

### 3 090 例免疫系统药物不良反应报告分析

栾伟, 尹红, 徐元杰, 郭代红

(解放军总医院药品保障中心, 北京 100853)

**【摘要】目的:** 探索免疫系统类药物药品不良反应(ADR)的发生情况、特点、规律及相关因素, 为临床安全用药提供参考。**方法:** 采用回顾性研究方法, 提取2009—2014年解放军ADR监测中心数据库中有关免疫系统药物的全部ADR报告, 进行统计分析。**结果:** 3 090例ADR报告中新的ADR报告208例(6.73%), 严重ADR报告335例(10.84%), 其中患者死亡4例(0.13%); 注射剂是引起ADR的主要剂型, 占64.82%; 所有ADR报告与严重ADR报告的比较项不同: 所有ADR报告中45~59岁患者所占比例最高, 为32.82%, 严重ADR报告中18~44岁患者所占比例最高, 为33.73%; 全部ADR报告中例数最多的为核糖核酸Ⅱ, 411例, 严重ADR报告中例数最多的为环磷酰胺, 71例; 所有ADR报告中以皮肤及附件损害为最多(28.88%), 严重ADR报告以血液系统损害最多(25.28%)。**结论:** 临床用药过程中应密切关注ADR, 加强ADR监测, 及时报告, 定期分析, 重点关注严重ADR, 制定主动监测办法, 减少ADR发生。

**【关键词】** 药品不良反应; 免疫系统; 监测; 合理用药

**【中图分类号】** R969.3

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2015)04-0028-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.04.007

#### Analysis of 3 090 adverse drug reaction reports on immune system drug from 2009 to 2014

LUAN Wei, YIN Hong, XU Yuan-jie, GUO Dai-hong

(Drug Guarantee Center, PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

**【Abstract】 Objective:** To investigate the occurrences, features, regular pattern and related factors of adverse drug reaction (ADR) on immune system drug so as to provide references for clinical drug use. **Methods:** All the ADR data were collected in the database of PLA ADR monitoring center from 2009 to 2014 and analyzed retrospectively. **Results:** Among the 3 090 ADR reports, 208 cases (6.73%) were new ADRs, and 335 cases (10.84%) were severe ADRs, among which 4 patients (0.13%) died. Injection (64.82%) was the main formulation causing ADR. There were differences between all ADR and severe ADR: of all the ADR reports, patients aged from 45 to 49 years old accounted for the largest proportion (32.82%), while patients aged from 18 to 44 years old were the largest (33.73%) proportion among the severe ADR; ribonucleic acid II (411) were the mostly reported drug in all the ADRs, while cyclophosphamide (71) were the mostly reported drug in severe ADR; of all the ADR reports, skin and appendages damage (28.88%) was the most frequent ADRs. However, among the severe ADR reports, hematological damage (25.28%) was the most frequent ADRs. **Conclusion:** During clinical drug use, it's important to paying attention to ADRs, reporting timely, analyzing regularly, especially for severe ADRs. Furthermore, active monitoring is very helpful in reducing ADRs.

**【Keywords】** adverse drug reaction; immune system; surveillance; rational drug use

免疫系统药物是指作用于免疫系统, 具有抗炎与免疫调节作用的一类物质, 主要包括非甾体抗炎药、甾体抗炎药、免疫调节剂等, 广泛应用于炎症免疫性疾病、肿瘤、移植排斥反应等疾病的治疗。随着免疫系统药物的广泛应用, 该类药品不

良反应(adverse drug reaction, ADR)报道也日趋增多, 有些ADR较为严重, 甚至导致死亡, 应当引起临床医生的重视。笔者借助我院解放军药品不良反应监测中心数据, 统计分析2009—2014年3 090例免疫系统药物不良反应报告, 探索该类药

[收稿日期] 2015-04-21

[作者简介] 栾伟, 男, 主管药师, 研究方向: 临床药学, Tel: (010)66876393, E-mail: luanwei1123@163.com

物的ADR发生情况、特点、规律及相关因素,以期降低ADR发生率,确保临床用药安全。

## 1 资料与方法

采用回顾分析方法,利用军队药品不良反应监测管理系统<sup>[1]</sup>,对2009年1月1日—2014年12月31日期间来自158所网点医院的药品不良反应报告数据<sup>[2]</sup>以药品分类“免疫系统用药”与“抗变态反应药”进行筛选,提取免疫系统药物(不包括激素类药物)不良反应报告。采用Excel软件对患者年龄、性别、相关用药情况、ADR发生、发展、转归、累及系统/器官与临床表现及关联性评价等数据进行汇总分析。报告分类标准、关联性评价标准与国家药品不良反应监测中心报告体系标准相一致。在统计过程中,同一例药品不良反应报告可能涉及不止一个药品,亦可同时累及一个或多个系统/器官的数个临床表现,因此合计例次会出现多于药品不良反应报告例数的情况。

## 2 结果

### 2.1 报告收集情况

共收集3 090例免疫系统药物不良反应报告,其中医生报告1 948例(63.04%),护士报告675例(21.84%),药师报告462例(14.95%),不详5例(0.16%);新的ADR报告208例(6.73%),严重ADR报告335例(10.84%),其中患者死亡4例(0.13%)。

### 2.2 患者概况

3 090例ADR报告中男性1 652例(53.50%),女性1 437例(46.50%),不详1例(0.03%)。患者年龄分布情况见表1。

### 2.3 涉及药品情况

共涉及药品94个品种,20种剂型,主要包括组胺(H<sub>1</sub>)受体阻断药、非甾体抗炎药、免疫调节药等;涉及1个怀疑药品的报告2 420例,占比78.32%,涉及1个及以上并用药品的报告670例,占比21.68%;排名前20位导致ADR及严重ADR的药品分别见表2、3。

### 2.4 药品剂型与给药途径

3 090例ADR报告中涉及药品剂型以注射剂为最多,共2 003例,占比64.82%,口服制剂1 022,占比33.07%;给药途径以静脉滴注和口服为主,

分别占比60.45%和33.07%。

### 2.5 ADR和严重ADR累及器官/系统及主要临床表现

3 090例ADR报告累及皮肤及其附件的最多,占比28.88%;其次为消化系统,占比23.16%。而严重ADR报告主要累及血液系统,占比25.28%,其次为消化系统和全身性损害,分别占比19.60%和17.61%。详见表4。

### 2.6 ADR转归及关联性评价

对3 090例ADR报告转归结果进行分析:好转1 168例(37.80%),治愈1 089例(35.24%),自愈690例(22.33%),持续115例(3.72%),

表1 3 090例ADR报告的患者年龄分布情况

年龄/岁	例数/n	构成比/%	严重ADR 报告例数	构成比/%
0~17	156	5.05	27	8.06
18~44	964	31.20	113	33.73
45~59	1 014	32.82	103	30.75
60~74	684	22.14	62	18.51
75~89	253	8.19	28	8.36
≥90	19	0.61	2	0.60

表2 排名前20位导致ADR的药品

排名	药品名称	例数/n	构成比/%
1	核糖核酸Ⅱ	411	13.30
2	环磷酰胺	324	10.49
3	甘露聚糖肽	296	9.58
4	胸腺肽	216	6.99
5	阿司匹林	132	4.27
6	骨肽	130	4.21
7	骨瓜提取物	121	3.92
8	脱氧核苷酸钠	114	3.69
9	环孢素	114	3.69
10	双氯芬酸	88	2.85
11	沙利度胺	84	2.72
12	他克莫司	77	2.49
13	塞来昔布	74	2.39
14	重组人白细胞介素-2	73	2.36
15	薄芝糖肽	69	2.23
16	来氟米特	65	2.10
17	布洛芬	60	1.94
18	吗替麦考酚酯	41	1.33
19	尼美舒利	34	1.10
20	硫酸羟氯喹	33	1.07

表3 排名前20位导致严重ADR的药品

排名	药品名称	例数 /n	构成比 %
1	环磷酰胺	71	21.19
2	甘露聚糖肽	29	8.66
3	阿司匹林	24	7.16
4	环孢素	21	6.27
5	骨瓜提取物	17	5.07
6	他克莫司	17	5.07
7	尼美舒利	15	4.48
8	胸腺肽	13	3.88
9	来氟米特	12	3.58
10	双氯芬酸	11	3.28
11	布洛芬	10	2.99
12	核糖核酸II	9	2.69
13	吗替麦考酚酯	9	2.69
14	沙利度胺	7	2.09
15	硫唑嘌呤	7	2.09
16	骨肽	6	1.79
17	塞来昔布	5	1.49
18	硫酸羟氯喹	5	1.49
19	柳氮磺吡啶	5	1.49
20	薄芝糖肽	4	1.19

表4 ADR和严重ADR累及器官/系统及主要临床表现

累及器官/系统	ADR 例次	构成比 /%	严重 ADR 例次	构成比 /%	主要临床表现
皮肤及其附件	974	28.88	25	7.10	皮疹、斑疹、荨麻疹、水疱疹、血管神经性水肿、瘙痒、潮红
消化系统	781	23.16	69	19.60	恶心、呕吐、反酸、腹胀、腹痛、胃炎、胃肠道出血、黄疸、氨基转移酶升高、肝损害、肝衰竭
神经系统	269	7.98	18	5.11	锥体外系反应、癫痫发作、烦躁、幻觉、意识障碍、言语不清、麻木、头晕、头痛、痴呆、健忘、异味感、嗜睡、困倦、乏力
心血管系统	253	7.50	16	4.55	高血压、低血压、心慌、心悸、胸闷、心动过速、心绞痛、心电图异常
代谢与营养	15	0.44	5	1.42	高尿酸血症、痛风、高血钾、高血脂、糖尿病、酮症酸中毒
骨骼肌肉系统	41	1.22	3	0.85	肌肉酸痛、抽搐、腰背痛、骨痛、肌肉痉挛、肌肉震颤
呼吸系统	181	5.37	25	7.10	流涕、鼻塞、喷嚏、呼吸困难、哮喘、咳嗽、肺炎、肺纤维化、咯血、支气管痉挛、呼吸抑制、声音嘶哑
泌尿系统	57	1.69	30	8.52	血肌酐升高、出血性膀胱炎、蛋白尿、肾炎、急性肾衰竭、尿频、排尿困难、少尿、血尿、肾功能异常
全身性损害	400	11.86	62	17.61	发热、寒战、全身过敏样反应、过敏性休克、过敏性紫癜
血液系统	140	4.15	89	25.28	白细胞减少、血小板减少、红细胞减少、血红蛋白减少、贫血、骨髓抑制、血栓、凝血时间延长、紫绀
用药部位	53	1.57	0	0.00	用药部位疼痛、烧灼感、麻木、硬结、脓肿、静脉炎、结膜充血、眼部刺激感
视觉系统	70	2.08	4	1.14	眼痒、异物感、视物模糊、视力下降、畏光、复视、结膜充血、流泪、白内障、视神经损害
听觉系统	6	0.18	1	0.28	耳鸣
生殖系统	3	0.09	1	0.28	宫颈癌、月经紊乱
其他	129	3.83	4	1.14	口腔炎、盗汗、多汗、口干、肿瘤、低体温、牙龈增生、痤疮

出院不详18例(0.58%),有后遗症6例(0.19%),死亡4例(0.13%);关联性评价结果为:很可能1654例(53.53%),可能1311例(42.43%),肯定125例(4.05%)。

### 2.7 不合理用药情况

3090例ADR报告中个别存在不合理用药情况,如1例甘露聚糖肽注射液使用5%葡萄糖注射液溶解;1例甘露聚糖肽注射液应用于既往支气管炎病史患者;1例双氯芬酸钠双释放肠溶胶囊超剂量用药。

### 3 讨论

从ADR上报来看,3090例报告中医生和护士共上报2623例,占84.88%,而药师上报仅462例,占14.95%,这与我国当前临床药学现状密切相关,临床药师人员数量少,非临床工作偏多,因此不能够长期深入临床,直接向患者提供药学服务,缺乏一手资料。随着临床药学工作的开展以及相关法律法规的不断完善,药师将更多的深入临床工作,提供以患者为中心的临床药学服务<sup>[3]</sup>。

将各年龄段的严重ADR报告例数同该年龄段

的所有 ADR 报告例数进行比较,可以发现 0~17 岁患者中,严重 ADR 报告所占比例最高,为 17.31%,其他年龄段比例为 9.06%~11.72%,这与文献报道的结果相矛盾<sup>[2]</sup>。0~17 岁患者包括新生儿、婴幼儿、儿童以及青少年,该类患者的免疫组织、器官正处于生长、发育阶段,机体免疫功能尚不成熟,因此服用免疫系统药物时发生严重 ADR 的几率更大一些。对于该类患者应适当调整给药剂量,并且因为年龄较小,表述不清,用药期间要密切关注其言行举止。

某一药品的 ADR 报告例数多一方面与该药品自身的安全性较低有关,另一方面也与该药品的使用频率高有关,3 090 例 ADR 报告的患者主要是住院患者,部分人员免疫功能较为低下,因此具有提高免疫功能的辅助性药物的使用往往比较多。同时,由于该类药物多为生物制剂和中药注射剂,成分复杂多样,且以大分子物质为主,更易发生药物不良反应,如核糖核酸Ⅱ<sup>[4]</sup>等。但与一般 ADR 相比较,严重的 ADR 更具有临床意义,更应引起医护人员的高度重视,如环磷酰胺的骨髓抑制、出血性膀胱炎以及肺炎,阿司匹林的胃溃疡、胃肠道出血、G6PD 缺乏性贫血,甘露聚糖肽的严重过敏反应、呼吸困难以及呼吸骤停。临床用药时应仔细询问患者既往史、用药过敏史,对高风险患者要加强用药监护,服用易引发严重 ADR 的药物期间,应密切关注患者用药过程,及早发现可能的 ADR 并进行预处理,如使用环磷酰胺同时配合使用美司纳,尽可能降低发生严重 ADR 的风险。

3 090 例 ADR 累及器官/系统以皮肤及其附件和消化系统为主,与文献报道相似<sup>[2]</sup>,而严重 ADR 却以血液系统为最多,其次为消化系统和全身性损害,这可能与免疫系统药物的用药特点和药理活性相关。免疫抑制剂中的环磷酰胺属于抗肿瘤药物中的烷化剂类,用于器官移植时抗排斥反应,可抑制免疫细胞的增殖,但同时亦抑制骨髓<sup>[5]</sup>,环磷酰胺引起的 71 例严重 ADR 报告中有 53 例涉及骨髓抑制等血液系统损害;非甾体抗炎药如阿司匹林、尼美舒利等引起胃溃疡及胃肠道出血,与该类药物非选择性抑制胃壁组织环氧酶-1(COX-1)有关;环孢素<sup>[6]</sup>等用于器官移植后的抗排异反应,用药时间长,

治疗窗窄,个体差异大,血药浓度过高易引起肝、肾损害,过低则发生排斥反应。

从患者 ADR 转归情况来看,大多数通过停药或对症处理后,ADR 基本上能够治愈或好转;部分 ADR 为一过性反应,无需处理,患者可自愈;但仍有少数 ADR 可持续存在,甚至有后遗症,此类情况多发生在自身免疫性疾病、肿瘤、器官移植等严重疾病,患者必须长期依靠药物治疗。临床用药过程中需加强对严重疾病患者的监护,用药选择上应权衡患者的获益与 ADR 风险。

尽管不合理用药在 3 090 例 ADR 中为个别现象,但是上述 3 例不合理用药所涉及的 ADR 均为严重 ADR,关联性评价为 2 例很可能,1 例可能,因此不合理用药增加了不良反应的发生风险和严重程度,应引起临床医生及药师的高度重视。

免疫系统药物在临床上有着广泛应用,在关注临床治疗效果的同时,还应注意其不良反应,尤其是严重不良反应。使用时应认真阅读说明书,严格掌握适应证和禁忌证,制定个体化给药方案,用药过程中,密切关注患者用药变化,及早发现 ADR 并采取措施,对于常见的、规律性的、易引起严重 ADR 的药物可制定主动监测办法<sup>[7]</sup>。同时,鉴于儿童应用免疫系统药物时更易发生严重 ADR,需要对该类人群格外关注。临床药师应更多的深入到临床工作中去,加强药学监护,提供药学服务。

#### 【参考文献】

- [1] 陈超,郭代红,刘皈阳,等.解放军药品不良反应网络填报管理系统的研发[J].中国药物应用与监测,2008,5(4):20-22.
- [2] 郭代红,陈超,马亮,等.2009~2013 年军队医院 67826 例药品不良反应报告分析[J].中国药物应用与监测,2014,11(5):300-304.
- [3] 颜海弟.我国临床药学的发展现状、存在问题及改革对策[J].中国医药导报,2011,8(15):143-147.
- [4] 周红雁,雷招宝.核糖核酸注射液不良反应分析[J].药物流行病学杂志,2012,21(7):352-354.
- [5] 徐婧,张卓莉.环磷酰胺治疗自身免疫疾病中的不良反应及防治[J].中华临床医师杂志,2012,6(15):4397-4399.
- [6] 钟海利,郑志燕,邹德琴.40 例肾移植患者环孢素 A 血药浓度数据分析[J].药品评价,2008,5(9):424-425.
- [7] 陈超,郭代红,薛万国,等.住院患者药品不良事件主动监测与评估警示系统的研发[J].中国药物警戒,2013,10(7):411-414.