

27 例不合理用药致严重不良事件回顾性分析

郑仁达, 叶爱菊

(浙江省三门县人民医院药剂科, 317100)

[摘要] 目的 为了减少人为因素造成的严重药物不良事件(ADE)发生。方法 采用回顾性分析方法, 调查2004年1月~2008年10月药物不良反应(ADR)报告, 统计分析不合理用药致ADE情况。结果 101份严重ADR报告中27例存在不合理用药, 占严重ADR的26.7%。抗菌药物不合理用药比例最高(51.9%), 其次为地塞米松(14.8%)。不合理用药主要表现为不对症用药、禁忌证用药、超极量使用、存在潜在危险的联合用药。结论 不合理用药可使严重ADE发生率升高。

[关键词] 抗菌药物; 不良反应; 不良事件; 合理用药

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2009)09-1234-02

药品既可治病防病又可致病, 甚至还可致死亡、残疾、畸形、住院或住院时间延长等。不合理用药可人为地增加药品不良事件(ADE)的发生率。据WHO调查, 住院患者中有5%是由于用药不当而入院的, 全世界非意外死亡人员中, 1/7是死于不合理用药。我国180万例聋哑儿童中, 约100万例是由于用药不当引起的, 起因是由于滥用耳毒性药物^[1]。为此对我院收集到27例因不合理用药导致的严重ADE进行整理分析, 以减少人为因素造成的严重ADE的发生。

1 资料与方法

1.1 资料 2004年1月~2008年10月收集到药物不良反应(ADR)报告表627份, 其中严重的ADR报告表101份。

1.2 方法 参照《中华人民共和国药典临床用药须知》(2005年版)和《新编药物学》(第16版)对101例严重的ADR报告表进行用药合理性评价, 筛选出不合理用药病例, 并将筛选出的病例进行调查分析。调查内容: 性别, 年龄, 导致严重ADR的原因, ADR的临床表现, 转归, 原发疾病, 可疑药品的来源, 用药指征、用法用量等。

2 结果与分析

2.1 一般情况 101份严重的ADR中, 27例存在不合理用药, 占26.7%。其中男19例, 女8例, 年龄1~84岁, >65岁10例(37.0%)。所用药品来自个体诊所和药店各3例, 卫生院2例, 本院19例。口服给药8例, 静脉给药18例, 静脉加口服给

药1例。治愈25例, 昏迷1和死亡各1例。

2.2 ADE名称、临床表现、可疑药品、年龄分布 ADE所涉及系统, 依次为中枢神经系统、免疫系统、内分泌系统、心血管系统、血液系统、消化系统。低血糖昏迷和精神障碍发生在高龄患者。致ADE的可疑药物中, 抗菌药物发生率最高, 为51.9%, 地塞米松次之为14.8%, 曲马多为11.1%。单联5例, 其余均为联合用药。具体见表1。

2.3 不合理用药的表现及发生率 按照合理用药原则, 统计出以下不合理用药因素, 详见表2。

2.3.1 用药不对症 感冒发热、无感染的臀部疼痛静脉滴注地塞米松(5~10 mg)+青霉素钠(640~800万U)或头孢哌酮5 g, 6~8 h后发生低钾血症。感冒发热静脉滴注氨苄西林舒巴坦发生严重的皮肤黏膜变态反应, 导致广泛皮疹, 结膜充血, 消化道、泌尿道损伤出血。感冒90%以上为病毒感染, 不是抗菌药物的适应证, 更不是糖皮质激素的用药指征。刺五加注射液用于手外伤、醒脑静注射液用于支气管炎、复方维生素注射液用于产后致严重变态反应。

2.3.2 禁忌证用药 患者, 65岁, 患糖尿病10 a, 一直用二甲双胍和瑞格列奈控制血糖, 因尿道感染加服加替沙星片0.4 g·d⁻¹, 首次服药1 h后出现无力、发抖、出汗、意识障碍, 喂糖水后意识转清。病情已稳定的脑外伤患者静脉滴注环丙沙星注射液0.4 g·d⁻¹、脑出血脑积水继发肺部感染患者静脉滴

表1 ADE名称、临床表现、可疑药品、年龄分析

ADE名称	临床表现	可疑药品	年龄/岁	例数
低钾血症	四肢麻木, 乏力, 行走困难, 下肢肌力II~III级, 上肢肌力IV级, T波改变, 出现U波, 血清钾1.94~2.55 mmol·L ⁻¹	地塞米松+青霉素或头孢哌酮	25~35	3
低血糖昏迷	无力, 发抖, 出汗, 恶心, 呕吐, 意识障碍, 抽搐, 昏迷	消渴丸, 格列齐特, 加替沙星	65~77	3
精神障碍	兴奋, 乱语, 幻觉, 认知障碍	曲马多+芬太尼, 环丙沙星, 莫西沙星, 地塞米松	56~84	6
惊厥	四肢麻木, 全身僵硬, 抽搐, 一过性昏迷, 胸闷, 胸痛	阿莫西林/克拉维酸, 头孢噻肟	34~37	2
严重变态反应	口唇发绀, 胸闷, 气促, 哮喘, 休克, 意识丧失, 颜面水肿, 广泛皮疹, 腹痛, 胃少量出血, 血尿	细辛脑注射液, 刺五加注射液, 醒脑静注射液, 复方维生素注射液, 头孢噻肟, 氨苄西林/舒巴坦, 头孢哌酮	1~75	7
低血压	头晕, 血压降至80/40 mmHg	特拉唑嗪+氨氯地平+美托洛尔	46	1
高血压	剧烈头痛, 血压升至190/150 mmHg	复方盐酸伪麻黄碱缓释胶囊	40	1
大面积皮下出血	两上臂外侧、大腿外侧、腹股沟出现皮下大面积青紫色瘀斑	低分子肝素钙+阿司匹林+头孢哌酮/舒巴坦+丹参酮	70	1
恶性心律失常	头昏, 晕厥, 窦性心动过缓, 房性期前收缩, 伴短阵房速, 频发室性期前收缩, 呈多源性短阵室速伴尖端扭转型室速, II型房室传导阻滞, QT间期延长	特非那定+酮康唑	34	1
吉氏反应	全身不适, 寒战, 发热, 体温达39.2℃	阿莫西林/舒巴坦+苄星青霉素	32	1
药物性肝炎	恶心, 呕吐, 乏力, ALT 454 U·L ⁻¹ , AST 658 U·L ⁻¹	甲硝唑	33	1

注莫西沙星注射液 $0.4 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ 致精神障碍。患者, 70 岁, 骨折手术后, 输血前静脉滴注地塞米松 5 mg 和肌内注射异丙嗪 25 mg 后, 出现兴奋不安, 再次静脉滴注地塞米松 10 mg , 患者更加兴奋, 并出现幻觉、乱语, 精神症状进一步加重。血压已控制的高血压患者, 因感冒口服复方盐酸伪麻黄碱缓释胶囊 2 粒, 4 h 后出现剧烈头痛, 血压升至 $190/150 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)。对细辛脑、头抱噻肟有变态反应的患者再次使用细辛脑、头抱噻肟后发生严重的变态反应。

表 2 不合理用药表现及构成比

不合理用药表现	例数	发生率/%
用药不对症	7	25.9
禁忌证用药	7	25.9
超极量使用	6	22.2
存在潜在危险的联合用药	3	11.1
给药间隔时间不当	1	3.7
治疗方案不当	1	3.7
静脉滴注液浓度过高	1	3.7
抗菌药物更换过频, ADR 抢救措施不当	1	3.7

2.3.3 超极量使用 3 例患者, 年龄分别为 84, 71, 70 岁, 均为腹部大手术后, 用曲马多 $20 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$ + 芬太尼 $8 \sim 16 \mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1}$ 自控镇痛, 手术后第 1~2 天出现精神障碍。曲马多成人日剂量不超过 400 mg 。过量使用曲马多可导致 30% 患者乏力, 14% 恶心, 13% 心动过速, 10% 烦躁, 8% 口样发作, 5% 昏迷并高血压, 2% 呼吸抑制^[2]。有报道老年人手术后静脉镇痛曲马多宜静脉注射 $0.20 \sim 0.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ^[3]。此外, 曲马多(+) 对映体和芬太尼均作用于吗啡受体, 合用镇痛作用增强有限, 不良反应却可能增加。格列苯脲和格列齐特剂量偏大易致低血糖反应, 特别是老年人更易发生, 首次剂量宜分别从 1.25, 30 mg 开始, 然后根据血糖水平调整给药剂量。滴虫病医嘱为夫妻双方各单次口服甲硝唑 2 g , 但患者顿服甲硝唑片 4.2 g 致肝炎。甲硝唑口服日剂量不超过 4 g , 静脉滴注每次剂量不超过 1 g ^[4]。

2.3.4 存在潜在危险的联合用药 慢性肾炎、高血压、尿毒症予透析治疗, 患者自感头晕, 测血压 $140/90 \text{ mmHg}$, 自服特拉唑嗪 $2 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。第 2 天上午头晕依旧, 加服氨氯地平 5 mg , 下午又加服氨氯地平 5 mg , 美托洛尔 25 mg , 第 3 天上午头晕更严重, 测血压为 $80/40 \text{ mmHg}$ 。慢性阻塞性肺疾病、II 型呼吸衰竭、肺心病、冠心病患者每日给予低分子肝素钙 5000 U 皮下注射、丹参酮 20 mg 静脉滴注、头抱哌酮/舒巴坦 4 g 静脉滴注、阿司匹林 100 mg 口服及其他药物治疗。第 3 天停用丹参酮, 第 5 天出现大面积皮下出血。此 2 例系联合降血压、抗凝血品种太多致低血压、出血。体癣患者予特非那定 60 mg , tid, po; 酮康唑 400 mg , tid, po。第 4 剂药服后约 2 h 出现恶性心律失常症状。酮康唑能抑制 CPY3A4 活性, 每日用 400 mg 使特非那定在肝脏消除减少 35%^[5]。患者使用大剂量的酮康唑, 对 CPY3A4 酶抑制更严重, 且特非那定日剂量超过 120 mg , 使特非那定血药浓度

异常升高, 导致 Q-T 间期延长, 发生尖端扭转型室速等恶性心律失常的发生而危及生命。特非那定禁忌与能抑制 CPY3A4 酶活性的药物合用, 如酮康唑和伊曲康唑等唑类抗真菌药、大环内酯类、西咪替丁等。

2.3.5 给药间隔时间不当 骨折内固定术后患者, 予阿莫西林/克拉维酸 $2.4 \text{ g} + 0.9\%$ 氯化钠注射液 250 mL , bid, 静脉滴注; 氨甲环酸 $2 \text{ g} + 10\%$ 葡萄糖注射液 250 mL , qd, 静脉滴注。依次输完阿莫西林克拉维酸 2.4 g 、氨甲环酸 2 g 后, 立即接上阿莫西林/克拉维酸 2.4 g , 患者左上肢即出现抽动、僵硬。约 30 min 输完药液后, 患者全身僵硬, 伴腰骶部抽动, 不能言语, 面红耳赤, 全身出汗, 胸闷气促, 静脉注射地西泮后缓解。

2.3.6 治疗方案不当 梅毒患者予阿莫西林/舒巴坦 $6 \text{ g} + 0.9\%$ 氯化钠注射液 250 mL , qd, 静脉滴注; 苄星青霉素 $240 \text{ 万 U} +$ 利多卡因 4 mL , 每周 1 次, im。首次用药即发生吉氏反应, 可能系大剂量阿莫西林杀死大量梅毒螺旋体释放内毒素或机体对死螺旋体的免疫反应。梅毒螺旋体对青霉素非常敏感, 无需选用加酶抑制剂的复合制剂, 除神经、心血管梅毒前数天用青霉素水剂治疗外, 宜选用作用持续时间长, 血药浓度低的苄星青霉素或普鲁卡因青霉素治疗。

2.3.7 单次给药剂量大、静脉滴注液浓度过高 上呼吸道感染, 输头抱噻肟 $6 \text{ g} + 5\%$ 葡萄糖注射液 250 mL 约 20 mL 时, 感觉胸部疼痛, 四肢麻木, 抽搐, 随即意识丧失, 持续约 1 min 患者自行清醒。可能系头抱噻肟或其中杂质浓度过高, 使冠状血管、脑血管痉挛导致上述症状。

2.3.8 抗菌药物更换过频, ADR 抢救措施不当 4 岁患儿因咳嗽肌内注射克林霉素 0.3 g , 第 2 天肌内注射头抱哌酮 0.5 g 后, 立即出现剧烈摇头, 随即意识丧失, 肌内注射维 D2 果糖酸钙注射液 1 mL , 15 min 后在送医院途中死亡。

3 结束语

不合理用药不仅可导致治疗失败, 而且易发生 ADE, 导致药源性疾病, 还可致微生物耐药性的产生, 造成医药资源的浪费。因此, 各级卫生主管部门、医院必须加强合理用药管理和宣传。为使患者用药合理, 首先必须明确诊断疾病, 对症下药, 用药时坚持先询问用药史和变态反应史, 再合理选药的原则。同时注意患者并存的禁忌证、个体差异及药物之间的相互作用, 制定合理的给药方案, 增加药物疗效, 减少药物不良反应, 延缓机体抗药性和病原体耐药性的产生。

[DOI] 10.3870/yydb.2009.09.058

[参考文献]

- 王建中. 不合理用药的危害及对策[J]. 海军医学杂志, 2003, 24(2): 187-188.
- 石长青, 杜薇, 齐晓涟, 等. 曲马多口服过量致口样发作[J]. 药物不良反应杂志, 2006, 8(1): 40.
- 刘辉, 杨顺利. 静脉持续输注曲马多用于老年人手术后镇痛的剂量探讨[J]. 河北职工医学院学报, 2004, 21(6): 16.
- 国家药典委员会. 中华人民共和国药典·临床用药须知[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 570.
- 李新平, 马红钗, 咎日增. 咪唑类抗真菌药物与其他药物的相互作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2003, 12(5): 320.

[收稿日期] 2008-12-03 [修回日期] 2009-03-12

[作者简介] 郑仁达(1963-), 男, 浙江三门人, 主管药师, 从事医院药学工作。电话: 0576-83361538。

[通讯作者] 叶爱菊, 女, 主任药师。电话: 0576-83361559, E-mail: smyyzjs@126.com。