

2017—2018 年鄂尔多斯市中心医院抗菌药物致不良反应分析

郝 朵, 刘俊保*

鄂尔多斯市中心医院 药剂科, 内蒙古 鄂尔多斯 017000

摘要: **目的** 了解鄂尔多斯市中心医院抗菌药物致药品不良反应(ADR)发生的特点和规律, 为促进临床合理用药提供参考。**方法** 收集 2017 年 1 月—2018 年 5 月鄂尔多斯市中心医院上报国家 ADR 监测中心的所有抗菌药物致 ADR 报告 270 例, 对其患者的年龄、性别、给药途径、抗菌药物种类、ADR 累及器官/系统及处理情况等数据进行统计分析。**结果** ADR 报告中男性多于女性; <10 岁和 >60 岁患者 ADR 发生率较高, 分别占 35.6%、29.6%; 静脉给药途径 ADR 发生率最高, 占 95.6%; 引发 ADR 最多的为头孢菌素类抗菌药物, 占 36.8%; ADR 主要累及皮肤及其附件和消化系统, 分别占 47.7%、23.6%; 大部分患者 ADR 给予对应处理预后较好; 用药后 1 d 内发生 ADR 最多, 占 63.7%。**结论** 临床中应合理使用抗菌药物, 对其潜在的不良反应用加以重视, 发现 ADR 后要及时处理, 减少 ADR 造成的损害。

关键词: 药品不良反应; 抗菌药物; 合理用药

中图分类号: R978.1; R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)12-3396-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.12.068

Analysis on adverse drug reactions of antimicrobial drugs in Erdos Central Hospital from 2017 to 2018

HAO Duo, LIU Jun-bao

Department of Pharmacy, Erdos Central Hospital, Erdos 017000, China

Abstract: Objective To investigate the characteristics and regulations of antimicrobial drugs inducing adverse drug reactions (ADR) in Erdos Central Hospital, and to provide reference for promoting rational drug use. **Methods** ADR (270 cases) induced by antimicrobial drugs in Erdos Central Hospital from January 2017 to May 2018 were analyzed statistically according to patient's age and gender, route of administration, the type of antimicrobial drugs, organs/systems involved in ADR, processing situation, etc. **Results** Among ADR reports, the male was more than the female. There were a large number of ADR in patients with the age below 10 years old and above 60 years old, accounting for 35.6% and 29.6%. The incidence of ADR induced by intravenous route was the highest, accounting for 95.6%. Most of ADR was caused by cephalosporins, accounting for 36.8%. Lesion of skin and its accessories and digestive system injury were the main ADR, accounting for 47.7% and 23.6%; The prognosis was better after the corresponding treatment. ADR often occurred within 1 d after medication, accounting for 63.7%. **Conclusion** Antibiotics should be used reasonably in clinical practice and its potential adverse reactions should be paid attention to, and timely ADR disposal can reduce the damage caused by ADR.

Key words: adverse drug reaction; antibacterial drugs; rational use of drugs

抗菌药物具有抗菌范围广、抗菌作用强、安全性高等特点, 广泛用于临床的抗感染治疗, 但在临床应用过程中发挥治疗作用的同时也可能出现药品不良反应(ADR), 尤其在抗菌药物不合理使用时, 可能导致 ADR 发生增多、耐药菌株形成等问题, 严重的甚至影响患者的生命^[1-2]。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。鄂尔多斯市中心医院是鄂尔多斯地区大型综合三级甲等医院, 近年来医院一直加大抗菌药物合理使用的监管力度, 但对于感染疾病及重症患者多的科室如呼吸科、ICU、神经外科等存在抗菌药物使用量大、使用级别高的现象, 其抗菌药物相关的 ADR 相应较多。因此, 本研究对鄂尔多斯市中心医

收稿日期: 2018-06-20

作者简介: 郝 朵, 女, 主管药师, 硕士, 从事临床药学研究。E-mail: haoduo1025@163.com

*通信作者 刘俊保, 男, 主管药师, 硕士, 从事临床药学研究。E-mail: szwqljb@163.com

院 2017 年 1 月—2018 年 5 月上报的抗菌药物致 ADR 进行回顾性分析,为临床安全、合理应用抗菌药物提供参考。

1 资料与方法

选取 2017 年 1 月—2018 年 5 月鄂尔多斯市中心医院上报国家 ADR 监测中心的所有 ADR 报告共计 880 例,其中抗菌药物致 ADR 最多,共 270 例,占 30.7%,本研究采用回顾性分析方法对 270 例抗菌药物致 ADR 报告中患者的年龄、性别、给药途径、发生时间、抗菌药物种类、累及器官/系统的临床表现、处理情况、程度分级、关联性评价及转归等数据进行统计分析。

2 结果

2.1 发生 ADR 患者年龄及性别分布

270 例 ADR 患者中,涉及男性 155 例(57.4%),女性 115 例(42.6%),男女比例为 1.35:1;患者年龄最小者为 5 d,最大 87 岁。各年龄段均有 ADR 发生。各年龄段构成比差别较大,以<10 岁患者比例最高,占 35.6%,其次为>60 岁老年患者,占 29.6%,见表 1。

2.2 引发 ADR 的给药途径

270 例 ADR 中,几乎均为静脉给药引起的药物不良反应,共 258 例,占 95.6%,口服药物 12 例,占 4.4%。本组资料无肌肉注射、皮下注射等给药途径。

2.3 引发 ADR 的抗菌药物种类分布

按《新编药理学》(第 17 版)^[3]中的分类方法,对 270 例引发 ADR 的抗菌药物进行分类。结果显

表 1 发生 ADR 患者的年龄与性别分布

Table 1 Age and gender distribution of patients in ADR cases

年龄/岁	男/例	女/例	合计/例	构成比/%
<10	62	34	96	35.6
10~20	8	9	17	6.3
21~30	3	7	10	3.7
31~40	6	4	10	3.7
41~50	10	9	19	7.0
51~60	18	20	38	14.1
>60	48	32	80	29.6
合计	155	115	270	100.0

示,主要涉及 9 大类型共计 285 例次抗菌药物,28 个品种。其中头孢菌素类抗菌药物发生率最高,共 109 例,占 36.8%;其次为喹诺酮类,共 66 例,占 23.2%。头孢菌素类抗菌药物中的头孢曲松引发 ADR 最多(共 56 例,占 19.6%),位居首位,其次为喹诺酮类中的左氧氟沙星(共 44 例,占 15.4%)。单一用药 237 例,联合用药 31 例,故总用药例次大于 ADR 例数。见表 2。

2.4 ADR 累及器官/系统及临床表现

270 例 ADR 报告中,以皮肤及其附件损害最常见,共 184 例,占 47.7%,主要表现为皮疹、斑丘疹及红斑疹、瘙痒等;其次为消化系统损害,共 91 例,占 23.6%,主要表现为恶心、呕吐、腹痛、腹泻等。由于患者发生不良反应时多累及多个系统,故表中合计例数大于实际例数。ADR 累及器官/系统及临床表现见表 3。

表 2 引发 ADR 的抗菌药物

Table 2 Antibacterial drugs inducing ADR

种类	n/例	构成比/%	涉及药品(例数)
头孢菌素类	105	36.8	头孢曲松(56)、头孢哌酮舒巴坦(31)、头孢呋辛(7)、头孢唑林(3)、头孢他啶(4)、头孢氨苄(2)、头孢西丁(2)
喹诺酮类	66	23.2	左氧氟沙星(45)、莫西沙星(21)
碳青霉烯类	29	10.2	亚胺培南西司他丁(22)、美罗培南(7)
大环内酯类	27	9.5	阿奇霉素(24)、红霉素(3)
青霉素类	23	8.1	青霉素(15)、哌拉西林他唑巴坦(8)
硝基咪唑类	12	4.2	甲硝唑(6)、奥硝唑(6)
糖肽类	9	3.2	万古霉素(9)
抗真菌类	6	2.1	伏立康唑(4)、氟康唑(2)
其他	8	2.8	克林霉素(3)、阿米卡星(2)、替加环素(2)、磷霉素(1)
合计	285	100.0	

表3 ADR累及系统/器官及主要临床表现

Table 3 System/organs involved in ADR and main clinical manifestations

累及器官/系统	n/例	构成比/%	主要临床表现 (例数)
皮肤及其附件	184	47.7	皮疹、斑丘疹及红斑疹 (103)、瘙痒 (77)、麻木 (3)、剥脱性皮炎 (1)
消化系统	91	23.6	恶心呕吐 (37)、腹泻 (33)、腹痛 (12)、转氨酶升高 (5)、食欲不振 (4)
神经系统	32	8.3	头晕、头痛 (11)、烦躁不安 (6)、谵妄 (4)、嗜睡 (3)、手脚麻木 (2)、视力下降 (2)、幻觉 (1)、意识障碍 (1)、眼睑下垂 (1)、听力下降、耳鸣 (1)
全身性损害	23	6.0	发热 (5)、寒颤 (3)、心悸 (11)、胸闷 (4)
用药部位	21	5.4	局部红肿、发痒、麻木 (18)、静脉炎 (3)
血液系统	12	3.1	白细胞减少 (4)、白细胞升高 (2)、粒细胞减少 (3)、粒细胞升高 (1)、血小板减少 (1)、血小板升高 (1)
呼吸系统	11	2.8	气短、呼吸困难 (10)、干咳 (1)
其他	9	2.3	红人综合症 (3)、嘴唇肿胀 (2)、口腔溃疡 (1)、阴道瘙痒 (1)、血糖升高 (1)、凝血酶原时间延长 (1)
泌尿系统	3	0.8	肌酐升高 (1)、血尿 (1)、结晶尿 (1)
合计	386	100.0	

2.5 ADR 处理情况

270 例患者 ADR 发生后, 给予停药处理 209 例, 占 56.8%, 部分患者停药后若病情未能好转, 则根据情况给予对症治疗。由于处理时可能采取多种措施, 因此合计例数大于实际例数, 见表 4。

2.6 ADR 的分级、关联性评价及转归

根据《药品不良反应报告和监测管理办法》中的分类方法, 将不良反应分为一般的、严重的、新

的一般和新的严重 4 类。本研究 270 例 ADR 中有 250 例为一般的 ADR, 19 例严重 ADR, 1 例新的严重 ADR, 引发严重 ADR 的抗菌药物及其转归见表 5。肯定有关 27 例 (占 10.0%), 很可能有关 211 例 (占 78.1%), 可能有关 32 例 (11.9%), 可疑 0 例。在这些患者中, 通过停用怀疑药物、给予相应的治疗措施后, 痊愈 142 例 (52.6%)、好转 119 例 (44.1%), 不详 9 例 (3.3%), 未出现后遗症及死亡病例。

表4 ADR 的处理方法

Table 4 Treatment of ADR

处理方法	n/例	构成比/%
停药	209	56.8
给予地塞米松、甲泼尼龙、西替利嗪、扑尔敏、氯雷他定等药物抗过敏	70	19.0
口服蒙脱石、凝结芽孢杆菌活菌、双歧杆菌四联活菌等调节肠道菌群	32	8.7
调整输液滴速	18	4.9
0.9%氯化钠冲管补液	10	2.7
使用胃复安止吐	5	1.4
使用西咪替丁、奥美拉唑等抑制胃酸分泌药物	5	1.4
吸氧	5	1.4
使用鲨肝醇、重组人粒细胞刺激因子等促细胞增生药物	4	1.1
使用地西洋、氟哌利多镇静抗精神病药物	3	0.8
保肝治疗	3	0.8
大量饮水、减量	3	0.8
给予低分子肝素降血小板	1	0.3
合计	368	100.0

表5 引发严重 ADR 的抗菌药物及其转归

Table 5 Antibacterial drugs inducing severe ADR and outcomes

ADR 分级	药品名称	n/例	构成比/%	临床表现	转归
严重	亚胺培南西司他丁	7	2.6	谵妄、烦躁不安 (5)	好转
				转氨酶升高 (2)	痊愈
	头孢哌酮舒巴坦	6	2.2	白细胞升高、血小板升高 (2)	痊愈
				白细胞减少、粒细胞减少 (3)	痊愈
				转氨酶升高 (1)	好转
				血小板减少	好转
	左氧氟沙星	1	0.4	眼睑下垂、视力下降	痊愈
	美罗培南	1	0.4	剥脱性皮炎	好转
	万古霉素	1	0.4	肌酐升高	痊愈
	克林霉素	1	0.4	血尿	痊愈
头孢呋辛	1	0.4	呼吸困难、皮疹	痊愈	
新的严重	头孢曲松	1	0.4	听力下降、耳鸣	痊愈

2.7 ADR 发生的时间

270 例 ADR 中, 随着用药时间的延长 ADR 发现的例数越少, 用药 1 d 之内出现例数最多, 共 172 例, 占 63.7%, 见表 6。

表6 ADR 发生的时间分布

Table 6 Time distribution of ADR

用药时间	n/例	构成比/%
<1 d	172	63.7
1~3 d	47	17.4
4~7 d	36	13.3
8~14 d	12	4.4
>14 d	3	1.1
合计	270	100.0

3 讨论

3.1 发生 ADR 患者年龄及性别分布

抗菌药物引发的 ADR 发生于各年龄段的患者中, 说明 ADR 发生的普遍性, 男性略高于女性, 这与一些国内外学者研究结果一致^[4-5]。本研究 <10 岁及 >60 岁患者发生 ADR 的比例偏高, 分别占 35.6%、29.6%。可能原因为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 发生率也偏高; 老年人由于生理机能减退, 靶器官对部分药物敏感性增高, 药物生物转化减慢, 用药品种多、用药时间长等用药后易出现蓄积及交叉变态反应, 因此老年患者 ADR 发生率较高^[4]。提示应加强特殊

患者的用药安全问题。

3.2 引发 ADR 的给药途径

本研究引起 ADR 的给药途径通过静脉给药占比远高于口服 (分别占 95.6%、4.4%), 静脉给药后药物直接进入血液与患者内环境接触, 无首关效应, 因此药物的浓度、纯度可直接引起不良反应^[6]。因此, 在病情许可时尽量选择口服给药, 须静脉给药时应加强不良反应监护, 当出现问题时即刻采取相应措施^[7]。本研究口服给药占比很少, 可能与口服药物患者多、难监测、漏报等有关, 因此医务人员需加强对此类患者的宣教。

3.3 引发 ADR 的抗菌药物种类分布

本研究引发 ADR 抗菌药物数量排名前 5 位的药品类别是头孢菌素类 (占 36.8%)、喹诺酮类 (占 23.2%)、碳青霉烯类 (占 10.2%)、大环内酯类 (占 9.5%) 及青霉素类 (占 8.1%), 排名前 3 位的品种为头孢曲松、左氧氟沙星、阿奇霉素, 这与国家药品不良反应监测 2017 年度报告中抗菌药物所致 ADR 数量排名前 3 位 (头孢菌素类、喹诺酮类、大环内酯类) 及品种排名前 3 位 (左氧氟沙星、阿奇霉素、头孢曲松) 相近。头孢菌素类由于抗菌谱较广、药性稳定等优势广泛用于临床; 碳青霉烯类因对 β -内酰胺酶稳定、毒性相对较低等特点广泛用于治疗严重细菌感染性疾病; 喹诺酮类对肺炎链球菌、化脓性链球菌等革兰阳性菌具有明显的杀菌作用, 与其他抗菌药物无交叉耐药、无需皮试等深受医生偏爱, 因此这些药物在临床中大量使用、加之药物

本身的特性及不合理用药现象易导致 ADR 的发生^[8]。本研究头孢曲松、阿奇霉素引发 ADR 患者中儿童最多, 主要因为儿童可选择抗菌药物品种有限。

3.4 ADR 累及器官/系统及临床表现

本研究 ADR 报告中临床表现以皮肤及其附件损害最常见(共 184 例, 占 47.7%), 与国内外报道基本一致^[4], 可能原因是其表现较为直观, 易于诊断。本研究引发此类 ADR 主要为青霉素类和头孢菌素类抗菌药物, 因此使用此类药物应进行皮肤过敏试验, 但有些患者皮试结果可能为假阴性, 因此在用药期间应严密关注患者情况。另外, 本研究中有 5 例患者出现谵妄, 均为亚胺培南西司他丁引起, 有学者报道碳青霉烯类药所致 ADR 累及系统多为神经系统^[9-10], 这可能与其分子结构增强中枢兴奋作用有关, 因此在应用此类药时应考虑其神经毒性, 尤其对于肾功能减退、有神经系统基础疾病的患者更应谨慎用药。

3.5 ADR 处理情况

本研究 ADR 发生后采取停药措施居多, 占 56.8%。其余根据临床症状、病情轻重等给予不同的处理方法。对于出现过敏反应者多给予地塞米松、西替利嗪等对症处理; 对于腹泻者多对症给予蒙脱石及活菌制剂; 对于谵妄、烦躁不安者依情况给予地西洋、氟哌利多镇静抗精神病药物, 其他症状较轻者给予减慢滴速、0.9%氯化钠补液、减少药物剂量或大量饮水等措施。

3.6 ADR 的分级、关联性评价、转归及发生时间

270 例 ADR 中 19 例为严重不良反应, 其中亚胺培南西司他丁和头孢哌酮舒巴坦发生例数多, 这与医院此类药物用量大有一定关系。270 例发生 ADR 患者经相应措施处理后, 多数预后较好, 痊愈 142 例(占 52.6%)、好转 119 例(占 44.1%), ADR 发生时间分布广, 但存在集中趋势, 大部分 ADR 发生于用药后 1 d 内(共 172 例, 占 63.7%), 其中有 133 例发生在用药 1 h 内。提示首次用药时, 应详细询问患者的既往史, 用药初期密切观察患者用

药反应, 及时发现 ADR 并对症采取措施。对于用药后发现 ADR 时间长者, 可能与患者重复用药、药物在体内蓄积及早期症状不明显未被发现等有关。

综上所述, 医务人员对于某些高危易发人群、药品品种可进行重点监护, ADR 发生后及时采取相应措施进行救治。鄂尔多斯市中心医院在 2016 年发布了有关 ADR 上报的奖惩制度, 并开展了对医务人员 ADR 监测报告的相关培训, ADR 上报的例数由 2016 年的 259 例上升为 2017 年的 621 例。因此, 建议医院可通过制定 ADR 上报奖惩制度, 结合 ADR 监测报告及抗菌药物合理应用的培训, 鼓励临床医生积极上报 ADR, 强化医生抗菌药物合理使用意识, 用药前详细询问患者既往史、过敏史等, 减少 ADR 造成的损害, 保证患者用药的安全性和有效性。

参考文献

- [1] 郑丽娜, 李云霞, 吴静. 抗菌药物不良反应分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(10): 2378-2380.
- [2] 姜秀峰. 合理使用抗菌药物的伦理决策 [J]. 医学与哲学, 2013, 34(11B): 4.
- [3] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学 [M]. 第 17 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 334-341.
- [4] 梁河, 韦凤华, 钟丽球. 我院抗菌药物致不良反应 233 例分析 [J]. 中国药房, 2016, 27(5): 632-634.
- [5] Shepherd G, Mohorn P, Yacoub K, et al. Adverse drug reaction deaths reported in United States vital statistics: 1999-2006 [J]. *Ann Pharmacother*, 2012, 46(2): 169-175.
- [6] 廖燕玲, 刘承统, 陈治宇. 2011—2013 年 312 例医院抗感染类药物不良反应分析 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(3): 303-305.
- [7] 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.
- [8] 赵媛媛, 王屏, 银洪汝. 碳青霉烯类抗菌药物致不良反应文献分析 [J]. 中国药房, 2013, 24(10): 933-935.
- [9] 彭婕, 程乐. 我院 73 例碳青霉烯类抗菌药不良反应分析 [J]. 中国药师, 2015, 18(12): 2119-2122.
- [10] 马莉莉, 张健. 碳青霉烯类抗生素的神经毒性 [J]. 药物不良反应杂志, 2010, 12(3): 178-181.