

我院2011—2014年喹诺酮类药物致不良反应报告分析

任培培*(沈阳市第四人民医院药剂科,沈阳 110031)

中图分类号 R969.3;R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)29-4083-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.29.15

摘要 目的:了解喹诺酮类药物致不良反应(ADR)发生的特点及一般规律,为临床安全、合理用药提供依据。方法:收集并筛选我院2011—2014年上报的84例喹诺酮类药物致ADR报告,对患者的一般情况、用药情况、原患疾病、ADR累及器官/系统、临床表现、转归及用药频度(DDDs)等进行回顾性统计、分析。结果:引发ADR的喹诺酮类药物共有7个品种,注射剂占89.29%;主要表现为皮肤及其附件、神经系统和消化系统损害等;女性患者(60.71%)多于男性(39.29%);未出现严重的ADR,所有患者均好转或治愈。结论:加替沙星注射液的安全性较低。临床工作中需加强对喹诺酮类药物致ADR监测工作,保证患者用药安全、有效。
关键词 喹诺酮类药物;不良反应;用药频度;报告;分析

Analysis of Quinolones-induced ADR Reports in Our Hospital from 2011 to 2014

REN Peipei(Dept. of Pharmacy, Shenyang Forth People's Hospital, Shenyang 110031, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the general regularity and characteristics of ADR induced by quinolones, and to provide reference for rational drug use in the clinic. METHODS: A total of 84 quinolones-induced ADR reports in our hospital from 2011 to 2014 were analyzed statistically in respects of general information, drug use, organs/systems involved in ADR, clinical manifestations, outcome and DDDs. RESULTS: The adverse reactions were caused by 7 kinds of drugs, among which 89.29% of them were caused by intravenous injections, manifesting as lesion of skin and its appendants, digestive system and nervous system injury, etc. The proportion of female patients (60.71%) was higher than that of male (39.29%). No serious ADR was found, and all patients were recovered or cured. CONCLUSIONS: Gatifloxacin injection shows the low safety. The monitoring of ADR induced by quinolones should be strengthened to ensure the safe and effective use of drugs.

KEYWORDS Quinolones; Adverse drug reaction; DDDs; Report; Analysis

喹诺酮类抗菌药物可通过抑制DNA螺旋酶的A亚单位的切口和封口活性,阻滞拓扑异构酶IV的解旋活性,阻碍细菌DNA合成,从而导致细菌死亡。由于该类药物不受质粒传导耐药性的影响^[1],因此与许多抗菌药物间无交叉耐药性。然而,随着第三、四代喹诺酮类药物的不断发展与广泛应用,这类药物引起的药品不良反应(ADR)也逐年增加,主要有消化系统反应、过敏反应、光敏反应、中枢神经系统反应、心血管系统反应、肝肾功能损害、血液系统反应、软骨毒性和肌腱损伤等,还可影响血糖^[2],累及器官/系统广泛,大部分的临床症状较为轻微,但也有少数会导致严重后果。笔者对我院2011—2014年医务人员报告的喹诺酮类药物引起的ADR进行回顾性分析,总结其发生特点及一般规律,为临床合理、安全应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集我院2011—2014年临床科室填报的全部ADR报告共443例,筛选与喹诺酮类药物相关的报告84例。

1.2 方法

利用Excel建立相关表格,对研究对象的一般情况、用药情况、原患疾病、ADR累及器官/系统、临床表现、转归和用药频率(DDDs)等进行回顾性统计、分析。

2 结果

2.1 一般情况

84例ADR报告中,男性患者33例(39.29%),女性患者51例(60.71%),男、女ADR发生比例为1:1.55,女性高于男性。根据年龄分布可知,患者主要集中在20~60岁。发生ADR患

*主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:024-26227082。
E-mail:scalewing_zm@163.com

者的性别与年龄分布见表1。

表1 发生ADR患者的性别与年龄分布

Tab 1 Distribution of patients' age and gender in ADR cases

| 性别 | 年龄,岁 | | | | 合计,例(%) |
|---------|-----------|-----------|-----------|---------|-----------|
| | 20~40 | 41~60 | 61~80 | >80 | |
| 男性,例 | 9 | 8 | 11 | 5 | 33(39.29) |
| 女性,例 | 18 | 21 | 10 | 2 | 51(60.71) |
| 合计,例(%) | 27(32.14) | 29(34.52) | 21(25.00) | 7(8.33) | 84(100) |

2.2 原患疾病种类

患者原患疾病主要以呼吸系统和泌尿生殖系统感染为主,详见表2。

表2 原患疾病种类分布

Tab 2 Distribution of primary disease types

| 疾病种类 | 例数 | 构成比, % |
|----------|----|--------|
| 呼吸道感染 | 42 | 50.00 |
| 泌尿生殖系统感染 | 18 | 21.43 |
| 手术后预防用药 | 9 | 10.71 |
| 其他 | 15 | 17.86 |
| 合计 | 84 | 100 |

2.3 涉及药品种类

84例ADR报告中,共涉及左氧氟沙星注射液(20例,23.81%)、莫西沙星注射液(17例,20.24%)、环丙沙星注射液(12例,14.29%)、洛美沙星注射液(11例,13.10%)、加替沙星注射液(9例,10.71%)、莫西沙星片(9例,10.71%)和帕珠沙星注射液(6例,7.14%)7个品种,注射剂占89.29%(75/84)。

2.4 ADR累及器官/系统及临床表现

ADR累及器官/系统以皮肤及其附件、神经系统、消化系统为主。ADR累及器官/系统及临床表现见表3(因部分患者的

ADR 损害表现为2种及以上类型,因此表中例数总和>84)。

表3 ADR累及器官/系统及临床表现

Tab 3 Organs/systems involved in ADR and clinical manifestations

| 累及器官/系统 | 例数 | 构成比, % | 临床表现 |
|---------|-----|--------|-------------|
| 皮肤及其附件 | 40 | 36.70 | 皮疹、瘙痒、荨麻疹 |
| 神经系统 | 27 | 24.77 | 头晕、头痛 |
| 消化系统 | 24 | 22.02 | 恶心、呕吐、腹泻 |
| 循环系统 | 12 | 11.01 | 心悸、口唇麻木、静脉炎 |
| 全身反应 | 6 | 5.50 | 寒战、震颤、疲劳 |
| 合计 | 109 | 100 | |

2.5 ADR 转归

84例患者经治疗未出现死亡及后遗症,均好转或治愈,其中好转36例(占42.86%),治愈48例(占57.14%)。

2.6 药品 DDDs 与 ADR

采用 ADR/DDDs 分析药品的用药频度与 ADR 的情况,能够直观反映不同药品品种间 ADR 发生率的差异,其比值越高,说明该药品 DDDs 低但 ADR 发生率高,安全性低;比值越低,说明该药品 DDDs 高而 ADR 发生较少,安全性好。7种喹诺酮类药物 DDDs 及 ADR/DDDs 情况见表4。

表4 7种喹诺酮类药物 DDDs 及 ADR/DDDs 情况

Tab 4 DDDs of 7 kinds of quinolones and ADR/DDDs

| 药品名称 | 规格, g/单位 | DDD, g | DDD _s | ADR, 例 | ADR/DDDs |
|---------------|----------|--------|------------------|--------|----------|
| 左氧氟沙星注射液 | 0.3 | 0.5 | 34 641 | 20 | 0.000 6 |
| 注射用门冬氨酸洛美沙星 | 0.2 | 0.4 | 15 734 | 11 | 0.000 7 |
| 莫西沙星注射液 | 0.4 | 0.4 | 23 836 | 17 | 0.000 7 |
| 环丙沙星注射液 | 0.2 | 0.5 | 9 125 | 12 | 0.001 3 |
| 甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液 | 0.5 | 1.0 | 6 710 | 6 | 0.000 9 |
| 加替沙星注射液 | 0.2 | 0.4 | 3 964 | 9 | 0.002 3 |
| 莫西沙星片 | 0.4 | 0.4 | 3 775 | 6 | 0.001 6 |
| 合计 | | | 97 785 | 84 | |

3 讨论

3.1 一般情况分析

近年来,随着肺炎支原体对青霉素类和大环内酯类抗菌药物的高度耐药,研究者将目光转向了喹诺酮类药物,发现其对突变的肺炎支原体依然保持着高敏感性,在治疗社区获得性肺炎(CAP)、医院获得性肺炎(HAP)和慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)方面独具优势^[9]。由于老年患者常有肾功能减退,喹诺酮类药物部分经肾脏代谢,因此老年患者应减少用量。从表1的患者年龄分布可以看出,医师在给高龄患者应用此类药物时比较谨慎,因此 ADR 的发生率也较低。表2从侧面反映了在呼吸系统感染的治疗中,喹诺酮类药物占有较大比重(50.00%)。对于喹诺酮类药物 ADR 与患者性别的研究,有的报告中男性比例稍高于女性^[4],有的报告中女性比例稍高于男性^[5],本组数据中女性比例显著高于男性,与丁庆明等^[6]的文献数据相似。原因主要是女性的体质量较小,心脏、神经系统和胃肠道的耐受能力相对较差,尤其是身体瘦弱或正在减肥的女性,常用剂量就会使上述个体的血药浓度高于正常人群,是 ADR 的高发群体。另外,我院妇产科对喹诺酮类药物的使用比例较大,也是女性发生 ADR 比例较高的原因。

3.2 ADR 的临床表现分析

从表3可以看出,由喹诺酮类药物导致的损害主要集中在皮肤及其附件、神经系统和消化系统,占有 ADR 的 83.49% (91/109),分析其原因为:(1)喹诺酮类药物引起的皮肤过敏反应主要为光敏性皮炎,是喹诺酮类药物出现较多的 ADR 之一,

与阳光照射及机体自身的敏感性有关,表现为皮疹、丘疹,发生率高,与剂量有较大关系^[7]。(2)该类物质具有一定的脂溶性,能较好地通过血脑屏障,抑制 γ -氨基丁酸与其受体结合,使中枢神经兴奋性增高,导致中枢神经症状较多。患者一般表现为头晕、耳鸣、头痛、失眠和乏力等,严重的还可能出现精神病样反应,有癫痫史者应慎用。(3)胃肠道反应也是喹诺酮类药物常见的 ADR,主要症状为恶心、呕吐、腹痛、腹泻和腹部不适等,多在口服时发生,静脉给药也时有发生,空腹时发生率更高^[8],故我院医护人员会告知患者尽量不要在空腹时使用该类物质。

3.3 喹诺酮类药物不同品种的 ADR 发生情况分析

我院 2011—2014 年报告的 84 例喹诺酮类药物引起的 ADR 共涉及 7 个品种,按表 4 中 ADR/DDDs 数据排序,7 种药品 ADR 发生率为加替沙星注射液>莫西沙星片>环丙沙星注射液>甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液>莫西沙星注射液/注射用门冬氨酸洛美沙星>左氧氟沙星注射液。其中,加替沙星 ADR 的发生率是其他药品的 1.4~3.8 倍,说明该药品的安全性较差,由于被怀疑可导致血糖异常波动,该药已于 2006 年退出美国和加拿大市场^[9]。赵喜荣等^[10]报道的 63 例加替沙星引起的 ADR 中,ADR 累及皮肤及其附件、消化系统、心血管系统、神经系统、五官系统、糖代谢等多个器官/系统,患者年龄 18~87 岁。在我国,虽然加替沙星没有撤出市场,但国家食品药品监督管理局要求其生产厂家修订了说明书,增加了关于血糖异常的提示内容。鉴于上述原因,我院已停用加替沙星。

3.4 喹诺酮类药物的合理使用

喹诺酮类药物在泌尿生殖系统、呼吸系统、消化系统感染性疾病的治疗中的应用越来越广泛,所引起的 ADR 多种多样,建议临床注意观察,早发现、早治疗,防止严重的 ADR 的发生。喹诺酮类药物的合理使用首先是应严格掌握用药指征,通过对病原菌的筛查,对症用药,并且尽量避免与其他药物联合使用;其次是选择合适的给药途径和剂量,避免空腹服用,以减少胃肠道的刺激。喹诺酮类药物对软骨的损害作用临床上已引起足够的重视,但是对肝肾及心脏的影响也不容忽视^[11],因此高龄患者在使用此类药物时应提高警惕。此外,患有中枢神经系统疾病、既往有癫痫病史的患者不宜服用此类药物,以免诱发癫痫。临床药师则要作好 ADR 监测,对不合理处方采取干预措施,协助医师保证患者用药安全。

参考文献

- [1] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].16版.北京:人民卫生出版社,2010:1 023.
- [2] 谭莉莉.喹诺酮类抗菌药物的临床不良反应[J].中国药物警戒,2013,10(2):92.
- [3] 孙雪峰,肖毅.呼吸道感染治疗策略及喹诺酮的合理应用[J].临床药物治疗杂志,2011,9(4):7.
- [4] 马进.氟喹诺酮类抗菌药物不良反应分析[J].实用医院临床杂志,2012,9(2):115.
- [5] 徐红冰,谭吉良,李晓宇,等.191例氟喹诺酮类药物不良反应分析[J].上海医药,2012,33(3):36.
- [6] 丁庆明,徐小华,陆进.212例氟喹诺酮不良反应/事件分析[J].中国药物警戒,2010,7(7):439.
- [7] 黄橙,王金枝.第三、四代喹诺酮类药物致光敏性皮炎 25 例临床分析[J].现代中西医结合杂志,2007,6(18):2 593.
- [8] 郭秀秀.2013 年宿州市 748 例喹诺酮类药物不良反应分析[J].北方药学,2014,11(7):112.

我院替格瑞洛致不良反应108例分析

谢立*, 张文颖(深圳市孙逸仙心血管医院药剂科, 广东深圳 518000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)29-4085-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.29.16

摘要 目的:探讨替格瑞洛致不良反应(ADR)的一般规律和特点,为临床合理用药提供参考。方法:随访我院2013年12月—2015年6月间使用替格瑞洛的患者672例,对其服药后的ADR情况进行分析、总结。结果:参与调查的672例患者共有78例(11.6%)发生了108例次ADR,男女比例为5.5:1,差异有统计学意义($P<0.05$);51~60岁患者最多(37.2%);主要累及器官/系统为呼吸系统(41.7%)和皮肤及其附件(38.0%),主要临床表现为轻微出血(78.7%)、呼吸困难(17.6%)和心跳减慢(2.8%)等;未发现严重的ADR。结论:替格瑞洛具有良好的安全性和耐受性,但由于其上市时间较短,且在亚洲人群中缺少大规模的临床试验的循证医学证据,临床应加强用药监测,减少ADR发生,确保用药安全。

关键词 替格瑞洛;不良反应;监测;分析

Analysis of 108 Cases of Adverse Drug Reactions Induced by Ticagrelor in Our Hospital

XIE Li, ZHANG Wenying (Dept. of Pharmacy, Shenzhen Sun Yat-sen Cardiovascular Hospital, Guangdong Shenzhen 518000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the general regulation and characteristics of adverse drug reactions (ADR) induced by ticagrelor, and provide reference for clinical rational drug use. METHODS: 672 patients received ticagrelor in our hospital from Dec. 2013 to Jun. 2015 were followed-up, and the situation was analyzed and summarized after taking drug. RESULTS: In the 672 patients, 78 (11.6%) patients suffered from 108 cases of ADR, the ratio of male to female was 5.5:1, there was statistical significance ($P<0.05$); patients mostly aged 51-60 years (37.2%); the mainly involved organs/systems were respiratory system (41.7%), and skin and its appendages (38.0%), the main clinical manifestations were minor bleeding (78.7%), dyspnea (17.6%) and bradycardia (2.8%); no severe ADR was found. CONCLUSIONS: Ticagrelor had good safety and tolerability, but due to its shorter time to market in China and absence of evidence-based medicine for large-scale clinical trials in Asian population, clinic should strengthen medication monitoring to reduce the ADR and ensure drug safety.

KEYWORDS Ticagrelor; Adverse drug reaction; Monitoring; Analysis

急性冠状动脉综合征(Acute coronary syndromes, ACS)患者经皮冠状动脉介入治疗(Percutaneous coronary intervention, PCI)术后使用氯吡格雷和阿司匹林双联抗血小板治疗在临床上有着不可动摇的地位,并取得了良好效果。然而,作为一种前体药物,氯吡格雷需经肝脏代谢,由于细胞色素P₄₅₀(CYP)2C19的基因多态性,导致部分患者存在氯吡格雷抵抗或低反应,在东亚人群中的发生率高于西方人群,由此带来的起效时间推延及个体反应差异不容忽视。替格瑞洛是一种新型血小板聚集抑制剂,其血小板抑制和临床研究结果表明,替格瑞洛相比氯吡格雷,弥补了起效慢、个体疗效差异大等不足,可以有效降低各种心血管疾病患者的病死率^[1-3]。替格瑞洛于2012年12月在我国上市,由阿斯利康公司生产,商品名“倍林达”,由于其上市时间较短,我国人群对于替格瑞洛安全性的循证医学证据还不足,疗效和安全性还需更多临床试验进一步证实。2013年,我国有少数医院开始使用,我院是广东地区率先使用的医院之一。本文通过对2013—2015年我院门诊使用替格瑞洛患者进行随访,深入探讨患者使用替格瑞洛的安全性,提高替格瑞洛的临床合理用药水平。

1 资料与方法

[9] 佚名.百时美施贵宝公司决定从市场撤出加替沙星[J].中国药物警戒,2006,3(4):251.

[10] 赵喜荣,王军成,郝晓菁,等.63例加替沙星不良反应分

* 主管药师。研究方向:心内科临床药理学。电话:0755-25509566-2299。E-mail:sz2007xieli@126.com

1.1 资料来源

汇总分析2013年12月—2015年6月我院门诊使用替格瑞洛患者的用药情况、药品不良反应(ADR)发生情况及转归。

1.2 方法

对2013年12月—2015年6月在我院门诊开具替格瑞洛的患者进行逐个的用药信息调查,并填写调查表,调查内容包括患者的基本信息、药品服用方法、合并用药及ADR发生情况。其中,ADR调查内容包括服用替格瑞洛后可能出现的11种主要ADR或其他任何不适、ADR发生时间和如何缓解。交代患者出现任何不适症状应及时与调查人员联系,并对其进行详细登记及随访。

2 结果与分析

2.1 一般情况

2013年12月—2015年6月在我院门诊开具、服用替格瑞洛并参与调查的患者共672例,全部为ACS行PCI术后需要双联抗血小板治疗的患者,调查患者中发生替格瑞洛所致ADR的78例,ADR发生人数占调查人数的11.6%,78例患者共计发生ADR 108例次。

2.2 患者性别与年龄分布

析[J].实用药物与临床,2011,14(1):57.

[11] 付铁梅,田丽娟.喹诺酮类药物的严重不良反应及合理应用[J].中国药业,2011,20(23):48.

(收稿日期:2015-11-24 修回日期:2016-03-14)

(编辑:李 劲)