CFDA通报抗感染药的不良反应及修订说明书的现状分析

吴　曼*，马建丽（解放军总医院第一附属医院，北京　100048）

中图分类号　R978.1；R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2015）02-0222-04
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2015.02.27

摘　要　目的：警示临床安全合理使用抗感染药。方法：对2003－2014年《药品不良反应信息通报》反映的抗感染药ADR进行回顾性统计分析，同时查询10年来国家食品药品监督管理总局（CFDA）网站上修订抗感染药说明书的相关信息。结果：通报的抗感染药共5大类15个品种，其中有5个品种被两次通报。CFDA已对6个品种的说明书进行了修订。结论：各级医疗机构均应加强用药监测，特别是对已通报的抗感染药应严格按照说明书中的规定安全合理使用，降低ADR的发生率。
关键词　抗感染药物；药品不良反应；药品说明书；修订；安全用药

Analysis of Anti-infective Agents-induced ADR Bulletined by CFDA and Revision of Drug Package Inserts

WU Man，MA Jian-li（The First Affiliated Hospital of Chinese PLA General Hospital，Beijing 100048，China）

ABSTRACT　OBJECTIVE：To caution the safe and rational use of anti-infective agents in clinical practice. METHODS：The anti-infective agents-induced ADR bulletined by *ADR Information Bulletin* from 2003 to 2014 were analyzed statistically. For the last ten years，related information on the revision of anti-infective agents package insert was inquired from China Food and Drug Administration（CFDA）website. RESULTS：There were 15 kinds of the bulletined anti-infective agents in 5 categories，5 of which had been twice bulletined；and package inserts for 6 kinds of drugs had been revised by CFDA. CONCLUSIONS：The medical institutions at all levels should strengthen the monitoring of clinical drug use，especially those bulletined and they should be used strictly on the basis of the provisions of drugs package insert to reduce the incidence of ADR.
KEYWORDS　Anti-infective agents；ADR；Package insert；Revision；Safety of drug use

抗感染药是人类在医药领域取得的最伟大的成就之一，在临床治疗中具有不可替代性，是人类健康和生存的必要保证。但是，随着其不合理使用日益严重，致使越来越多的致病菌产生了耐药性，同时也增加了药品不良事件的发生，给公众健康和生命安全造成威胁。据国家药品不良反应（ADR）监测中心的病例报告数据库统计显示，抗感染药不良事件报告比例接近总体报告的50%。现就《药品不良反应信息通报》中反映过的抗感染药ADR及国家食品药品监督管理总局（CFDA）责令修订说明书的现状进行分析，以期对临床合理安全用药起到警示作用。

1　资料与方法

1.1　资料来源

资料来源于国家ADR监测中心2003年9月－2014年2月发布的57期《药品不良反应信息通报》及10年来CFDA对抗感染药说明书的修订信息。

1.2　方法

采用Excel 2007软件对通报的抗感染药15个品种涉及的ADR及不合理用药原因进行统计，同时对涉及到的抗感染药说明书的修订情况进行分析。

2　结果

2.1　抗感染药涉及ADR的一般情况

通报中ADR涉及的抗感染药共15个品种，根据药理作用可分为5大类，包括抗生素7种、合成类抗菌药3种、抗真菌药1种、抗病毒药3种、抗寄生虫病药1种。其中有5个品种被通报2次，分别为头孢拉定、克林霉素、左氧氟沙星、加替沙星及阿昔洛韦。CFDA通报的抗感染药病例总数为54 214例，其中严重病例数3 813例，死亡病例数91例。被通报的抗感染药ADR总例数以抗生素最多（76.16%），其次为抗病毒药（11.21%）、合成类抗菌药（9.62%）。导致死亡的病例数抗生素占97.80%（89/91）。通报的抗感染药ADR主要为过敏反应，其他ADR则包括急性肝肾功能损害、听力下降、横纹肌溶解、血糖异常及脑炎综合征等。抗感染药涉及ADR的一般情况见表1。

2.2　导致ADR的主要原因

抗感染药中喹诺酮类和头孢菌素类引发的ADR发生率较高，这与其品种多、抗菌谱广、临床使用频率高有关。同时，临床上抗感染药的使用中存在一些不合理用药情况。经过分析，造成抗感染药ADR增多的不合理用药因素主要有7个，超适应证和超剂量用药并列居首位，各占80.00%（12/15），其次为配伍禁忌用药和滴速过快，各占46.67%（7/15）。抗感染药涉及ADR的不合理用药因素见表2。

2.2.1　超适应证用药　超适应证用药即超出诊断疾病范围用药。如，头孢唑林注射剂用于敏感菌所致的各类感染或外科手术前预防用药，2013年通报的严重病例报告中，23.78%为无明确用药指征，存在超适应证用药的现象。阿昔洛韦适用于单纯疱疹病毒感染、带状疱疹、免疫缺陷者水痘的治疗，但通

＊药师，硕士研究生。研究方向：临床药理。电话：010-66848407。E-mail：iamwuman@163.com

表1　抗感染药涉及ADR的一般情况

Tab 1　General situation of anti-infective agent-induced ADR

分类	具体品种	通报次数	总病例		严重病例		死亡病例		严重ADR
			例数	构成比,%	例数	构成比,%	例数	构成比,%	
抗生素	头孢曲松钠	1	26 000	47.96	1 173	30.76	80	87.91	过敏性休克
	头孢拉定	2	10 070	18.57	1 114	29.22	0	0	血尿
	头孢唑林	1	349	0.64	130	3.41	0	0	过敏性休克
	阿莫西林钠	1	3 349	6.20	169	4.43	0	0	急性肾功能损害
	克林霉素	2	1 279	2.36	162	4.25	0	0	急性肾功能损害、血尿
	林可霉素	1	144	0.27	31	0.81	5	5.49	听力下降、休克样反应
	阿米卡星	1	98	0.18	37	0.97	4	4.40	听力下降、血尿、过敏
合成类抗菌药	左氧氟沙星	2	1 431	2.64	566	14.84	0	0	过敏性休克、肝功能异常
	加替沙星	2	3 000	5.53	16	0.42	0	0	血糖异常
	环丙沙星	1	780	1.44	28	0.73	0	0	过敏性休克,精神异常
抗真菌药	酮康唑	1	1 621	2.99	116	3.04	2	2.20	严重肝毒性
抗病毒药	阿昔洛韦	2	5 358	9.93	140	3.67	0	0	急性肾功能衰竭
	替比夫定	1	329	0.61	97	2.57	0	0	横纹肌溶解
	拉米夫定	1	405	0.75	33	0.87	0	0	横纹肌溶解
抗寄生虫病药	左旋咪唑	1	1	0.02	1	0.03	0	0	脑炎综合征
合计,种	15	20	54 214	100	3 813	100	91	100	

表2　抗感染药涉及ADR的不合理用药因素(例)

Tab 2　Analysis of the reasons for irrational drug use in anti-infective agent-induced ADR cases(case)

药品名称	超适应证用药	超剂量用药	配伍禁忌用药	滴速过快	浓度过高	儿童用药问题	用药期间饮酒
头孢曲松钠	1	1	1	0	0	1	1
头孢拉定	1	1	1	1	1	1	0
头孢唑林	1	1	0	0	0	0	0
阿莫西林钠	0	1	0	1	1	0	0
克林霉素	1	1	0	0	0	1	0
林可霉素	0	1	1	1	1	0	0
阿米卡星	0	1	1	1	1	0	0
左氧氟沙星	1	0	1	0	0	1	0
加替沙星	1	0	1	1	0	0	0
环丙沙星	1	0	0	1	0	0	0
酮康唑	1	1	0	0	0	0	0
阿昔洛韦	1	1	1	1	1	0	0
替比夫定	1	1	0	0	0	0	0
拉米夫定	1	1	0	0	0	0	0
左旋咪唑	1	1	0	0	0	0	0
合计	12	12	7	7	5	4	1

报显示,63例急性肾功能损害病例中超适应证使用7例,占11.11%,主要超适应证有急性上呼吸道感染、病毒性脑炎、结肠炎等。加替沙星是喹诺酮类广谱抗菌药,临床中超适应证用药现象也较为常见,如用于胆囊炎、胃肠炎、阑尾炎等消化系统疾病,用于感冒、扁桃体炎、咽炎等呼吸道疾病,用于未明确奈瑟淋球菌引起的女性生殖系统感染,以及用于烧伤、各类术后感染的预防等。

2.2.2　超剂量用药　药物的常用量是指临床应用可获得良好疗效且较安全的剂量。当超剂量使用时,任何年龄和人群都可能发生质的变化,出现中毒反应,甚至导致死亡。如,头孢曲松钠说明书中明确提示,儿童静脉给药每日剂量为20～80 mg/kg体质量,而通报显示,部分儿童患者存在超剂量使用的情况。根据说明书要求,头孢唑林注射剂应分次给药,单次剂量不应超过3 g,而2013年通报其单次超剂量给药病例共55例,占15.76%。克林霉素注射液说明书中明确提示可静脉滴注给药,也可肌肉注射给药。成人剂量如下:中度感染0.6～1.2 g/d,可分为2～4次给药;严重感染1.2～2.4 g/d,可分为2～4次给药,或遵医嘱。通报显示,超剂量使用情况严重,仅单次给药剂量1.2～6.0 g者157例,占15.0%;同时,给药次数不合理情况亦较严重,每日1次给药者868例,占83.7%。不合理地减少给药次数并增加每次使用剂量,更易导致ADR的发生,而且不能维持有效的血药浓度。

2.2.3　配伍禁忌用药　头孢曲松钠不能与其他药物混合使用,需联合用药时应分开使用。通报的严重病例以头孢曲松钠与地塞米松混合静脉使用占大多数,其次是与利巴韦林等抗病毒药物和/或中药注射剂混合静脉使用,少数病例一次混合使用药品多达4种。另有报道,头孢曲松钠可影响乙醇代谢,使血中乙酰醛浓度上升,出现双硫仑样反应,表现为面部潮红、头痛、眩晕等。左氧氟沙星应避免与茶碱同时使用,如确需同时应用,应监测茶碱的血药浓度以调整其剂量,而通报中存在多例与氨茶碱合用的病例报告,但并未监测血药浓度调整剂量。

2.2.4 滴速过快、浓度过高 加替沙星说明书中要求静脉滴注时间不少于60 min，相关临床报道认为滴速以10～30滴/min为宜。通报显示，部分患者滴注速度过快，引起局部ADR如静脉炎。阿昔洛韦说明书中明确提示仅供静脉滴注，每次滴注时间要求在1 h以上，静脉滴注时宜缓慢，否则可发生肾小管内药物结晶沉淀，引起肾功能损害。但通报显示，临床上有些病例输液速度过快，滴注时间往往不足1 h。阿昔洛韦说明书中有关药液的配制明确提示，该药配制终浓度不超过7 g/L。但通报显示，部分病例未按规定操作，药液的配制浓度过高，有的甚至将0.75 g阿昔洛韦溶于生理盐水50 ml中静脉滴注，导致急性肾功能衰竭。静脉滴注的药物直接进入血液循环系统，较易发生ADR，尤其易导致严重ADR。因此，为了减少ADR的发生，临床应严格规范静脉给予抗感染药，并提倡其他途径给药[1]。

2.2.5 儿童用药问题 患有高胆红素血症的新生儿（尤其是早产儿）使用头孢曲松钠可能发展成核黄疸，与儿童肾发育尚未完全有关，头孢曲松钠可将胆红素从血清白蛋白上置换下来。《抗菌药物临床应用指导原则》喹诺酮类抗菌药物注意事项中提示“18岁以下未成年患者避免使用本类药物”。但是通报中不乏18岁以下患者应用左氧氟沙星注射剂且引起严重不良事件的病例报告。儿童对药物的反应与成人既有量上的不同，也可能产生质的区别，使用时应特别慎重。

2.3 CFDA责令修订抗感染药说明书的情况分析

按照国际惯例，药品标签和药品说明书是所有国家医师、患者使用药品唯一具有法律效力的临床用药资料，并在医疗事故处理中将其作为裁判的主要依据[2]。CFDA根据ADR、药品再评价结果等信息，要求药品生产企业修订药品说明书[3]。通过查询2003－2014年CFDA修订说明书的相关信息，共对6种抗感染药的说明书进行了修订，包括《药品不良反应信息通报》中两次通报的头孢拉定、克林霉素、左氧氟沙星、加替沙星及阿昔洛韦5个药品。责令修订的说明书内容主要是针对警示语、用法用量、禁忌证、不良反应、注意事项、老年用药、儿童用药、药物相互作用等8个项目。其中增加警示语和注意事项并列居首位，各占66.67%（4/6）；其次为不良反应，占50.00%（3/6），见表3。

表3 CFDA责令企业修订抗感染药说明书的项目

Tab 3 The situation that CFDA order the enterprise to revise package inserts of anti-infective agents

药品名称	说明书的修订项目数							
	增加警示语	用法用量	禁忌证	不良反应	注意事项	老年用药	儿童用药	药物相互作用
头孢拉定	0	0	0	1	1	0	1	0
克林霉素	0	0	0	1	0	0	0	0
左氧氟沙星	1	0	0	1	1	0	0	0
加替沙星	1	0	1	0	1	1	0	1
阿昔洛韦	1	1	0	0	0	0	0	0
头孢曲松钠	1	0	0	0	1	0	0	0
合计	4	1	1	3	4	1	1	1

2.3.1 增加警示语 药品黑框警示语是指该药具有可能发生严重或威胁生命的副作用风险，或其他潜在的安全性问题。它作为一种降低用药风险重要的、富有指令性的规定，在药品说明书中呈现出不断增加的趋势。如，已有报道加替沙星可引起血糖异常，包括症状性低血糖症和高血糖症，因此说明书中增加糖尿病患者禁用。左氧氟沙星（包括盐酸左氧氟沙星、甲磺酸左氧氟沙星、乳酸左氧氟沙星）口服和注射剂说明书增加黑框警示：“在所有年龄组中，氟喹诺酮类药物，可导致肌腱炎和肌腱断裂的风险增加。在通常60岁以上的老年患者、接受糖皮质激素治疗的患者和接受肾移植、心脏移植或肺移植的患者中，这个风险进一步增加。还可使重症肌无力患者的肌无力恶化”。阿昔洛韦增加黑框警示：“可引起急性肾功能衰竭。肾损害患者接受阿昔洛韦治疗时，可造成死亡。静脉滴注时宜缓慢，否则可发生肾小管内药物结晶沉淀，引起急性肾功能衰竭”。头孢曲松钠制剂说明书增加“与含钙剂或含钙产品合并用药有可能导致致死性结局的不良事件”等警示语。

2.3.2 修订用法用量 阿昔洛韦静脉制剂说明书删除用法用量项中的“肾功能不全患者可根据肌酐清除率调整用药剂量。血液透析：6 h的血液透析使血药浓度下降60%，因此患者的用药剂量应在每次透析后予以追加调整。腹膜透析：无需在给药期间调整剂量”，增加“急性或慢性肾功能不全者不宜用本品静脉滴注，因为滴速过快时可引起肾功能衰竭”。

2.3.3 完善注意事项 无过敏史的患者应用头孢拉定制剂时也必须注意头孢菌素类与青霉素类存在交叉过敏反应的机会约有5%～7%，需在严密观察下慎用，以硫酸铜法测定尿糖时可出现假阳性反应，肌肉注射疼痛明显，静脉注射后有发生静脉炎的报道，在国内上市后有引起血尿的报告。使用包括左氧氟沙星在内的氟喹诺酮类抗菌药物进行治疗的患者偶尔会发生严重的、有时甚至是致命性的超敏和/或过敏反应，这些反应多发生在第一次用药后，已有喹诺酮类药物引起管型尿的报告，因此患者应补充足够的水分，以阻止尿中药物浓度过高。国内有报道克林霉素磷酸酯和盐酸克林霉素注射剂可能引起肾功能损害和血尿，应在医师指导下严密监测肾功能的变化。

2.3.4 补充老年和儿童用药 老年患者更易患有肾功能低下，并且毒性反应的危险性也可能较大，因此在选择加替沙星给药剂量时应小心并监测肾功能，当准备给患者应用加替沙星时，建议医师与可能出现低血糖症和/或高血糖症（血糖代谢异常事件）危险的患者进行讨论，使患者清楚怎样检控其血糖变化，以及发生这样的变化时应该采取的措施。头孢拉定国内上市后有报道使用后可能导致血尿，儿童是发病的易感人群，肾功能减退和儿童患者应谨慎并在监测下用药。

2.3.5 补充药物相互作用 加替沙星与丙磺舒合用，可减缓加替沙星经肾排除，与地高辛合用时，在部分受试者中发现地高辛血药浓度升高，故应监测服用地高辛患者的地高辛毒性反应的症状和体征，并适当调整地高辛剂量。左氧氟沙星口

我院192例药品不良反应报告分析

贺小艳*,李小亚,胡　毅,常秋红,郑启会,丁　玲(重庆市江津区中心医院,重庆　402260)

中图分类号　R97;R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2015)02-0225-03
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2015.02.28

摘　要　目的:了解我院药品不良反应(ADR)发生的特点及一般规律,为临床安全合理用药提供参考。方法:对2012－2013年我院上报的192例ADR报告进行回顾性汇总、分析。结果:192例ADR报告中,ADR发生最多的人群为60岁以上的老年患者,占42.18%;引起ADR发生的主要给药途径是静脉滴注,占92.71%;引起ADR最多的是抗感染药,有65例,占33.85%,其中头孢菌素类居首位,占26.15%;累及器官或系统中以皮肤及其附件损害最多,占37.50%。结论:临床应加强抗感染药及静脉滴注给药方式的监测,重点关注老年患者等特殊人群的用药安全及ADR对其皮肤及其附件的影响,进一步提高安全合理用药水平,减少药源性疾病的发生。

关键词　药品不良反应;报告;分析;安全合理用药

Analysis of 192 Cases of Adverse Drug Reaction Reports in Our Hospital

HE Xiao-yan, LI Xiao-ya, HU Yi, CHANG Qiu-hong, ZHENG Qi-hui, DING Ling (Chongqing Jiangjin District Central Hospital, Chongqing 402260, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE: To understand the characteristics and regularity of adverse drug reactions (ADR) in our hospital, and to promote safe and reasonable drug use in the clinic. METHODS: 192 ADR reports collected from our hospital during 2012-2013 period were analyzed retrospectively. RESULTS: Among 192 ADR cases, patients aged over 60 occupied the highest percentage, which was 42.18%; intravenous administration took the main percentage, accounting for 92.71%. Most of ADR were caused by antimicrobial drug, which was 33.85% (65 cases) and a large number of cases were caused by cephalosporin antibiotics, accounting for 26.15%. Skin injury took up the highest proportion (37.50%). CONCLUSIONS: We should strengthen the ADR monitoring for antimicrobial drug and intravenous administration. Great importance should be attached to the effect of medication safety and ADR of special group as the elderly patients on the skin and its appendants to promote safe and reasonable drug use and reduce the drug-induced disease.

KEYWORDS　ADR; Report; Analysis; Safe and reasonable use of drugs

服制剂在使用下述药物前后应当至少间隔2 h服用:含镁抗酸剂、铝、硫糖铝、金属阳离子如铁离子、含锌的多种维生素制剂、去羟肌苷咀嚼片/分散片或儿科颗粒剂,左氧氟沙星注射剂不能与任何含有多价阳离子(如镁离子)的溶液通过同一条静脉通路同时给药。

3　讨论与建议

药品不良反应信息通报制度是我国药品监督管理部门为保障公众用药安全而建立的一项制度。其对5个抗感染药进行了两次通报,因为在第一次通报之后,又收到了大量的不良反应报告。建议各级医疗机构加强抗感染药管理及监测,特别是已被通报的药品应严格按照说明书的规定安全合理使用,遵循相关指导原则,注意观察用药过程,减少不合理用药的人为因素,减少抗感染药ADR的发生。CFDA责令企业对所有通报两次的药品说明书进行了修订,仅对1种通报一次的药品修订了说明书,比例仅占10%(1/10)。据报道,现有药品说明书中一些与临床用药密切相关的项目,如用法用量、儿童用药、药物过量、易过敏药物的皮试等详细标注的比例较低,药动学、药理毒理、不良反应等项目内容详细程度差异较大,尤其是国产药品叙述较为简单[4]。建议CFDA对更多的抗感染药说明书进行修订,以实现安全合理用药的目的。临床医师在使用抗感染药前应详细询问患者的过敏史,掌握用药指征,避免药物滥用,并应密切观察患者用药全过程;药师则可分析、研究抗感染药致ADR的规律,以减少或避免ADR的发生。

参考文献

[1] 张海霞,葛卫红,吴宝萍.657例抗感染药致不良反应分析[J].中国药房,2008,19(29):2 296.
[2] 侯晓宁.医院药房常见的“合规”违法药品问题探讨[J].中国药房,2010,21(1):2.
[3] 国家食品药品监督管理局.药品说明书和标签管理规定[EB/OL].(2006-06-01)[2009-10-26].http//www.sfda.gov.cn/WS01/CL0053/24522.html.
[4] 冯柏,王屏,刘晶.我院常用75种注射用抗感染药物药品说明书分析[J].中国药房,2010,21(16):1 509.

(收稿日期:2014-03-17　修回日期:2014-05-20)
(编辑:李　劲)

*药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:023-47225178。E-mail:xiaoyanhe87@126.com