

29例克林霉素注射剂致血尿不良反应/事件报告分析

黄元*,田月洁(山东省药品不良反应监测中心,济南 250013)

中图分类号 R969.3;R978.1 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)16-1510-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.16.21

摘要 目的:探讨克林霉素注射剂致血尿不良反应/事件(ADR/ADE)的发生规律、特点及影响因素,为临床合理用药提供参考。方法:对我中心2012年1月1日-3月31日收集到的29例由克林霉素注射剂致血尿ADR/ADE报告进行统计、分析。结果:克林霉素注射剂致血尿ADR/ADE可能与年龄、给药剂量、给药浓度、联合用药等因素相关。结论:克林霉素注射剂致血尿ADR/ADE与多种因素有关,应进一步完善药品说明书,规范临床合理用药,加强用药监测,提高制剂工艺。

关键词 克林霉素注射剂;血尿;药品不良反应/事件;分析

Analysis of 29 Cases of Hematuria ADR/ADE Report Induced by Clindamycin Injection

HUANG Yuan, TIAN Yue-jie (Shandong Center for ADR Monitoring, Jinan 250013, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the regularity, characteristics and influencing factors of hematuria ADR/ADE cases induced by Clindamycin injection, and to provide reference for rational drug use in the clinic. METHODS: 29 hematuria ADR/ADE cases induced by Clindamycin injection collected by our center were analyzed statistically from Jan. 1st to Mar. 31st in 2012. RESULTS: Hematuria ADR/ADE induced by Clindamycin injection may be related to age, dose, drug concentration and drug combination, etc. CONCLUSION: Hematuria ADR/ADE caused by Clindamycin injection is related to a variety of factors. It is suggested to further improve package inserts, standardize rational drug use in the clinic, strengthen medication monitoring and improved preparation technology.

KEY WORDS Clindamycin injection; Hematuria; ADR/ADE; Analysis

克林霉素属林可霉素类抗菌药物,是1966年由Magerlein首次以氯原子取代林可霉素分子中第7位的羟基而得到的半合成衍生物,其抗菌活性较林可霉素强4~8倍。克林霉素注射剂对敏感阳性球菌及厌氧菌具有良好的抗菌活性,体内分布广(除脑脊液外),尤其在骨组织及胆汁中可达高浓度,使用方便,无需作皮试,因此颇受临床欢迎^[1]。但随着该药应用的广泛,其不良反应/事件(ADR/ADE)尤其是致血尿的报告也逐渐增多。现对我省2012年一季度收集的克林霉素注射剂致血尿的ADR/ADE报告进行分析,以为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集我省2012年1月1日-3月31日收到的药品不良反应监测网络上报的29例有关克林霉素注射剂致血尿的ADR/ADE报告。

1.2 方法

根据病例报告提供的具体信息,对患者性别、年龄、原患疾病、过敏史、药品品种、用药情况等进行分析。

2 结果

临床广泛进行ADR/ADE宣传,在强调报告的数量和质量的同时,对新的、严重的ADR/ADE亦要仔细分析、判断。

当然,回顾性分析病程记录、护理记录和实验室检查结果等项目的同时,每名医师、护士和药师对不同药物ADR/ADE的发现、分析和处理可能不尽相同,这也会造成ADR/ADE报告的不同。

综上所述,虽然克林霉素注射剂致ADR/ADE是不可预知的,但是只要在工作中认真负责,不断地提高专业技术水平,严格按说明书使用药物,就可以有效减少其药害事件的发生。

参考文献

[1] 国家食品药品监督管理局.警惕克林霉素注射剂的严重

不良反应[J].中国社区医师,2009,25(10):22.

[2] 吴永乐.克林霉素的药理特点与临床应用[J].国外医药抗生素分册,1995,16(2):22.

[3] 徐勤霞.克林霉素磷酸葡萄糖注射液致严重不良反应5例[J].海峡药学,2007,19(5):109.

[4] 戴萍,金蜀蓉.某院克林霉素的临床应用评价[J].中国药房,2009,20(32):2489.

[5] 辛艳丽,齐晓涟,陈莲珍,等.克林霉素注射剂临床应用安全性调查与评价[J].中国药房,2005,16(23):1804.

[6] 陈燕.克林霉素的临床应用及耐药现状[J].中国药房,2005,16(11):867.

(收稿日期:2012-05-10 修回日期:2013-02-26)

*副主任药师,硕士。研究方向:药品不良反应监测和药物滥用监测。电话:0531-88592708。E-mail:huangyuan@sdfda.gov.cn

在收到的29例克林霉素注射剂致血尿的ADR/ADE报告中,严重ADR/ADE 24例,主要表现为血尿、心肌酶升高、腹痛、腹胀等,其中13例患者经治疗后好转,8例痊愈,有3例患者至填报ADR/ADE报告时仍未好转。

2.1 患者性别与年龄分布

29例患者中,男性21例,女性8例;患者主要为中老年人,45岁以上患者占82.7%,仅65岁以上患者就占51.7%。患者年龄分布详见表1。

表1 患者年龄分布

Tab 1 Distribution of patient's age in ADR/ADE cases

年龄段,岁	例数	构成比,%
5~14	1	3.4
15~44	4	13.8
45~64	9	31.0
≥65	15	51.7
合计	29	100.0

2.2 原患疾病分布及过敏史

患者原患疾病多为呼吸系统感染,共26例,占89.7%。但有1例患者因冠心病使用该药,1例患者因疱疹性结膜炎使用该药,属于超适应症用药。患者原患疾病分布详见表2。

表2 患者原患疾病分布

Tab 2 Distribution of primary disease in ADR/ADE cases

原患疾病	例数	构成比,%
慢性阻塞性肺疾病(含急性加重)	9	31.0
上呼吸道感染	5	17.2
肺心病	4	13.8
慢性支气管炎(含急性发作)	3	10.3
扁桃体炎	1	3.4
肺炎	1	3.4
冠心病	1	3.4
急性咽喉炎	1	3.4
急性支气管炎	1	3.4
疱疹性结膜炎	1	3.4
双眼视神经网膜炎	1	3.4
矽肺(硅肺)	1	3.4
合计	29	100.0

另外,29例患者中,24例无过敏史,5例过敏史不详。

2.3 药品品种分布

29例患者中,使用盐酸克林霉素注射液的28例,使用克林霉素磷酸酯注射液的1例。

2.4 用药情况

29例患者均为静脉滴注用药,具体给药剂量及给药次数分布详见表3。

盐酸克林霉素注射液的说明书中“用法用量”项下规定:“静脉滴注。成人一日0.6~1.2g,分2~4次应用;严重感染:一日1.2~2.4g,分2~4次静脉滴注。4周及4周以上小儿一日15~25mg/kg,分3~4次应用;严重感染:一日25~40mg/kg,分3~4次应用。静脉给药速度不宜过快,600mg的本品应加入不少于100ml的输液中,至少滴注20分钟。1小时内输入的剂量不能超过1200mg。”

从表3可以看出,有16例患者给药剂量为每次1.8g,超出说明书规定的单次给药剂量要求,有21例患者每日给药次数为1次,与说明书规定的分2~4次给药不相符,可见该药存在

表3 患者给药剂量及给药次数分布

Tab 3 Distribution of drug dose and times in ADR/ADE cases

年龄,岁	给药剂量,g	给药次数,次/d	例数
0~12	0.5	1	1
>12	1.8	1	16
	1.2	1	2
	0.9	1	1
	0.6	1	1
	1.2	2	7
	0.9	3	1

单次给药剂量过大及用药频次不合理的现象。

合并用药有利巴韦林注射液、注射用哌拉西林钠等。

有24例报告有溶媒的相关记载,患者给药浓度分布详见表4。

表4 患者给药浓度分布

Tab 4 Distribution of drug concentration in ADR/ADE cases

给药浓度,mg/100 ml	例数	构成比,%
300	1	4.2
480	1	4.2
500	1	4.2
600	1	4.2
720	1	4.2
1200	7	29.0
1800	12	50.0

有20例患者的给药浓度超过说明书要求的浓度(600mg的药品应加入不少于100ml的输液中),占83.2%。

3 讨论和建议

3.1 克林霉素注射剂致血尿发生原因

克林霉素注射剂致血尿可能与克林霉素高蛋白结合率有关。克林霉素在体内的蛋白结合率高达92%~94%,这表明其游离成分不足10%,而克林霉素在肾组织中药物浓度一过性高于血液中药物浓度,可直接损害肾脏,药物沉淀在肾小管内可能阻塞及损伤肾小管,引起急性过敏性间质性肾炎^[2],从而引发血尿。

3.2 性别和年龄

克林霉素注射剂致血尿男性21例,女性8例。在年龄分布上,患者多为中老年人,尤其是老年人。可能是老年人肾脏功能不全,肾小球通透性高,易发生血尿^[2]。而临床应用中,医师往往未根据患者的年龄调整给药剂量,普遍存在给药剂量过大、给药浓度过高的现象。

3.3 给药剂量与给药浓度

从表3、表4可以看出,克林霉素注射剂临床应用普遍存在不按照药品说明书要求的给药次数给药、单次给药剂量过大、给药浓度过高的问题。而给药剂量、给药浓度、给药速度都与血尿的发生存在相关性^[3]。

3.4 联合用药的影响

本次研究中发现,克林霉素注射剂存在联合用药的情况。文献^[4]报道,克林霉素与头孢拉定、头孢哌酮、头孢孟多酯联用,肾毒性增加,病情发展快,均发展为肾功能衰竭(尿毒症期)。因此,克林霉素不能与其他具有潜在肾毒性的药物同时

联用。此外,还应避免与由肾排出的药物联用。克林霉素与有较强血浆蛋白结合力的药物联用时,其游离活性成分会增加,从而使其药理作用和ADR均增加^[5]。

3.5 不同制剂的影响

不同制剂类型的克林霉素发生血尿的例数存在显著差异,本次29例报告中,盐酸克林霉素注射液28例,克林霉素磷酸酯注射液1例。与《药品不良反应信息通报(第20期)》报道的情况一致,盐酸盐引起的肾毒性显著大于磷酸酯^[6]。

3.6 制剂的杂质及其降解产物

文献^[3]认为,克林霉素注射剂引起的ADR可能与制剂的杂质限度及其降解产物有关,制剂工艺的提高可能会提高产品的安全性。

3.7 建议

3.7.1 进一步完善说明书 建议进一步完善药品说明书,增加克林霉素致血尿、急性肾损害的警示。提醒临床应用该药时加强用药监测,密切观察尿色变化,长期应用时应监测尿常规和肾功能。

3.7.2 严格控制给药剂量、浓度和速度 应对医护人员做好临床用药安全性教育,严格按照说明书要求的给药剂量、次数、浓度给药。避免因超剂量使用、给药浓度过高、给药速度过快而导致血尿发生。

3.7.3 注意调整老年人给药剂量 老年人因血浆清除率降低,潜在毒性增加,应慎用或酌情减量。建议临床上对此引起重视,老年人应用该药时应及时调整给药剂量。

3.7.4 尽量避免联合用药 克林霉素与有潜在肾毒性的药物、由肾排出的药物、有较强血浆蛋白结合力的药物联用均会增加肾损害的风险。临床用药中应避免不必要及不合理的联

合用药,同时要重视药物相互作用诱发或加重急性肾损伤发生的可能性,以尽量减少或避免药物性急性肾损伤对患者的危害。

3.7.5 进一步提高制剂工艺 建议企业认真查找克林霉素注射剂致血尿的原因,结合销量和生产工艺,查找可能影响药物安全性的因素,对自身产品加以改进,进一步提高药品安全性,确保用药安全。

3.7.6 加强基础研究,明确血尿的发生机制 建议有关机构,进一步对不同制剂类型的克林霉素发生血尿的例数存在显著差异这一现象进行深入的研究,明确该药导致肾损害的发生机制及影响因素,以便在临床应用中能有效预防和避免药源性疾病的发生,确保用药安全。

参考文献

- [1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:临床用药须知[S].2005年版.北京:人民卫生出版社,2005:544-545.
- [2] 黄德芳.盐酸克林霉素静脉点滴致血尿4例[J].临床医学工程,2009,16(4):111.
- [3] 胡云清,栾燕,薛金莲.克林霉素注射液致小儿血尿16例分析[J].黑龙江医药科学,2011,34(5):58
- [4] 杨成,蓝天鹰.药物引起急性肾损害64例临床分析[J].药物流行病学杂志,2010,19(12):669.
- [5] 刘晨,李建理.文献检索克林霉素致血尿的病例报告分析[J].宁夏医科大学学报,2010,32(8):910.
- [6] 封宇飞,乔彦.克林霉素不良反应文献分析[J].药物流行病学杂志,2011,20(5):260.

(收稿日期:2012-06-14 修回日期:2013-02-19)

国务院医改办主任孙志刚主持召开医改办第二十一一次专职主任会议

本刊讯 2013年3月25日,国务院医改办主任孙志刚主持召开医改办第二十一一次专职主任会议,分析当前“医改”形势,部署安排医改办近期工作。

孙志刚指出,2009年新一轮“医改”启动以来,在党中央、国务院的坚强领导下,经过各地区各部门的共同努力,“医改”取得了重大阶段性成效,人民群众得到了很大的实惠。2012年是深化“医改”承前启后、持续深入推进的关键之年。在国务院医改领导小组的直接领导下,医改办会同各成员单位按照“十二五”期间“医改”规划确定的目标任务,一方面统筹协调推动各项改革任务,一方面组织研究制定《关于开展城乡居民大病保险工作的指导意见》、《关于巩固完善基本药物制度和基层运行新机制的意见》、《关于建立疾病应急救助制度的指导意见》和《关于推进药品流通领域改革的若干意见》等4个文件,推动“医改”向新的领域拓展深化。2012年8月,《关于开展城乡居民大病保险工作的指导意见》已经正式出台,得到了社会各界的广泛好评。《关于巩固完善基本药物制度和基层运行新机制的意见》和《关于建立疾病应急救助制度的指导意见》两个文件经过大量的协调工作,终于赶在全国“两会”前,以国务院办公厅文件的名义正式出台。《关于推进药品流通领域改革的若干意见》也会签完毕,赶在春节之前正式上报国务院。全国“两会”期间,医改办会同卫生部、财政部、人力资源

社会保障部于3月14日下午召开了医药卫生体制改革专场记者会,各方面反映都很好,为“两会”的胜利召开营造了良好氛围。总的看,“医改”实施4年来,圆满完成了前3年的改革任务,向人民交上了一份满意的答卷;编制出台了后4年即“十二五”期间“医改”规划暨实施方案,得到了社会各界的一致认同;2012年承前启后,为后4年的改革起好了步、开好了局,使“医改”稳步有序地步入了新阶段。

孙志刚强调,2013年是全面实施“十二五”期间“医改”规划的关键之年,对于推进“医改”向纵深发展并取得新的突破至关重要。当前,医改办要紧紧围绕“十二五”期间“医改”规划和近期出台的各项政策,全力抓好贯彻落实,持续不断地把“医改”推向深入。

孙志刚强调,4年来“医改”的实践证明,改革是中国最大的红利,最终将普惠最广大的人民群众,但要真正变成红利,需要一个复杂和艰辛的转换过程。抓发展是做大蛋糕,触及利益和矛盾相对较少;抓改革是调整利益格局,触及利益和矛盾比较多。现在“医改”已步入深水区,体制机制方面长期积累的深层次矛盾集中暴露,推进改革的难度和复杂的程度越来越大,这需要克服难以预料的困难和阻力,需要更大的勇气、智慧和韧性,但再险的激流也得趟,再硬的骨头也要啃,因为这是从事“医改”工作的责任所在、使命所系。