

- interleukin-33 drives protective antiviral CD8⁺ T cell responses [J]. *Science*, 2012, 335(671): 984-989.
- 2 Wang L, Li H, Liang F, *et al.* Examining IL-33 expression in the cervix of HPV-infected patients: a preliminary study comparing IL-33 levels in different stages of disease and analyzing its potential association with IFN- γ [J]. *Med Oncol*, 2014, 31(9): 143.
- 3 Sesti-costa R, Silva GK, Proença-módena JL, *et al.* The IL-33/ST2 pathway controls coxsackievirus B5-induced experimental pancreatitis [J]. *J Immunol*, 2013, 191(1): 283-292.
- 4 Seltmann J, Werfel T, Wittmann M. Evidence for a regulatory loop between IFN- γ and IL-33 in skin inflammation [J]. *Exp Dermatol*, 2013, 22(2): 102-107.
- 5 Taniguchi K, Yamamoto S, Hitomi E, *et al.* Interleukin 33 is induced by tumor necrosis factor α and interferon γ in keratinocytes and contributes to allergic contact dermatitis [J]. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 2013, 23(6): 428-434.
- 6 Picariello C, Lazzeri C, Valente S, *et al.* Kinetics of procalcitonin in cardiogenic shock and in septic shock. Preliminary data [J]. *Acute Card Care*, 2010, 12(3): 96-101.
- 7 卯建, 照滢, 代蓉蓉, 等. 降钙素原、超敏C-反应蛋白和淀粉样蛋白检测在细菌性感染诊断中的应用价值[J]. *昆明医科大学学报*, 2013, 34(7): 79-82.
- 8 秦杰, 单仁飞, 叶一冰, 等. 血清降钙素原与C-反应蛋白水平检测对患者早起感染的诊断[J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(2): 271-275.

临床论著

药品不良反应监测分析及合理用药对策

朱安祥

(江苏省沭阳县人民医院药学部, 江苏沭阳 223600)

摘要: 目的 开展医院药品不良反应监测分析并提出合理用药对策。方法 采用回顾性调查方法, 抽取我院2017年上报的200例ADR, 分析ADR的发生原因并提出相应对策。结果 200例ADR报告中, 涉及药品95种, ≥ 50 岁患者发生ADR的比例最高(99例, 占49.50%); 静脉滴注给药引发的ADR较多(165例, 占82.50%); 抗感染药发生ADR最多(49例, 占24.50%); ADR主要临床表现为皮肤及其附件损害(51例, 占25.50%)。通过对ADR的原因分析并在临床采取相应的措施或对策, 可使ADR的发生率降低, 进而提高医院整体合理用药水平。结论 临床应重视和加强ADR监测, 加强临床医务人员对ADR的认知度, 加强宣传与培训, 努力拓宽ADR报告覆盖面并提高报告质量及推动ADR相关法律法规体系的完善, 以规范临床合理用药, 确保患者用药安全。

关键词: 药品不良反应; 监测; 分析; 合理用药; 对策

Monitoring and analysis on adverse drug reaction and strategies for rational use of drugs

Anxiang ZHU

Department of Pharmacy, Shuyang County People's Hospital of Jiangsu Province, Shuyang 223600, China

ABSTRACT: **Objective** To carry out monitoring and analysis on adverse drug reactions (ADR) in our hospital, and put forward the suggestions of promoting rational use of drugs. **Methods** A total of 200 ADR cases reported by our hospital to Chin ADR monitoring center in 2017 were analyzed retrospectively, and to put forward the corresponding countermeasures. **Results** Of a total of 200 ADR cases, 95 kinds of drugs were involved. The ADRs occurred more often in patients aged over 50 years (99 cases, accounting for 49.50%), caused more often by intravenous drip infusion (165 cases, accounting for 82.50%) and more frequently induced by anti-infective drugs (49 cases, accounting for 24.50%); appeared mainly as skin and appendages disorders (51 cases, accounting for 25.50%). Through analyzing ADR reasons and taking management measures in the clinic, the incidence of ADR was reduced and the overall rational level in the use of drugs was enhanced. **Conclusion** We should pay attention to and strengthen ADR monitoring, strengthen the awareness of medical workers about ADR, strengthen advocacy and training, make efforts to broaden the same report coverage and improve report quality, and promoting improvement ADR legal system, so as to standardize clinical rational drug use and ensure the safety of drug use.

KEY WORDS: Adverse drug reaction; Monitor; Analysis; Rational use of drug; Strategy

药品不良反应(ADR)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有害反应^[1]。为提高安全用药水平、减少ADR的发生、促进临床合理用药, 我院自2012年依托国家ADR监测系统, 利用医院信息管理系统(HIS), 系统地开展了ADR监测工作。本文拟将对我院2017年开展的ADR监测结果进行分析, 并结合现实存在的问题, 提出临床合理用药的对策。

1 资料与方法

1.1 资料来源 收集我院2017年ADR监测系统上报的ADR报告200例, 其中男性85例、女性115例, 年龄为1岁-93岁。

1.2 ADR因果关系评价 按照《药品不良反应报告和监测管理办法》(卫生部令第81号)中关联性评价6级标准进行评价^[2]。

1.3 ADR严重程度评价 采用国家ADR严重程度分级评分标准和ADR损害程度分级标准, 对ADR的严重程度进行评价。

1.4 方法 对200例ADR报告进行回顾性调查, 按照ADR因果判断标准, 从发生ADR的药品种类、剂型、给药途径、患者的年龄、性别、涉及系统/器官临床表现等进行总结、分析、评价。

1.5 统计学方法 采用统计软件SPSS 19.0进行数据分析。计数资料采用率(%)表示。

2 结果

2.1 性别、年龄分布 200例ADR报告中, 男性85例, 占42.50%, 女性115例, 占57.50%。其中中老年患者(≥50岁)占49.50%, 青壮年患者(19岁-9岁)占36.50%。见表1。

2.2 ADR与药品剂型、给药途径分布 在200例ADR报告中, 注射剂引发的ADR有170例、占85.00%, 片剂引发的ADR有19例, 占9.50%, 见表2; 不同给药途径引发ADR, 以静脉给药165例(占82.50%)为主, 其次为口服给药25例(占12.50%), 见表3。

2.3 引发ADR的药品种类分布 根据200例ADR报告分析, 抗感染药物ADR报告的例数居首位, 有49例, 占24.50%。另外, 在ADR报告中, 中药制剂的ADR报告有28例, 占14.00%。见表4。

2.4 ADR涉及系统/器官临床表现 ADR涉及系统/器官最多为皮肤及其附件损害, 共51例, 占25.50%, 其次为消化系统损害45例, 占22.50%。见表5。

2.5 ADR报告类型、ADR史 200例ADR中, 一般的192例, 占96.00%, 新的、严重的ADR报告8例, 占4.00%; ADR严重程度分级以I级、II级居多, 占91.50%; 无既往ADR史者195例, 占97.50%, 有既往ADR史者1例, 占0.50%, ADR史不详者4例, 占2.00%。见表6。

2.6 因果关系评价及转归 依据《药品不良反应报告和监测管理办法》(卫生部令第81号)中关联性评价标准对我院200例ADR进行评价, 结果为: 肯定15例, 很可能166例, 可能12例, 可能无关7例。ADR转归情况: 痊愈171例, 好转28例, 不详1例。

3 讨论

3.1 患者年龄 表1可见, 各年龄段均可发生ADR。中老年患者ADR的发生率较高, 原因如下: (1) 主要与其心、肝、肾及胃肠道等主要器官功能减退^[3]、药物代谢速度慢、血浆蛋白含量降低等因素有关; (2) 病情复杂、用药种类较多及自身身体状况等, 均易发生药物相互作用; (3) 老年患者安全用药常识相对缺乏、自我风险防控能力较弱, 且用药依从性较差, 故易出现不合理用药情况。2013年国家ADR监测年度报告显示, 65岁以上老年患者的ADR报告比例已连续4年呈现小幅升高态势^[4]。青壮年患者也多见ADR的发生, 与该年龄段人群的免疫应答能力较强^[5]及药物使用频率较高有关。

3.2 药物剂型与给药途径 200例ADR报告中, 注射剂及静脉给药途径最易引发ADR(见表2、表3), 分别占85.00%和82.50%。这与注射剂的质量、药物本身副作用、药液浓度、药

物之间理化反应、环境温度、静脉注射液的pH值、渗透压、微粒和内毒素^[6]等密切相关。

3.3 滴速 静脉给药速度过快可产生刺激性, 敏感体质者可发生热原反应。因此必须控制好滴速, 并且加强用药监护, 发现问题及时处理。

3.4 抗菌药物的使用 从表4可看出, 引发ADR最多的是抗感染药物(占24.50%), 因此, 应按照《抗菌药物临床应用指导原则》合理使用抗菌药物, 以减少ADR的发生率, 从而提高患者的生活质量。

3.5 不合理用药 在我们所监测的病例中发现, 抗感染药物头孢类、青霉素类和喹诺酮类药物由于临床用量大及不合理用药, 易致ADR的发生; 中药制剂发生ADR与临床联合用药或作为辅助用药反复使用等有关。因此, 医师应根据患者个体因素、药物特性及临床治疗情况, 合理选择药物剂量及联合用药, 力求以对机体最小副作用而达到满意疗效。

3.6 药物类别 类别不同的药物所引发的ADR情况有别。从表4可显示, 抗感染药物引发的ADR居首位(24.50%), 中药制剂居第二位(14.00%), 中药制剂发生ADR的影响因素, 主要包括不合理用药、药品质量和患者家族不良反应史等^[7]。

针对上述200例ADR发生原因, 我们采取相应对策, 以及及时、有效地评价和控制药品风险, 确保临床合理用药。(1) 设立ADR报告和监测组织, 配备专(兼)职人员: 规范开展ADR报告和监测工作, 可及时、有效地控制药品风险, 以保障患者用药安全和促进医院医疗质量的提高。故此, 医疗机构应当设立或指定机构或组织并配备专(兼)职人员, 承担本单位的ADR报告和监测工作。①成立院科两级ADR监测组, 定期组织医院ADR监测情况汇总分析与督促落实活动, 切实把ADR监测提上医院工作的议事日程。ADR监测体系建设的完善, 可有效提高医院ADR监测工作的开展水平, 确保医院ADR监测的质量^[8]。②医院主导和鼓励临床药师深入临床、直接面对患者并在药物治疗过程中实施动态监测, 发挥临床药师在ADR监测工作中的专业作用。③确定临床科室ADR监测员, 定期召开监测员会议, 协调、安排和部署工作任务。④为提高ADR监测工作水平, 医院应加大信息化建设力度, 以提供多种上报途径。当前, 信息技术的发展已经渗透到药物警戒的领域, 已经或正在为药品不良反应监测方法的发展开辟道路^[9]。(2) 依据

表1 性别、年龄分布

年龄(岁)	男性	女性	合计	构成比
≤18	11	16	27	13.50%
19-29	10	14	24	12.00%
30-39	10	11	21	10.50%
40-49	13	16	29	14.50%
50-59	15	22	37	18.50%
60-69	13	16	29	14.50%
≥70	13	20	33	16.50%
合计	85	115	200	
构成比	42.50%	57.50%		100.00%

表2 药品剂型分布

药品剂型	例数	构成比
注射剂	170	85.00%
片剂	19	9.50%
胶囊	5	2.50%
栓剂	3	1.50%
散剂	1	0.50%
其他	2	1.00%
合计	200	100.00%

表3 给药途径分布

给药途径	例数	构成比
静脉给药	165	82.50%
口服	25	12.50%
肌肉注射	3	1.50%
其他途径	7	3.50%
合计	200	100.00%

法律法规健全制度, 狠抓工作落实与人员培训: ①建立ADR报告和监测管理制度。②定期组织召开ADR监测临床药师和联络员培训班, 并选派部分人员出外进修或学习, 以提高临床药师分析评价ADR的能力和联络员对ADR的监测意识。③加强ADR监测的宣传力度。定期将ADR监测资料的评价、反馈和上报情况进行院内通报或通告, 以有效落实ADR的检查或督查意见或建议并促进ADR上报和监测工作的持续改进。④依据国家ADR监测中心发布的定期安全性更新报告, 进行药品风险和效益评估, 以指导临床合理用药。(3)多措并举、强化ADR监管力度: ①药学部将合理用药及ADR监测作为日常临床检查工作重点, 尤其是对临床危重、疑难病历进行检查, 以发现药物应用存在的问题、并分析问题产生的原因和解决存在的问题。②药学部定期对收集到的ADR报告和监测资料进行分析和评价, 并采取有效措施减少和防止ADR的重复发生。③医院在药品监督管理部门和卫生行政部门的指导下,

表4 药品种类及构成

药品种类	ADR例数	构成比
抗感染药物	49	24.50%
中药制剂	28	14.00%
神经系统药物	26	13.00%
电解质、酸碱平衡及营养药	25	12.50%
心血管系统药物	25	12.50%
消化系统药物	12	6.00%
呼吸系统药物	7	3.50%
镇痛药	6	3.00%
肿瘤用药	5	2.50%
代谢及内分泌系统药物	5	2.50%
泌尿系统药物	5	2.50%
血液系统药物	3	1.50%
女性生殖系统药物	2	1.00%
免疫系统药物	1	0.50%
生物制品	1	0.50%
合计	200	100.00%

表5 ADR涉及系统/器官临床表现

ADR涉及系统/器官	例数	构成比	临床表现
皮肤及其附件	51	25.50%	皮疹, 瘙痒, 荨麻疹, 斑丘疹, 皮肤发红, 丘疹, 多汗, 出汗, 局部皮肤反应, 出血性皮疹, 瘙痒性皮炎, 风团, 斑疹等
消化系统	45	22.50%	恶心, 呕吐, 胃不适, 腹泻, 腹痛, 胃肠胀气, 上腹不适, 便秘, 反酸等
全身性损害	32	16.00%	胸闷, 寒战, 疼痛, 发热, 高热, 不适, 乏力, 胸部疼痛, 过敏样反应, 全身反应, 畏寒等
神经系统损害	22	11.00%	头晕, 头痛, 麻木, 抽搐, 眩晕, 抖动, 意识障碍, 局限性抽搐, 局部麻木, 痉挛等
血管损害和出血障碍	19	9.50%	浅静脉炎, 皮肤潮红, 静脉炎, 静脉痛等
心血管系统损害	11	5.50%	心慌, 心悸, 紫绀, 低血压, 心区不适
呼吸系统损害	9	4.50%	呼吸困难, 气喘, 气促, 胸闷, 咳嗽加重, 呼吸急促, 咳嗽, 气短, 喘鸣, 呼吸窘迫等
精神障碍	5	2.50%	烦躁, 嗜睡, 精神障碍, 失眠, 焦虑
用药部位损害	4	2.00%	注射部位瘙痒, 注射部位红肿, 注射部位皮疹, 注射部位疼痛, 注射部位硬结
其他	2	1.00%	步态异常, 过敏性休克, 真菌感染, 白细胞减少, 低血糖反应, 肝酶升高等
合计	200	100.00%	

表6 ADR报告类型或分级及ADR史

ADR指标	ADR史			ADR类型		ADR严重程度分级					
	无既往史	有既往史	既往史不详	一般	新、严	I级	II级	III级	IV级	V级	VI级
例数	195	1	4	192	8	105	78	15	1	1	0
发生率(%)	97.50	0.50	2.00	96.00	4.00	52.50	39.00	7.50	0.50	0.50	0

根据临床用药安全性情况开展药品重点监测, 以有效地降低ADR的发生、促进合理用药。④医院建立ADR监测和合理用药管理长效机制, 以相应的奖惩处罚管理规定或办法, 切实控制ADR的发生, 提高医院合理用药管理水平。(4) 拓宽ADR监测覆盖面, 注重对中药制剂ADR的监测^[10]: 中药制剂化学成分复杂, ADR表现不明显, 不易被发现和确认。因此, 加强中药制剂ADR的监测力度, 切实做好重点品种ADR的报告工作, 有助于合理用药。(5) 制定ADR严重度分级标准^[2], 建立严重ADR预警和应急机制: 制定更细化和更准确量化的ADR严重程度分级标准, 不仅可使ADR较严重的品种凸显出, 而且还可对ADR严重度指数设警戒值和便于对ADR潜在危害性的分析。在ADR的个体评价中, 应用新的分级评分方法可使ADR严重程度的个体评价更准确且使严重程度量化; 在ADR的总体评价中, 应用新的分级评分方法可使ADR严重程度的总体评价更直观且使严重程度量化。(6) 积极采取医院内控制及救治措施: 当用药后有ADR发生时, 应当主动收集ADR, 获知或者发现ADR后应当详细记录、分析和处理, 填写《药品不良反应/事件报告表》并报告; 发生药品群体不良事件后, 应积极救治患者、并且开展调查、分析原因、必要时采取紧急措施。对于医院外的不良事件, 医院应积极配合事件调查并采取救治措施; 对于医院内的原因造成的不良事件, 除采取上述有关措施外, 还需采取干预处方、关注ADR药品、审核处方和选择合理给药途径^[11]等更多措施来预防事件再次发生。

ADR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有害反应。严重的ADR, 可导致住院或住院时间延长、致畸、致癌、致出生缺陷、导致显著的或者永久的人体器官功能的损伤或伤残、危及生命甚至死亡等。

从表5可看出, ADR累及全身各个系统或器官。其中皮肤及其附件损害(25.50%)居多, 这与常规的ADR分布比例相似且与此些反应便于观察和判断有关; 其次为消化系统损害(22.50%)。严重的ADR不仅会给患者造成伤害, 还可能危及患者生命或引起医疗纠纷^[12]。

开展ADR监测, 是上市后药品安全评价的主要内容, 也

是安全、有效、合理使用药品的重要手段。当前, ADR监测已呈现出国际化、规范化和标准化的发展趋势, 我国ADR监测工作在保障患者安全用药方面起到了积极的作用。未来, 通过药品监督管理部门、ADR监测机构、药品生产、流通、使用单位的共同努力, 将会切实推动我国ADR监测工作进入一个全新的发展阶段, 从而为广大患者的安全用药提供正确指导和有力保障。

参考文献

- 1 卫生部. 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[S]. 2011.
- 2 李利军, 胡晋红, 王卓, 等. 药品不良反应严重程度分级评分标准的制定及药品不良反应严重程度指数的应用[J]. 药学服务与研究, 2008, 8(1): 9-13.
- 3 谢惠民. 合理用药[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 853-859.
- 4 国家食品药品监督管理局. 国家药品不良反应监测年度报告(2013年)[J]. 中国药物评价, 2014, 31(4): 254-256.

- 5 张树强, 刑蓉, 王群, 等. 748例β-内酰胺类抗菌药物不良反应分析[J]. 中国药物警戒, 2011, 8(12): 753-754.
- 6 孙定人, 齐平, 靳颖华. 药物不良反应[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 740-741.
- 7 章碎凡. 中药注射剂不良反应的临床特点及其影响因素分析[J]. 中国药业, 2012, 21(8): 76-77.
- 8 牛林琳, 李蓓, 李馨龄. 医疗机构药品不良反应监测工作现状的思考[J]. 中国药物警戒, 2014, 11(7): 416-419.
- 9 王大猷. 药品不良反应监测的定义和范畴研究[J]. 中国药物警戒, 2014, 11(12): 732-738.
- 10 许佼, 王卓, 沈洪清, 等. 我国药品不良反应监测工作中存在的问题及对策探讨[J]. 中国药房, 2013, 24(18): 1693-1696.
- 11 张燕荣, 甄健存. 依据《药品不良反应信息通报》探讨避免药品不良反应发生的措施[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(2): 156-160.
- 12 林小文, 阮连军. 上海市金山区3,514例药品不良反应报告分析[J]. 中国药房, 2012, 23(14): 1311-1323.

临床论著

超声对小肝癌和肝硬化结节的鉴别价值

严婕华, 张欣颖, 王梅

(佛山市高明区中医院, 广东佛山 528500)

摘要: 目的 探讨对小肝癌和肝硬化结节患者进行彩色多普勒超声检查的鉴别价值。方法 将2016年1月-2018年9月期间我院收治的60例小肝癌和肝硬化患者作为研究对象, 分析小肝癌和肝硬化结节的彩色多普勒超声图像情况以及在对小肝癌和肝硬化结节患者实施彩色多普勒超声检查时的血流动力学比较。结果 彩色多普勒超声可以对小肝癌和肝硬化结节进行鉴别诊断; 对小肝癌和肝硬化结节患者实施彩色多普勒超声检查时的肝动脉血流动力学进行比较, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。结论 彩色多普勒超声可对小肝癌和肝硬化结节做出诊断参考, 有较高地临床应用价值。

关键词: 彩色多普勒超声; 小肝癌; 肝硬化结节; 鉴别价值

肝癌是一种肿瘤, 发现时大多属晚期, 使人类生命健康受到其严重威胁^[1]。在我国每年有至少20万患者死于肝癌。临床研究表明, 肝硬化会导致肝癌的发生, 而且早期症状不明显, 等到患者感到不适再进行检查时已经确诊为肝癌中晚期, 错过了最佳的手术治疗时间^[2]。如何准确的诊断小肝癌和肝硬化结节病情是临床治疗的关键。为探讨对小肝癌和肝硬化结节患者进行彩色多普勒超声检查的鉴别价值^[3], 我们应用回顾分析的方法对经CT、MRI检查、穿刺或手术活检病理证的60例小肝癌和肝硬化结节患者进行分析研究, 现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将2016年1月-2018年9月期间我院收治的60例小肝癌和肝硬化患者作为研究对象, 其中男性28例, 女性32例, 年龄45岁-81岁, 平均年龄为 (65.98±5.73) 岁。患者全部经CT、MRI检查、穿刺或手术活检病理证实患有小肝癌或肝硬化结节, 其中, 20例小肝癌患者, 40例肝硬化结节患者, 所有病灶直径约0.6 cm-3.0 cm。小肝癌与肝硬化结节患者一般资料间无明显差异 ($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法 全部患者均行彩色多普勒超声检查, 检查仪器为阿洛卡Prosounda7彩色多普勒超声仪, 以3.0 MHz-4.0 MHz的探头频率在腹部扫查。检查前所有患者均空腹8 h以上, 检查时患者仰卧或左侧卧于检查台上, 放松呼吸。采取常规扫查方式, 病灶部位可以通过观察患者肝脏回声、形态初步确

定。再对病灶部位的详细特征进行进一步观察。最后切换至多普勒血流显像模式, 对病灶内部及周边组织血流及肝动脉状况进行详细观察。

1.3 观察指标 分析小肝癌和肝硬化结节的彩色多普勒超声图像情况; 对小肝癌和肝硬化结节患者实施彩色多普勒超声检查时的血流动力学进行比较。

1.4 统计学方法 采用SPSS 20.0统计学软件进行统计分析, 计量资料采用均数±标准差 (Mean±SD) 表示, 采用t检验。计数资料采用率 (%) 表示, 采用卡方检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小肝癌和肝硬化结节的彩色多普勒超声图像情况 20例小肝癌患者中病灶以圆形或类圆形为主, 有明显的球体感, 有18例边界清晰、边缘光整, 15例内部血流丰富, 17例周围有窄声晕, 9例累及周边血管形成血栓。40例肝硬化结节病灶中38例呈斑片状或不规则状, 无球体感, 仅2例呈类圆形, 有37例边缘不光整, 边界欠清, 均无声晕, 未累及周边血管形成癌栓, 且内部血流不丰富; 由此可见彩色多普勒超声能够对小肝癌和肝硬化结节进行正确鉴别诊断; 见表1、图1-图4。

2.2 对患者实施彩色多普勒超声检查时的血流动力学进行比较 彩色多普勒超声检查下小肝癌和肝硬化结节的肝动脉血流动力学间差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 见表2。