

· 调查报告 ·

某院 160 例药物不良反应报告分析

徐建东, 沈敏, 李莹, 江海平
(上海市皮肤病医院药剂科 200443)

摘要:目的 探讨本院药物不良反应(ADR)发生的特点、规律及相关诱发因素,为临床合理、安全用药提供指导依据。方法 回顾性分析 2008~2011 年该院收集并成功上报国家药品不良反应监测中心的 160 例临床资料。结果 引起不良反应合并用药 21 例(3.13%)、单一用药 139 例(86.87%)。以口服给药途径居首位,共 110 例(68.75%),其次为静脉滴注给药 29 例(18.13%),局部外用 13 例(8.13%),肌肉注射 6 例(3.75%),阴道给药 2 例(1.25%)。结论 药物不良反应的发生与诸多因素有关,应加强 ADR 的监测工作,注重并积极开展合理用药的宣传,减少 ADR 的发生率。

关键词:抗感染药;植物制剂;药品不良反应;分析;合理用药;非处方药

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.14.024

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)14-1407-02

Analysis of 160 cases of adverse drug reaction report in a hospital

Xu Jiandong, Shen Min, Li Ying, Jiang Haiping

(Department of Pharmacy, Shanghai Skin Disease Hospital, Shanghai 200443, China)

Abstract: Objective To study the features, general patterns and predisposing factors of adverse drug reactions(ADR) occurred in our hospital and to provide the guidance basis for rational and safe use of drugs in clinic. **Methods** 160 cases of effective ADR reports collected from our hospital and reported to the National Center for ADR monitoring from 2008 to 2011 were analyzed retrospectively and statistically. **Results** ADR was caused by combination medication in 21 cases(3.13%) and single drug use in 139 cases(86.78%). Oral administration in 110 cases(68.75%) topped the list, followed by intravenous drip in 29 cases(18.13%), local external application in 13 cases(8.13%), intra muscular injection in 6 cases(3.75%) and vaginal administration in 2 cases(1.25%). **Conclusion** The occurrence of ADR is related with many factors. The ADR monitoring should be strengthened and the propaganda of rational drug use needs to be actively carried out to reduce the incidence of ADR.

Key words: anti-infective agents; plant preparations; adverse drug reaction; analysis; rational use of drugs; over-the-counter (OTC) drugs

由于药物品种日益增多,新药大量用于患者,加之联合用药品种多,药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)发生率呈明显上升趋势,由 ADR 造成的药物性损害已成为主要致死原因之一^[1]。因此,开展 ADR 的监测工作日益彰显其重要性。现将本院收集的 160 例有效 ADR 报告分析结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2008 年 4 月至 2011 年 7 月本院门诊和住院病房收集并已上报至国家药品不良反应监测中心的 160 例有效 ADR 报告为样本,其中,女 99 例,男 61 例;年龄 1~93 岁。

1.2 方法 分析 ADR 的药物类别、给药途径、ADR 的临床表现。ADR 药品按照国家基本药物分类原则进行分类^[2],分析 ADR 累及的器官或相应的临床症状及体征。

1.3 评价标准 以文献^[3]为评价标准,将 ADR 的发生程度按一般、新的、严重 3 个等级来统计。一般药品不良反应是指合格药品在正常用法、用量下出现的与用药目的无关的或意外的有害反应;新的药品不良反应指药品说明书上没有注明的药品不良反应;严重药品不良反应是指有下列情形之一的不良反应:(1)引起死亡;(2)致畸、致癌或出生缺陷;(3)对生命有危险,并能够导致永久的或显著的伤残;(4)对身体功能产生永久损伤;(5)需要住院。

2 结果

引起不良反应合并用药 21 例(3.13%)、单一用药 139 例(86.87%)。以口服给药途径居首位,共 110 例(68.75%),其

次为静脉滴注给药 29 例(18.13%),局部外用 13 例(8.13%),肌肉注射 6 例(3.75%),阴道给药 2 例(1.25%)。160 例 ADR 报告中,经过及时停药和对症处理后治愈 46 例,好转 114 例,未出现后遗症和死亡病例。ADR 的类型分布及构成见表 1。引起药品不良反应的 62 例抗菌药物种类见表 2。引起药品不良反应涉及的药品种类见表 3。ADR 涉及器官或系统及临床表现见表 4。

表 1 发生 ADR 的类型分布及其构成比

程度分级	n	%
新的一般的	12	7.50
一般的	112	70.00
新的严重的	3	1.88
严重的	33	20.63
合计	160	100.00

表 2 引起药品不良反应的 62 例抗菌药物种类及其构成比

抗菌药物种类	n	%
青霉素类	12	19.35
头孢菌素类	19	30.65
大环内酯类	9	14.52
林克酰胺类	8	12.90
喹诺酮类	7	11.29
硝基咪唑类	3	4.84
抗真菌药	3	4.84
β-内酰胺酶抑制剂	1	1.61

表 3 引起药品不良反应涉及的药品种类及其构成比

药品品种分类	n	%
抗感染药	62	38.75
解热镇痛药	30	18.75
中药制剂	17	10.63
循环系统用药	11	6.88
免疫系统用药	9	5.63
外用药	8	5.00
其他	8	5.00
消化系统用药	5	3.13
神经系统用药	3	1.88
呼吸系统用药	3	1.88
生物制品	3	1.88
泌尿系统用药	1	0.63

表 4 ADR 涉及器官或系统及临床表现

涉及器官或系统	n(%)	临床表现
皮肤及其附件	126(78.75)	荨麻疹, 皮肤红肿, 瘙痒, 疼痛, 斑丘疹等
消化系统	15(9.38)	腹痛, 肝功能异常
心血管系统	7(4.38)	心悸, 胸闷, 心慌, 血管性水肿
五官	4(2.50)	结膜充血, 鼻炎, 口腔溃疡
全身性损害	3(1.88)	发热, 过敏性休克, 过敏样反应, 乏力
呼吸系统	2(1.25)	咳嗽, 喉头水肿, 呼吸急促
神经系统	2(1.25)	晕厥, 头痛
其他	1(0.63)	静脉炎, 念珠菌感染

3 讨 论

本调查显示, 女性患者略多于男性, 这可能与女性具有月经期、妊娠期、哺乳期及围绝经期等特殊生理期, 生理状况不同于男性, 对药物敏感性较高、耐受性较差有关^[4]。ADR 可发生于不同性别及不同年龄段的患者, 尤以 40 岁以上的中、老年人比例最高, 占 65.63%, 这可能跟中老年人机体免疫力下降, 患病概率增加, 服药机会增多, 肝、肾功能减退, 对药物的吸收和排泄能力发生改变有关^[5-6]。应加强开展对女性和中老年患者用药可能出现的 ADR 监测工作, 关注特殊人群的用药安全。

本研究中, 口服给药引起 ADR 居首位, 静脉给药居其次, 与其他医院报道的多数不良反应是静脉给药引起的^[7-8], 这与 ADR 报告来源主要为门诊患者及本院专科性质有关。本研究大部分 ADR 上报病例以皮肤及其附件损害为主(78.75%), 皮损呈多样性^[9]。

本研究结果显示, 严重的 ADR 36 例(22.51%), 另外, 3 例新的严重的 ADR 涉及药物及临床表现为阿奇霉素肠溶片导致多型红斑型药疹、季德胜蛇药片导致肝功能异常及美息伪麻片导致荨麻疹型药疹。新的 ADR 15 例, 除 2 例注射用头孢替安引起结膜充血和 1 例贞芪扶正颗粒引起的上消化道出血, 其余 ADR 报告病例均以各种皮疹及皮肤损害为主要临床表现, 其中, 尤以中药制剂引起的新的 ADR 为主。近年来中药制剂发展迅速, 但大多数中成药说明书中不良反应等的内容缺项^[10], 应重视中药制剂的不良反应, 及时向临床反馈相关的 ADR 信息, 降低可预知 ADR 的发生。

本研究上报的 ADR 病例中, 由抗菌药物导致的 ADR 居首位, 共 62 例(38.75%), 涉及的抗菌药物品种共 30 种, 以头孢菌素和青霉素类为主, 与文献^[11]报道一致, 这可能与该两类抗菌药物的广泛使用有关, 抗菌药物导致的不良反应需高度重视。由于专科医院的性质, 本院使用抗菌药物的病例相对较

少, 但存在用量大和疗程长等情况, 其中有 1 例 ADR 即为长疗程使用抗菌药物导致口腔念珠菌感染。临床医师应严格掌握抗菌药物临床应用原则及适应证, 合理应用抗菌药物。

本研究报告中, 由解热镇痛药导致的不良反应仅次于抗菌药物, 且引起严重的 ADR 亦不少见, 其中主要以荨麻疹型药疹最为常见, 以血管性水肿并发喉头水肿最为严重。解热镇痛药导致的 30 例 ADR 报告中, 有 28 例为患者自行于药店购买并服用非处方药(over-the-counter, OTC)所致, 主要涉及药物为含对乙酰氨基酚的感冒药。解热镇痛药是最常见的致敏药物之一, 因此, 即使使用 OTC 药也应谨慎, OTC 药并非绝对安全药, 因皮肤及其附件的损害最直观, 患者会因就医而发现, 而其他系统也可能存在 ADR 的发生但易被忽略, 与其他系统疾病相混淆而不重视 OTC 药物 ADR 的发生及上报。因此, 最好勿自行于药店购买药物服用, 应尽可能咨询药店药师, 在专业人员指导下用药。

本研究中由中药制剂引起不良反应有 17 例(10.63%), 这与文献^[12-13]报道中药制剂可引起相当部分 ADR 的结论一致。中药制剂引起的不良反应可累及全身多个系统, 本研究收集的 ADR 报告有上消化道出血、肝功能损害及紫癜型、荨麻疹型药疹等不同类型病例。随着中药制剂的发展, 改变了传统的给药方式, 越来越多的中药制剂在临床中广泛应用, 而中药制剂由于其配方的复杂性, 尚有许多不良反应不明确, 说明书上亦无标识, 中药制剂尤其是注射剂引起的不良反应报告病例近年来逐渐增多^[14-15], 临床医务工作者在用药过程中要严格掌握用药指征, 加强中成药不良反应的监测, 及时处理和上报相关 ADR, 保障临床用药的安全。

参考文献:

- [1] 高清芳, 刘高峰, 白秀萍. 临床药师工作指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [2] 国家药典委员会编. 中华人民共和国药典[M]. 2 版. 北京: 化学工业出版社, 2006.
- [3] 国家食品药品监督管理局. 药品不良反应监测管理法规与专业知识培训[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2000.
- [4] 吴丽萌, 刘莹珍. 本院 156 例药品不良反应报告分析[J]. 中国药业, 2009, 18(16): 53-54.
- [5] 曹海山, 何鹏彬, 丁以绚. 396 例老年患者应用抗感染药物 ADR 分析[J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(10): 101-102.
- [6] 林红. 151 例临床药物不良反应报告[J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(7): 156-157.
- [7] 张晓娟, 罗宇芬, 杨敏, 等. 本院 2004~2007 年 223 例药品不良反应报告分析[J]. 中国药房, 2008, 19(11): 64-66.
- [8] 李荣, 任小贺. 本院 125 例药品不良反应报告分析[J]. 中国药房, 2009, 20(14): 133-134.
- [9] 陈敏华. 药疹患者 147 例临床分析[J]. 实用医学杂志, 2006, 22(15): 61-62.
- [10] 杨洁江, 马鹏辉. 92 份中成药说明书和 61 份药品不良反应报告表的调查分析[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(2): 66-67.
- [11] 伍俊妍, 吴庆欢, 李国成. 本院 164 例药品不良反应报告分析[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(30): 83-85.
- [12] 吴敏, 吴洪文. 220 例药品不良反应报告的分析[J]. 中国药理学杂志, 2008, 43(4): 60-62.

续表 1 青春期肥胖组、正常组,成年肥胖组、正常组干预前、后各项指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	瘦素(ng/mL)	Ins(mIU/L)	E ₂ (pg/mL)	T(ng/mL)
成年肥胖组(n=40)				
干预前	9.69±2.65 [☆]	29.75±4.22 [☆]	51.12±14.82 [☆]	7.13±2.16 [☆]
干预后	6.26±1.72	18.42±3.53	49.16±14.66	7.82±1.62

*: $P < 0.05$, 与青春期正常组比较; [☆]: $P < 0.05$, 与成年正常组比较。

3 讨论

瘦素是肥胖基因编码的一种单链蛋白激素,主要由脂肪细胞分泌,瘦素参与肝内糖及脂肪代谢^[5],刺激肝糖产生,同时通过对肝脏磷酸烯醇丙酮酸致化酶及肝异生的影响,限制三酰甘油的合成,提高肝脏及外周组织对 Ins 的敏感性^[6]。动物试验表明,Ins 对瘦素代谢是通过直接作用增加 ob 基因的表达和瘦素的产生,瘦素与 Ins 间存在着相互作用,以瘦素、Ins 为中介,在脂肪组织和胰岛 β 细胞之间建立了一个双向反馈调节环^[7],瘦素通过胰岛 β 细胞极化状态抑制 Ins 分泌,减少脂肪合成,降低脂肪的储存^[8],脂肪重量增加使瘦素分泌增加,其血清含量与机体脂肪储存量呈正相关。本研究发现,青春期肥胖组和成年肥胖组血清瘦素、Ins 水平均明显高于正常组($P < 0.05$),同时青春期肥胖组和成年肥胖组瘦素与 Ins 呈正相关,表明高水平的瘦素无助于体质量控制。本研究推测,肥胖患者可能存在瘦素抵抗,瘦素抑制 Ins 分泌的能力下降,使正常的反馈机制被破坏,导致 Ins 水平升高、Ins 抵抗产生。在青春期发育的过程中,ob 基因产物瘦素是传递给生殖系统的一个代谢信号,通过兴奋脑-垂体-性腺轴从而启动青春并能促进青春期的发育^[9]。本研究结果表明,男性青春期肥胖患者存在着性激素失衡,垂体-性腺轴功能紊乱,血清 T 降低, E₂ 升高与正常组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。其机制可能是 T 转化成芳香族 E₂ 增多,致使 E₂ 升高,而 T 水平和 T/E₂ 比值降低;由于脂肪组织中存在芳香化酶,是雄激素转化为雌激素的场所,并且脂肪组织的含量决定雄激素转化为雌激素的速度,脂肪组织含量越多,转化为雌激素的量越高^[10]。下丘脑垂体性腺轴功能紊乱程度与肥胖度呈正相关^[11]。本研究发现,青春期肥胖患者瘦素与 E₂ 呈正相关,与 T 呈负相关($P < 0.05$),瘦素的增加可以提示 E₂ 的增加和 T 下降,与文献报道一致^[12]。由于青春期肥胖男性患者 T 的分泌下降,可能会出现青春期延迟,进而引起性发育障碍。本研究显示,青春期肥胖男性患者瘦素水平较高,经饮食摄入量结构调整、体能锻炼减肥和少量雄性激素等干预后,随体脂的下降,血清瘦素、Ins 水平也明显降低, T 含量升高, E₂ 下降。因此,检测分析青春期男性肥胖患者血清瘦素、Ins、T、E₂ 水平,可以提早发现其内分泌代谢变化以及生殖发育障碍,为临床早期诊断和及早干预提供科学的实验依据。

参考文献:

[1] 唐金凤,陈名道,顾卫琼,等. 上海地区儿童和青少年血清

瘦素水平与肥胖度、青春期发育的关系[J]. 中华内分泌代谢杂志,2006,16(5):284-287.

- [2] Shintani M, Ogawa Y, Nakao K. Insulin resistance, role of leptin and leptin receptor[J]. Nippon Rinsho, 2006, 85(2):327-332.
- [3] 卢永宁,陈斌. 瘦素、结合蛋白相互作用对男性生殖调控研究进展[J]. 中国男科学杂志,2009,23(2):69-70.
- [4] 季成叶. 现代儿童少年卫生学[M]. 北京:人民卫生出版社,2010.
- [5] Sramkova D, Srajer J, Blaha P. Correlation of leptin and anthropometric parameters during weight reduction therapy in obese children[J]. Obesity, 2007, 103(4):487-494.
- [6] 魏佳玲,宋媛,杜香,等. 检测 leptin、IGF-1、IGF-BP3、E₂、T 在肥胖儿发育中的临床意义[J]. 放射免疫学杂志,2008,21(4):374-375.
- [7] Celi F, Bini V, Papi F, et al. Leptin serum levels are involved in the relapse after weight excess reduction in obese children and adolescents[J]. Hormones, 2008, 16(5/6):306-311.
- [8] Iputo JE, Robinson D, Mguni M. Serum leptin concentration in a rural African population[J]. Arch Intern Med, 2007, 78(9):484-488.
- [9] Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin[J]. Nat Genet, 2006, 12(3):318-320.
- [10] 姚泰. 生理学[M]. 北京:人民卫生出版社,2010.
- [11] 郎玉凤,刘长云,丁慧杰,等. 男性肥胖儿童血清瘦素水平测定及意义[J]. 山东医药,2009,49(27):150-152.
- [12] 杜虹,才绍江,丁凤姝,等. 单纯性肥胖男性儿童瘦素与几种内分泌指标检测与分析[J]. 中国实用儿科杂志,2006, 21(2):125-127.

(收稿日期:2011-12-03 修回日期:2012-01-30)

(上接第 1408 页)

- [13] 张吉菲,陈丽华,王英. 244 例药品不良反应报告分析[J]. 中国现代药物应用,2011,5(1):19-21.
- [14] 詹文宝,汪民海. 73 例中药注射剂不良反应报告分析[J]. 现代中药研究与实践,2011,25(1):76-77.

[15] 丁洁卫. 481 例中药注射剂致过敏性休克综合分析[J]. 中国临床药学杂志,2009,18(5):38-41.

(收稿日期:2012-01-03 修回日期:2012-02-20)