

文章编号: 1672-3384 (2007) -01-0051-03

克林霉素不良反应 12 年综合分析

【作 者】 张亚同 刘治军 孙春华

卫生部北京医院药学部 (北京 100730)

【中图分类号】 R978.19; R969

【文献标识码】 B

克林霉素 (clindamycin) 是 1966 年由 Magerlein 首次以氯原子取代林可霉素分子中第 7 位的羟基而得到的半合成衍生物, 其抗菌活性较林可霉素强 4~8 倍, 而且克林霉素磷酸酯注射液对敏感阳性球菌及厌氧菌具有良好的抗菌活性, 体内分布广泛 (除脑脊液外), 尤其在骨组织及胆汁中可达高浓度, 使用方便, 无须作皮试, 因此颇受临床欢迎^[1], 在临床中的应用越来越广泛。本文通过检索并分析近几年的文献, 以期对克林霉素的安全性进行探讨。

1 资料来源

对《CHKD 期刊全文库数据库》收录的国内 1994 年 1 月~2006 年 8 月公开发表的各种医药学期刊进行检索, 手工筛选出克林霉素不良反应的病例报道及临床应用研究中不良反应资料较详实的文献。

2 文献类型

共检索出克林霉素不良反应相关文献 129 篇,

其中个案报道 94 篇, 前瞻性研究或回顾性研究 8 篇, 二次文献综述或分析 22 篇, 其他 5 篇。

3 个案报道分析

剔除重复发表的资料以及资料不全的报道, 按照我国药品不良反应监测中心制定的药物不良反应 (adversedrugreactions, ADR) 判断标准, 克林霉素不良反应共 147 例, 男女比例为 82:65, 平均年龄为 (41.9±14) 岁。口服克林霉素引起的不良反应 30 例, 其他均为克林霉素注射液引起。根据累及的系统 (器官) 分类 (见表 1), 表现为全身反应的过敏性休克 64 例, 死亡 1 例。其次为 22 例的胃肠道系统损害, 其中食管黏膜损伤 20 例, 均为口服克林霉素引起。另有 17 例皮疹表现, 严重皮肤反应 5 例。

4 前瞻性研究或回顾性研究分析

共有 8 项前瞻性或回顾性研究探讨了应用克林霉素注射液的不良反应发生率、类型、严重程度等

表 1 克林霉素不良反应个案汇总

分类	表现 (例数)	合计例数	构成比 (%)
过敏反应 *	过敏性休克 (63)、死亡 (1)	64	43.5
胃肠道系统损害	食管黏膜损伤 (20)、黄疸 (1)、腹泻 (1)	22	15.0
皮肤及附件损害	皮疹 (一般) (12)、皮疹 (全身/严重) (5)	17	11.6
神经肌肉损害	抽搐 (7)、肌肉疼痛 (2)、精神分裂 (2)、下肢麻木 (1)、晕厥 (2)	14	9.5
泌尿系统损害	肾炎 (11)、急性肾衰 (1)	12	8.2
其他特殊感觉器官损害	口唇麻木 (1)、视力下降 (1)、听力视力下降 (1)、听力下降 (1)、味觉障碍 (4)	8	5.4
心律和心率紊乱	心律失常 (7)	7	4.8
呼吸系统损害	哮喘 (1)	1	0.7
白细胞网状内皮系统损害	白细胞减少 (1)	1	0.7
血小板和出血障碍	紫癜 (1)	1	0.7
合计		147	100

注: * 指发生高热、寒战、心悸等全身性反应

(见表 2)。研究人群从 80~2150 例不等，不良反应发生率最低的是 0.56%，最高的是 23.8%。不良反应涉及多个系统器官，包括消化系统、皮肤黏膜系统、神经系统等，但是病情普遍不重，如消化系统反应表现为口干、口苦、无食欲、转氨酶一过性升高，神经系统反应表现为舌头发麻、说话不清、颈部发硬，因此大部分研究认为克林霉素是一种相对安全的抗生素。

5 讨论

个案报道中，女性患者多于男性患者，这个结果也与其他药品不良反应的发生趋势一致。这与女性患者的机体敏感性较高、当前用规格相对于女性偏大以及女性特定的生理特点有关^[10]。发生不良反应的患者平均年龄并不高。虽然理论上老年人发生不良反应的危险性更高，但是由于中青年人群用药量和人群数量更高，以及儿童使用克林霉素的普遍性，因此克林霉素不良反应的年龄分布没有偏向性，这在其他的研究中也得到印证^[11]。

由于个案报道的病例基本上是严重的或罕见的不良反应，因此从个案报道的汇总分析中可以看到，严重不良反应主要是全身性的过敏反应，并且出现 1 例死亡。另外，克林霉素的不良反应在实时

监测中呈报率能够达到 20%左右，说明克林霉素的不良反应发生率较高。因此，虽然克林霉素不需要皮试，理论上属于“安全”的药品，但是如果过量使用、超范围使用、输液不规范、在没有正确权衡利弊的情况下使用，克林霉素对患者仍然是一个巨大的威胁。

前瞻性研究或回顾性研究分析中，由于研究方法或收集资料策略的不同，不同研究中克林霉素不良反应发生率相差很多。这与我国不良反应呈报体系还不够完善，以及医护药人员和患者对不良反应的认知度有一定差异有关，需要进一步规范不良反应呈报体系，增强临床工作人员和患者的药品不良反应意识。

克林霉素不良反应研究和个案报道呈上升趋势，但从研究结果来看，近几年克林霉素导致的不良反应发生率并没显著的上升，克林霉素的普遍使用是其主要原因。

现在获得国家药品食品监督管理局国药准字的克林霉素各种剂型有 644 种之多，郭代红等对 18 家医院克林霉素注射剂应用情况进行调查^[9]，发现 1020 例患者应用了 15 个以上厂家的克林霉素产品，

(下转第 46 页)

表 2 克林霉素注射液安全性研究汇总^[2-9]

样本来源	研究方法	观察例数	ADR 表现	发生例数	发生比例 (%)
1997 年 8 月~1999 年 8 月门诊住院患者	实时监测	80	局部反应 (疼痛、静脉炎)、胃肠反应, 药疹, 转氨酶升高	8	10.0
1998 年 9 月~1998 年 11 月的住院患者	实时监测	123	局部反应 (疼痛、静脉炎)、胃肠反应, 药疹, 转氨酶升高	20	16.0
2002 年 11 月~2004 年 4 月住院手术患者	随访调查	1610	皮疹、瘙痒、急性泛发性皮疹性脓疱病、寒颤、发冷、过敏性休克	9	0.6
2003~12 月~2004~11 月患者	前瞻性调查	252	胃肠反应、皮疹、转氨酶一过性升高, 口干	10	3.9
2004 年 1~7 月住院患者	前瞻性调查	2150	静脉炎, 皮疹, 胃肠反应, 严重胃肠系统损害 (胃绞痛、严重气胀、腹泻、伪膜性肠炎), 血压下降, 血尿	122	5.7
2004 年 1 月~2004 年 8 月住院患者	问卷性调查+ 面访	130	胃肠反应、皮疹、舌头发麻、手脚掌不适	31	23.8
2004 年 1 月~9 月住院患者 (18 家医院)	前瞻性调查	1020	口干、口苦、皮肤损害、转氨酶一过性升高、寒战发热、胃肠反应, 少部分有血液系统影响、膀胱肌麻痹	139	13.6
2004 年 3~4 月 27 日住院患者	问卷性调查+ 口头询问	167	胃肠反应, 皮肤瘙痒, 口唇发木, 发热, 霉菌感染等	11	6.6

功能有明显好转者,合理安排康复治疗。

Ⅲ级(重度):支气管舒张剂和抗炎剂应用与Ⅱ级相同。同时治疗各种并发症。如有慢性缺氧,建议作长期家庭吸氧治疗,外科治疗。

具体的药物有:①吸入型支气管舒张剂和抗炎剂,关键是需要正确掌握和熟练操作吸入方法,以保证大部份药物通过吸气充分进入呼吸道。② β_2 受体激动剂,分为短效和长效两大类,该类药物的不良反应包括手部震颤、心悸、失眠、头痛、低血钾等;有甲状腺功能亢进,或严重心血管病的患者应慎用。③抗胆碱药,常用药物为溴化异丙托溴铵气雾剂,20 μ g/喷,每次吸药后疗效维持6~8小时,雾化吸入液500微克/2mL,适于作持续吸入治疗;还有长效抗胆碱药噻托溴铵气雾剂,18 μ g/喷,疗效维持达24小时以上,可以减少每日用药次数,且疗效提高。④茶碱类药物,茶碱血药浓度监测对估计疗效和副作用有意义。浓度为5~15mg/L时有治疗作用,大于15mg/L时副作用明显增加。

对于急性加重期除以上药物外要加用抗生素和糖皮质激素治疗,最常见原因是呼吸道感染,其致病微生物主要是肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他

莫拉氏菌、病毒等。如果一时无法进行痰药敏试验,可根据临床经验给予抗生素治疗,如大环内酯类(阿奇霉素、克拉霉素)、二代或三代头孢;近年来由于葡萄球菌、耐药流感嗜血杆菌和链球菌等有所增加,可选用阿莫西林/克拉维酸、氟喹诺酮类(左氧氟沙星、莫西沙星);如果初期经验性治疗效果不佳,应尽早根据药敏实验结果更换适当的抗生素。糖皮质激素用法是,在应用支气管舒张剂基础上,口服或静脉使用糖皮质激素(口服泼尼松龙30~40mg/日,10~14天;或静脉用甲基强的松龙)。

王育琴(首都医科大学宣武医院药剂科主任药师,副主任医师,教授)

通过激烈的讨论,我们都有所收获,对COPD有了更多的认识,巩固了“呼吸系统疾病青年临床药师培训班”上所学的内容。可以看出病例讨论的形式对于临床药师的培养是一个新的途径,更有利于药师掌握临床知识,促进合理用药。

褚燕琦¹ 贾丹¹ 整理,王育琴¹ 陈莲珍¹ 胡海量² 沈慧良² 审校

1 首都医科大学宣武医院 药剂科,北京 100053

2 首都医科大学宣武医院 骨科,北京 100053

(上接第52页)

不同厂家的商品名,规格、结合体等各不相同,这不仅增加了医药护理工作人员的负担,而且使患者用药增加许多不可预知的危险。

【参考文献】

- [1] 国家药典委员会.临床用药须知.2005版.北京:人民卫生出版社,2005.544-545.
- [2] 侯军.盐酸克林霉素注射液不良反应观察.华西药学期刊,1999,14(3):201
- [3] 辛艳丽.克林霉素注射剂临床应用安全性调查与评价.中国药房,2005,16(23):1804-1806
- [4] 王玉和.克林霉素磷酸酯与盐酸克林霉素的不良反应.遵义医

学院学报,2000,03

- [5] 周萍.克林霉素磷酸酯的不良反应及其相关因素分析.医药导报,2005,24(12):1188-1189
- [6] 卫英.克林霉素不良反应与合理用药观察.药品评价,2005,2(5):393-394
- [7] 陶文筠.279例次克林霉素临床应用分析.中国药师,2005,8(8):658-660
- [8] 张玉萍,谢平.130例住院患者克林霉素注射剂应用安全性调查分析.中国药物与临床,2006,6(2):127-128
- [9] 郭代红,史丽敏,李嘉静等.18家医院1020例住院患者应用克林霉素的前瞻性调查.中国药业,2005,14(8):61-62
- [10] 孙定人,齐平.药物不良反应.第3版,人民卫生出版社.
- [11] 陈燕华.克林霉素不良反应分析.中国医院药学杂志,2005,25(7):688-689