

由药品不良反应/事件看我院抗菌药物临床应用药物相关问题

曹凤 龚文娟 吴方建

(长江航运总医院药学科 武汉 430010)

摘要 目的:对我院抗菌药物不良反应/事件(ADR/ADE)进行调查分析,探讨我院抗菌药物临床应用的药物相关问题(drug-related problems, DRPs),为我院抗菌药物的临床合理应用提供依据。**方法:**以我院2015年1月~2018年6月上报的242例抗菌药物相关ADR/ADE为研究对象,探讨其发生特点,同时采用DRPs分类法对抗菌药物使用的必要性、有效性、安全性进行评价研究。**结果:**242例抗菌药物ADR/ADE病例中,女性多于男性,≥60岁患者占53.72%;共涉及9大类31个品种的药品,头孢菌素类构成比(47.93%)最高,左氧氟沙星和环丙沙星所致ADR/ADE病例最多,给药途径以静脉注射为主(94.63%);严重ADR/ADE 22例(9.09%)。涉及DRPs具体问题分类有DRP2、DRP3、DRP4、DRP5、DRP6,分别为5例、12例、5例、186例和34例。**结论:**应重视抗菌药物临床应用的DRPs,预防抗菌药物ADR/ADE的发生,促进抗菌药物安全合理应用。

关键词 抗菌药物;药物相关问题;药品不良反应/事件;Granada-II分类法;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)01-0039-05

Analysis on Drug-related Problems of Antibiotics in Clinical Application based on Adverse Drug Reaction/events in Our Hospital

Cao Feng, Gong Wenjuan, Wu Fangjian

Department of Pharmacy, General Hospital of Yangtze River Shipping, Wuhan 430010, China

ABSTRACT Objective: Through investigating and analysing the antibiotics adverse reactions/events (ADR/ADE), discussing the drug-related problems (DRPs) in the clinical application of antibacterial drugs, to provide evidence for the clinical rational application of antibacterial drugs in our hospital. **Methods:** 242 cases of antibiotic ADR/ADE collected from January 2015 to June 2018 in our hospital as the research objects. The occurrence characteristics were discussed, and the clinical effectiveness, necessity, safety of antibacterial-related problems were evaluated using classification method in our hospital. **Results:** Among the 242 cases of antibiotics ADR/ADE, mainly patients were over 60 years old (53.72%); 9 categories and 31 varieties of antibiotics were involved. The cephalosporin constituent ratio were highest (47.93%), the levofloxacin and ciprofloxacin cases were most resulted from ADR/ADE. The route of administration was mainly intravenous injection (94.63%), and severe ADR/ADE was 22 cases (9.09%). The specific problems related to DRPs were classified into DRP2 (5 cases), DRP3 (12 cases), DRP4 (5 cases), DRP5 (186 cases), and DRP6 (34 cases). **Conclusion:** We should pay attention to the DRPs for the clinical application of antibacterial drugs, targeted prevention of ADR/ADE caused by antibacterial drugs, so as to promote the safe and rational application of antibacterial drugs.

KEY WORDS Antibiotics; Drug-related Problems; Adverse drug reaction/events; Spanish Granada-II Classification; Rational drug use; Safe medication

抗菌药物是临床应用最广泛的药物之一,在治疗各种感染性疾病中发挥着重要的作用^[1]。随着抗菌药物使用频率增高,其不良反应/事件(ADR/ADE)也随之增加,这些ADR/ADE的发生除与抗菌药物自身因素有关外,还与临床应用的合理性相关,因此需要应用科学的方法评价抗菌药物临床应用药物相关问题(drug-related problems, DRPs),为抗菌药物临床合理应用提供参考,保障患者用药安全。

DRPs指与药物治疗相关或可能相关的不理想事件,已经或可能会干扰预期的治疗结果^[2]。DRPs不仅包括ADR/ADE,还包含了药物临床应用的其他类型的问题。目前,各国相继衍生出很多不同的分类法,但仅西班牙药物相关性问题的研究法(Granada-II分类法)^[3]在大量国际著作中应用,公认为是一种权威的分类方法^[4,5]。目前国内采用Granada-II分类法分析DRPs的研究不多。本文以我院2015

基金项目:武汉市卫生与计划生育委员会科研项目(编号:WX17Z23)

通讯作者:吴方建 Tel:(027)82451307 E-mail:835310522@qq.com

年1月~2018年6月发生242例抗菌药物ADR/ADE病例为研究对象,分析我院抗菌药物ADR/ADE发生的药物流行病学特点,同时采用Granada-II分类法,对抗菌药物临床应用DRPs进行必要性、安全性、有效性分析,为我院抗菌药物临床应用提供一定的参考。报道如下。

1 资料与方法

在国家药品不良反应监测系统中调取我院2015年1月~2018年6月上报的ADR/ADE病例报告共1009例,其中抗菌药物ADR/ADE 242例,占比23.98%。采用药品不良反应评分表-诺氏量表(Narajós)^[6]对ADR/ADE进行关联性评价,评分为可能、很可能、肯定的纳入统计,结果如表1所示,共纳入242例抗菌药物ADR/ADE。按照患者基本情况、涉及药品品种、给药途径、ADR/ADE类型及严重程度等依次分类汇总,分析我院抗菌药物ADR/ADE发生的药物流行病学特点。

表1 诺氏药物不良反应评估量表评价结果

分值分布(分)	评价结果	ADR/ADE例数
≥9	肯定	45
5~8	很可能	87
1~4	可能	110

同时根据药品说明书、《抗菌药物临床应用指导原则》等资料^[7-9],采用Granada-II分类法(分类标准见表2),分析242例ADR/ADE病例使用抗菌药物的合理性,对抗菌药物临床应用DRPs进行必要性、安全性、有效性分析。

表2 Granada-II分类标准

分类	药物相关问题	主要表现
必要性	DRP1 疾病未得到治疗,未得到所需的药物治疗	未使用所需的药物
	DRP2 使用不必要的药物,用药不对症	没有用药适应证,用药不对症
有效性	DRP3 药物非定量的无效	使用错误的药物
	DRP4 药物定量的无效	药物剂量过低,使用次数过少,疗程太短
安全性	DRP5 药物非定量的安全性	患者自行用药,患者自身的特异性以及使用有潜在的安全问题的药物,禁忌证用药,药品不良反应,溶媒选择不合理,溶媒量过少,存在配伍禁忌的药物接瓶输注而未冲管,给药途径不合理
	DRP6 药物定量的安全性	治疗指数过窄的药物相互作用,重复用药,药物使用剂量高于日规定剂量,疗程过长

2 结果

2.1 抗菌药物ADR/ADE的药物流行病学特点

2.1.1 患者基本情况 242例发生ADR/ADE的

患者中,男性102例,女性140例;年龄1~92岁,平均年龄65岁。患者年龄、性别分布见表3。

表3 患者的年龄、性别分布情况(n,%)

年龄(岁)	男性	女性	合计	构成比(%)
≤20	3	3	6	2.48
21~30	7	14	21	8.68
31~40	14	10	24	9.92
41~50	13	11	24	9.92
51~60	9	28	37	15.29
61~70	28	27	55	22.73
71~80	10	21	31	12.81
≥81	18	26	44	18.18
合计	102	140	242	100.00

2.1.2 发生ADR/ADE的抗菌药物品种及临床表现 242例抗菌药物ADR/ADE共涉及9大类31个品种(见表4),主要为头孢菌素类和氟喹诺酮类。发生ADR/ADE前10位抗菌药物品种、构成比及临床表现见表5,左氧氟沙星和环丙沙星病例数最多,其次为头孢他啶。

表4 发生ADR/ADE的抗菌药物种类及比例

抗菌药物种类	例数	构成比(%)	药品名称(例数)
头孢菌素类	116	47.93	头孢他啶(30)、头孢哌酮/舒巴坦(19)、头孢西丁(18)、头孢唑林(10)、头孢美唑(8)、头孢硫脒(7)、头孢唑辛(6)、头孢曲松(5)、头孢替唑(4)、头孢孟多(4)、头孢羟氨苄(2)、头孢哌酮/他唑巴坦(1)、头孢克肟(1)、头孢地嗪(1)
氟喹诺酮类	75	30.99	左氧氟沙星(32)、环丙沙星(32)、莫西沙星(9)、诺氟沙星(2)
青霉素类	12	4.96	阿莫西林/氟氯西林(6)、哌拉西林/他唑巴坦(3)、青霉素(1)、阿莫西林(1)、阿莫西林/克拉维酸钾(1)
大环内酯类	10	4.13	克拉霉素(5)、阿奇霉素(5)
糖肽类	10	4.13	万古霉素(10)
碳青霉烯类	8	3.31	比阿培南(4)、美罗培南(4)
氨基糖苷类	6	2.48	依替米星(6)
硝基咪唑类	3	1.24	替硝唑(3)
林可酰胺类	2	0.83	克林霉素(2)

2.1.3 ADR/ADE类型及严重ADR/ADE病例情况

按《药品不良反应报告和监测管理办法》^[10]中的定义进行分类,242例ADR/ADE中,一般的ADR/ADE 220例,其中新的一般的ADR/ADE 20例;严重的ADR/ADE 22例(见表6),其中新的严重的ADR/ADE 4例。

2.1.4 抗菌药物ADR/ADE给药途径分布情况

242例抗菌药物ADR/ADE中,给药途径包括静脉注射229例,占比94.63%;口服给药13例,占比5.37%。

2.2 抗菌药物临床应用DRPs具体问题

242例ADR/ADE病例存在的DRPs包括:①必

表 5 发生 ADR/ADE 前 10 位抗菌药物名称、构成比及临床表现

药品名称	例数	构成比 (%)	ADR 临床表现(例次)
左氧氟沙星	32	13.22	皮疹(11);瘙痒(7);恶心(6);呕吐(4);静脉炎(2);头晕(2);水肿;局部红肿;精神障碍;语言障碍;失眠;呃逆;耳鸣;下肢酸胀;兴奋;烦躁;胸闷;心悸;昏迷;潮红
环丙沙星	32	13.22	瘙痒(10);静脉炎(8);皮疹(7);失眠;心慌(4);气喘;恶心(4);呕吐(4);胸闷(4);腹胀(2);皮肤发红;头晕;风团;瘙痒;头晕;乏力;心悸;出汗;腹痛;颤抖;红斑疹
头孢他啶	30	12.40	瘙痒(12);皮疹(11);恶心(3);呕吐(3);肌肉颤抖(3);畏寒;寒战;四肢厥冷;白细胞减少;肾功能异常;胆红素升高;呼吸困难;真菌感染;腹泻;头痛;心慌
头孢哌酮/舒巴坦	19	7.85	凝血障碍(5);皮疹(4);非特异性出血;维生素 K 缺乏;腹泻;心慌;潮红;药物热;瘙痒;肝损伤;口腔出血;双硫仑样反应;血小板减少
头孢西丁	18	7.44	皮疹(10);腹泻(3);瘙痒(2);心慌(2);胸闷(2);呃逆;喉头水肿;腹痛;恶心;呕吐
头孢唑林	10	4.13	瘙痒(3);皮疹(3);注射部位疼痛,恶心,头晕;呕吐,胸闷;恶心;多汗;苍白,胸骨下胸痛;恶心;面色改变;出汗,意识丧失
万古霉素	10	4.13	皮疹(4);瘙痒(2);潮红;心慌;胸闷;肝功能异常,丘疹;瘙痒;肾功能损害
莫西沙星	9	3.72	癫痫;心慌;胸闷;静脉炎;恶心;呕吐;烦躁;抽搐;低血压;口干;局部麻木、颤抖;低血糖;心悸;局部颤抖、喘息;皮肤潮红;畏寒
头孢美唑	8	3.31	皮疹(6);头晕;心慌,风团,恶心,胸闷;心慌、心悸,打嗝,睡眠障碍
头孢硫脒	7	2.89	皮疹(4);心悸,打嗝,睡眠障碍

表 6 严重 ADR/ADE 病例涉及品种及临床表现

怀疑药品	例数	临床表现
头孢唑林	2	胸闷、恶心、多汗、苍白;意识丧失
头孢曲松	2	畏寒、高热;胸闷;呕吐
头孢哌酮/舒巴坦	2	非特异性出血;双硫仑样反应
头孢呋辛	2	过敏性休克
哌拉西林/他唑巴坦	2	过敏性休克;白细胞减少
万古霉素	2	潮红、心慌、胸闷;肾功能损害
头孢西丁	1	喉头水肿*;瘙痒、皮疹
头孢他啶	1	药物性皮炎
头孢美唑	1	胸闷、心慌
比阿培南	1	癫痫小发作
阿莫西林/氟氯西林	1	皮疹、瘙痒;喉头水肿*、呼吸困难
莫西沙星	1	癫痫
克林霉素	1	腹泻;呃逆、腹胀
左氧氟沙星	1	精神障碍;语言障碍*
环丙沙星	1	胸闷、心慌;颤抖*
依替米星	1	休克

注: * 为新的严重的不良反应。

要性问题,表现在无用药适应证,用药不对症;②有效性问题,表现在使用错误的药物,选药不适宜,药

物使用次数过少;③安全性问题,表现在患者自身的特异性以及使用有潜在的安全问题的药物,ADR,配伍禁忌,药物使用剂量过高,疗程过长。见表 7。

表 7 抗菌药物临床应用 DRPs 具体问题

分类	DRPs 分类	主要表现	病例数	构成比 (%)
必要性	DRP2	无用药适应证,用药不对症	5	2.07
有效性	DRP3	使用错误的药物,选药不适宜	12	4.96
	DRP4	药物使用次数过少	5	2.07
安全性	DRP5	患者自身的特异性以及使用有潜在的安全问题的药物	9	3.72
		药品不良反应	174	71.90
		配伍禁忌	3	1.24
	DRP6	药物使用剂量过高	11	4.55
		疗程过长	23	9.50
	合计		242	100.00

3 讨论

3.1 抗菌药物 ADR/ADE 发生的药物流行病学特点

3.1.1 患者年龄、性别与 ADR/ADE 关系 由表 3 可见,发生 ADR/ADE 的患者中女性居多,这可能与女性对 ADR 的敏感性高有关^[11]。60 岁以上老年患者所占比例最高,为 53.72%。这可能与老年患者常合并其他基础疾病,用药种类较多,临床治疗需要采取联合用药,同时老年患者组织器官逐渐老化,药物的吸收、分布、代谢和排泄功能减弱,较易发生 ADR^[12]。

3.1.2 药品品种、临床表现与 ADR/ADE 关系 242 例抗菌药物 ADR/ADE 共涉及 9 大类 31 个品种,头孢菌素类 ADR/ADE 构成比达 47.93%,主要品种有头孢他啶、头孢哌酮/舒巴坦、头孢西丁等。头孢菌素类药物的内源性杂质如自身聚合物、降解产物,以及外源性杂质等均可引起不良反应;同时,头孢菌素类抗菌谱广,品种及剂型较多,临床使用广泛,发生 ADR 的病例也相应增加^[13]。氟喹诺酮类 ADR/ADE 占比 30.99%,其中左氧氟沙星和环丙沙星病例数最多。喹诺酮类抗菌药抗菌谱广,与其他抗菌药物无交叉耐药性,且使用无需皮试,但其具有光敏毒性,且脂溶性强,更易穿透黏膜屏障,从而易造成皮肤、胃肠道等多系统损伤^[14]。使用氟喹诺酮类抗菌药时,需对皮肤及胃肠道密切监护,加强用药教育。为避免或减少其 ADR,临床应严格遵循《抗菌药物临床应用指导原则》,合理正确使用抗菌药物。

3.1.3 严重 ADR/ADE 242 例 ADR/ADE 中,严重 ADR/ADE 有 22 例(9.09%)。引起严重的

ADR/ADE 的抗菌药物主要为头孢呋辛、头孢唑林、头孢曲松、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、万古霉素等。严重 ADR/ADE 的临床表现主要有过敏性休克、意识丧失、双硫仑样反应、胃肠道反应、肾功能损害、皮肤反应、癫痫发作等,经停药和对症处理后,患者情况基本好转。

3.1.4 抗菌药物 ADR/ADE 给药途径分布情况

242 例抗菌药物 ADR/ADE 中,静脉注射 229 例,占 94.63%,口服给药 13 例。静脉注射无吸收过程,药物直接进入血液,药效作用迅速,是临床常用的给药方式,但由于抗菌药物静脉注射直接进入血液,其滴注速度、微粒、渗透压、pH 等均可引起 ADR/ADE,建议临床医生慎重选择静脉注射抗菌药物,遵循“能口服不肌内注射,能肌内注射不静脉给药”的原则^[7],优先选择口服给药,对于必须静脉途径给药的抗菌药物,应遵循说明书,给予正确的用法用量,调节适当的滴速及正确的溶剂,加强用药监护,以降低静脉给药风险,防范 ADR/ADE 的发生。

3.2 抗菌药物临床应用 DRPs 具体问题分析

我院抗菌药物 ADR/ADE 病例 242 例,占同期上报的全部药品 ADR/ADE 的 23.98%,构成比居首位。这些 ADR/ADE 除与抗菌药物本身有关,还与其不合理使用有关。本文采用 Granada-II 分类法,对 242 例发生 ADR/ADE 的病例分析抗菌药物临床应用药物相关问题。

3.2.1 用药必要性问题 242 例病例的抗菌药物临床应用 DRPs 中,必要性问题无 DRP1,仅有 DRP2,为无用药适应证,主要表现为无感染性诊断及相关感染指标而使用抗菌药物。《抗菌药物临床应用指导原则》^[7]规定诊断为细菌性感染者方有指征应用抗菌药物。

3.2.2 用药有效性问题 242 例病例的抗菌药物临床应用 DRPs 中,有效性问题有 DRP3 和 DRP4。DRP3 主要表现在抗菌药物品种选择不合理,如清洁手术围手术期预防用药选用头孢哌酮/舒巴坦、头孢哌酮/他唑巴坦、头孢他啶等预防切口感染等。《抗菌药物临床应用指导原则》^[7]规定,清洁手术围手术期通常不需预防用抗菌药物,如需使用应根据可能的污染菌种类及其对抗菌药物敏感性、药物能否在手术部位达到有效浓度等综合考虑,清洁手术围手术期预防用药常选用一、二代头孢菌素预防感染。DRP4 主要表现在药物使用次数过少,如 β -内酰胺类为时间依赖型抗菌药物,需要每日多次给药,保持平稳有效的血药浓度。本次研究发现 5 例头

孢菌素类药物每日一次给药,易造成血药浓度波动,引起 ADR,还可导致耐药菌的产生。《抗菌药物临床应用指导原则》^[7]规定抗菌药物严格按照药品说明书规定的用法用量用药。

3.2.3 用药安全性问题 242 例病例的抗菌药物临床应用 DRPs 中,安全性问题有 DRP5 和 DRP6。DRP5 表现为:①患者自身的特异性以及使用有潜在的安全问题的药物,如对于肝肾功能不全者的患者要禁用或慎用相应的抗菌药物,使用时要监测患者血药浓度,严格按说明书调整给药剂量。发现左氧氟沙星用于肝肾功能不全的老年患者治疗泌尿系感染未降低给药剂量。②ADR 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或意外的有害反应^[10]。242 例抗菌药物 ADR/ADE 中有 174 例为 ADR,占 71.90%。③配伍禁忌,如头孢孟多酯钠与地塞米松,加入 0.9% 氯化钠注射液 250 ml 治疗急性化脓性中耳炎,两者存在配伍禁忌。

DRP6 表现为:①药物使用剂量过高,如头孢呋辛注射液用于清洁手术预防感染术前 0.5 ~ 1 h 给药单次计量给予 3.0 g,建议按照说明书给予 1.5 g 头孢呋辛预防感染。②疗程过长,如围手术期预防用药时间过长,超过 48 h。《抗菌药物临床应用指导原则》^[7]规定清洁手术的预防用药时间不超过 24 h,心脏手术可视情况延长至 48 h。清洁-污染手术和污染手术的预防用药时间亦为 24 h,污染手术必要时延长至 48 h。过度延长用药时间并不能进一步提高预防效果,且预防用药时间超过 48 h,耐药菌感染机会增加。

3.3 由 ADR/ADE 看我院抗菌药物临床应用药物相关问题

本文采用 Granada-II 分类法,对 242 例发生 ADR/ADE 的病例分析抗菌药物临床应用药物相关问题。所研究 242 例 ADR/ADE 的发生除与抗菌药物本身有关,还与抗菌药物不合理使用有关。从各类抗菌药物临床应用 DRPs 数据来看,涉及 DRPs 具体问题分类有 DRP2、DRP3、DRP4、DRP5、DRP6,分别有 5 例、12 例、5 例、186 例及 34 例。这些药物相关问题反映出我院抗菌药物临床不合理问题主要有无适应证用药,选药不适宜,用法用量不适宜,药物配伍禁忌、用药疗程过长等。针对我院抗菌药物 ADR/ADE 的药物流行病学特点及临床应用 DRPs 具体问题,建议:①医院管理部门需加强对抗菌药物临床应用的监管以及药品不良反应安全性监测管理;②医生严格执行抗菌药物分级管理制度,遵照

《抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)》以及药品说明书规范使用抗菌药物,加强用药监测,防范 ADR/ADE 的发生;③药学科需开展抗菌药物临床合理应用的培训与考核,对抗菌药物的临床应用情况开展专项点评;④临床药师参与临床药物治疗开展药学监护和用药教育,实施个体化精准用药,积极做好 ADR/ADE 的预防工作,促进安全合理用药,保障患者用药安全。

参 考 文 献

- 1 张建丰,孟东霞,李旭梅. 543 例抗菌药物不良反应分析 [J]. 药物流行病学杂志,2013,22(6):304-307
- 2 Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, et al. Drug-related problems: their structure and function [J]. DICP, 1990, 24 (11):1093-1097
- 3 Costa S, Madeira A, Saantas MR, et al. Tools developed to assist portugeses community pharmacists use PCNEORP classification[C]. Hilleroed (DK): Third Working Conference on Pharmaceutical Care-the next generation, 2003;1-118
- 4 Baena MI. Problemas relacionados con los medicamentos comocausa de consulta en el servicio de urgencias del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada [D]. Spain; Doctoral dissertation Granada University, 2003

- 5 Barris D, Faus MJ. Iniciación a la metodología Dúder de seguimiento farmacoterapéutico en una farmacia comunitaria [J]. Ars Pharm, 2003, 44(3): 225-237
- 6 郑飞跃,吴燕,饶跃峰,等. 诺氏评估量表在药物不良反应评价中的作用及实例分析[J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(8):650-652
- 7 原卫生部,原国家食品药品监督管理局. 抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)[S]. 2015
- 8 中华医学会呼吸病学分会. 社区获得性肺炎诊断和治疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253-279
- 9 黄凰. 抗菌药物不良反应病例资料的临床分析与报告 [J]. 中国医药指南, 2017, 15(20): 179-180
- 10 原卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法[S]. 中华人民共和国卫生部第 81 号令. 2011
- 11 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
- 12 崔元侠. 老年患者使用抗菌药物导致不良反应的特点及危险因素研究[J]. 中国处方药, 2016,14(7):34-35
- 13 王秀勤. 头孢类抗菌药物联合其他药物致不良反应的评价分析[J]. 临床合理用药杂志,2015,8(2):102-103
- 14 张益钦,谢根英,辜雅莉,等. 135 例氟喹诺酮类抗菌药物致不良反应[J]. 中国医院用药评价与分析,2016,16(7):986-988

(2018-09-25 收稿 2018-11-05 修回)

