

# 515例药源性血尿不良反应分析

海丽萍<sup>1\*</sup>, 杨雪<sup>2</sup>, 张惠霞<sup>2</sup> (1.河南省省直第一医院, 郑州 450003; 2.河南省食品药品评价中心, 郑州 450004)

中图分类号 R969.3 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)18-1696-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.18.24

**摘要** 目的:通过对药源性血尿的不良反应报告分析,探讨药品引起血尿的特点及一般规律。方法:收集2004—2012年河南省药品不良反应数据库中引起血尿的不良反应病例报告,采用回顾性研究的方法,对影响药源性血尿的因素进行统计和分析。结果:药源性血尿患者以60岁以上的老年患者发生几率最大,为19.42%;引起血尿的药品以抗微生物药、解热镇痛抗炎药为主,分别为总数的51.26%、18.45%。结论:安全、合理地使用药品,研究和避免血尿的诱发因素,对减少不良反应的发生有重要的临床意义。

**关键词** 药源性血尿;不良反应;分析

## Analysis of 515 ADR Cases of Drug-induced Hematuria

HAI Li-ping<sup>1</sup>, YANG Xue<sup>2</sup>, ZHANG Hui-xia<sup>2</sup> (1. Henan Provincial First Hospital, Zhengzhou 450003, China; 2. Henan Food and Drug Reevaluation Center, Zhengzhou 450004, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To analyze ADR reports of drug-induced hematuria, and to investigate the characteristics and regularity of hematuria induced by drugs. METHODS: ADR reports of hematuria were collected from Henan ADR database during 2004—2012, and the influential factors of drug-induced hematuria were analyzed statistically in retrospective study. RESULTS: Drug-induced hematuria patients aged more than 60 years old mostly suffered from the disease, accounting for 19.42%. The drugs inducing hematuria were mainly antimicrobial drugs, antipyretic and analgesic drugs, accounting for 51.26% and 18.45%. CONCLUSIONS: It is of great clinical significance to reduce the occurrence of ADR by safe and rational drug use and related factors study and avoidance of hematuria.

**KEY WORDS** Drug-induced hematuria; ADR; Analysis

治疗过程中可以实施动态监测,从而发挥临床药师在ADR监测工作中的专业作用<sup>[10]</sup>;同时,可以积极开展治疗药物监测,强调临床用药的个体化,从而降低临床ADR的发生率,全面促进合理用药。

## 4 讨论

20世纪60年代的“沙利度胺”悲剧事件导致许多国家开始在国家公共卫生服务部门建立机构,收集、登记、评估ADR报告,此后,逐渐过渡至药物警戒领域。经过数十年的发展和变革,西方发达国家如美国、欧盟的ADR监测体系已日趋成熟、完善,成为众多发展中国家在ADR监测领域仿效的对象。近10年来,国际ADR监测领域的学术研究成果主要集中在对药物ADR信息的有限性、药物警戒信息处理中存在的尚无法解决的问题、药物警戒面临的公众挑战、不同ADR监测方法的优缺点比较及ADR监管完善策略等方面的探讨,我国学者可在相关领域进行研究借鉴<sup>[11]</sup>。新修订的《ADR报告和监测管理办法》实施以来,我国的ADR监测工作已由点到面地逐步开展,对确保民众用药安全起到了积极的作用。但是,由于起步迟、开展时间短,出现了一些亟待解决的问题。随着药品流通领域的全球化,国际上ADR监测方面的信息交流与项目合作逐年增多,因此ADR的监测有国际化、规范化、标准化的趋势。面对这样的国际形势,我国ADR监测工作只有立足当前、着眼长远、开拓创新,才能不断提高ADR监测能力。密切关注国际整体发展趋势,同时结合我国实际情况,建立和完善具有中国特色的ADR监测体系。

ADR监测是一项任重道远的工作,只有药品监管部门、ADR监测专业机构、涉药单位和公众共同努力,才能把我国的

ADR监测工作提升到一个新的发展阶段。

## 参考文献

- [1] 卫生部,国家食品药品监督管理局.药品不良反应报告和监测管理办法[S].2011-05-04.
- [2] 国务院.关于印发国家药品安全“十二五”规划的通知[S].2012-01-20.
- [3] 国家食品药品监督管理局.国家ADR监测体系建设项目通过总体验收[EB/OL].(2012-12-13)[2013-02-20].<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0050/76918.html>.
- [4] 李衡,曾秋初,李慧,等.对我市药品不良反应监测工作的几点思考[J].中国药事,2011,25(5):460.
- [5] 孙定人,齐平,靳颖华.药物不良反应[M].2版.北京:人民卫生出版社,2003:37.
- [6] 左雪梅,田侃,陆叶.我国药品不良反应规制现状与缺陷刍议[J].中国药房,2008,19(4):243.
- [7] 唐镜波,姚晓莉,张卫红.我国药品不良反应监测面临的问题与改进方向[J].中国药物警戒,2006,3(1):6.
- [8] 李利军,胡晋红,王卓,等.药品不良反应严重程度分级评分标准的制定及药品不良反应严重度指数的应用[J].药学服务与研究,2008,8(1):9.
- [9] 盛红彬,黄登笑,陆逸雁,等.药品不良反应伤害分级的初步研究[J].上海交通大学学报:医学版,2009,29(12):1515.
- [10] 杜瑜,王美芳,王晓贤.临床药师在药品不良反应监测中的专业作用[J].海峡药学,2011,23(1):153.
- [11] 王帅,陈永法,于博.国外药品不良反应监测研究概述[J].中国执业药师,2012,9(1):24.

(收稿日期:2013-01-22 修回日期:2013-02-27)

\* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:0371-65907512

表2 引起药源性血尿的药物类别及例数

Tab 2 Types of hematuria-inducing drugs and case number

药物类别	品种数	例数	构成比, %	药品名称(发生例次)
抗微生物药	46	264	51.26	头孢拉定(40)、乌洛托品(29)、克林霉素(27)、庆大霉素(20)、环丙沙星(16)、复方磺胺甲噁唑(16)、诺氟沙星(15)、左氧氟沙星(12)、阿米卡星(12)、氧氟沙星(7)、头孢哌酮钠/舒巴坦钠(6)、利福平(5)、阿昔洛韦(5)、头孢他啶(4)、头孢唑林钠(4)、氟罗沙星(4)、洛美沙星(3)、头孢曲松钠(3)、颠茄磺苄啶(3)、阿莫西林(2)、依诺沙星(2)、培氟沙星(2)、头孢哌酮(2)、联磺甲氧苄啶(2)、吡哌酸(2)、乙酰螺旋霉素(2)、头孢唑肟钠(1)、青霉素钠(1)、妥布霉素(1)、头孢孟多酯钠(1)、磺胺嘧啶(1)、林可霉素(1)、帕珠沙星(1)、小诺霉素(1)、头孢匹罗(1)、阿莫西林/克拉维酸钾(1)、加替沙星(1)、甲硝唑(1)、去甲万古霉素(1)、头孢克肟(1)、阿奇霉素(1)、苯唑西林(1)、链霉素(1)、头孢匹胺(1)、亚胺培南/西司他丁(1)
解热镇痛抗炎药	18	95	18.45	氯芬黄敏(50)、双氯芬酸(15)、阿司匹林(5)、尼美舒利(5)、吡罗昔康(4)、吲哚美辛(3)、阿咖酚(2)、氨咖黄敏(1)、对乙酰氨基酚(1)、安乃近(1)、秋水仙碱(1)、保泰松(1)、复方氨酚烷胺(1)、氨糖美辛(1)、布洛芬(1)、酚麻美(1)、复方氨基比林(1)、氯唑沙宗(1)
泌尿系统药	4	55	10.68	甘露醇(36)、甘油氯化钠(13)、甘油果糖(5)、氢氯噻嗪(1)
中药制剂	18	46	8.93	感冒清(25)、复方丹参(3)、葛根素(2)、清开灵(2)、川芎嗪(1)、牛黄解毒片(1)、妇科千金片(1)、藿香正气液(1)、骨筋丸(1)、壮骨关节丸(1)、三黄片(1)、喉舒宁片(1)、九制大黄丸(1)、六味安消胶囊(1)、瓦松栓(1)、血塞通(1)、云南白药(1)、炎琥宁(1)
血液系统药	7	20	3.88	华法林钠(6)、肝素钙(6)、降纤酶(3)、氨甲环酸(2)、蚓激酶(1)、奥扎格雷钠(1)、氯吡格雷(1)
循环系统药	6	13	2.52	卡托普利(6)、普罗帕酮(3)、吡达帕胺(1)、藻酸双酯钠(1)、复方罗布麻(1)、依那普利(1)
消化系统药	5	6	1.17	奥美拉唑(2)、酚酯(1)、多烯磷脂酰胆碱(1)、硫酸铝(1)、辛伐他汀(1)
中枢神经系统药	4	6	1.17	依达拉奉(3)、丁咯地尔(1)、胞磷胆碱钠(1)、纳洛酮(1)
抗肿瘤药	3	4	0.78	环磷酰胺(2)、吡柔比星(1)、异环磷酰胺(1)
影响机体免疫功能药	2	2	0.39	氨基酸螯合钙(1)、环孢素(1)
内分泌系统药	2	2	0.39	二甲双胍(1)、胰岛素(1)
镇静催眠药	1	1	0.19	苯丙氨酯(1)
生物制品	1	1	0.19	重组人粒细胞刺激因子(1)
合计	117	515	100	

拉定 21 例, 占总数的 52.50%; 甘露醇注射液 29 例, 占总数的 80.56%; 克林霉素 15 例, 占总数的 55.56%。由上可以看出, 临

药源性血尿是药物性肾脏损害的常见临床表现之一, 是泌尿系统疾病重要而常见的信号。但近年来, 随着药品不良反应(ADR)监测机构与网络的不断完善, 我国 ADR 病例报告的数量逐渐增多, 药源性血尿的 ADR 报告也在逐年增多, 引起了临床的高度重视。笔者对河南省 2004—2012 年发生药源性血尿 ADR 的患者情况及规律进行分析探讨, 旨在减少药源性血尿的发生, 为临床合理用药提供参考。

## 1 资料来源与方法

### 1.1 资料来源

检索 2004—2012 年河南省 ADR 数据库中 515 例药源性血尿 ADR 病例报告。

### 1.2 研究方法

采用回顾性研究方法, 分别对发生药源性血尿 ADR 患者的基本情况、给药途径、用药情况进行分类统计与分析。

## 2 结果分析

### 2.1 一般情况

515 例药源性血尿 ADR 中, 男性 361 例(70.10%), 女性 154 例(29.90%), 男女比例 2.34:1; 10 岁以下患者 72 例, 年龄最小者为 0.5 岁, 60 岁以上患者 100 例, 年龄最大者为 93 岁。发生药源性血尿患者的性别与年龄分布见表 1。

表1 发生药源性血尿患者的性别与年龄分布

Tab 1 Distribution of gender and age of patients with drug-induced hematuria

年龄组, 岁	男性, 例	女性, 例	例数	构成比, %
<10	61	11	72	13.98
10~<20	20	9	29	5.63
20~<30	41	27	68	13.20
30~<40	63	28	91	17.67
40~<50	59	23	82	15.92
50~<60	53	20	73	14.17
≥60	64	36	100	19.42
合计, 例	361	154	515	100
构成比, %	70.10	29.90	100	

### 2.2 引起药源性血尿的给药途径

515 例药源性血尿病例中, 口服给药引起血尿 286 例(55.53%), 静脉给药引起血尿 208 例(40.39%), 肌肉注射引起血尿 13 例(2.52%), 皮下注射引起血尿 5 例(0.97%), 膀胱内给药引起血尿 1 例(0.19%), 阴道给药引起血尿 1 例(0.19%), 不详 1 例(0.19%)。

### 2.3 引起药源性血尿涉及的药品分布情况

依据《新编药理学》15 版的药品分类方法, 将引起血尿所涉及的药品种类、品种、病例数及药品名称进行统计<sup>[1]</sup>。结果显示, 引起血尿的药品以抗微生物药、解热镇痛抗炎药为主, 这与临床抗微生物药和解热镇痛抗炎药的滥用有关。因合并用药引起血尿的, 只计算 1 次病例数。引起药源性血尿的药物类别及例数见表 2。

### 2.4 引起药源性血尿居前 5 位的药品种类及给药剂量

引起药源性血尿 ADR 前 5 种药品分别是氯芬黄敏、头孢拉定、甘露醇、乌洛托品、克林霉素, 共发生 ADR 182 例次, 占总病例数的 35.34%。

根据这 5 种药品说明书的规定用量, 对这 5 种药品病例的给药剂量进行了统计, 其中有 4 种药品超出了说明书规定用量, 分别是氯芬黄敏片 11 例, 占其总数的 22.00%; 注射用头孢

床用药中,超剂量用药普遍存在,同时也是ADR发生的一个重要诱因之一。

### 2.5 引起儿童药源性血尿的前5种药品及例数

515例病例中,14岁以下儿童患者有82例,其中抗微生物药引起血尿39例,解热镇痛抗炎药37例,中药3例,泌尿系统药2例,抗肿瘤药1例。引起儿童( $\leq 14$ 岁)药源性血尿的前5种药品及例数见表3。

表3 引起儿童( $\leq 14$ 岁)药源性血尿的前5种药品及例数  
Tab 3 Top 5 hematuria-inducing drugs used for children ( $\leq 14$  years old) and case number

序号	药品名称	例数
1	氯芬黄敏	26
2	头孢拉定	21
3	复方磺胺甲噁唑	3
4	双氯芬酸	3
5	尼美舒利	3

### 2.6 引起老人药源性血尿的前5种药品及例数

60岁以上老年患者有100例,其中抗微生物药引起血尿43例,泌尿系统药15例,中枢神经系统药12例,血液系统药9例,解热镇痛抗炎药9例,循环系统药4例,中药4例,消化系统药1例,激素类药1例,影响免疫机体药1例,抗肿瘤药1例。引起老年人( $\geq 60$ 岁)药源性血尿的前5种药品及例数见表4。

表4 引起老年人( $\geq 60$ 岁)药源性血尿的前5种药品及例数  
Tab 4 Top 5 hematuria-inducing drugs used for the elder ( $\geq 60$  years old) and case number

序号	药品名称	例数
1	甘露醇	12
2	克林霉素	9
3	华法林钠	5
4	头孢拉定	4
5	低分子肝素	4

## 3 讨论

### 3.1 与性别、年龄的关系

由表1可以看出,药物致血尿ADR的发生率男性明显大于女性;在不同年龄阶段,老年人的发病几率偏高,为19.42%。由于药物通过不同途径进入体内,经生物转化后最终大部分药物以原型或代谢产物从肾脏排泄,故肾脏是最容易受损的靶器官。有文献报道,肾功能衰竭的病因中约有25%与应用肾毒性的药物有关<sup>[2]</sup>。对于老年患者而言,肾脏功能开始衰弱,因此在不影响临床疗效的前提下,一定要慎用会引起肾脏毒性的药物。

### 3.2 与给药途径的关系

515例病例中,以口服和静脉给药引起血尿的比例较高,分别占总数的55.53%和40.39%,说明血尿的发生与给药途径有一定关系。这是由于药物引起的血尿是与药物本身的代谢途径有直接关系,如解热镇痛抗炎药以口服为主,其肾脏毒性作用主要是通过抑制前列腺素E合成中的关键酶——环氧化酶的活性,使前列腺素E合成减少,从而影响了其维持机体正常生理功能的作用。头孢拉定引起药源性血尿中,静脉给药占绝大多数,口服头孢拉定很少,这是由于头孢拉定在人体内基

本不被代谢,90%以上以原型从肾脏排出<sup>[2]</sup>。静脉给药时,肾脏更易积聚高浓度的头孢拉定从而改变肾小球通透性或析出结晶损伤肾毛细血管而导致血尿。所以,无论何种给药途径,患者都应定期检查尿常规、尿素氮(BUN)等,有条件的可进行药物浓度监测,以便正确指导用药。

### 3.3 与药物的关系

经对515例病例统计,引起血尿的药品以抗微生物药高居首位,涉及46个品种,264例,占总数的51.26%;以头孢拉定例数最多(40例),而其中21例发生于儿童(见表3),占该药病例的52.50%。解热镇痛抗炎药位居第2位,涉及18个品种,95例,占总数的18.45%,以氯芬黄敏例数最多50例,而其中26例发生于儿童(见表3),占该药病例的52.00%。因此,建议儿童慎用此类药物,以减少对肾损害。另外许多抗生素都有潜在的肾毒性,严重程度一般随剂量增大或疗程延长而加重<sup>[3]</sup>。头孢拉定为第1代头孢菌素,其肾毒性较大,临床应用头孢拉定时,要严格掌握用药适应证;较长时间或较大剂量应用时,应密切监测尿常规和肾功能变化,一旦发生血尿均应立即停用相应药品,给予相应治疗。

引起100例老年药源性血尿患者的用药涉及11类药品,位居前5名的药品品种中(见表4)以甘露醇为首,占该药病例的33.33%。原因一是60岁以上的老年患者的肾功能开始减退,而甘露醇的脂溶性低,在肾小球过滤后不再被肾小管重吸收,可能在肾小管中产生微结晶,阻塞及损伤肾小管,诱发血尿;二是由于老年人脑血管疾病多,而甘露醇又被广泛用于脑卒中脱水治疗,临床上应用甘露醇的机会较多,而且剂量过大也可以诱发血尿。由此提示,老年患者在应用甘露醇时,医护人员应高度警惕。建议临床上采用小剂量分次给药,以减少血尿的发生。

### 3.4 与药物剂量的关系

药源性血尿的发生大多数与不合理用药(剂量过大)有关<sup>[4]</sup>。有文献报道,30例甘露醇引起的肾损害中,28例肾损害的患者与甘露醇用量有关<sup>[4]</sup>。本文经对引起血尿ADR前5种药品统计,182例患者中,超剂量用药者为76例,占总数的41.76%。其中甘露醇超剂量用药者最多,占80.56%,克林霉素占55.56%,头孢拉定占52.50%。由此说明药物剂量是引起血尿的重要因素,超剂量使用可加大血尿发生几率。为避免某些药物的ADR,我们在使用药物的时候一定要按照药物的规定剂量使用,以免发生不必要的ADR。

## 参考文献

- [1] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].15版.北京:人民卫生出版社,2005:目录.
- [2] 糜丽珍,付祖明.头孢拉定致血尿16例[J].医学理论与实践,1996,9(8):375.
- [3] 崔丙忠,刘平,杜立亚,等.儿童药物性血尿35例临床分析[J].中原医刊,2006,33(8):82.
- [4] 蔡少敏.甘露醇对肾损害30例临床分析[J].中原医刊,2005,32(2):7.

(收稿日期:2013-01-29 修回日期:2013-02-22)

《中国药房》杂志——《文摘杂志》(AJ)收录期刊,欢迎投稿、订阅