

## 2007—2017 年南京鼓楼医院抗真菌药物不良反应分析

宋雪敏, 张海霞\*

南京大学医学院附属鼓楼医院 药学部, 江苏 南京 210008

**摘要:**目的 分析南京鼓楼医院抗真菌药物不良反应(ADR)发生的特点和规律,为临床合理用药提供参考。方法 收集南京鼓楼医院2007年9月—2017年9月上报国家药品不良反应监测中心的149例有效的抗真菌药物ADR报告,分别从患者的性别、年龄、给药途径、药物剂型、合并用药、累及器官系统分布及临床表现、ADR的转归情况等进行统计分析。结果 抗真菌药物所致的ADR患者男女比例为1:1.22;60岁以上发生率最高(46例,30.87%)。引发ADR的主要给药途径为静脉滴注(98例,65.77%)。ADR报告涉及7种药物剂型,其中以粉针剂为主,占总剂型的34.23%。吡咯类的不良反应占88.59%,其中主要以伏立康唑为主,构成比为36.24%。未合并用药者为113例,占75.84%。所致ADR主要累及中枢及外周神经系统(49例,28.99%),其次为皮肤及其附件(34例,20.12%)等。ADR的转归以痊愈和好转为主。结论 抗真菌药物发生ADR与多种因素相关,应严格控制药物的不合理使用,减少ADR发生。

**关键词:** 抗真菌药物;药品不良反应;合理用药

中图分类号: R978.5; R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)05-1267-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.05.057

## Analysis on adverse drug reactions of antifungals in Nanjing Drum Tower Hospital from 2007 to 2017

SONG Xue-min, ZHANG Hai-xia

Department of Pharmacy, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

**Abstract: Objective** To analysis the characteristics and regularities of adverse drug reaction (ADR) of antifungals in Nanjing Drum Tower Hospital, and to provide reference for rational drug use in clinic. **Methods** 149 Cases of effective antifungals adverse reaction reports from September 2007 to September 2017 in Nanjing Drum Tower Hospital to National ADR Monitoring Center were selected and analyzed according to the patient's gender and age, medication methods, drug types, combination of drugs, involved organ system distribution and clinical manifestations, and ADR results. **Results** The ratio of male to female patients with adverse reactions caused by antifungal drugs was 1 : 1.22. Patients over the age of 60 had the highest incidences (46 cases, 30.87%). Intravenous administration (98 cases, 65.77%) was the main route. ADR reports involved 7 kinds of dosage forms, which mainly were powder injection, accounting for 34.23%. ADR reduced by pyrroles accounted for 88.59%, in which voriconazole had the highest incidences with the ratio of 36.24%. 113 Cases of patients were given single drugs, accounting for 75.84%. Organs/systems involved by ADR mainly were central and peripheral nervous system (49 cases, 28.99%), followed by skin and its appendages (34 cases, 20.12%), and so on. The outcome of ADR was mainly recovery and improvement. **Conclusion** Multiple factors contributed to the ADR of antifungals, therefore the irrational use of drugs e should be strictly controlled, in order to reduce the occurrence of ADR.

**Key words:** antifungals; adverse drug reaction; rational drug use

近年来,随着广谱抗菌药物和免疫抑制剂的大量应用,肿瘤化疗和器官移植手段以及艾滋病的出现,免疫抑制人群不断增多,真菌感染的发病率开始呈现上升趋势,特别是深部真菌感染日益引起人

们的关注,有关抗真菌药物不良反应(ADR)的报道也随之增加。南京大学医学院附属鼓楼医院(南京鼓楼医院)是一所集医疗、教学、科研为一体的综合性大型三级甲等医院,近年来随着本院抗真菌

收稿日期: 2017-12-26

作者简介: 宋雪敏,药师,研究方向为合理用药。E-mail: song460327277@163.com

\*通信作者 张海霞,女,副主任中药师,研究方向为临床药学。E-mail: zhx510@hotmail.com

药物使用量的不断增加,其抗真菌药物不良反应发生率也有相应呈上升趋势。本文通过对南京鼓楼医院2007年9月—2017年9月上报国家药品不良反应监测中心的149例有效抗真菌药物的ADR报告进行回顾性分析,旨在研究该类药物ADR发生的特点及一般规律,为临床安全合理用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

以南京鼓楼医院2007年9月—2017年9月上报国家药品不良反应监测中心的数据库为监测对象,从中筛选抗真菌药物不良反应报告149例,导出Excel表。

### 1.2 方法

采用资料收集和回顾性分析方法,利用统计分析软件SPSS 19.0和手工筛选方法,分别对149例抗真菌药物ADR报告中患者年龄、性别、给药途径、药物剂型、ADR累及的器官系统分布及临床表现、ADR的转归情况等分别进行统计分析。

## 2 结果

### 2.1 发生ADR患者的年龄与性别分布

149例ADR患者中,男性67例,占44.97%,女性82例,占55.03%,患者男女比例为1:1.22。>60岁患者最多,有46例(占30.87%)。发生ADR患者的性别与年龄分布见表1。

表1 发生ADR患者的性别与年龄分布

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

| 年龄/岁  | 男/例   | 女/例   | 合计/例 | 构成比/%  |
|-------|-------|-------|------|--------|
| ≤20   | 3     | 4     | 7    | 4.70   |
| 21~30 | 6     | 24    | 30   | 20.13  |
| 31~40 | 9     | 17    | 26   | 17.45  |
| 41~50 | 8     | 10    | 18   | 12.08  |
| 51~60 | 13    | 9     | 22   | 14.77  |
| >60   | 28    | 18    | 46   | 30.87  |
| 合计/例  | 67    | 82    | 149  |        |
| 构成比/% | 44.97 | 55.03 |      | 100.00 |

### 2.2 发生ADR的给药途径分布

149例ADR报告中,静脉滴注给药98例,占65.77%,阴道给药28例,占18.79%,这两种给药方式为主的给药方式。口服和外用给药的构成比分别为12.75%、2.68%。引发ADR的给药途径分布见表2。

表2 发生ADR的给药途径分布

Table 2 Distribution of route administration in ADR cases

| 给药途径 | n/例 | 构成比/%  |
|------|-----|--------|
| 静脉滴注 | 98  | 65.77  |
| 阴道给药 | 28  | 18.79  |
| 口服   | 19  | 12.75  |
| 外用   | 4   | 2.68   |
| 合计   | 149 | 100.00 |

### 2.3 引发ADR的药品剂型分布

149例ADR报告中,涉及药品剂型共7种,其中以注射液、粉针剂、胶囊为主要的药品剂型,构成比分别为31.54%、34.23%、20.13%。引发ADR的药品剂型分布见表3。

### 2.4 发生ADR患者合并用药情况

149例ADR患者中,未合并用药者即单一用药者为113例,占75.84%,其余均合并用药。其中合并1种用药引发的ADR例数最多,为22例,构成比为14.77%。发生ADR患者的合并用药情况见表4。

表3 引发ADR的药品剂型分布

Table 3 Dosage form distribution of drugs inducing ADR

| 药品剂型 | n/例 | 构成比/%  |
|------|-----|--------|
| 注射液  | 47  | 31.54  |
| 粉针剂  | 51  | 34.23  |
| 胶囊   | 30  | 20.13  |
| 阴道片  | 10  | 6.71   |
| 片剂   | 7   | 4.70   |
| 乳剂   | 2   | 1.34   |
| 霜剂   | 2   | 1.34   |
| 合计   | 149 | 100.00 |

表4 发生ADR患者的合并用药情况

Table 4 Drug combination of ADR cases

| 合并用药种数 | n/例 | 构成比/%  |
|--------|-----|--------|
| 0      | 113 | 75.84  |
| 1      | 22  | 14.77  |
| 2      | 11  | 7.38   |
| 3      | 2   | 1.34   |
| 4      | 1   | 0.67   |
| 合计     | 149 | 100.00 |

## 2.5 ADR 涉及的药品种类分布

149 例 ADR 报告中,吡咯类的不良反应占 88.59%,其中主要以伏立康唑为主,构成比为 36.24%;其次为氟康唑,构成比为 18.12%。见表 5。

## 2.6 ADR 累及的器官/系统及临床表现

ADR 主要集中在中枢及外周神经系统损伤,占 28.99%,皮肤及其附件损伤,占 20.12%,消化系统损伤,占 19.53%。其中 ADR 发生次序排前 4 位的依次是皮疹、瘙痒、肝功能异常、视物模糊,见表 6。表中,由于有些 ADR 临床表现累及多个器官/系统,故 ADR 统计例次多于患者例数。

## 2.7 ADR 转归

149 例 ADR 报告中,痊愈 29 例(19.46%),好转 111 例(74.50%),未好转 4 例(2.68%),不详 5 例(3.36%)。

表 5 ADR 涉及的药品种类分布

Table 5 Categories of drugs that induced ADR

| 药品分类  | 品种         | n/例 | 构成比/%  |
|-------|------------|-----|--------|
| 吡咯类   | 克霉唑        | 10  | 6.71   |
|       | 咪康唑        | 20  | 13.42  |
|       | 伏立康唑       | 54  | 36.24  |
|       | 氟康唑        | 27  | 18.12  |
|       | 伊曲康唑       | 21  | 14.09  |
|       | 合计         | 132 | 88.59  |
| 多烯类   | 两性霉素 B     | 10  | 6.71   |
|       | 两性霉素 B 脂质体 | 1   | 0.67   |
|       | 合计         | 11  | 7.38   |
| 丙烯胺类  | 特比萘芬       | 2   | 1.34   |
| 棘白菌素类 | 卡泊芬净       | 2   | 1.34   |
| 复方制剂  | 萘替芬酮康唑     | 2   | 1.34   |
| 总计    |            | 149 | 100.00 |

表 6 ADR 累及的器官/系统及临床表现

Table 6 Organ/systems and clinical manifestations involved by ADR

| ADR 涉及器官/系统 | 临床表现      | 引发药物(例)                                                           | n/例 | 构成比/% |
|-------------|-----------|-------------------------------------------------------------------|-----|-------|
| 皮肤及其附件      | 红疹        | 氟康唑                                                               | 1   | 0.59  |
|             | 皮疹        | 萘替芬酮康唑(1)、伏立康唑(7)、氟康唑(11)、克霉唑(4)、咪康唑(1)、特比萘芬(1)、伊曲康唑(2)、两性霉素 B(1) | 28  | 16.57 |
|             | 皮肤瘙痒      | 萘替芬酮康唑(1)、氟康唑(2)、伊曲康唑(1)                                          | 4   | 2.37  |
|             | 药疹        | 伊曲康唑                                                              | 1   | 0.59  |
|             | 合计        |                                                                   | 34  | 20.12 |
| 女性生殖系统损害    | 生殖器瘙痒     | 咪康唑(12)、克霉唑(3)                                                    | 15  | 8.88  |
|             | 阴道灼烧感     | 咪康唑(6)、克霉唑(2)                                                     | 8   | 4.73  |
|             | 外阴红肿      | 咪康唑                                                               | 1   | 0.59  |
|             | 阴道出血      | 咪康唑                                                               | 1   | 0.59  |
|             | 合计        |                                                                   | 25  | 14.79 |
| 心血管系统       | 阵发性室性心动过速 | 伏立康唑                                                              | 1   | 0.59  |
|             | 胸闷        | 两性霉素 B(1)、伊曲康唑(2)                                                 | 3   | 1.78  |
|             | 心悸        | 伊曲康唑                                                              | 1   | 0.59  |
|             | 心力衰竭      | 伊曲康唑                                                              | 2   | 1.18  |
|             | 合计        |                                                                   | 7   | 4.14  |
| 中枢及外周神经系统   | 烦躁不安      | 伏立康唑                                                              | 1   | 0.59  |
|             | 抽搐        | 伏立康唑(1)、氟康唑(1)                                                    | 2   | 1.18  |
|             | 视物模糊      | 伏立康唑                                                              | 16  | 9.47  |
|             | 头晕        | 伊曲康唑(1)、伏立康唑(5)                                                   | 6   | 3.55  |
|             | 共济失调      | 伏立康唑                                                              | 1   | 0.59  |
|             | 运动障碍      | 伏立康唑                                                              | 1   | 0.59  |
|             | 幻觉        | 伏立康唑                                                              | 13  | 7.69  |

续表 6

| ADR 涉及器官/系统 | 临床表现          | 引发药物 (例)                                      | n/例 | 构成比/%  |
|-------------|---------------|-----------------------------------------------|-----|--------|
| 中枢及外周神经系统   | 黄疸            | 伏立康唑                                          | 1   | 0.59   |
|             | 焦虑            | 伏立康唑                                          | 1   | 0.59   |
|             | 谵妄            | 伏立康唑                                          | 4   | 2.37   |
|             | 失眠            | 伏立康唑                                          | 1   | 0.59   |
|             | 头疼            | 氟康唑                                           | 2   | 1.18   |
|             | 合计            |                                               | 49  | 28.99  |
| 血液系统        | 白细胞、中性粒细胞严重减少 | 伏立康唑                                          | 2   | 1.18   |
|             | 血小板减少         | 氟康唑                                           | 2   | 1.18   |
|             | 合计            |                                               | 4   | 2.37   |
| 消化系统        | 口干            | 伊曲康唑                                          | 1   | 0.59   |
|             | 恶心            | 伊曲康唑 (4)、克霉唑 (1)、伏立康唑 (1)、两性霉素 B (1)、特比萘芬 (1) | 8   | 4.73   |
|             | 呕吐            | 伏立康唑 (1)、伊曲康唑 (1)                             | 2   | 1.18   |
|             | 腹痛            | 氟康唑                                           | 1   | 0.59   |
|             | 腹泻            | 氟康唑                                           | 1   | 0.59   |
|             | 腹部不适          | 氟康唑                                           | 1   | 0.59   |
|             | 肝功能异常         | 伏立康唑 (5)、氟康唑 (6)、伊曲康唑 (4)、卡泊芬净 (1)、两性霉素 B (3) | 19  | 11.24  |
|             | 合计            |                                               | 33  | 19.53  |
| 代谢异常        | 低钾血症          | 两性霉素 B (1)、两性霉素 B 脂质体 (1)                     | 2   | 1.18   |
| 全身性损害       | 发热            | 氟康唑 (1)、两性霉素 B (1)、伏立康唑 (2)                   | 4   | 2.37   |
|             | 水肿            | 伊曲康唑                                          | 2   | 1.18   |
|             | 淋巴结病          | 伊曲康唑                                          | 1   | 0.59   |
|             | 合计            |                                               | 7   | 4.14   |
| 呼吸系统        | 肺水肿           | 伊曲康唑                                          | 1   | 0.59   |
| 肌肉骨骼肌系统损害   | 肌肉震颤          | 伊曲康唑                                          | 1   | 0.59   |
|             | 寒战            | 两性霉素 B (2)、伏立康唑 (1)                           | 3   | 1.78   |
|             | 合计            |                                               | 4   | 2.37   |
| 泌尿系统        | 肾功能异常         | 两性霉素 B                                        | 2   | 1.18   |
|             | 血尿            | 卡泊芬净                                          | 1   | 0.59   |
|             | 合计            |                                               | 3   | 1.78   |
| 合计          |               |                                               | 169 | 100.00 |

### 3 讨论

#### 3.1 ADR 与患者年龄、性别的关系

149 例 ADR 报告中, 女性 ADR 发生例数高于男性, 首先因为收集的 ADR 例数中阴道给药的比例占 18.79%, 其次女性的体质量、体液含量、体脂比例及肾血流量等与男性不同, 药物代谢酶活性也有性别差异, 这些均可能影响药物的分布和作用。从年龄分布来看, ADR 主要集中于 >60 岁的年龄

组, 有 46 例 (30.87%), 与文献报道<sup>[1-2]</sup>结果相近。老年人生理生化功能通常会发生较大改变, 大脑的质量较正常人减轻 20%~25%, 大脑皮质和脑回萎缩, 中枢神经元和递质减少。心肌收缩力减弱, 心脏收缩期延长, 使心肌耗氧量增加, 对应激适应性降低。老年人有不同程度的脏器功能减退, 药物代谢受影响, 导致血药浓度过高或药物作用时间延长<sup>[3]</sup>。此外老年人用药机会和用药品种数相应增加, 药物

不良反应的发生率则较高。因此,老年人在给药过程中,应根据其肝肾功能、血药浓度检测的结果等个体化给药治疗,减少不良反应的发生。

### 3.2 ADR 与给药途径

149 例 ADR 报告中,静脉滴注给药发生的 ADR 病例数最多,有 98 例 (65.77%),与相关文献报道<sup>[4-5]</sup>一致,主要原因有静脉输液药物直接进入血液,无肝脏的首关效应,药物起效快,血药浓度达峰的时间短,对机体的刺激性大;其次静脉输液在配制过程中配制环境、温度、溶液浓度以及滴注速度等多种因素均对其有影响,可能将导致 ADR 的发生<sup>[6]</sup>。因此,在临床用药过程中,尽量遵循能口服不注射,能注射不输液的原则,选择最优的给药方式,降低 ADR 的发生。

### 3.3 ADR 与药品种类、剂型的分析

149 例抗真菌药物 ADR 报告中,主要以吡咯类抗真菌药物 ADR 病例数最多,有 132 例 (88.59%),其中以伏立康唑的不良反应发生率最为显著,有 54 例,占吡咯类 ADR 病例数的 40.91%,49 例为粉针剂,5 例为口服片剂。主要因为伏立康唑与其他吡咯类相比,对氟康唑耐药的念珠菌引起的严重感染(包括克柔念珠菌),由足放线菌属和镰刀菌属引起的严重感染,以及进行性的、可能威胁生命的感染等疗效更好<sup>[7]</sup>,且对于老年人及急性肝损害的患者均无需调整剂量,对于肾功能损害者,肌酐清除率( $\text{Ccr}$ ) $<50 \text{ mL/min}$  可发生赋性剂蓄积,宜选用口服,口服无需调整剂量,导致伏立康唑使用总量上升,则 ADR 发生率也相对高于其他吡咯类抗真菌药物。由表 3 可知,引起 ADR 的药品剂型主要以注射液和粉针剂为主,由表 2、3 可以看出,药品剂型和给药途径有着密切的关联性,在 149 例 ADR 中,静脉滴注发生的 ADR 最多,在静脉输液配置过程中,注射液和粉针剂中的赋形剂、增溶剂、防腐剂、抗氧化剂等都有可能成为诱发 ADR 的因素<sup>[8]</sup>。由表 4 可知,吡咯类不良反应中,主要以伏立康唑粉针剂的 ADR 发生率最高,这也与表 2、3 相关联。再次说明静脉滴注是最主要的引发 ADR 的给药途径。

### 3.4 ADR 与合并用药

149 例抗真菌药物 ADR 报告中,其中合并用药引发的 ADR 有 36 例,主要为 $>60$  岁的老年人,老年人由于脏器功能退化,药物代谢速度较慢,血浆蛋白含量下降,较成年人更易发生不良反应,同时还应考虑到老年患者常常合用多种药物,需要注意

药物间的配伍及相互作用。抗菌药物和其他药物合用时,更易引发或加重不良反应的发生<sup>[9]</sup>。

### 3.5 ADR 对器官系统的损害

由表 6 可知,ADR 主要集中在中枢及外周神经系统 (28.99%),主要症状为视物模糊、幻觉、头晕、谵妄等,主要以吡咯类中伏立康唑的 ADR 发生率最高,其中伏立康唑具有较广的抗菌谱,对所有念珠菌属、曲霉菌以及其他机会性真菌均具有较强的抗菌作用。其抑制新生隐球菌的活性作用明显优于伊曲康唑和氟康唑,并且对临床上难以治疗的烟曲霉菌感染也显现出良好疗效。与伏立康唑有关的视觉障碍在临床研究中很常见,未见有临床意义的长期视觉反应。有证据表明伏立康唑重复给药后这种情况减轻。视觉障碍一般为轻度,导致停药的情况罕见,没有长期后遗症。视觉障碍可能与血药浓度较高和/或剂量较大有关。伏立康唑致幻觉、头晕、谵妄等精神障碍的机制可能与药物透过血脑屏障直接进入脑组织的药物浓度有关。其次为皮肤及其附件损伤 (20.12%),以皮疹、瘙痒为主要症状,这类症状一般易于被患者和医护人员发现,且不易与其他疾病混淆,所以 ADR 发生率较高。消化系统损伤主要以恶心、肝功能异常为主,几乎所有的三唑类抗真菌药物都有肝脏毒性,主要因为这类药物通过肝脏细胞色素 P450 酶的代谢,因此应密切监测肝功能,合理调整给药剂量。

抗真菌药物的不良反应可能累及人体多个器官系统,并对各个系统造成严重的影响。因此在临床应用中,应根据循证医学,循证指南证据用药。尽可能找到病原菌,明确诊断后用药。临床医生应掌握各类抗真菌药物的抗菌谱,如伏立康唑对氟康唑耐药的念珠菌引起的严重感染(包括克柔念珠菌)、由足放线菌属和镰刀菌属引起的严重感染、侵袭性曲霉菌病等的治疗;泊沙康唑用于治疗口咽部念珠菌病,包括伊曲康唑和/或氟康唑难治性口咽部念珠菌病等;卡泊芬净对许多种致病性曲霉菌属和念珠菌属真菌均具有抗菌活性;两性霉素 B 脂质体用于深部真菌感染、因肾损伤或药物毒性而不能使用有效剂量的两性霉素 B 的患者,以及已接受过两性霉素 B 治疗无效的患者的治疗。同时抗真菌药物的血液浓度个体差异大,药物浓度与疗效、毒性密切相关,对其进行血药浓度监测,有助于降低药物的毒性,提高药物的治疗效果,减少不良反应的发生。

## 参考文献

- [1] 陈坤全, 池明建, 郑祥云. 211 例药品不良反应报告分析 [J]. 中国药物经济学, 2014, 29(1): 201-202.
- [2] 王金萍, 赵旭燕, 赵 萌, 等. 2014—2016 年西安市中心医院抗菌药物不良反应分析 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(9): 1791-1795.
- [3] Pretorius R W, Gataric G, Swedlund S K, *et al.* Reducing the risk of adverse drug events in older adults [J]. *Am Fam Physician*, 2013, 87(5): 331-336.
- [4] 王啸宇, 郭代红, 徐元杰, 等. 70 672 例静脉给药致药品不良反应报告分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2016, 25(4): 233-238.
- [5] 翟爱华, 张 白, 王 琦. 205 例药品不良反应报告分析 [J]. 中国医药导报, 2015, 12(8): 109-112.
- [6] 徐 彬, 杨忠英, 樊洪忠, 等. 我院 2012 年 403 例药品不良反应报告分析 [J]. 中国药业, 2015, 24(15): 62-64.
- [7] Elewa H, El-Mekaty E, El-Bardissy A, *et al.* Therapeutic drug monitoring of voriconazole in the management of invasive fungal infections: a critical review [J]. *Clin Pharm Kinet*, 2015, 54(12): 1223-1235.
- [8] 钱 妍, 何晶晶, 明 鑫, 等. 某院 1731 例药品不良反应报告分析 [J]. 中国药房, 2016, 27(8): 1070-1073.
- [9] 曹萌萌, 温爱萍. 莫西沙星致老年患者不良反应报告 293 例分析 [J]. 中国药房, 2016, 27(2): 201-204.