

· 药事管理 ·

羁押人员应用抗感染药物所致的 158 例不良反应分析

潘青杰¹, 张文文², 王芳¹ (1. 上海市监狱总医院药剂科, 上海 201318; 2. 上海市肺科医院药剂科, 上海 200433)

[摘要] 目的 分析上海市监狱总医院抗感染类药物所致不良反应的特点及规律, 为羁押人员合理用药和药物警戒提供依据。方法 收集本院 2011 年 1 月至 2018 年 10 月呈报国家药品不良反应监测中心的抗感染类药物 ADR 病例, 应用帕累托图分析法研究导致 ADR 的抗感染药物的种类、累及器官和(或)系统的主要及次要因素。结果 共收集 158 例抗感染药物所致的 ADR 病例, 男性 143 例(90.51%), 集中在 20~59 岁。经帕累托图分析发现, ADR 主要涉及 8 类抗感染药物(抗结核药物、头孢菌素类药物、磺胺类药物、抗病毒类药物、青霉素类药物、氨基糖苷类药物、氟喹诺酮类和硝基咪唑类药物), ADR 主要累及肝胆系统、皮肤及其附件、全身性反应和血液系统, 以肝功能异常、肝功能损害、皮疹和过敏反应最为常见。结论 应用帕累托图法揭示的“关键的少数和次要的多数”来分析羁押人员抗感染药物所致的 ADR, 重点关注抗结核药物及头孢菌素类药物的治疗, 减少或避免 ADR 的发生。

[关键词] 药品不良反应; 抗感染类药物; 羁押人员; 帕累托图分析

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2021)01-0090-04

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.202004087

Analysis on 158 detainees with adverse reactions due to anti-infective drugs

PAN Qingjie¹, ZHANG Wenwen², WANG Fang¹ (1. Department of Pharmacy, Shanghai Prison General Hospital, Shanghai 201318, China; 2. Department of Pharmacy, Shanghai Pulmonary Hospital, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the characteristics and trends of adverse drug reactions (ADR) induced by anti-infective drugs in Shanghai Prison General Hospital and provide a guideline of rational drug use and pharmacovigilance for detainees. **Methods** The anti-infective drug induced ADR cases reported to the national ADR monitoring center in our hospital from January 2011 to October 2018 were collected. The primary and secondary factors of types, organs and (or) systems affected by anti-infective drugs that lead to ADR were studied with Pareto diagram. **Results** 158 ADR cases caused by anti-infective drugs were collected. 143 cases (90.51%) were male in 20-59 years old. Pareto diagram analysis showed that ADRs mainly involved eight kinds of anti-infective drugs (antituberculosis drugs, cephalosporins, sulfonamides, antiviral drugs, penicillin, aminoglycosides, fluoroquinolones and nitroimidazoles). ADRs mainly involved in hepatobiliary and blood system. Both topical and systemic reactions were reported. Abnormal liver function, liver injury, rash and allergic reaction were the most common. **Conclusion** Pareto diagram method reflected the "critical minority and minor majority" analysis on detainees with ADRs caused by anti-infective drug. It was recommended to focus on anti-tuberculosis drugs and cephalosporin drugs to reduce or avoid the occurrence of ADR.

[Key words] adverse drug reaction; anti-infective drug; detainee; Pareto diagram analysis

抗感染药物是指用以治疗病原体(病毒、衣原体、支原体、立克次体、细菌、螺旋体、真菌、蠕虫等)所致感染的各种药物, 是临床常用的重要治疗药物之一^[1]。然而, 近年来随着抗感染药物品种增加、仿制药入市及临床不合理使用, 导致其不良反应呈现逐步上升的趋势^[2]。此外, 羁押人员属于特

殊群体, 生活空间及范围受限、健康意识相对较差, 易发生及传播感染性疾病, 故而监管场所配备的医疗卫生机构对感染性疾病提供有效的抗感染治疗对羁押人员健康至关重要^[3]。然而, 目前鲜见针对羁押人员使用抗感染药物所致 ADR 特点及规律的研究。

帕累托图分析法(又称 ABC 分析法)是一种分析管理技术, 它运用数理统计方法对事物及质量问题进行排队, 抓主要矛盾, 反映“关键的少数和次要的多数”的关系^[4]。帕累托图分析法可用于药事管理领域, 利于分析 ADR 及推动临床合理用药^[5]。笔者率先将帕累托图法用于羁押人员抗感染类药

[基金项目] 上海市药学会上海医院药学科科研项目(2017-YY-02-13)

[作者简介] 潘青杰, 本科, 主管药师, 研究方向: 临床药学、药事管理, Email: panqingjie2019@163.com

[通信作者] 王芳, 本科, 主管药师, 研究方向: 药事管理, Email: wfjyk137@sina.com

物导致 ADR 的分析,明晰导致 ADR 的药物、种类及累及器官和(或)系统,为羁押人员合理使用抗感染药物提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 资料

收集2011年1月至2018年10月上报国家ADR监测系统的抗感染类药物ADR报告158例,依据国家ADR监测中心对ADR的判定方法,统计内容包括患者性别、年龄、既往过敏史、剂量、给药途径、引起ADR的药物种类、剂型、ADR累及器官及主要临床表现等。

1.2 方法

将涉及ADR的药品按《新编药理学》(第17版)药品分类方法进行分类,对各类抗感染药物导致的ADR、累及器官和(或)系统、临床表现等病例数进行统计,并进行编号。以药物分类和各系统临床表现的例数序号为横坐标,以累计构成为纵坐标,绘制帕累托图。帕累托图分析通常是相关因素根据累计构成比不同,将影响因素分为A、B、C三类。其中,累计构成比在0%~80%区间的,称为主要因素,记为A类;累计构成比在80%~90%为次要因素,记为B类;累计构成比在90%~100%为一般因素,记为C类^[4]。

2 结果

2.1 性别和年龄分布

158例抗感染类药物所致的ADR中,以男性为主(90.51%),20~59岁年龄人群ADR均占20%以上(表1)。

表1 发生ADR患者的性别与年龄分布 (n=158)

年龄(岁)	男性(例)	女性(例)	总例数	构成比(%)
20~29	33	1	34	21.52
30~39	30	3	33	20.88
40~49	35	2	37	23.42
50~59	38	7	45	28.48
≥60	7	2	9	5.70
合计	143	15	158	100

2.2 ADR 关联性评价

158例ADR报告中,109例(68.99%)羁押人员联合使用药物,49例(31.01%)使用单药治疗;静脉滴注34例(21.52%),口服给药124例(78.48%)。关联性评价:肯定107例(67.72%),很可能48例

(30.38%),可能3例(1.90%)。

2.3 导致 ADR 的药物种类

158例抗感染类药物所致ADR药品分类见表2,帕累托图分析结果见图1。第1~2项累计构成比在0%~80%区间,为主要因素(A类),导致ADR的药物依次为抗结核类药物(利福平、异烟肼、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、链霉素)和头孢菌素类药物(头孢唑啉、头孢曲松、头孢拉定)。第3项累计构成比在80%~90%区间,为次要因素(B类),导致ADR的药物主要是磺胺甲噁唑。第4~8项(抗病毒类、青霉素类、氨基糖苷类、氟喹诺酮类和硝咪唑类)累计构成比在90%~100%区间,为一般因素(C类)。

表2 导致ADR药物种类分布 (n=158)

序号	药品分类	例数	构成比(%)	累计构成比(%)	因素类型
1	抗结核药	103	65.19	65.19	A
2	头孢菌素	23	14.56	79.75	A
3	磺胺类	14	8.86	88.61	B
4	抗病毒类	8	5.06	93.67	C
5	青霉素类	3	1.90	95.57	C
6	氨基糖苷类	3	1.90	97.47	C
7	氟喹诺酮类	2	1.27	98.73	C
8	硝咪唑类	2	1.27	100.00	C

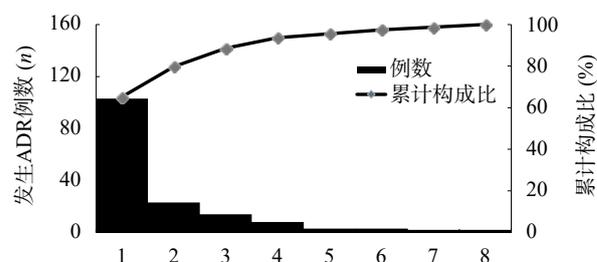


图1 抗感染类药物引起ADR的帕累托图分析

2.4 ADR 累及器官和(或)系统及临床表现

抗感染类药物ADR累及器官和(或)系统及临床表现见表3,帕累托图分析结果见图2。第1~2项累计构成比在0%~80%区间,为主要因素(A类),系统损害主要累及肝胆系统、皮肤及其附件。第3项累计构成比在80%~90%区间,为次要因素(B类),系统损害主要体现全身性反应。第4~8项累计构成比在90%~100%区间,为一般因素(C类)。

2.5 严重的和新的ADR

在158例ADR病例中,严重ADR有62例(39.24%),新的ADR3例(1.90%)。21例(33.33%)

表3 ADR累及器官和(或)系统及临床表现

序号	累及系统	主要临床表现	例数	构成比(%)	累计构成比(%)	因素类型
1	肝胆系统	肝功能异常、肝细胞损害、肝炎、转氨酶升高、尿素氮升高	95	60.13	60.13	A
2	皮肤及其附件	皮疹、瘙痒、荨麻疹、斑丘疹	30	18.99	79.12	A
3	全身性反应	过敏性休克、变态反应、发热	17	10.76	89.88	B
4	血液系统	白细胞减少、贫血、骨髓抑制、血小板减少	6	3.80	93.68	C
5	消化系统	恶心、呕吐、腹泻、十二指肠溃疡	4	2.53	96.21	C
6	中枢及外周神经系统	耳鸣、神经炎、头晕、共济失调、惊觉、谵妄、脑电图异常	3	1.90	98.11	C
7	心血管系统	潮红、低血压、心悸	2	1.26	99.37	C
8	泌尿系统	肾功能异常	1	0.63	100.00	C

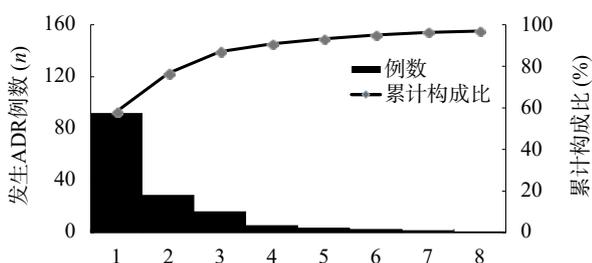


图2 ADR累及器官和(或)系统的帕累托图分析

严重 ADR 经及时停药和(或)对症处理后痊愈; 经对症处理后好转或痊愈的有 65.08%(41 例)。主要临床表现为肝功能损害、骨髓抑制、十二指肠溃疡, 涉及的药物种类主要为抗结核类、头孢菌素类, 主要累及肝胆系统和消化系统。新的 ADR 主要表现为脑电图异常、共济失调、肾功能异常, 涉及的药物种类主要为抗病毒类、磺胺类, 主要累及中枢及外周神经系统、泌尿系统。

3 讨论

在 158 例 ADR 病例中, 男性发生 ADR 的比例高于女性, 年龄集中在 20~59 岁, 这主要与羁押人员中男性占比较高有关。经帕累托图分析发现, 抗结核药物和头孢菌素类药物累计构成比高达 79.75%, 为主要因素; 磺胺类药物累计构成比在 80%~90%, 为次要因素; 其余均为一般因素。这与国家 ADR 监测年度报告及对非羁押人群的研究不一致^[5-7], 羁押人员中存在男性中青年结核病患者较多、长疗程使用一线结核药、心理压力拖延病情、抗菌药物品种少导致大量使用头孢菌素等因素, 都会导致 ADR 的发生。

本院 ADR 发生率最高的是口服给药途径 (78.48%), 其次是静脉滴注给药 (21.52%), 这与国家 ADR 监测年度报告及社会医院报道的静脉给药引起的不良反应占比最高不一致^[6, 8]; 归因于本院 ADR 报告来源主要与羁押人员中结核病患者长疗

程口服抗结核药物治疗有关。在 ADR 转归方面, 痊愈 93 例 (58.86%), 好转 62 例 (39.24%), 持续 3 例 (1.89%)。多数 ADR 的临床表现较轻, 停药后经过处理即可好转或痊愈。本研究显示, 引起 3 例新的 ADR 的药物为复方磺胺甲噁唑、链霉素、阿米卡星; 62 例严重 ADR 的药物主要为异烟肼和利福平, 长疗程联用一线抗结核药物是造成肝损的主要诱因。然而, 抗结核药剂量递增也会增加抗结核类药物性肝损伤的发生率^[9], 建议临床医师加强肝功能监测频次, 并给予保肝药治疗, 且应严格依据抗结核药物说明书和结核病治疗指南, 规范使用抗结核药物的剂量。

抗结核药导致的 ADR 占比最高 (65.19%), 主要是利福平 (122 例, 24.25%)、异烟肼 (107 例, 21.79%)、吡嗪酰胺 (102 例, 20.77%)、^[1]乙胺丁醇 (101 例, 20.57%)、链霉素 (14 例, 2.85%)。羁押场所因其社会影响、环境的特殊性, 结核病一直受到社会广泛关注^[10]。羁押场所空间有限、人员流动性大、集中关押、羁押时间长, 易导致疾病传播, 结核病发病率是社会人群的几十倍甚至上百倍^[11]。另外, 营养不良、基础肝病、生理和病理等因素是发生抗结核药药物性肝损伤的危险因素^[12]。本研究发现, 抗结核药物是导致羁押人员发生 ADR 的主要药物, 主要累及肝胆系统, 诱发肝损伤是最常见的不良反应, 可致急性肝功能衰竭甚至死亡, 这主要与羁押场所环境、人员特点及药物本身毒性有关^[11, 13]。应确保在押人员合理使用抗结核药物, 并定期监测肝功能, 以提高用药的安全性和有效性。

头孢菌素类抗菌药物占比次之 (14.56%), 主要是头孢唑啉钠注射剂 (13 例, 2.65%)、头孢拉定胶囊 (5 例, 1.02%)、注射用头孢拉定 (2 例, 0.41%) 和头孢曲松钠 (3 例, 0.61%)。头孢菌素类抗菌药主要为一代和三代头孢菌素, 这与本院的药品供应及医生的用药习惯有关。头孢菌素是导致在押人员

发生 ADR 又一类重要药物,主要表现为各种过敏反应,严重者发生过敏性休克。其 ADR 的发生与药物 β 内酰胺环及侧链取代基结构、聚合物、生产工艺、使用剂量过大等密切相关,也与在押人员的体质、基础疾病和个体差异等相关^[11,14]。羁押人员需使用抗菌药时,临床医师应根据《抗菌药物临床应用指导原则》选择抗菌药物品种及剂量,掌握联合用药指征及警惕抗菌药物交叉过敏反应。此外,在药物使用环节,医护人员要注意溶媒、药物浓度、滴注速度、储存条件(遮光或避光)等影响因素,减少抗菌药物的滥用和避免 ADR 的发生。

4 小结

综上,笔者采用帕累托图法,首次对羁押人员抗感染类药物发生 ADR 的情况进行分析,找出反映该特殊群体抗感染药物导致 ADR 发生的关键的少数和次要的多数之间的关系,进而找出导致 ADR 发生的抗感染药物、种类及累及的器官和(或)系统。本研究提醒临床,需重点监控羁押人员抗结核药物和头孢菌素类抗菌药物的合理使用,以减少或避免 ADR 的发生。然而,采取有效干预后,帕累托图的主要、次要和一般问题之间可能会相互转化^[15]。应适时更新本院抗感染药物的帕累托图,以及时知晓导致 ADR 药物的变化趋势。

【参考文献】

[1] 孙吉,何鸽飞,陈志宏,等.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[J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(5): 323-327.
[2] 朱琳,卢健,刘春莹,等. 2014—2018年咸阳市第一人民医院

抗感染药物不良反应分析[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(3): 563-566.
[3] 朱恺,成浩. 无锡市监管场所羁押人员HIV感染状况与危险因素分析[J]. 预防医学情报杂志, 2017, 33(9): 878-881.
[4] 黄莹,刘飞,孔玲娟,等. 质量管理工具对412例药品不良反应报告的分析[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(3): 165-167.
[5] 刘桦,周佳纯,范国荣. 上海交通大学附属第一人民医院2013-2016年128例严重药品不良反应帕累托图分析[J]. 药学服务与研究, 2018, 18(5): 385-388.
[6] 国家药品监督管理局. 国家药品不良反应监测年度报告[EB/OL].[2019-10-18][2020-04-07]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/359373.html>
[7] 何程程,蒋程. 我院抗感染药物致不良反应的帕累托图分析[J]. 中国现代医生, 2018, 56(5): 114-116, 120.
[8] 曹畅,文晓丽,林文华,等. 应用鱼骨图及帕累托图进行2621例药品不良反应分析[J]. 药学实践杂志, 2018, 36(1): 88-92.
[9] 杨学敏,沈宝荣,刘鹏园,等. 抗结核药致药物性肝损伤危险因素 Logistic 回归分析[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(1): 67-71.
[10] 黄智忠,周银发,陈江芬,等. 福建省某羁押场所押人员结核菌核心信息知晓情况调查分析[J]. 安徽预防医学杂志, 2019, 25(2): 149-150, 146.
[11] 唐勤,瞿伟华,张毅. 上海地区羁押人员结核分枝杆菌耐药现状分析[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(3): 354-356.
[12] 田贞贞,刘永梅,刘芳,等. 抗结核治疗中导致肝损伤的危险因素分析[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(9): 90-92.
[13] 韩珂卿,栾飞,刘道恒,等. 结核病专科医院药品不良反应回顾性分析[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(8): 1459-1462.
[14] 苏洽玉. 574例药品不良反应报告[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(2): 251-253.
[15] 张旭,牛佳,吴晓彧,等. 静脉用药调配中心不合理用药处方的帕累托图分析[J]. 中国药物警戒, 2017, 14(3): 183-185.

[收稿日期] 2020-04-16 [修回日期] 2020-06-15

[本文编辑] 李睿曼

(上接第 85 页)

[17] SHIN Y S, SUB D H, YANG E M, et al. Serum specific IgE to thyroid peroxidase activates basophils in aspirin intolerant urticaria[J]. J Korean Med Sci, 2015, 30(6): 705-709.
[18] STERBA P M, HAMILTON R G, SAINI S S. Suppression of basophil Fc RI activation by serum from active chronic idiopathic/spontaneous urticaria (CIU/CSU) subjects[J]. J Invest Dermatol, 2015, 135(5): 1454-1456.
[19] 林中方,何斌,熊超. 枸地氯雷他定片联合匹多莫德分散片治疗慢性荨麻疹的疗效及对T细胞亚群的影响[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(15): 2490-2492.

[20] 张蕾,卜晓琳,谷金鹏,等. 西替利嗪联合卡介菌多糖核酸对慢性荨麻疹患者细胞免疫功能及TNF- α 、IgE、IFN- γ 的影响[J]. 贵州医药, 2018, 42(12): 1424-1426.
[21] 陈坚. 慢性荨麻疹免疫炎性相关指标、血浆D-二聚体水平变化情况及相关性分析[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(10): 52-54.
[22] 王远志,蒙秉新,谭茜. 氯雷他定联合白芍总苷对慢性湿疹患者免疫功能及细胞因子的影响[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2018, 17(1): 9-11.

[收稿日期] 2020-03-16 [修回日期] 2020-06-04

[本文编辑] 李春德