

· 药事管理 ·

应用鱼骨图及帕累托图进行 2 621 例药品不良反应分析

曹 畅,文晓丽,林文华,李 扬,史 涛(厦门大学附属成功医院药剂科,福建 厦门 361005)

[摘要] **目的** 分析厦门大学附属成功医院 2013—2016 年 2 621 例药品不良反应(ADR)的规律和特点,探究影响 ADR 的要素和产生的原因,为合理用药的持续改进提供依据。**方法** 回顾分析 2 621 例 ADR 报告,用监测软件提取 ADR 报告来源、患者的性别及年龄、涉及的药品剂型、给药途径、临床表征、累及器官等信息,用帕累托图法找出引发 ADR 的主要药品,并用鱼骨图进行 ADR 要因分析。**结果** ADR 主要由医师呈报(2 573 例,98.17%),药师报道最少(3 例,0.11%),年龄>70 岁人群所占比例最大(570 例,21.74%),由静脉滴注引发的 ADR 居多(1 680 例,64.10%),临床表现以胃肠系统损害为主(717 例,24.17%);帕累托图分析显示 ADR 主要因素(A 类)药品为抗感染药物、抗肿瘤药物、中药注射剂、静脉营养药;用鱼骨图分析高龄患者、静脉给药、监测不全面和主要药品引发 ADR 的具体原因,并针对性地提出解决措施。**结论** 应关注特殊患者的用药监护,减少注射剂使用,重点监控高发药品,开展个体化用药监测,加大临床药师投入,以促进临床合理用药,减少药源性疾病的发生。

[关键词] 药品不良反应;鱼骨图;帕累托图

[中图分类号] R969.3 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1006-0111(2018)01-0088-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.01.019

Analysis on 2 621 cases of adverse drug reaction reports by Fishbone and Pareto diagram

CAO Chang, WEN Xiaoli, LIN Wenhua, LI Yang, SHI Tao (Department of Pharmacy, Success Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen, 361005, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the regularity and characteristics of 2 621 cases of adverse drug reaction (ADR) occurring in our hospital during 2013—2016, and to explore the factors and causes of ADRs, so as to provide evidence for the continuous improvement of rational use of drugs. **Methods** 2 621 cases of ADR reports were retrospectively analyzed by monitoring software to extract ADR report source, patient age and sex, related pharmaceutical dosage forms, routes of administration, clinical characterization, organ involvement and other information. The Pareto method was used to identify the main drugs that caused ADR and ADR factorial analysis was performed with Fishbone diagram. **Results** ADR mainly reported by physicians (2 573 cases, 98.17%) and pharmacists reported at least (3 cases, 0.11%); population aged >70 years accounted for the largest proportion (570 cases, 21.74%); ADR mainly caused by intravenous infusion (1 680 cases, 64.10%). The clinical manifestations were gastrointestinal system lesions (717 cases, 24.17%). Pareto analysis showed that the main drug factors involved anti-infective drugs, anti-neoplastic drugs, Chinese medicine injections and parenteral nutrition drugs. Fishbone analysis showed that elderly patients, intravenous administration, incomplete monitoring and related drugs were the determining factors associated with ADRs. **Conclusion** The close attention should be paid to monitoring and guidance of special populations, especially the elderly; reducing intravenous forms, monitoring the main factors of medicines, carrying out the individualized medication monitoring, strengthening clinical pharmacy, in order to promote clinical rational use drug and reduce the occurrence of drug-induced diseases.

[Key words] adverse drug reaction; Fishbone diagram; Pareto analysis

药品不良反应(adverse drug reaction, 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,是临床药物治疗高度重视的一类药品反应。据统计,我国每年因 ADR 住院治疗的患者超过 500 万例,约 19.2 万例死于 ADR^[1];另一方面,至少 60% 的 ADR 是可以预防的^[2]。ADR 监测工作是药品监督管理的重要内容,是提升医疗

[作者简介] 曹 畅,硕士,主管药师,研究方向:临床药学,Tel: 15396282219,Email:alice-ccg@163.com

[通讯作者] 史 涛,本科,副主任药师,研究方向:医院药学,Tel: (0592)6335766

水平的重要手段,也是保证患者用药安全的有效途径,因此,找出现行工作中存在的薄弱点,进一步提高ADR监管工作的成效具有重要意义。帕累托图(Platonic analysis)即主要因素分析图,是分析现状、找出关键因素的方法^[3];鱼骨图(Fishbone diagram)又称因果图,是一种发现问题根本原因的方法^[4]。厦门大学附属成功医院运用帕累托图和鱼骨图分析该院2013—2016年ADR报告的影响因素,找出相关要因并提出相应的改进措施,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料

数据资料为该院2013-01-01至2016-12-31由全军ADR监测中心呈报的2621例ADR报告。

1.2 方法

1.2.1 收集资料

应用军队ADR监测管理系统(解放军总医院),依照国家ADR监测中心对ADR的判定方法^[5],统计报告的来源、患者的性别及年龄构成、引起ADR的药物剂型和给药途径、ADR累及器官及主要临床表征等信息。

1.2.2 用帕累托图找出主要药品

第一步,绘制频数表:将涉及ADR的药品按《新编药理学》(第17版)药品分类方法进行分类,并对各类药品引发ADR的频数统计列表。第二步,绘制帕累托图:帕累托图有左、右2个纵坐标,左侧为出现ADR的频数,右侧为累计百分比,横坐标用直方图标示引发ADR的药品类别,在各直方图的上方相应部位描出累计频数并连接,形成一条由左至右逐步上升的帕累托图曲线。沿图右侧纵坐标80%与90%两处分别画出与横坐标平行的横线,将图分为A、B、C3个区域:0~80%区间为主要因素(A类),80%~90%区间为次要因素(B类),90%~100%区间为一般因素(C类)^[6]。

1.2.3 绘制鱼骨图分析原因

对“1.2.2”项找出的ADR要素开展头脑风暴,列出各要素的相关原因,对其整理、综合后,绘制鱼骨图。

2 结果

2.1 ADR监测软件统计信息

2.1.1 ADR报告的来源

从2621例ADR报告的呈报人员看,临床医师报告2573例(98.17%),护士报告45例(1.72%),药师报告最少,仅3例(0.11%)。

2.1.2 患者性别、年龄分布

2621例ADR报告中,男性1363例(52%),女性1258例(48%)。从年龄分布上看,0~10岁60例(2.29%);11~20岁58例(2.21%);21~30岁308例(11.75%);31~40岁420例(16.02%);41~50岁354例(13.51%);51~60岁417例(15.91%);61~70岁434例(16.56%);>70岁570例(21.74%)。70岁以上高龄患者所占比例最大。

2.1.3 ADR的药物剂型与给药途径分布

ADR报告所涉及的药物剂型以注射剂为主(2030例,77.45%),其次为片剂(422例,16.10%),胶囊剂(72例,2.75%)等。从给药途径看,发生ADR以静脉滴注给药占比最高(1680例,64.10%),其次为口服给药(516例,19.69%),皮下注射(81例,3.09%)。

2.1.4 ADR的系统反应和临床表现

2621例ADR报告所统计到的临床表现例数为2967例,说明1例ADR的临床表现有1种或2种(甚至2种以上)。其中,以胃肠系统损害最为常见(717例,24.17%),临床表现主要为恶心、呕吐、腹泻、腹痛;其次为皮肤及附件损害(529例,17.83%),临床表现主要为皮疹、瘙痒、红斑疹;位于第三的是全身性损害(396例,13.35%),临床表现主要为过敏样反应、发热、寒战、疼痛。这些症状多数发生浅表、易于观察,而肝、肾功能损害之类的严重ADR占比不高。

2.2 帕累托图分析引起ADR的主要药品

2621例ADR共涉及1882种药品,参照《新编药理学》(第17版)药品分类方法分为13类,各类药品引发ADR的频数见表1。根据帕累托图(图1),1~5项(对应药物类别1~5)累计频率在30%~80%区间,为主要因素(A类);6~7项累计频率在80%~90%区间,为次要因素(B类);8~13项累计频率在90%~100%区间,为一般因素(C类)。对主要因素分层分析,药物类别1(抗感染药)发生ADR涉及最多的是左氧氟沙星、莫西沙星、头孢曲松钠他唑巴坦钠;类别2(抗肿瘤药)发生ADR涉及最多的是多西他赛、吉西他滨、顺铂;类别3(心血管系统用药)发生ADR最多的是前列地尔、丹参川芎嗪、丹参酮IIA磺酸钠;类别4(神经系统用药)发生ADR最多的是谷红注射液、卡马西平;类别5(电解质及营养药)发生ADR最多的是复方氨基酸和脂肪乳。可见引起ADR的主要药品类别是抗感染药物、抗肿瘤药物、中药注射剂和静脉营养药。

表 1 引起 ADR 的药品频次统计

序号	类别	ADR 例数	构成比 (%)	累计构成比 (%)	因素类型
1	抗感染药	629	24.01	24.01	A
2	抗肿瘤药	498	19.00	43.01	A
3	心血管系统用药	324	12.37	55.38	A
4	神经系统用药	254	9.69	65.07	A
5	电解质及营养药	201	7.65	72.72	A
6	血液系统用药	196	7.48	80.20	B
7	消化系统用药	153	5.82	86.02	B
8	免疫系统用药	141	5.40	91.42	C
9	内分泌系统用药	108	4.12	95.54	C
10	生殖系统用药	77	2.93	98.47	C
11	呼吸系统用药	22	0.85	99.32	C
12	眼耳鼻喉科用药	12	0.47	99.79	C
13	运动系统用药	6	0.21	100.00	C



图 1 引起 ADR 的帕累托图

2.3 ADR 主要因素鱼骨图分析

由软件统计结果和鱼骨图分析可以得出 ADR 的相关因素有：药师监护不足、高龄患者高发、静脉给药居多、监测不全面、抗感染药物、抗肿瘤药物、中药注射剂和静脉营养药。对这些因素展开头脑风暴，积极分析其原因并整理、归纳形成鱼骨图(图 2)。

3 讨论

意大利经济学家帕累托提出了“重要的少数与琐碎的多数原理”，即“80/20 原理”：在任何特定的群体中，重要的因子通常只占少数，只要控制具有重要性的少数因子就能控制全局^[7]。帕累托图法又称主要因素分析法，是分析现状、找出关键因素的有效途径和科学方法^[3]。通过帕累托图分析，笔者在 13 个大类别共计 1 882 种药品中快速筛选出了抗感染药物、抗肿瘤药物、中药注射剂和静脉营养药是引起 ADR 的主要因素。鱼骨图又被称为特性要因图，由日本管理学家石川馨创造，是一种发现问题根本原因的方法，被广泛应用于技术管理、质量控制等各个领域^[8]。用鱼骨图对 ADR 要因进行原因分析，有

助于理清思路，寻找相应的改进方法。

3.1 与高龄患者相关的因素

从年龄分布看，各年龄段均可发生 ADR，以 >70 岁者居多，主要原因可能是：①老年人合并疾病多、用药多，药物相互作用复杂；②生理机能减退，靶器官对药物作用的敏感性增高；③肝、肾功能减退，肝药酶活性降低，导致药物代谢能力下降；④免疫力下降，易感因素增多，更易发生 ADR^[9]。因此，应将老年人作为 ADR 监测的重点人群，制订合理的给药方案，指导老年人科学用药，必要时可以根据血药浓度进行药物调整，尽量减少 ADR 的发生。

3.2 与静脉给药相关的因素

2 621 例不良反应报告统计结果提示，注射剂和注射给药引起的 ADR 远高于其他给药途径，这与临床住院患者大量使用静脉给药关系密切。据报道，全国 ADR 监测网络收到的过敏性休克导致患者死亡的病例中，85% 以上为静脉给药^[10]。静脉输液属于侵入性操作，具有一定风险。静脉滴注药物直接进入血液循环，避免了肝脏的首过效应，同时失去了肝脏的代谢解毒作用。此外，若药液中的微粒、浓度、pH 值、渗透压、配伍稳定性等任何一项存在问题，均可能成为 ADR 的诱因^[11]。因此，临床用药时应遵循国家卫生和计划生育委员会提倡的“能不用就不用、能少用就不多用，能口服不肌注、能肌注不输液”原则，严格掌握静脉输液的适应证，以降低 ADR 风险。

3.3 与监测不全相关的因素

从呈报人员看，临床医师和护士报告较多，药师报告仅有 3 例。该院临床药学开展范围小、专职临床药师人数少，虽然有到临床开展药学服务，但患者受众面小，所以不良反应呈报数量少。ADR 累及系统/器官主要为消化系统损害，其次为皮肤及其附件损害。主要原因可能是这些症状容易被发现，而药物对肝、肾等内脏器官及血液系统的损害一般表现隐匿，需要较长时间的监测，医患双方都不易察觉^[12]。这些问题提示现行监测工作中培训宣教有待加强，需要引进血药浓度检测、基因检测等先进的监测方法。故应当增加临床药师的人员配备并增加其在临床的工作时间，明确 ADR 监测作为药师在临床实践中的重要工作。药师既可以作为专职监测联络员，负责 ADR 知识宣传、通报等工作；也可以对患者实施全程药学监护^[13-15]。对于需长期用药或同时联用多种药物的患者，要注意定期检查肝、肾功能和生化指标。该院临床药学实验室即将开展基因检测和血药浓度监测，监测患者代谢酶突变情况和

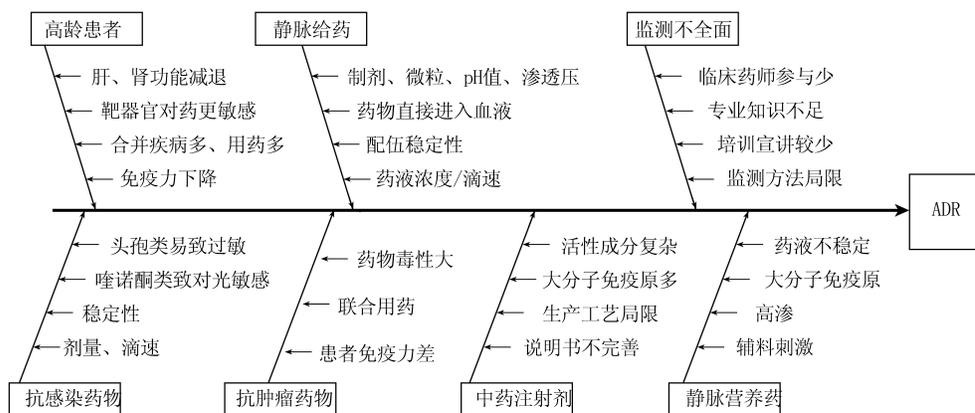


图2 ADR主要因素鱼骨图分析

治疗窗较为狭窄的药物,实现个体化用药指导,减少ADR的发生。

3.4 与主要药物相关的因素

3.4.1 抗感染药物

抗感染药物以喹诺酮类和头孢菌素类引发ADR居多,这两类药物抗菌谱广、杀菌力强、临床应用多。喹诺酮类ADR常见皮疹、烦躁失眠等,应注意用药后避免强光照射和剧烈运动,以免引起皮肤光敏症和神经系统兴奋。头孢菌素类引发的ADR常见各种过敏反应,有文献报道^[16]聚合物可能是其过敏原之一,头孢菌素过敏反应发生率与药物中聚合物的含量存在量效关系,因此要重视皮试。溶媒、药液浓度、滴注速度等也与安全用药密切相关。在使用抗菌药物时,应严格按照《抗菌药物临床应用指导原则》,掌握适应证和禁忌证,使用合适的剂量和疗程,避免无指征联合用药,减少抗感染药物的滥用和发生不良反应的风险。

3.4.2 抗肿瘤药物

抗肿瘤药物最容易引起ADR,抗肿瘤药物对肿瘤细胞和人体正常细胞都具有杀伤力,且临床上一共用多种抗肿瘤药联合使用,更容易发生不良反应。因此,用药前应做好ADR的防范,牢固掌握抗肿瘤药物可能出现的ADR,在化疗前做好预处理并配备相关急救药物^[17]。如顽固性呃逆,可在化疗前予地塞米松、PPI制剂、5HT₃受体拮抗剂预防处理;针对严重的血液系统毒性,可对症给予人粒细胞集落刺激因子、输注新鲜血液和吸氧治疗;神经毒性可予维生素B₁₂对症处理,注意生活方式,比如减少食用生冷食物。此外,还需关注一些迟发型ADR,如蒽环类致心脏毒性、替莫唑胺致迟发型骨髓抑制、博来霉素致肺间质纤维化等,往往在患者体内蓄积一定药量后才会出现^[18]。

3.4.3 中药注射剂

中药注射剂易引起ADR的原因可能是:①大部分中药注射剂是中药材综合成分的提取物,中药本身活性成分复杂,再加上生产工艺和质量标准的局限性,导致其内在质量不稳定,影响制剂的安全性^[19]。②中成药注射液中会存留一些大分子杂质,包括淀粉、蛋白质、色素、鞣质等,这些物质在体内可成为抗原或半抗原,造成过敏反应^[20]。③中成药注射液常与西药联用,微量鞣质蛋白质等与含有电解质的输液配伍,易发生盐析或络合物而产生微粒,引起ADR^[21]。④部分中成药临床试验数据较少,说明书内容不完整,如药品药理学数据缺失、注意事项及禁忌证等内容叙述笼统、ADR描述不规范、特殊人群用药不明确,使临床医生无法全面获得用药指导信息,增加了中成药引发ADR的概率^[22,23]。故要加强对中医辨证论治的理解,充分考虑所用药品的功能主治、不良反应、注意事项、用法用量和药物相互作用,按照《中成药临床应用指导原则》合理使用中成药^[24]。

3.4.4 静脉营养药

静脉营养药以复方氨基酸和脂肪乳引发ADR最多。复方氨基酸属于高渗性溶液,因其渗透压超过机体所能耐受的生理渗透压3倍,长期使用后通常会产生静脉炎等症状^[25]。复方氨基酸是盐酸盐且含山梨醇,由于成分多、浓度高、能量大,对血管壁具有刺激性,大量输入还可能导致酸碱失衡^[26]。复方氨基酸注射液的渗透力强,如滴速过快,短时间内输入高浓度液体,血管内浓度梯度增高会损伤血管内壁平滑肌。脂肪乳如果应用剂量过大,血中脂肪清除异常会导致脂肪超载综合征。在使用脂肪乳过程中,合用或因未冲管而混入电解质氯,易使乳剂破坏、脂肪凝聚而发生ADR。脂肪乳由大豆经卵磷脂

乳化而成,在药剂学上属非均匀分散的 O/W 型乳剂,在制备、储存过程中易产生较大的乳粒而引起免疫反应^[27,28]。因此,在使用这些静脉营养制品时要注意询问患者过敏史,控制药液浓度、滴注速度、使用剂量和疗程,对肝、肾功能不全的患者要调整剂量。使用过程中严密观察患者状况,并检测血糖、中性脂肪、电解质等指标。

4 小结

ADR 监测是一项复杂而又细致的工作,采用定性评价的方法很难满足实际工作需求。帕累托图可以从众多数据中快速筛选出主要因素,具有直观、有序的特点;鱼骨图可以将与主要因素相关的几个方面层层分析,找出原因和相应对策。笔者结合软件统计、帕累托图和鱼骨图对 ADR 监测进行综合分析,认为应关注特殊患者的用药监护、减少使用注射剂、重点监控主要药品、开展个体化用药监测、加大临床药师投入,以期促进临床合理用药,减少药源性疾病的发生。

【参考文献】

- [1] 尼富苓,王霞,田艳平.208 例药品不良反应报告分析[J].中国药物应用与监测,2015,12(4):227-230.
- [2] 杨廉平,练美容,黄惠明.广东省清远市 2008~2010 年各年第一季度药品不良反应报告分析[J].医药导报,2011,30(6):821-823.
- [3] 徐萌,郭凤霞,司法启,等.帕累托图分析法在提高我院临床合理用药水平中的应用[J].中国药房,2013,24(5):424-427.
- [4] 刘俊俐,张贵清,胡海燕,等.鱼骨图法应用于肌内注射给药错误的原因分析及对策[J].当代护士(中旬刊),2016,(12):182-184.
- [5] 徐晓华.2012 年我院 173 例药物不良反应报告分析[J].中国实用医药,2014,9(34):11-13.
- [6] 周家梅,江智霞,邵星,等.帕累托图在分级护理质量控制中应用的效果评价[J].中国实用护理杂志,2013,29(17):73-74.
- [7] 张菁,吴荣,徐旻.帕累托图分析法在病房用药安全管理中的应用[J].护理研究,2014,28(2):232-233.
- [8] 高希花,张淑丽,张海燕,等.鱼骨图管理在降低新生儿医源性皮肤损伤中的作用[J].中外医学研究,2015,13(6):94-96.
- [9] 孙福珍,张淑玲.老年药品不良反应报告 80 例分析[J].中国

当代医药,2013,20(3):159-160.

- [10] 朱海静,杨积顺.某三级甲等医院 2012—2013 年度 568 例药物不良反应报告分析[J].中国疗养医学,2014,23(11):1041-1043.
- [11] 张丽心,田晓红.两例疑似药品不良反应的输液反应分析[J].药学服务与研究,2016,16(2):140,154,157.
- [12] 宋素异,白瑞霞.665 例药品不良反应报告回顾性分析[J].中国医院用药评价与分析,2015,15(7):970-971.
- [13] 黄旭慧,蔡加琴,阳丽梅.临床药师参与口服靶向药物不良反应的管理模式及效果评价[J].中国药理学杂志,2015,50(19):1739-1742.
- [14] 孟蕾,栾智鹏,储文功.基于文献计量的我国医疗机构药品不良反应监测分析[J].药学实践杂志,2016,34(3):227-231.
- [15] 王爱军,金永新,要林青.充分发挥临床药师的作用确保肿瘤患者用药安全[J].中国药事,2012,26(2):203-205.
- [16] 徐明琴,陈林,张静霞,等.HPSEC 法测定注射用头孢匹酸钠中聚合物的含量[J].国外医药(抗生素分册),2014,35(3):131-133.
- [17] 胥琼.肿瘤放化疗中的不良应对策[J].中国医药指南,2014,12(22):237-238.
- [18] 冯娟,勒毅华,杨瑾,等.275 例抗肿瘤药不良反应分析[J].中国药物与临床,2015,15(8):1186-1188.
- [19] 彭文宣.中药制剂不良反应的监测结果分析和用药管理对策探讨[J].湖南中医药大学学报,2013,33(6):97-98.
- [20] 潘莹,刘韬,梁蔚婷,等.由 166 例中药不良反应事件/报告分析看中药安全用药[J].中国医院药学杂志,2016,36(2):145-148.
- [21] 秦林飞.中药不良反应原因分析与预防措施[J].中医临床研究,2015,7(35):131-132.
- [22] 刘碧波,蔡国宁,朱建君.251 例中药不良反应报告分析[J].中南药学,2007,5(6):564-566.
- [23] 靳荣.对 108 份中成药说明书内容的调查与分析[J].中医药管理杂志,2012,20(7):643-644.
- [24] 刘翠丽,田春华,冯红云.医疗机构如何做好药品不良反应监测工作[J].中国药物警戒,2012,9(4):224-226.
- [25] 李旭梅.复方氨基酸注射液致静脉炎反应 2 例[J].中国药师,2008,11(11):1400.
- [26] 苏庆玲.20AA 复方氨基酸注射液不良反应的临床观察及护理措施[J].甘肃科技纵横,2015,44(1):111-112.
- [27] 郇尧旺,陈亚媚,朱光辉.静脉滴注脂肪乳致不良反应 70 例文献分析[J].中国药业,2010,19(17):58-59.
- [28] 张武标,王晓珉,邵丽丽.127 例药物不良反应报告分析[J].临床合理用药杂志,2015,8(26):71-72.

【收稿日期】 2017-09-26 【修回日期】 2017-10-30

【本文编辑】 李睿旻