

# 长沙市 2016 年抗感染药物所致新的严重的药品不良反应分析

孙吉<sup>1</sup> 何鸽飞<sup>1</sup> 陈志宏<sup>2</sup> 陈恒<sup>1</sup> 刘晓慧<sup>1</sup> 张顺芝<sup>1</sup>

(1. 长沙市第一医院 长沙 410005; 2. 长沙市食品药品监督管理局)

**摘要** **目的:**了解长沙市 2016 年抗感染药物所致新的和严重的药品不良反应(ADR)的发生特点。**方法:**收集长沙市不良反应监测中心 2016 年收集到的 340 例抗感染药物所致新的和严重的 ADR,采用回顾性分析方法,对 ADR 报告的一般情况、患者性别年龄、给药途径、涉及药物的类别及品种、ADR 累及器官或系统、转归、关联性评价、不合理用药情况与转归等进行统计分析。**结果:**340 例新的和严重的 ADR 中,年龄大于 60 岁的患者所占比例最大;静脉注射给药的患者数超过 55%;ADR 报告的 99.12% 来源于医疗机构;340 例 ADR 共涉及 14 类药物,其中头孢菌素类所占比例最大,而抗结核药物所致严重 ADR 比例最大;ADR 累及的器官或系统以全身损害居多,严重 ADR 中有 130 例(57.85%);340 例 ADR 中存在不合理用药的有 39 例(11.47%),包括给药剂量过大、无适应证用药、药物选择不适宜、联合用药不合理、溶媒选择不适宜、给药频次不适宜、滴注速度不适宜等。**结论:**抗感染药物所致的 ADR 的发生与多种因素有关,临床应重视抗感染药物的合理应用,警惕可能由于抗感染药物的不合理使用而诱发的严重 ADR。另外,在评价是否为新的 ADR 时,要严格按照标准评价,以保证数据的真实准确。

**关键词** 抗感染药物;药品不良反应,新的,严重的;长沙市;合理用药;安全用药

**中图分类号:**R978.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2019)05-0323-05

## Analysis of New and Serious Adverse Drug Reactions Associated with Anti-infection Drugs in Changsha During 2016

Sun Ji<sup>1</sup>, He Gefei<sup>1</sup>, Chen Zhihong<sup>2</sup>, Chen Heng<sup>1</sup>, Liu Xiaohui<sup>1</sup>, Zhang Shunzhi<sup>1</sup>

1. the First Hospital of Changsha, Changsha 410005, China; 2. Changsha Food and Drug Administration

**ABSTRACT** **Objective:** To study the characteristics of new and serious ADR cases which associated with anti-infection drugs in Changsha during 2016. **Methods:** 340 ADR cases induced by anti-infection drugs, which collected from Adverse Reaction Monitoring Center of Changsha in 2016 were retrospectively analyzed in terms of the general situation of ADR report, the sex and age of patients, the route of administration, the types and varieties of drugs involved, ADR involved organs or systems, outcome, correlation evaluation, unreasonable drug use and outcome. **Results:** of the 340 new and severe ADR caused by anti-infective drugs, the proportion of patients older than 60 years was large. The patients with intravenous administration in the route of administration were more than 55%. 99.12% of ADR reports originated from medical institutions; 340 cases of new and severe ADR which induced by anti-infective drugs, involving a total of 14 categories of drugs. The proportion of cephalosporins was the largest. And the proportion of severe ADR caused by anti-TB drugs was the largest. ADR involved in the organ or system with the majority of systemic damage, serious ADR has 130 cases (57.85%). There were unreasonable drug problems in 39 cases, accounting for 11.47%, in which the primary cause was excessive doses, followed by no indication, inappropriate drug selection, unreasonable combination, inappropriate solvent selection, inappropriate dosing frequency and the infusion. **Conclusion:** Anti-infection drugs induced ADR are related with many kinds of factors. It is very important to pay more attention to rational use anti-infection drugs and to prevent serious ADR caused by unreasonable use of drugs. Furthermore, In the evaluation of the new ADR, it must be in strict accordance with standard evaluation and to ensure that the data is true and accurate.

**KEY WORDS** Anti-infection drugs; Adverse drug reactions, new, serious; Changsha; Rational drug use; Safe medication

药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)报告是获取药品使用过程中安全性方面的重要数据及评价基础<sup>[1]</sup>。新的 ADR 和严重 ADR 是影响用药安

全性的两类重要 ADR 信息。在《国家药品不良反应监测年度报告(2017 年)》中,抗感染药品所致 ADR 占化学药品的 32.9%,构成比较大<sup>[2]</sup>。为进一

步分析探讨长沙市新的、严重的 ADR 报告的特点及分布,本文对长沙市 2016 年向国家 ADR 监测中心自愿上报的抗感染药物的新的和严重的 ADR 报告进行了回顾性分析,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

以长沙市药品不良反应监测中心 ADR 报告数据库 2016 年 1 月 1 日~12 月 31 日接收的新的及严重的 ADR 为分析对象。该数据库完全使用国家药品不良反应监测中心数据库软件进行资料录入、管理及分类统计。

### 1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准:①使用抗感染药品后发生的 ADR;②符合新的和严重 ADR 评价标准;③药品名称、ADR 名称等相关信息明确。其中新的 ADR 是药品说明书中未载明的不良反应,或者是说明书已有描述,但发生的性质、程度、后果或者频率与说明书描述不一致或者更严重的,按新的处理。严重的 ADR 是指因服用药品引起以下损害情形之一的反应:(1)引起死亡;(2)致癌、致畸、致出生缺陷;(3)对生命有危险并能够导致人体永久的或显著的伤残;(4)对器官功能产生永久损伤;(5)导致住院或住院时间延长。

### 1.3 ADR 关联性评价

ADR 关联性评价采用我国《药品不良反应报告和监测工作手册》2012 版<sup>[3]</sup>中的 ADR 因果判定方法,结果包括肯定、很可能、可能、可能无关、待评价以及无法评价等。纳入评价结果为肯定、很可能、可能的 ADR 报告。

### 1.4 分析项目

对 ADR 报告的一般情况、患者性别、年龄、给药途径、涉及药物的类别及品种、ADR 累及器官或系统、转归、关联性评价、不合理用药情况与转归等进行统计分析。根据 2015 年国家卫计委发布的《抗菌

药物临床应用指导原则》<sup>[4]</sup>以及桑福德抗微生物治疗指南<sup>[5]</sup>等制定合理用药评价标准,对 ADR 病例用药合理性进行评价。

## 2 结果

### 2.1 新的 ADR 及严重 ADR 报告的一般情况

长沙市 2016 年抗感染药物所致新的和严重的 ADR 报告共 524 例,其中新的 ADR 299 例,经审核确认 121 例,剔除可能无关、待评价或无法评价的病例 4 例,共 117 例;严重的 ADR 225 例,剔除可能无关、待评价或无法评价的病例 2 例,共 223 例。两者合计 340 例。其中 337 例(99.12%)由医疗机构上报,3 例(0.88%)由药品经营企业上报。

### 2.2 发生 ADR 患者的性别和年龄分布情况

117 份新的 ADR 报告中,男 32 例,女 85 例,年龄 > 60 岁的患者比例达 27.35%;223 份严重的 ADR 的报告中,男 141 例,女 82 例,年龄 > 60 岁的患者比例达 29.15%。见表 1。

### 2.3 引起可疑药品的给药途径分布

在 340 份 ADR 报告中,静脉注射途径给药构成比最大(>55%),其次为口服给药(>33%)。见表 2。

表 2 发生 ADR 患者的给药途径分布

给药途径	新的 ADR	构成比(%)	严重 ADR	构成比(%)
静脉注射	67	57.26	122	54.71
口服	40	34.19	91	40.81
肌肉注射	2	1.71	9	4.04
阴道给药	6	5.13	0	0
吸入	1	0.85	0	0
局部给药	1	0.85	1	0.45
合计	117	100.00	223	100.00

### 2.4 新的及严重 ADR 病例涉及的抗感染药物类别

在 340 例 ADR 涉及的药品种类有 14 种,其中头孢菌素类引发新的(20.51%)及严重的(19.73%)ADR 构成比均较大,而抗结核药物所致严重的 ADR 占比最大(38.57%)。见表 3。

表 1 发生 ADR 患者的性别和年龄分布

类别	性别	年龄(岁)								合计(n)	构成比(%)
		≤10	>10~20	>20~30	>30~40	>40~50	>50~60	>60~70	>70		
新的 ADR	男	4	1	1	6	2	2	6	10	32	27.35
	女	0	1	26	15	15	12	9	7	85	72.65
	合计	4	2	27	21	17	14	15	17	117	100.00
构成比(%)		3.42	1.71	23.08	17.95	14.53	11.97	12.82	14.53	100.00	
严重 ADR	男	15	6	11	9	25	31	32	12	141	63.23
	女	0	13	11	9	14	14	11	10	82	36.77
	合计	15	19	22	18	39	45	43	22	223	100.00
构成比(%)		6.73	8.52	9.87	8.07	17.49	20.18	19.28	9.87	100.00	

表 3 发生 ADR 抗感染药物种类分布情况

抗感染药物种类	新的 ADR		严重 ADR	
	例数 (n)	构成比 (%)	例数 (n)	构成比 (%)
其他抗菌药	27	23.08	9	4.04
头孢菌素类	24	20.51	44	19.73
喹诺酮类	12	10.26	16	7.17
抗病毒药	10	8.55	17	7.62
青霉素类	10	8.55	25	11.21
大环内酯类	10	8.55	5	2.24
抗真菌药	9	7.69	8	3.59
抗结核药	8	6.84	86	38.57
其他 β-内酰胺类	4	3.42	2	0.90
四环素类	2	1.71	1	0.45
林可霉素类	1	0.85	0	0
多肽类抗生素	0	0	5	2.24
氨基糖苷类	0	0	4	1.79
抗麻风药	0	0	1	0.45
合计	117	100.00	223	100.00

2.5 引起新的及严重 ADR 的抗感染药物前 10 位药品和病例数

引发新的 ADR 中排名前 5 位的抗感染药品分别为硝呋太尔、奥硝唑、阿奇霉素、利巴韦林及左氧氟沙星；而引发严重 ADR 的抗感染药物主要为抗结核药物。见表 4。

2.6 ADR 累及器官或系统及临床表现

根据《世界卫生组织 ADR 术语集》对 ADR 累及的器官、系统及临床表现进行分类,ADR 多数累及患者的皮肤及附件、中枢及外周神经、胃肠道、呼吸等多个器官、系统,造成全身性损害的最多。最常见的表现为发生过敏性休克、发热、畏寒,新的和严重 ADR 分别为 35.04% 和 57.85%;其次累及皮肤及附件及肝胆系统。新的 ADR 中累及皮肤及附件的患者占比 23.93%,严重 ADR 累及肝胆系统的患者占比 21.52%。见表 5。

表 5 新的及严重 ADR 累及器官或系统及临床表现

累及器官或系统	主要临床表现	新的 ADR		严重 ADR	
		例数 (n)	构成比* (%)	例数 (n)	构成比** (%)
全身性损害	发热、畏寒、过敏性休克	41	35.04	129	57.85
皮肤及附件	皮疹、皮炎、瘙痒、荨麻疹、潮红、红斑	28	23.93	19	8.52
中枢及外周神经	头晕、头痛、震颤、耳鸣、失眠、烦躁	12	10.26	3	1.35
胃肠道	恶心、呕吐、腹胀、腹泻、腹痛	8	6.84	2	0.90
呼吸系统	呼吸困难、胸闷不适	7	5.98	2	0.90
用药部位损害	注射部位红肿、刺痒、疼痛	7	5.98	1	0.45
肌肉骨骼肌	肌痛、关节痛	6	5.13	0	0
神经紊乱	精神错乱、异常	5	4.27	1	0.45
泌尿系统	排尿异常	2	1.71	10	4.48
血液系统	白细胞、血小板异常	1	0.85	7	3.14
肝胆系统	肝功能异常(转氨酶升高)	0	0	48	21.52
心血管系统	血压升高、血压降低、心悸、心率减慢	0	0	0	0
代谢及营养	高尿酸血症等	0	0	1	0.45
合计		117	100.00	223	100.00

注:\* 累及器官或各系统的例数占全部新的 ADR 病例数的百分比;\*\* 累及器官或各系统的例数占全部严重的 ADR 病例数的百分比。

表 4 引发新的及严重 ADR 居前 10 位的药品和病例数

药品名称	新的 ADR		严重 ADR	
	例数 (n)	构成比* (%)	药品名称	例数 (n) 构成比** (%)
硝呋太尔	15	12.82	异烟肼	19 8.52
奥硝唑	10	8.55	吡嗪酰胺	18 8.07
阿奇霉素	8	6.84	利福平	16 7.17
利巴韦林	7	5.98	乙胺丁醇	15 6.73
左氧氟沙星	7	5.98	头孢哌酮/舒巴坦	14 6.28
头孢呋辛	7	5.98	左氧氟沙星	13 5.83
哌拉西林/舒巴坦	4	3.42	乙胺吡嗪利福异烟片	11 4.93
莫西沙星	4	3.42	哌拉西林/他唑巴坦	10 4.48
氟康唑	3	2.56	头孢曲松	9 4.04
头孢他啶	3	2.56	两性霉素 B	5 2.24
合计	69	58.97	合计	130 58.30

注:\* 发生例数占全部新的 ADR 病例数的百分比;\*\* 发生例数占全部严重的 ADR 病例数的百分比。

2.7 ADR 转归情况

340 例新的及严重的 ADR 发生后,均采用立即停药,予以相应的对症处理。其中 117 例新的 ADR 大部分痊愈 (39.32%) 和好转 (57.26%); 223 例严重的 ADR 中,患者多数痊愈 (32.29%) 或好转 (62.78%),有 1 例死亡 (0.45%)。见表 6。

表 6 新的及严重 ADR 转归情况

疾病转归	新的 ADR		严重 ADR	
	例数 (n)	构成比 (%)	例数 (n)	构成比 (%)
痊愈	46	39.32	72	32.29
好转	67	57.26	140	62.78
未好转	1	0.85	6	2.69
有后遗症	1	0.85	1	0.45
不详	2	1.71	3	1.35
死亡	0	0.00	1	0.45
合计	117	100.00	223	100.00

2.8 药品不良反应关联性评价结果

117 例新的 ADR 中评价为肯定的有 20 例

(17.09%), 很可能的 41 例 (35.04%), 可能的 56 例 (47.86%); 在 223 例严重 ADR 中, 评价为肯定的有 30 例 (13.45%), 很可能的 96 例 (43.05%), 可能的 97 例 (43.50%)。

## 2.9 引发新的及严重 ADR 的不合理用药情况

在 117 例新的 ADR 中, 存在不合理用药问题的有 15 例; 严重 ADR 中, 存在不合理用药问题的有 24 例。见表 7。

表 7 新的及严重 ADR 不合理用药情况

不合理类型	新的 ADR		严重 ADR	
	例数 (n)	构成比* (%)	例数 (n)	构成比** (%)
无适应证用药	7	5.98	6	2.69
药物选择不适宜	4	3.42	1	0.45
联合用药不合理	1	0.85	1	0.45
剂量过大	2	1.71	6	2.69
溶媒不足	0	0	2	0.90
给药频次不适宜	0	0	8	3.59
滴注速度不适宜	1	0.85	0	0
合计	15	12.82	24	10.76

注: \* 不合理用药类型发生例数占全部新的 ADR 病例数的百分比; \*\* 不合理用药类型发生例数占全部严重的 ADR 病例数的百分比。

## 3 讨论

本组资料提示, 抗感染药物所致的新的及严重的 ADR 中有近 30% 为老年患者, 老年人肝肾功能减退, 药物代谢减慢, 药物在体内发生蓄积, 易导致 ADR 的发生。Mandavi 等<sup>[6]</sup>的一项印度老年患者 ADR 发生的危险因素研究中, 通过 logistic 回归分析, 年龄大于 80 岁是导致老年患者发生 ADR 的危险因素 ( $OR = 1.7$ )。在本次研究中有 1 例 83 岁患者, 因慢阻肺急性加重期, 2016 年 4 月 10 日 10:02 使用哌拉西林/他唑巴坦 4.5 g 静滴抗感染治疗, 滴速为 40 滴/min, 11:00 滴注完, 12:00 患者下床解小便后突发呼之不应, 后神志昏迷。考虑过敏性休克, 继之出现心跳呼吸骤停, 给予心肺复苏, 气管插管, 呼吸机辅助呼吸等对症支持治疗后病情无好转, 于 4 月 13 日 15:54 死亡, 怀疑其死亡与哌拉西林/他唑巴坦的关联性为可能相关。这也证实了老年患者在使用抗感染药物后, 发生严重 ADR 的风险会更高, 因此老年患者在使用药物的过程中应注意: ①合理选择药物, 根据老年人生理、病理以及药动学特点, 遵循“最少数量的药物, 最小有效剂量”的原则; ②用药从小剂量开始, 注意药物、饮食等之间的相互作用; ③提高用药依从性, 医务人员应定期随访治疗效果; ④在滴注过程中注意滴速, 切勿过快<sup>[7]</sup>。

另外, 本研究发现抗感染药物导致严重 ADR 最多的种类为抗结核药, 占 38.22%, 其次为头孢菌素类。可能与我国结核患者人数多, 抗结核药物用量大相关<sup>[8]</sup>。

已有研究证实剂量过大、联合用药等不合理用药问题均会增加患者发生 ADR 的风险<sup>[5,9]</sup>。本文也发现 39 例患者存在不合理用药问题, 占全部 ADR 患者的 11.3%, 主要表现为无明显指征用药、药物选择不适宜、剂量过大、溶媒量不足、滴注速度过快、联合用药不适宜等问题。研究结果与方静等<sup>[10]</sup>的报道相比, 本研究不合理用药相对比例较少, 但是存在的不合理现象类似。临床用药过程中, 医务人员需要严格把握适应证及正确的给药方法, 合理地使用抗感染药物。

静脉注射途径给药所致的 ADR 构成比最大, 超过半数患者的给药途径为静脉给药。这与国内很多相关研究结果<sup>[11,12]</sup>一致。另外, 药品生产企业作为药品安全的第一责任人, 应在药品上市后主动收集来源于各种途径的 ADR 信息, 在药品不良反应的监控中要处于主动地位<sup>[13]</sup>, 但是在 340 份 ADR 报告中, 仅 3 份来自药品经营企业 (0.88%), 没有药品生产企业上报的病例。在 2017 年国家药品不良反应监测报告中<sup>[2]</sup>, 来自医疗机构的报告占 88.0%, 来自药品经营企业的报告占 9.9%, 来自药品生产企业的报告占 1.8%, 这与本文结果类似。可见我国药品生产企业普遍不重视 ADR 病例的报告。

新的 ADR 是药品说明书中未载明的不良反应, 或者是说明书已有描述, 但发生的性质、程度、后果或者频率与说明书描述不一致或者更严重的, 按新的 ADR 处理。但本文前期分析发现, 纳入的 524 例 ADR 中, 299 份新的 ADR 中有 178 份 ADR 报告将不是新的 ADR 却评价为新的 ADR。例如将注射用克林霉素磷酸酯导致的脸上皮肤出现红色斑疹并伴有瘙痒、氟胞嘧啶导致的胃肠道反应、注射用头孢西丁所致的皮疹等评价为新的 ADR。因此在后期的统计中将其进行剔除。同时需要医务人员注意的是, 这种错误结果会导致国家的 ADR 数据<sup>[2]</sup>出现偏差, 影响药物评价。因此在今后的 ADR 病例分析和上报过程中, 应严格按照评价标准来评价每一份 ADR 报告。

## 参 考 文 献

- 1 陈新谦, 金有缘, 汤光. 新编药物学[M]. 第 17 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 3-23

- 2 国家药品监督管理局. 国家药品不良反应监测年度报告(2017年)[EB/OL]. (2018-04-19) [2018-08-01] <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2050/227761.html>
- 3 国家食品药品监督管理总局药品评价中心. 药品不良反应报告和监测工作手册[EB/OL]. (2013-04-26) [2018-08-01] <http://www.cdr-adr.org.ca/was5/wed/search>
- 4 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则2015年版[M]. 北京:人民卫生出版社, 2015:35-129
- 5 何鸽飞, 胡咏华, 黄娟娟, 等. 评分制抗菌药物处方医嘱点评模式的建立与效果分析[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(4):346-349
- 6 Mandavi K, D`Cruz S, Sachdev A, et al. Adverse drug reactions & their risk factors among Indian ambulatory elderly patients[J]. Indian J Med Res, 2012, 136(3):404-410
- 7 龙丽萍, 周于禄, 阳国平. 309例老年人严重药品不良反应报告分析[J]. 中国药物警戒, 2009, 6(1):26-30
- 8 Liu Q, Ma A, Wei L, et al. China's tuberculosis epidemic stems from historical expansion of four strains of *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Nat Ecol Evol, 2018, 2(12):1982-1992
- 9 Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV, et al. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting[J]. Clin Interv Aging, 2014, 9:2079-2086
- 10 方静, 周学琴. 抗感染药物不良反应/事件报告因素相关因素分析及预防[J]. 中国抗生素杂志, 2012, 37(2):141-144
- 11 刘庭超, 李治纲. 我院347例抗菌药物致不良反应分析[J]. 中国药房, 2010, 21(30):2865-2867
- 12 李祥, 刘皈阳, 阎媛媛. 1340例抗感染药物不良反应分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2001, 11(1):54-55
- 13 董铎. 生产企业药品不良反应报告和监测制度研究[D]. 沈阳:沈阳药科大学博士论文, 2012

(2018-08-10 收稿 2019-03-10 修回)