

2006—2020 年天津市滨海新区汉沽中医医院抗菌药物不良反应分析

杨文芬, 王春胜

天津市滨海新区汉沽中医医院 临床药理学室, 天津 300480

摘要:目的 分析天津市滨海新区汉沽中医医院抗菌药物不良反应(ADR)发生的规律及特点, 为临床合理用药提供参考。方法 对 2006—2020 年天津市滨海新区汉沽中医医院上报国家药品不良反应监测中心的 105 例抗菌药物致 ADR 报告进行整理, 从患者性别、年龄、抗菌药物种类、临床表现、给药途径等方面进行统计分析。结果 105 例 ADR 报告中, 女性患者比例略高于男性, 患者年龄 ≤ 10 岁和 > 60 岁年龄段发生率较高, 分别占 32.38%、24.76%; 头孢菌素类抗菌药物发生 ADR 例数最多, 占 25.71%, 其次为青霉素类, 占 21.90%; ADR 临床表现主要为皮肤及附件损害, 占 51.91%; 静脉滴注为发生 ADR 的主要给药途径, 占 95.24%。结论 应加强抗菌药物不良反应监测工作, 确保患者用药安全。

关键词: 抗菌药物; 药品不良反应; 合理用药; 药物种类; 临床表现; 给药途径

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2021)08-1728-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.08.037

Analysis of adverse drug reactions of antibiotics in Hangu traditional Chinese Medicine Hospital of Tianjin Binhai New Area from 2006 to 2020

YANG Wen-fen, WANG Chun-sheng

Clinical Pharmaceutics Room, Hangu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Binhai New Area, Tianjin 300480, China

Abstract: Objective To analyze the regularity and characteristics of adverse drug reaction (ADR) of antibiotics in Hangu Hospital of traditional Chinese medicine in Tianjin Binhai New Area, to provide reference for clinical rational drug use. **Methods** 105 ADR cases caused by antibiotics reported to National Center for adverse drug reaction monitoring by Hangu Hospital of traditional Chinese medicine in Binhai New Area of Tianjin from 2006 to 2020 were analyzed. Statistical analysis was made on gender, age, types of antibiotics, clinical manifestations and route of administration. **Results** In 105 ADR reports, the proportion of female patients was slightly higher than that of male patients. The incidence rate of patients aged ≤ 10 years and > 60 years was higher, accounting for 32.38% and 24.76% respectively. The most ADR cases were caused by cephalosporins accounting for 25.71%. The second was penicillin, accounting for 21.90%, the main clinical manifestation of ADR was skin and accessory damage, accounting for 51.91%, intravenous drip was the main route of administration, accounting for 95.24%. **Conclusion** The monitoring of adverse drug reactions should be strengthened to ensure the safety of patients.

Key words: antimicrobial agents; adverse drug reactions; rational drug use; types of antibiotics; clinical manifestations; route of administration

药物具有两重性, 即治疗作用和不良反应。药品不良反应(ADR)是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的有害反应^[1]。抗菌药物在临床广泛应用, 不合理应用不仅会增加不良反应发生率, 而且还会诱导细菌耐药的发生。根据国家药品不良反应监测年度报告显示, 抗菌药物的不良反应报告数量一直居于首位, 是 ADR 监测工作关注的重点^[2]。天津市滨海新区汉沽中医医院是一家集医疗、教学、科研为一体的二级中医医院, 每年就诊的感染性疾病患者较多, 抗菌药物所致的 ADR 较其他类药物均多。因此, 本研究对天津市滨海新

区汉沽中医医院 2006—2020 年上报的抗菌药物致 ADR 报告进行回顾性统计分析, 旨在为临床合理使用抗菌药物提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2006 年 1 月—2020 年 12 月天津市滨海新区汉沽中医医院上报至国家药品不良反应监测中心的抗菌药物致 ADR 报告 105 例。

1.2 方法

采用回顾性分析方法, 利用 Excel 表格对 105 例 ADR 报告中患者的性别、年龄、抗菌药物种类、

收稿日期: 2021-02-01

作者简介: 杨文芬, 女, 副主任药师, 主要从事临床药学工作。E-mail: 13662021009@163.com

累及系统/器官临床表现、给药途径、程度分级、关联性评价、转归等数据进行统计分析。ADR 因果关系判断和分级根据原卫生部药品不良反应监测中心制定的标准^[1]进行。

2 结果

2.1 性别与年龄分布

ADR 报告中, 男性患者 45 例 (占 42.86%), 女性患者 60 例 (占 57.14%), 男女比例为 1:1.33, 女性略高于男性。患者年龄分布在 6 个月~87 岁。各年龄段均有 ADR 分布, 构成比差别较大, 年龄≤10 岁儿童发生 ADR 最多, 占 32.38%, 其次为年龄>60 岁以上老年患者, 占 24.76%, 见表 1。

表 1 ADR 病例中性别和年龄分布情况

Table 1 Gender and age distribution of patients of ADR

年龄/岁	男/例	女/例	合计/例	构成比/%
≤10	21	13	34	32.38
11~20	1	2	3	2.86
21~30	3	4	7	6.67
31~40	2	2	4	3.81
41~50	7	8	15	14.29
51~60	4	12	16	15.24
>60	7	19	26	24.76
合计	45	60	105	100.00

2.2 原患疾病分布及过敏史

105 例 ADR 报告中, 原患疾病以呼吸系统感染为主, 占 66.67%; 有过敏史的患者 19 例, 占 18.10%, 其中青霉素 9 例、头孢菌素类 4 例、青霉素和红霉素均过敏者 1 例、青霉素和头孢菌素类均过敏者 1 例、磺胺类 1 例、氧头孢烯类 1 例、其他非抗菌药物 2 例 (丹参类药物 1 例、注射用双黄连 1 例)。原患疾病分布见表 2。

表 2 原患疾病分布

Table 2 Distribution of primary diseases

疾病类型	n/例	构成比/%
呼吸系统感染	70	66.67
泌尿系统感染	14	13.33
皮肤软组织感染	10	9.52
消化系统感染	5	4.76
其他感染	6	5.71
合计	105	100.00

2.3 抗菌药物种类分布

105 例 ADR 共涉及 12 类抗菌药物, 33 个品种, 其中头孢菌素类占比最高, 占 25.71%, 其次为青霉素类和喹诺酮类, 分别占 21.90%、16.19%。ADR 排名前 3 位的抗菌药物品种分别为阿奇霉素注射剂、左氧氟沙星注射剂、注射用青霉素钠, 见表 3。

2.4 ADR 累及系统/器官及临床表现

105 例 ADR 报告累及系统/器官 131 例, 其中以皮肤及附件损害为主, 共 68 例, 占 51.91%, 其次为全身性损害和消化系统损害, 分别占 12.98%、12.21%, 因部分患者发生 ADR 时累及多个系统/器官, 因此总例数大于 ADR 报告例数, 见表 4。

2.5 给药途径

105 例 ADR 报告中, 以静脉滴注给药为主, 共 100 例, 占 95.24%, 口服给药和肌肉注射分别占 2.86%、1.90%, 见表 5。

2.6 ADR 分级、关联性评价及转归

105 例 ADR 报告中有一般不良反应 85 例, 新的一般不良反应 10 例、严重不良反应 9 例、新的严重不良反应 1 例。肯定有关 3 例 (占 2.86%)、很可能有关 68 例 (占 64.76%)、可能有关 34 例 (占 32.38%)。ADR 发生后, 通过采取停药、给予相应的治疗等措施后, 痊愈 80 例 (76.19%), 好转 25 例 (23.81%), 未发生死亡及后遗症病例。引发严重 ADR 的抗菌药物、临床表现及转归见表 6。

3 讨论

3.1 ADR 与性别、年龄的关系

105 例抗菌药物不良反应报告中, 男性患者 45 例, 女性患者 60 例, 男女比例约为 1:1.33, 女性略高于男性。与文献报道^[3-4]相一致, 其原因可能与女性和男性之间存在药动学和药效学方面的差异、循环血液中激素含量的差异, 以及妇女联合用药的比率较高有关^[5]。抗菌药物不良反应在各年龄段均有分布, 说明 ADR 发生的普遍性。但各年龄段构成比不同, 本研究显示, 年龄≤10 岁人群发生 ADR 例数最多, 其次为年龄>60 岁以上人群, 分别占 32.38%、24.76%。儿童处于生长发育期, 机体机能、酶系统等不完善, 药物在体内过程与成人不同, 对药物清除能力差, 因此 ADR 构成比偏高^[2]; 另外, 天津市滨海新区汉沽中医医院儿科以治疗感染性疾病为主, 儿童感染性疾病发病率高, 使用抗菌药物人数多, 因此 ADR 涉及人数也较多。老年人基础疾病较多, 肝肾等生理功能减退, 对药物的耐受、

表 3 抗菌药物种类分布

Table 3 Distribution of types of antibiotics

药物种类	药品名称 (例数)	n/例	构成比/%
头孢菌素类	注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠 (8)、注射用头孢替唑钠 (5)、注射用头孢呋辛钠 (5)、注射用头孢唑林钠 (3)、注射用头孢他啶 (2)、注射用头孢唑肟钠 (2)、注射用头孢地嗪钠 (1)、注射用头孢噻肟钠 (1)	27	25.71
青霉素类	注射用青霉素钠 (10)、注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠 (6)、注射用哌拉西林钠舒巴坦钠 (4)、注射用美洛西林钠舒巴坦钠 (2)、注射用美洛西林钠 (1)	23	21.90
喹诺酮类	盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液 (7)、乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液 (5)、盐酸洛美沙星葡萄糖注射液 (2)、门冬氨酸洛美沙星注射液 (1)、盐酸洛美沙星注射液 (1)、莫西沙星片 (1)	17	16.19
大环内酯类	注射用乳糖酸阿奇霉素 (11)、阿奇霉素氯化钠注射液 (3)、注射用阿奇霉素 (2)	16	15.24
头霉素类	注射用头孢西丁钠 (8)	8	7.62
林可酰胺类	注射用克林霉素磷酸酯 (3)、注射用盐酸克林霉素 (2)、盐酸克林霉素注射液 (1)	6	5.71
糖肽类	注射用盐酸去甲万古霉素 (2)	2	1.90
硝基咪唑类	甲硝唑注射液 (1)、替硝唑片 (1)	2	1.90
单环 β -内酰胺类	注射用氨曲南 (1)	1	0.95
氧头孢烯类	注射用拉氧头孢钠 (1)	1	0.95
氨基糖苷类	硫酸依替米星氯化钠注射液 (1)	1	0.95
抗真菌药	氟康唑胶囊 (1)	1	0.95
合计		105	100.00

表 4 ADR 累及系统/器官及临床表现

Table 4 System/organ involvement and clinical manifestations of ADR

累及系统/器官	临床表现	n/例	构成比/%
皮肤及附件	皮疹、皮疹伴瘙痒、瘙痒、斑丘疹、红斑、荨麻疹、大疱表皮松解型药疹、潮红、面部发红、局部红肿、面部水肿、出汗	68	51.91
全身性损害	寒战、高热、发热、过敏性休克、疼痛、疲劳	17	12.98
消化系统	恶心、呕吐、腹痛、腹泻、腹胀、腹部不适、呃逆、肝损害	16	12.21
神经系统	头晕、头痛、眩晕、失眠、嗜睡、黑矇、麻木、肢体震颤、抽搐	14	10.69
呼吸系统	胸闷、憋气、呼吸困难、口唇发绀、咳嗽、咳痰、咽部不适	6	4.58
心血管系统	心慌、心悸、血压下降	6	4.58
肌肉骨骼系统	关节疼痛、肌痛	2	1.53
听觉	耳鸣	1	0.76
注射部位	注射部位疼痛、发红	1	0.76
合计		131	100.00

表 5 ADR 给药途径分布

Table 5 Distribution of ADR administration routes

给药途径	剂型	n/例	构成比/%
静脉滴注	粉针剂、注射液	100	95.24
肌肉注射	粉针剂、注射液	2	1.90
口服	片剂、胶囊剂	3	2.86
合计		105	100.00

代谢、排泄等功能逐渐减弱,机体的耐受性降低,对药物的敏感性发生变化,再加上经常多种药物联用,多种因素导致老年人 ADR 增高^[6]。因此,应重点加强特殊人群用药监护,保障患者用药安全。

3.2 ADR 与抗菌药物种类

105 例 ADR 报告中,ADR 构成比居首位的抗菌药物种类是头孢菌素类,涉及 8 个品种 27 例报告,

表 6 引发严重 ADR 的抗菌药物、临床表现及转归

Table 6 Antibacterial drugs, clinical manifestations and fate that cause severe ADR

ADR 分级	药品名称	n/例	临床表现 (例数)	转归
严重	注射用美洛西林钠舒巴坦钠	1	过敏性休克	痊愈
	注射用头孢替唑钠	2	过敏性休克 (2)	痊愈 (1)、好转 (1)
	注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠	2	过敏性休克 (1)	好转
			心慌、胸闷、口唇及四肢麻木、血压下降 (1)	痊愈
	盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液	2	过敏性休克 (1)	痊愈
			心悸、出汗、血压下降、黑矇 (1)	痊愈
	注射用阿奇霉素	1	过敏性休克	痊愈
新的严重	盐酸克林霉素注射液	1	过敏性休克	痊愈
	替硝唑片	1	大疱表皮松解型药疹	好转

其次为青霉素类和喹诺酮类,与相关文献报道^[7]相似。ADR 排名前 3 位的抗菌药物品种分别为阿奇霉素注射剂、左氧氟沙星注射剂、注射用青霉素钠。63.8%的 ADR 都是由头孢菌素类、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 构成比随着升高^[8]。喹诺酮类抗菌药物临床应用以第 3 代喹诺酮类为主,其中 ADR 构成比最高的品种为左氧氟沙星注射液,其抗菌谱广、杀菌快速、组织渗透性强、消除半衰期长,与其他抗菌药物无交叉耐药性、使用方便,临床上广泛应用,因此,ADR 构成比也随之升高。阿奇霉素注射剂引发 ADR 例数最多,主要和儿童可选择的抗菌药物品种有限有关。

3.3 ADR 累及系统/器官、临床表现及引发严重 ADR 的抗菌药物、临床表现及转归

从表 4、6 可以看出,抗菌药物引起的 ADR 累及系统/器官较多,以皮肤及附件损害最多,占 51.91%,与文献报道^[2]相似。主要表现为皮疹、瘙痒、斑丘疹、红斑、荨麻疹、潮红等,另外,还有替硝唑片引发的大疱表皮松解型药疹新的严重的皮肤损害 1 例,经停药住院治疗后好转。大疱表皮松解型药疹为 T 细胞介导的迟发型严重皮肤过敏反应,通常在给药 1 h 之后直至数天发生^[9]。皮肤损害属于药物变态反应,抗菌药物作为外源性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而引发^[4]。此类 ADR 发生于皮肤表面,易于观察

和判断,不易和原发疾病混淆,因此呈报的例数多。其次为全身性损害,主要表现为寒战、高热、发热、疼痛等,除此之外,还有 7 例过敏性休克严重 ADR,分别由注射用美洛西林钠舒巴坦钠引发 1 例、注射用头孢替唑钠引发 2 例、注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠引发 1 例、盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液引发 1 例、注射用阿奇霉素引发 1 例和盐酸克林霉素注射液引发 1 例,7 例经停药、吸氧、建立静脉通道、肾上腺素等药物治疗后痊愈 5 例,好转 2 例。过敏性休克为 IgE 介导的速发型过敏反应,通常在给药后数分钟到 1 h 之内发生^[9],此 7 例严重 ADR 涉及 β -内酰胺类最多,有 4 例可能与 β -内酰胺类抗菌药物的降解产物都具有抗原性,导致其过敏反应的发生率明显高于其他抗菌药^[10]有关。青霉素类之间、头孢菌素类之间,以及青霉素类和头孢菌素类之间均存在交叉过敏反应,有过敏史的患者其 ADR 发生的几率远远高于无过敏史患者,这是个体差异的表现,患者如果属于过敏体质,其过敏反应往往高于正常体质的患者^[11]。再次为消化系统损害,主要表现为恶心、呕吐、腹痛、腹泻等胃肠道反应,消化系统损害也较直观,易于识别,而一些潜在的不易被发现的药物 ADR 存在较高的漏报率,阻碍了患者的治疗进程,因此应注意对其他系统如神经系统、呼吸系统、心血管系统的 ADR 监测^[12]。此外,严重 ADR 还包括注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠引发为心慌、胸闷、口唇及四肢麻木、血压下降 1 例和盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液引发心悸、出汗、血压下降、黑矇 1 例,2 例经停药对症处理后均痊愈。

因此,用药前应详细询问过敏史、家族史以及过敏性疾病史,对于既往有药物过敏史的应避免使用此药或同类药品,用药期间还应密切观察,避免或减少 ADR 尤其严重 ADR 的发生。

3.4 ADR 与给药途径

105 例 ADR 报告中,给药途径以静脉滴注为主,占 95.24%,与文献报道^[13]相一致。口服给药和肌肉注射占比都很少且无明显差异,分别占 2.86%、1.90%。静脉滴注时药物没有经过任何屏障直接注入血管,无首关效应且药物剂量较大,注射速度较快^[14],且注射剂本身的 pH 值、渗透压、不溶性微粒、内毒素等均可能成为诱发 ADR 的因素^[15]。研究结果表明,在几种给药途径中,口服给药途径是最安全的^[7],因此,病情允许时,尽可能选择口服给药,必须静脉滴注时,应加强监护,一旦发生 ADR 迅速采取相应措施,减轻 ADR 给患者带来的损害。

综上所述,医务人员应对抗菌药物 ADR 发生的重点人群和重点品种进行重点监护,ADR 发生后及时采取对症措施进行救治。同时,医院应加强 ADR 知识培训,提高医务人员上报 ADR 的积极性,及时发现并上报 ADR,不但对临床用药起到警示作用,而且还可推动药品说明书的修订,保证患者用药安全。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 药品不良反应报告和监测管理办法 [S]. 原卫生部令 81 号. 2011.
- [2] 郝 朵,刘俊保. 2017—2018 年鄂尔多斯市中心医院抗菌药物致不良反应分析 [J]. 现代药物与临床, 2018,

33(12): 3396-3400.

- [3] 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.
- [4] 汪慧芳,赵心同,江 佳,等. 我院 310 例抗菌药物不良反应相关影响因素分析 [J]. 中国药事, 2014, 28(6): 669-673.
- [5] 梅 丹,刘晓红. 药理学综合知识与技能 [M]. 北京:中国医药科技出版社, 2017: 84.
- [6] 白顺民,李霞丽,范 哲. 2016—2017 年焦作市第二人民医院中药注射剂不良反应分析 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(6): 1921-1926.
- [7] 蒙光义,廖国胜,王冬晓,等. 抗菌药物致不良反应 231 例分析 [J]. 中国药房, 2014, 25(10): 923-925.
- [8] 王槐芾,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): 35-38.
- [9] 国家卫生健康委办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于印发 β -内酰胺类抗菌药物皮肤试验指导原则(2021 年版)的通知 [S]. 国卫办医函[2021]188 号. 2021.
- [10] 于 静,张艳丽,王春波. 抗菌药致不良反应报告分析 [J]. 齐鲁医学杂志, 2011, 26(6): 506-507, 509.
- [11] 刘 雄. 头孢菌素类药物常见不良反应症状及预防措施 [J]. 中国实用医药, 2012, 7(1): 175-176.
- [12] 杨 欢,汪 洋. 2015 年我院 102 例药物不良发应报告分析 [J]. 中国当代医药, 2017, 24(2): 153-155, 158.
- [13] 陈 敏,曾晓燕,陈燕平. 2017—2019 年云浮市人民医院抗菌药物不良反应分析 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(11): 2278-2282.
- [14] 薛乐刚,乔雪丽. 2014—2015 年淮安市第二人民医院抗肿瘤药物不良反应分析 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(1): 140-144.
- [15] 刘 晓,孔 妍,崔一民,等. 抗感染药物相关严重不良反应 147 例分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(1): 70-73.

【责任编辑 高 源】