



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.03.003

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.03.003

· 综述与讲座 ·

抗菌药物不良反应监测与评估

文睿婷 白嘎力 黄琳 张晓红

【摘要】 抗菌药物因自身固有的毒副作用和患者病理生理因素的影响,在使用过程中难以避免药物不良反应的发生,严重时可危及生命。临床用药过程中进行针对性监测和及时准确评估,对不良反应的防治及抗菌药物安全合理使用具有重要意义。本文就抗菌药物常见不良反应的监测进行综述,并对不良反应关联性和严重程度的评价方法进行总结分析。

【关键词】 药物不良反应; 抗菌药物; 监测; 关联性评价

【中图分类号】 R563.3

【文献标识码】 A

药物不良反应(ADR)是药物在正常用法用量下出现的与用药目的无关的、有害的反应^[1-2]。抗菌药物作为防治细菌感染的重要手段,应用广泛,在多种疾病治疗中均有涉及。然而,因其多具有一定的毒副作用,且在患者复杂病理生理因素的影响下,ADR 的发生难以避免^[3]。近年来,随着抗菌药物品种不断增多,我国调查显示 35%~45% 的患者在使用抗菌药物期间会出现不同程度的 ADR,严重者可危及生命^[4-5]。临床用药过程中进行针对性监测和及时准确评估,对 ADR 的防治及抗菌药物安全合理使用具有重要意义。本文就抗菌药物常见 ADR 的监测进行分类综述,并对 ADR 关联性和严重程度的评价方法进行总结分析。

一、抗菌药物常见 ADR 监测

1. β -内酰胺类

(1)青霉素类:过敏反应最常见,发生率在各类药物中居首位,严重时可能出现过敏性休克。此类药物使用前需进行皮试,并在具备急救药物和抢救设备的条件下使用^[6]。

(2)头孢菌素类:过敏反应发生率较青霉素低,多表现为皮疹、荨麻疹等,过敏性休克少见。既往有明确的青霉素或头孢菌素 I 型过敏史者,用药前需进行皮试^[6]。第一代头孢菌素部分品种具有肾毒性,第二至四代肾毒性逐渐减轻至基本对肾脏无毒。含甲硫四氮唑侧链的头孢菌素,如头孢哌酮、头孢曲松等,可干扰维生素 K 的合成,引起凝血功能障碍;同时,在用药期

间饮酒可引起服用该类头孢菌素患者体内乙醛蓄积,发生双硫仑反应,表现为眩晕、头痛、恶心、呕吐,严重者可出现呼吸困难、血压下降、甚至休克,用药期间和停药 1 周内应避免接触酒精饮品^[1-3]。

(3)其他:碳青霉烯类的过敏反应相对少见,多为胃肠道反应。因抗菌谱广,长期使用可致肠道菌群失调及二重感染。大剂量用药、老年人、有中枢神经系统疾病和肾功能不全者可能出现惊厥、意识障碍等严重中枢神经系统反应。头霉素类、氧头孢烯类、氨基糖苷类的不良反应以皮疹多见,与青霉素、头孢菌素有交叉过敏反应^[6]。

2. 氨基糖苷类

主要不良反应为耳毒性和肾毒性,与药物剂量和疗程有关,儿童及老年人更易出现。耳毒性包括耳蜗听神经和前庭神经损伤,前者表现为耳鸣、听力减退,严重时可达耳聋;后者表现为眩晕、恶心呕吐、平衡障碍。此毒性作用与内耳淋巴液中较高的药物浓度有关,亦可影响子宫内胎儿。临床用药过程中应密切监测患者眩晕、耳鸣等先兆症状,必要时进行听力检查,妊娠女性慎用。肾毒性的发生源于该类药物对肾脏组织的高度亲和力,在肾皮质中蓄积可直接损伤肾小管,损伤作用与药物蓄积量呈正相关,通常表现为蛋白尿、管型尿、血尿,大多数可逆,严重时进展为无尿、肾衰竭。用药期间应监测肾功能。此外,此类药物大剂量给药或静脉滴注过快可引起神经肌肉阻滞,表现为手足麻木、血压下降、心肌抑制等,可能与抑制突触前乙酰胆碱释放有关。血钙过低及重症肌无力患者禁用或慎用^[1-3]。此类药物在使用过程中应加强用药监护,延长给药间隔(每天 1 次),缩短疗程($\leq 7 \sim 10$ 天),尽可能选择毒性较低的品种(如依替米星),同时避免合用

基金项目:北京药学会临床药学研究项目(LCYX-2022-12);北京大学人民医院研究与发展基金资助项目(RDL2022-42)

作者单位:100044 北京,北京大学人民医院药学部

通讯作者:张晓红, E-mail: zhangxiaohong@pkuph.edu.cn

其他具有耳、肾毒性的药物(如万古霉素)及肌松药物、全麻药物等。有条件的情况下,可结合血药浓度监测结果进行个体化给药。

3. 大环内酯类

胃肠道反应较为常见,表现为厌食、恶心、呕吐、腹泻等,呈剂量相关性。红霉素的胃肠道反应较明显,偶可发生肝损害。克拉霉素、阿奇霉素不良反应较轻,多数患者可耐受^[1-3]。

4. 四环素类

胃肠道反应常见但一般较轻。此类药物可与新生牙齿组织和骨组织中的钙结合,造成牙齿黄染、牙釉质发育不全,并可抑制胎儿、婴幼儿骨骼发育,故不建议用于妊娠、哺乳期女性及 8 岁以下儿童。此类药物长期使用可诱发二重感染,婴幼儿、老年人、合用糖皮质激素或抗肿瘤药物的患者易发生。长期大量使用还可引起肝损伤或加重原有的肾损伤。其他不良反应包括过敏反应和光敏反应等^[1-3]。

第二代四环素类药物安全性有所提升,多西环素在常规剂量和疗程内使用引起牙齿染色的风险很低,但其口服的胃肠道反应较明显,需饭后以大量水送服,服药后保持直立位 30 分钟以上;此外还易导致光敏反应^[7-8]。米诺环素也较少引起儿童牙齿黄染,但具有前庭反应,表现为眩晕、恶心、呕吐、运动失调等,停药后可消失。第三代中的替加环素主要不良反应为恶心、呕吐,长期使用可出现凝血异常,超过推荐剂量可能存在免疫调节作用^[9]。

5. 多肽类

在糖肽类药物中,万古霉素和去甲万古霉素的毒性较大,替考拉宁毒性较小。主要不良反应为肾毒性,用药过量或肾功能不全时易发生,用药期间应监测血药浓度及肾功能变化。万古霉素静脉滴注过快时可出现“红人综合征”,表现为皮肤潮红、荨麻疹、心动过速和低血压等,可能与局部组胺大量释放有关^[1-3]。

多黏菌素类在治疗剂量下即可出现不良反应,肾毒性最常见,用药期间需监测肾功能变化。出现肾毒性时,多黏菌素 E 需调整剂量,多黏菌素 B 无需调整,多数患者在停药后可恢复。神经毒性较肾毒性少见,表现为头晕及共济失调、嗜睡、外周感觉异常等;鞘内给药可见脑膜刺激症状。多黏菌素 B 长期静脉给药可导致皮肤色素沉着,但不影响治疗效果,部分在停药后可恢复^[10]。

6. 喹诺酮类

胃肠道反应多见于口服给药,一般不严重。部分药物可引起中枢神经系统反应,轻者头昏、头痛、失眠,严重者可出现抽搐、惊厥、神志改变,有癫痫或精神病

史、合用茶碱或非甾体抗炎药(NSAIDs)者易出现。心脏毒性罕见但严重,表现为 QT 间期延长、尖端扭转型室性心动过速、心室颤动等。司帕沙星的心脏毒性发生率较高,莫西沙星亦可出现,有心律失常等基础疾病、低钾血症、低镁血症等患者禁用或慎用。此类药物还可损伤关节软骨,儿童长期用药可影响生长发育,成人长期使用可导致软骨萎缩,妊娠、哺乳期女性及 18 岁以下患者不建议使用。其他严重不良反应还包括肌腱炎和肌腱断裂(以跟腱部位最常见)、周围神经病变等。此外,司帕沙星、氟罗沙星和洛美沙星等可引起光敏反应,表现为光照部位皮肤瘙痒性红斑,严重者皮肤糜烂,用药期间应注意避免高强度光照,莫西沙星和加替沙星较少出现该不良反应^[1-3]。新一代喹诺酮类药物奈诺沙星,由于分子结构中氟的缺失,安全性有所提升,不良反应发生率较低^[11]。

7. 磺胺类

磺胺类药物尤其是其乙酰化代谢物溶解度低,在酸性尿液中易形成结晶,产生尿道刺激和梗阻症状,引起肾损伤。用药期间应增加饮水量,必要时同服等量碳酸氢钠碱化尿液,同时定期监测肾功能。此类药物长期使用可抑制骨髓造血功能,需监测血常规。此外,此类药物可与胆红素竞争血浆蛋白结合位点,导致血中游离胆红素升高,新生儿、早产儿易发生高胆红素血症、黄疸,甚至胆红素脑病,故新生儿、早产儿、妊娠及哺乳期女性禁用。偶见过敏反应、胃肠道反应、神经系统反应等^[1-3]。

8. 噁唑烷酮类

利奈唑胺常见不良反应为胃肠道反应、肝功能异常等,长期使用可出现贫血、血小板减少等骨髓抑制不良反应,用药期间应监测血常规。长期用药亦可出现视神经和周围神经病变,前者表现为视力下降、出现暗点或色觉减弱,严重者视觉丧失;后者表现为“手套和袜套样”感觉障碍。有条件的情况下,可监测利奈唑胺血药浓度制定个体化给药剂量^[12]。特唑唑胺的不良反应与利奈唑胺相似,但不良反应发生率较低。康替唑胺基本不会引起血小板减少等骨髓抑制作用,但胃肠道反应发生率略高于利奈唑胺。

9. 硝基咪唑类

甲硝唑的常见不良反应为胃肠道反应,症状较轻,口服有苦味、金属味感。替硝唑的不良反应较少且轻微,大多数患者对奥硝唑耐受良好。本类药物需警惕双硫仑反应,服药期间和停药 1 周内应避免饮酒。偶可出现中枢神经系统不良反应,表现为头痛、感觉异常、肢体麻木、共济失调等,大剂量使用可导致抽搐,一旦出现应立即停药^[1-3]。

10. 抗真菌药物

(1)多烯类:两性霉素 B 的不良反应与剂型差异有关。脱氧胆酸盐肾毒性发生率较高,脂质制剂,尤其是脂质体的肾毒性明显改善。脱氧胆酸盐和胆固醇酯静脉给药时易出现寒战、发热、恶心、呕吐、头痛等输液反应,脂质体的输液反应发生率显著降低。血液毒性(贫血、粒细胞和血小板减少)呈剂量依赖性,不同剂型在发生率和严重程度略有差异,脂质体安全性较高。其他不良反应包括肝毒性、低钾血症、血栓性静脉炎等,用药期间应定期监测血/尿常规、生化、心电图等^[13]。

(2)三唑类:此类药物常见不良反应为发热、胃肠道反应,症状较轻。氟康唑主要以原型经肾脏排泄,可引起肾损伤;伊曲康唑、伏立康唑和泊沙康唑的注射剂中添加了环糊精作为助溶剂,可引起肾功能不全;艾沙康唑注射剂中无环糊精,肾毒性风险降低。上述药物使用期间应密切监测肾功能,并可使用口服制剂替代静脉给药。肝毒性以氟康唑和伏立康唑较多见。伊曲康唑、伏立康唑和泊沙康唑经肝脏细胞色素 P450 酶代谢,受基因多态性影响,血药浓度个体差异较大,应定期监测肝功能、药物浓度以进行个体化给药。此外,氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑和泊沙康唑均可引起 QT 间期延长,有少量研究报道艾沙康唑引起 QT 间期缩短,用药期间可监测心律^[14]。伏立康唑还可引起视觉障碍,并有光敏反应、骨髓炎、关节痛的报道,需定期监测视觉功能,包括视敏度、视力范围及色觉,并减少长时间日晒^[14]。

(3)棘白菌素类:卡泊芬净与米卡芬净的不良反应相似,主要为畏寒、发热、寒战、肝功能异常、胃肠道反应等,使用期间应监测相应症状及肝功能^[1-3]。

(4)嘧啶类:氟胞嘧啶具有骨髓抑制作用,也具有肝毒性,应监测血常规和肝功能。其他不良反应包括胃肠道反应和变态反应(皮疹、嗜酸性粒细胞增多等)^[1-3]。

二、ADR 的评估

1. ADR 的因果关系判定

因果关系的判定又称关联性评价,是评价怀疑药品与患者发生的不良反应之间的相关性。目前用于评价 ADR 因果关系的方法有 30 余种,但国际上尚无统一且公认的标准。这些方法大致分为以下 3 类:专家判断法、标准化法和概率法^[15]。

(1)专家判断法:是专家基于自身医学知识和临床经验,分析所有可能引起 ADR 的因素,给出因果关系评价的结论。代表性方法为 WHO 乌普萨拉监测中

心药品-事件因果关系评价方法,简称“WHO-UMC 评定法”。其内容来源于 1977 年 Karch 和 Lasagna 提出的评价方法,将因果关系分为肯定、很可能、可能、不可能、有条件的/未评价、无法评价/不可归类 6 个级别,是目前应用最广泛的方法。

(2)标准化法:多以问卷形式提出一系列特定问题,将因果关系的可能性进行分级评定,易于操作,较常使用。代表性方法为诺氏(Naranjo's)评估量表,其根据 10 个问题进行评分,将 ADR 与药物的相关程度划分为 4 个等级:确定、很可能、可能、可疑。

(3)概率法:也称贝叶斯法,通过比较可疑药物或其他因素引起不良反应发生的概率,间接判断因果关系的可能性。此方法结果较为准确可靠,但计算复杂,应用难度较大,在常规工作中还难以推广。

除上述普适性方法外,还有很多针对特定 ADR 的评价方法,如常用于药物性肝损伤的 Rousel Uclaf 评分法(RUCAM)等。我国 ADR 监测中心采用的关联性评价根据 WHO 相关指导原则分为 6 级标准:肯定、很可能、可能、可能无关、待评价、无法评价^[16]。

2. ADR 的严重程度分级

目前国际上有多项关于 ADR 严重程度的分级标准。我国《药品不良反应报告和监督管理办法》将 ADR 分为“一般”和“严重”两大类,严重 ADR 的判定为存在以下损害情形之一:(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;(6)导致其他重要医学事件,若不进行治疗可能出现上述所列情况^[17]。近年来,已有研究着眼于制订 ADR 的损害程度评分标准,以期量化指标,细化分级,便于医务人员迅速作出判断评估。

抗菌药物不良反应表现多样,累及器官、系统众多,在用药过程中对常见的 ADR 进行针对性监测有助于 ADR 的早期识别和干预。如出现病情变化无法解释的症状和体征,需考虑 ADR 可能,选择适宜的方法进行因果关系评价,并分析严重程度,最终上报监测系统,可为药品安全性资料的收集和完善提供数据支持。

参 考 文 献

- [1] 刘克辛. 药理学[M]. 第 2 版. 北京:高等教育出版社,2019.
- [2] 杨宝峰, 陈建国. 药理学[M]. 第 9 版. 北京:人民卫生出版社, 2018.
- [3] 茹仁萍, 武谦虎. 抗感染药物临床合理应用手册[M]. 北京:中国医药科技出版社,2016.
- [4] Bérot V, Gener G, Ingen-Housz-Oro S, et al. Cross-reactive in beta-lactams after a non-immediate cutaneous adverse reaction: experience of a reference centre for toxic bullous diseases and severe cutaneous adverse reactions[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2020, 34(4): 787-794.
- [5] 常先平. 抗菌药物不合理使用导致的药物不良反应发生的相关性分析[J]. 安徽医药, 2014, 18(7): 1401-1402.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.03.004

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.03.004

· 综述与讲座 ·

细菌耐药水平的检测及监测

李胜男 倪文涛

【摘要】 细菌耐药是指细菌对抗菌药物的敏感性下降,从而导致抗菌药物对细菌的抗菌作用降低。抗菌药物的过度和不恰当使用加速了细菌耐药的发展,严重威胁着人类健康和公共卫生安全。准确、及时地检测细菌耐药水平对于尽早识别耐药菌株、防止耐药菌株的传播及制定合理治疗方案等具有重要意义。随着测序、质谱技术的发展,细菌耐药检测水平也逐步提高。医疗机构、生态环境中细菌耐药水平监测对抗菌药物合理应用有很重要的参考价值,也是管理部门制定相应政策的重要参考依据。全球、不同国家和地区相继建立了细菌耐药监测网络,为促进抗菌药物合理应用发挥了积极作用。

【关键词】 细菌耐药; 检测; 监测

【中图分类号】 R446.5

【文献标识码】 A

细菌耐药是指细菌对相应抗菌药物的敏感性下降,从而导致抗菌药物对细菌的作用降低。细菌耐药可大致分为固有性耐药和获得性耐药,固有性耐药又称为天然耐药,是由细菌染色体基因决定,如链球菌对氨基糖苷类的天然耐药、铜绿假单胞菌对四环素类天然耐药、大部分肠杆菌科细菌对青霉素 G 天然耐药等。获得性耐药是指细菌通过自身基因突变或表达调控变化、代谢途径发生改变或获得外源性耐药基因等方式,使其不易被杀灭或抑制,是细菌产生耐药的主要原因。WHO 在全球抗菌药物耐药监测报告中指出,细菌耐药已成为人类社会三大死亡原因之一,每年约 70 万人死

于耐药菌感染^[1-2]。抗菌药物的过度使用和滥用不仅加速了细菌耐药的产生和进化,也促进了耐药菌的传播。细菌耐药检测和监测可为临床抗菌药物的合理使用提供可靠的参考依据,避免出现抗菌药物的滥用。本文就目前细菌耐药检测技术及我国细菌耐药监测体系作简要综述。

一、传统的细菌耐药水平检测技术

1. 经典的抗菌素敏感性试验 (AST)

AST 简称药敏试验,是指在体外测定抗菌药物抑制或杀灭微生物的能力,是当前国内、外临床和实验室最常用的细菌耐药水平检测方法,按照美国临床实验室标准化协会 (CLSI) 或欧洲药敏试验联合委员会 (EUCAST) 颁布的《抗菌药物敏感性试验执行标准》执

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (81903672)

作者单位:100044 北京,北京大学人民医院呼吸与危重症医学科

通讯作者:倪文涛, E-mail: wentao. qingdao@163. com

[6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. β 内酰胺类抗菌药物皮肤试验指导原则 (2021 年版) [EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202104/a33f49b8c4b5421c85a5649a28a0fce2.shtml>. (2021-04-16) [2024-01-25].

[7] Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, et al. Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases [M]. 32nd ed. American Academy of Pediatrics; Itasca, IL, 2021.

[8] Todd SR, Dahlgren FS, Traeger MS, et al. No visible dental staining in children treated with doxycycline for suspected Rocky Mountain spotted fever [J]. J Pediatr, 2015, 166 (5): 1246-1251.

[9] 临床常用四环素类药物合理应用多学科专家共识编写组, 中华预防医学会医院感染控制分会, 中国药理学会临床药理分会. 临床常用四环素类药物合理应用多学科专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2023, 103 (30): 2281-2296.

[10] 中国研究型医院学会危重症医学专业委员会. 多黏菌素临床应用中国专家共识 [J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28 (10): 1218-1222.

[11] Rusu A, Munteanu AC, Arbănași EM, et al. Overview of Side-Effects of Antibacterial Fluoroquinolones: New Drugs versus Old Drugs, a Step Forward in the Safety Profile? [J]. Pharmaceutics, 2023, 15 (3): 804.

[12] 中华医学会结核病学分会. 利奈唑胺抗结核治疗专家共识 (2022 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45 (10): 988-995.

[13] 孔旭东, 王晓星, 陈玥, 等. 两性霉素 B 不同制剂的药学特性和临床应用 [J]. 临床药物治疗杂志, 2022, 20 (7): 7-12.

[14] 柴双, 展敬伦, 肇丽梅, 等. 5 种三唑类抗真菌药物的药物不良反应分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38 (17): 2079-2083.

[15] 刘敏, 王海学. 药物临床试验不良反应因果关系评价方法概述与存在问题的思考 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39 (8): 1206-1211.

[16] 国家药品监督管理局. 关于发布个例药品不良反应收集和报告指导原则的通告 (国家药监局 2018 年第 131 号) [EB/OL]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20181221172901438.html>. (2018-12-21) [2024-01-25].

[17] 国家药品监督管理局. 药品不良反应报告和监测管理办法 (卫生部令第 81 号) [EB/OL]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypfgwj/ypfgbmghz/20110504162501325.html>. (2011-05-04) [2024-01-25].

(收稿日期: 2024-02-01)

(本文编辑: 周三凤)