

2012-2014年某脑科医院药品不良反应分析及防治对策

欧阳红涛

(湖南省脑科医院,湖南长沙 410007)

〔摘要〕目的 调查分析医院上报的药品不良反应(ADR)的特点与规律,探讨 ADR 的防治对策,为患者安全用药提供参考。**方法** 回顾性分析某脑科医院 2012-2014 年上报的 ADR 579 例,从患者的性别、年龄、药物品种、给药途径、不良反应累及器官、临床表现情况进行分析。**结果** 579 例 ADR 中男性 271 例,女性 308 例。给药途径以静脉给药最多为 313 例(50.73%),其次为口服 254 例(41.17%)。静脉给药与非静脉给药比较差异有统计学意义($P<0.01$)。ADR 药品种类中以精神障碍类药物最多为 165 例(28.25%),其次是抗感染药物和中药制剂,分别为 87 例(14.89%)和 77 例(13.18%)。三者比较差异有统计学意义($P<0.01$)。系统器官损害以皮肤及其附件最多为 189 例(32.6%),其次为消化系统 113 例(19.5%)。**结论** 用药前应充分了解药物及患者的 ADR 情况,减少联合用药,谨慎使用静脉给药。选择合适的药物及给药方式,注意监测。

〔关键词〕 药品不良反应;分析;防治对策

〔中图分类号〕R9;R28

〔文献标识码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2016.02.019

Analysis and Control Measures of Adverse Drug Reactions in One Brain Hospital during 2012-2014

OUYANG Hongtao

(Hunan Brain Hospital, Changsha, Hunan 410007, China)

〔Abstract〕 Objective To provide reference for the safety of patients by investigating the characteristics and regularity of adverse drug reactions (ADR) reported by hospital and control measures of ADR. **Methods** A retrospective analysis of 579 cases of ADR by a Brain Hospital reported in 2012-2014. The patients' gender, age, drug species, route of administration, adverse reactions involving the organ, clinical manifestations were analyzed. Countermeasure of ADR were discussed. **Results** In 579 cases of ADR, 271 cases were males, 308 cases were females. The route of intravenous administration was the most about 313 cases (50.73%), followed by oral administration about 254 cases (41.17%). There are significant differences in the comparison between the intravenous administration and non intravenous administration ($P<0.01$). The most ADR cases was induced by mental disorder drugs about 165 cases (28.25%), followed by anti infective drugs and Chinese medicine preparations, respectively, 87 cases (14.89%) and 77 cases (13.18%). There are statistical significance between the three above ($P<0.01$). Skin and accessories damage were the most about 189 cases (32.6%) in all ADR cases, followed by the digestive system damage about 113 cases (19.5%). **Conclusion** Before medication should be fully aware of the drug and patients with ADR, reduce the combination of drugs, use intravenous drug delivery route carefully. Select the appropriate drugs and drug delivery methods, pay attention to monitoring during treatment.

〔Keywords〕 adverse drug reactions, analysis, control measures

药品不良反应(ADR)是患者在用药过程中出现的与用药目的无关的有害反应。几乎所有的药物都可能引起 ADR,只是每个患者发生的几率和程度不同。ADR 除了与药物的药理作用、药物/代谢物之

间相互作用有关,还与患者的自身因素如种族、性别、年龄、身体状况及个体差异等有关。药物联用易致其代谢、转运发生改变,从而导致 ADR。如:瑞舒伐他汀与艾曲波帕合用后,后者因抑制 OATP1B1

〔收稿日期〕2015-10-01

〔作者简介〕欧阳红涛,女,硕士,副主任药师,主要从事药物不良反应研究。

(肝脏特异性摄取转运体)和BCRP(乳腺癌耐药蛋白),抑制了瑞舒伐他汀的摄取和消除,增加了瑞舒伐他汀暴露,易导致ADR^[1]。本文通过对2012年-2014年某脑科医院上报ADR回顾性分析,旨在探寻ADR发生的原因及防治对策。

1 资料与方法

收集医院2012年1月至2014年12月自发呈报的ADR共579例作为资料,采用回顾性研究方法,对患者年龄、性别、给药途径、药品品种、损害系统进行分析。对给药途径中静脉给药与非静脉给药ADR发生情况及药品种类中精神障碍药物、抗感染药物与中药制剂ADR发生情况进行统计学分析比较。应用SPSS 19.0统计软件,计数资料用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况分析

579例ADR中,男性为271例,女性为308例,差异无统计学意义($P>0.05$)。各年龄段患者ADR的分布如下:小于1岁2例(0.35%),1~4岁8例(1.38%),5~14岁14例(2.42%),15~44岁236例(40.76%),45~64岁177例(30.57%),65岁以上142例(24.52%)。

2.2 按ADR给药途径分析

上报的579例ADR中,以静脉给药最多为313例(50.73%),其次口服给药为254例(41.17%)。详见表1(因部分ADR的怀疑药品有几种,实际统计数为617例)。将给药途径分为静脉给药与非静脉给药,非静脉给药选取了发生率最高的两类:口服与肌内注射。静脉给药与非静脉给药的ADR发生情况比较,差异有显著统计学意义($P<0.01$)。见表2。

表1 ADR给药途径分布 (例)

给药途径	一般	严重	死亡	合计	百分比(%)
静脉给药	285	28	1	313	50.73
口服	235	19	0	254	41.17
肌内注射	30	5	1	35	5.67
皮下注射	5	2	0	7	1.13
泵内注射	2	0	0	2	0.32
直肠给药	2	0	0	2	0.32
关节内给药	1	0	0	1	0.16
动脉给药	1	0	0	1	0.16
皮内注射	1	0	0	1	0.16
鼻饲	1	0	0	1	0.16
合计	563	54	2	617	100

表2 静脉给药与非静脉给药的ADR发生情况比较

给药途径	n	ADR例数	χ^2 值	P值
静脉给药	57 703	313	34.88	0.000
非静脉给药	84 724	289		

2.3 按ADR药品种类分析

上报的579例ADR中,药品种类以精神障碍用药最多为165例,涉及28个品种。详见表3(因部分ADR的怀疑药品有几种,实际统计数为584例)。精神障碍药物中最多的为利培酮38例(23.03%),富马酸喹硫平25例(15.15%),氟哌啶醇21例(12.73%),阿立哌唑15例(9.09%),氯氮平14例(8.48%),其他52例(31.52%)。抗感染药物中最多的为左氧氟沙星18例(20.69%),头孢哌酮舒巴坦13例(14.94%),哌拉西林他唑巴坦8例(9.19%),头孢西汀8例(9.19%),其他40例(45.98%)。中药制剂中注射剂为70例(90.91%),口服制剂7例(9.09%)。精神障碍药物、抗感染药物、中药制剂ADR发生情况比较,差异有显著统计学意义($P<0.01$)。见表4。

表3 ADR涉及的药品种类及分布情况

药品分类	ADR例数	构成比(%)	品种数	构成比(%)
精神障碍药物	165	28.25	28	15.22
抗感染药物	87	14.89	30	16.30
中药制剂	77	13.18	21	11.41
神经系统药物	65	11.13	13	7.06
心血管药物	56	9.59	19	10.32
镇痛药物	31	5.31	12	6.52
血液系统药物	34	5.82	14	7.61
电解质及营养药	23	3.94	14	7.61
消化系统药物	8	1.37	5	2.72
生物制品	13	2.23	5	2.72
代谢内分泌药物	7	1.19	6	3.26
呼吸系统药物	4	0.68	3	1.63
泌尿系统药物	3	0.51	3	3.26
免疫系统药物	3	0.51	2	1.08
抗肿瘤药物	5	0.85	6	3.26
放射药物	2	0.34	2	1.08
麻醉药物	1	0.17	1	0.54
合计	584	100	184	100

表4 精神障碍药物、抗感染药物、中药制剂ADR发生情况比较

药品	n	ADR例数	χ^2 值	P值
精神障碍药物	29 169	165		
抗感染药物	35 752	87	102.79	0.000
中药制剂	46 675	77		

2.4 ADR损害的器官或系统分析

上报的579例ADR中,以皮肤及其附件损害最多为189例,其次为消化系统损害113例,详见表5。

表5 ADR 损害的器官或系统分析

损害系统	例数	构成比(%)	临床表现
皮肤及其附件	189	32.64	皮疹,荨麻疹,多汗,红斑疹,局部红肿,全身发红,斑丘疹,血管性水肿,紫斑,皮炎
消化系统	113	19.52	恶心,呕吐,流涎,口干,腹泻,腹痛,便秘,黑便,大便失禁,肝转氨酶升高
中枢外周神经系统	85	14.68	头晕,头痛,感觉迟钝,震颤,语言障碍,张力亢进,斜颈,不自主运动,癫痫,局限性抽搐,嗜睡,精神障碍,意识模糊,躁动,抑郁,焦虑
循环系统	82	14.16	胸闷,心悸,心动过速,心动过缓,期外收缩,T波倒置,心律失常,低血压,潮红,静脉炎,血管痉挛,心肌酶升高
全身性损害	54	9.33	发热,乏力,寒战,外周水肿,过敏反应,过敏性休克,全身性水肿,身体僵硬,腰痛,苍白,肌痛,肌无力,关节不适
呼吸系统	24	4.15	呼吸急促,咳嗽,喉水肿,鼻窦炎,流鼻涕,鼻塞,鼻衄
血液系统	17	2.93	白细胞减少
代谢内分泌系统	10	1.73	血钾降低,低钠血症,高氨血症,催乳素升高,甲状腺功能减退,月经紊乱
泌尿系统	5	0.86	尿潴留,尿失禁,血尿

3 讨论

3.1 一般情况

2012-2014年上报的ADR中,男女比例为1:1.15,无明显性别差异。在各年龄段分布上,以15~44岁最多,其次为45~64岁、65岁以上,与以往文献报道相符^[2]。可能因为该年龄段人数较多,疾病较复杂,用药剂量偏大,用药机会和品种偏多。而儿童、老年人年龄段患者较少,临床医生用药更谨慎。

3.2 给药途径

从表1、表2得知静脉给药的ADR发生率与非静脉给药比较有显著差异。说明静脉给药的风险明显高于非静脉给药,与文献报道相符^[3]。静脉给药起效迅速,剂量准确,疗效显著,尤其在抢救重症患者中作用突出,是临床疾病治疗的重要手段。因药物直接进入血液,缺乏消化系统及防御系统的屏障,较其他途径更易发生ADR。药物质量、配伍合理性、输液器具质量、无菌操作的规范性、个体差异等都可导致ADR。如果药物被污染、变质,输液器具不洁或被污染,可能产生不溶性微粒、结晶、沉淀、混浊,易诱发静脉炎^[4]或其他ADR。曾贞等^[5]研究了不同输注速度对β-七叶皂苷钠ADR发生率的影响,发现随着输注速度的增加,ADR的发生率从10%增加到85%。另外ADR也与药物的剂量有关。杜毅等^[6]研究了静脉输液剂量与不良反应发生率的关系,结果表明高剂量药物的ADR比例明显高于正常剂量,两者有显著差异。

3.3 药品种类

从表3、4得知药品分类中抗精神病药物发生ADR最多,其次为抗感染药物及中药制剂。精神障碍类药物中利培酮、富马酸喹硫平、氟哌啶醇的ADR最多,与其使用范围广、用量大、时间长有关。因医院精神障碍患者占比大,且需要长期甚至终身

服药治疗。抗精神病药物药理作用广泛,对多巴胺、5-羟色胺、肾上腺素、胆碱能及组胺等多个受体均有阻断作用,易造成人体多个系统器官的损害,引起锥体外系反应、催乳素升高、头痛、骨质疏松、血糖增高、代谢综合征、肝功能损害、甲亢、体质量增加、心动过速、心源性猝死等。锥体外系反应的发生与肌酸激酶的改变有关。马建华等^[7]研究了抗精神病药物对肌酸激酶的影响,结果表明抗精神病药物通过对D2受体的阻断,ACH功能增强,使肌细胞代谢增强,肌酸激酶增高。对下丘脑-漏斗通路D2受体的阻断作用常引起女性患者性激素的改变,出现闭经现象。徐鹏等^[8]研究了抗精神病药物对患者催乳素水平的影响,结果显示大部分非典型抗精神病药物对该受体的阻断作用明显弱于典型抗精神病药物,对催乳素影响也较轻。体质量增加、代谢综合征的发生多与对5-羟色胺2C、H1、N1受体的阻断而导致食欲增加和过度镇静有关,呈时间正相关^[9]。合理地选择与使用抗精神病药物是减少ADR的必要条件。药物基因组学的研究可确定个体化给药剂量,避免ADR的发生。一项荟萃分析表明,可待因在超快代谢酶的作用下转换为吗啡的量明显增加,而按标准剂量使用,会导致严重ADR^[10]。据报道,SLCO1B1基因可能是进行个体化剂量调节预防他汀类诱导肌病的有效工具^[11]。此外,台湾人口控制协会的一项研究HLA-B*1502等位基因与苯妥英、拉莫三嗪和奥卡西平诱发SJS的关联,结果表明芳香族抗惊厥药的共同风险等位基因HLA-B*1502与诱发SJS等不良反应有关^[12]。

抗感染药物中左氧氟沙星、头孢哌酮舒巴坦、哌拉西林他唑巴坦是ADR最多的三种药物,与其用量大,副作用大,用药不规范有关。使用抗感染药物一定要有确切的感染病灶,尽量按照药敏结果或基因检测结果选择抗菌药物。对于危重患者或泛耐药、

全耐药患者最好结合血药浓度或基因检测结果计算抗菌药物的剂量和给药次数。另外联合用药容易发生ADR,应尽量减少。刘洋等^[13]研究了486例抗菌药物所致的ADR,结果表明联合用药占94%。

中药注射剂ADR发生率在中药制剂中占90.91%,高发生率与我国制剂工艺的局限性有关,中药注射剂的成分很复杂,产地和采收期的不同提取的成分也不同,原料的选择和处理比较粗糙,生产过程中的制剂稳定性及除杂质等问题是目前抑制中药注射剂发展的瓶颈;且很多中药制剂缺乏质量控制标准,临床使用也不规范。王燕俊等^[14]将13种中药注射剂与不同溶媒混合,结果表明不同溶媒的不溶性微粒数不同,放置时间越长、药物的浓度越高微粒数越多,越易发生不良反应。

3.4 ADR 损害器官或系统

ADR所致的器官或系统损害主要是皮肤及其附件,其次是消化系统、中枢神经系统等。皮肤作为机体最大的免疫器官,容易发生变态反应^[15]。皮肤及消化系统损害往往反应迅速,易被观察,而那些慢性、深感觉或与疾病相似的症状容易被忽略。如我院曾上报1例ADR,患者为肺部感染,使用哌拉西林他唑巴坦一段时间体温正常后突然体温再次明显增高,结合患者血常规、肺部CT等检查结果,考虑是药物热。停药后第二天患者未再发热。临床医生应充分了解药物的不良反应及患者的病情,才能正确甄别ADR。ADR其实是可能避免的,一项Meta分析表明门诊48 797例和住院24 128例ADR,其中45%~52%可以通过处方预判和严密监测来预防^[16]。汪珍秀等^[17]对2013年1~3月门诊输液处方进行干预,对干预前后的门诊输液天数、溶媒选择、药物配伍、输液指征等对比有显著差异。因此患者用药前如果有药师参与给药方案的制定,可能会减少ADR的发生。

总之,临床医生在用药前应充分了解药物ADR及患者药物过敏史。单一药物治疗为主,疗效不佳可考虑选择两种化学结构不同,药理作用不尽相同的药物联用。需要长期用药的患者,要定期复查各项生化指标。某些需长期服用的药物,如抗精神病药物、激素等应从小剂量开始,逐渐增加剂量,用药期间注意监测;治疗窗窄、个体化差异大的药物需检测血药浓度,停药时应逐渐减量,避免ADR的发生。对于某些长期用药无法避免的ADR,如抗精神病药物所致代谢综合征、闭经、肝功能损害等,可以改用其他药物治疗。静脉给药应谨慎使用,用药前应仔细检查有无配伍禁忌,严格按无菌规范操作,按正确的浓度、速度进行配制滴注。在使用中药注射剂时

应严格掌握适应症,选择合适的溶媒,禁忌与其他药品混合配伍使用。

参考文献:

- [1] Allred AJ, Bowen CJ, Park JW, et al. Eltrombopag increases plasma rosuvastatin exposure in healthy volunteers [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 172(2):321-329.
- [2] 张娟,熊永山.武汉市2012年药品不良反应报告分析[J].*亚太传统医药*, 2014, 10(3): 116-120.
- [3] 廖燕玲,刘承统,陈治宇.2011年-2013年312例医院抗感染药物不良反应分析[J].2014, 29(3):303-305
- [4] 邓茵萍,林形,李婉文,等.论静脉输液对人体的不良影响[J].*中国医药指南*, 2012, 10(27):398.
- [5] 曾贞,廖灯彬,王珈菁. β -七叶皂苷钠静脉输液速度对局部皮肤损害的影响[J].*临床护理*, 2013, 28(11): 1 776-1 777.
- [6] 杜毅,朱立勤,徐彦贵.天津市各级医疗机构静脉输液剂量与不良反应发生率的相关性分析研究 [J]. *现代药物与临床*, 2014, 29(1):79-82.
- [7] 马建华,刘忠,李雅忠.典型与非典型抗精神病药对分裂症患者肌酸激酶影响的研究 [J]. *中国健康心理学杂志*, 2011, 19(2): 158-159.
- [8] 徐鹏,林裕龙,周荣.不同非典型抗精神病药物对精神分裂症患者性激素水平的影响[J].*热带医学杂志*, 2014, 9(14): 1 176-1 179.
- [9] 樊学文,祝峰,陈小明.非经典抗精神病药对首发精神分裂症患者代谢的影响 [J]. *湖北科技学院学报(医学版)*, 2014, 28(3): 220-222.
- [10] Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 91(2):321-326.
- [11] Wilke RA, Ramsey LB, Johnson SG, et al. The Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium: CPIC Guideline for SLCO1B1 and Simvastatin-Induced Myopathy [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 92(1):112-117.
- [12] Hung SI, Chung WH, Liu ZS, et al. Common risk allele in aromatic antiepileptic-drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese [J]. *Pharmacogenomics*, 2010, 11(3): 349-356.
- [13] 刘洋,刘华,吕娟丽,等.医院2010年-2013年抗菌药物不良反应分析[J].*中华医院感染杂志*, 2014, 24(6): 1 370-1 374
- [14] 王燕俊,陈婷,王建平,等.静脉药物配置环境下13种中药注射剂配置后不溶性微粒的测定 [J]. *中华中医药学刊*, 2012, 30(12): 2 663-2 666.
- [15] 史强.769例儿童静脉给药致药物不良反应报告分析[J].*儿科药理学杂志*, 2010, 16(1):45-46.
- [16] Hakkarainen KM, Hedna K, Petzold M, et al. Percentage of patients with preventable adverse drug reactions and preventability of adverse drug reactions-A meta-analysis [J]. *PLoS ONE*, 2012, 3(7):1-9.
- [17] 汪珍秀,刘初阳,肖素娟,等.基层医院门诊静脉输液药学干预的研究[J].*实用医学杂志*, 2014, 30(8): 1 323-1 325.