

抗菌药物致不良反应231例分析

蒙光义^{1*}, 廖国胜², 王冬晓³, 庞家莲¹, 彭评志¹, 严浩林¹, 莫金权¹(1. 玉林市第一人民医院, 广西 玉林 537000; 2. 桂林医学院, 广西 桂林 541004; 3. 玉林市妇幼保健院, 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(2014)10-0923-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.10.22

摘要 目的: 了解我院抗菌药物致药品不良反应(ADR)发生的特点及规律, 为医院进行抗菌药物专项整治活动提供参考依据。方法: 采用回顾性分析的方法, 对我院231例抗菌药物致ADR报告, 根据患者性别、年龄、抗菌药物品种、给药途径、ADR临床表现以及严重ADR与新的ADR进行统计、分析。结果: 抗菌药物致ADR发生于男性(62.77%)多于女性(37.23%), 且多发生在1d~10岁的儿童(22.94%)与≥61岁的老年(32.47%)群体; 231例抗菌药物致ADR中涉及12个类别、44个品种, 以头孢菌素类居首位(37.23%), 其次是青霉素类(22.51%)与喹诺酮类(20.78%); 给药途径以静脉给药(96.10%)为首; 最常见临床表现为皮肤及其附件损害(69.70%), 引起最多ADR的单种药物为乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液(16.45%)。结论: 抗菌药物致ADR发生涉及品种多、范围广, 临床应用时应严格遵照指导原则和专项整治活动方案规范, 以减少或避免ADR的发生, 确保临床安全、有效、合理用药。

关键词 抗菌药物; 药品不良反应; 合理用药; 头孢菌素; 左氧氟沙星

Analysis of 231 Antibiotics-induced ADR

MENG Guang-yi¹, LIAO Guo-sheng², WANG Dong-xiao³, PANG Jia-lian¹, PENG Ping-zhi¹, YAN Hao-lin¹, MO Jin-quan¹(1. Yulin Municipal First People's Hospital, Guangxi Yulin 537000, China; 2. Guilin Medical College, Guangxi Guilin 541004, China; 3. Yulin Municipal Maternal and Child Health Care Hospital, Guangxi Yulin 537000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To review the characteristics and regularity of antibiotics-induced ADR in our hospital, and to provide reference for antibiotics special rectification. **METHODS:** By retrospective analysis, 231 cases of antibiotics-induced ADR were collected from our hospital and analyzed statistically in respects of patient's gender, age, types of antibiotics, route of administration, clinical manifestation, severe ADR and new ADR. **RESULTS:** Among 231 ADR cases, male (62.77%) were more than female (37.23%), children less than 10 years old and elderly patients more than 61 years old were predominant (22.94% and 32.47%). These antibiotics-induced ADR involved 12 categories and 44 varieties, and cephalosporins took up the top (37.23%), followed by penicillin (22.51%) and quinolones (20.78%). The main route of administration was intravenous administration (96.10%). The commonest clinical manifestation was lesion of skin and its appendants (69.70%), the most of ADR cases were caused by Levofloxacin injection (16.45%). **CONCLUSIONS:** Antibiotics-induced ADR involve many varieties and extensive range. The utilization of antibiotics should be strictly in accordance with the guiding principles and the rule of special rectification of antibiotics so as to reduce and avoid the occurrence of adverse reactions and guarantee the safe, effective and rational use of drugs.

KEYWORDS Antibiotics; ADR; Rational drug use; Cephalosporins; Levofloxacin

感染性疾病涉及到临床各个科室, 抗菌药物成为临床科室治疗感染性疾病的首要选择。研究表明, 我国住院患者使用抗菌药物比例达到80%, 远远超越国际规定标准水平^[1]。住院患者中, 我国药品不良反应(ADR)发生率约为20%, 其中涉及抗菌药物引发的ADR占1/4左右^[2]。近年来, 随着抗菌药物品种增多, 临床科室滥用抗菌药物现象不断增加, 导致ADR发生率居高不下, 并且诱发细菌耐药率不断升高, 给患者健康和医疗费用带来沉重的负担。为保障患者在医院能得到安全、有效的治疗, 减少或避免抗菌药物致ADR的发生, 笔者收集2011—2012年期间我院231例抗菌药物致ADR监测报告进行统计分析, 为医院进行抗菌药物专项整治活动提供科学的参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料

* 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 0775-2673137。E-mail: gxmu-mgy@163.com

资料来源于我院各临床科室在2011—2012年期间自发呈报的所有ADR, 筛选出涉及抗菌药物致ADR报告共231例。

1.2 方法

采用回顾性分析方法, 对我院231例抗菌药物致ADR建立Excel表格, 根据患者性别、年龄、抗菌药物品种、给药途径、ADR临床表现以及引起严重ADR与新的ADR等, 进行统计分析。

2 结果

2.1 抗菌药物致ADR发生的患者性别与年龄分布

我院231例抗菌药物致ADR中, 患者年龄最小为1d, 最大为90岁, 男性(62.77%)多于女性(37.23%), ADR多发生在1d~10岁的儿童(22.94%)与≥61岁的老年患者(32.47%)。结果表明, 抗菌药物致ADR发生率与年龄存在一定相关性, 儿童患者和老年患者均容易发生抗菌药物相关性ADR, 结果见表1。

2.2 引发ADR的抗菌药物种类分布及具体药品

231例抗菌药物致ADR中涉及的抗菌药物共12类、44个

表1 发生ADR患者的性别与年龄分布

Tab 1 Distribution of patient's gender and age in ADR cases

年龄,岁	男性,例	女性,例	合计,例	构成比,%
1d~10	42	11	53	22.94
11~20	8	1	9	3.90
21~30	15	11	26	11.26
31~40	11	9	20	8.66
41~50	14	8	22	9.52
51~60	11	15	26	11.26
61~90	44	31	75	32.47
合计,例	145	86	231	
构成比,%	62.77	37.23		100

品种,其中以头孢菌素类居首位(37.23%),其次是青霉素类(22.51%)和喹诺酮类(20.78%)。结果表明, β -内酰胺类抗菌药物最容易引发ADR,其次为喹诺酮类,推测其原因可能与此两大类抗菌药物在临床中使用比例最大有关,提示临床应用抗菌药物时更加需要注意 β -内酰胺类和喹诺酮类药物引发的ADR,结果见表2。

表2 引起ADR的抗菌药物种类分布及具体药品

Tab 2 Distribution of antibiotics category and drug name in ADR cases

抗菌药物种类	品种数	例数	构成比,%	药品名称(例数)
头孢菌素类	13	86	37.23	第1代:注射用头孢唑啉钠(4)、注射用头孢唑林钠(6) 第2代:注射用头孢呋辛钠(11)、注射用头孢西丁钠(19)、注射用盐酸头孢替安(1) 第3代:注射用头孢地嗪钠(2)、注射用头孢哌酮/舒巴坦钠(7)、注射用头孢匹胺钠(1)、注射用头孢曲松钠(1)、注射用头孢噻肟钠(2)、注射用头孢他啶(11)、注射用盐酸头孢甲肟(20) 第4代:注射用头孢噻吩钠(1)
青霉素类	9	52	22.51	阿莫西林/克拉维酸钾片(1)、苯唑西林钠片(1)、注射用青霉素钠(1)、阿洛西林钠(1)、注射用阿莫西林钠/舒巴坦钠(2)、注射用阿莫西林/克拉维酸钾(4)、注射用苯唑西林钠(11)、注射用哌拉西林钠/三唑巴坦钠(11)、注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠(20)
喹诺酮类	9	48	20.78	门冬氨酸洛美沙星氯化钠注射液(2)、乳酸环丙沙星氯化钠注射液(1)、乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液(20)、盐酸莫西沙星氯化钠注射液(2)、盐酸左氧氟沙星滴眼液(2)、盐酸左氧氟沙星胶囊(1)、注射用盐酸左氧氟沙星(1)、左氧氟沙星片(1)、盐酸左氧氟沙星注射液(18)
抗真菌类	2	11	4.76	氟康唑注射液(4)、注射用两性霉素B(7)
大环内酯类	2	10	4.33	注射用乳糖酸红霉素(1)、注射用乳糖酸阿奇霉素(9)
林可霉素类	2	8	3.46	盐酸克林霉素注射液(1)、注射用克林霉素磷酸酯(7)
硝基咪唑类	2	5	2.16	奥硝唑注射液(2)、甲硝唑注射液(3)
β -内酰胺类	1	3	1.30	注射用亚胺培南/西司他丁钠(3)
广谱抗生素类	1	3	1.30	注射用磷霉素钠(3)
氯霉素类	1	2	0.87	氯霉素类(2)
糖肽类	1	2	0.87	注射用盐酸万古霉素(2)
磺胺类	1	1	0.43	小儿复方磺胺甲噁唑片(1)
氨基糖苷类	0	0	0	
四环素类	0	0	0	
合计	44	231	100	

2.3 抗菌药物致ADR与给药途径关系

231例抗菌药物致ADR报告中,静脉滴注是引起ADR发生率最高的一种给药途径,达到96.10%,口服给药和外用给药途径引发的ADR仅占极少数。结果表明,与其他普通药物一样,抗菌药物致ADR的发生率与药物给药途径存在一定相关性,静脉滴注最容易引发ADR,提示临床工作中尽可能采用口服给药途径应用抗菌药物,结果见表3。

表3 引发ADR的给药途径分布

Tab 3 Distribution of route of administration in ADR cases

给药途径	例数	构成比,%
静脉滴注	222	96.10
口服给药	5	2.16
滴眼外用	2	0.87
皮下注射	2	0.87

2.4 抗菌药物致ADR累及器官或系统分类及临床表现

在231例抗菌药物致ADR中,主要临床表现为红斑疹、皮疹、荨麻疹、紫绀、斑丘疹、瘙痒、剥脱性皮炎(严重)、潮红、过敏样反应等累及皮肤及其附件损害的反应,共161例(69.70%);其次为恶心、呕吐、厌食、腹痛、腹泻、肝功能异常等消化系统损害,共25例(10.82%),结果见表4。提示临床工作中应该密切观察患者用药后的临床表现,加强ADR的监测,以规范抗菌药物的临床应用。

表4 ADR累及器官或系统及主要临床表现分布

Tab 4 Organs or systems involved in ADR and clinical manifestations

ADR累及器官或系统	例数	构成比,%	主要临床表现
皮肤及其附件	161	69.70	斑丘疹、瘙痒、剥脱性皮炎(严重)、潮红、过敏性休克、过敏样反应、红斑疹、皮疹、荨麻疹、紫绀
消化系统	25	10.82	恶心、呕吐、厌食、腹痛、腹泻、肝功能异常
免疫系统	17	7.36	寒战、发热、盗汗、高热、溶血性贫血、白细胞减少
神经系统	11	4.76	头痛、头晕、失眠、抽搐、乏力、谵妄、骨髓抑制
用药局部	6	2.60	注射部位反应、注射部位过敏、静脉炎
呼吸系统	6	2.60	呼吸困难、紫绀、呼吸急促咳嗽、胸闷、精神分裂样反应
循环系统	5	2.16	心悸、晕厥、苍白、眼充血、眼睑水肿、低钾血症
合计	231	100	

2.5 新的ADR及严重(危及生命)的ADR

231例抗菌药物致ADR中,注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠引发新的ADR 1例,经治疗后痊愈;注射用青霉素钠和注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠引发严重的ADR(危及生命)2例,经治疗后好转,结果见表5。

表5 新的及严重的ADR的临床表现、处理及转归情况

Tab 5 Antibiotics involved in new and severe ADR, clinical manifestations, treatment and outcomes

药品名称	例数	临床表现及处理	转归情况
注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠(新的ADR)	1	患者因慢性支气管炎静脉滴注注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠抗感染,于用药约20 min时出现颜面潮红、下肢麻木症状。急予停用该药,肌注异丙嗪20 mg,30 min后症状消失	痊愈
注射用青霉素钠(严重的ADR)	1	患者因声带息肉术前用药预防感染,于开始给药15 min时出现胸闷、四肢冰冷、口唇苍白、意识模糊,严重过敏性休克。采用静脉推注肾上腺素注射液2 mg和地塞米松注射液10 mg等处理后好转	好转
注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠(严重的ADR)	1	患者因肺部感染使用注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠静脉滴注治疗,于当日全身弥漫分布暗红斑、疹,融合成片,压之不褪色,部分皮肤破损,4 d后出现大片皮肤剥脱,有渗液。停药,经用10%葡萄糖酸钙注射液20 ml、烧伤抢救,凡士林纱布敷,定时吹风机吹干等处理4 d后症状有所好转	好转

3 讨论

我院抗菌药物致ADR发生存在性别差异,男性患者高于女性,比例为1.69:1,与相关报道^[3-4]不相一致,原因不明,推测其可能原因是男性患者对抗菌药物敏感性较高,较易发生ADR,或与我院使用抗菌药物男性患者比例较高有关。从年龄分布分析发现,多数集中在1d~10岁的儿童(22.94%)与 ≥ 61 岁的

老年(32.47%)群体。抗菌药物致ADR可发生于任何年龄群组,小至出生1d,高至90岁,与相关文献报道^[4]相一致。因此临床工作中对于特殊群体的用药需严格遵循抗菌药物的使用指征,制订个体化给药方案,减少或避免ADR的发生,保证临床用药的安全、有效和合理。

我院231例抗菌药物致ADR中,引发ADR的抗菌药物类别以头孢菌素类居首位,涉及13个品种药物和86例报告;其次为青霉素类和喹诺酮类,与相关文献报道^[5-6]相似。80.52%的ADR都是头孢菌素类、青霉素类和喹诺酮类引发的。头孢菌素类、青霉素类这两类属于 β -内酰胺类抗菌药物,在临床应用时其抗菌活性强、抗菌范围广、毒性低、疗效高且品种数量多,临床使用频率高,从而ADR发生率随着升高^[7]。喹诺酮类抗菌药物在临床应用以第3代喹诺酮类为多,其中ADR发生率最高的单种药物为左氧氟沙星注射液,其抗菌谱广、抗菌活性强、与其他类别抗菌药物之间无交叉耐药、使用方便、临床上广泛应用,因此ADR发生率随之升高。

抗菌药物致ADR发生率与药物给药途径存在一定相关性,静脉滴注引发的ADR比例最高。我院抗菌药物引发的ADR主要是通过静脉滴注(96.10%)引起,以注射用灭菌粉末(71.86%)和注射液(24.24%)比例最高,片剂(1.73%)、滴眼剂(0.87%)、胶囊(0.43%)仅占极少数,与相关文献报道^[8-9]相一致。推测其可能原因与临床中使用静脉滴注给药途径应用药物比例较高有关。以往认为静脉滴注治疗疾病的效率远远高于口服给药,但忽略了静脉滴注所引发的ADR危险性超过口服给药^[10-11]。结果表明,在几种给药途径中,口服给药途径是最安全的,提示临床使用抗菌药物应尽量以口服给药为主,以避免和减少ADR的发生。

我院231例抗菌药物致ADR报告中,主要临床表现为皮肤及其附件损害(69.70%),如斑丘疹、瘙痒、潮红、皮疹、荨麻疹等;其次是消化系统的ADR,与文献报道相似^[12]。此类ADR在临床上易于观察和发现,呈报的例数多。然而,其他类型ADR如免疫系统、神经系统等的ADR在临床上难于观察,因此,临床工作中应用抗菌药物时需要细心观察可能发生的ADR。此外,231例抗菌药物致ADR中,1例为新的ADR,2例为严重的致ADR,均由 β -内酰胺类抗菌药物引起。转归表现

为好转72例(31.17%),痊愈159例(68.83%),表明我院能够密切注意抗菌药物致ADR的发生和监测,对于发生ADR的患者迅速作出相应治疗和处理,避免和减轻了ADR带给患者造成损害。

抗菌药物引起ADR的原因比较复杂,各种机制都有待于深入研究。因此,我们必须进一步加强和细化抗菌药物专项整治活动方案的各项内容,加强抗菌药物临床应用管理规范及其相关ADR的监测工作,以减少细菌耐药性的产生,提高合理用药水平。

参考文献

- [1] 张元萍.抗菌药物临床不良反应92例分析[J].江苏医药,2011,37(22):2726.
- [2] 冯卫军,李伟峰.103例老年患者抗菌药物不良反应分析[J].上海医药,2011,32(6):298.
- [3] 陈春枚,朱金平,费燕.106例抗菌药物致药物不良反应报告分析[J].中国医药导报,2012,9(8):116.
- [4] 彭芸.抗菌药物不良反应分析[J].医药导报,2012,31(6):814.
- [5] 易爱玲,胡芙蓉,叶芳,等.378例抗菌药物不良反应报告分析[J].医药导报,2012,31(5):682.
- [6] 陈崇泽.抗菌药物不良反应179例分析[J].医药导报,2008,27(3):346.
- [7] 王槐蒂,龙恩武,童荣生.293例抗菌药物不良反应相关因素分析[J].四川医学,2011,32(1):35.
- [8] 谢伟乾,覃玉洁.256例抗菌药物不良反应分析[J].广西医学,2012,34(11):1567.
- [9] 宋惠珠.159例应用抗菌药物产生不良反应的分析[J].中华医院感染学杂志,2011,21(19):4132.
- [10] 郭新田,王金强,陈美英.我院158例抗菌药物不良反应相关因素分析[J].中国药房,2013,24(30):2852.
- [11] 冯艳霜,徐彦贵,朱立勤,等.我院门诊静脉应用抗菌药物引起不良反应因素分析[J].中国药房,2008,19(11):857.
- [12] 胡蓉,吴逢波,唐尧.762例抗菌药物不良反应分析[J].中国医院药学杂志,2006,26(12):1524.

(收稿日期:2013-12-10 修回日期:2014-01-10)

国家食品药品监督管理总局发布《创新医疗器械特别审批程序(试行)》

本刊讯 2014年2月7日,国家食品药品监督管理总局发布《创新医疗器械特别审批程序(试行)》(食药监械管〔2014〕13号),自2014年3月1日起施行。该程序是在确保上市产品安全、有效的前提下,针对创新医疗器械设置的审批通道。

国家食品药品监督管理总局对同时符合相应条件的医疗器械按该程序实施审评审批。例如申请人应当具有产品核心技术发明专利权或者发明专利申请已由国务院专利行政部门公开;产品应当在技术上处于国际领先水平,并且具有显著的临床应用价值等。境内、境外的申请人均可按照程序要求,提交相应的技术资料及证明性文件,提出创新医疗器械特别审批申请;经技术部门组织审查后认为符合相应条件的,可按照该程序实施审评审批。

国家食品药品监督管理总局医疗器械技术审评中心设立创新医疗器械审查办公室对创新医疗器械特别审批申请进行

审查,审查时一并对医疗器械管理类别进行界定。

对于经审查同意按本程序审批的创新医疗器械,各级食品药品监督管理部门及相关技术机构,将根据各自职责和该程序规定,按照早期介入、专人负责、科学审批的原则,在标准不降低、程序不减少的前提下,对创新医疗器械予以优先办理,并加强与申请人的沟通交流。申请人可针对重大技术问题、重大安全性问题、临床试验方案、阶段性临床试验结果的总结与评价等向国家食品药品监督管理总局医疗器械技术审评中心提出沟通交流的申请。

对于受理注册申报的创新医疗器械,国家食品药品监督管理总局将优先进行审评、审批。对于境内企业申请,如产品被界定为第二类或第一类医疗器械,相应的省级或者设区市级食品药品监督管理部门可参照本程序进行后续工作和审评审批。