

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;R977.1⁵ 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 $(3\sim 4)\times 10^9\text{ L}^{-1}$ 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

近年来,随着人们生活水平的提高和生活方式的变化,糖尿病已成为继心脑血管疾病、肿瘤之后的第三大健康杀手^[1]。降糖药的研发和应用极大地缓解了患者的病情,提高了生活质量,降低了病死率。但是,由于降糖药本身的作用机制较复杂,容易引发多种药品不良反应(ADR),使患者受到不同程度的损害,甚至直接导致死亡。为深入研究降糖药ADR的发生情况,促进该类药物的合理应用,笔者对2006年1月—2013年8月我院医护人员自发呈报的359例相关报告进行了整理、统计和分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集2006年1月—2013年8月我院上报的降糖药ADR报告,整理出信息完整、有效的报告359份,并对其进行了回顾性分析。

1.2 数据的规范化处理

因医务人员专业能力参差不齐,报告中药品名称与ADR名称不规范的现象较突出,因此笔者参考《国家卫生部处方常用药品通用名录》《中国药典》《WHO药品不良反应术语集》^[2-3]对以上问题进行了规范化处理,使分析数据更准确、有效。

1.3 统计项目

记录患者年龄、性别等一般情况;统计药品类别及名称、给药途径、联用药等情况;分析ADR累及器官或系统、临床表现、严重程度、治疗与转归情况;探讨诱发ADR的因素及关联性。药物分类参考《药理学》(8版)和《新编药理学》(15版)^[4-5]。ADR症状按世界卫生组织(WHO)ADR统一分类法累及到的30个器官或系统进行分类。ADR的分级按照国家食品药品监督管理局的呈报要求分为一般的或严重的ADR。ADR关联性评价参考《药品不良反应报告和监测管理办法》制定的标准进行判断,包括肯定、很可能、可能、可能无关、待评价、无法评价6级因果关系。

2 结果

2.1 一般资料

降糖药共诱发ADR共359例,其中男性187例,女性172例;患者年龄为24~86岁,平均年龄(57.16±14.25)岁,其中51岁以上的中老年患者达286例,占79.67%,见表1。

表1 发生ADR患者的年龄与性别分布

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

年龄,岁	男性,例	女性,例	合计,例	构成比,%
≤30	4	3	7	1.95
31~40	5	7	12	3.34
41~50	31	23	54	15.04
51~60	70	63	133	37.05
61~70	60	55	115	32.03
≥71	17	21	38	10.58
合计,例	187	172	359	
构成比,%	52.09	47.91		100

2.2 诱发ADR的药品种类

本次调查涉及降糖药7类23种,ADR发生例数最多的3种药物是磺酰脲类的格列苯脲、α-葡萄糖苷酶抑制剂阿卡波糖和双胍类的二甲双胍,见表2。

2.3 给药途径分布

由于仅胰岛素采用注射给药,因此本次调查的ADR报告涉及的给药途径90.18%为口服给药,皮下注射和静脉注射分别占8.91%和0.91%。

表2 诱发ADR的药品种类

Tab 2 Types of ADR-inducing drugs

降糖药类别	例数	构成比,%	药品名称
磺酰脲类	90	25.07	格列苯脲、格列吡嗪、格列齐特、格列喹酮、格列美脲
α-葡萄糖苷酶抑制剂	75	20.89	阿卡波糖、优格列波糖
双胍类	61	16.99	二甲双胍、苯乙双胍
胰岛素	43	11.98	赖脯胰岛素、门冬胰岛素、中性胰岛素、低精蛋白胰岛素、精蛋白锌胰岛素、甘精胰岛素、地特胰岛素
非磺酰脲类促胰岛素分泌剂	25	6.96	瑞格列奈、那格列奈
胰岛素增敏剂	13	3.62	罗格列酮、吡格列酮
中成药	47	13.09	消渴丸、消渴降糖胶囊、彤辉罗布麻茶

2.4 ADR累及器官或系统及临床表现

本次调查发现,降糖药ADR主要累及10个器官或系统类型。最常见的是胃肠道反应(占30.08%),包括恶心、呕吐、腹胀、腹泻等症状;其次为代谢和营养障碍(占22.84%),以低血糖最为多见;再次是皮肤及其附件损害(占15.88%),表现为过敏性皮疹、皮肤瘙痒等,见表3。

表3 ADR累及器官或系统及临床表现

Tab 3 Organs or systems involved in ADR and clinical manifestations

累及器官或系统	例数	构成比,%	临床表现
胃肠道系统	108	30.08	恶心、呕吐、腹痛、腹胀、腹泻、消化不良、持续性呃逆、上消化道出血
代谢和营养障碍	82	22.84	低血糖反应(饥饿感、乏力、头晕、心悸、出汗、烦躁不安、脉搏加快)、乳酸酸性中毒、水肿、体质量增加、口渴、血脂异常
皮肤及其附件	57	15.88	皮肤瘙痒、红斑、丘疹、全身剥脱性皮炎、皮下脂肪萎缩、脱发
神经系统	47	13.09	低血糖昏迷、头晕、头痛、嗜睡、眩晕、定向力障碍、共济失调、偏瘫、视物模糊、视觉异常、意识障碍、情感活动障碍
肝胆损害	21	5.85	肝功能异常、肝酶水平增高、黄疸
泌尿生殖系统	14	3.90	肾功能异常、肾损伤、肾小球滤过率降低、尿路感染、外阴瘙痒
心血管系统	8	2.23	胸闷、心电图异常、心律失常、心绞痛、充血性心力衰竭、高血压、贫血、血小板减少、周围血管病变
肌肉骨骼系统	4	1.11	关节痛、肌痛、腰痛、肌无力、行走困难、病理性骨折、四肢麻痹
呼吸系统	3	0.84	咳嗽、呼吸困难
其他	15	4.18	胰岛素抵抗、过敏性休克、发热、寒战、注射部位疼痛(硬结、坏死)、乳腺增生、牙龈出血
合计	359	100	

2.5 ADR严重程度、治疗与转归

359例ADR报告中,一般的ADR有342例,占95.26%。严重的ADR有17例,占4.74%,主要发生于心血管系统,如心律失常、充血性心力衰竭等;多数患者的低血糖症状较轻,但偶有昏迷者,并发偏瘫、乳酸中毒等症;过敏严重者可致全身剥脱性皮炎、休克等,最终导致死亡。改用其他药物或对症处理后治愈305例(占84.96%);好转36例(占10.03%);留下后遗症者16例(占4.46%),多为皮下脂肪萎缩,另有低血糖昏迷造成的偏瘫1例,罗格列酮引起的心血管事件1例;死亡2例(占0.56%),分别为胰岛素致过敏性休克和二甲双胍致乳酸中毒。

2.6 因果关系评价

参照前述标准对药品-ADR因果关系进行评价,结果359例ADR报告中,“肯定”有32例(占8.91%),“很可能”有245例

(占68.25%),其他项目统计结果见表4。

表4 ADR报告关联性评价结果

Tab 4 Results of relationship evaluation for ADR reports

项目	肯定	很可能	可能	可能无关	待评价	无法评价
例数	32	245	66	3	5	8
构成比,%	8.91	68.25	18.38	0.84	1.39	2.23

3 讨论

3.1 ADR发生率

2006年1月—2013年8月间,我院降糖药ADR共359例,发生比率略高于一般医院。主要有以下两点原因:一是我院为市级中医医院,中成药在治疗糖尿病方面具有作用温和、远期疗效好等特点,因此中成药用量较大,增加了ADR的发生几率;二是2009年以后,我院开展了ADR的专项教育,提高了医护人员对此问题的认识,因此ADR的上报率逐年增加。

3.2 ADR易发人群特征分析

从表1可见,发生降糖药ADR的男、女患者比例相当($P>0.05$),与文献^[6]调查结果一致,也符合糖尿病性别分布规律。从ADR发生年龄段分析,51岁以上的中老年是主要受累人群,共286例,占79.67%。最新流行病学报告显示,50岁后糖尿病发生率高达9.1%^[7],且一旦患病就需长期用药,大大增加了发生ADR的风险。

3.3 药品种类与ADR发生率的关系

磺酰脲类是研发最早、品种最多、临床应用也最广泛的口服降糖药,除能控制血糖外,对相关并发症也有一定的防治作用,作为非肥胖2型糖尿病患者的一线治疗药物,使用频率很高,因此ADR发生率最高。二甲双胍作为《中国糖尿病防治指南》(2010年版)推荐的2型糖尿病治疗唯一的起始用药,尤其适合于合并心血管疾病的肥胖型患者; α -葡萄糖苷酶抑制剂阿卡波糖单用降糖作用较弱,常与二甲双胍合用以降低餐后血糖。由于肥胖患者数量激增,所以这两类药的应用也日益广泛,ADR的发生率分列2、3位。

3.4 ADR累及器官或系统、临床表现及治疗与转归

从表3可见,胃肠道ADR最常见,包括恶心、呕吐、消化不良等,主要由双胍类和 α -葡萄糖苷酶抑制剂引起,与二者抑制小肠对葡萄糖吸收的作用机制有关。低血糖是胰岛素、磺酰脲类最常见的ADR,发生率列第2位,尤其是普通胰岛素、预混胰岛素和格列苯脲3种药物,起效快、作用强,患者对它们的敏感性也高低不一,若没有进行血糖监测并及时调整用药剂量,很容易引起低血糖。其他ADR如心律失常、充血性心力衰竭、乳酸中毒以及过敏性休克等虽然发生率较低,但往往给患者造成不可逆的伤害,应保持高度警惕。

针对可能出现的各种ADR症状,应以预防为主。如选择正规厂家的药品;严格遵循用药指征;从低剂量开始给药,待患者适应后逐渐加大剂量;格列苯脲和二甲双胍等尽量不在

晚上使用;教育患者进行自我监测,一旦感觉饥饿、头晕等,及时补充葡萄糖予以缓解,防止发展成低血糖性昏迷^[8]。对已经出现的ADR,在准确诊断的基础上应及早处理。如发生胰岛素过敏,可换用高纯度的制剂或口服降糖药,必要时给予抗组胺药或糖皮质激素治疗^[9]。

3.5 关联性分析

药品-ADR关联性评定为“肯定”的标准为:ADR发生在用药之后,停药或减量后能痊愈或好转,再次使用出现相同症状或症状加重。而临床上一旦怀疑ADR由某种药物产生,往往会改用其他药物,所以完全符合上述标准的报告较少。本次调查评定为“肯定”的报告主要是单独用药产生的胃肠道症状等关联性强、易于判断的病例。“很可能”的报告较多,占68.25%,主要为联合用药产生的、有文献报道的病例。本次研究中,“可能无关”“待评价”和“无法评价”的报告共16例,是因为糖尿病及并发症的临床表现较复杂,容易掩盖某些ADR的症状,使其与药物的因果关系难以判断^[10]。

综上所述,由于糖尿病属慢性疾病,目前尚无根治的方法,患者需终身应用降糖药,因此发生ADR的几率较大,临床应高度重视用药风险。药师应对降糖药的选择和使用提供指导,加强监测,以降低ADR的发生率和危害性,促进治疗水平的提高。

参考文献

- [1] 李清,周金培,张惠斌.抗糖尿病药物研究进展[J].药学进展,2013,37(9):417
- [2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:1.
- [3] 国家药品不良反应监测中心,国家食品药品监督管理局药品评价中心.WHO药品不良反应术语集[M].北京:中国医药科技出版社,2003:35.
- [4] 杨宝峰.药理学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:1-484.
- [5] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].15版.北京:人民卫生出版社,2003:44-824.
- [6] 李晓宇,刘皋林,杨洋.抗糖尿病药致不良反应的文献分析[J].中国药房,2012,23(46):4385.
- [7] 张小方,刘运河,崔尧,等.糖尿病发病率与年龄相关性的调查与分析[J].实验与检验医学,2008,26(6):686.
- [8] 毕宇芳.低血糖预防及其实施策略[J].实用糖尿病杂志,2010,6(5):6.
- [9] 毕艳,沈三梅,冯文焕.胰岛素泵成功使胰岛素脱敏1例报告[J].中国糖尿病杂志,2010,18(2):157.
- [10] 管玫,钟光德,黄文志,等.药品不良反应病例报告评价标准的探讨[J].中国药房,2008,19(26):2054.

(收稿日期:2013-12-03 修回日期:2014-01-20)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅