

· 药物不良反应及个案报告 ·

550 例药物不良反应报告分析

丁雄芳(宁波市第一人民医院,浙江宁波 315010)

摘要 目的:分析我院药物不良反应的特点,促进临床合理用药。**方法:**收集我院 2007 年 1 月 1 日~2008 年 8 月 31 日的 550 份 ADR 报告。对引起 ADR 的药品种类、给药途径、ADR 所致器官损害、ADR 患者的不良反应史等进行统计分析。**结果:**550 例 ADR 报告中,中老年患者占 28.0%;抗生素 ADR 占 61.64%;静脉滴注给药时发生 ADR 占 70.0%。ADR 的主要临床表现为皮疹、头晕、头痛及胃肠道反应。**结论:**应结合药物不良反应的特点和规律,严格把握用药适应证,加强用药监护,采取有针对性地监测和管理,尽量减少不良反应的发生。

关键词 药物不良反应(ADR);合理用药

中图分类号:R969.3

文献标识码:C

文章编号:1006-0111(2008)06-0472-04

Analysis of 550 adverse drug reaction reports

DING Xiong-fang (No. 1 people's hospital of Ningbo, Ningbo 315010, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the characteristics of adverse drug reaction and promote rational clinical drug use. **Methods:** 550 ADR reports of our hospital during 1.1.2007 and 8.1.2008 has been collected. The categories and administration route of drugs that have caused ADR were statistically analyzed as well as the damaged organs caused by ADR and ADR patients' adverse drug reaction history. **Results:** Among the total 550 reports, the percentage of middle aged and elderly patients was 28.0%; the percentage of ADR caused by antibiotics was 61.64%; and that of ADR caused by intravenous drip was 70.0%. The major clinical manifestation of ADR were tetter, dizziness, headache and gastrointestinal reaction. **Conclusion:** based on the characteristics and discipline of ADR, the adapted symptoms of drugs should be strictly controlled, and supervision on drug use should be strengthened. Detection and management on ADR should be target-oriented taken to minimize the occurrence of ADR.

KEY WORDS ADR; rational drug use

药物不良反应(adverse drug reactions, ADR)是指正常剂量的药物用于预防、诊断、治疗疾病或调节生理机能时,出现的有害的和与用药目的无关的反应。它包括药品的副作用(副反应)、毒性作用(毒性反应)和过敏反应(变态反应)。ADR 的监测是加强药品管理,提高用药质量和医疗水平的一种重要手段,是确保人们安全用药的重要措施。随着 ADR 监测制度在我国不断深入,临床的医护人员及药师对于药品不良反应报告的意识也不断加强。笔者收集本院 2007 年 1 月至 2008 年 8 月的 550 份 ADR 报告,进行总结和分析,以与同行交流、分析和探讨,进一步提高药物不良反应的警戒性,尽量避免严重药物不良反应的发生,为保障患者用药安全筑起一道有效屏障。

1 资料与方法

作者简介:丁雄芳(1971-),女,主管药师。Tel:13216821209,(0574)27768699,E-mail:chenxiang@nbip.net.

收集本院 2007 年 1 月 1 日~2008 年 8 月 31 日的 ADR 报告,其中符合要求的报告 550 份。利用 Excel 表格分类及手工筛选的方法,按患者自然情况、引起 ADR 的药品种类、给药途径、ADR 所致器官损害、ADR 患者的不良反应史等进行统计分析。

2 结果

2.1 患者性别与年龄分布 550 例发生 ADR 的患者中男性占 42.36%,女性占 57.64%。患者中年龄最大者为 100 岁,最小者为 15 岁。ADR 在不同年龄段的分布见表 1。

2.2 不同给药途径与 ADR 的关系 在患者的不同给药途径中,静脉滴注所引发的 ADR 比例最高,占总例数的 70%。不同给药途径对 ADR 发生的影响见表 2。

2.3 引起 ADR 的药品种类及其构成比 ADR 报告中涉及的药品,抗微生物药物比例最高,占总例数的 61.64%。引起 ADR 的药品种类及例数见表 3。

表 1 ADR 患者的年龄分布

年龄/岁	例数	构成比(%)
<18	19	3.45
18~29	105	19.09
30~39	100	18.18
40~49	74	13.45
50~59	98	17.82
≥60	154	28.00
合计	550	100

注:本院无儿科,故小于 18 岁的患者很少

表 2 不同给药途径 ADR 的发生比例

给药途径	例数	构分比(%)
静滴	385	70.00
静注	81	14.73
口服	77	14.00
肌注	4	0.73
皮肤	2	0.36
皮下	1	0.18
合计	550	100

表 3 引起 ADR 的药品种类及例数

药物分类	药物品种		ADR 例次	
	品种数	构成比(%)	例次	构成比(%)
抗微生物药物	54	36.00	339	61.64
中药	18	12.00	52	9.45
心脑血管系统	15	10.00	54	9.82
消化系统	13	8.67	20	3.64
营养及辅助治疗类	12	8.00	28	5.09
抗肿瘤药	11	7.33	14	2.55
其他	9	6.00	9	1.64
解热镇痛抗炎药	7	4.67	16	2.91
镇痛药	5	3.33	5	0.91
激素类	4	2.67	11	2.00
抗癫痫药	2	1.33	2	0.36
合计	150	100	550	100

2.4 引起 ADR 的抗微生物药物及其构成比 在抗微生物药物引起的 ADR 中,以喹诺酮类比例最高,占总例数的 26.84%,其次为青霉素类和头孢菌素及碳青霉烯类,见表 4。

2.5 ADR 涉及的器官/系统分类及临床表现 550 例 ADR 报告中,ADR 发生程度以轻度为主,以皮肤及其附件损害最多,其次为消化系统和循环系统损害,见表 5。

2.6 ADR 患者的不良反应史 550 例 ADR 报告中,有不良反应史的为 25 例,占 4.55%,无不良反应史的为 479 例,占 87.09%,不详的为 46 例,占 8.36%;有不良反应家族史的仅为 1 例,无家族史的为 488 例,占 88.73%,不详的为 61 例,占 11.09%。

3 讨论

表 4 引起 ADR 的抗微生物药物的种类与例次

药物类别	品种	例数	构成比(%)
喹诺酮类	环丙沙星,左氧氟沙星,加替沙星,培氟沙星,洛美沙星,莫西沙星	91	26.84
青霉素类	青霉素 G,阿莫西林,哌拉西林,氨苄西林,阿洛西林,呋布西林,美洛西林,氯唑西林	70	20.65
头孢菌素及碳青霉烯类	头孢唑林,头孢曲松,头孢唑辛,头孢氨苄,头孢唑酮,头孢克洛,头孢西丁,头孢唑肟,头孢替安,头孢唑肟,头孢米诺,头孢地嗪,头孢美唑,亚胺培南,氨曲南	62	18.29
林可霉素类	林可霉素,克林霉素	50	14.75
氨基糖苷类	阿米卡星,依替米星,西索米星,奈替米星	24	7.08
大环内酯类	红霉素,罗红霉素,阿齐霉素	18	5.31
硝基咪唑类	甲硝唑,奥硝唑,替硝唑	8	2.36
抗结核类	异烟肼,利福平,吡嗪酰胺,乙胺丁醇	5	1.47
多肽类	万古霉素,替考拉宁	3	0.88
抗病毒类	阿昔洛韦,更昔洛韦,阿糖腺苷	3	0.88
磺胺类	柳氮磺吡啶	2	0.59
抗真菌类	伊曲康唑,两性霉素 B	2	0.59
氯霉素类	氯霉素	1	0.29
合计	54	339	100

表 5 ADR 涉及的器官/系统分类及临床表现

涉及器官/系统	例数	构成比(%)	临床表现
皮肤及其附件系统	161	29.27	皮疹、丘疹、荨麻疹、瘙痒
消化系统	92	16.73	恶心、呕吐、腹痛、药物性肝炎、消化道出血
循环系统	84	15.27	潮红、高血压、脑出血、心动过速、心力衰竭、静脉炎
神经系统	71	12.91	头晕、头痛、耳鸣、麻木、抽搐、症状性癫痫
呼吸系统	63	11.45	胸闷、憋气、呼吸困难、换气过度
全身反应	41	7.45	发热、寒战、不适
血液系统	27	4.91	白细胞减少、血小板减少、电解质异常
泌尿系统	5	0.91	血尿、蛋白尿、肾功能异常
运动系统	3	0.55	踝关节肿胀、腰背痛
过敏性休克	3	0.55	大汗、昏迷
合计	550	100	

3.1 年龄因素 在年龄分布上,本次调查中 60 岁以上患者占总例数的 28.00%。老年人因内脏功能的减退,肝肾功能不全,肝脏代谢功能及肾清除率降低,可使药物的代谢动力学发生改变,或对作用于某些器官的药物敏感性增强,以致出现不良反应或毒性。老年人常患有几种慢性病,且病情复杂,往往同时使用多种药物治疗,药物相互作用也是引起 ADR 的重要原因之一^[1]。伴随我国人口的老龄化趋势,应加强对老年患者 ADR 的监测工作。

3.2 给药途径因素 在所有给药途径中,静脉给药

引起的 ADR 远远高于其他给药途径。这是因为静脉给药时药物直接进入人体循环,无首过效应,故其药理作用以及不良反应较口服给药迅速而强烈;另外,由于药物直接进入人体,对制剂的质量要求比其他制剂要高许多,而某些注射药品质量不高,杂质过多,也是引起各种不良反应的因素之一;同时静脉给药使得产生 ADR 的成因较多,如内毒素、pH 值、微粒、渗透压、给药速度等。因此,临床上凡能用口服或肌肉注射达到治疗目的的,原则上不应采用静脉给药,必须静脉给药时,医生应认真询问患者 ADR 史,严格掌握适应证,在用量范围内用药,护士给药时注意进行正确的操作,避免因药液配伍不当、配制的液体放置时间过久、滴注速度快等引起不良事件,同时应加强临床监护。

3.3 中药制剂的不良反应 调查中发现,由中药引起的 ADR 共 52 例占总例数的 9.45%,其中中药注射剂引起的占 44 例,这与其在临床上的广泛应用有关。中药制剂 ADR 的高发生率究其原因可能有以下几点,一是中成药所含有效成分复杂,人们对其有效成分的药理、毒理、疗效等方面的机制至今尚未完全阐明,在缺乏科学有效的内在质量控制方法下极易引发 ADR;二是中药注射剂中的微粒对人体造成的危害十分严重,微粒在体内无法正常代谢,可引发静脉炎、过敏反应、热源反应等。另外药物配伍应用可改变溶剂性质,使药物的溶解性改变而引入微粒^[2]。由此可见,中药杂质、微粒含量、溶解性及稳定性等对 ADR 的发生都有直接影响。

3.4 抗微生物药物的不良反应 由表 3 可知,在本次调查中,由抗微生物药物引起的 ADR 占到 60% 以上,这与目前抗微生物药物在临床的大量使用有关。抗微生物药物中又以喹诺酮类引发 ADR 最多,达 91 例。严重不良反应方面主要有左氧氟沙星引起的过敏性休克和喉部痉挛,哌拉西林引起的消化道出血、白细胞减少,奈替米星、阿奇霉素、抗结核药引起的药物性肝炎,克林霉素引起的寒战、高热、呼吸困难、紫绀,甲硝唑引起的白细胞减少等。

喹诺酮类药物由于抗菌谱广,抗菌活性强,使用方便,近年来临床应用日益广泛,但有关其 ADR 的报道也在增多,涉及多种临床表现,有些发生了严重的 ADR。老年人、肝肾功能不全以及有糖尿病和中枢神经系统疾病的患者更易引发 ADR。左氧氟沙星的 ADR 发生率远远高于其他药物,发生数达到了 54 例。一是因为左氧氟沙星在临床应用广泛,使用率高;二是由于左氧氟沙星的应用不当及耐药菌增加,使剂量不断提高,使得 ADR 增加。加替沙星因诱发严重血糖紊乱于 2006 年 5 月由其生产企业百

时美施贵宝公司宣布主动召回^[3]。2006 年 6 月加替沙星已宣布在美国、加拿大撤市。我国国家食品药品监督管理局也于 2007 年 1 月发布《关于修订加替沙星制剂说明书的通知》,“糖尿病患者”被添加到禁忌项中,并将“血糖异常”作为警示语。严格把握适应证,避免对喹诺酮类有 ADR 高危因素的患者使用,控制给药剂量和疗程,同时在静脉滴注中采取避光、控制滴速、加强监护等措施,可减少其不良反应的发生。

阿奇霉素为大环内酯类静脉给药的代 表 药 物,其 ADR 以胃肠道损害最为多见,其次还有皮疹和肝损害等,近年来临床上还发现了一些新的不良反应,如过敏性休克、心律紊乱、血压下降、尿潴留、视力听力损害等,其中又以过敏性休克发生率最高^[4]。阿奇霉素不良反应的发生速度较快,因此给药后应密切观察患者对药物的反应,如发现异常,立即停药并对症治疗。

克林霉素为国家基本用药,其抗菌谱广,无需做过敏试验,临床应用较为广泛,近年,随着药物不良反应监测制度的不断完善,克林霉素的 ADR 报道也不断增多。克林霉素具有神经肌肉阻滞作用,而且有多个作用部位,对突触前、受体、通道及肌肉均具有阻滞作用^[5],基于这一药理特性,联合用药中,尤其与麻醉药、肌松药、镇痛药、催眠药、镇静药与其他中枢神经系统抑制药等联合应用时,均可能因其各自的神经肌肉阻滞与中枢抑制作用的累加和协同,出现肌肉松弛加重、呼吸抑制或麻痹、心功能抑制,最后导致呼吸与心搏骤停,因此与上述药物合用时,需注意调整用量。

抗结核治疗方案中,异烟肼在肝内经过乙酰化后分解成异烟酸和乙酰肼,后者与肝细胞内大分子共价结合造成肝细胞坏死,利福平等药酶诱导剂增加乙酰肼的产生,从而增加异烟肼对肝脏的毒性。吡嗪酰胺本身也具有明显的肝毒性,合用也可增强肝毒性。其他类别的抗生素也都有各自的特点,临床上须严格按照《抗生素临床应用指导原则》慎重选用,减少或避免无明显指征用药、预防用药、联合用药、用药剂量过大、疗程过长等情况的出现,以减少 ADR 的发生,确保患者用药安全。

3.5 不良反应史与 ADR 有研究表明,发生药物过敏与机体因素密切相关,凡属过敏体质患者均有较高的药物过敏倾向。此次统计分析发现,550 例不良反应报告中,既往药品不良反应史不详的 46 例,家族药品不良反应史不详 61 例。提示医务人员在用药前应仔细询问用药史及药物过敏史,特别是喹诺酮类等不需要做过敏试验的药物,更需仔细,从

而尽量减少 ADR 的发生。

综上所述,药物不良反应的发生有其自身的特点,做好 ADR 的监测工作,及时报告,能减少 ADR 的重复发生。医院应不断完善 ADR 监测报告的制度,同时临床医师应加强责任心,提高监测、处理 ADR 的水平,严格把握适应症,加强用药监护,尽量减少不良反应的发生。

参考文献:

[1] Tulner LR, Frankfort SV, Gijzen GJ, et al. Drug-drug interac-

tions in a geriatric outpatient cohort: prevalence and relevance [J]. *Drugs Aging*, 2008, 25(4): 343.

[2] 于文源. 305 例药物不良反应的整理分析[J]. *中国现代药物应用*, 2007, 11: 61.

[3] 孙忠实. 第 5 个氟喹诺酮类药物-加替沙星撤市的思考[J]. *中国药物警戒*, 2006, 3(4): 220.

[4] 王晓瑜, 杜文民, 王宏敏, 等. 164 例阿奇霉素不良反应分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2005, 15(10): 1550.

[5] Paul Waish. *Physicians' Desk Reference* [M]. Montvale: Medical Economics Company, 2000; 2423.

收稿日期:2008-10-28

三七总皂苷注射剂致过敏性休克 1 例

姜政华(福建省南平市第一医院药学部,福建 南平 35300)

关键词 三七总皂苷;不良反应;过敏性休克

中图分类号:R286

文献标识码:D

文章编号:1006-0111(2008)06-0475-01

1 临床资料

患者,男,65 岁,2007 年 7 月以腔隙性脑梗死、高血压三级入院,否认既往药物过敏史。查体:体温 36.5℃,脉搏 70 次/分,血压 150/85 mmHg。入院后首次给予注射用三七总皂苷 0.3 g(注射用血栓通,广西梧州制药厂,批号:070516)加入 5% 葡萄糖注射液 250 mL 静脉滴注。当液体滴注约 10 min 时,患者出现面部潮红、全身搔痒等症状,随后出现打哈欠、全身湿冷、胸闷、意识模糊,呼吸困难。查体:血压下降到 9.3/5.3 kPa(70/40 mmHg),心率 45 次/min,律齐,两肺呼吸音减弱。考虑为过敏性休克。立即停用血栓通,给予吸氧,静脉推注地塞米松 5 mg,静脉滴注 0.9% 氯化钠注射液加多巴胺注射液 20 mg,同时静脉滴注地塞米松 10 mg。15 min 后患者心率 115 次/min, BP17.5/10 kPa(132/75 mmHg),皮肤湿冷、呼吸困难等症状缓解,立即停用多巴胺。患者出现全身淡红色丘疹,皮肤搔痒,加用 10% 葡萄糖酸钙注射液 10 mL 静脉推注抗过敏。60 min 后患者症状明显好转。

2 讨论

注射用三七总皂苷,为中药三七中提取的有效

活性成分,用于瘀血阻络、中风偏瘫、胸痹心痛及视网膜中央静脉阻塞症。因具有活血祛瘀、通脉活络作用。近年来在临床上应用日渐广泛。本例为中药注射液三七总皂苷引起严重过敏性休克的病例,患者无药物过敏史,发生反应为入院的首次用药,可排除其他原因引起的致敏,可确定为本药引起的少见严重病例。

中药注射液因成份比较复杂,近年来不良反应报道较多。三七总皂苷注射剂的不良反应以过敏反应为常见,以皮肤过敏反应为主,而本例不良反应为速发型的药物变态反应。其说明书对不良反应描述为“尚不明确”,在注意事项中提及“可能出现头面部发红,潮红,轻微头胀痛是常见的反应,偶有轻微皮疹,尚可继续用药”。文献报道的本药不良反应主要为皮肤过敏反应,少见引起过敏性休克病例。

含有三七皂苷成份的中药制剂比较多,不同厂家有不同的名称如血栓通、血塞通、路路通、络泰等注射剂及三七片等制剂,这些制剂含有相似成份,可能引起同样的不良反应。医生在选择用药时应了解药物的成分,并详细询问患者的过敏史,尤其是中药制剂过敏史,对于首次使用本类药物注射剂的患者,滴速应缓慢,并注意观察,如有不良反应发生,应立即停药,及时处理,以防发生严重不良后果。如患者有过敏体质,尽量避免使用。