

2016-2020年北京协和医院严重药品不良反应临床分析

孙雯娟, 胡扬, 左玮, 唐彦, 都丽萍, 闫雪莲, 杨阳, 唐筱婉, 邹羽真, 赵蕾蕾, 梅丹, 张波* (中国医学科学院北京协和医学院, 北京协和医院药剂科, 疑难重症及罕见病国家重点实验室, 北京 100730)

摘要 目的: 分析北京协和医院严重药品不良反应(SADR)的药品种类、发生机制、危险因素、防治措施, 为临床安全用药提供参考。方法: 收集2016年1月至2020年12月北京协和医院上报的药品不良反应病例, 根据《常见严重药品不良反应技术规范及评价标准》确定SADR, 并对怀疑药品、SADR类型、发生时间及转归进行回顾性分析。结果: 2016年1月至2020年12月上报药品不良反应共585例, 按照ADR报告评价标准确定64例为SADR, 包括过敏性休克、颅内出血、消化道出血、DRESS综合征、Stevens-Johnson综合征、窦性停搏、维甲酸分化综合征等。涉及男性35例, 女性29例, 年龄>65岁老年患者20例(31.25%)。20例既往有食物或药物过敏史, 54例停药或对症治疗后好转, 8例停药或未停药未好转, 1例转归不详, 1例死亡。药品种类排名前5位的分别为抗肿瘤药(20例, 31.25%)、抗感染药物(14例, 21.88%)、血液和造血系统药物(12例, 18.75%)、免疫抑制药(5例, 7.81%)、诊断用药物(4例, 6.25%)。累及系统排名前5位的分别为全身症状(23例, 35.94%)、血液系统(9例, 14.06%)、心血管系统(9例, 14.06%)、皮肤及其附件(8例, 12.50%)、消化系统(8例, 12.50%)。结论: 需要加强特殊人群、特定药品的用药前评估筛查、皮试、预处理和抢救准备措施, 及时更新先进的救治技术, 规范救治流程, 做到早发现、早报告、早治疗, 提高救治率。充分发挥临床药师对不良反应管理作用, 减少严重不良反应发生。

关键词: 严重药品不良反应; 报告; 临床分析; 合理用药; 安全用药; 临床药师

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)04-0452-11

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.04.010

Clinical Analysis of Severe Adverse Drug Reactions in Peking Union Medical College Hospital from 2016 to 2020

Sun Wenjuan, Hu Yang, Zuo Wei, Tang Yan, Du Liping, Yan Xuelian, Yang Yang, Tang Xiaowan, Zou Yuzhen, Zhao Leilei, Mei Dan, Zhang Bo* (Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College; Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital; State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Beijing 100730, China)

Abstract Objective: To analyze the drug types, mechanisms, risk factors and preventions and treatment

measures of severe adverse drug reactions (SADR) in Peking Union Medical College Hospital, and provide references for safety drug use in clinical practice. **Methods:** The ADRs cases reported by the hospital were collected from January 2016 to December 2020. The SADRs were determined according to the “severe adverse drug reaction technology standards and evaluation criterion”. The suspected drugs, type, occurrence time and outcome of SADR cases were retrospectively analyzed. **Results:** A total of 585 ADRs were reported in the period between January 2016 and December 2020. According to the evaluation criterion of ADR, 64 cases were determined as SADRs, including anaphylactic shock, intracranial hemorrhage, gastrointestinal bleeding, dress syndrome, Stevens-Johnson syndrome, sinus arrest, retinoic acid differentiation syndrome, etc. They comprised 35 males and 29 females, and there were 20 elderly patients over 65 years old (31.25%). 20 patients had a history of food or drug allergy. 54 patients got better after drug withdrawal or symptomatic treatment, 8 patients didn't get better after drug withdrawal or without drug withdrawal, 1 patient had an unknown outcome, and 1 patient died. The top 5 drugs categories were antineoplastic drugs (20 cases, 31.25%), antibacterial drugs (14 cases, 21.88%), blood and hematopoietic system drugs (12 cases, 18.75%), immunosuppressive drugs (5 cases, 7.81%) and diagnostic drugs (4 cases, 6.25%). The top 5 involved systems were systemic symptoms (23 cases, 35.94%), blood system (9 cases, 14.06%), cardiovascular system (9 cases, 14.06%), skin and accessories (8 cases, 12.50%), and digestive system (8 cases, 12.50%). **Conclusion:** It is necessary to strengthen pre-medication evaluation and screening, skin test, pre-treatment and rescue preparation measures for special populations and certain drugs, update advanced treatment technology timely, standardize treatment process, and achieve early detection, early report and early treatment, so as to improve the treatment rate. Give full play to the role of clinical pharmacists in adverse reactions management and reduce the occurrence of SADR.

Keywords: severe adverse drug reactions; case; clinical analysis; rational drug use; safety drug use; clinical pharmacists

在英国,社区和医疗机构中药品不良反应(Adverse Drug Reaction, ADR)的高流行率(7.2%~8.4%)是对药品管理和患者安全策略的重要挑战^[1]。药品不良反应导致5%~8%的计划外住院,每年费用25亿英镑。世界范围内都在采取措施减少可预防的药品不良反应^[2]。严重药品不良反应(Serious Adverse Drug Reactions, SADR)会危及生命、致癌、致畸、致缺陷、住院或者住院时间延长以及死亡^[3]。北京协和医院(以下简称:我院)自20世纪80年代末开展ADR监测工作,2007年被原北京市食品药品监督管理局列为北京市10家药物警戒工作站之一,我院从不良反应监测、处置、报告、警戒、反馈,相关药品遴选与暂停,应急预案启动,安全培训等各方面都在不断摸索和持续改进^[4-5],充分发挥药师保障临床用药安全的专业技术作用。

本文对2016-2020年我院发生的64例严重药品不良反应报告进行回顾性分析,在了解ADR发生规律、报告和监测现状的基础上,重点分析典型的SADR,以期为合理用药、降低SADR发生提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

2016年1月至2020年12月我院上报ADR共585例,按国家《常见严重药品不良反应技术规范及评价标准》筛选严重不良反应64例。

1.2 统计方法

对64例SADR报告进行信息提取,主要分析指标包括患者性别、年龄、既往史,怀疑药品剂型、给药途径、药品种类,ADR累及系统及临床表现、关联性评价、发生时间及转归。药品种类依据《新编药理学》(第18版)进行分类,采用Excel电子

表格和手工检索对数据进行回顾性分析与描述。

2 结果

5年上报ADR共585例,其中SADR 64例(10.94%)。比例虽不高,但病情严重。64

例SADR中,男性35例,女性29例,男女比例1.21:1。50~80岁占比最高(57.81%),其中65岁以上20例,占比31.25%,详见表1。20例既往有食物或药物过敏史。

表1 2016-2020年SADR患者基本信息

年龄	性别		合计/例	构成比/%
	男/例	女/例		
< 20	2	3	5	7.81
20~29	2	2	4	6.25
30~39	4	1	5	7.81
40~49	6	2	8	12.50
50~59	6	8	14	21.88
60~69	10	4	14	21.88
70~79	4	5	9	14.06
> 80	1	4	5	7.81

2.1 怀疑药品剂型、给药途径和药品分类

SADR怀疑药品共涉及6种剂型,排名前3位的分别是注射液23例(35.94%)、片剂22例(34.38%)、注射用无菌粉末16例(25.00%);涉及9种给药途径,排名前3位的分别是静脉滴注27例(42.19%)、口服给药24例(37.50%)、

静脉注射5例(7.81%),详见表2。SADR怀疑药品种类排名前5位的分别为抗肿瘤药(20例,31.25%)、抗感染药物(14例,21.88%)、血液和造血系统药物(12例,18.75%)、免疫抑制药(5例,7.81%)、诊断用药物(4例,6.25%),详见表3。

表2 2016-2020年SADR怀疑药品给药剂型和给药途径分布

分类	病例数	构成比/%
剂型		
注射液	23	35.94
片剂	22	34.38
注射用无菌粉末	16	25.00
胶囊剂	1	1.56
散剂	1	1.56
贴剂	1	1.56
给药途径		
静脉滴注	27	42.19
口服给药	24	37.50
静脉注射	5	7.81
肌内注射	2	3.13
静脉泵入	2	3.13
皮下注射	1	1.56
经皮给药	1	1.56
球内注射	1	1.56
直肠给药	1	1.56

表3 2016-2020年SADR怀疑药品种类及药品名称

药品种类	品种数	病例数	构成比 /%	主要药品名称及涉及病例数
抗肿瘤药	15	20	31.25	依托泊苷注射液(3例)、卡培他滨片(2例)、注射用甲氨蝶呤(2例)、贝伐珠单抗注射液(2例)、甲苯磺酸索拉非尼片(1例)、多西他赛注射液(1例)、甲氨蝶呤片(1例)、美司钠注射液(1例)、纳武利尤单抗注射液(1例)、培门冬酶注射液(1例)、注射用顺铂(1例)、维A酸片(1例)、注射用环磷酰胺(1例)、注射用硼替佐米(1例)、紫杉醇注射液(1例)
抗感染药物	11	14	21.88	注射用头孢呋辛钠(3例)、注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(2例)、阿奇霉素片(1例)、伏立康唑片(1例)、复方磺胺甲噁唑片(1例)、注射用醋酸卡泊芬净(1例)、盐酸莫西沙星氯化钠注射液(1例)、利奈唑胺葡萄糖注射液(1例)、注射用头孢美唑钠(1例)、注射用盐酸万古霉素(1例)、左氧氟沙星氯化钠注射液(1例)
血液和造血系统药物	8	12	18.75	阿司匹林片(4例)、华法林钠片(2例)、阿加曲班注射液(1例)、肝素钠注射液(1例)、琥珀酰明胶注射液(1例)、利伐沙班片(1例)、蔗糖铁注射液(1例)、重组人粒细胞刺激因子注射液(1例)
免疫抑制药	4	5	7.81	硫唑嘌呤片(2例)、复方倍他米松注射液/醋酸泼尼松片(1例)、环孢素软胶囊/醋酸泼尼松片(1例)、吗替麦考酚酯分散片(1例)
诊断用药物	3	4	6.25	钆喷酸葡胺注射液(2例)、复方泛影葡胺注射液(1例)、注射用六氟化硫微泡(1例)
内分泌系统药物	2	3	4.68	唑来膦酸注射液(2例)、甲巯咪唑片(1例)
麻醉镇痛药	2	2	3.13	芬太尼透皮贴剂(1例)、盐酸利多卡因注射液(1例)
心血管系统药物	2	2	3.13	地高辛片(1例)、马来酸依那普利片(1例)
消化系统药物	1	1	1.56	复方聚乙二醇电解质散(1例)
中枢神经系统药物	1	1	1.56	盐酸美金刚片(1例)

2.2 严重不良反应累及系统和主要临床表现

严重不良反应累及系统排名前5位的分别为全身症状(23例, 35.94%)、心脑血管系统(9

例, 14.06%)、血液系统(9例, 14.06%)、皮肤及其附件(8例, 12.50%)、消化系统(8例, 12.50%), 详见表4。

表4 2016-2020年SADR累及系统及主要临床表现

系统分类	病例数	构成比 /%	临床表现及涉及病例数
全身症状	23	35.94	过敏性休克(21例)、呼吸抑制(1例)、继发感染性休克(1例)
心脑血管系统	9	14.06	颅内出血(3例)、心动过缓(2例)、窦性停搏(1例)、心力衰竭(1例)、心肌损伤(1例)、心绞痛发作(1例)
血液系统	9	14.06	全血细胞减少症(4例)、血小板减少症(2例)、中性粒细胞减少症(1例)、高白细胞血症(1例)、维甲酸分化综合征(1例)

续表 4

系统分类	病例数	构成比 /%	临床表现及涉及病例数
消化系统	8	12.50	消化道出血 (4 例)、重度肝损伤 (2 例)、肠梗阻 (严重) (1 例)、严重恶心呕吐 (1 例)
皮肤及其附件	8	12.50	全身皮疹 (4 例)、DRESS 综合征 (2 例)、Stevens-Johnson 综合征 (1 例)、手足综合征 (1 例)
呼吸系统	3	4.68	卡氏肺囊虫感染 (1 例)、急性肺水肿 (1 例)、肺栓塞 (1 例)
精神和神经系统	2	3.13	5-羟色胺综合征 (1 例)、双下肢感觉运动障碍 (1 例)
泌尿系统	2	3.13	血尿 (2 例)

2.2.1 全身症状

23 例全身症状 SADR 中, 21 例是过敏性休克。抗感染药物引起过敏性休克 6 例 (注射用头孢呋辛钠 3 例, 注射用头孢美唑钠 1 例、注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠 1 例, 盐酸莫西沙星氯化钠注射液 1 例): 5 例发生在给药后 5 min 内, 1 例 (盐酸莫西沙星氯化钠注射液) 发生在给药 30 min 后, 1 例既往有头孢哌酮过敏史, 4 例为麻醉术前预防性使用抗感染药物。抗肿瘤药引起过敏性休克 5 例 (依托泊苷注射液 1 例、紫杉醇注射液 1 例、培门冬酶注射液 1 例、美司钠注射液 1 例、纳武利尤单抗注射液 1 例): 4 例发生在给药后 20 min 内, 1 例 (美司钠注射液) 发生在给药 1 d 后。4 例诊断用药物致重度速发型过敏反应, 发生时间均在用药后 15 min 内, 其中 2 例分别有药物、食物过敏史。另外,

应用阿司匹林片、蔗糖铁注射液、琥珀酰明胶注射液、吗替麦考酚酯分散片、唑来膦酸注射液引起过敏性休克的患者, 既往分别有药物、食物过敏史。1 例腹腔镜术前肠道准备患者, 饮用复方聚乙二醇电解质散 1 h 后, 出现过敏性休克。1 例肾移植患者, 长期口服环孢素和泼尼松引发感染性休克。1 例视网膜脱离患者, 利多卡因和罗哌卡因行右眼球后麻醉操作, 即刻出现呼吸抑制。23 例全身症状 SADR 转归均为痊愈 / 好转。

2.2.2 血液系统严重不良反应

血液系统严重不良反应共 9 例 (14.06%), 怀疑药品为抗肿瘤药 (3 例)、抗感染药物 (3 例)、免疫抑制药 (2 例)、血液和造血系统药物 (1 例)。其中 8 例为严重骨髓抑制, 1 例为维甲酸分化综合征。6 例转归痊愈 / 好转, 3 例未好转, 详见表 5。

表 5 2016—2020 年血液系统严重不良反应病例及可疑药品情况

性别	年龄	药品	不良反应类型	给药量	发生时间	转归
男	38	维 A 酸片	维甲酸分化综合征	20 mg bid	给药 3 d 后	停药并对症治疗, 好转
女	17	硫唑嘌呤片	全血细胞减少症 (IV 度)	50 mg bid	给药 20 d 后	停药并对症治疗, 痊愈
男	48	复方磺胺甲噁唑片	中性粒细胞减少症 (IV 度)	3 片 q6h	给药 1 d 后	未停药, 未好转
男	24	左氧氟沙星氯化钠注射液	血小板减少症 (III 度)	0.5 g qd	给药 18 d 后	停药并对症治疗, 未好转
男	45	注射用硼替佐米	全血细胞减少症 (IV 度)	2.6 mg q3w	给药 20 d 后	停药并对症治疗, 好转
男	34	硫唑嘌呤片	全血细胞减少症 (IV 度)	50 mg qd	给药 2 d 后	停药并对症治疗, 好转
女	83	利奈唑胺葡萄糖注射液	血小板减少症 (IV 度)	600 mg bid	给药 7 d 后	停药并对症治疗, 未好转
男	69	重组人粒细胞刺激因子注射液	高白细胞血症 (严重)	300 μ g qd	给药 7 d 后	停药并对症治疗, 好转
男	64	卡培他滨片	全血细胞减少症 (IV 度)	4.5 g bid	服药 9 d 后	停药并对症治疗, 好转

2.2.3 心脑血管系统严重不良反应

心脑血管系统严重不良反应共9例(14.06%), 怀疑药品为抗肿瘤药(4例)、血液和造血系统药物(3例)、心血管系统药物(1例)、抗感染药物(1例)。4例抗肿瘤药引起SADR中, 2例为依托泊

苷诱发的心力衰竭和心动过缓; 血液和造血系统药物引起的SADR主要为颅内出血(3例); 心血管系统药物引起的SADR为窦性停搏(1例)。6例心毒性SADR转归为痊愈/好转; 颅内出血SADR 1例好转, 1例未好转, 1例死亡。详见表6。

表6 2016-2020年心脑血管系统严重不良反应病例及可疑药品情况

性别	年龄	药品	不良反应类型	给药量	发生时间	转归
女	53	注射用顺铂	心肌损伤	60 mg once	给药3疗程后	停药并对症治疗, 好转
男	74	伏立康唑片	心动过缓	0.2 mg q12h	给药4 d后	停药并对症治疗, 好转
男	54	贝伐珠单抗注射液	心绞痛发作	300 mg qd	给药20 min后	停药并对症治疗, 痊愈
女	85	地高辛片	窦性停搏	0.25 mg qd	给药3月后	停药并对症治疗, 痊愈
女	21	阿加曲班注射液	颅内出血	20 mg qd	给药1 d后	停药并对症治疗, 好转
男	61	华法林钠片/ 阿司匹林片/ 利伐沙班片	颅内出血	3 mg qd/ 0.1 g qd/ 20 mg qd	给药30 d后	死亡
女	8	依托泊苷注射液	心动过缓	150 mg qd	给药5 min后	停药并对症治疗, 好转
女	5	依托泊苷注射液	心力衰竭	100 mg qd	给药2 d后	停药并对症治疗, 好转
男	55	肝素钠注射液/ 阿司匹林片/ 替格瑞洛片	颅内出血	12500 U 静脉泵入 /0.3 g qd/ 180 mg qd	给药7 h后	停药并对症治疗, 未好转

2.2.4 皮肤及其附件严重不良反应

皮肤及其附件严重不良反应共8例(12.50%), 怀疑药品为抗感染药物(3例)、抗肿瘤药(2例)、心血管系统药物(1例)、内分泌系统药物(1例)、免疫抑制药(1例)。SADR

表现全身皮疹(严重)4例, DRESS综合征2例, Stevens-Johnson (Stevens Johnson Syndrome, SJS) 综合征1例, 手足综合征1例。转归均为好转, 详见表7。

表7 2016-2020年皮肤及其附件严重不良反应病例及可疑药品情况

性别	年龄	药品	不良反应类型	给药量	发生时间	转归
男	9	甲巯咪唑片	全身皮疹	10 mg bid	给药10 d后	停药并对症治疗, 好转
男	50	甲苯磺酸索拉非尼片	全身皮疹	400 mg bid	给药18 d后	停药并对症治疗, 好转
男	42	卡培他滨片	手足综合征(Ⅲ度)	1.5 g bid	给药14 d后	停药并对症治疗, 好转
女	30	复方倍他米松注射液/ 醋酸泼尼松片	全身皮疹	1 mL qd/60 mg qd	给药1 d后	停药并对症治疗, 好转
男	49	马来酸依那普利片	DRESS 综合征	5 mg qd	给药1月后	停药并对症治疗, 好转
女	51	注射用头孢哌酮钠舒 巴坦钠	SJS 综合征	3 g tid	给药11 d后	停药并对症治疗, 好转
男	2	阿奇霉素片	全身皮疹	200 mg qd	给药1 d后	停药并对症治疗, 好转
女	56	注射用盐酸万古霉素	DRESS 综合征	1 g q12h	给药4 d后	停药并对症治疗, 好转

2.2.5 消化系统严重不良反应

导致消化系统严重不良反应的怀疑药品为血液和造血系统药物（4例）、抗肿瘤药（2例）、抗感染药物（1例）和中枢神经系统药物（1例）。主要

SADR表现为消化道出血4例，重度肝损伤2例，肠梗阻1例，重度恶心呕吐1例。6例痊愈/好转，1例消化道出血和1例严重肝衰未好转，详见表8。

表8 2016-2020年消化系统严重不良反应病例及可疑药品情况

性别	年龄	药品	不良反应类型	给药量	发生时间	转归
男	77	阿司匹林片	消化道出血	0.1 g qd	自2004年长期服用	停药并对症治疗，好转
男	71	阿司匹林片	消化道出血	0.1 g qd	给药6 d后	停药并对症治疗，好转
女	93	阿司匹林片	消化道出血	50 mg qd	服药2年后	停药并对症治疗，未好转
男	75	盐酸美金刚片	恶心、呕吐	5 mg qd	给药7 d后	停药后，好转
女	不详	多西他赛注射液	肠梗阻（严重）	55 mg qd	给药11 d后	停药并对症治疗，好转
女	75	利伐沙班片	消化道出血	20 mg qd	给药1 h后	停药并对症治疗，痊愈
女	67	甲氨蝶呤片	重度肝损伤	10 mg qw	给药6月后	停药并对症治疗，好转
男	87	注射用醋酸卡泊芬净	重度肝损伤	70 mg qd	给药4 d后	停药并对症治疗，未好转

2.2.6 其他严重不良反应

其他严重不良反应中，怀疑药品为抗肿瘤药（4例）、血液和造血系统药物（1例）、麻醉镇痛

药（1例）、内分泌系统药物（1例）。SADR临床表现中，3例涉及呼吸系统，2例涉及泌尿系统，2例涉及精神和神经系统，详见表9。

表9 2016-2020年其他严重不良反应病例及可疑药品情况

性别	年龄	药品	不良反应类型	给药量	发生时间	转归
男	59	注射用甲氨蝶呤	双下肢感觉运动障碍	1.7 g qd	给药1 d后	停药自动出院，未好转
男	64	注射用环磷酰胺	卡氏肺囊虫感染	0.2 g qd	给药7 d后	停药并对症治疗，未好转
男	64	芬太尼透皮贴剂	5-羟色胺综合征	16.8 mg q3d	给药2 d后	停药并对症治疗，好转
男	29	华法林钠片	血尿	4.5 mg qd	给药17 d后	停药并对症治疗，好转
女	28	注射用甲氨蝶呤	急性肺水肿	7.5 g qd	给药5 min后	停药并对症治疗，好转
女	67	唑来磷酸注射液	血尿	5 mg qd	给药1 h后	不详
男	64	贝伐珠单抗注射液	肺栓塞	450 mg qd	给药2疗程后	停药并对症治疗，好转

3 讨论

我院5年上报SADR占同期ADR报告的10.94%，与国家药品不良反应监测报告（2020年）比例（10.0%）接近^[6]。SADR报告中>65岁老年患者占比31.25%，由于老年患者基础病多、用药复杂等因素，发生不良反应风险更高，应重视老年患

者用药安全。注射剂引发的SADR占比最高（39例，60.94%），并且以静脉滴注为主（27例，42.19%）。临床应加强注射剂管理，遵循“能口服，不肌注；能肌注，不静脉”的原则。引起SADR的药物中，仍以抗肿瘤药占比最多（20例，31.25%）。抗肿瘤药的不良反应发生率高，也

容易出现罕见的毒副作用,需加强抗肿瘤药物管理和SADR报告^[7]。SADR报告临床表现以全身症状为主(23例,35.94%),另外包括发生率低、难于鉴别的不良反应如DRESS综合征、Stevens-Johnson综合征、维甲酸分化综合征等。其中,54例(84.38%)好转,1例院外死亡。

3.1 过敏性休克

过敏性休克可在数分钟内发生呼吸或心搏骤停和死亡,危害性极高。我院过敏性休克发生率较高(32.81%),以抗感染药物和抗肿瘤药为主。抗感染药物导致的过敏性休克大多数是特异性IgE介导的变态反应,通常在给药后数分钟到1h之内发生,仅10%发生于0.5h后,极少数患者在连续用药过程中出现^[8-9]。我院4例为麻醉术前预防用抗感染药物,医疗安全风险高,但诊治、抢救及时,无死亡案例。依据《β内酰胺类抗菌药物皮肤试验指导原则(2021年版)》^[10],除规范皮试操作外,还强调甄别过敏史、配备抢救药品和设备、规范抢救流程的重要性。

据报道,抗肿瘤药中卡铂、奥沙利铂、紫杉醇与重度和致命性过敏性休克相关^[11]。紫杉醇引发的过敏反应发生率在2%~45%^[12],不排除与溶剂聚氧乙烯蓖麻油-无水乙醇相关^[13]。说明书将聚氧乙烯蓖麻油过敏者列为黑框警告,并明确预处理措施^[12]。应用紫杉醇注射液,建议询问患者药物过敏史,严密观察患者体征,常规预防性使用抗过敏药物,加强监测并做好应急抢救措施。培门冬酶过敏反应发生率为3%~32%,对培门冬酶过敏的患者发生风险高^[14]。另有文献报道,静脉注射相较皮下注射过敏反应风险更高^[15],应给予关注,建立应对措施。

我院4例诊断用药引发过敏性休克的案例中,3例为碘对比剂。碘对比剂致速发型过敏反应的最主要危险因素为对比剂过敏史,其他危险因素包括哮喘病史和药物/食物过敏史等。另外,非离子型低渗对比剂亲水性强或血浆等渗,较离子型对比剂安全性较高^[16-17]。防治措施包括首选非离子型对比剂,对有危险因素者建议行皮肤试验并预防给予糖皮质激素或抗组胺药物^[18-19],对症支持治疗。

3.2 药源性血液疾病

我院血液系统严重不良反应主要为抗肿瘤药所致。抗肿瘤药诱导骨髓抑制包括中性粒细胞减少、

血小板降低、血红蛋白降低等,是肿瘤治疗最常见的剂量限制毒性,并且可能诱发严重并发症,造成不良后果^[20]。针对抗肿瘤药诱发的骨髓抑制,采取用药前风险评估、早期识别、合理预防、明确治疗流程等措施可显著降低药害风险^[21]。

本报告中2例应用硫唑嘌呤片出现Ⅳ度骨髓抑制案例:第1例,17岁,女性,应用硫唑嘌呤片50 mg bid,20 d后出现;第2例,34岁,男性,应用硫唑嘌呤片50 mg qd,2个月后出现。硫唑嘌呤引发骨髓抑制是常见副作用之一,第2例患者服用较低剂量硫唑嘌呤但出现严重的骨髓抑制,不排除与巯嘌呤甲基转移酶(Thiopurine Methyltransferase, TPMT)活性低下导致的硫唑嘌呤代谢异常相关。《2021硫唑嘌呤治疗免疫相关性皮肤病专家建议》推荐用药前检测TPMT活性,评估硫唑嘌呤代谢的遗传异常,并进行全血细胞计数和肝功能监测^[22-23]。

3.3 心脑血管毒性

我院发生心脑血管毒性的药物主要为抗肿瘤药物及血液和造血系统用药。2016欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)癌症治疗与心血管毒性指南(2016 ESC Position Paper on Cancer Treatments and Cardiovascular Toxicity Developed under the Auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines)^[24]指出,某些抗肿瘤药可致心肌缺血、心肌梗死及缺血性心律失常,抗血管生成药物可能导致可逆或不可逆的心脏副作用^[24]。在一项临床试验中,应用贝伐珠单抗化疗,左心室功能障碍发生率为2%,3~4级心力衰竭发生率为1%^[24]。除此之外,抗血管生成药物与高血压、心肌缺血、QT间期延长和动脉血栓栓塞事件的风险增加相关。目前,多数指南建议应用抗血管生成药物前进行心脏评估,包括基线血压、左心室射血分数和心血管危险因素,并强调筛查与监测的重要性^[25]。依托泊苷引起的心脏毒性发生率较低,但我院仍有2例报告,需引起重视。

我院血液和造血系统药物导致的3例SADR均为颅内出血,仅1例好转。抗凝治疗致颅内出血发生率为0.3%~0.7%,但颅内出血病死率和致残率较高,且抗凝治疗过程中颅内出血比单纯颅内出血预后差。一旦发生严重出血,是否以及何时恢复抗凝治疗是常见的治疗困境^[26-27]。《抗栓药物治疗中

颅内出血患者神经外科围手术期管理中国专家共识(2018版)》^[28]指出,受多因素影响,国内抗栓药物治疗致颅内出血处置方法相对不规范。但快速逆转凝血功能是治疗抗凝治疗相关脑出血的关键。部分神经功能完好、血肿小、国际标准化比值(International Normalized Ratio, INR) < 2.0的患者,保守治疗可行,但存在争议。如果脑出血患者合并危及生命的缺血、血栓、弥漫性血管内凝血时,纠正凝血功能时需要谨慎。另外,需加强多学科合作,关注高级别循证医学证据的更新。

3.4 重症药疹

我院发生的重症药疹中,3例为SJS综合征,1例为DRESS综合征。SJS和DRESS都是罕见但有致死性风险的重症药疹。SJS临床特征为皮肤黏膜疼痛、红斑及广泛的表皮剥脱,平均病死率是1%~5%。常见致敏药物包括NSAIDs、磺胺类、抗感染药物、抗癫痫药物,通常在用药后7~21 d出现。治疗需要早诊断、立即停药、支持治疗和特殊治疗^[29]。

DRESS综合征的特点是潜伏期长,伴皮疹、血液系统异常和内脏损害,早期诊断难度高。DRESS综合征发病率不详但致死率可达10%,一般用药2~6周出现。该病确切的发病机制尚不清楚,通常与免疫抑制药过敏反应及潜在的病毒感染有关。可能引起DRESS综合征的药物包括抗惊厥药、抗感染药物和抗抑郁药^[30]。万古霉素诱发DRESS综合征相对少见,治疗除早诊断、立即停药、支持治疗外,还需系统使用糖皮质激素治疗。研究表明,DRESS综合征更易诱发系统性红斑狼疮、自身免疫性甲状腺炎、类风湿性关节炎等自身免疫性后遗症,需引起临床重视^[31-32]。

3.5 消化道出血

我院发生的4例消化道出血的药物均为抗凝药。消化道出血是一种严重的高发病率疾病,与2%~10%死亡率相关^[33],是口服抗凝药典型并发症。消化道出血通常发生在抗凝药用药早期,增加胃肠道出血的风险因素包括年龄>65岁、肝肾功能不全、低体重、同时使用抗血小板药物或非甾体抗炎药物以及p-糖蛋白或P450酶相互作用的药物等^[34]。美国胃肠病协会指出,不同抗凝药导致消化道出血风险不同。荟萃分析^[35]表明,相较华法林,阿哌沙班降低消化道出血风险,而利伐沙班增加出

血风险。达比加群、伊多沙班、依诺肝素与华法林相比,没有显著增加胃肠道出血的风险。需要建立针对新型口服抗凝药导致的胃肠道出血的筛选指南和风险分级系统。

4 结论

综上所述,SADR以老年患者发生率高,注射剂、静脉途径给药、抗肿瘤药和抗感染药物更常见。需要加强特殊人群、特定药品的用药前评估筛查、皮试、预处理和抢救准备措施,及时更新先进的救治技术,规范救治流程,做到早发现、早报告、早治疗,提高救治率。北京协和医院临床药师多途径收集不良反应,进行系统病例回顾、典型案例分析和年度院内公示。在此基础上,预先给予新药安全警讯,包括注意事项、禁忌症、用法用量等,防患于未然。从药物警戒考虑,从事前预警和事后安全维护两步着手,不定期开展医疗安全案例警示培训,组织全院学习并建立抢救流程和应急措施,不断提高不良反应报告和管理效率,促进医院用药安全。

参考文献:

- [1] Vaismoradi M, Logan PA, Jordan S, et al. Adverse Drug Reactions in Norway: A Systematic Review[J]. *Pharmac*, 2019, 7(3): 102.
- [2] World Health Organization. WHO Launches Global Effort to Halve Medication-related Errors in 5 Years[EB/OL]. (2017-03-29) [2021-05-10]. <https://www.who.int/news/item/29-03-2017-who-launches-global-effort-to-halve-medication-related-errors-in-5-years>.
- [3] 国家食品药品监督管理局. 药品不良反应报告和监测管理办法[EB/OL]. (2017-02-21) [2021-05-10]. http://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/zcfg_1/zcfg_bmgz/201702/t20170221_40428.html.
- [4] 胡扬, 张波, 王兰, 等. 2008-2012年我院严重药品不良反应报告分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2014, 23(8): 486-491.
- [5] 胡扬, 闫阔, 李建涛, 等. 2013-2015年北京协和医院严重药品不良反应的临床分析[J]. *临床药物治疗杂志*, 2017, 15(11): 20-25.
- [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(2020年)[EB/OL]. (2021-03-26) [2021-05-27]. http://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/aqjs_1/drug_aqjs_

- sjbg/202103/t20210326_48418.html.
- [7] 国家卫生健康委员会. 新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2020年版)[EB/OL]. (2020-12-30) [2021-05-27]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202012/6c00e8559ee54cd29585c7f39e8a23c4.shtml>.
- [8] Brunton LL. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics[M]. USA: McGraw-Hill Education, 2018: 1086-1095.
- [9] Gruchalla RS, Pimohamed M. Antibiotic Allergy[J]. New Engl J Med, 2006, 354(6): 601-609.
- [10] 国家卫生健康委员会办公厅. β 内酰胺类抗菌药物皮肤试验指导原则(2021年版)[EB/OL]. (2021-04-17) [2021-05-14]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202104/a33f49b8c4b5421c85a5649a28a0fce2.shtml>.
- [11] Kadoyama K, Kuwahara A, Yamamori M, et al. Hypersensitivity Reactions to Anticancer Agents: Data Mining of the Public Version of the FDA Adverse Event Reporting System, AERS[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2011, 30(1): 93.
- [12] IBM Micromedex. Paclitaxel[EB/OL]. (2021-04-17) [2021-05-14]. <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true>.
- [13] 鲁萌, 王健, 戴建, 等. 53例紫杉醇致过敏性休克回顾性研究[J]. 中国药房, 2018, 29(7): 987-990.
- [14] US Food & Drug Administration. Pegaspargase[EB/OL]. (2021-04-17) [2021-05-14]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.
- [15] Battistel AP, Rocha BSD, Santos MTD, et al. Allergic Reactions to Asparaginase: Retrospective Cohort Study in Pediatric Patients with Acute Lymphoid Leukemia[J]. Hematol Transfus Cell Ther, 2021, 43(1): 9-14.
- [16] 周细平, 李宏. 碘造影剂所致速发型过敏反应[J]. 药物不良反应杂志, 2011, 2(13): 21-26.
- [17] Id é e J M, Pines E, Prigent P, et al. Allergy-like Reactions to Iodinated Contrast Agents. A Critical Analysis[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2005, 19(3): 263-281.
- [18] Trainer MR, Elm EV, Loubeyre P, et al. Pharmacological Prevention of Serious Anaphylactic Reactions due to Iodinated Contrast Media: Systematic Review[J]. BMJ, 2006, 333(7570): 675.
- [19] Liceardi G, Lobefalo G, Di FE, et al. Strategies for the Prevention of Asthmatic, Anaphylactic and Anaphylactoid Reactions during the Administration of Anesthetics and/or Contrast Media[J]. J Investing Allergol Clin Immunol, 2008, 18(1): 1-11.
- [20] Robert S Epstein, Matti S Aapro, Upal K Basu Roy, et al. Patient Burden and Real-World Management of Chemotherapy-Induced Myelosuppression: Results from an Online Survey of Patients with Solid Tumors[J]. Adv Ther, 2020, 37(8): 3606-3618.
- [21] 史艳侠, 邢镨元, 张俊, 等. 肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治专家共识(2019年版)[J]. 中国医学前沿杂志, 2019, 11(12): 86-92.
- [22] 束庆, 朱怀军, 刘蕴星, 等. 硫唑嘌呤代谢酶基因多态性与其导致的不良反应的相关性研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(3): 349-355.
- [23] 中国医师协会皮肤科医师分会自身免疫病专业委员会. 硫唑嘌呤治疗免疫相关性皮肤病专家建议[J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(2): 116-121.
- [24] Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on Cancer Treatments and Cardiovascular Toxicity Developed under the Auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for Cancer Treatments and Cardiovascular Toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2016, 37(36): 2768-2801.
- [25] Alexandre J, Cautela J, Ederhy S, et al. Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment: A Pragmatic Approach to the American and European Cardio-Oncology Guidelines[J]. J Am Heart Assoc, 2020, 9(18): e018403.
- [26] Huang WY, Singer DE, Wu YL, et al. Association of Intracranial Hemorrhage Risk with Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use vs Aspirin Use: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. JAMA Neurol, 2018, 75(12): 1511-1518.
- [27] Zhou Z, Yu J, Carcel C, et al. Resuming Anticoagulants after Anticoagulation-associated Intracranial Haemorrhage: Systematic Review and Meta-analysis[J]. BMJ Open, 2018, 8(5): e019672.
- [28] 魏俊吉, 吴昊, 刘震宇, 等. 抗栓药物治疗中颅内出血患者神经外科手术期管理中国专家共识(2018版)[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(21): 1640-1645.
- [29] 张抒扬, 梅丹, 田庄, 等. 北京协和医院复杂病例用药

- 解析[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 141-145.
- [30] 程军, 汪龙. 万古霉素致DRESS综合征22例文献分析[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(23): 2451-2458.
- [31] 王哲, 孙东. 万古霉素治疗小儿骨髓炎致DRESS综合征1例[J]. 临床小儿外科杂志, 2020, 19(10): 957-960.
- [32] 宋志强, 郝飞. 药物超敏反应综合征诊治专家共识[J]. 中华皮肤科杂志, 2018, 51(11): 787-790.
- [33] Dinçer D, Ulukal Karancı E, Akın M, et al. NSAID, Antiaggregant, and/or Anticoagulant-related Upper Gastrointestinal Bleeding: Is There Any Change in Prophylaxis Rate after a 10-year Period?[J]. Turk J Gastroenterol, 2019, 30(6): 505-510.
- [34] Araham NS. Prevention of Gastrointestinal Bleeding in Patients Receiving Direct Oral Anticoagulants[J]. The American Journal of Gastroenterology Supplements, 2016, 3(1): 2-12.
- [35] Yang KT, Sun WC, Tsai TJ, et al. The Risk of Gastrointestinal Bleeding between Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Vitamin K Antagonists in the Asian Atrial Fibrillation Patients: A Meta-Analysis[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 18(1): 137.

(收稿日期 2021年9月14日 编辑 王雅雯)