

不良反应·合理用药

我院 310 例抗菌药物不良反应相关影响因素分析

汪慧芳, 赵心同, 江佳, 刘俊* (皖南医学院弋矶山医院, 芜湖 241001)

摘要: 目的 探讨我院抗菌药物不良反应 (ADR) 发生规律及特点, 为临床用药安全提供参考。方法 对我院 2012 年上报的 310 例抗菌药物 ADR 报告进行回顾性研究, 登记患者性别、年龄、原患疾病, 药品名称、给药途径, ADR 名称、级别、转归。结果 ADR 集中发生在 40~50 岁年龄段, 女性比男性比例高; 新的、严重的 ADR 分别占总数的 1.29% 和 6.45%; 静脉滴注引起的 ADR 175 例, 占总数的 56.45%, 口服给药引起的 ADR 112 例, 占总数的 36.13%; 左氧氟沙星及阿奇霉素 ADR 发生比例高; ADR 临床表现分布广泛, 以皮肤及附件损害和消化系统损害为主。 β -内酰胺类是引起严重 ADR 的主要抗菌药物。结论 抗菌药物引起 ADR 的原因较为复杂, 应加强监测, 促进临床合理用药, 保障患者用药安全。

关键词: 抗菌药物; 不良反应; 安全用药; 左氧氟沙星; 阿奇霉素

中图分类号: R994.11 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777 (2014) 06-0669-05

Analysis of Related Factors of 310 Cases of Adverse Drug Reaction Induced by Antibacterial Drugs in Our Hospital

Wang Huifang, Zhao Xintong, Jiang Jia and Liu Jun* (Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001)

ABSTRACT: **Objective** To explore the regularities and characteristics of adverse drug reaction (ADR) induced by antibacterial drugs in our hospital so as to provide reference for the safety use of drug in clinic. **Methods** A total of 310 ADR reported cases collected in our hospital in 2012 were analyzed retrospectively. The name of drug, route of administration, name of ADR, level of ADR, result of ADR, sex and age of patients, and name of disease were recorded. **Results** The age of patients with ADR was mainly distributed in the age group 40-50, and the proportion of female patients was larger than male patients with ADR. Of the ADR cases, 1.29% were new and 6.45% were serious. Among the 310 ADR cases, 175 (56.45%) were caused by intravenous route of administration and 112 (36.13%) by oral. The ADR incidences of levofloxacin and azithromycin were high. ADR occurred in almost all the body system and was mainly reflected in the injury of skin and digestive apparatus. Among different kinds of antibiotics, most of the serious ADR cases were caused by β -lactams. **Conclusion** The cause of ADR induced by antibacterial drugs is complex. It is important to strengthen the monitoring of antibiotics and promote the safe and rational use of antibiotics in clinic.

KEY WORDS: antibacterial drugs; adverse drug reaction; safe use of drugs; levofloxacin; azithromycin

为了解我院抗菌药物不良反应 (Adverse Drug Reaction, ADR) 发生的规律与特点, 笔者对我院 2012 年上报的 310 例抗菌药物 ADR 报告进行了分析,

为临床合理用药及药物安全性评价提供科学参考。

1 资料与方法

2012 年, 我院通过国家药品不良反应监测网

作者简介: 汪慧芳, E-mail: huifangwang123@sina.com

通讯作者: 刘俊, E-mail: xiaoyu234561@sina.com

上报抗菌药物 ADR 310 例, 经因果关系评价, 肯定 40 例, 很可能 3 例, 可能 267 例; 利用 EXCEL 表格和手工筛选法逐项登记患者性别、年龄、原患疾病, 药品名称、给药途径, ADR 名称、级别与转归、涉及器官及临床表现, 并对资料进行分类汇总和分析。

2 结果

2.1 ADR 一般情况

310 例 ADR 病例中, 新的 4 例, 严重的 20 例, 一般的 286 例; 好转 237 例, 痊愈 73 例, 未出现死亡病例。

2.2 ADR 患者基本情况

男性 128 例, 女性 182 例, 男女比例为 0.7:1; 年龄分布为 1~84 岁, 具体分布见表 1。

表 1 发生 ADR 患者的性别及年龄分布

年龄(a)	男	女	例数(n)	构成比(%)
0~10	11	15	26	8.39
11~20	10	11	21	6.77
21~30	19	24	43	13.87
31~40	22	25	47	15.16
41~50	30	39	69	22.26
51~60	16	23	39	12.58
>60	20	45	65	20.97
合计	128	182	310	100.00

2.3 给药途径与药物分布

给药途径以静脉滴注为主, 有 175 例, 占总数的 56.45%; 其次为口服给药, 有 112 例, 占总数的 36.13%, 见表 2。按照《新编药理学》(第 17 版) 抗菌药物的分类^[1], ADR 涉及的药品共计 11 类 45 个品种, 具体分布见表 3 和 4。

2.4 ADR 累及系统或器官及主要临床表现

参考《WHO 药品不良反应术语集》对 ADR 进行分类, ADR 累及全身多个系统, 以皮肤及附件损害最多, 共计 165 例, 占总数的 31.25%; 其次为消化系统损害, 共计 157 例, 占总数的 29.74%。ADR 涉及的系统(器官)和主要临床表现见表 5。

2.5 严重 ADR 及其药品

严重 ADR 有 20 例, 占总数的 6.45%, 以过敏性休克, 皮疹、瘙痒等皮肤损害和胸闷为主。 β -内酰胺类是引起严重 ADR 的主要药物, 共计 14

例, 其中有 10 例是由头孢菌素类引起, 2 例由青霉素类及其酶抑制剂引起, 2 例由其他 β -内酰胺类引起。20 例严重 ADR 中, 有 17 例由静脉滴注引起。详见表 6。

表 2 引发 ADR 的给药途径分布

给药途径	例数(n)	构成比(%)
静脉滴注	175	56.45
口服	112	36.13
静脉注射	16	5.16
局部外用	5	1.61
肌肉注射	2	0.65
合计	310	100.00

表 3 引发 ADR 的药物种类分布

药物类别	品种数(n)	构成比(%)	例数(n)	构成比(%)
头孢菌素类	14	31.11	92	29.68
大环内酯类	3	6.67	81	26.13
喹诺酮类	6	13.33	75	24.20
青霉素类	9	20.00	25	8.06
硝咪唑类	5	11.11	17	5.48
林可胺类	2	4.45	9	2.90
其他 β -内酰胺类	2	4.45	5	1.61
抗真菌类	1	2.22	2	0.65
氨基苷类	1	2.22	2	0.65
糖肽类	1	2.22	1	0.32
其他	1	2.22	1	0.32
合计	45	100.00	310	100.00

表 4 引发 ADR 前十位的抗菌药物分布

药物品种	例数(n)	构成比(%)
左氧氟沙星	72	23.23
乳糖酸阿奇霉素	50	16.13
克拉霉素	31	10.00
头孢丙烯	24	7.74
头孢他美酯	20	6.45
头孢克洛	18	5.81
甲硝唑	10	3.23
克林霉素	8	2.58
磺苄西林钠	6	1.94
头孢西丁钠	5	1.61

表 5 ADR 累及器官及临床表现

ADR 分类	例数(n)	构成比(%)	主要临床表现
皮肤及附件	165	31.25	皮疹、瘙痒、荨麻疹、红肿、潮红、斑丘疹、紫癜
消化系统	157	29.74	恶心、呕吐、腹痛、腹泻、腹胀、胃灼热、胃溃疡
全身性损害	59	11.17	过敏性休克、乏力、疼痛、寒战、发热、全身颤抖、全身发麻、全身发冷
神经系统	49	9.28	头晕、头痛、眩晕、失眠、头胀、抽搐、运动障碍、精神障碍、哭闹、意识模糊
循环系统	45	8.52	静脉炎、心悸、血压下降
呼吸系统	30	5.68	胸闷、呼吸困难、胸部不适、胸痛
五官	10	1.89	视觉异常、眼睑水肿、眶周水肿、耳痛、耳鸣
局部反应	8	1.51	局部麻木、注射部位疼痛、注射部位皮疹、注射部位瘙痒
其他	5	0.95	口渴、口苦、口干、关节痛、排尿困难
合计	528	100.00	

注:部分 ADR 临床表现累及多个系统或器官,故表 5 中 ADR 例数大于 310 例。

表 6 严重 ADR 及其药品

不良反应名称	例数(n)	药品名称	给药途径
过敏性休克、过敏样反应	6	头孢硫脒、头孢丙烯、头孢西丁、氨曲南、左氧氟沙星、替卡西林克拉维酸钾	口服(1),静脉滴注(5)
皮疹(严重)、瘙痒、发红	5	头孢西丁、头孢他啶、头孢甲肟、磺苄西林、阿奇霉素	静脉滴注
胸闷(严重)、心悸、寒战	3	头孢硫脒、头孢西丁、阿奇霉素	静脉滴注
全身颤抖、呼吸困难、冷汗、苍白	3	阿奇霉素、左氧氟沙星、克林霉素	静脉滴注
晕厥、呕吐(严重)、高热、抽搐	2	头孢他美酯、美罗培南	口服(1),静脉滴注(1)
低血压	1	头孢克洛	口服
合计	20		

3 讨论

3.1 关注新的、严重的 ADR

我院 2012 年抗菌药物新的和严重的 ADR 上报率仍较低,310 例 ADR 中,新的 ADR 4 例,严重的 ADR 20 例,新的和严重的 ADR 仅占总数的 7.74%。《药品不良反应报告和监测管理办法》规定:新的 ADR 是指药品说明书未载明的不良反应;严重 ADR 是指因服用药品引起以下损害情形之一的反应:引起死亡;致癌、致畸、致出生缺陷;对生命有危险并能够导致人体永久的或显著的伤残;对器官功能产生永久损伤;导致住院或住院时间延长。世界卫生组织(WHO)认为,成熟的 ADR 监测系统中新的、严重的报告比例应达到 30%以上。而 2009 年我国新的、严重的 ADR 报告比例仅为 14.8%^[2]。目前,我国占据比例最大的报告主体是医疗单位的医务工作者^[3]。医师和护士群体由于缺乏药学专业知识,当患者发生 ADR

后难以在短时间内判断是否属于“新的或严重的”^[4],从而导致误报或者漏报。因此,临床药师应充分发挥专业优势,做好 ADR 宣传和信息反馈^[5],使医务人员对新的、严重的 ADR 有充分认识,提高 ADR 的上报水平。

表 6 显示 β -内酰胺类是引起严重 ADR 的主要抗菌药物,共计 14 例,占严重 ADR 病例总数的 70%。不良反应表现以变态反应为主,包括过敏性休克、过敏样反应、严重皮疹等。有数据显示, β -内酰胺类抗菌药物的降解产物都具有抗原性,导致其过敏反应的发生率明显高于其他抗菌药^[6]。因此,在给患者使用此类药品前应该仔细询问既往过敏史,有过敏体质的患者尽量避免使用。部分患者可能对药品过敏史陈述不清,故在使用药品过程中要注意观察和巡视,准备好抢救措施,一旦发生 ADR 立即进行处理。

3.2 ADR 与性别和年龄的关系

从 ADR 分布人群来看, 女性占总数的 58.71%, 略高于男性, 与国内文献报道^[7]一致。女性特殊生理结构导致其对药品的敏感性相对较高^[8], 且女性患者观察事物细致, 较易发现 ADR。ADR 可发生在各年龄段人群, 其中主要集中在 41~50 岁, 有 69 例, 占总数 22.26%, 此年龄段人群由于承受着工作和生活的压力, 生理和心理常常处于亚健康状态, 容易罹患各种疾病, 药物使用相对频繁。60 岁以上人群 ADR 也较多, 有 65 例, 占总数 20.97%。老年人肝肾功能随着年龄增长不断减弱, 肝脏血流量比青年人减少 40%~50%^[9], 65 岁老年人的肾脏血流量仅为年轻人的 40%~50%^[10], 导致老年人的药物肝脏代谢和肾脏清除能力减弱, 药品容易在体内蓄积而引起 ADR。此外, 老年患者多有合并症, 联合用药比较频繁, 药物相互作用也可能诱发 ADR。因此, 应加强老年患者用药监测, 遵循“最少数量药物、最小有效剂量”的给药原则, 达到安全用药的目的。

3.3 ADR 与给药途径的关系

静脉滴注是导致 ADR 的主要途径, 占总数的 56.82%。静脉滴注能避免肝脏首过消除效应, 疗效迅速可靠, 但容易引起 ADR。其发生的原因主要与内毒素、pH、渗透压、微粒等^[11]有关。此外, ADR 还与溶媒的选择、药物的配制方法及输液速度有关。静脉滴注导致 ADR 较其他方式严重。此次调查中, 20 例严重的 ADR 有 17 例为静脉滴注。因此, 应严格掌握输液指征, 根据患者实际情况, 尽量选择非静脉给药方式。口服给药导致 ADR 也较多, 占总数 35.71%, 但程度较轻, 主要表现为消化系统症状。

3.4 ADR 与药物的关系

头孢菌素类、大环内酯类和氟喹诺酮类是引起 ADR 最多的 3 类抗菌药物, 尤以头孢菌素类最多, 涉及 14 种药物, 92 例 ADR, 占总数的 29.68%, 与有关报道一致^[12]。头孢菌素类是目前应用最广、发展最快、品种最多的一类抗菌药物, 因其高效、广谱、耐酶、低毒的特点, 深受临床医生的青睐^[13], 是目前治疗严重感染的首选药物, 临床使用非常广泛。此次调查的 310 例 ADR 中, 导致 ADR 最多的两种药物是左氧氟沙星和阿奇霉素, 各占总数的 23.23% 和 16.13%。氟喹诺酮类抗菌药物因抗菌谱广、血浆半衰期长、生物利用度高、组织体液分布广、与其他抗菌药物交叉耐药少而被广泛应用。卫生部 2005 年度及 2006 年上半年全国

抗菌药物临床应用监测网的调查结果显示: 氟喹诺酮类药物的使用列抗菌药物之首, 而左氧氟沙星的使用率在同类药物中最高^[14]。左氧氟沙星作为氟喹诺酮类的代表药物在本院的使用量一直居高不下, 不良反应主要有恶心、呕吐、腹泻、腹痛等消化系统症状; 失眠、头晕、头痛等神经系统症状; 皮疹、瘙痒等皮肤反应; 可见光毒性反应(发生率 <0.1%) 等, 因此临床在使用此类药物时, 一定要严格遵守其适应症、禁忌症、注意事项等规范用药。

大环内酯类抗菌药物因具有抗菌谱广、无需皮试等特点而成为青霉素类过敏患者良好的替代品, 应用于敏感菌所致的呼吸道、皮肤软组织感染和支原体、衣原体所致的传播性疾病。阿奇霉素作为新型大环内酯类药物, 对流感嗜血杆菌、淋球菌的作用比红霉素强 4 倍, 且药物半衰期长, 每日给药一次, 因此其临床使用率大幅度增加, ADR 的发生率也显著上升。有报道称, 阿奇霉素对小儿支气管哮喘疗效显著^[15], 在儿科应用较为广泛, 其在小儿患者中引起的 ADR 也较为多见。在调查的 310 例 ADR 病例中, 10 岁以下人群 26 例, 其中由阿奇霉素引起的有 19 例, 占 73.08%。阿奇霉素 ADR 主要表现为呕吐、腹痛、恶心、疼痛等症状, 可能与输液速度过快有关, 调整输液速度后症状会得以缓解, 因此, 阿奇霉素单次静滴时间不宜少于 60 min, 滴注浓度不得高于 2 mg·mL⁻¹^[16]。

3.5 ADR 主要临床表现

ADR 以皮肤及附件损害和消化系统损害为主, 分别占总数的 31.25% 和 29.74%, 与国内报道相似。主要与这两类临床症状较易观察和判断, 不易与原发疾病混淆有关。皮肤损害以皮疹、瘙痒多见, 属于药物变态反应, 抗菌药物作为外源性物质与体内蛋白质结合成为全抗原, 使人体产生特异性抗体而引发; 消化系统主要表现为恶心、呕吐、腹痛、腹泻等胃肠道反应。

4 结论

抗菌药物 ADR 主要与药品种类、给药途径以及患者自身状况等因素有关。临床医生在选择抗菌药物时, 除了考虑治疗作用外, 还应兼顾其 ADR 的危害。因此, 实行抗菌药物分级管理, 积极开展抗菌药物 ADR 监测工作, 通过对 ADR 的分析评价, 采取必要的干预措施, 减少或避免 ADR 的发生, 促进临床合理应用抗菌药物, 保障患者的用药安全。

参考文献:

- [1] 陈新谦, 金有豫, 汤光编. 新编药理学 [M]. 17 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 34-91.
- [2] 戴秋萍, 董耿, 杨悦, 等. 我国药品不良反应/事件处理现状调研及对策 [J]. 中国药房, 2010, 10 (37): 3464-3466.
- [3] Hall M, McCormack P, Art hurs N, et al. The spontaneous reporting of adverse drug reactions by nurses [J]. Br Jcl in Pharmacol, 1995, 40 (5): 1731-1733.
- [4] 王文沛, 邵荣. 我国新的和严重的药品不良反应报告现状及障碍分析 [J]. 中国药事, 2011, 25 (3): 227-230.
- [5] 胡明礼. 药师在医院药品不良反应报告与监测中的作用 [J]. 安徽医药, 2007, 11 (3): 260-261.
- [6] 于静, 张艳丽, 王春波. 抗菌药物致不良反应报告分析 [J]. 齐鲁医学杂志, 2011, 26 (6): 506-507.
- [7] 乐文清, 袁以凯, 朱灿. 我院 2007~2009 年药品不良反应报告分析 [J]. 安徽医药, 2011, 15 (3): 387-388.
- [8] 刘俊. 我院 746 例药品不良反应统计与分析 [J]. 中国药事, 2012, 27 (3): 338-341.
- [9] 徐叔云, 魏伟. 临床药理学 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 119-120.
- [10] 陈雅敏. 特殊人群的药物警戒 [J]. 药物流行病学杂志, 2011, 20 (6): 315-317.
- [11] 陈清霞, 吕永丰, 梁丹. 我院 2009~2011 年抗菌药物不良反应分析与思考 [J]. 临床合理用药杂志, 2012, (28): 57-59.
- [12] 李芳, 周琦, 姜霖, 等. 抗菌药物不良反应报道分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20 (18): 2832-2833.
- [13] 郑学伟, 杜素芬, 李玉珍, 等. 我院 206 例药品不良反应报告分析 [J]. 中国药事, 2011, 26 (7): 773-775.
- [14] 管玫, 金朝辉, 杨娟. 282 左氧氟沙星不良反应报告分析 [J]. 中国药物警戒, 2007, 4 (3): 158-161.
- [15] 羊礼容, 曹桂红. 阿奇霉素治疗小儿支气管哮喘疗效观察 [J]. 安徽医药, 2011, 15 (1): 100-101.
- [16] 肖顺林, 罗宏丽, 冯碧敏. 240 例儿童药品不良反应报告分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2011, 11 (1): 67-69.

(收稿日期 2013-11-14 编辑 王萍)