

我国药品不良反应监测工作中存在的问题及对策探讨

许 佼^{1,2*}, 王 卓^{1#}, 沈洪清³, 张永玲²(1.第二军医大学长海医院药学部,上海 200433;2.宿州市食品药品监督管理局,安徽 宿州 234000;3.宿州市药品不良反应监测中心,安徽 宿州 234000)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)18-1693-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.18.23

摘要 目的:探讨我国药品不良反应(ADR)监测工作中存在的问题并提出相应对策。方法:检索2007—2012年国内的文献资料,结合现行政策法规,调研各类涉药机构ADR监测工作的开展情况,分析ADR监测工作中存在的问题并提出相应对策。结果与结论:我国的ADR监测工作虽然取得了一定进步,但还存在着一些亟待解决的问题。一是涉药单位ADR监测工作开展不平衡,医疗机构上报数量较多,药品生产、经营企业上报数量较少;二是公众对ADR认知度有待进一步提高;三是监测机构对ADR报表的真实性、规范性、完整性尚需进一步加强;四是ADR资源的分析利用水平不高,风险预警作用发挥不充分等。必须进一步加强ADR监测体系建设,努力拓宽ADR报告覆盖面,提高报告质量;加强宣传培训,夯实监测工作基础;完善ADR相关法律法规体系,在ADR损害救济及损害程度分级上与国际接轨。

关键词 药品不良反应;监测;损害程度分级;对策;合理用药

Discussion on the Problems and Countermeasures of Adverse Drug Reactions Monitoring in China

XU Jiao^{1,2}, WANG Zhuo¹, SHEN Hong-qing³, ZHANG Yong-ling²(1. Dept. of Pharmacy, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Suzhou Food and Drug Administration, Anhui Suzhou 234000, China; 3. Suzhou Centre for Adverse Drug Reaction Monitoring, Anhui Suzhou 234000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the problems of adverse drug reaction (ADR) monitoring in China and put forward the corresponding suggestions. METHODS: By retrieving domestic literature during 2007—2012, combined with the policy, laws and regulations, researching the ADR monitoring in all kinds of medicine institutions, the relevant problems were analyzed to put forward the corresponding countermeasures. RESULTS&CONCLUSIONS: Although ADR monitoring has made some progress in China, there were still some problems to be solved. Firstly, the monitoring work of drug-related units is imbalanced, a large number is reported by medical institutions, but too little by pharmaceutical manufacturers and enterprises. Secondly, awareness of the public about ADR needs to be further improved. Thirdly, the authenticity, normalization and integrity of the ADR reports need to be further strengthened. Fourth, the utilization of ADR resource is not enough, and the ADR monitoring plays inadequate role of risk warning. Therefore, it is necessary to further strengthen ADR monitoring system, make efforts to broaden the same report coverage and improve report quality; strengthen advocacy and training, reinforce the basis of the monitoring; improve ADR legal system to be geared to international standards on damage compensation and the classification of damage in ADR.

KEY WORDS Adverse drug reaction; Monitoring; Damage classification; Countermeasures; Rational drug use

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或意外的有害反应。ADR报告和监测,是指ADR的发现、报告、评价和控制的过程。在新修订的《ADR报告和监测管理办法》^[1]及国务院《关于印发国家药品安全“十二五”规划的通知》^[2]中提出,未来5年的“主要任务与重点项目”之一就是“提升药品安全监测预警水平,加强基层ADR监测”。开展ADR监测是上市后对药品安全评价的重要内容,是加强药品管理、提高药品质量、促进合理用药、提高医疗水平、保障公众安全用药的有效重要手段,也是一个国家药学研究水平提升的重要标志。笔者通过调查2007—2012年各类涉药机构ADR监测工作的开展情况,对我国ADR监测工作

开展现状及存在的问题进行探讨并提出相应的对策。

1 我国ADR监测工作开展的现状

1.1 法规体系建设逐步完善

1999年11月,国家药品监督管理局和卫生部颁布了《ADR监测管理办法》(试行),在这之后陆续颁布的《药品管理法》、《医疗机构药事管理暂行规定》、《中医药条例》、《执业医师法》等法规的相关条款对ADR监测都作了明确规定。特别是2004年3月15日国家食品药品监督管理局、卫生部联合签发的《ADR报告和监测管理办法》及2011年5月4日卫生部新修订的《ADR报告和监测管理办法》颁布实施,标志着ADR监测工作正式步入了法制化、科学化的轨道。

1.2 信息化建设平稳推进

2003年11月,国家药品监督管理局ADR监测中心的2期网络建设试运行成功,其覆盖面广、信息量大、报查速度快、数据利用效率高、管理成本降低等特点,实现了国际国内的信息

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0557-3060964。E-mail: xujiao@ada.gov.cn

通信作者:副主任药师,硕士研究生导师,博士。研究方向:临床药学。电话:021-81873729。E-mail: wangzhuo088@yahoo.cn

资源共享。ADR报告的数量逐年上升,信息评价、反馈能力在加强,且规范程度明显提高,ADR监测体系基本完善了预警和服务功能,特别能加紧对重点品种的安全性评价与通报。国家ADR监测体系建设项目于2011年9月通过工程初期验收并开始试运行,其包括了ADR监测、医疗器械不良事件监测、药品滥用监测3大系统平台。系统上线后覆盖面大大提高,注册单位增加了9.25万家,较上线前增长84.80%,系统的用户数量达到了241 205个。系统上线后ADR监测报告数量显著增长,其中ADR监测报告数量较2011年同期增长57.60%,医疗器械不良事件报告数量较2011年同期增长68.40%^[3]。该系统的建成和使用有助于提升我国ADR监测的质量和水平,为保障群众用药安全提供了有力的技术保障和支撑。

1.3 组织体系建设初具规模

2004年底至今,从国家到地方的药品安全行政监管机构、ADR技术监测中心等的技术组织框架已基本建成,机构建设、人员力量配备及工作覆盖面有了极大的提高,国家ADR监测的组织体系已具规模。因此,如双黄连注射剂、马兜铃酸及其相关中成药安全性文献评价,葛根素注射剂、甲氨蝶呤注射剂、鱼腥草注射剂等的ADR监测、评价及风险分析已能及时反馈给社会公众,保证了人民群众的用药安全。

2 我国ADR监测工作存在的主要问题

2.1 涉药单位在ADR监测工作中存在的问题

2.1.1 药品生产企业在ADR监测工作中存在的问题。新修订的《ADR报告和监测管理办法》与老办法显著的区别之一就是强化了药品生产企业在ADR监测工作中的责任。《中药注射剂安全性再评价基本技术要求》也明确要求药品生产企业要主动收集ADR报告,辅助医师根据说明书的内容正确用药,并告知患者用药风险。而一些企业因担心公众对ADR的意义认识不清,将ADR误解为药品质量有问题,从而影响其产品的销售,因而采取消极应付的态度。部分药品生产企业对ADR监测的意识不强、关注不够,对医疗机构报告其企业的ADR有抵触情绪,甚至排斥,要求医疗机构不予上报。药品生产企业的ADR监测工作任重而道远。

2.1.2 药品经营企业在ADR监测工作中存在的问题。药品经营企业的从业人员专业素质参差不齐。由于大部分零售药店药师未接触过临床工作,缺乏实践经验,对患者用药与ADR间的关联性缺乏认识,导致了零售药店难以得到药品售后相关不良信息的反馈,药店的技术性服务和用药指导不健全。目前药店凭处方销售处方药的情况令人堪忧,甚至有部分药店还存在药师不在岗且没有处方的情况下,直接销售如抗生素类的药品。药品经营从业人员没有认识到药品是特殊的商品的概念,片面追求利益最大化,未能有效开展用药指导、咨询、ADR收集和处理等工作,严重阻碍了ADR监测工作在药品经营企业的开展。

2.1.3 医疗机构在ADR监测工作中存在的问题。从基层医疗机构内部科室设置情况分析,目前基层医疗机构临床药学的开展程度还未全面深化,仅部分县级以上的医疗机构设置了临床药学科室,药学相关工作人员还未能深入到临床一线,参与制订临床用药方案。没有形成临床一线、病例收集、分析上报等流水线式的工作模式。临床医师、护士未能全面掌握ADR,特别是最新的一些ADR症状。在用药过程中,患者出现相应症状时。多以抢救为主,未能对诊疗与用药的关联性进行分析,从而导致需要上报的信息未能及时上报。医疗机

构ADR监测人员并未真正投入到ADR与临床诊疗活动的研究中,对关联性的分析能力较差,未能实现ADR监测的真正意义。

2.2 社会公众在ADR监测工作中存在的问题

ADR监测的宣传和培训跟不上监测工作的实际需要,导致公众对ADR的认知度不高。公众缺乏基本的安全用药知识,对于在用药过程中出现的ADR状况,往往只认为是源于个体差异,无需“大惊小怪”,不需上报。而部分公众发生ADR后,又片面地认为是药品质量问题或者医疗事故,由此引起大量不必要的纠纷、诉讼等,引起了不利于社会和谐稳定的事件。

2.3 监测机构在ADR监测工作中存在的问题

2.3.1 监测上报范畴待扩大,各地工作开展不平衡。我国ADR监测网络只能通过基层用户(多为医护人员)收集已发生的ADR,统一从国家ADR监测网络上报,上报途径单一。我国《ADR报告和监测管理办法》对药品不良事件(ADE)的概念界定、上报、评价分析等均未作出具体要求,而实际上,科学、全面的药品安全监测平台应包括ADR和ADE两者。ADE既包括了ADR,也包括假劣药品、误用、医疗差错等造成的损害,而且后者引起的问题性质往往更为严重^[4]。现在药学领域正在开始的药物警戒研究正在试图解决这一问题。

目前,我国收集的ADR报表大多来自二级以上的医疗机构,基层社区卫生服务机构和乡镇卫生院的ADR报告覆盖面还有待提高。大部分医疗机构都成立了相应的ADR监测组织,明确了责任人和责任科室,而且广大医务工作者对ADR的认识普遍较高,在发生ADR时能够妥善处置,及时报告。而药品经营企业由于数量多、报告率低、思想认识不到位等原因,ADR监测工作一直处在低水平。现在医疗机构的ADR报告数量是药品经营企业的几十倍还多。作为药品再评价主要资料提供部门的药品生产企业,其ADR监测工作的开展更是相对滞后,有些药品生产企业甚至没有突破“零报告”。

2.3.2 ADR病例的漏报现象普遍存在,中药ADR监测不到位。据世界卫生组织(WHO)统计,世界各国住院患者发生ADR的比例为10%~20%,全世界有1/3死亡病例的死因非疾病本身,而系不合理用药所致^[5]。按WHO的要求,每10万人口年均ADR病例报告数应为20~40份。据2007年国家食品药品监督管理局发出ADR病例报告情况的通报显示,2006年国家ADR监测中心共收到ADR报告369 392份,全国每百万人口平均ADR报告284份^[6]。虽然我们的上报数量达到了WHO的要求,但上报的数据中新的、严重的ADR报告比例不高,ADR信息的分析利用水平不佳,未能很好地达到对药害事件及时预警的目的。造成ADR漏报的原因,一是由于各种ADR的识别难度并不一致,一般容易识别的报告(如药疹)就多一些,不易识别的报告(如容易与疾病症状混淆的)就相对少一些;二是出于利益冲突以及社会经济文化因素,报告数显著少于发生数。

近年来,由于中药使用日益增多,国家ADR监测中心多次通报有关中药及其制剂的ADR。中药ADR的频频出现,使中药应用的安全性问题日益引起世界各国的关注。中药易发ADR的原因主要有:一是中药/中成药质量标准、规范用法用量的可操作性不如化学药,中西药合用使问题更加复杂;二是中医药理论创新及接班人培训目前告急;三是中成药加入化学药成为严重不良趋势。如昆明医学院第一附属医院曾报道,22种抗癫痫“纯中药”制剂测出丙戊酸、苯妥英钠、卡马西平、

苯巴比妥等一种或多种成分;广州军区总医院也发生过类似情况^[7]。而目前ADR监测工作中,公众从门诊或药房购买中药口服制剂在家自行服用时,往往忽视了对ADR的报告。

2.3.3 ADR报告数据不完整,损害程度分级不系统。ADR报告的填写不规范,内容不完整,患者基本信息不全,ADR具体过程描述欠缺,ADR名称与相关专业知识缺乏关联,预防或处置方案交代不清,“必需具备数据”填报不详或漏填,完全符合WHO-ART标准名称记录的报告比例较低,有些报告甚至存在着真实性的问题。此外,现有ADR严重程度分级标准存在问题。一是分级不细,不利于ADR的严重性的区分。如严重ADR包含5种情况,各种情况的实际损害程度差异较大;又如ADR致住院患者住院时间延长与ADR致死的严重程度明显不同,但在现有的分级标准中则被统计在一起。二是分级没有量化,不利于ADR严重程度统计。三是不具有加和性,不利于并发症的分析评价。现在美国用药失误报告系统将用药失误按患者机体受损害程度分为9级(A~I),其中A级为无损害,B~H级为有损害,I级为死亡^[8]。

2.3.4 ADR报告质量有待提高,信息资源利用不充分。在现有的ADR报告中新的、严重的报告比例偏少,ADR监测信息资源利用率不高。目前,国内药品的ADR分析主要针对该药ADR出现的例数与诱因之间进行分析,很少考虑严重程度和用药频率。ADR出现频次高的药品不一定是危害最大的药品,因为仅考虑了ADR发生的数量,不考虑ADR的严重程度和用药频率,就不能全面评估ADR造成的整体危害,不利于采取有效措施防治ADR或减少ADR所造成的危害。

3 ADR监测工作的发展策略和建议

3.1 提供多种上报途径,增加上报范围

建议增加报告ADR的途径,通过医药产品监测系统网站、免费电话、传真、直达邮件等方式,让患者有选择地迅速上报ADR,不仅可提高监测效率,还能收集到更多的分析数据。药品在上市前由于受临床试验的局限性、用药个体的差异性、患者原患疾病等方面因素的影响,很难全面反映出药品的整体情况。所以在上市后的使用过程中,即使是合格的药品、正常的用法用量,也会导致出现与用药目的无关的反应。当这些反应在一部分人群身上出现时,通过快捷和覆盖面广的网报系统对数据进行分类和排查,将客观、真实的数据筛选出来,作为指导临床用药的依据以及存在用药隐患聚集信号的依据,能有效地为药品再评价工作提供参考。

3.2 加强ADR报告审查,确保信息完整真实

ADR监测机构可将国家食品药品监督管理局编写的《填写ADR/ADE报告表填表说明》下发给有关部门,并逐项交待如何填写,同时发放规范的样表供参考。实行收表审阅检查,对所有报送的纸质报表当面审阅检查,发现问题要求立即改正。对电子报表存在的问题,及时与报告单位或患者本人联系,确保每份报表的准确性及真实性。现在各级ADR监测机构开展的报告质量评估工作正在为提高ADR报告质量而努力。

3.3 调整ADR损害程度分级标准,提升潜在危害药品警戒信号水平

新修订的《ADR报告和监测管理办法》^[1]将ADR分为“一般”和“严重”两大类;盛红彬等^[9]将ADR伤害程度由重到轻初步分为1~10级,1级为死亡,10级为最轻微伤害。但前者对ADR造成的损害分类过于粗略宽泛,不易区分和评价各类ADR的损害程度;而后者虽分级细化,但由于未制订相应的评

分标准,无法量化,实际应用时可操作性不强。李利军等^[10]借鉴国内、外相关研究成果,制定了ADR严重程度分级评分标准并在国内率先提出ADR严重度指数的概念,对ADR损害程度的量化研究具有重要意义。但由于其对损害程度的分级仍不够细,且各级之间为等距评分,不能较好地反映出各级损害之间的差别,使其科学性受到限制。对ADR所造成的损害进行科学分级,并量化评分,有利于综合评价某类药品或某个药品品种的相对安全性,对于药品安全监管和临床安全用药具有相当重要的应用价值。笔者认为应在上述研究基础上,重新制订更加细化和更便于准确量化的ADR损害程度分级系统和评分标准。制订新的ADR分级评分标准,可使ADR严重程度细化、量化并具有加和性,也便于不同药品之间ADR严重程度的比较。新制订的标准分析ADR严重程度可使ADR较严重的品种凸显出来;还可对ADR严重度指数设警戒值,超过此值,系统便会自动报警;再结合ADR的发生率等其他指标,对该ADR的危害程度进一步综合评价,便于ADR潜在危害性的深入分析,使其在临床ADR防治中发挥更大作用。

3.4 拓宽ADR监测报告覆盖面,加大对中药制剂的ADR监测力度

加大对药品生产、经营企业ADR报告和监测工作的监督检查力度,重点检查ADR上报和制度的落实情况,努力做到及时发现和上报ADR。要对日常的ADR监测工作进行定期分析,确定重点监控类型与品种。对ADR报告和监测工作开展不力或弄虚作假的单位及个人按照相关规定严肃处理,提高涉药企业ADR报告和监测意识,增强其责任感。积极开展安全用药宣传活动,提升公众安全用药知识和依法维权意识。同时建立公众激励机制,鼓励公众发现药品安全问题时及时向ADR监测部门报告。

中药化学成分非常复杂,而每种化学成分常常含量较少、纯度较低、作用不够显著,以致某些与用药目的无关的有害反应表现不明显,于是就难以被发现、确认。因此,加大对中药ADR监测的力度显得十分重要。密切关注重点品种的风险(预警)信号情况,切实做好重点品种ADR的发现和报告工作。

3.5 加强法规体系建设,建立严重ADE预警和医疗救治快速反应机制

虽然我国现行的ADR监测法律体系已经涉及到了法律、法规、规章3个层面,但与发达国家相比还存在一定的差距。我们还需要继续完善法律法规体系建设,建立科学的ADR损害救济机制,对出现严重ADR的人群实行救济赔偿。对ADR进行正确防范及科学的鉴定,制订科学的处理办法和程序,切实维护药品生产企业、医疗机构与患者三方的合法权益。加大对ADR监测工作的财政投入,促进ADR监测工作持续稳步向前推进。我国于2003年“非典”后,加强了对公共突发事件应急机制的完善,相继建立了诸如禽流感、洪涝灾害等紧急处理预案。那么,对于严重ADE,国家应建立严重ADE预警和医疗救治快速反应机制,并建立严重病例报告追踪制度。各级政府应牵头建立突发性、群体性药械ADR/ADE的应急机制,制订应急预案,并经常进行演练,严防药害事件的发生。

3.6 发挥临床药师在ADR监测工作中的专业作用

《医疗机构药事管理暂行规定》中明确指出,临床药师的主要工作要围绕临床用药全过程监控指导,其中ADR监测工作是其核心工作之一。药师深入临床,直接面对患者,在药物

515例药源性血尿不良反应分析

海丽萍^{1*}, 杨雪², 张惠霞² (1.河南省省直第一医院, 郑州 450003; 2.河南省食品药品评价中心, 郑州 450004)

中图分类号 R969.3 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)18-1696-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.18.24

摘要 目的:通过对药源性血尿的不良反应报告分析,探讨药品引起血尿的特点及一般规律。方法:收集2004—2012年河南省药品不良反应数据库中引起血尿的不良反应病例报告,采用回顾性研究的方法,对影响药源性血尿的因素进行统计和分析。结果:药源性血尿患者以60岁以上的老年患者发生几率最大,为19.42%;引起血尿的药品以抗微生物药、解热镇痛抗炎药为主,分别为总数的51.26%、18.45%。结论:安全、合理地使用药品,研究和避免血尿的诱发因素,对减少不良反应的发生有重要的临床意义。

关键词 药源性血尿;不良反应;分析

Analysis of 515 ADR Cases of Drug-induced Hematuria

HAI Li-ping¹, YANG Xue², ZHANG Hui-xia² (1. Henan Provincial First Hospital, Zhengzhou 450003, China; 2. Henan Food and Drug Reevaluation Center, Zhengzhou 450004, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze ADR reports of drug-induced hematuria, and to investigate the characteristics and regularity of hematuria induced by drugs. METHODS: ADR reports of hematuria were collected from Henan ADR database during 2004—2012, and the influential factors of drug-induced hematuria were analyzed statistically in retrospective study. RESULTS: Drug-induced hematuria patients aged more than 60 years old mostly suffered from the disease, accounting for 19.42%. The drugs inducing hematuria were mainly antimicrobial drugs, antipyretic and analgesic drugs, accounting for 51.26% and 18.45%. CONCLUSIONS: It is of great clinical significance to reduce the occurrence of ADR by safe and rational drug use and related factors study and avoidance of hematuria.

KEY WORDS Drug-induced hematuria; ADR; Analysis

治疗过程中可以实施动态监测,从而发挥临床药师在ADR监测工作中的专业作用^[10];同时,可以积极开展治疗药物监测,强调临床用药的个体化,从而降低临床ADR的发生率,全面促进合理用药。

4 讨论

20世纪60年代的“沙利度胺”悲剧事件导致许多国家开始在国家公共卫生服务部门建立机构,收集、登记、评估ADR报告,此后,逐渐过渡至药物警戒领域。经过数十年的发展和变革,西方发达国家如美国、欧盟的ADR监测体系已日趋成熟、完善,成为众多发展中国家在ADR监测领域仿效的对象。近10年来,国际ADR监测领域的学术研究成果主要集中在对药物ADR信息的有限性、药物警戒信息处理中存在的尚无法解决的问题、药物警戒面临的公众挑战、不同ADR监测方法的优缺点比较及ADR监管完善策略等方面的探讨,我国学者可在相关领域进行研究借鉴^[11]。新修订的《ADR报告和监测管理办法》实施以来,我国的ADR监测工作已由点到面地逐步开展,对确保民众用药安全起到了积极的作用。但是,由于起步迟、开展时间短,出现了一些亟待解决的问题。随着药品流通领域的全球化,国际上ADR监测方面的信息交流与项目合作逐年增多,因此ADR的监测有国际化、规范化、标准化的趋势。面对这样的国际形势,我国ADR监测工作只有立足当前、着眼长远、开拓创新,才能不断提高ADR监测能力。密切关注国际整体发展趋势,同时结合我国实际情况,建立和完善具有中国特色的ADR监测体系。

ADR监测是一项任重道远的工作,只有药品监管部门、ADR监测专业机构、涉药单位和公众共同努力,才能把我国的

ADR监测工作提升到一个新的发展阶段。

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].2011-05-04.
- [2] 国务院.关于印发国家药品安全“十二五”规划的通知[S].2012-01-20.
- [3] 国家食品药品监督管理局.国家ADR监测体系建设项目通过总体验收[EB/OL].(2012-12-13)[2013-02-20].<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0050/76918.html>.
- [4] 李衡,曾秋初,李慧,等.对我市药品不良反应监测工作的几点思考[J].中国药事,2011,25(5):460.
- [5] 孙定人,齐平,靳颖华.药物不良反应[M].2版.北京:人民卫生出版社,2003:37.
- [6] 左雪梅,田侃,陆叶.我国药品不良反应规制现状与缺陷刍议[J].中国药房,2008,19(4):243.
- [7] 唐镜波,姚晓莉,张卫红.我国药品不良反应监测面临的问题与改进方向[J].中国药物警戒,2006,3(1):6.
- [8] 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度指数的应用[J].药学服务与研究,2008,8(1):9.
- [9] 盛红彬,黄登笑,陆逸雁,等.药品不良反应伤害分级的初步研究[J].上海交通大学学报:医学版,2009,29(12):1515.
- [10] 杜瑜,王美芳,王晓贤.临床药师在药品不良反应监测中的专业作用[J].海峡药学,2011,23(1):153.
- [11] 王帅,陈永法,于博.国外药品不良反应监测研究概述[J].中国执业药师,2012,9(1):24.

(收稿日期:2013-01-22 修回日期:2013-02-27)

* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:0371-65907512