

抗菌药物致白细胞减少164例分析

李敏*,王红新#,徐晓丹,吴婷婷,苏阳美,张璇(中国人民解放军总医院血液科,北京 100853)

中图分类号 R969.3;R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)10-0918-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.10.20

摘要 目的:了解常用抗菌药物致白细胞(WBC)减少发生的特点,为临床安全、合理用药提供参考。方法:采用计算机和手动检索1994—2013年在中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方等数据库及百度、谷歌中报道抗菌药物致WBC减少的个案报道,将所得病例按患者年龄、性别、给药途径、原患疾病、发生时间、表现、转归进行归纳分析。结果:共纳入136篇合格文献,164例病例,其中男性70例,女性94例;19~50岁患者发生率最高,占64.02%;以静脉给药最多,占86.59%;出现最短时间为2 d,最长为50 d,其中在1~6 d内占71.95%;共涉及12类33种药品,其中氟喹诺酮类和硝基咪唑类最多,分别占19.51%和15.85%;致WBC减少的前5位的药物分别为左氧氟沙星、万古霉素、阿奇霉素、奥硝唑、阿米卡星;WBC减少值主要在 $(2\sim 4)\times 10^9 L^{-1}$ 间,占68.29%;所有病例经停药或给予升WBC等对症治疗后WBC均恢复至正常值,无死亡报道。结论:临床应重视抗菌药物致WBC减少的监测和报告工作,减少其的发生。

关键词 抗菌药物;白细胞减少;药品不良反应

Analysis of 164 Cases of Antibiotics-induced Leukopenia

LI Min, WANG Hong-xin, XU Xiao-dan, WU Ting-ting, SU Yang-mei, ZHANG Xuan (Dept. of Hematology, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the characteristics of antibiotics-induced leukopenia, and to provide reference for the safety and rationality of drug use. **METHODS:** Retrieved from CNKI, VIP and Wanfang database, Google and Baidu reports by computer and hand, reports of antibiotics-induced leukopenia were summarized and analyzed in respects of patient's age, gender, route of administration, primary disease, occurrence time of ADR, clinical manifestations and outcomes. **RESULTS:** A total of 136 eligible literatures were involved, including 164 cases, 70 male and 94 female; 19-50 years old patients occupied the highest proportion, accounting for 64.02%; most cases were caused by intravenous administration, accounting for 86.59%; the shortest occurrence time of ADR was 2 d, while the longest was 50 d, among which 71.95% occurred within 1-6 d; a total of 12 categories and 33 kinds of drugs were used, most of which were fluoroquinolones and nitroimidazole, accounting for 19.51% and 15.85%; top 5 drugs were levofloxacin, vancomycin, ornidazole, amikacin and azithromycin; the decrease of WBC ranged $(2-4)\times 10^9 L^{-1}$, accounting for 68.29%; after stopping taking medicine or symptomatic treatment, WBC recovered to normal and there was no reports of deaths. **CONCLUSIONS:** Great importance should be attached to ADR monitoring and reporting about antibiotics-induced leukopenia, to provide reference for rational drug use in the clinic and reduce the occurrence of ADR.

KEYWORDS Antibiotics; Leukopenia; ADR

药品不良反应(ADR)是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的或意外的有害反应^[1]。外周血白细胞计数(WBC)是实验室常规检测项目,也是临床最常用来诊断和判断感染的基本指标^[2],成人WBC正常值为 $(4.00\sim 10.00)\times 10^9 L^{-1}$,低于 $4.00\times 10^9 L^{-1}$ 为WBC减少。感染是引发WBC升高的主要病因之一,抗菌药物是治疗或预防感染的主要药物,用药目的是控制WBC在正常值范围之内,但临床中经常遇到抗菌药物致原来升高或正常的WBC值低于正常值的情况发生,给临床医师带来困惑和判断障碍。本文对抗菌药物致WBC减少ADR的文献资料进行统计分析,以为临床用药提供参考。

1 资料与方法

采用计算机检索1994—2013年在中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方等数据库及手动检索百度、谷歌中报道抗菌药物致WBC减少的个案报道,语种为汉语,所有个案报道根据我国ADR因果关系评价标准均为肯定或很可能,抗菌药物用法用量、溶媒、给药途径等均符合药品说明书的要求。排除:(1)非个案报道;(2)报道资料不全;(3)重复报道;(4)药物用法用量、溶媒、给药途径等其中一项符合药物说明书的要求。

经检索共筛选出符合标准的文献资料共136篇,包括164例病例,其中感染治疗性用药78例,围手术期预防性用药86

临床,2007,23(4):234
[15] 刘恩生.胸腺肽注射剂致关节痛和腓神经炎[J].药物不良反应杂志,2004,6(5):345.

* 护师。研究方向:血液科护理。电话:010-55499453。E-mail: train.singal@163.com

通信作者:主管护师。研究方向:血液科护理。电话:010-55499453

[16] 张玉萍,谢平,张玉秋,等.19例胸腺肽不良反应报告分析[J].药物不良反应杂志,2004,6(1):52.

[17] 苏永珍,凌云.胸腺肽注射剂引起脓疱疹[J].药物不良反应杂志,2005,7(4):311.

[18] 张赞玲,林志强.注射用胸腺肽与复方苦参配伍静脉滴注致过敏性休克死亡1例[J].中南药学,2009,7(9):715.

(收稿日期:2013-10-31 修回日期:2014-01-10)

例。将所得病例按患者年龄、性别、给药途径、原患疾病、ADR发生时间、表现、转归进行归纳分析。

2 结果

2.1 一般情况

136篇文献中,2000年之前发表的有24篇,2000—2005年的有38篇,2006—2010年发表的有46篇,2011—2013年发表的有26篇,年份不明的有2篇。164例ADR中,男性患者70例,占42.68%,女性94例,占57.32%;年龄最小者3岁,最大者83岁,平均年龄为(40.90±18.69)岁,其中19~50岁的年龄段所占比例最高,共105例,占64.02%,详见表1。

表1 发生ADR患者的性别与年龄分布

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

年龄,岁	男性,例	女性,例	合计,例	比例,%
≤18	8	6	14	8.54
19~30	15	21	36	21.95
31~40	9	27	36	21.95
41~50	14	19	33	20.12
51~60	7	12	19	11.59
61~70	10	2	12	7.32
≥71	7	7	14	8.54
合计,例	70	94	164	100
比例,%	42.68	57.32	100	

2.2 引发ADR的给药途径分析

抗菌药物致WBC减少的ADR发生率与给药途径密切相关。164例ADR中静脉给药最多,共142例,占86.59%;其次为口服给药12例,占7.32%;滴眼6例,占3.66%;外用4例,占2.44%。

2.3 引发ADR的药品种类分析

在164例ADR中,共涉及12类33种抗菌药物,其中氟喹诺酮类和硝基咪唑类出现ADR的例数最多,分别占19.51%和15.85%,其次依次为其他抗生素类、头孢菌素类、大环内酯类、青霉素类、氨基糖苷类、酰胺醇类、其他β-内酰胺类、抗真菌类、磺胺类和抗结核类,详见表2。

表2 引发ADR的抗菌药物种类及构成比

Tab 2 Types and constituent ratio of ADR-inducing antibiotics

药物类别	药品名称(例数)	总例数	构成比,%
氟喹诺酮类	左氧氟沙星(18)、环丙沙星(6)、莫西沙星(4)、诺氟沙星(3)、帕珠沙星(1)	32	19.51
硝基咪唑类	奥硝唑(13)、甲硝唑(10)、替硝唑(3)	26	15.85
其他抗生素类	万古霉素(15)、利奈唑胺(4)、克林霉素(4)、夫西地酸钠(1)	24	14.63
头孢菌素类	头孢哌酮钠/舒巴坦钠(5)、头孢噻肟钠(6)、头孢曲松钠(3)、头孢呋辛(2)、头孢唑肟钠(2)、头孢唑林钠(2)	23	14.02
大环内酯类	阿奇霉素(15)、红霉素(2)	17	10.37
青霉素类	哌拉西林钠/舒巴坦(9)、美洛西林(4)、哌拉西林(2)	15	9.15
氨基糖苷类	阿米卡星(12)	12	7.32
酰胺醇类	氯霉素(6)、甲磺霉素(1)	7	4.27
其他β-内酰胺类	氨基糖(1)、亚胺培南钠/西司他丁钠(2)	3	1.83
抗真菌类	伊曲康唑(2)	2	1.22
磺胺类	磺胺嘧啶银(2)	2	1.22
抗结核类	利福霉素钠(1)	1	0.61

2.4 引发ADR的前10位抗菌药物分析

引发ADR前10位的抗菌药物分别为左氧氟沙星、万古霉素、阿奇霉素、奥硝唑、阿米卡星等,可能与此类抗菌药物的用量有关,详见表3。

表3 引发ADR的前10位抗菌药物及构成比

Tab 3 Top 10 antibiotics and constituent ratio in ADR cases

药品名称	例数	构成比,%	药品名称	例数	构成比,%
左氧氟沙星	18	10.98	甲硝唑	10	6.10
万古霉素	15	9.15	哌拉西林钠/舒巴坦	9	5.49
阿奇霉素	15	9.15	头孢噻肟钠	6	3.66
奥硝唑	13	7.93	环丙沙星	6	3.66
阿米卡星	12	7.32	氯霉素	6	3.66

2.5 发生ADR的时间分析

164例ADR中最短出现时间为2d,最长为50d(甲硝唑);其中用药后6d之内是发生ADR最高时间段,累计118例,占71.95%,详见表4。进一步按药物类别分析,氟喹诺酮类发生时间为(5.82±1.93)d,硝基咪唑类为(9.54±12.91)d,其他抗生素类为(6.08±3.96)d,头孢菌素类为(4.27±2.01)d,大环内酯类为(3.86±1.07)d,氨基糖苷类为(3±1.09)d,青霉素类为(14.05±3.02)d。

表4 ADR的发生时间分布

Tab 4 Distribution of occurrence time of ADR

项目	发生时间,d					
	1~3	4~6	7~10	11~13	14~16	≥17
例数	70	48	26	4	12	4
比例,%	42.68	29.27	15.85	2.44	7.32	2.44

2.6 WBC减少值分析

164例ADR中,抗菌药物致WBC减少的最小值为 $0.5 \times 10^9 L^{-1}$ (哌拉西林钠/舒巴坦),最大值为 $3.8 \times 10^9 L^{-1}$ 。进一步按WBC减少值进行分类分析,结果显示抗菌药物致WBC减少值主要在 $(2 \sim 4) \times 10^9 L^{-1}$ 间,共112例,占68.29%,详见表5。

表5 WBC减小值分析

Tab 5 Analysis of the decrease of WBC values

WBC值, $\times 10^9 L^{-1}$	例数	构成比,%	药品类别(例数)
<1	8	4.88	青霉素类(4)、头孢菌素类(2)、其他抗生素(2)
1~<2	44	26.83	硝基咪唑类(7)、氟喹诺酮类(6)、大环内酯类(2)、磺胺类(1)、其他抗生素类(8)、青霉素类(4)、头孢菌素类(12)、酰胺醇类(4)
2~<3	55	33.54	硝基咪唑类(7)、氟喹诺酮类(11)、氨基糖苷类(4)、大环内酯类(12)、磺胺类(1)、抗结核类(1)、其他抗生素(11)、青霉素类(4)、头孢菌素类(2)、其他β-内酰胺类(2)
3~4	57	34.76	硝基咪唑类(12)、氟喹诺酮类(15)、氨基糖苷类(8)、大环内酯类(3)、抗真菌类(2)、酰胺醇类(3)、其他抗生素类(3)、青霉素类(3)、头孢菌素类(7)、其他β-内酰胺类(1)

2.7 干预措施与转归

164例ADR中,有93例采用停药或更换抗菌药物的干预措施;有71例采用静脉滴注或口服升白细胞药物的措施,主要口服药物为鲨肝醇、利血生、维生素B₁₂等,静脉滴注药物为粒细胞集落刺激因子、重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子等。164例ADR经相应的干预措施后WBC值均恢复至正常值范围之内,无死亡病例报道。

3 讨论

3.1 一般情况分析

本研究结果显示,2006年后抗菌药物致WBC减少的ADR个案报道较之前明显增加,说明ADR监测和报告工作逐渐得到临床的重视和认可。在164例ADR中,女性多于男性,经检验差异无统计学意义($P>0.05$),说明ADR的发生率与性别无关。多发于青壮年(19~50岁),可能由于未成年和老年患者

降糖药致不良反应359例分析

金菊庆*(义乌市中医医院,浙江义乌 322000)

中图分类号 R969.3;R977.1*5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)10-0920-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.10.21

摘要 目的:分析降糖药致药品不良反应(ADR)的特点和规律,促进该类药物的合理应用。方法:收集我院2006年1月—2013年8月上报的降糖药致ADR报告359例,并对患者性别与年龄、药品种类、ADR累及器官或系统等情况进行统计和分析。结果:发生ADR的患者多为51岁以上的中老年人;涉及降糖药7类23种,其中磺酰脲类引发ADR最多,共90例,占25.07%;口服是ADR病例的主要给药途径;造成的损害累及10个器官或系统类型,胃肠道反应所占比例最大(占30.08%);给予相应处理后痊愈或好转的患者共341例,占94.99%;68.25%的ADR报告关联性评定为“很可能”。结论:降糖药引发的ADR较为常见,临床应用时应加强监护,及时处理,以确保用药的安全,提高治疗水平。

关键词 降糖药;药品不良反应;回顾性分析;合理用药

Analysis of 359 ADR Cases Caused by Antidiabetic Drugs

JIN Ju-qing(Yiwu Hospital of TCM, Zhejiang Yiwu 322000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze the characteristics and regularity of ADR caused by antidiabetic drugs in order to promote rational use of antidiabetic drugs. METHODS: 359 ADR cases caused by antidiabetic drugs reported by our hospital were collected during Jan. 2006—Aug. 2013, and analyzed statistically in respects of patient's gender and age, drug varieties and ADR involved in organs or system. RESULTS: ADR mainly occurred in patients aged 51 years above; 7 varieties and 23 kinds of antidiabetic drugs were involved, most of which were caused by sulphonylurea (90 cases, 25.07%); most cases were induced by oral administration; 10 organs or systems were involved in ADR, and gastrointestinal reaction took the largest share (30.08%); 341 patients were improved or cured after given the appropriate treatment (94.99%); 68.25% of ADR reports were assessed as “very likely” in relevance. CONCLUSIONS: ADR induced by antidiabetic drugs are more common, intensive care and timely processing should be adopted to ensure the safety of medication and improve the level of treatment.

KEYWORDS Antidiabetic drugs; ADR; Retrospective analysis; Rational drug use

由于身体自身特点,使用抗菌药物较少且抗菌药物种类比较单一的原因。静脉滴注途径给药ADR发生率较高,与文献^[3-4]报道一致。可能与本文纳入的个案报道均为住院病例,病情较重,静脉滴注给药因起效快而被作为首选给药方式,同时注射剂的pH、渗透压、内毒素、微粒、杂质、输液速度等均可诱发ADR发生^[4]。ADR多发生在用药6d之内,其中在3d之内的占42.68%。WBC减少值主要在 $(3\sim 4)\times 10^9 L^{-1}$ 间,主要为轻度减少。

3.2 抗菌药物种类及药品名称

表2显示,常用抗菌药物几乎均可致WBC减少,其中氟喹诺酮类、硝基咪唑类、其他抗生素类及头孢菌素类药物最多,具体药品中左氧氟沙星、万古霉素、阿奇霉素、奥硝唑、阿米卡星等最常见,可能与此类药物临床的用量有关。左氧氟沙星是临床应用最多的氟喹诺酮类药,临床广泛用于呼吸系统、泌尿系统、皮肤及软组织等部位感染的治疗;万古霉素是目前治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的首选药;阿奇霉素半衰期长、胃肠道不适较轻,是临床支原体等非典型病原体感染治疗的主要药物;奥硝唑是第3代硝基咪唑类药物,副作用较甲硝唑少而轻,临床广泛用于厌氧菌的预防和治疗;阿米卡星对革兰阴性菌及结核杆菌有效,但由于副作用较大,目前应用较少。

3.3 干预措施及预后

164例ADR中,WBC以轻度减少为主(34.76%),56.71%(93/164)的病例采用停药或更换药物的措施,43.29%(71/164)的病例给予升白药物治疗,其中69.01%(49/71)采用口服鲨肝醇、利血生、维生素B₁₂等药物,30.99%(22/71)采用静脉滴注粒细胞集落刺激因子、重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子等。所有病例经相应治疗后均得到明显好转,无病情恶化及死亡的病例报告。

综上所述,所有抗菌药物均可能致WBC减少,且主要发生在用药后6d之内。建议用药后应定期监测血常规。一旦出现WBC减少,应根据病情给予相应治疗,WBC减少较轻者给予停药或更换药物即可,WBC严重者应给予口服或静脉滴注升白药物治疗。同时,临床应重视ADR的监测和报告工作,了解抗菌药物致WBC减少ADR发生的规律和特点,及时预防或采取相应干预措施对症治疗,避免出现严重ADR及危害患者生命安全的医疗纠纷出现。

参考文献

- [1] 赵泉,梁延平,程东升,等.770例药物不良反应报告分析[J].中国医院药学杂志,2009,29(19):1694.
- [2] 曹步清,刘铁牛.感染性休克合并急性白细胞减少1例[J].国际检验医学杂志,2013,34(2):251.
- [3] 陈军,黎碧玲,魏俊婷,等.我院2004—2006年412例药品不良反应分析[J].中国药房,2008,19(5):372.
- [4] 郑策,梅丹,王兰,等.关注制剂中辅料的ADR[J].中国药理学杂志,2005,40(9):44.

(收稿日期:2013-11-15 修回日期:2014-02-01)

*副主任药师。研究方向:临床药学。电话:0579-85527330。
E-mail:912747529@qq.com