

497例 β -内酰胺类抗生素致不良反应分析

赵婷^{1*}, 赵鸿昆², 李林春², 李朝阳², 梁承武^{3#}(1. 延边大学药学院, 吉林 延吉 133000; 2. 吉化集团公司总医院, 吉林 吉林 132021; 3. 吉林医药学院, 吉林 吉林 132013)

中图分类号 R969.3 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)10-0929-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.10.25

摘要 目的: 探讨 β -内酰胺类抗生素致不良反应(ADR)的特点及一般规律, 为临床合理用药提供参考。方法: 筛选我院2008年10月至2012年8月患者497例, 按患者年龄、性别、引起ADR的药物、原患疾病、给药途径、ADR的类型及临床表现等进行分类, 并作统计分析。结果: 老年患者较易发生ADR; 主要症状以皮肤及附件损害为主; 头孢菌素类ADR的发生率明显高于青霉素类; 口服给药较为安全; 给药30 min内为ADR高发时段; 需加强对过敏体质患者的用药监测。结论: 临床应重视药物致ADR, 尤其是过敏性休克等严重ADR, 鼓励、推广 β -内酰胺类抗生素的皮肤敏感试验工作, 以确保用药安全。

关键词 β -内酰胺类抗生素; 药品不良反应; 分析; 合理用药

Analysis of 497 ADR Cases Induced by β -Lactams Antibiotics

ZHAO Ting¹, ZHAO Hong-kun², LI Lin-chun², LI Zhao-yang², LIANG Cheng-wu³(1. College of Pharmaceutical Sciences, Yanbian University, Jilin Yanji 133000, China; 2. General Hospital of CNPC in Jilin, Jilin Jilin 132021, China; 3. Jilin Medical College, Jilin Jilin 132013, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the general rule and characteristics of adverse drug reactions (ADR) caused by β -Lactam antibiotics, and to provide reference for rational use of drugs in the clinic. METHODS: A total of 497 ADR reports in our hospital from Oct. 2008 to Aug. 2012 were collected and analyzed statistically in respect of age and sex of patients, involved drug, primary disease, route of administration, ADR types and clinical manifestations, etc. RESULTS: ADR were more likely to occur in elderly patients; ADR symptoms were characterized predominantly by injuries of skin and its appendents; ADR caused by cephalosporin had obviously higher incidence rate than that of penicillin; oral administrations were safer; 30 minutes after administration were high-incidence period; medication monitoring needed strengthening among allergic patients. CONCLUSIONS: Great importance should be attached to ADR in the clinic, especially to severe ADR, such as allergic shock; skin sensitivity tests for β -Lactam antibiotics are advised to guarantee safety of drug use.

KEY WORDS β -Lactams antibiotics; Adverse drug reactions; Analysis; Rational drug use

试验组的9.30%。窦海川等^[5]采用头孢唑林和肝素封管预防血液透析患者中心静脉导管感染, 可使导管感染率由55.13%下降至35.90%, 但仍明显高于本研究试验组的9.30%。此外, 使用头孢唑林可大大增加药品不良反应的发生, 尤其是对于头孢菌素类过敏患者。赵文燕等^[6]对5个国外使用万古霉素联合肝素预防中心静脉导管感染的随机对照试验进行Meta分析, 结果显示该方法具有较好的预防中心静脉导管感染作用, 感染发生率与本研究相当, 也未发现明显的药品不良反应。本研究未使用万古霉素封管预防感染, 一方面在于其价格昂贵; 另一方面, 长期封管可能导致耐药, 一旦发生感染, 如果万古霉素耐药, 可能就没有其他药可以用于治疗该感染。从药品不良反应看, 试验组加用林可霉素, 虽然不良反应发生率(9.30%)略高于对照组(6.98%), 但差异无统计学意义($P > 0.05$), 表明用药安全性好。

综上所述, 林可霉素联合肝素钠封管可有效预防中心静脉导管感染的发生。但本研究观察时间较短、病例数不多, 仍

需通过大样本研究加以证实。

参考文献

- [1] 徐方林, 邹颀, 李峰, 等. 重症监护病房中心静脉导管相关性感染集束化预防措施的临床意义[J]. 中国危重病急救医学, 2010, 22(9): 559.
- [2] 中华医学会重症医学分会. 血管内导管相关感染的预防与治疗指南: 2007[J]. 中国实用外科杂志, 2008, 28(6): 413.
- [3] 范书山, 陈建忠, 张青玉, 等. 全胃肠外营养中心静脉导管感染菌群耐药性分析[J]. 中国抗感染化疗杂志, 2005, 5(3): 174.
- [4] 万虹, 李星, 李君. 多因素控制减少中心静脉导管相关感染的临床研究[J]. 护理研究, 2010, 24(11): 986.
- [5] 窦海川, 崔明姬, 王红月, 等. 抗生素封管与单纯肝素封管预防血透患者中心静脉导管感染的效果对比[J]. 老年学杂志, 2012, 32(8): 1 717.
- [6] 赵文燕, 王松, 李胜玲. 万古霉素冲管预防肿瘤患者中心静脉导管感染有效性的系统评价[J]. 中国实用护理杂志, 2010, 26(4): 53.

(收稿日期: 2012-11-14 修回日期: 2012-12-05)

* 硕士研究生。研究方向: 药物合成。电话: 0432-64560532。E-mail: zhaot1988@sina.com

通信作者: 教授, 博士。研究方向: 药物合成。电话: 0432-64560532。E-mail: medchem@sina.com

β -内酰胺类抗生素主要包括临床常用的青霉素类、头孢菌素类及新发展的头霉素类、硫霉素类、单环 β -内酰胺类等其他非典型 β -内酰胺类抗生素。因其目前对各种感染依然是毒性最低的、最有效的抗生素,故临床应用十分广泛。 β -内酰胺类抗生素具有抗菌活性强、毒性低、临床疗效好的优点,但随着居民生活水平不断提高,抗生素不合理使用、滥用现象日益严重。据世界卫生组织调查显示,中国住院患者抗生素使用率高达80%,远远高于30%的国际水平^[1]。由此导致的药品不良反应(ADR)逐渐增多,如不及时处理极有可能引起严重后果,甚至死亡。本文对此类抗生素所致ADR情况进行分析,探讨ADR的预防及抗生素的合理应用。

1 资料与方法

收集我院2008年10月至2012年8月的患者,筛选出药师、医师和护士自愿呈报的 β -内酰胺类抗生素ADR报告共497例,分别对患者的性别、年龄、引起ADR的药品、用药情况、给药途径、ADR的类型及临床表现等进行归纳汇总,并统计分析。

2 结果

2.1 发生ADR患者的性别与年龄分布

在497例ADR报告中,男性223例(44.87%),女性274例(55.13%)。发生ADR的患者年龄为3个月~83岁,其中 \leq 16岁者66例, $>$ 60岁者155例,其他年龄者276例。发生ADR患者的年龄与性别分布见表1。

表1 发生ADR患者的性别与年龄分布

年龄,岁	男性,例	女性,例	例数,例	构成比,%
\leq 16	24	42	66	13.28
17~28	37	44	81	16.30
29~45	53	35	88	17.71
46~60	46	61	107	21.53
$>$ 60	63	92	155	31.19
合计	223	274	497	100

2.2 引起ADR的药品及构成比

引起ADR的药品及构成比见表2。

表2 引起ADR的药品及构成比

青霉素类	例数	构成比,%	头孢菌素类及其他	例数	构成比,%
青霉素	76	15.29	头孢哌酮	147	29.58
阿莫西林	24	4.83	头孢唑林	79	15.90
哌拉西林	17	3.42	头孢拉定	35	7.04
舒他西林	47	9.46	头孢曲松	19	3.82
氨苄西林	15	3.02	头孢噻肟	6	1.21
美洛西林	7	1.41	头孢他啶	2	0.40
阿莫西林/克拉维酸钾	4	0.80	亚胺培南/西司他丁	3	0.60
哌拉西林/他巴唑坦	3	0.60	头孢克洛	3	0.60
苯唑青霉素	1	0.20	头孢甲肟	3	0.60
			头孢唑肟	2	0.40
			头孢克肟	2	0.40
			头孢他唑	1	0.20
			氨曲南	1	0.20
合计	194	39.03	合计	303	60.97

由表2可见,头孢菌素类ADR的发生率(60.97%)明显高于青霉素类(39.03%),其ADR的发生率列前4位的药品依次为:头孢哌酮 $>$ 头孢唑林 $>$ 头孢拉定 $>$ 头孢曲松;而青霉素类ADR仍以青霉素最多,其ADR发生率列前4位的药品依次为:青霉素 $>$ 舒他西林 $>$ 阿莫西林 $>$ 哌拉西林。

2.3 原患疾病分布及构成比

497例ADR报告的患者中以呼吸系统感染为主,其次是泌尿生殖系统疾病、消化系统疾病。原患疾病分布及构成比

见表3。

表3 原患疾病分布及构成比

系统分类	例数	构成比,%	疾病名称(例数)
呼吸系统	286	57.55	肺炎(41)、慢性支气管炎(130)、哮喘(39)、肺气肿(48)、咽喉炎(21)、扁桃体炎(7)
泌尿生殖系统	88	17.71	阴道炎(36)、盆腔炎(19)、尿路感染(33)
消化系统	49	9.86	胃肠炎(28)、腹泻(13)、肝胆并发感染(8)
其他	74	14.89	外伤感染(21)、术后预防感染(16)、风湿性关节炎(13)、淋巴炎(8)、神经系统并发感染(10)、白血病并发感染(6)

2.4 给药途径

497例ADR报告中,按给药途径统计,静脉滴注给药引起ADR发生率第1位,其次为口服给药(34例,6.84%),二者占引发ADR给药途径的95.17%,详见表4。

表4 引发ADR的给药途径分布

给药途径	例数	构成比,%
静脉滴注	439	88.33
口服	34	6.84
静脉注射	10	2.01
肌肉注射	6	1.21
皮下注射	5	1.01
皮内注射	2	0.40
其他	1	0.20

2.5 ADR累及器官或系统及临床表现

ADR累及器官或系统及临床表现见表5。

表5 ADR累及器官或系统及临床表现

ADR累及器官或系统	例数	构成比,%	临床表现
皮肤及其附件	262	52.72	皮疹、瘙痒、红斑、皮肤弥散性潮红
全身性反应	52	10.46	全身乏力、四肢抽搐、双眼上吊、发热
消化系统	30	6.04	恶心、呕吐、食欲不振、腹泻腹痛
心血管系统	43	8.65	心慌、胸闷、呼吸困难、血压下降
中枢及外周神经系统	35	7.04	头痛、头晕、失眠、神志不清、躁动不安、兴奋多语、三叉神经痛、锥体外系反应、脑水肿、颅内压高、神经炎、癫痫、惊厥、寒战、高热
血液循环系统	39	7.85	白细胞、血小板减少、急性溶血性贫血、再生障碍性贫血、血小板凝集功能障碍
泌尿系统	14	2.82	排尿困难、下腹胀痛、血尿、下肢水肿
呼吸系统	7	1.41	咳嗽、哮喘、胸闷、气急、喉头水肿、呼吸困难、呼吸衰竭
过敏反应	10	2.01	过敏性休克
用药局部反应	2	0.40	静脉炎
肝胆系统	1	0.20	肝功能异常
泌尿系统	2	0.40	血尿
合计	497	100	

2.6 发生ADR的时间及构成比

在497例ADR报告中,ADR最快发生在用药30s后,最迟的发生在用药18d时。发生ADR的时间及构成比见表6。

表6 发生ADR的时间及构成比

发生时间	例数	构成比,%
\leq 10 min	110	22.13
$>$ 10 min~30 min	176	35.41
$>$ 30 min~1 h	88	17.71
$>$ 1 h~1 d	87	17.51
$>$ 1 d~5 d	14	2.82
$>$ 5 d	22	4.43

我院同一药品多发药品不良反应/事件报告分析

葛云*(山东淄博市第四人民医院,山东淄博 255067)

中图分类号 R969.3 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)10-0931-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.10.26

摘要 目的:探讨同一药品多发药品不良反应/事件(ADR/ADE)的原因、影响因素,为临床用药及药品群体不良事件的防范提供参考。方法:采用回顾性方法,对我院2005年8月至2011年8月短期内(30 d)同一药品出现2例以上相同ADR的报告35例(共10起ADE),以患者的性别、年龄、ADR累及器官或系统、临床表现、出现ADR原因初步分析及构成比等进行统计。结果:35例ADR报告中治愈率达100%,未发现后遗症。ADR累及器官或系统损害以中枢神经系统最多(占30.23%)。报告原因分析有50.00%是换用新批号或新生产厂家药品后出现的,根据情况做了停药、退换货等处理;33.33%是由于药品使用问题导致,根据临床需要,给予用药指导或更换为适宜的药品。结论:基层ADR监测人员应严格执行《ADR报告和监测管理办法》,这是减少ADR、防范药品群体不良事件的重要保证。

关键词 同一药品;药品不良反应;药品不良事件;药品群体不良事件

Analysis of Multiple ADR/ADE Reporting Induced by Same Drug in Our Hospital

GE Yun(Zibo Municipal Fourth People's Hospital of Shandong Province, Shandong Zibo 255067, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the reasons and influential factors of multiple ADR/ADE induced by same drug, and to provide reference for clinical drug use and adverse events of drug groups. METHODS: By retrospective study, a total of 35 ADR and 10 ADE cases, which occurred at short time (during 30 days) by same drug and happened more than twice, collected in our hospital from Aug. 2005 to Aug. 2011 were analyzed in respect of the patient's gender and age, organs or systems involved in ADR and clinical manifestation, original reasons and constituent ratio, etc. RESULTS: Among 35 ADR reports, cure rate was 100%, and sequela was not found; organs or systems involved in ADR mostly was central nervous system (accounting for 30.23%); 50.00% appeared after using drugs of new batch or new manufacturers, and drug withdrawal, returns and other processing were carried out according to the situation; 33.33% was caused by drug use, and medication guidance and suitable change were performed according to clinical demand. CONCLUSIONS: Primary ADR monitoring staffs should strictly implement *Adverse Drug Reaction Reporting and Monitoring Management Approach*, which is important to reduce ADR and prevent group ADE.

KEY WORDS Same drug; Adverse drug reactions; Adverse drug event; Group adverse drug event

3 讨论

β -内酰胺类抗生素为一种广谱抗生素,具有疗效确切、副作用小等特点,被临床广泛应用。但近年来出现的抗生素滥用现象增加了其ADR的发生率,带来了一定的危害^[2]。

β -内酰胺类抗生素所致ADR以过敏反应为主,涉及到消化系统、心血管系统、血液循环系统等多个系统,严重的可导致过敏性休克。 β -内酰胺类抗生素分子作为半抗原可与血浆蛋白、多肽及多糖等大分子载体发生不可逆结合形成全抗原,另外药品在生产或贮存过程中生成的高分子杂质或代谢产物(半抗原)进入机体与血浆蛋白也可结合形成抗原,引起抗原-抗体反应,出现一系列的变态反应^[3]。

从表1可见,男、女患者比例基本相当,因此 β -内酰胺类抗生素所致ADR与性别关系不大。但从年龄分布看,60岁以上的老年患者居多,可能是老年患者的器官随着年龄的增大逐渐衰退,肝、肾功能不良,免疫系统和体内调节能力降低,患病多,用药种类繁多,对药物剂量的个体差异明显加大,药效阈值变窄,对药物的敏感性和耐受性不同于年轻人,易发生药物蓄积^[4],所以发生ADR几率大。

从引起ADR的药品种类看,头孢菌素类ADR的发生率明显高于青霉素类。

给药方式也是引发ADR的主要因素之一,在497例ADR

报告中,静脉滴注给药引起ADR发生率列第1位。虽然静脉滴注给药起效较快,但由于没有经过肝首关效应,故其药理作用以及ADR较口服给药更为迅速而强烈。

另外,由表6可知,给药后30 min内发生ADR较多,因此护理人员在患者给药30 min内应加强巡视,一旦发生ADR要及时停药观察,并给予对症处理。

为减少 β -内酰胺类抗生素所致ADR,建议临床医师在使用 β -内酰胺类药前详细询问患者病史,用药时应应对高敏体质患者和特殊患者重点监护,选择适宜的用药剂量和给药途径,并以拟用药进行皮肤敏感试验,严格掌握用药指征,以达到安全、合理使用该类药物目的^[5]。

参考文献

- [1] 曹文庄,张晓丹.从药品注册的实践谈合理使用抗菌药的重要意义[J].中国药学杂志,2004,39(11):801.
- [2] 贾公孚,谢惠民.药品临床防治大全[M].1版.北京:人民卫生出版社,2002:232.
- [3] 衣淑珍,付秋生,凌云,等.我院338例药品不良反应分析[J].中国药房,2004,15(3):171.
- [4] 马建丽,王世岭,周亮,等.163例临床药品不良反应报告分析[J].药物不良反应杂志,2002,4(2):83.
- [5] 龚洪林.头孢菌素类抗生素皮试的临床应用[J].中国医药指南,2012,10(12):82.

(收稿日期:2012-11-28 修回日期:2012-12-25)

*主管药师。研究方向:临床药学及药品不良反应监测。电话:0533-2981794。E-mail: geyun7766@126.com