

## 95 例艾滋病患者药物不良反应的分析<sup>\*</sup>

王芳<sup>1</sup> 郜桂菊<sup>1</sup> 孙娜<sup>2</sup> 肖江<sup>1</sup> 杨涤<sup>1</sup> 张伟<sup>1</sup>

1 首都医科大学附属北京地坛医院感染中心 (北京 100015)

2 首都医科大学附属北京地坛医院药剂科 (北京 100015)

**【摘要】** 目的: 分析 95 例艾滋病 (AIDS) 患者的药物不良反应发生情况及特点。方法: 采用回顾性分析方法, 对 95 例药物不良反应报告涉及的患者年龄、性别、用药情况以及不良反应事件等进行分类统计。结果: 95 例药物不良反应中男性 79 例, 女性 16 例, 20~49 岁之间 82 例; 高效抗逆转录病毒治疗 (HAART) 药物不良反应发生率最高, 占 46.60%; 临床表现以皮疹为主, 其次为肝损伤; 平均合并用药种类达 15.46 种。结论: AIDS 患者个体情况特殊, 易发生药物不良反应的因素较多, 开展和加强药物不良反应监测, 对保障此类患者的用药安全有重要意义。

**【关键词】** AIDS; 药物不良反应; 用药安全;

**【中图分类号】** R969.3; R512.91

**【文献标志码】** A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.06.005

**Analysis of adverse drug reactions in 95 AIDS patients** Wang Fang<sup>1</sup>, Gao Gui-ju<sup>1</sup>, Sun Na<sup>2</sup>, Xiao Jiang<sup>1</sup>, Yang Di<sup>1</sup>, Zhang Wei<sup>1</sup>. 1 Infection Centre, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; 2 Department of Pharmacy, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

**【Abstract】 Objective:** To analyze the occurrence and characteristics of the adverse drug reactions in AIDS patients in our hospital. **Methods:** The age, gender, medication and adverse events were retrospectively analyzed in 95 cases who had adverse drug reactions. **Results:** Of 95 cases, there were 79 male patients and 16 female patients, most were 20 to 49 years old. The highest incidence (46.60%) occurred in patients who used HAART drugs. Rash was the major clinical manifestation of adverse drug reaction, followed by liver injury. The average number of drug combination were up to 15.46. **Conclusion:** The individual conditions of AIDS patients are different from the others, which easily result in adverse drug reaction. It is important to develop and enhance adverse drug reaction monitoring, and to protect the drug safety for AIDS patients.

**【Key words】** AIDS; Adverse drug reaction; Drug safety

获得性免疫缺陷综合征又称艾滋病 (AIDS), 是因感染人免疫缺陷病毒 (HIV) 而引起获得性免疫缺陷的慢性疾病。以发生各种机会性感染及恶性肿瘤为特征, 严重者可致死亡。艾滋病患者身体状况差, 抗病毒药物毒副作用严重, 合并用药多而复杂, 这些均易

导致治疗过程中药物不良反应的发生。本文对我院 2008 年 1 月至 2013 年 2 月上报的 95 例艾滋病患者的有效不良反应报告进行回顾性分析, 探讨艾滋病患者的药物不良反应发生情况和特点。

\* 基金项目: 十二五国家科技重大专项 “中医药防治重大传染病临床科研基地与技术平台建设 (2012ZX10005010-003)

通信作者: 郜桂菊 Email: guiju.gao@163.com

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

2008 年 1 月至 2013 年 2 月, 收集我院确诊住院艾滋病患者使用抗病毒药物及合并治疗药物而发生的不良反应报告, 共 95 例。在发生不良反应的 95 例艾滋病患者中, 男性 79 例, 占 83.16%, 女性 16 例, 占 16.84%。年龄最小为 17 岁, 最大为 69 岁, 平均年龄为  $(36.27 \pm 10.48)$  岁。其中 20 ~ 49 岁之间发生不良反应的患者最多, 达 82 例。

### 1.2 方法

采用回顾性分析方法, 按患者性别、年龄、怀疑药物、不良反应事件、严重程度以及合并用药情况进行统计分析。其中主要不良事件的严重程度分级参考国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册第三版中的相应分级标准<sup>[1]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 怀疑药品和不良事件发生情况

见表 1, 因个别不良事件是由多个药物联用导致, 因此每种药物引起的总例数之和大于总报表数。

### 2.2 不良反应事件

见表 2, 由于 1 例不良反应可能出现多个不良事件, 因此总例数大于报表数。

2.2.1 皮疹 在 64 例皮疹中, 重度皮疹 15 例 (23.44%), 中度皮疹 33 例 (51.56%), 轻度皮疹 16 例 (25.00%); 40 例 (62.50%) 导致可疑药物停药, 36 例 (56.25%) 存在嗜酸性粒细胞升高, 升高的嗜酸性粒细胞百分比范围

为 5.22%~28.14%, 平均为 11.21%。引起皮疹的药物主要为依非韦伦片 (29.69%) 和奈韦拉平片 (28.13%)。由于个别皮疹病例怀疑由数种可疑药物导致, 因此皮疹可疑药物分析总例数大于皮疹例数, 见表 3。

2.2.2 肝损伤 肝损伤共 39 例, 其中 4 级肝损伤 14 例 (35.89%), 3 级肝损伤 8 例 (20.51%), 2 级肝损伤 7 例 (17.95%), 1 级肝损伤 9 例 (23.08%), 1 例由于缺乏相应数据而无法判断损伤程度。26 例 (66.67%) 导致可疑药物停药。引起肝损伤的药物主要为奈韦拉平 (30.77%) 和复方磺胺甲噁唑 (23.08%)。由于个别肝损伤病例怀疑由数种可疑药物导致, 因此肝损伤可疑药物分析总例数大于肝损伤例数, 见表 4。

2.2.3 其他不良反应 除皮疹与肝损伤外, 其他不良反应共 15 例。其中发热 7 例, 分别由奈韦拉平、复方磺胺甲噁唑、头孢哌酮钠舒巴坦、阿奇霉素、氟康唑和依非韦伦引起; 水肿 3 例, 分别由奈韦拉平、复方磺胺甲噁唑和依非韦伦引起; 粒细胞缺乏 2 例, 均由复方磺胺甲噁唑引起; 寒战、关节痛、心肌损伤各 1 例, 分别由中长链脂肪乳、头孢哌酮钠舒巴坦和奈韦拉平引起。

### 2.3 合并用药情况

可追查到不良反应发生当日准确合并用药数量的病例共 65 例。合并用药种类数量最少为 6 种, 最多为 30 种, 平均合并用药数为 15.46 种。其中合并用药数为 11~20 种的病例最多, 共 36 例 (55.38%), 其次为 21~30 种, 共 15 例 (23.08%), 合并用药数为 1~10 种的共 14 例 (21.54%)。

表 1 怀疑药物和不良事件构成比

药品	n (%)	具体药物及例数
HAART 药物	48 (46.60)	奈韦拉平 23 例, 依非韦伦 22 例, 洛匹那韦利托那韦 3 例
抗菌药物	20 (19.42)	阿奇霉素 6 例, 青霉素 3 例, 氟康唑、头孢哌酮钠舒巴坦各 2 例, 克林霉素、莫西沙星、哌拉西林钠舒巴坦、替硝唑、头孢曲松钠、依替米星、伊曲康唑各 1 例
抗肺孢子菌肺炎 (PCP) 药物	15 (14.56)	复方磺胺甲噁唑 15 例
抗结核药物	9 (8.74)	利福平 + 异烟肼 9 例
其他抗病毒药物	4 (3.88)	阿昔洛韦、膦甲酸钠各 2 例
其他药物	7 (6.80)	胸腺五肽 4 例, 环磷酰胺、中长链脂肪乳、对乙酰氨基酚各 1 例

表 2 不良反应事件类型和构成比

类型	n (%)
皮疹	64 (54.24)
肝损伤	39 (33.05)
发热	7 (5.93)
水肿	3 (2.54)
粒细胞缺乏	2 (1.69)
寒战	1 (0.85)
关节痛	1 (0.85)
心肌损伤	1 (0.85)

可追查到主要合并用药情况者 92 例，合并用药以 HAART 药物、抗菌药、抗 PCP 药物、抗结核药和其他抗病毒药为主。其中合并有 HAART 药物者 59 例 (64.13%)，合并有抗菌药者 42 例 (45.65%)，合并有抗 PCP 药物复方磺胺甲噁唑者 23 例 (25.00%)，合并有抗结核药物者 19 例 (20.65%)，合并有其他抗病毒药者 10 例 (10.87%)，合并用药中包含两类或两类以上上述药物者 63 例 (68.48%)。

表 3 皮疹可疑药物分析

药品	严重程度			停药		嗜酸性粒细胞百分比		
	轻度	中度	重度	是	否	升高	正常	不详
依非韦伦	5	10	4	3	16	8	9	2
奈韦拉平	3	8	7	3	15	12	2	4
阿奇霉素	2	1	2	5	0	4	0	1
复方磺胺甲噁唑	1	3	0	3	1	3	1	0
胸腺五肽	2	2	0	4	0	2	2	0
利福平 + 异烟肼	0	3	1	4	0	3	1	0
青霉素	0	2	0	1	1	2	0	0
氟康唑	0	1	1	2	0	2	0	0
洛匹那韦利托那韦	0	1	1	1	1	1	1	0
磷酸钠	0	1	1	2	0	1	1	0
哌拉西林钠舒巴坦	1	0	0	0	1	0	1	0
替硝唑	0	1	0	1	0	0	1	0
头孢哌酮钠舒巴坦	0	1	0	1	0	0	1	0
依替米星	1	0	0	1	0	0	0	1
伊曲康唑	0	1	0	1	0	1	0	0
头孢曲松钠	0	0	1	1	0	1	0	0
阿昔洛韦	0	1	0	1	0	0	1	0
对乙酰氨基酚	1	0	0	1	0	0	0	1

可疑药物与合并用药之间多有毒性作用的叠加，其中 59 例 (64.13%) 存在毒性叠加药物联用的情况。

#### 2.4 转归

经治疗后治愈者 27 例 (28.42%)，表现为异常指标恢复正常，并未再发生异常；好转者 66 例 (69.47%)，表现为异常指标较前恢复，但未完全复常；另有 2 例由于转归情况无法追查记为不详。

### 3 讨论

我院 95 例不良反应报告中，患者主要为 20 ~ 49 岁的中青年男性，与艾滋病在我国的流行特点相符<sup>[2]</sup>。

引起不良反应的可疑药物以 HAART 药物（奈韦拉平、依非韦伦），抗 PCP 药物（复方磺胺甲噁唑）以及抗结核药物（利福平、异烟肼）为主；其中，HAART 药物引起的不良反应高达 46.60%。Ushma 等<sup>[3]</sup>完成的一项前瞻性研

表 4 肝损伤可疑药物分析

药品	严重程度				停药		嗜酸性粒细胞百分比		
	1 级	2 级	3 级	4 级	是	否	升高	正常	不详
奈韦拉平	0	0	5	7	12	0	6	2	4
复方磺胺甲噁唑	2	3	2	2	4	5	3	2	4
利福平 + 异烟肼	1	0	1	5	6	1	2	3	2
依非韦伦	2	1	0	1	2	2	0	3	1
阿奇霉素	1	1	0	0	1	1	1	0	1
青霉素	1	1	0	0	0	2	1	0	1
氟康唑	1	0	0	0	1	0	1	0	0
阿昔洛韦	0	1	0	0	1	0	0	1	0
对乙酰氨基酚	1	0	0	0	1	0	0	0	1
洛匹那韦利托那韦			不详		0	1	0	0	1
环磷酰胺	1	0	0	0	0	1	0	0	1

究表明,接受 HAART 治疗的 HIV 感染者比未接受治疗者更容易发生不良反应,提示 HAART 治疗是 AIDS 患者发生不良反应的主要因素。除 HAART 治疗外,患者往往还需进行合并症的治疗。HIV 患者机体免疫功能进行性低下,易导致各种机会性感染的发生, Lin 等<sup>[4]</sup>的研究结果显示,磺胺类药物、抗结核药物以及抗惊厥药物是 AIDS 患者最常见的合并用药,有这些合并用药的 AIDS 患者发生不良反应的发生率更高;周栋等<sup>[5]</sup>的分析报告也表明, HIV 合并结核感染的患者不良反应发生率高达 81.6%。这些文献均显示, HAART 药物、磺胺类药物以及抗结核药物等是引起 AIDS 患者不良反应率增高的主要药物,与本文结果一致。

在本研究中,不良反应事件以皮疹(54.24%)和肝损伤(33.05%)为主,其他尚有发热、水肿、粒细胞缺乏、寒战、关节痛和心肌损伤等。目前抗病毒治疗的标准一线方案为:齐多夫定/替诺福韦 + 拉米夫定 + 依非韦伦/奈韦拉平<sup>[6]</sup>。它们的不良反应以皮疹、肝功能损伤以及消化系统症状最为常见<sup>[7]</sup>,我院结果与其一致。但不同文献报道的主要不良事件存在差异,高敬敬等<sup>[8]</sup>报道的 AIDS 患者不良反应事件以肝功能异常和消化道症状发生率最高;而苏军汉<sup>[9]</sup>的分析结果不良事件以消化道反应和骨髓抑制最为常见;这些分析结果的差异,可能与样本量偏小以及样本的选择偏差有关。

在主要不良反应事件中,严重程度方面,以中度皮疹及 3、4 级肝损伤为主,表明 AIDS 患者的不良反应事件程度较重,这可能与其自身健康状况较差、药物毒副作用大以及合并用药较多均有关。

本研究中 AIDS 患者的合并用药较多,达 15.46 种。部分药物与 HAART 药物的毒副作用相似,在治疗过程中易导致毒副作用叠加,如复方磺胺甲噁唑和利福平均有皮疹、肝功能损伤、血液系统损害、肾功能损伤和消化道症状等,与前述 HAART 药物的不良反应重叠。此外,用药繁多也给患者肝脏和肾脏的代谢排泄过程加重了负担。有研究表明, HIV 合并症的治疗是 AIDS 患者发生不良反应的一个很大的危险因素<sup>[10]</sup>。因而在 AIDS 患者的不良反应监护过程中,合并用药是需要密切关注的问题。

与一般患者不同的是, AIDS 患者的服药依从性对抗病毒治疗效果具有一定的重要作用<sup>[11-12]</sup>。患者自行停药或不按时、按量服药,体内抗病毒药物的血药浓度水平会降低,病毒大量复制,使产生耐药的危险性增高,从而导致抗病毒治疗的失败。目前抗 HIV 病毒药物种类有限,确保良好的治疗依从性使 HAART 治疗方案能够长期使用显得至关重要。然而药物不良反应是导致患者依从性不佳的主要原因;研究表明,不良反应与患者依从性之间存在显著的相关性<sup>[13]</sup>。在本研究中,虽然 AIDS 患者



不良反应的转归情况较好,但不良反应的高发生率仍会给患者带来心理和身体的双重负担。因此针对 AIDS 患者的个体情况、治疗方案和合并用药情况,进行密切监测,预防并及时处理药物不良反应,对保证 AIDS 患者抗病毒治疗效果有着很重要的临床意义。

由于患者数量和可收集的临床信息有限,本研究仅对发生不良反应的住院患者进行了分析,在发生不良反应的 AIDS 患者中其年龄分布、不良反应发生频率、不良反应与合并用药数量的关系等方面,还不能得出定论。此外,CD4<sup>+</sup>淋巴细胞计数是反映 AIDS 患者免疫功能及疾病进展的重要因素,由于患者在发生不良反应前后的 CD4<sup>+</sup>淋巴细胞计数不能准确获得,本研究未能纳入这一指标,要分析 CD4<sup>+</sup>淋巴细胞水平与 AIDS 患者发生不良反应之间的关系,还需要进行更深入的研究。

综上所述, AIDS 患者病情复杂,除 HAART 治疗外,往往存在针对机会性感染及合并症的治疗。抗 HIV 药物本身的毒副作用就多,加之合并用药复杂,毒副作用易叠加,患者代谢排泄负担重,这些都是药物不良反应的危险因素。在治疗过程中,应针对常见的药物不良反应进行密切监测,尽早判断是否存在药物不良反应并及时处理,才能保证 AIDS 患者的用药安全性和治疗依从性。

#### 【参考文献】

[1] 张福杰. 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册第 [M]. 3 版. 北

京: 人民卫生出版社, 2012: 77, 116.

- [2] 钟福华. 艾滋病在中国的流行特点、原因与防治对策 [J]. 预防医学情报杂志, 2007, 23(2): 200-204.
- [3] Mehta U, Durrheim DN, Blockman M, et al. Adverse drug reactions in adult medical inpatients in a South African hospital serving a community with a high HIV/AIDS prevalence: prospective observational study[J]. Br J Clin Pharmacol, 2007, 65(3): 396-406.
- [4] Lin D, Tucker MJ, Rieder MJ. Increased adverse drug reactions to antimicrobials and anticonvulsants in patients with HIV infection[J]. Ann Pharmacother, 2006, 40(9): 1594-1601.
- [5] 周林, 陈磊, 赖钰基, 等. TB/HIV 双重感染患者抗结核治疗药物不良反应分析 [J]. 中国防痨杂志, 2011, 33(2): 77-81.
- [6] World Health Organization. 2013 Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection[EB/OL]. [2013-06]. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en/index.html>
- [7] Sean CS. Martindale: The complete drug reference[M]. London: Pharmaceutical Press, 2005: 625-662.
- [8] 高敬敬, 肖寒. 103 例艾滋病患者抗病毒治疗后药物不良反应观察 [J]. 中国当代医药, 2013, 20(8): 96-97.
- [9] 苏军汉. 792 例艾滋病患者抗病毒治疗后药物不良反应分析 [J]. 吉林医学, 2012, 33(21): 4541-4542.
- [10] Modayil RR, Harugeri A, Parthasarathi G, et al. Adverse drug reactions to antiretroviral therapy(ART): an experience of spontaneous reporting and intensive monitoring from ART centre in India[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2010, 19(3): 247-255.
- [11] 李宏, 王哲, 崔为国, 等. 艾滋病感染者抗病毒治疗的服药依从性及其相关因素的研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2005, 26(7): 507-510.
- [12] Ammassari A, Trotta MP, Shalev N, et al. Beyond virological suppression: the role of adherence in the late HAART era[J]. Antivir Ther, 2012, 17(5): 785-792.
- [13] Rajesh R, Sudha V, Varma D, et al. Association between medication adherence outcomes and adverse drug reactions to highly active antiretroviral therapy in Indian human immunodeficiency virus-positive patients[J]. J Young Pharm, 2012, 4(4): 250-260.

(上接 19 页)

#### 【参考文献】

- [1] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 [J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-24.
- [2] McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection[J]. Hepatol, 2009, 48(5): 45-55.
- [3] Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of Lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B[J]. Gastroenterol, 2003, 125(6): 1714-1722.
- [4] 庄辉, 翁心华. 核苷(酸)类似物抗病毒治疗慢性乙型肝炎的优化策略 [J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(4): 340-342.
- [5] Ghany MG, Feld JJ, Zhao X, et al. Randomised clinical trial:

the benefit of combination therapy with adefovir and lamivudine for chronic hepatitis B[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 35(2): 1027-1035.

- [6] Chang TT, Gish RG, Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B [J]. N Engl J Med, 2006, 354(10): 1001-1010.
- [7] 姚仲彩. 拉米夫定联合阿德福韦酯与恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎疗效 [J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2010, 37(5): 309-311.
- [8] 严海明, 陈建华, 叶一农, 等. 拉米夫定联合阿德福韦酯治疗与恩替卡韦单药治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者 48 周疗效比较 [J]. 临床肝胆病杂志, 2013, 29(7): 508-511.