

头孢唑林注射剂致不良反应377例文献分析

林文强*(福建医科大学附属协和医院,福州 350001)

中图分类号 R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)06-0743-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.06.09

摘要 目的:探讨头孢唑林注射剂致不良反应(ADR)的一般规律及特点,为临床合理用药提供参考。方法:检索1990—2013年国内发表的有关头孢唑林注射剂致ADR的相关文献,并就收集到的377例ADR信息进行统计与分析。结果:头孢唑林注射剂致ADR与性别无关,多发生于18岁以下患者;用药30 min内可发生ADR,以全身性损害和泌尿系统损害为主,临床表现主要为肾损害、过敏反应及双硫仑样反应;有11例患者死亡,其余患者经对症处理后均恢复正常。结论:头孢唑林注射剂可致严重ADR发生,应加强临床用药监测,完善药品说明书,以提高临床合理用药水平,减少ADR的发生。

关键词 头孢唑林;不良反应;文献分析

Literature Analysis of 377 Cases of Cefazolin Injection-induced ADR

LIN Wen-qiang (The Affiliated Union Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate general regularity and characteristics of Cefazolin injection-induced ADR, and to provide reference for clinical rational drug use. METHODS: Literatures about Cefazolin injection-induced ADR published in domestic journals between 1990 and 2013 were retrieved, and 377 included ADR cases were analyzed statistically. RESULTS: Cefazolin injection-induced ADR was no associated with gender, and often occurred in patients below 18 years old. ADR occurred within 30 min after medication, and mainly manifested as systemic damage and urinary system damage. Clinical manifestations were kidney damage, allergic reaction and disulfiram-like reaction. There were 11 death cases, and other patients were recovered after symptomatic treatment. CONCLUSIONS: Cefazolin injection can induce severe ADR. Great importance should be attached to medication monitoring, the improvement of drug package inserts and rational drug use to reduce the occurrence of ADR.

KEYWORDS Cefazolin; ADR; Literature analysis

头孢唑林为 β -内酰胺类广谱抗菌药物,为第一代头孢菌素。其抗菌谱广,对大多数敏感的革兰阳性球菌与常见的革兰阴性杆菌均有较强的抗菌作用。2009年,卫办医政发〔2009〕38号文件以严格控制I类切口手术预防用药作为重点,进一步明确将头孢唑林作为I类切口手术常用预防抗菌药物^[1]。因此,近年来随着头孢唑林的广泛应用,其不良反应(ADR)发生也有所增多。国家ADR监测中心在2014年第59期ADR信息通报中提醒广大医务人员应关注头孢唑林注射剂的严重ADR。为此,笔者检索近20余年国内期刊发表的有关头孢唑林注射剂致ADR的文献报道,并进行了统计与分析,以探讨头孢唑林注射剂致ADR的一般规律及特点,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

检索1990—2013年维普数据库、中国期刊全文数据库中发表的有关头孢唑林注射剂致ADR的原始文献,共收集文献148篇,合计377例患者。笔者阅读全文后对377例患者的性别、年龄、原患疾病、发生时间、累及器官/系统及主要临床表现等信息进行统计与分析。

2 结果

2.1 患者性别与年龄分布

377例病例中,男性202例,女性175例;患者年龄分布在各个年龄段,其中以 ≤ 18 岁以下患者较多。患者性别与年龄分布详见表1。

表1 患者性别与年龄分布

Tab 1 Distribution of patient's gender and age

年龄,岁	男性	女性	小计	构成比,%
≤ 18	108	77	185	49.07
19~60	70	66	136	36.07
≥ 61	16	8	24	6.37
不详	8	24	32	8.49
合计	202	175	377	100

2.2 原患疾病

377例病例中诊断描述不清117例,占31.05%;在描述明确的病例中,上呼吸道感染86例,占22.81%。患者原患疾病分布详见表2。

表2 患者原患疾病分布

Tab 2 Distribution of primary diseases

原患疾病	例数	构成比,%
上呼吸道感染	86	22.81
术前(后)预防	35	9.28
支气管炎	29	7.69
肺炎	27	7.16
扁桃体炎	16	4.24
肺部感染	16	4.24
其他	51	13.53
诊断描述不清	117	31.05
合计	377	100

2.3 ADR发生时间分布

377例病例中,ADR发生于 > 30 min~24 h内最多。患者

* 副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0591-83357896-8602。
E-mail:857372601@qq.com

ADR 发生时间分布详见表 3。

表 3 患者 ADR 发生时间分布

Tab 3 Distribution of occurrence time of ADR

发生时间	例数	构成比, %
≤30 min	88	23.34
>30 min~24 h	119	31.56
>24~72 h	43	11.41
>72 h	67	17.77
不详	60	15.91
合计	377	100

2.4 ADR 累及器官/系统及主要临床表现

377 例病例中, ADR 累及器官/系统以全身性损害、泌尿系统损害为主, 临床表现主要为肾损害、过敏反应、双硫仑样反应。ADR 累及器官/系统及主要临床表现详见表 4(表中统计的为主要的临床表现, 较轻微的表现作者未作统计, 故实际 ADR 例次大于 377)。

表 4 ADR 累及器官/系统及主要临床表现

Tab 4 Organs/systems involved in ADR and main clinical manifestations

累及器官/系统	临床表现(例次)	例次(死亡例次)	构成比(死亡构成比), %
全身性损害	发热(8)、过敏性休克(47)、过敏反应(59)、双硫仑样反应(30)	144(8)	38.20(2.12)
泌尿系统	肾损害(含药物性血尿)(129)	129(1)	34.22(0.27)
皮肤及其附件	剥脱性皮炎(2)、大疱表皮松解型皮疹(2)、急性荨麻疹(2)、重度药疹(7)、天疱疮(1)、阴茎皮肤溃烂(2)、严重肛门瘙痒(2)	18	4.77
神经系统	脑病(12)、口腔麻木(2)、肌力减退(1)、抽搐(1)、谵妄(1)、血管神经性水肿(1)	18	4.77
消化系统	胃肠道反应(8)、急性腹痛(2)、胃胀痛(1)、腹泻(1)、急性肝衰竭(1)、剧烈呕吐(1)、频繁呃逆(1)	15(1)	3.98(0.27)
循环系统	快速性房颤(3)、心律失常(9)、颅内高压(1)、直立性晕厥(1)	14	3.71
血液系统	出血(3)、过敏性紫癜(3)、急性溶血反应(3)、血小板减少性紫癜(2)	11(1)	2.92(0.27)
其他	扁桃体增生(1)、暂时性失语(1)、呃逆(1)、耳后水疱(1)、腮腺肿大(10)、视力下降(1)、四肢疼痛(1)、无精症(1)、支气管痉挛(1)、喉头水肿(1)、周身剧痛(2)、低血钾(6)、颜面水肿(1)	28	7.43
合计		377(11)	100(2.92)

2.5 ADR 的治疗及转归

377 例患者经对症治疗、停药处理后, 366 例患者恢复正常, 11 例患者死亡。

3 讨论

3.1 ADR 累及器官/系统

文献报道的头孢唑林注射剂致 ADR 累及多个器官/系统, 主要有全身性损害、泌尿系统损害、皮肤及其附件损害、神经系统损害、消化系统损害、循环系统损害、血液系统损害等; 临床表现达到 46 种症状, 且大多为严重的 ADR, 其中死亡 11 例, 占 2.92%。因此, 提醒有关药品生产企业应结合品种实际修改并完善说明书相关内容, 加强上市后 ADR 监测, 做好安全用药宣传和培训, 指导临床合理用药。同时, 提醒临床医务人员重视头孢唑林注射剂致 ADR, 合理用药, 避免严重 ADR 的发生。

3.2 头孢唑林注射剂与肾损害

文献报道的头孢唑林注射剂引起的肾损害有 129 例, 占比(34.22%)较高, 其中死亡 1 例。肾损害儿童患者有 124 例, 占 96.12%; 有 116 例患者使用剂量或方法不正确, 占 89.92%; 发生时间以 >30 min~24 h 较多, 但也有发生在输液当天, 最快发生在用后约 25 min, 患者出现肉眼可见血尿^[2], 且有 1 例因

急性肾功能衰竭而导致死亡^[3]。

头孢菌素类药物致肾损害主要的发病机制是细胞毒性^[4]。头孢唑林注射剂的儿童常用剂量为 20~40 mg/(kg·d), 分 3~4 次服用; 重症患者可给予 100 mg/(kg·d)^[5]。肾损害的主要表现为单次剂量大于正常剂量, 且每天 1 次给药。陈树英^[6]报道 12 例儿童患者使用头孢唑林注射剂达到 100~200 mg/(kg·d), qd, 使用后均出现药物性肾损害。提示医护人员应严格按照药品说明书使用, 尤其是儿童患者, 更应避免单次用药剂量过大; 且头孢唑林属于时间依赖性抗菌药物, 故应按说明书中规定分次给药。

3.3 头孢唑林注射剂与过敏反应

头孢唑林注射剂引起的过敏反应有 106 例, 占 28.12%。其中, 过敏样反应 59 例, 过敏性休克 47 例, 有 6 例患者死亡。106 例患者中有 63 例在皮试阴性后使用头孢唑林注射剂仍然出现了过敏反应。李萍等^[7]报道输入头孢唑林注射剂几秒钟后导致患者发生过敏性休克。因此, 过敏反应具有发生时间快的特点。

过敏样反应是由过敏性或非过敏性机制引起的, 累及多个系统, 可引发患者诸多症状。过敏样反应为临床表现类似于过敏性休克, 但尚未达到休克血压指标的一种 ADR。过敏性休克一般累及多个器官/系统, 常伴随着血压的下降, 通常突然发生且剧烈, 发展迅速, 危及生命。提示医务人员在使用头孢唑林注射剂时应注意: 必须改变认为药物皮试阴性后就不会引起过敏反应的错误认识; 在患者的用药过程中应加强监测, 密切观察, 尤其在用药开始的 30 min 内, 如出现皮疹、瘙痒及心悸等过敏样症状时应引起警惕, 采取果断措施防止过敏性休克的发生; 一旦发生血压下降、意识模糊等过敏性休克的征象, 应立即采取有效的急救措施。

3.4 头孢唑林注射剂与双硫仑样反应

头孢唑林注射剂引起的双硫仑样反应有 30 例, 占 7.96%, 死亡 2 例。其中, 男性患者 28 例, 年龄在 30~60 岁的有 24 例; 有患者在使用头孢唑林注射剂治疗 7 d 后饮酒仍然会引起双硫仑样反应。表明头孢唑林注射剂引起的双硫仑样反应主要发生于男性患者, 且在用药较长时间后仍然会发生。

双硫仑样反应是因体内蓄积乙醛所致。头孢唑林因含甲硫四氮唑基团, 而且有抑制乙醛脱氢酶的作用, 可使体内乙醛蓄积。其表现为无力、面部潮红、眼结膜充血、视觉模糊、头颈部血管剧烈搏动或搏动性头痛、恶心、呕吐、出汗、口干、神志不清、急性心衰、呼吸困难、急性肝损伤、惊厥甚至心肌梗死等症^[8]。因此, 医务人员在使用头孢唑林注射剂之前, 应询问患者近 3 d 内是否饮酒, 尤其男性患者, 并告之在使用期间和停药后 1 周内不能饮酒或食用含有乙醇的食物^[9]。建议生产企业应在药品说明书中醒目标注, 以减少双硫仑样反应的发生。

参考文献

- [1] 卫生部. 卫生部办公厅关于抗菌药物临床应用管理有关问题的通知[S]. 2009.
- [2] 林志光. 头孢唑林钠致血尿 1 例[J]. 医药导报, 2001, 20(11): 734.
- [3] 杨云星. 头孢唑林引起急性肾功能衰竭致死亡 1 例[J]. 四川医学, 2005, 26(7): 708.
- [4] 毛华雄. 药物性肾损害发病机制的研究进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(4): 33.

阿德福韦酯联合拉米夫定治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的临床观察

项波*(杭州市西溪医院,杭州 310000)

中图分类号 R575.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)06-0745-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.06.10

摘要 目的:考察阿德福韦酯(ADV)联合拉米夫定(LAM)治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的临床疗效和安全性。方法:回顾性收集156例乙型肝炎肝硬化失代偿期患者的临床资料,ADV组、LAM组和联合组各52例。各组患者均给予静脉输入高渗葡萄糖液、维生素C、胰岛素、氯化钾等常规治疗。在此基础上,LAM组患者给予LAM 50 mg,口服,bid;ADV组患者给予ADV胶囊10 mg,口服,bid;联合组患者给予LAM+ADV(用法用量同LAM组、ADV组)。各组患者疗程均为60周。观察各组患者治疗前后丙氨酸氨基转移酶(ALT)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)、肝脏储备功能量化评分(Child-Pugh),不同时期脱氧核糖核酸(HBV-DNA)阴转率,临床疗效及不良反应发生情况。结果:治疗前各组患者ALT、ALB、TBIL、Child-Pugh评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后各组患者ALT、TBIL、Child-Pugh评分均显著低于同组治疗前,ALB显著高于同组治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),但组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。ADV组和LAM组患者不同时期HBV-DNA阴转率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),而联合组患者不同时期HBV-DNA阴转率均显著高于ADV组和LAM组,差异有统计学意义($P<0.05$)。联合组患者总有效率显著高于ADV组和LAM组,差异有统计学意义($P<0.05$)。各组患者治疗期间均未见与药物相关的严重不良反应发生。结论:ADV联合LAM治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期较单用ADV或LAM疗效更好,HBV-DNA阴转率更高,且安全性相当。

关键词 肝硬化失代偿期;阿德福韦酯;拉米夫定;联合治疗;疗效

Clinical Observation of Adefovir Dipivoxil Combined with Lamivudine in the Treatment of Decompensated Hepatitis B Cirrhosis

XIANG Bo(Hangzhou Xixi Hospital, Hangzhou 310000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate clinical efficacy and safety of adefovir dipivoxil combined with lamivudine in the treatment of decompensated hepatitis B cirrhosis. METHODS: 156 patients with decompensated hepatitis B cirrhosis were divided into adefovir dipivoxil group (ADV group), lamivudine group (LAM group) and drug combination group. 3 groups were given Hypertonic glucose solution, vitamin C, insulin, potassium chloride and so on as routine treatment. Based on above therapy, LAM group was additionally given LAM 50 mg orally twice a day; ADV group given ADV 10 mg orally twice a day; drug combination group given ADV+LAM. Treatment course of 3 groups lasted for 60 weeks. The ALT, ALB, TBIL, Child-Pugh and HBV-DNA negative conversion rate were observed in 3 groups before and after treatment. RESULTS: Before treatment, ALT, ALB, TBIL and Child-Pugh score of 3 groups had no statistically significant difference ($P>0.05$). After treatment, ALT, TBIL and Child-Pugh score of 3 groups were significantly lower than before, while ALB were significantly higher than before, and there was statistically significant difference ($P<0.05$); there was no statistically significant difference among 3 groups ($P>0.05$). HBV-DNA negative conversion rate of ADV group and LAM group at different time points had no statistical significance ($P>0.05$); that of drug combination group was significantly higher than ADV group and LAM group ($P<0.05$), and there was statistically significant difference ($P<0.05$). Total effective rate of drug combination group was significantly higher than those of ADV group and LAM group; there was statistically significant difference ($P<0.05$). No drug-related severe ADR was found in 3 groups during treatment. CONCLUSIONS: Adefovir dipivoxil combined with lamivudine is more effective than adefovir dipivoxil or lamivudine alone in the treatment of decompensated hepatitis B cirrhosis, and has higher HBV-DNA negative conversion rate and similar safety.

KEYWORDS Decompensated hepatitis B cirrhosis; Adefovir dipivoxil; Lamivudine; Combined treatment; Therapeutic efficacy

[5] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].17版.北京:人民卫生出版社,2011:48-49.

[6] 陈树英.药物致血尿4则[J].医药导报,2001,20(7):457.

[7] 李萍,费新,原晓飞.头孢唑林注射液致过敏性休克[J].药物不良反应杂志,2000,2(9):132.

[8] 赵宁民,王睿,梁蓓蓓,等.药源性双硫仑样反应[J].中国临床药理学杂志,2011,27(1):59.

[9] 王瑞芹.双硫仑样反应的预防措施[J].临床合理用药,2014,7(4):116.

(收稿日期:2014-08-10 修回日期:2014-11-20)

(编辑:陈宏)

* 主治医师。研究方向:传染病学。电话:0571-86481522