

· 论 著 ·

2013—2015年北京协和医院严重药品不良反应的临床分析

胡扬¹, 闫阔², 李建涛¹, 邹羽真¹, 周雨佳¹, 孙彬³, 任文静⁴, 张波¹, 梅丹^{1*}

(1. 中国医学科学院 北京协和医院 药剂科, 北京 100730; 2. 北京市垂杨柳医院 药学中心, 北京 100022; 3. 呼伦贝尔市人民医院 药学部, 内蒙古 呼伦贝尔 021008; 4. 解放军 307 医院 药学部, 北京 100071)

【摘要】目的: 分析北京协和医院严重药品不良反应 (ADR) 的药品、发生机制、高危因素、防治措施, 为临床安全用药提供参考。**方法:** 收集 2013 年 1 月至 2015 年 12 月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》确定严重药品不良反应, 并对怀疑药品、ADR 类型、发生时间、住院费用及转归进行回顾性分析。**结果:** 2013 年 1 月至 2015 年 12 月上报的药品不良反应共 330 例, 按照 ADR 报告评价标准确定 35 例为严重不良反应, 包括过敏性休克、脊髓休克、横纹肌溶解、心绞痛、上消化道出血、室上性心动过速、急性胰腺炎、QT 间期延长、中毒性表皮坏死松解症等。引起严重 ADR 前 3 位的药品分别是抗菌药物、抗肿瘤药物和对比剂。涉及男性 14 例, 女性 21 例, 平均年龄 38 岁, 住院时间平均 35 d。5 例既往有食物或药物过敏史, 1 例放弃治疗后死亡, 34 例患者停药或对症治疗后均好转出院。**结论:** 预防和减少严重药品不良反应对患者的伤害是药师服务的主要目的。

【关键词】 严重药品不良反应; 报告; 分析

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)11-0020-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.11.005

Clinical analysis of severe adverse drug reactions in Peking Union Hospital from 2013 to 2015

HU Yang¹, YAN Kuo², LI Jian-tao¹, ZOU Yu-zhen¹, ZHOU Yu-jia¹, SUN Bin³, REN Wen-jing⁴, ZHANG Bo¹, MEI Dan^{1*}

(1. Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 2. Department of Pharmacy center, Beijing Chuiyangliu Hospital, Beijing 100022, China; 3. Department of Pharmacy, Hulunbeier People's Hospital, Inner Mongolia Hulunbeier 021008, China; 4. Department of Pharmacy, the 307th Hospital of PLA, Beijing 100071, China)

【Abstract】 Objective: Analyze the mechanisms, risk factors and preventions of severe adverse drug reports (ADRs) in Peking Union Medical College, in order to provide the evidence for rational drug use in clinical practice. **Methods:** The ADRs were collected from physicians, pharmacists and nurses from January 2013 to December 2015 in PUMC. The severe ADRs were diagnosed according to the clinical manifestations and the "severe adverse drug reaction technology standards and evaluation criterion". The type and time of ADR, the suspected drugs, duration of hospitalization and outcome of patients were retrospectively analyzed. **Results:** A total of 330 ADRs reported in the period between January 2013 and December 2015 in PUMC. According to the evaluation criterion, 35 reports were determined as severe ADRs. They comprised 14 males and 21 females with an average age of 38 years, an average duration of hospitalization of 35 days. Five patients had histories of drug or food allergy. The type of severe ADRs included anaphylactic shock, spinal shock, rhabdomyolysis, angina pectoris, upper gastrointestinal hemorrhage, supraventricular tachycardia, acute pancreatitis, QT interval prolongation, and toxic epidermal necrosis. Thirty-four patients improved and discharged after drug withdrawal and symptomatic treatment, and one patient died. The top three drugs caused severe ADRs were contrast agent, antineoplastic drug and antibiotics. **Conclusion:** Reducing and preventing the harm for severe ADRs to patients is the main aim for pharmaceutical care.

【Key words】 severe adverse drug reactions; report; analyze

[收稿日期] 2017-09-21

[基金项目] 国家临床重点专科建设项目 (编号: 国卫办医函 [2013]544 号)

[作者简介] 胡扬, 女, 主管药师; 研究方向: 医院药学; Tel: (010)69156537; E-mail: elieenhuyang@163.com

[通讯作者] *梅丹, 女, 主任药师; 研究方向: 药品质量控制和医院药事管理; Tel: (010)69156527; E-mail: meidanpumch@163.com

药品不良反应(ADR)已成为患者死亡的原因之一^[1]。北京协和医院自20世纪80年代末开展ADR监测工作,2007年被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,该院从不良反应信息、监测、与临床沟通、报告、处置、信号提取及警戒、反馈、相关药品遴选与暂停、应急预案启动等各方面都在不断摸索和持续改进,为临床安全用药发挥了药师的专业技术作用。

本文对2013—2015年该院发生的35例严重ADR报告作一回顾性分析,在了解ADR发生规律、报告和监测现状的基础上,同时重点分析典型的严重ADR,以期进一步为合理用药、管药提供依据。

1 资料与方法

1.1 方法

利用该院ADR上报系统,包括网络、电话、纸质3种不同上报途径收集2013年1月至2015年12月上报的ADR,按照WHO国际药品不良反应监测中心建议的综合分析方法对ADR的关联性进行评价,将关联性为可能、很可能、肯定的患者纳入本研究。按国家《常见严重药品不良反应技术规范及评价标准》确定其中严重药品不良反应,回顾性分析其病历资料,主要分析指标为怀疑药物、ADR类型、发生时间、住院时间、住院费用及转归。

ADR评价由该院ADR监测中心2名专职评价员进行复核。

2 结果

2.1 患者资料

3年间上报ADR共330例,确定其中严重ADR35例,占10.61%。比例虽不高,但病情严重,死亡率高达2.86%。

引起严重ADR的药品、例数、构成比及不良反应表现见表1。其中男性14例,女性21例,平均年龄46岁,住院时间平均35d,5例既往有食物或药物过敏史。

2.2 药物分类及临床表现

2.2.1 过敏性休克 ADR中有7例是过敏性休克,占20%。引起过敏性休克的药物主要是对比剂2例、抗菌药物4例、琥珀酰明胶注射液1例。在4例抗菌药物致速发型过敏性休克中,头孢美唑3例和头孢哌酮/舒巴坦1例。过敏性休克发生时间均在给

表1 2013—2015年严重ADR的药品及临床表现

年份(例数,构成比)	怀疑药品	例数	总构成比(%)	累积系统-器官	临床表现
2013年 (11,31.43%)	甲氨蝶呤	1	2.86	消化系统	药物性肝损害
	阿司匹林, 氯吡格雷	1	2.86	消化系统	上消化道出血
	异烟肼	1	2.86	消化系统	药物性肝损害
	罗红霉素	1	2.86	皮肤及其附件	荨麻疹(重症)
	醋甲唑胺	1	2.86	皮肤及其附件	中毒性表皮坏死松解症
	阿托伐他汀	1	2.86	肌肉骨骼系统	横纹肌溶解
	甲氨蝶呤	1	2.86	中枢及外周神经系统	脊髓休克
	卡马西平	1	2.86	皮肤及其附件	Stevens-Johnson
	头孢哌酮/舒巴坦钠	1	2.86	全身症状	过敏性休克
	碘普罗胺	1	2.86	全身症状	过敏性休克
	头孢美唑	1	2.86	全身症状	过敏性休克
2014年 (12,34.28%)	对乙酰氨基酚缓释片	1	2.86	皮肤及其附件	皮疹(重症)
	木香顺气丸	1	2.86	皮肤及其附件	皮疹(重症)
	林可霉素	1	2.86	皮肤及其附件	皮疹(重症)
	小儿咳喘泡腾片	1	2.86	皮肤及其附件	皮疹(重症)
	左甲状腺钠, 小金丸	1	2.86	皮肤及其附件	皮疹(重症)
	吉非替尼	1	2.86	皮肤及其附件	皮疹(重症)
	香砂养胃丸	1	2.86	皮肤及其附件	皮疹(重症)
	卡马西平	1	2.86	皮肤及其附件	皮疹(重症)
	双黄连口服液	1	2.86	皮肤及其附件	皮疹(重症)
	琥珀酰明胶注射液	1	2.86	全身症状	过敏性休克
	头孢美唑	2	5.71	全身症状	过敏性休克
2015年 (12,34.28%)	华法林钠	1	2.86	血液系统	皮下出血
	地高辛	1	2.86	心血管系统	QT间期延长
	氟尿嘧啶	1	2.86	心血管系统	心绞痛
	利妥昔单抗	1	2.86	心血管系统	室上性心动过速
	别嘌醇	1	2.86	皮肤及其附件	皮疹(重症)
	碘普罗胺	1	2.86	全身症状	过敏性休克
	阿莫西林	2	5.71	皮肤及其附件	皮疹(重症)
	阿莫西林罗红霉素	1	2.86	皮肤及其附件	中毒性表皮坏死松解症
	米诺环素	1	2.86	皮肤及其附件	中毒性表皮坏死松解症
	甲硝唑	1	2.86	皮肤及其附件	皮疹(重症)
	培门冬酶	1	2.86	消化系统	胰腺炎

药后 30 min 内，既往无药物、食物过敏史，男女比例 1:1，不良结果均为好转。2 例对比剂致重度速发型过敏反应，发生时间均在用药后 30 min 内，涉及 CT 和 CTA，不良结果均为好转。

2.2.2 心血管系统严重不良反应 该院严重 ADR 中有 3 例是属于心血管系统严重不良反应，占 8.57%。包括地高辛致 QT 间期延长 1 例，氟尿嘧啶致冠脉痉挛心绞痛 1 例，利妥昔单抗致室上性心动过速 1 例，详见表 2。

2.2.3 皮肤及其附件的严重不良反应 该院严重 ADR 中有 18 例是属于皮肤及其附件的严重不良反应，占 51.43%。年度分布为 2013 年 3 例，2014 年 9 例，2015 年 6 例；涉及药物为抗菌药物 7 例，卡马西平 2 例，抗肿瘤药物 1 例，涉及中成药 5 例。主要 ADR 有 Stevens-Johnson 综合征 1 例，中毒性表皮坏死松懈症 3 例，皮疹（重症）14 例，其中属于过敏体质的占 62.5%，详见表 3。

1 例上呼吸道感染女性患者（48 岁），入院前口服阿莫西林 0.5 g，当日双臂即出现散在红斑伴瘙痒，后逐渐扩散至躯干，当地医院治疗无效。入院后静脉给予琥珀酸氢化可的松 150 mg，至逐渐减量 100 mg，后序贯口服泼尼松 40 mg 后好转出

院。考虑很可能是阿莫西林致皮疹。

1 例肺癌男性患者（61 岁），入院前口服吉非替尼，250 mg qd，自诉 2013 年服用此药后出现皮疹，本次服用约 2 周背部出现红斑丘疹伴瘙痒，口服中药 1 周效果不佳，遂来北京协和医院治疗。入院后给予甲泼尼龙 24 mg qd po，依巴斯汀 10 mg qd po，赛庚啶 2 mg qn po，外用炉甘石洗剂等治疗后好转出院。考虑很可能是吉非替尼致皮疹。

1 例头痛、牙痛女性患者（62 岁），入院前口服卡马西平、布洛芬治疗，连续服药 7 d 后，患者面部、躯干出现红斑丘疹、散在水泡伴瘙痒，红斑丘疹迅速波及全身，双上肢皮损融合成片，瘙痒加剧。次日出现高热 T 39.7℃ 伴眼红、分泌物增加及口腔黏膜糜烂。入院后诊断为 Stevens-Johnson 综合征，遂给予甲泼尼龙 40 mg qd iv，甲泼尼龙 16 mg qd po 及补钾、补钙、胃黏膜保护等治疗，后好转出院。考虑很可能是卡马西平致 Stevens-Johnson 综合征。

以上案例均为严重 ADR 收入院治疗。

2.2.4 消化系统严重不良反应 该院严重 ADR 中有 4 例是属于消化系统严重不良反应，占 11.43%，详见表 4。

2.2.5 其他严重不良反应 见表 5。

表 2 2013—2015 年心血管系统严重不良反应病例及可疑药品情况

药物	性别	年龄	不良反应类型	用法用量	发生时间	不良反应结果
地高辛	女	81	QT 间期延长	2.5 μg · d ⁻¹	连续给药第 10 日	停药 6 日症状好转，QT 间期恢复正常
氟尿嘧啶	男	48	心绞痛	首次 10 mg ivgtt，后持续泵入（4g/70 mL → 46 h）	给药第 2 日（泵入给药期间）	停药 2 日症状好转
利妥昔单抗	男	43	室上型心动过速	10 mg	给药后第 2 日	停药并转复窦律后症状消失

表 3 2013—2015 年皮肤及其附件系统严重不良反应病例及可疑药品情况

药物	性别	年龄	不良反应类型	用法用量	发生时间	不良反应结果
卡马西平	女	62	Stevens-Johnson 综合征	-	连续给药 7 d 后	停药对症处理 12 d 后好转
卡马西平	男	75	皮疹（重症）	0.1 g，bid	连续给药 30 d 后	停药对症处理后好转
吉非替尼	男	61	皮疹（重症）	250 mg，qd	连续给药 13 d 后	停药对症处理后好转
别嘌醇	男	28	皮疹（重症）	0.1 g，bid	连续给药 10 d 后	停药对症处理后好转
罗红霉素	女	26	荨麻疹（重症）	0.15 g，bid	连续给药 7 d 后	停药对症处理 6 d 后好转
林可霉素注射液	男	41	皮疹（重症）	1.2 g，bid	给药次日	停药对症处理后好转
阿莫西林；克拉霉素	女	41	皮疹（重症）	0.5 g，tid；0.5 g，bid	连续给药 14 d 后	停药对症处理后好转
阿莫西林	男	54	中毒性表皮坏死松懈症	0.5 g，tid	给药当天	停药对症处理后好转
阿莫西林	女	48	皮疹（重症）	0.5 g，bid	给药当天	停药对症处理后好转
甲硝唑	女	60	皮疹（重症）	0.2 g，bid	连续给药 1 月后	停药对症处理后好转
米诺环素	女	31	中毒性表皮坏死松懈症	100 mg，bid	连续给药 10 d 后	停药对症处理后好转
对乙酰氨基酚	女	67	皮疹（重症）	650 mg，qd	给药当天	停药对症处理后好转

表4 2013—2015年消化系统严重不良反应病例及可疑药品情况

药物	性别	年龄	不良反应类型	用法用量	发生时间	不良反应结果
甲氨蝶呤	女	61	药源性肝损害	10 mg qd	连续给药9年余	停药对症治疗后好转
阿司匹林, 氯吡格雷	男	61	消化道出血	100 mg qd po, 75 mg qd po	连续给药2年后	停药对症治疗后好转
异烟肼	女	58	药源性肝损害	0.3 g qd po	连续给药2月余	停药对症治疗后好转
培门冬酶	女	40	胰腺炎	第3程化疗 70 U (kg ⁻¹)	第3程化疗给药后的第4日	停药对症治疗后好转

表5 2013—2015年其他典型的严重不良反应病例及可疑药品情况

药物	性别	年龄	不良反应类型	给药量	发生时间	不良反应结果
甲氨蝶呤	男	42	脊髓休克	1 g, 静脉泵入, 共11 h	给药过程中	未好转
阿托伐他汀钙	男	76	横纹肌溶解	20 mg qd po	连续给药第7日	停药并对症治疗好转
华法林钠	女	22	皮下出血	4.5 mg qd po	连续用药第5日	停药并对症治疗好转

1例鼻型NK/T细胞淋巴瘤男性患者(42岁), 常规化疗静脉泵入甲氨蝶呤1 g, 共11 h, 输注期间患者出现排尿困难, 后无法排尿并出现双侧大腿根麻木。评估双下肢肌力0级, 脐平面下感觉异常, 后进展至下肢瘫痪、T₂水平以下感觉异常。查MTX浓度1.98 μmol·L⁻¹, 脑脊液感染方面检查无异常, 脊髓核磁提示全脊髓水肿。考虑神经系统症状与MTX有关。治疗给予甲强龙冲击治疗并序贯足量激素, 以脑脊液置换治疗, 患者神经系统略恢复, 上肢Ⅱ级和下肢0级, 感觉平面位于T₁₂水平左右。

1例下肢深静脉血栓女性患者(22岁), 服用华法林4 d后, 如厕不慎摔倒后左下腹烧灼样痛, 伴皮肤表面片状瘀斑、血疱, 双下肢无力, 右踝肿胀, 行走困难。查凝血PT 23.4s, INR 2.05, 华法林减量至3 mg qd po, 症状无缓解。9d后查凝血PT 18.4s, INR 1.63, INR不达标, 华法林加量至6 mg, qd。加量后第3天瘀斑加重, 分布于右下腹、右侧大腿, 触痛明显, 急诊复查凝血PT 32.9s, INR 2.86, 华法林减量至3 mg, 同时加用洛索洛芬钠片、曲马多口服止痛。2 d后再次复查凝血PT 63.9s, INR 5.37。多科会诊后考虑华法林致皮下出血、皮肤坏死不排除, 停用华法林, 改用肝素抗凝, 对坏死皮肤对症处理。1月后, 患者皮肤坏死面积明显减少。

1例冠状动脉粥样硬化性心脏病男性患者(76岁), 既往吸烟史、肾病史, 因冠心病二级预防给予阿托伐他汀钙片20 mg qn, 给药第4天患者开始出现左膝关节疼痛并进行性加重。连续给药第7天早晨查体见左下肢远端肿胀, 肌肉压痛(+), 当

日查血CK 2 325 U·L⁻¹, AST 53 U·L⁻¹, 考虑他汀引起的肌溶解可能性大, 停药治疗。

3 讨论

3.1 过敏性休克

对比剂引起的重度速发型过敏反应可导致血管性水肿、严重低血压、意识丧失、心律失常、呼吸骤停和心搏骤停等^[2]。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, 其他危险因素为哮喘病史和对药物或食物过敏史等。

防治措施: ①离子型和非离子型碘对比剂致重度速发型过敏反应的发生率分别为0.1%~0.4%和0.02%~0.04%, 尽量应用非离子型低渗、等渗碘对比剂。如非离子型低渗对比剂的碘海醇, 因亲水性明显增强, ADR明显少于高渗对比剂。非离子型等渗对比剂碘克沙醇, 与血浆等渗, 安全性较高^[3]; ②对有危险因素者建议行皮肤试验并前驱给予糖皮质激素或抗组胺药物, 文献提示, 前驱给予糖皮质激素能降低轻度ADR发生率, 但目前尚无随机对照临床研究证实可以预防严重ADR^[4-6]; ③对中、重度速发型过敏反应者需对症支持治疗。

抗菌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。半数患者在5 min内发生症状, 多见于注射药物后(例如青霉素G等), 仅10%患者发生于0.5 h后, 极少数患者在连续用药过程中出现。目前头孢菌素类药物尚没有可靠的皮试方法。皮肤试验只能检验出与变态反应原密切相关的特异性IgE抗体, 而头孢菌素类药物的免疫原种类目前尚不清楚, 也没有有效的诊断试剂区分和识别体内和体外的不同的特异性IgE抗体, 尚无皮

肤试验能可靠地预测一个病人是否会对头孢菌素类抗生素过敏^[7-8]。

3.2 心血管毒性

欧洲心脏病学会(ESC)2016癌症治疗与心血管毒性指南^[9]说明,某些抗肿瘤治疗措施可致心肌缺血、梗死及缺血相关性心律失常。氟尿嘧啶类(5-FU、卡培他滨、吉西他滨)所致心肌缺血的具体机制是内皮损伤和血管痉挛,可能诱发冠状动脉性心脏病(CAD)和急性冠状动脉综合征(ACS)。服用药物中18%患者存在心肌缺血,7%~10%患者存在隐性心肌缺血。临床表现常为,胸痛和缺血性ECG改变主要出现于休息时,运动时少见。在用药后数天内即可出现,或持续至中止化疗后。建议在启动抗肿瘤治疗前,识别已有CAD或其他心血管疾病的患者。已有CAD的患者出现治疗相关冠状动脉并发症的风险更高。肿瘤患者的CAD诊断流程与非肿瘤人群相同,诊断性检查包括超声心动图。建议嘧啶类似物化疗患者以常规心电图监测心肌缺血情况;若发生缺血事件,需中止化疗。对冠脉痉挛患者,推荐应用硝酸酯类和(或)钙离子拮抗剂预防痉挛再发。若非存在充分保护或密切监测,不推荐该类患者行药物激发试验。

利妥昔单抗^[10]是一种鼠/人嵌合的单克隆抗体,能够与跨膜CD20抗原特异性结合。其说明书^[11]明确表明室上速发生率0.1%~1%(不常见),单药治疗4周治疗,治疗期间心血管事件发生率18.8%,低血压和高血压是最常见事件。同样,易发生于既往有心血管疾病史和/或接受过对心脏有毒性的化疗药物者。

肿瘤患者心律失常的发生可以出现在治疗前、治疗期间或治疗后不久,因此管理应个体化;在决定抗心律失常药物治疗或是手术治疗前应评估患者心脏风险以及与癌症相关的寿命、生活质量和并发症的风险^[9]。总之,治疗期间应对患者进行密切监测、并在毒性症状出现时进行积极处理。尤其是既往有心血管疾病史患者需高度关注。

3.3 重症药疹

Stevens-Johnson综合征(SJS)和中毒性表皮坏死松解症(TEN)是两种罕见的具有一定致死性的重症药疹,临床特征为皮肤黏膜疼痛、红斑及广泛的表皮剥脱。两者区别是SJS指皮肤剥脱面积占总体表面积(BSA)的10%以下的表皮坏死性药

疹,TEN指皮肤剥脱面积占总体表面积(BSA)的30%以上的情况。介于10%~30%BSA的病例被分类为SJS-TEN重叠,SJS的平均病死率是1%~5%,TEN的病死率高达50%以上。

SJS/TEN每年每百万人发生不到10例,几乎均与用药相关,常见致敏药物包括NSAIDs、磺胺类、抗生素、抗癫痫药物,通常皮损在用药后第7~21天出现。北京协和医院致SJS/TEN的药物包括抗菌药物2例,醋甲唑胺1例(具有磺胺基团类似结构)和卡马西平1例。

SJS/TEN最重要的危险因素是过敏史(10倍风险),病毒感染、TEN家族史居其次。SJS/TEN和遗传易感性密切相关。治疗需要早期诊断、立即停用致敏药物、支持治疗和特殊治疗。支持治疗与严重烧伤的处理类似,目标是减少并发症。创面护理、充分补液和营养支持十分重要,必要时可外用抗生素软膏(如莫匹罗星)预防继发性感染,条件允许时可使用生物敷料或皮肤代替物。特异性治疗至今尚未达循证医学可接受的标准。短期激素冲击、环孢素、环磷酰胺、血浆置换、乙酰半胱氨酸都被用于SJS/TEN的治疗。IVIG被认为能减低TEN患者的病死率,目前常用的治疗方案是 $0.75\text{ g}\cdot(\text{kg}\cdot\text{d})^{-1}$ 连用4 d以上或 $1\text{ g}\cdot(\text{kg}\cdot\text{d})^{-1}$ 连用3 d。大剂量IVIG显示出有效性和安全性,但尚需进一步试验更有力证实疗效。在治疗方面,激素冲击疗程宜短,IVIG用量应足,尽可能减少患者免疫抑制及并发感染的风险^[12]。

3.4 药源性肝损害

甲氨蝶呤(MTX)治疗风湿性疾病尤其是RA时,应用常规剂量引起的最常见和严重的不良反应是肝毒性。MTX能诱导一系列组织学变化,包括脂肪变性、星状细胞肥大、细胞核大小不一和肝纤维化。损伤肝脏的机制尚不清楚。用于治疗RA的剂量可耗竭肝脏内的叶酸储备,临床治疗方案一般通过短期口服亚叶酸补充^[13]。尚未发现叶酸耗竭和肝毒性之间具有相关性。但每日补充1 mg叶酸或每周补充2.5 mg亚叶酸都能降低血清转氨酶升高的几率^[14-15]。肝毒性可以表现为轻度氨基转移酶升高,但当总剂量超过1.5~2 g时,患者易有发生肝纤维化和肝硬化的风险,每日使用甲氨蝶呤的患者中,肝硬化和肝纤维化的发生率是甲氨蝶呤间断使用者的2倍多^[16,17]。

该患者连续服用 MTX 9 年之久,累积剂量已远超 2 g,同时间断服用来氟米特,分析可能是肝损伤的主因。

4 结论

综上所述,预防和减少严重不良反应对患者的严重伤害,从药品种类分析,首先新药安全性待考证,临床医师在应用新药时,应关注疗效和不良反应,防范严重不良反应的发生,及时发现和妥善处理。尤其是抗肿瘤药物和生物制剂新的、严重的不良反应;其次老药安全性不容忽略,需关注对比剂、抗菌药物等。

在医疗日常工作中,临床医生需重视药物与病情的相关性,警惕药物不良反应。在无法获取特异性的诊断证据时,可以在严密监测下减少剂量或者停用,有助于明确药物的不良反应。临床药师需持续总结已发生的 ADR,并给予最大范围内的信息发布和安全警示,提高知晓率,是用药安全的重要一方面。在此基础上,防患于未然,预先给予新药安全警讯,最需要知晓和警惕的信息,包括注意事项、禁忌症、用法用量等。

北京协和医院从药物警戒考虑,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。如 2009 年北京协和医院建立严重过敏反应抢救流程和成人基础生命支持处理流程,对全院进行“过敏性休克相关知识及应急处理程序”培训讲座,规范了紧急抢救流程,提高了医务人员处理严重过敏反应的能力。

【参考文献】

- [1] Waller P. Pharmacoepidemiology—a tool for public health[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2001, 10(2):165-172.
- [2] 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.
- [3] Idée J M, Pines E, Prigent P, et al. Allergy-like reactions to iodinated contrast agents. A critical analysis[J]. Fun-dam Clin Pharmacol, 2005, 19(3):263-281.
- [4] Brockow K, Christiansen C, Kanny G, et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media[J]. Allergy, 2005, 60(2):150-158.
- [5] Trainer M R, Elm E V, Loubeyre P, et al. Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media: systematic review[J]. BMJ, 2006, 333(7570):675.
- [6] Liceardi G, Lobefalo G, Di F E, et al. Strategies for the prevention of asthmatic, anaphylactic and anaphylactoid reactions during the administration of anesthetics and/or contrast media[J]. J investig Allergol Clin Immunol, 2008, 18(1):1-11.
- [7] Alfred Goodman Gilman. Chemotherapy of Microbial Diseases. Goodman and Gilman's the Pharmacological basis of therapeutics[M]. 9th ed. U.S.A: Times Roman by York Graphic Services, Inc., 1995: 1086-1087, 1095.
- [8] Gruchalla R S, Pimohamed M. Antibiotic allergy [J]. New Engl J Med, 2006, 354(6):601-609.
- [9] Zamorano J L, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016ESC 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.
- [10] 国家药典委员会.临床用药须知[M].化学药与生物制品卷.2010版.北京:中国医药科技出版社,2011:938-941.
- [11] Product Information: RITUXAN(R) intravenous injection, rituximab intravenous injection. Genentech, Inc. (per FDA), South San Francisco, CA, 2014.
- [12] 张抒扬,梅丹等.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.
- [13] Rodenhuis S, Kremer J M, Bertino J R. Increase of dihydrofolate reductase in peripheral blood lymphocytes of rheumatoid arthritis patients treated with low-dose oral methotrexate [J]. Arthritis Rheum, 1987, 30(4):369-374.
- [14] Prey S, Paul C. Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systematic review [J]. Br J Dermatol, 2009, 160(3):622-628.
- [15] van Ede A E, Laan R F, Rood M J, et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. Arthritis Rheum, 2001, 44(7):1515-24.
- [16] Lewis J H, Schiff E. Methotrexate-induced chronic liver injury: guidelines for detection and prevention[J]. Am J Gastroenterol, 1988, 83(12):1337-45.
- [17] Weinstein G D. Methotrexate [J]. Ann Intern Med, 1977, 86(2):199.