,应加大其不良反应的监测力度。

### 参 考 文 献

- 1 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册[EB/OL]. (2012-11-01) <http://111.202.232.186/CDR/help/index/index.html>
- 2 中国药典临床用药须知[S]. 2015年版. 中药卷目录
- 3 药品不良反应报告和监测管理办法[S]. 中华人民共和国卫生部令第81号. 2011
- 4 许倍铭,金润麟,陈冰,等. 2013~2015年我院623例药品不良反应报告分析[J]. 中国药师,2017,20(增刊): S3-S5
- 5 钱妍,何晶晶,明鑫,等. 某院1731例药品不良反应报告分析[J]. 中国药房,2016,27(8):1070-1073
- 6 袁芳,黄瑾,王建,等. 上海市浦东新区人民医院196例新的和严重的药品不良反应报告分析[J]. 中国医院用药评价与分析,2016,16(1):92-94
- 7 袁晓明. 1419例新的或(和)严重的药品不良反应报告分析[J]. 中国医院用药评价与分析,2015,15(1):137-139

- 8 刘英,黄厚凤,韦春如. 98例静脉给药所致新的/严重的药品不良反应报告分析[J]. 心理医生,2017,23(10):114-116
- 9 张娟,侯东彬,王登峰,等. 武汉市中成药致新的/严重的不良反应245例报告分析[J]. 中国药房,2015,26(23):3231-3235
- 10 吴锐枫,黄婧,高燕文. 某三级甲等综合医院2014~2015年364例中成药不良反应分析[J]. 山西医药杂志,2017,46(12):1398-1401
- 11 杨洪军,于振兰. 中药注射剂安全性问题文献研究[J]. 中国药房,2017,28,(11):1489-1492.
- 12 张雷,朱卫. 奥沙利铂致过敏性休克29例文献分析[J]. 中国药物评价,2016,33(4):228-230
- 13 谢勇,雷招宝. 奥沙利铂致过敏性休克48例分析[J]. 中国执业药师,2015,12(3):52-56
- 14 陈志刚,钱晓萍,刘宝瑞. 奥沙利铂致过敏反应4例并文献复习[J]. 实用医学杂志,2009,25(4):596-598
- 15 Lee SY, Kang HR, Song WJ, et al. Overcoming oxaliplatin hypersensitivity-different strategies are needed according to the severity and previous exposure [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2014, 73(5): 1021-1029

(2018-09-12 收稿 2019-02-01 修回)