

1 315 例严重药品不良反应报告的回顾分析

欧阳山丹¹, 吴小枫², 杜江涛¹, 李 扬¹, 郝晓伟¹, 林 珍^{1*}

(1. 中国人民解放军陆军第七十三集团军医院药剂科, 福建 厦门 361003;

2. 厦门大学附属第一医院药剂科, 福建 厦门 361003)

摘要: [目的] 分析中国人民解放军陆军第七十三集团军医院(后称我院)严重药品不良反应(severe adverse drug reaction, SADR)发生的规律和特点,为临床合理用药提供参考。[方法] 采用回顾性分析方法,对我院 2013 年 1 月至 2022 年 1 月收集上报的 SADR 报告进行统计分析。[结果] 1 315 例 SADR 报告中,60 岁以上患者最多,占 39.85%;静脉滴注给药途径出现最多,占 75.51%;注射剂引起的占 89.05%;用药后出现 SADR 的时间在 1 h 至 1 d 的占 26.31%;SADR 累及的系统或器官损害以消化系统为主,占 38.53%;抗肿瘤药物引起的占 67.98%。[结论] 应加强 SADR 监测和上报工作,尤其是抗肿瘤药物和抗感染药物,以降低用药风险,保障患者用药安全。

关键词: 严重药品不良反应;监测;合理用药

中图分类号:R 969.3

文献标志码:A

文章编号:0438-0479(2024)05-0964-08

Retrospective analysis on 1 315 cases of severe adverse drug reaction reports

OUYANG Shandan¹, WU Xiaofeng², DU Jiangtao¹, LI Yang¹, HAO Xiaowei¹, LIN Zhen^{1*}

(1. Department of Pharmacy, Army 73rd Group Military Hospital of People's Liberation Army of China, Xiamen 361003, China;

2. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, China)

Abstract: [Objective] In clinical medication, the incidence of serious adverse drug reaction (SADR) is relatively low, but it poses great risks to the health and safety of patients and warrants serious attention from medical workers. This study analyzes the patterns and characteristics of SADR at the Army 73rd Group Military Hospital of People's Liberation Army of China, providing reference for the rational clinical use of drugs. Medical workers can reduce the occurrence of SADR by increasing their ability to identify high-risk factors and implementing necessary medication monitoring. [Methods] A retrospective analysis method was conducted on 1 315 SADR reports collected in our hospital from January 2013 to January 2022. We performed statistical analysis on the gender, age, distribution of drug administration routes causing SADR, pharmaceutical dosage forms, time distribution of SADR occurrence after medication, system-organ damages, clinical manifestations involved in SADR, SADR outcome statistics, and drug categories involved in SADR in the SADR reports. [Results] In the 1 315 cases of SADR reports, the male to female ratio was 1.16 : 1, with slightly more males affected. The number of cases with SADR increased with age, with patients over 60 years old representing the highest proportion of SADR, accounting for 39.85% of cases. Among the 9 different administration routes, the top 3 causes of SADR were intravenous infusion (75.51%), oral administration (10.04%), and pump injection (5.32%). However, the cases of SADR caused by arterial administration, nasal feeding, and topical administration were rare, accounting for less than 1.00% of cases. Among the 8 different dosage forms, injection causes the most SADR, accounting for 89.05%. Solution, emulsion, suspension, patch, and powders accumulatedly account for 1.00%. SADR occurred mostly between 1 h to 2 weeks (with the highest incidence within 1 h to 1 d), while rapid reactions and reactions occurring several months later were relatively rare. The 1 315 cases of SADR affected 13 system-

收稿日期:2023-11-28 录用日期:2024-06-11

*通信作者:18046269869@163.com

引文格式:欧阳山丹,吴小枫,杜江涛,等. 1 315 例严重药品不良反应报告的回顾分析[J]. 厦门大学学报(自然科学版), 2024, 63(5):964-971.

Citation: OUYANG S D, WU X F, DU J T, et al. Retrospective analysis on 1 315 cases of severe adverse drug reaction reports [J]. J Xiamen Univ Nat Sci, 2024, 63(5):964-971. (in Chinese)



organ damages, with a total of 1 783 clinical manifestations. The main system-organ damages affected by SADR was the gastrointestinal system, accounting for 38. 53% of cases. Vomiting and nausea were the primary clinical manifestations of the gastrointestinal system. Next was the blood system, accounting for 32. 81%, with bone marrow suppression being the main clinical manifestation. Systemic damage occurred in 7. 46% of cases, mainly manifesting as pain and allergic shock. The proportion of SADR caused by anti-tumor drugs was the highest in the category of drugs, accounting for 67. 98%. The anti-tumor drugs that cause SADR were mainly platinum and plant-based anti-tumor drugs and their derivatives. The highest number of SADR cases by single variety were caused by cisplatin (112 cases), and docetaxel (102 cases). Among the 1 315 cases of SADR, 133 cases were caused by anti-infective drugs, of which 127 cases were caused by antibiotics, accounting for 95. 49%. The antibiotics that cause SADR were mainly compound preparations of β -lactams and β -lactamase inhibitors (22. 05%) and quinolones (20. 47%). [Conclusions] In summary, the occurrence of SADR is influenced by various factors such as the patient's age, administration route, drug dosage form, and drug type. The resultant caused by SADR is very harmful, and medical workers should closely monitor patient's medication situation during the medication process to ensure safety. Emphasis should be placed on pharmacovigilance, especially in monitoring high-risk special populations such as the elderly patients, and on high-risk drugs like anti-tumor drugs and antibiotics. In addition, we should also enhance the awareness of clinical medical personnel to report SADR actively and accurately to ensure the safety of patient medication.

Keywords: serious adverse drug reaction; monitoring; rational drug use

严重药品不良反应(severe adverse drug reaction, SADR)虽然发生率低,但是给患者造成的伤害不容小觑,医护人员可通过增加对引起 SADR 信号的识别能力,针对 SADR 高风险因素提供必要的用药监护,以减少 SADR 的发生^[1]. 开展 SADR 监测工作对促进临床合理用药、加强药品安全监管、保障患者的用药安全发挥了重要作用. 现对中国人民解放军陆军第七十三集团军医院(后称我院)2013 年 1 月至 2022 年 1 月收集到的 SADR 报告进行统计、分析,探讨其发生的规律及特点,为提高临床合理用药水平、有效避免或减少 SADR 的发生提供参考.

1 资料与方法

本研究采用回顾性调查方法,资料来源于 2013 年 1 月 1 日至 2022 年 1 月 1 日我院收集到的 6 085 例 ADR 报告数据,其中 SADR 有 1 315 例,占 21. 61%.

1.1 入选标准

SADR 是指因使用药品引起以下损害情形之一的反应:导致死亡;危及生命;致癌、致畸、致出生缺陷;导致显著或永久的人体伤残或器官功能的损伤;导致住院或住院时间延长;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^[2]. 结合 SADR 的定义和《常见严重药品不良反应技术规范及评价标准》^[3]进行筛选,对相关患者的性别、年龄、引起 SADR 的给药途径分布、药品剂型、用药后出现 SADR 的时间分布、SADR 涉及的系统或器官损害、SADR 转归、SADR 涉及的药物类别等进行统计分析.

1.2 数据统计方法

利用 Microsoft Excel 2010 软件进行数据处理,计数资料以病例数和构成比进行统计描述. 统计过程中部分患者的 SADR 同时累及多个器官或系统,因此临床表现出现频次>SADR 病例数.

2 结果与分析

2.1 发生 SADR 患者的性别与年龄分布

如表 1 所示:1 315 例 SADR 报告中,男性 705 例,占 53. 61%;女性 610 例,占 46. 39%,男女之比为 1. 16 : 1,男性略高于女性. 年龄最小 4 个月,最大 96 岁,60 岁以上的老年患者构成比最高,共计 524 例(39. 85%),发生 SADR 患者的病例数随年龄增长呈现递增趋势.

表 1 发生 SADR 患者的性别与年龄分布
Tab. 1 Gender and age distribution of SADR patients

年龄段/岁	病例数			构成比/%
	男	女	合计	
0~10	7	3	10	0. 76
11~20	17	9	26	1. 98
21~30	36	45	81	6. 16
31~40	49	96	145	11. 03
41~50	66	90	156	11. 86
51~60	221	152	373	28. 36
>60	309	215	524	39. 85

2.2 引发 SADR 的给药途径分布

如表 2 所示,9 种不同给药途径中引发 SADR 病例数排名前 3 位的依次为:静脉滴注 75.51%,口服 10.04%,泵内注射 5.32%.

表 2 引发 SADR 的给药途径分布

Tab. 2 Distribution of drug administration routes causing SADR

给药途径	病例数	构成比/%
静脉滴注	993	75.51
口服	132	10.04
泵内注射	70	5.32
肌内注射	49	3.73
皮下注射	27	2.05
静脉注射	15	1.14
动脉给药	12	0.91
鼻饲	9	0.68
外用	8	0.61

2.3 引发 SADR 的剂型分布

如表 3 所示:8 种不同的剂型中,注射剂引起的 SADR 最多,占 89.05%;片剂次之,占 7.76%;胶囊剂占 2.21%.

表 3 引发 SADR 的剂型分布

Tab. 3 Distribution of dosage forms causing SADR

剂型	病例数	构成比/%
注射剂	1 171	89.05
片剂	102	7.76
胶囊剂	29	2.21
溶液剂	6	0.46
乳剂	3	0.23
混悬剂	2	0.15
贴剂	1	0.08
散剂	1	0.08

2.4 用药后出现 SADR 的时间分布

如表 4 所示:用药后 1 h~1 d 内出现 SADR 的 346 例,占 26.31%;用药后 1 h 至 2 周内出现 SADR 的累计占 77.56%.

表 4 用药后出现 SADR 的时间分布

Tab. 4 Distribution of SADR onset time

用药时间	病例数	构成比/%
即刻	1	0.08
即刻~5 min 内	28	2.13
5 min~0.5 h 内	77	5.86
0.5~1 h 内	40	3.04
1 h~1 d 内	346	26.31
1~3 d 内	185	14.07
3 d~1 周内	262	19.92
1~2 周内	227	17.26
2 周~1 个月内	91	6.92
1~3 个月	50	3.80
3 个月以上	8	0.61

2.5 SADR 的累及器官或系统及临床表现

根据世界卫生组织的 ADR 累及器官或系统分类^[4],如表 5 所示:1 315 例 SADR 共累及 13 个器官或系统,临床表现总频次累计 1 783 次;消化系统损害最高,占 38.53%;其次为血液系统损害,占 32.81%;再次为全身性损害,占 7.46%.

2.6 SADR 的转归情况

1 315 例 SADR 病例中,好转 808 例(占 61.44%),痊愈 399 例(占 30.34%),未好转 73 例(占 5.55%),不详 35 例(占 2.66%). SADR 发生时医务人员立即对患者采取停药、对症处理等措施后,至上报时患者的转归情况总体较好,73 例未好转患者用药情况如表 6 所示,临床表现总频次累计 146 次,其中病例数最多的为使用黄体酮的患者,共 38 例.

表 5 SADR 的累及器官或系统及临床表现

Tab. 5 SADR involved organ-system damages and clinical manifestations

累及器官或系统	临床表现总频次	构成比/%	不同临床表现(频次)
消化系统损害	687	38.53	呕吐(294)、恶心(236)、腹泻(79)、食欲下降(35)、腹痛(10)、口腔溃疡(7)、便秘(6)、胃肠道出血(6)、腹胀(3)、呃逆(2)、溃疡性口炎(2)、艰难梭菌腹泻(1)、肠梗阻(1)、肠炎(1)、口腔黏膜白斑病(1)、口腔黏膜充血(1)、伪膜性结肠炎(1)、胃功能紊乱(1)

续表

累及器官或系统	临床表现总频次	构成比/%	不同临床表现(频次)
血液系统损害	585	32.81	骨髓抑制(501)、血小板减少(49)、白细胞减少(14)、粒细胞减少(13)、凝血功能异常(4)、贫血(3)、血浆纤维蛋白原减少(1)
全身性损害	133	7.46	疼痛(37)、过敏性休克(33)、过敏样反应(32)、发热(15)、寒战(7)、高热(6)、乏力(2)、全身性水肿(1)
皮肤及其附件损害	123	6.90	注射部位硬结(40)、红肿(31)、皮疹(23)、瘙痒(6)、手足综合征(3)、过敏性皮炎(3)、多形性红斑(2)、荨麻疹(2)、斑丘疹(2)、用药部位出血(2)、脱发(2)、皮肤潮红(2)、Stevens-Johnson综合征(1)、皮肤刺痛感(1)、皮肤溃疡(1)、注射部位疼痛(1)、变态反应性结膜炎(1)
肝胆系统损害	94	5.27	肝功能异常(83)、肝损害(8)、肝衰竭(2)、胆红素血症(1)
心血管系统损害	60	3.37	心律失常(21)、低血压(15)、高血压(11)、胸闷(9)、心力衰竭(2)、高脂血症(1)、胸痛(1)
中枢及外周神经系统损害	38	2.13	头晕(17)、意识障碍(5)、癫痫发作(4)、谵妄(3)、头痛(3)、胡言乱语(2)、颅内出血(2)、晕厥(1)、睡眠障碍(1)
肌肉骨骼系统损害	18	1.01	关节痛(6)、腰痛(2)、足底疼痛(2)、肌酸激酶升高(2)、横纹肌溶解(1)、肌肉颤动(1)、肌病(1)、肌肉酸痛(1)、肌张力减低(1)、下肢水肿(1)
呼吸系统损害	16	0.90	呼吸困难(8)、气喘(4)、呼吸急促(2)、干咳(1)、呼吸衰竭(1)
代谢和营养障碍	16	0.90	电解质异常(3)、低血糖昏迷(2)、高钾血症(2)、低钾血症(2)、血二氧化碳增加(2)、高钠血症(1)、高血糖(1)、酮症酸中毒(1)、血氧饱和度下降(1)、低血糖(1)
泌尿系统损害	9	0.50	血尿(4)、肾功能异常(3)、尿路感染(1)、小便失禁(1)
听觉和前庭功能损害	3	0.17	耳鸣(2)、幻听(1)
视觉损害	1	0.06	幻视(1)

表6 未好转患者用药情况

Tab.6 Medication situation of patients who had not improved

药物名称	病例总数	临床表现总频次	不同临床表现(频次)	药物名称	病例总数	临床表现总频次	不同临床表现(频次)
黄体酮	38	107	注射部位硬结(38)、疼痛(35)、红肿(29)、瘙痒(5)	哌拉西林钠舒巴坦钠	1	1	肝功能异常(1)
吉西他滨	8	9	骨髓抑制(7)、恶心(1)、呕吐(1)	顺铂	1	3	骨髓抑制(1)、呕吐(1)、腹泻(1)
利奈唑胺	3	3	血小板减少(2)、骨髓抑制(1)	头孢哌酮钠舒巴坦钠	1	1	腹泻(1)
依托泊苷	2	2	脱发(2)	万古霉素	1	1	肾功能异常(1)
奥沙利铂	2	2	骨髓抑制(1)、血小板减少(1)	维胺酯	1	1	多形性红斑(1)
卡铂	2	2	骨髓抑制(2)	亚胺培南西司他丁钠	1	1	血小板减少(1)
伏立康唑	2	2	肝衰竭(2)	长春瑞滨	1	1	骨髓抑制(1)
氟尿嘧啶	1	1	骨髓抑制(1)	阿司匹林	1	1	胃肠道出血(1)
枸橼酸舒芬太尼	1	1	呼吸困难(1)	阿糖胞苷	1	1	骨髓抑制(1)
拉莫三嗪片	1	1	过敏性皮炎(1)	丙硫氧嘧啶	1	1	关节痛(1)
奈达铂	1	1	骨髓抑制(1)	多西他赛	1	1	骨髓抑制(1)
蔡丁美酮	1	2	头晕(1)、耳鸣(1)				

2.7 引发 SADR 的药品种类及构成比

根据《新编药理学》^[5]对 1 315 例 SADR 报告涉及的药品进行分类,如表 7 所示,排名前 5 位的依次为抗肿瘤药物、抗感染药物、神经系统用药、生殖泌尿系统用药、循环系统用药。

2.7.1 引发 SADR 的抗肿瘤药物种类及构成比

如表 8 所示,引发 SADR 的抗肿瘤药物中,以铂类和植物来源的抗肿瘤药及其衍生物为主,分别占 34.12%和 28.97%。引发 SADR 的药物以单品种计,排名前 10 位的药品均为抗肿瘤药物(表 9),病例总数累计 690 例,临床表现总频次累计 937 次。

2.7.2 引发 SADR 的抗菌药物种类及构成比

1 315 例 SADR 病例中抗感染药物引发 133 例 SADR,其中抗菌药物引发 127 例 SADR,占 95.49%。如表 10 所示:引发 SADR 的抗菌药物中,以 β -内酰胺类与 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂和喹诺酮类为主,分别占 22.05%和 20.47%。其中莫西沙星引发的 SADR 例数最多(13 例),其次为左氧氟沙星(12 例),再次为头孢哌酮钠舒巴坦钠(11 例)。

表 7 引发 SADR 的药品种类及构成比

Tab. 7 Types and composition ratios of drugs causing SADR

药品种类	病例数	构成比/%
抗肿瘤药物	894	67.98
抗感染药物	133	10.11
神经系统用药	67	5.10
生殖泌尿系统用药	40	3.04
循环系统用药	29	2.21
营养药	21	1.60
肌肉-骨骼系统用药	20	1.52
免疫系统	20	1.52
消化系统用药	18	1.37
影响血液及造血系统用药	18	1.37
激素及其有关药物	11	0.84
内分泌系统用药	11	0.84
呼吸系统用药	8	0.61
麻醉药及其辅助药物	8	0.61
皮肤系统用药	1	0.08
其他	16	1.22

表 8 引发 SADR 的抗肿瘤药物种类及构成比

Tab. 8 Types and composition ratios of anti-tumor drugs causing SADR

药物种类	病例总数	构成比/%	药品名称(病例数)
铂类	305	34.12	顺铂(112)、奈达铂(71)、奥沙利铂(67)、卡铂(48)、洛铂(7)
植物来源的抗肿瘤药及其衍生物	259	28.97	多西他赛(102)、伊立替康(53)、紫杉醇(45)、依托泊苷(29)、培美曲塞(15)、长春瑞滨(13)、长春新碱(2)
抗代谢药	186	20.81	吉西他滨(97)、氟尿嘧啶(49)、阿糖胞苷(10)、替吉奥(9)、卡培他滨(7)、甲氨蝶呤(5)、雷替曲塞(5)、阿扎胞苷(2)、氟达拉滨(1)、曲氟尿苷替匹嘧啶(1)
抗肿瘤抗生素	54	6.04	表柔比星(46)、多柔比星(4)、吡柔比星(2)、放线菌素 D(1)、平阳霉素(1)
烷化剂	50	5.59	环磷酰胺(27)、异环磷酰胺(12)、达卡巴嗪(9)、替莫唑胺(2)
分子靶向药物	35	3.91	曲妥珠单抗(4)、安罗替尼(3)、贝伐珠单抗(3)、吉非替尼(3)、阿帕替尼(3)、卡瑞利珠单抗(3)、奥希替尼(2)、硼替佐米(2)、替雷利珠单抗(2)、西妥昔单抗(2)、呋喹替尼(1)、索拉非尼(1)、瑞戈非尼(1)、仑伐替尼(1)、克唑替尼(1)、利妥昔单抗(1)、吡咯替尼(1)、信迪利单抗(1)
抗肿瘤激素类	2	0.22	比卡鲁胺(1)、来曲唑(1)
其他	3	0.34	艾迪(1)、斑蝥酸钠维生素 B6(1)、重组人血管内皮抑制素(1)

表 9 引发 SADR 排名前 10 位的药品及临床表现

Tab. 9 The top 10 drugs causing SADR and their clinical manifestations

药品名称	病例总数	临床表现总频次	不同临床表现(频次)
顺铂	112	195	呕吐(74)、恶心(52)、骨髓抑制(35)、腹泻(12)、食欲下降(10)、腹痛(3)、血小板减少(2)、电解质异常(2)、便秘(2)、肾功能异常(1)、肝损害(1)、呃逆(1)
多西他赛	102	119	骨髓抑制(72)、呕吐(13)、恶心(11)、白细胞减少(7)、肝功能异常(6)、粒细胞减少(2)、腹泻(1)、腹胀(1)、肌肉酸痛(1)、溃疡性口炎(1)、食欲下降(1)、血小板减少(1)、口腔溃疡(1)、腰痛(1)

续表

药品名称	病例总数	临床表现总频次	不同临床表现(频次)
吉西他滨	97	104	骨髓抑制(76)、血小板减少(10)、恶心(8)、呕吐(8)、白细胞减少(2)
奈达铂	71	87	骨髓抑制(46)、呕吐(22)、恶心(13)、肝功能异常(3)、食欲下降(2)、血小板减少(1)
奥沙利铂	67	94	骨髓抑制(33)、呕吐(24)、恶心(22)、血小板减少(4)、过敏反应(3)、腹泻(2)、过敏性休克(2)、食欲下降(2)、腹痛(1)、干咳(1)
伊立替康	53	74	骨髓抑制(27)、呕吐(17)、恶心(12)、腹泻(9)、胆碱能综合征(2)、腹痛(2)、腹胀(2)、发热(1)、肝功能异常(1)、胃功能紊乱(1)
氟尿嘧啶	49	61	骨髓抑制(18)、呕吐(16)、恶心(11)、腹泻(5)、口腔黏膜溃疡(3)、粒细胞减少(2)、手足综合征(1)、白细胞减少(1)、肝功能异常(1)、过敏反应(1)、口腔溃疡(1)、口腔黏膜白斑病(1)
卡铂	48	75	骨髓抑制(24)、呕吐(21)、恶心(17)、食欲下降(5)、血小板减少(3)、腹痛(2)、腹泻(2)、呃逆(1)
表柔比星	46	62	骨髓抑制(19)、呕吐(19)、恶心(15)、肝功能异常(4)、肝损害(3)、粒细胞减少(1)、食欲下降(1)
紫杉醇	45	66	骨髓抑制(30)、呕吐(15)、恶心(10)、食欲下降(4)、腹泻(3)、皮疹(2)、便秘(1)、过敏样反应(1)

表 10 引发 SADR 的抗菌药物种类及构成比

Tab. 10 Types and composition ratios of antibiotics causing SADR

药物种类	病例总数	构成比/%	药品名称(病例数)
β -内酰胺类与 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂	28	22.05	头孢哌酮钠舒巴坦钠(11)、哌拉西林钠舒巴坦钠(4)、头孢哌酮钠他唑巴坦钠(3)、头孢噻肟钠舒巴坦钠(3)、阿莫西林钠舒巴坦钠(2)、哌拉西林钠他唑巴坦钠(2)、头孢曲松钠他唑巴坦钠(1)、哌拉西林钠三唑巴坦钠(1)、美洛西林钠舒巴坦钠(1)
喹诺酮类	26	20.47	莫西沙星(13)、左氧氟沙星(12)、环丙沙星(1)
头孢菌素类	16	12.60	头孢他啶(8)、头孢噻肟钠(3)、头孢地尼(2)、头孢替安(1)、头孢呋辛(1)、头孢唑肟(1)
碳青霉烯类	13	10.24	亚胺培南西司他丁钠(6)、美罗培南(7)
氧头孢烯类	7	5.51	拉氧头孢(7)
硝基咪唑类	6	4.72	吗啉硝唑(4)、奥硝唑(1)、左奥硝唑(1)
噁唑烷酮类	6	4.72	利奈唑胺(6)
三唑类	6	4.72	伏立康唑(3)、氟康唑(3)
甘氨酸环素类	4	3.15	替加环素(4)
棘白菌素类	4	3.15	米卡芬净钠(4)
头霉素类	3	2.36	头孢米诺钠(3)
糖肽类	3	2.36	万古霉素(3)
青霉素类	2	1.57	磺苄西林钠(1)、青霉素钠(1)
大环内酯类	1	0.79	阿奇霉素(1)
磺胺类	1	0.79	复方磺胺甲噁唑(1)
林可霉素类	1	0.79	克林霉素(1)

3 讨论

SADR 监测是药品安全性监测的重点,国家 ADR 监测中心提示 SADR 上报的比例是衡量报告总体质量和可利用性的重要指标,强调提升 SADR 上报比例,有益于监管部门掌握的信息更全面,监管

决策更准确,也能保证患者用药安全^[6]. 有报道曾对比全部 ADR 报告和 SADR 报告的各种构成比,发现均存在显著差异^[7],因此应更关注 SADR 带给患者造成的损害. 我院 SADR 总上报比例占 21.61%,与世界卫生组织规定的 30%尚存在差距,仍需加强.

3.1 SADR 与患者的性别与年龄的关系

在 1 315 例 SADR 报告中,男女比例为 1.16 : 1,

男性患者 SADR 发生率略高于女性患者,这可能由于我院为部队医院,就诊患者中男性比例高于女性. 我院 SADR 报告中以 60 岁以上的患者为主,占 39.85%,其主要原因是老年患者肝肾功能等处于不断衰退状态,机体对药物的敏感性发生改变,发生 SADR 的风险也随之增加^[8]. 故 60 岁以上的患者用药应尽量选择对肝肾功能影响小、不良反应少的药物.

3.2 SADR 与给药途径、药品剂型的关系

SADR 患者中静脉滴注给药的高达 75.51%,其中注射剂类占 89.05%. 静脉滴注与口服给药相比可直接进入血液循环,无肝脏首过效应,生物利用度高,但滴注速度过快,注射剂中的辅料、热原、杂质等直接进入血液等都可能引发 SADR^[8-9],故临床应尽量遵循“能口服不肌注、能肌注不输液”的原则.

3.3 用药后出现 SADR 的时间分布

经统计,两周内发生 SADR 的报告数共 1 166 例,占 88.67%,故患者在用药后要注意观察,特别是在用药两周内,为安全用药提供保障. 若有异常反应,应立即采取处理措施,将危害控制在最低水平.

3.4 SADR 所累及的系统或器官损害

我院 SADR 报告累及最多的为消化系统损害,与已有报道一致^[6]. 消化系统损害主要表现为呕吐、恶心、腹泻、食欲下降等,这可能与消化系统损害临床容易观察、诊断且患者主诉较多有关;其次为血液系统损害,这主要是由于抗肿瘤药物的应用,医师定期监测患者的血常规. 引起骨髓抑制最多的抗代谢药物是吉西他滨,因其呈剂量限制性毒性,应定期监测患者的血常规,一旦出现严重的骨髓抑制及时调整给药剂量^[10-11]. 故建议临床医务人员在患者用药过程中密切关注患者生命体征、各项生理指标的变化,及时发现隐匿的 SADR.

3.5 未好转患者用药情况

至上报截止时有 73 例 SADR 患者未好转,其中有 38 例是因使用黄体酮注射液引起的. 患者均因不孕症来院助孕,平均用药 59 d 后出现注射部位硬结、疼痛、红肿或瘙痒;经过硫酸镁湿敷或热敷等处理后仍未好转,至上报时平均持续 38 d. 该情况集中在原目录厂家(辅料为蓖麻油)无法供货后更换为新厂家(辅料为大豆油)后出现,出现该情况后医院及时对患者进行处理,并对该厂家药品进行退货处理. 黄体酮注射液说明书推荐剂量为 10~20 mg,但我院临床用于生殖助孕人群黄体支持治疗时常用剂量为 40 mg(已通过医院药委会备案),一般为 1~3 个月^[12]. 黄体酮

注射液致 SADR 可能与注射速度过快、注射部位和方式不当、厂家辅料为大豆油等因素有关^[13]. 建议提示临床医务人员在使用该药时推注速度不宜过快,要选择适宜的注射部位,注意注射方式,同时尽量避免选用以大豆油为辅料的黄体酮注射液.

3.6 SADR 所涉及的药物类别

1 315 例 SADR 报告所涉及的药品中以抗肿瘤药物引起的 SADR 最多(67.98%),其中以铂类居首. 在我国化疗方案中以铂类为主或参与配伍的方案占有所有化疗方案的 80%以上^[14]. 铂类抗肿瘤药物引起的 SADR 主要表现为呕吐(37.95%)、恶心(26.67%)、骨髓抑制(17.95%),这与药品说明书提及的常见 ADR 及文献报道的结果基本一致^[14].

引起 SADR 排名前 10 位的药物中,以顺铂引起的 SADR 最多,共 112 例,表现主要为呕吐、恶心、骨髓抑制. 该药引起的骨髓抑制常与用药剂量相关,一般在 3 周左右达到高峰,4~6 周恢复,故使用时应注意化疗前后的血常规监测. 其次为多西他赛,主要表现为骨髓抑制、呕吐、恶心,其中骨髓抑制为剂量限制性毒性,需注意的是该药不应用于基线中性粒细胞数目低于 $1\ 500\ \text{mm}^{-3}$ 的患者,故临床使用时要注意患者的血常规和该药的用量,还可预防性使用粒细胞集落刺激因子等药物以减轻药物血液毒性的发生风险. 另外伊立替康引起的胆碱能综合征需引起关注,该药为乙酰胆碱酯酶的非竞争性抑制剂,这一特性与用药后出现的胆碱能综合征相关,表现为潮红、出汗、流泪、腹部痉挛或早发性腹泻的肠蠕动亢进等,主要发生在用药 24 h 内,可在使用前给予阿托品预处理^[15]. 另外,氟尿嘧啶引起的口腔黏膜损伤需引起关注,损伤机制可能是该药直接损伤黏膜,引起口腔黏膜上皮细胞凋亡,或由于炎性介质释放使具有保护作用的唾液损失. 对于可能引起黏膜损伤的患者,应积极进行预防及治疗,可通过治疗药物监测、口腔护理(刷牙、使用牙线或漱口水)等方案减少 ADR 的发生和严重程度^[16]. 综上,对既往有 SADR 的患者,应调整化疗药物的剂量或更换方案,以减少 SADR 的发生^[17]. 另外新型抗肿瘤药物由于上市时间短,可能有些 ADR 尚未被观测到,后续大量使用时更需要加强 ADR 监测^[18].

在抗菌药物引起的 SADR 中, β -内酰胺类与 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂引起的 SADR 最多,其次为喹诺酮类,再次为头孢菌素类. 这可能与上述几类药物的品种多、抗菌谱广、临床使用广泛、无指征用药、无指征联合用药等因素有关. 其中引起肝功能异常

的主要为 β -内酰胺类与 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂,建议用药后对肝功能进行监测。引起血小板减少的药物主要为替加环素、利奈唑胺,说明书提示两药引起血小板减少为少见临床表现,替加环素、利奈唑胺引起血小板减少的机制尚不明确。替加环素可能与骨髓抑制相关,呈可逆性并与剂量相关^[19-20],利奈唑胺可能与骨髓抑制、氧化应激、免疫介导等机制相关^[21],提示在使用替加环素、利奈唑胺时要选择合适剂量并定期监测血小板、出血情况等,发现血小板减少要及时停药,必要时输注血小板。

4 结 论

综上所述,SADR 与患者的年龄、给药途径、药品剂型、种类等多种因素有关,其所导致的后果危害大,提示医务人员在用药过程中不仅需要密切关注患者用药情况,还需要做好全面的药物警戒工作。对特殊人群如 60 岁以上的患者进行重点监测,用药应尽量选择 ADR 少的药物并严格控制剂量,还可对患者进行宣教提高依从性。对重点药物如抗肿瘤药物、抗菌药物进行重点关注;抗肿瘤药物引起的 SADR 以血液系统多见,使用前应深入了解药物的药理学特性和患者的病理生理等基本情况,制定个体化给药方案,必要时监测血药浓度,使用时要密切监测患者各项指标,及时对症支持治疗;使用抗菌药物前应详细了解患者过敏史和抗菌药物常出现的 ADR,用药时应严格掌握用药指征,综合患者病情合理选药,以减少抗菌药物的滥用和 ADR 发生。有些 SADR 可能不易观察或与患者原有疾病症状相似较难区分,容易漏报,故应增强临床医务人员上报 SADR 的意识^[22],更积极合理地开展 SADR 的上报工作,以保障患者的用药安全。

参考文献:

- [1] 沈云,梁健健,吴亮.安徽省某市 2020 年药品不良反应报告分析[J].中国药业,2022,31(20):10-14.
- [2] 国家药品监督管理局药品评价中心.药品不良反应报告和监测管理办法[EB/OL].(2011-07-11)[2023-11-28].https://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/zcfg_1/zcfg_bmgz/201702/t20170221_40428.html.
- [3] 国家药品不良反应监测中心.常见严重药品不良反应技术规范及评价标准[S].北京:中国标准出版社,2010:1-4.
- [4] 国家药品不良反应监测中心.WHO 药品不良反应术语集[M].北京:中国医药科技出版社,2002.
- [5] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].17 版.北京:人民卫生出版社,2011.
- [6] 国家药品不良反应监测中心.国家药品不良反应监测年度报告(2022 年)[EB/OL].(2023-03-24)[2023-11-28].https://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/aqjs_1/drug_aqjs_sjbg/202303/t20230324_50019.html.
- [7] 郭代红,陈超,马亮,等.2009—2013 年军队医院 67 826 例药品不良反应报告分析[J].中国药物应用与监测,2014,11(5):300-304.
- [8] 吴小枫,杨嘉永,颜志文,等.我院 307 例严重的药品不良反应报告分析[J].海峡药学,2019,31(10):249-253.
- [9] 刘国彬,王俊.468 例新的和严重的药品不良反应分析[J].西北药学杂志,2022,37(3):185-189.
- [10] 许晓东,徐志英.吉西他滨致骨髓抑制的临床观察[J].北方药学,2013,10(11):20-21.
- [11] 姚囡囡,林莉莉,黄珊,等.312 例吉西他滨的不良反分析[J].药学实践杂志,2020,38(2):174-178.
- [12] 孙赞,刘平,叶虹,等.黄体支持与孕激素补充共识[J].生殖与避孕,2015,35(1):1-8.
- [13] 夏旭东.药物警戒视角下黄体酮注射液致注射部位不良反应/事件原因分析及对策建议[J].药物评价研究,2023,46(5):1078-1082.
- [14] 张晓明,夏银川,杨俊,等.某三甲综合医院 2020 年铂类抗肿瘤药物不良反应分析[J].肿瘤预防与治疗,2022,35(8):726-730.
- [15] 莫蓓蕾,汪涛,袁臻.157 例伊立替康不良反应文献分析[J].中国药物警戒,2019,16(7):430-435.
- [16] 邓杰,殷家福,杨柱梅,等.氟尿嘧啶致严重口腔黏膜炎 1 例[J].中国药物应用与监测,2017,14(6):377-380.
- [17] 寇炜,郭代红,田小燕,等.抗肿瘤药致不良反应 15 183 例分析[J].中国药房,2018,29(4):508-511.
- [18] 钱巍,张秀玲,孙光春,等.2017—2020 年复旦大学附属上海市第五人民医院 1 167 例药品不良反应报告分析[J].中国医院用药评价与分析,2021,21(12):1533-1536.
- [19] 张红翠,王晓伟,朱曼.1 例替加环素超说明书用药致血小板降低的案例分析[J].中国药物应用与监测,2016,13(2):125-127.
- [20] 王茨,乔逸,杨志福,等.替加环素致不良反应文献分析[J].中国药物应用与监测,2022,19(2):109-112.
- [21] 窦林杰,韩欣妍,董海燕.利奈唑胺致血小板减少症研究进展[J].中国感染与化疗杂志,2019,19(1):96-100.
- [22] 孙雯娟,胡扬,左玮,等.2016—2020 年北京协和医院严重药品不良反应临床分析[J].中国药事,2022,36(4):452-462.

(责任编辑:徐婷婷)