

# 注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠致药物热的临床分析

郑新<sup>1\*</sup>, 路玫<sup>2#</sup>(1.玉林市妇幼保健院药剂科, 广西玉林 537000; 2.广西壮族自治区人民医院药学部, 南宁 530021)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)18-2503-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.18.20

**摘要** 目的:为临床及时、准确地判断注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠引起的药物热和合理用药提供参考。方法:对2013年9月—2014年9月临床药师收集的30例由注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠致药物热住院患者的用药情况、临床表现、实验室检查结果、医师处理方式等进行回顾性统计分析。结果:注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠致药物热多发生在连续用药7~14 d,单位累积用量多在1.3~2.7 g/kg之间;30例患者中,73.3%在滴注期间开始发热,体温以 $\geq 38.5$  °C高热为主;嗜酸性粒细胞计数升高、血清C反应蛋白(CRP)和血细胞沉降速率(ESR)轻度升高可作为药物热的判断指标,但白细胞计数降低并不适合作为判断指标;停用该药或改用其他抗菌药物后,患者体温均在24~48 h内降至正常。结论:注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠致药物热与患者性别、年龄没有关联,也没有特异性的诊断标准,但与用药时间、累积天数、单位累积用量存在一定的相关性,结合一些血液学检查指标可作为判断药物热的依据。临床医师应提高对药物热的认识和重视程度,及时停用可疑药物。

**关键词** 注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠;药物热;药品不良反应

## Clinical Analysis of Drug Fever Induced by Piperacillin Sodium and Tazobactam Sodium for Injection

ZHENG Xin<sup>1</sup>, LU Mei<sup>2</sup> (1.Dept. of Pharmacy, Yulin Maternal and Child Health Care Hospital, Guangxi Yulin 537000, China; 2.Dept. of Pharmacy, the People's Hospital of Guangxi Autonomous Region, Nanning 530021, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To provide reference for the timely and accurate judgment of drug fever induced by Piperacillin sodium and tazobactam sodium for injection and rational drug use in the clinic. **METHODS:** The medication, clinical manifestations, laboratory examination results and the physician treatment of 30 inpatients with drug fever induced by Piperacillin sodium and tazobactam sodium for injection from Sept. 2013 to Sept. 2014 were analyzed retrospectively and statistically. **RESULTS:** Most of the drug fever induced by Piperacillin sodium and tazobactam sodium for injection occurred in continuous 7 to 14 d medication, and the cumulative dosages were between 1.3 to 2.7 g/kg; 73.3% of the 30 patients had fever during the intravenous drip, with body temperature mainly  $\geq 38.5$  °C; the elevation of eosinophil and slightly increase of serum C-reactive protein (CRP) and blood cell sedimentation rate (ESR) could be used as observation indexes of drug fever, but the leucocyte reduce could't be suitable; the body temperature dropped to normal within 24 to 48 hours after stopped using it. **CONCLUSIONS:** The drug fever induced by Piperacillin sodium and tazobactam sodium for injection has no correlation with the patients' gender or age, and no special diagnostic criteria. But it has certain correlation with duration of medication, cumulative days and dosages and it can be used as reference of judgment with the combination of hematological examination index. Clinicians should improve the understanding and attention about drug fever to stop using suspicious drug in time.

**KEYWORDS** Piperacillin sodium and tazobactam sodium for injection; Drug fever; Adverse drug reaction

随着耐药菌的增多,注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠被临床、尤其是越来越多的基层医疗卫生机构广泛应用,它也是许多中、重度细菌感染性疾病治疗指南的推荐药物之一。但临床应用 $\beta$ -内酰胺类抗菌药物时,有1/3~1/2的药物热是由哌拉西林及其复合制剂引起的,而最常使用的是注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠<sup>[1]</sup>。如果临床上不重视,往往会误认为是感染控制不佳而采取联合用药(如氟喹诺酮类、氨基糖苷类药物),甚至升级使用更广谱的抗菌药物(如碳青霉烯类药物、替加环素)。因此,笔者对在广西壮族自治区人民医院进修期间收集

到的30例由注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠致药物热患者的用药情况、临床表现、实验室检查结果和医师处理方式进行回顾性分析,并探讨判断该药引起药物热的依据,以为临床合理用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

收集广西壮族自治区人民医院2013年9月—2014年9月明确诊断为注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠致药物热的30例住院患者。其中,男性17例、女性13例;年龄5~83岁,平均(46.8 $\pm$ 22.4)岁;使用进口制剂1例,使用国产制剂29例;单独使用注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠的28例,联合左氧氟沙星治疗的1例,联合奥硝唑治疗的1例。所有病例的注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠均使用0.9%氯化钠注射液作溶剂,根据患

\* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0775-2306215。E-mail: achircheng@sina.com

# 通信作者:主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0771-2186165。E-mail: Lumei951219@163.com

者基本情况选择了合理的剂量及频次,并且滴注时间在30 min~1 h之间。

## 1.2 诊断依据

参考相关文献<sup>[2]</sup>的诊断标准,入选病例符合以下所有条件:(1)发热 $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ 且非一过性;(2)在使用该药期间出现连续发热;(3)发热前3 d内未有过手术、介入、插管等操作;(4)继续使用该药体温未见明显下降;(5)停用该药后发热症状明显改善;(6)停用该药后体温逐渐下降可排除由所联用药物引起;(7)没有原病情进展加重或存在新的能引起发热的病因。

## 1.3 分析方法

运用计算机系统提取2013年9月—2014年9月使用了注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠的所有住院患者病历共1 410份,选出完全符合条件的30份病历。采用回顾性分析方法,对患者性别和年龄分布、发热程度及临床表现、用药累积天数及单位累积用量、实验室检查结果、临床处理及转归等方面数据进行统计分析。

## 1.4 统计学方法

采用Excel 2003软件对各项指标分别建立数据组,然后采用SPSS 16.0软件进行统计学分析。其中,计数资料以百分率表示,采用 $\chi^2$ 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者性别和年龄分布

30例患者中,男、女性比例为1.3:1.0,并分布在各个年龄段,而非集中发生在某一个年龄段。经检验,注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠致药物热男女发生比例差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。患者性别和年龄分布详见表1。

表1 患者性别和年龄分布(例)

Tab 1 Distribution of patients' gender and age(case)

项目	年龄段					合计	构成比,%
	<20岁	20~40岁	41~50岁	51~60岁	>60岁		
男性	2	2	4	5	4	17	56.7
女性	3	3	2	2	3	13	43.3
合计	5	5	6	7	7	30	
构成比,%	16.7	16.7	20.0	23.3	23.3		100

### 2.2 患者发热程度及临床表现

30例患者中,有28例患者发热时体温 $\geq 38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,占93.3%。由于绝大多数患者发热后立即使用了退热药物,妨碍了发热阶段体温曲线形态(热型)的判断。而5例未使用退热药的患者热型并不一致。有22例(73.3%)患者在滴注期间开始发热,发热时部分患者可伴随其他临床不良反应症状。患者发热程度及临床表现详见表2(注:由于未使用退热药的患者只占极少数,故未统计构成比;由于同一患者可能有不同临床表现,故总例数>30)。

### 2.3 患者用药累积天数及单位累积用量

30例患者的用药累积天数为3~20 d,平均(11.3 $\pm$ 4.0) d。用药7~14 d发热的最多,有22例,占73.3%。除3例绝对卧床和1例存在既往史第2剂给药即出现发热而无法计算单位累积用量外,其余26例中,以哌拉西林滴注剂量计算,患者单位累积用量在1.3~2.0 g/kg和>2.0~2.7 g/kg的例数相当,共有22例,占84.6%。患者用药累积天数及单位累积用量详见表3。

表2 患者发热程度及临床表现

Tab 2 Extent and clinical manifestations of patients with fever

项目	分项	例数	构成比,%
体温, $^{\circ}\text{C}$	<38.5	2	6.7
	38.5~39.9	21	70.0
	$\geq 40.0$	7	23.3
未使用退热药的患者热型	稽留	2	
	弛张	1	
	间歇	2	
发热时间	滴注开始30 min内	12	40.0
	滴注开始30 min~1 h内	10	33.3
	滴注结束1 h内	5	16.7
	滴注结束1 h后	3	10.0
临床表现	无明显症状	19	63.3
	畏寒、寒战	9	30.0
	全身乏力	3	10.0
	皮疹	2	6.7
	胸闷	1	3.3
	两种以上症状	6	20.0

表3 患者用药累积天数及单位累积用量分布

Tab 3 Distribution of continuous medication days and cumulative dosages of patients with fever

项目	分项	例数	构成比,%
用药累积天数,d	<7	3	10.0
	7~14	22	73.3
	>14	5	16.7
单位累积用量,g/kg	特殊原因无法计算	4	
	<1.3	2	7.7
	1.3~2.0	12	46.1
	>2.0~2.7	10	38.5
	>2.7	2	7.7

### 2.4 患者实验室检查结果

2.4.1 白细胞计数变化比较 30例患者,除4例未能计算单位累积用量外,其余26例中,在发生药物热时白细胞计数较之前显著降低者有8例(30.8%),其余18例患者白细胞计数与发热前比较无显著变化(以个人前后对比白细胞计数降低超过30%为显著降低)。为了解白细胞降低是否适合作为注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠致药物热的判断指标,将患者分为“白细胞显著降低”与“白细胞无显著变化”两组,用 $t$ 检验分别比较用药累积天数及单位累积用量的差异,结果详见表4。由表4可知,两组用药累积天数和单位累积用量比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表4 两组患者用药累积天数及单位累积用量比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 4 Comparison of the continuous medication days and cumulative dosages between 2 groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	用药累积天数,d	单位累积用量,g/kg
白细胞显著降低	8	11.7 $\pm$ 3.6	2.4 $\pm$ 0.9
白细胞无显著变化	18	11.4 $\pm$ 2.3	2.1 $\pm$ 0.5
$t$		0.169	0.644
$P$		0.87	0.54

2.4.2 嗜酸性粒细胞计数变化比较 30例患者中,有22例(73.3%)嗜酸性粒细胞计数升高为发热前1.8~4.0倍,平均升高(2.6 $\pm$ 0.7)倍,升高显著( $P < 0.05$ )。

2.4.3 其他 30例患者中,有16例(53.3%)发热时进行了血

清C反应蛋白(CRP)和血细胞沉降速率(ESR)的测定。结果,CRP为6.0~38.6 mg/L,平均(18.7±9.6)mg/L;ESR为17~50 mm/h,平均(32.8±10.2)mm/h。这提示注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠致药物热时,至少半数以上患者的血中CRP及ESR有且仅有轻度升高(CRP以5~50 mg/L为轻度升高,ESR以15~50 mm/h为轻度升高)。

## 2.5 临床处理及转归

30例患者中,有25例(83.3%)使用了2次以上退热药物后仍反复发热;仅有5例在发热时未使用退热药物。另外,30例患者中,仅有1例存在既往史的立即停用注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠,其余29例均继续使用,直至反复发热2~6 d、平均(3.1±1.0)d后才停药。30例患者中,停用注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠后未再使用抗菌药物治疗的14例(46.7%),改用其他β-内酰胺类药物的10例(33.3%),改用左氧氟沙星的6例(20.0%)。而所有患者的体温都在停用或改用其他抗菌药物后24~48 h内逐渐恢复至正常,提示药物热的最佳处理方式应是停用可疑药物。

## 3 讨论

发热是临床上常见不良反应症状之一,而药物直接或间接引起的发热,约占院内发热原因的2.5%~10.0%<sup>[9]</sup>。注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠在临床上使用广泛,其致药物热在各科使用过程中均有反映,并非罕见。而临床医师普遍对药物热了解和重视度不够,通常会认为是感染控制不佳进一步采取联合用药方案或升级使用更广谱的抗菌药物,还会多次使用退热药物。这不仅干扰了对药物热与感染性发热的判断,导致病情延误,还会增加患者的经济负担。

本研究结果显示,注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠国产制剂致药物热有29例,进口仅为1例,这可能与国产制剂临床使用相对较多有关,但也不排除与国产仿制药纯度低于进口原研药有关,因为制剂中所含热原或其他杂质均可引起发热。此外,既往有报道认为,女性及老年人由于特殊生理特点,发生药物热的可能性较高<sup>[4]</sup>。本文分析结果及其他文献报道<sup>[5-7]</sup>并没有提示药物热与性别、年龄存在直接的、明显的关联。

但从本文研究结果可以看出,注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠引起发热多以高热为主,多数患者在滴注时出现,存在关联性。患者发热并非感染加重或新发感染,故大多无明显不适或仅有畏寒、寒战症状,并且患者体温在停用药物后1~2 d内逐渐恢复至正常。这些都可以通过临床表现及详细问诊来了解。

再者,发生药物热与用药累积天数及单位累积用量存在一定的相关性,以连续使用药物7~14 d、单位累积量1.3~2.7 g/kg为主,这与文献<sup>[7]</sup>结论相符。抗菌药物所致药物热的发生机制尚未完全阐明,但在其可能引起药物热的5种机制中,公认的、最普遍的也是最常见的为变态反应,多见于Ⅲ级变态反应(免疫复合型)<sup>[8]</sup>。临床常用的大多数抗菌药物是微生物分泌的有机物质,为半抗原,本身无免疫原性,一旦与体内的载体物质如白蛋白、变性DNA或细菌代谢产物结合,形成“载体-半抗原”复合物后则具备了完全抗原性<sup>[9]</sup>。经过一段时间连续用药后,药物累积到一定的单位用量,这种抗原性复合物便足以激发机体免疫系统,产生包括针对自身成分在内的免疫应答。即抗原-抗体复合物被自身吞噬细胞吞噬后释放内源性

致热原而引起某些特异性体质患者发热<sup>[10]</sup>。而哌拉西林的变态反应恰恰是半合成青霉素类中相对比较严重的,甚至有致死报道<sup>[11]</sup>。因此,注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠致药物热有临床分析意义,也可为其他药物尤其是过敏反应比较常见的β-内酰胺类药物的使用提供参考。即当患者连续用药达到一定时间和单位累积用量时出现发热,且没有明确新增感染时,应首先考虑药物热。

实验室检查方面,首先患者白细胞计数一般在正常范围,部分可有降低,经检验两组用药累积天数及单位累积用量差异无统计学意义,而且其他抗菌药物大多亦有相同不良反应,推断这只是注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠引起的白细胞降低,并不适合作为致药物热的判断指标。其次,大多数患者嗜酸性粒细胞计数升高2倍以上,表明药物热的炎症反应可能由其介导<sup>[9]</sup>。因此,动态监测发热前后嗜酸性粒细胞计数变化,对于判断药物热有一定的临床参考价值。此外,药物热被认为是过敏性血管炎<sup>[8]</sup>,一些生化指标如CRP、ESR仅轻度升高,对判断是药物热还是细菌感染也有参考价值。

综上,虽然目前仍没有注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠致药物热特异性的诊断标准,但其发生具有一定的临床规律。临床医师应全面认识和重视药物热,及时停用可疑药物,通过补液的方式加速药物的排泄,还可以同时使用物理降温;不建议使用钙剂、抗组胺药、解热镇痛药,因这些药物同样可引起药物热<sup>[12]</sup>。临床药师则应利用专业特点,从复杂的因素中鉴别药物的不良反应,在病情好转后及时建议临床医师降阶梯或转口服治疗,减少用药累积时间和累积用量;同时对已经发生过药物热的患者,做到充分告知,体现临床药师的专业价值。

## 参考文献

- [1] 陈灏,任振义.β-内酰胺类抗生素致药物热的临床特征[J].医学研究杂志,2008,37(3):76.
- [2] 邵利江.哌拉西林他唑巴坦致药物热的临床特征[J].中国药物滥用防治杂志,2012,18(3):153.
- [3] 申永玉,申永淳.药物热的临床表现和诊断[J].实用全科医学,2004,2(4):340.
- [4] Tisdale JE, Miller DA. *Drug-induced diseases: prevention, detection, and management*[M]. Bethesda, MD: American Society of Health-Systems Pharmacists, 2005: 11-16.
- [5] 向芬芳.浅析抗生素致药物热[J].中国实用医学,2010,5(23):180.
- [6] 张晋萍.药物热82例分析[J].医药导报,2008,27(6):726.
- [7] 朱素燕,胡毅坚.哌拉西林复合制剂致药物热的临床表现[J].中国临床药学杂志,2012,21(1):42.
- [8] 苏长海,王星.药物热概述[J].中国药师,2011,14(3):422.
- [9] 谈金强,王晓岚,田艳芳,等.抗生素致药物热35例临床分析[J].中国社区医师,2011,13(36):21.
- [10] 刘茂柏,曾晓芳.361例抗菌药物所致药物热文献分析[J].海峡药学,2008,20(12):154.
- [11] 汪复,张婴元.实用抗感染治疗学[M].北京:人民卫生出版社,2013:215.
- [12] 张广求.药物热须警惕[N].医药经济报,2009-04-30(7).

(收稿日期:2014-12-09 修回日期:2015-05-07)

(编辑:周 箭)