

我院抗菌药物致不良反应233例分析

梁 河*, 韦凤华, 钟丽球(玉林市第一人民医院药学部, 广西玉林 537000)

中图分类号 R969.3;R978.1

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2016)05-0632-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.05.17

摘要 目的:了解我院抗菌药物致药品不良反应(ADR)发生的特点和规律,为促进临床合理用药提供参考。方法:收集我院2013年10月—2015年6月上报国家ADR监测中心的抗菌药物致ADR报告233例,对其涉及的患者年龄与性别、给药途径、抗菌药物种类、ADR发生时间及累及器官/系统等进行分析。结果: ≤ 18 岁和 ≥ 70 岁患者ADR发生率较高,分别占19.3%、18.5%;男性多于女性;静脉给药途径ADR发生率最高,占94.0%;头孢菌素类引发的ADR最多,占33.9%;ADR发生多在用药后1d内,占63.9%;ADR主要累及皮肤及其附件,占39.3%。结论:坚持明确指征用药,在用药前详细询问过敏史,并以合理的剂量、适宜的给药途径及疗程予以治疗,在发现ADR后及时处理,可减少ADR造成的损害。

关键词 药品不良反应;抗菌药物;合理用药

Analysis of 233 Cases of ADR Induced by Antibacterials in Our Hospital

LIANG He, WEI Fenghua, ZHONG Liqiu (Dept. of Pharmacy, Yulin First People's Hospital, Guangxi Yulin 537000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the characteristics and regulations of antibacterials-induced adverse drug reactions (ADR) in our hospital, and to provide reference for promoting rational drug use. METHODS: 233 patients with antibacterials-induced ADR in our hospital from Oct. 2013 to Jun. 2015 were selected and analyzed statistically according to patient's age and gender, route of administration, the type of antibacterials, occurrence time, organs/systems involved in ADR, etc. RESULTS: There were a large number of ADR in patients age ≤ 18 and ≥ 70 years, accounting for 19.3% and 18.5%; the male was more than the female; the incidence of ADR induced by intravenous route was the highest, accounting for 94.0%. Most of ADR was caused by cephalosporins, accounting for 33.9%; ADR often occurred within 1 d after medication, accounting for 63.9%; lesion of skin and its appendants injury was main ADR, accounting for 39.3%. CONCLUSIONS: Adhere to the "clear indications", a detailed inquiry about allergy history before drug use, right dose, suitable route of administration and course, and timely ADR disposal can reduce the damage caused by ADR.

KEYWORDS Adverse drug reaction; Antibacterial drugs; Rational use of drugs

药品不良反应(Adverse drug reaction, ADR)是指在正常剂量下,正确应用合格药物所产生的与用药目的无关的或意外发生的有害反应^[1]。虽然目前我国已在大力控制抗菌药物的滥用情况,但在住院患者中,ADR的发生率仍为20%左右,每年约有500万~1000万住院患者出现ADR,其中造成严重损害的患者约有25万,死亡的患者约有20万^[2]。因此,如何合理应用抗菌药物、降低ADR发生率已成为目前亟需解决的问题。为进一步探讨我院抗菌药物致ADR发生的特点和规律,寻求减少ADR发生的措施,切实保障临床用药合理、安全、有效,现对我院2013年10月—2015年6月收集的抗菌药物致ADR报告进行回顾性分析。

1 资料与方法

选取我院2013年10月—2015年6月向国家ADR监测中心上报的ADR报告共958例,其中,由抗菌药物引发的ADR最多,共计233例,占24.32%。因此,本文主要分析抗菌药物所致的ADR。采用回顾性分析方法,结合Excel电子表格和手工筛选的方法对ADR报告中患者的年龄、性别、给药途径、抗菌药物类别、发生时间、累及器官/系统及临床表现等进行统计

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0775-2673137。E-mail:lhlianghe@126.com

分析。

2 结果

2.1 发生ADR患者的年龄及性别分布

发生ADR的患者中,男性138例(占59.2%),女性95例(占40.8%),男女比例为1.45:1。患者年龄1~78岁,各年龄段均有ADR发生,且各年龄段构成比差别不大,以 ≤ 18 岁患者比例最高,共45例,占19.3%;其次为 ≥ 70 岁患者,共43例,占18.5%。发生ADR患者的年龄与性别分布见表1。

表1 发生ADR患者的年龄与性别分布[例(%)]

Tab 1 Distribution of patient's age and gender in ADR cases[case(%)]

年龄,岁	性别		合计
	男	女	
≤ 18	24(10.3)	21(9.0)	45(19.3)
19~29	15(6.4)	12(5.2)	27(11.6)
30~39	11(4.7)	15(6.4)	26(11.1)
40~49	19(8.2)	15(6.4)	34(14.6)
50~59	16(6.9)	8(3.4)	24(10.3)
60~69	20(8.6)	14(6.0)	34(14.6)
≥ 70	33(14.2)	10(4.3)	43(18.5)
合计	138(59.2)	95(40.8)	233(100)

2.2 引发 ADR 的给药途径分布

在引发 ADR 的给药途径中,以静脉给药引起 ADR 最多,共 219 例,占 94.0%;其次为口服给药,共 9 例,占 3.9%。引发 ADR 的给药途径分布见表 2。

表 2 引发 ADR 的给药途径分布

Tab 2 Distribution of routes of administration that induced the ADR

给药途径	例数	构成比, %
静脉给药	219	94.0
口服给药	9	3.9
肌内注射	2	0.9
皮下注射	1	0.4
经眼给药	1	0.4
局部用药	1	0.4
合计	233	100

2.3 ADR 发生的时间

233 例 ADR 报告中,有 149 例 ADR 发生在用药后 1 d 内,占 63.9%;有 47 例 ADR 发生在用药 3 d 后,占 20.2%;有 27 例 ADR 发生在用药后的 1~2 d 内,占 11.6%;有 10 例 ADR 发生在用药后的 2~3 d 内,占 4.3%。

2.4 引发 ADR 的抗菌药物种类分布

按《新编药理学》(第 17 版)中的分类方法^[3],对我院引发 ADR 的抗菌药物进行分类。结果显示,引发 ADR 的抗菌药物主要涉及八大类型共 30 个品种,排名前 3 位分别为头孢菌素类(共 79 例,占 33.9%)、喹诺酮类(共 74 例,占 31.8%)及大环内酯类(共 25 例,占 10.7%);其中,喹诺酮类抗菌药物中的左氧氟沙星引发的 ADR 最多(共 46 例,占 19.7%),位居各药物品种首位。引发 ADR 的抗菌药物种类见表 3。

表 3 引发 ADR 的抗菌药物种类

Tab 3 Types of ADR-inducing antibacterial drugs

种类	例数	构成比, %	涉及药品(例数)
头孢菌素类	79	33.9	头孢唑肟(27)、头孢哌酮钠舒巴坦钠(22)、头孢曲松(9)、头孢他啶(7)、头孢噻肟(5)、头孢氨苄(5)、头孢甲肟(3)、头孢西丁(1)
喹诺酮类	74	31.8	左氧氟沙星(46)、莫西沙星(17)、环丙沙星(11)
大环内酯类	25	10.7	阿奇霉素(14)、罗红霉素(7)、克拉霉素(4)
其他类	21	9.0	多西环素(6)、氟康唑(5)、利福平(4)、两性霉素 B(4)、万古霉素(2)
青霉素类	19	8.2	阿莫西林(7)、哌拉西林(4)、青霉素(4)、阿莫西林钠克拉维酸钾(2)、苯唑西林(2)
碳青霉烯类	8	3.4	亚胺培南(5)、美罗培南(3)
氨基糖苷类	5	2.1	链霉素(2)、阿米卡星(2)、庆大霉素(1)
硝咪唑类	2	0.9	甲硝唑(2)
合计	233	100	

2.5 ADR 累及器官/系统及临床表现

据《世界卫生组织(WHO)药品不良反应术语集》对 ADR 累及器官/系统进行分类统计^[4],并记录其主要临床表现。结果显示,我院 ADR 报告中以皮肤及其附件损害最常见(共 94 例,占 39.3%),主要临床表现为瘙痒、皮疹及斑丘疹、多形性红斑、皮肤溃疡、红斑疹等;其次为消化系统损害(共 49 例,占 20.5%),主要临床表现为腹痛、腹泻、恶心、呕吐及肝功能异常等。ADR 累及器官/系统及临床表现见表 4(由于同一 ADR 可累及多个系统或器官,故表中合计例数>实际例数)。

2.6 引发严重 ADR 的抗菌药物及其转归

233 例 ADR 报告中,严重的 ADR 共有 10 例(占 4.3%)。

其中,5 例为头孢曲松、头孢他啶及青霉素类抗菌药物引发的过敏性休克(占 2.1%),3 例为头孢拉定及两性霉素 B 引发的肌酐升高(占 1.3%),1 例为两性霉素 B 引发的骨髓抑制(占 0.4%),1 例为甲硝唑引发的严重剥脱性皮炎(占 0.4%)。

表 4 ADR 累及器官/系统及临床表现

Tab 4 Organs or system involved in ADR and clinical manifestations

累及器官/系统	例数	构成比, %	主要临床表现
皮肤及其附件	94	39.3	瘙痒、皮疹及斑丘疹、多形性红斑、皮肤溃疡、红斑疹
消化系统	49	20.5	腹痛、腹泻、恶心、呕吐、肝功能异常
循环系统	35	14.6	发热、寒战、过敏性休克、血压下降、心动过速、静脉炎
神经系统	27	11.3	头晕、头痛、抽搐、椎体外系病
用药部位	14	5.9	用药部位局部皮疹、红肿
呼吸系统	8	3.3	咳嗽、气短、呼吸困难
五官	6	2.5	飞蚊症、听力异常、球结膜充血
泌尿系统	4	1.7	肌酐升高、血尿
血液系统	2	0.8	白细胞减少、骨髓抑制
合计	239	100	

5 例过敏性休克患者均立即停药,并予肾上腺素静脉注射后痊愈;3 例肌酐升高的患者中,其中 2 例患者(均出现血尿)减少给药剂量、1 例停药后均痊愈;1 例严重剥脱性皮炎患者停药,并注射葡萄糖酸钙、盐酸异丙嗪后好转;两性霉素 B 引发的骨髓抑制在减少给药剂量后痊愈。引发严重 ADR 的抗菌药物及其转归见表 5。

表 5 引发严重 ADR 的抗菌药物及其转归

Tab 5 Severe ADR-inducing antibacterial drugs and outcomes

药品名称	例数	构成比, %	临床表现	转归
头孢曲松、头孢他啶、青霉素	5	2.1	过敏性休克	痊愈
两性霉素 B、头孢拉定	3	1.3	肌酐升高	痊愈
甲硝唑	1	0.4	剥脱性皮炎	好转
两性霉素 B	1	0.4	骨髓抑制	痊愈

3 讨论

本研究结果显示,抗菌药物引发的 ADR 发生于各年龄段的人群中,且男性略高于女性,这与国内学者的相关研究结果不一致^[5]。其原因可能与各地域男女患者激素水平、抗菌药物耐药性有关,亦有可能是由统计研究的偶然性造成的。Shepherd G 等^[6]持续 8 年对 2 亿人次的研究结果显示,男性较女性更易发生 ADR,且较为严重,具体原因现尚不明确,有待进一步研究。此外,≤18 岁及 ≥70 岁患者发生 ADR 的比例略高,分别占 19.3%、18.5%。未成年患者正处于生长发育时期,肝、肾功能与成人差距较大,药物体内代谢状况与成人有所不同,用药时需及时调整剂量,并予以密切观察^[7];老年患者生理机能减退,药物生物转化减慢,基础疾病增多,且用药品种多、用药时间长,药物容易出现蓄积及交叉变态反应,使得老年患者 ADR 的发生率较高,这与国内外多个研究结果基本一致^[5,8]。实际用药时,ADR 发生率较为重要,但考虑到我院为“三甲”医院,就诊患者较为平均,患者分布情况以中间年龄段居多,构成比在一定程度上较发生率更能说明问题,故本研究仅以构成比来分析相关因素的分布情况。

本研究结果显示,引发 ADR 最多的给药途径为静脉给药(共 219 例,占 94.0%)。医师及大部分患者均认为静脉给药可使药物直接进入血液,迅速起到治疗作用,但静脉注射液的渗透压、pH、内毒素、不溶性微粒及滴注速率等均可引发 ADR^[9]。

在不影响疗效的情况下,应尽量遵循“能口服不静脉滴注”的原则。但部分药物由于其物理性质、药动学特点及患者病情等仅能以静脉注射或滴注的方式给药,临床应予以密切关注。我院门诊患者大多以口服用药为主,数量庞大且较难以监测,导致许多漏报现象,因此需大力加强门诊医务人员对ADR的宣传力度,提高患者自我监测意识。

大部分ADR均发生在用药后1d内(共149例,占63.9%),特别是用药后1h。首次用药时,应详细询问患者的既往史,在用药初期密切观察其用药反应,及时对症处理。但发生在用药3d后的ADR也有47例(占20.2%),这可能与患者重复用药、依从性差及药物在体内的蓄积有关;且于我院就诊的患者以少数民族居多,民族基因易感性等因素也有可能影响ADR的发病时间,但有待于进一步研究证实。

β -内酰胺类抗菌药物包括头孢菌素类、青霉素类、碳青霉烯类,在临床应用中以头孢菌素类较为多见,其他两种相对较少,故分别统计,使引发ADR的抗菌药物种类分布更加清晰。抗菌药物本身作为抗原或半抗原,进入人体后可能引发变态反应^[10]。例如,由于可能拥有相同或相似的抗原决定簇,青霉素与头孢菌素类抗菌药物可能会导致强烈的交叉变态反应^[11]。国外研究显示,既往存在青霉素类过敏史的患者,头孢菌素类的过敏发生率明显高于无相关病史者^[12],因此应用此类药物前,应仔细询问患者既往史,对青霉素类过敏者应慎用头孢菌素类抗菌药物,如曾经发生过青霉素类过敏性休克的患者应避免使用头孢菌素类抗菌药物。对于部分青霉素类及头孢菌素类抗菌药物是否在用药前应行皮试,目前国内外仍有一定争议^[13-14],但考虑到患者个体差异等原因,建议在用药前行皮试,皮试阴性方可使用。

本研究结果显示,ADR报告中以皮肤及其附件损害最常见(共94例,占39.3%),其主要临床表现为瘙痒、皮疹及斑丘疹、多形性红斑、皮肤溃疡及红斑疹等。有国外研究结果显示,ADR以皮肤及其附件损害最为常见的原因可能是由于其较为直观,易于诊断,而其他器官损害需要通过实验室检查才能发现^[15]。因此,在使用抗菌药物、特别是长时间使用时,应密切观察患者的各项生命体征,在最大程度上减少ADR造成的损害。

ADR主要是由于变态反应所引起,很难通过实验室独立筛选早期发现或预测,其发生率不高但有时后果严重,应予以密切观察,及时处理^[16]。严重的ADR最常见的为过敏性休克,对此类ADR患者在用药初期应密切注意,及时对症防治。

国内研究显示,医师在ADR监测中的参与率仅为2.6%^[5]。因此,建议医院至少每年组织一次抗菌药物合理应用及ADR监测报告培训,特别是对年轻医务工作者,需强化抗菌药物的分级管理意识,坚持“明确指征用药”,在用药前详细询问过敏史并认真记录、标注,以合理的剂量、适宜的给药途径及疗程进行治疗,在发现问题后及时上报处理,以减少ADR造成的损害,促进临床合理用药。

参考文献

[1] Inch J, Watson MC, Anakwe-Umeh S, et al. Patient ver-

sus healthcare professional spontaneous adverse drug reaction reporting[J]. *Drug Saf*, 2012,35(10):807.

[2] 姜秀峰.合理使用抗菌药物的伦理决策[J].*医学与哲学*, 2013,34(11B):4.

[3] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].17版.北京:人民卫生出版社,2011:334-341.

[4] 国家药品不良反应监测中心.WHO药品不良反应术语集[J].*中国药物警戒*,2007,4(4):250.

[5] 归莱,朱爱国,陈岳敏,等.某二甲医院247份抗菌药物不良反应报告回顾性分析[J].*安徽医药*,2012,16(10):1547.

[6] Shepherd G, Mohorn P, Yacoub K, et al. Adverse drug reaction deaths reported in United States vital statistics: 1999-2006[J]. *Ann Pharmacother*, 2012,46(2):169.

[7] Smyth RM, Gargon E, Kirkham J, et al. Adverse drug reactions in children: a systematic review[J]. *PLoS One*, 2012,7(3):e24061.

[8] 钱先中,金惠静,杨娟,等.我院128例抗菌药物不良反应报告分析[J].*西北药学杂志*,2015,30(2):197.

[9] Thomsen HS. *Management of acute adverse reactions to contrast media*[EB/OL].[2015-11-25]. <http://eknygos.lsmuni.lt/springer/100/19-25.pdf>.

[10] Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study[J]. *Br J Dermatol*, 2013,169(5):1071.

[11] Morcos SK. Review article: acute serious and fatal reactions to contrast media: our current understanding[J]. *Br J Radiol*, 2005,78(932):686.

[12] Desai CK, Iyer G, Panchal J, et al. An evaluation of knowledge, attitude, and practice of adverse drug reaction reporting among prescribers at a tertiary care hospital [J]. *Perspect Clin Res*, 2011,2(4):129.

[13] Barbaud A, Collet E, Milpied B, et al. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions[J]. *Br J Dermatol*, 2013,168(3):555.

[14] 刘贺萍,梁磊.头孢类和碳青霉烯类抗菌药物皮试的相关探讨[J].*海南医学*,2013,24(19):2926.

[15] van Hunsel F, Härmark L, Pal S, et al. Experiences with adverse drug reaction reporting by patients[J]. *Drug Saf*, 2012,35(1):45.

[16] Taylor G, Leversha A, Archer C, et al. Clinical review, therapeutic drug monitoring and adverse drug reaction management[J]. *J Pharm Pract Res*, 2013,43(2):S16.

(收稿日期:2015-11-18 修回日期:2015-12-17)

(编辑:张元媛)