

951例抗菌药物不良反应报告回顾性分析

徐霞¹,纪松岗¹,李凌²,王春燕¹,李明春¹(1. 中国人民解放军第401医院,山东青岛266071;2. 山东省青岛市崂山区卫生局,山东青岛266101)

摘要 目的:了解和分析全市抗菌药品不良反应的发生和分布情况,为临床合理、安全用药提供科学依据。方法:采用回顾性研究方法,对2006年青岛市收集的抗菌药物不良反应报告进行统计分析。结果:2268例不良反应报告中抗菌药物951例,占总数的41.93%,涉及19类,96个品种,排名前5位的分别是喹诺酮类304例(31.97%),大环内酯类146例(15.35%),头孢菌素类141例(14.83%),青霉素类78例(8.2%),β-内酰胺酶抑制药72例(7.57%)。结论:加强抗菌药品不良反应的监测,保障人民安全合理用药。

关键词 抗菌药物;不良反应;回顾性分析

中图分类号:R969.3

文献标识码:B

文章编号:1006-0111(2008)03-0233-04

抗菌药物是用于治疗 and 预防感染性疾病的“利器”,临床应用涉及各个科室,适用范围广,用量大。近年来,随着抗菌药物品种日渐增多,临床大量的使用,不良反应(ADR)发生率也逐渐上升,抗菌药物给患者健康造成重大影响。为进一步遏制抗菌药品的滥用,减少抗菌药品不良反应的重复发生,保障人民用药安全合理,现将青岛市2006年收集的ADR报告中,抗菌药物不良反应的951例进行回顾性分析,为合理使用抗菌药物提供参考。

1 资料来源、分布情况及分析方法

1.1 资料来源及分布情况 资料来源于青岛市2006年自发呈报的2268例ADR报告中抗菌药物引起的951例。其分布情况为药品生产企业9例(占0.95%),药品批发经营企业0例,药品零售企业0例,医疗卫生机构942例(占99.05%)。涉及到33个单位。

1.2 分析方法 采用回顾性分析方法,利用Excel软件分别对951例抗菌药物ADR的发生与患者年龄、性别的关系;家族不良反应史与既往过敏史、给药途径对ADR的影响;药品的种类与分布;ADR的因果关系评价;ADR的临床表现、ADR表现的构成比;ADR治疗结果等进行统计分析。

2 统计结果

2.1 ADR与性别、年龄的关系 951例抗菌药物ADR报告中,其中男性479例,女性472例,男女之

比为1.01:1.0;年龄最小者24d,最大者93岁;各年龄组的ADR发生率不同,结果见表1。

表1 性别与年龄不良反应分布情况

年龄组(岁)	ADR例数(n)			构成比
	男	女	合计	
10	69	37	106	11.15
11~18	16	12	28	2.94
19~35	139	177	316	33.23
36~59	176	168	344	36.17
60~80	66	75	141	14.83
>80	13	3	16	1.68
合计	479	472	951	100.00
构成比(%)	50.37	49.63	100	

2.2 ADR与不良反应史关系 951例ADR病例中有家族不良反应史的9例(占0.95%),无家族不良反应史的341例(占35.86%),家族不良反应史不详的601例(占63.20%);其中有既往药物不良反应史的26例(占2.73%),无既往药物不良反应史的397例(占41.75%),既往药物不良反应史不详的528例(占55.52%)。

2.3 ADR因果关系评价与结果 根据国家药品不良反应监测中心的药物ADR因果关系判断标准,对951例ADR病例进行评价。评价为肯定的124例(占13.04%);很可能的766例(占80.55%);可能的60例(占6.31%);无法评价的1例(占0.11%)。药品不良反应因果关系评价标准中,评价为“肯定”的标准必须是“再次用药不良反应再次出现”,而在临床上一旦怀疑发生了ADR,医生往往不会再选用该药,所以“很可能”的结果较多。

951例ADR病例采取措施治疗或停药后,治愈

455例,好转 457例,有后遗症 2例,病程延长 23例,病情加重 14例。

2.4 不同给药途径与 ADR 的发生 951例病例报告中,不同给药途径发生 ADR的病例数及构成比见表 2。

表 2 不同给药途径致 ADR发生的比例

给药途径	报告例次(例)	构成比(%)
静脉滴注	755	79.39
口服	171	17.98
静脉注射	9	0.95
肌内注射	11	1.16
局部外用	2	0.21
皮内注射	1	0.10
阴道用药	1	0.10
眼内用药	1	0.10
合计	951	100

951例报告中,合并用药 75例,占 7.89%

2.5 ADR 报告中涉及的药物品种及例次 根据《新编药理学》第 15版的分类,951例抗菌药物 ADR 报告中药物品种共涉及 19类、96种。将引起不良反应的药物进行分类统计,结果见表 3。其中喹诺酮类发生 ADR居首位,有 304例,占 31.97%;其次为大环内酯类、头孢菌素类、青霉素类和 内酰胺酶抑制剂。

表 3 发生 ADR的抗菌药物的品种及例次

药品种类	药品种类数	构成比(%)	ADR 报告例次	构成比(%)
抗生素类	57.00	59.38	497	52.26
青霉素类	7	7.29	78	8.20
头孢菌素类	21	21.88	141	14.83
氨基糖苷类	5	5.21	12	1.26
四环素类	1	1.04	3	0.32
大环内酯类	7	7.29	146	15.35
其他 内酰胺类	3	3.13	4	0.42
内酰胺酶抑制剂	9	9.38	72	7.57
万古霉素类	1	1.04	2	0.21
林可霉素类	2	2.08	32	3.36
其他抗生素	1	1.04	7	0.74
磺胺类	2	2.08	14	1.47
喹诺酮类	12	12.50	304	31.97
甲氧苄啶类	1	1.04	1	0.11
硝基咪唑类	1	1.04	1	0.11
硝咪唑类	3	3.13	64	6.73
抗真菌药	4	4.17	5	0.53
抗病毒药	2	2.08	14	1.47
抗结核病药	5	5.21	22	2.31
抗感染植物药制剂	9	9.38	29	3.05
合计	96	100.00	951	100.00

2.6 不良反应居前 10位的抗菌药品 ADR 发生居前 10位的抗菌药品品种及例次见表 4。

表 4 不良反应居前 10位的抗菌药品

药品名称	例次	构成比(%)	不良反应累及的系统器官
加替沙星	111	11.67	过敏样反应 皮疹 红斑疹 固定型皮疹 注射部位皮疹 瘙痒 斑丘疹 过敏性休克 寒战 全身发冷 大汗 多汗 发热 喉水肿 心悸 心慌 胸闷 乏力 头晕 头痛 恶心 呕吐 便秘 腹泻 胀气 腹部不适 面部肿胀 耳鸣 手发麻 静脉炎 注射部位反应、红肿、疼痛、灼热感、皮疹、痒红、瘙痒、
阿奇霉素	95	9.99	皮肤红斑 斑丘疹 红斑疹 皮疹 瘙痒 药疹 过敏性休克 眼睑肿 过敏样反应 心悸 脸色苍白 胸痛 胸闷 心慌 头晕 烦躁 发热 腹部不适 胃部不适 腹痛 恶心 呕吐 腹泻 腹胀 干咳 静脉痛 静脉炎 臂浅血栓性静脉炎 注射部位疼痛 注射部位反应
左氧氟沙星	89	9.36	呼吸困难 心悸 皮疹 瘙痒 斑丘疹 皮炎 发热 过敏样反应 关节疼痛 心慌 头晕 头痛 寒战 发热 高热 胸闷 头晕 憋气 失眠 腹部不适 腹泻 便秘 恶心 呕吐 胃不适 伪膜性结肠炎 腹痛 血管疼痛 注射部位反应、瘙痒、发红 手足麻木 静脉炎 血栓性静脉炎 臂浅血栓性静脉炎 瘙痒 皮疹 寒战 头痛 头晕 恶心 呕吐 纳差
甲硝唑	44	4.63	眼睑浮肿 瘙痒 皮疹 生殖器瘙痒 斑丘疹 过敏样反应 双下肢皮肤瘙痒 紫绀 发热 全身不适 胸闷 气短 憋气 心慌 头晕 恶心 呕吐 注射部位瘙痒
头孢哌酮/舒巴坦	42	4.42	皮肤红肿 瘙痒 斑丘疹 皮疹 荨麻疹 药物疹 过敏样反应 静脉炎 出血倾向 腹泻 腹痛 恶心 呕吐 发热 高热 寒战 心慌 注射部位疼痛
头孢噻肟	32	3.36	斑丘疹 皮疹 荨麻疹 颈下皮疹 瘙痒 药疹 过敏样反应 胸闷 腹泻 恶心 腹痛 呕吐 血尿 头痛 头晕 恶心 口唇麻木
克林霉素	28	2.94	白细胞减少 心悸 失眠 皮疹 荨麻疹 瘙痒 发热 注射部位疼痛 过敏样反应 心慌 恶心 胸闷 憋气 头痛 头晕、呕吐 腹泻 牙痛 过敏性休克
头孢曲松	26	2.73	面部浮肿 皮疹 药物疹 皮肤红疹 瘙痒 荨麻疹 斑疹 固定型皮疹 过敏样反应 发热 寒战 高热 乏力 抽搐 胸闷 憋气 静脉炎 新生儿腹泻 注射部位反应
环丙沙星	25	2.63	腹部不适 皮疹 寒战 瘙痒 恶心 呕吐 腹泻 胃部不适 上腹部痛 静脉炎 过敏样反应

2.7 ADR 涉及的器官/系统分类及临床表现 根据 WHO 国际药物检测合作中心不良反应器官分类代码,将 951例 ADR 患者分别按其临床表现和涉及的器官系统进行分类统计,具体结果详见表 5。从表 5可知,皮肤及其附件损害、胃肠系统损害、全身性损害、中枢及外周神经系统损害、神经紊乱居前 5

位。较严重的 ADR 临床主要表现为过敏性休克(9例)、喉水肿(1例)、肝肾功能损害(6例),经抢救治疗,均能好转和治愈。

3 讨论

3.1 年龄与 ADR 从年龄分布看,抗菌药物引起

的药品不良反应发生在任何年龄组人群,以成年患者(19~59岁)所占比例最大,为69.40%,这与该年龄段患者的免疫应答能力较强和抗菌药物的广泛及不合理应用有关。老年患者(60岁)ADR的发生率也较高。值得注意的是未成年人(10岁)和老年患者不良反应的发生,因为老年人肝、肾等生理功能逐步减退和未成年人由于身体及器官生理功能等方面都很不成熟,使得药动学和药效学与一般成

年人有较大的变化,因此在抗菌药物的选用上要考虑这类人群的特点。此外,老年患者由于常常患有多种疾病,合并用药多,以及各种疾病本身的存在使药物的体内过程复杂,增加了老年患者发生ADR的风险。因此,要重视老年患者ADR的监测,也提示临床医生对老年患者用药应小心谨慎。所以临床用药,应考虑特殊人群的综合因素,掌握其正确的用药方法,以减少不良反应的发生。

表 5 ADR涉及的器官系统分类及临床表现

累及的系统 器官	报告例次	构成比 (%)	主要临床表现
皮肤及其附件损害	380	36.89	药疹,斑丘疹,红色丘疹,皮肤红肿,固定型药疹,双下肢皮肤瘙痒,皮疹,荨麻疹,颈下皮疹,阴部瘙痒,生殖器瘙痒,全身皮肤发红,瘀斑,红斑疹,皮肤瘙痒,全身皮疹,多形性红斑,红斑
胃肠系统损害	300	29.13	恶心,呕吐,腹痛,上腹痛,胃纳减退,上腹部不适,伪膜性结肠炎,腹胀,胀气,呃逆,胃不适,腹部不适,消化道反应,腹泻,便秘,纳差,牙痛,食欲不振,胃肠道反应
全身性损害	99	9.61	疼痛,寒战,高热,药物热,过敏反应,过敏性休克,发热,胸痛,多汗,大汗,全身发汗,肢体疼痛,过敏样反应
中枢及外周神经系统损害	81	7.86	头晕,头痛,眩晕,心慌,嗜睡,抽搐,颤抖,烦躁,震颤,局部麻木
神经紊乱	44	4.27	憋气,胸闷,心慌,口舌发麻,手足麻木,失眠,气短,头胀,局部麻木
用药部位损害	43	4.17	注射部位反应,注射部位红肿,注射部位皮疹,注射部位烧灼感,注射部位瘙痒,注射部位痒红,注射部位发红,注射部位疼痛,用药部位疼痛,局部刺激
心外血管损害	25	2.43	静脉炎,过敏性静脉炎,血栓性静脉炎,静脉痛,血管疼痛,臂浅血栓性静脉炎
交感及付交感神经系统损害	18	1.75	心悸,脸色苍白,心动过速,晕厥,面色潮红,心慌
代谢和营养障碍	13	1.26	水肿,眶周水肿,高尿酸血症,喉水肿,面部浮肿,眼睑浮肿
呼吸系统损害	8	0.78	呼吸困难,干咳,紫绀
肝胆系统损害	5	0.49	肝功能异常,药物性肝炎
听觉和前庭功能损害	3	0.29	耳鸣,听力下降
肌肉骨骼系统损害	2	0.19	关节痛
泌尿系统损害	2	0.19	肾功能损害
视觉损害	2	0.19	视力下降
新生儿或婴儿异常	2	0.19	新生儿腹泻
血小板和出血凝血障碍	2	0.19	血尿,出血倾向
白细胞和网状内皮系统异常	1	0.10	白细胞减少

3.2 不良反应史与 ADR 关系 据报道有不良反应史的患者,药物不良反应的发生率较无药品不良反应史者高。本报告中,2.73%患者有药物不良反应史,55.52%为不详,不良反应史不详并非说明患者无不良反应史,而是因医护人员对药物不良反应史的询问和记录的重视程度不够,以致增加 ADR 的发生因素。因此医护人员应详细询问患者的药物不良反应史,并将其药物不良反应史详细记录在病例上并告知家属,以避免再次应用该类药物而引起不良反应。

3.3 给药途径与 ADR 从表 2 可看出静脉滴注用药和口服用药不良反应发生率较高,分别占 79.39%和 17.98%。合并用药也易引起不良反应的发生。因此,口服、肌内注射用药能治愈的,尽量不要静脉用药。抗感染药物临床使用原则也指出^[1]:提倡选用口服给药途径,病情允许时,抗感染药物应该由静脉给药转换为口服给药。此外用 1 种药物能达到疗效的,就不用 2 种药物联用,这既可以

为患者节约费用,还可减少 ADR 发生,减少患者的痛苦。抗菌药物合理使用原则也指出,单一用药可有效治疗的,不需要联合用药,仅在提高疗效,减低药品用量和不良反应,缩短疗效疗程的前提下,才有必要联合用药。

3.4 喹诺酮类抗菌药品发生的不良反应 本报告分析结果显示喹诺酮类抗菌药物 ADR 发生率居首位,涉及 12 种药物,304 例报告,占总数的 31.97%。喹诺酮类药物由于抗菌谱广,抗菌活性强,使用方便,不需皮试等特点受到临床广泛欢迎,用量逐年上升,因此 ADR 的发生率也逐年上升。本报告结果显示喹诺酮类抗菌药物 ADR 临床表现所累及的系统-器官,皮肤及附件损害 97 例(31.91%),胃肠道系统损害为 88 例(28.95%),中枢及外周神经系统损害为 40 例(13.16%)居前 3 位,与报道的喹诺酮类抗菌药物常见不良反应基本一致^[2]。喹诺酮类药 (下转第 240 页)

- A. 直接向医院领导报告
B. 与不合理用药相关人员沟通
C. 进行初步调查,收集证据,找出原因
D. 直接要求药事管理委员会干预
E. 寻找权威人士支持
16. 在对不合理用药情况进一步详细调查时,通常选择哪些药品作为调查对象(多选)
A. 价格最高的药品
B. 有严重不良反应的药品
C. 被大量使用却不在处方集之内的药品
D. 药品消耗量远超过发病规模的药品
E. 用量最大的药品
17. 当对不合理用药行为实施干预后,你需要向医院管理层报告些什么(多选)
A. 报告干预结果
B. 报告干预成本
C. 提出建立可持续机制
D. 报告不配合干预者
E. 提出惩戒不合理用药者
18. 可能造成不合理用药的利益相关者指
A. 药师
B. 处方者
C. 医药代表
D. 行政人员
E. 护士

《药学实践杂志》2008年第3期继续教育试题答题卡

姓名	科别	职称	
邮编	电话		
工作单位			
▶ 试题 1	A ○ B ○ C ○ D ○ E ○	▶ 试题 2	A ○ B ○ C ○ D ○ E ○
▶ 试题 3	A ○ B ○ C ○ D ○ E ○	▶ 试题 4	A ○ B ○ C ○ D ○ E ○
▶ 试题 5	A ○ B ○ C ○ D ○ E ○	▶ 试题 6	A ○ B ○ C ○ D ○ E ○
▶ 试题 7	A ○ B ○ C ○ D ○ E ○	▶ 试题 8	A ○ B ○ C ○ D ○ E ○
▶ 试题 9	A ○ B ○ C ○ D ○ E ○	▶ 试题 10	A ○ B ○ C ○ D ○ E ○
▶ 试题 11	A ○ B ○ C ○ D ○ E ○	▶ 试题 12	A ○ B ○ C ○ D ○ E ○
▶ 试题 13	A ○ B ○ C ○ D ○ E ○	▶ 试题 14	A ○ B ○ C ○ D ○ E ○
▶ 试题 15	A ○ B ○ C ○ D ○ E ○	▶ 试题 16	A ○ B ○ C ○ D ○ E ○
▶ 试题 17	A ○ B ○ C ○ D ○ E ○	▶ 试题 18	A ○ B ○ C ○ D ○ E ○

注:①请将正确的答案用2B铅笔涂黑②答题卡复印有效

③回函地址:上海市国和路325号药学实践杂志编辑部收(200433)

(上接第235页)

物由于影响软骨发育而不能用于18岁以下青少年,但报告中还是发现1例用于12岁的青少年的报告,虽然只是引起皮疹,但仍需引起临床重视。

3.5 ADR的临床表现类型 本报告收集的抗菌药物的ADR临床表现以“皮肤及其附件损害”最多(380例,占36.89%)与国内相关文献报道基本一致。主要症状为全身各部位的皮疹、斑丘疹、瘀斑、皮肤红肿、瘙痒等,属于药物变态反应,临床比较常见,易于发现和观察,故这类不良反应上报最多。发生机制为抗菌药物作为外源性抗原物质与体内蛋白质结合成为全抗原,使人体产生特异性抗体,引发变态反应。其与药物浓度和赋形剂的化学性质有关,对这类ADR可通过严格控制抗菌药品的适应证、配药浓度、用药间隔时间、滴注速度、详细询问患者药物过敏史等加以防范。

抗菌药物对其他系统的损害,如胃肠系统、中枢及外周神经系统、肝肾等损害,虽然危害较大,但由于其ADR的发生有一个过程,且不易与疾病本身的

进展相区别,所以实际工作中,医护人员不易发现而可能发生漏报现象。因此加强医药护人员的业务培训,提高对ADR的判断鉴别能力是ADR监测工作中需要解决的问题和今后工作的方向。

4 小结

临床在使用抗菌药物时,既要关注其抗菌效应,也要高度警惕其不良反应的危害性。使用这些药物前,应仔细询问患者的过敏史及家族史,严格掌握用药指征,合理选用药物,选择适当的剂量和给药途径,以减少或避免ADR的发生。同时注意静滴速度不宜太快,并密切观察,一旦发生不良反应立即停药,并对症治疗。

参考文献:

- [1] 许景峰. 抗感染药物临床使用原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2003,4.
- [2] 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药理学[M]第15版. 北京:人民卫生出版社,2003,104.

收稿日期:2007-07-03