

氨曲南致不良反应65例文献分析

陈华彪*,刘兰侠,刘莉(蚌埠市第一人民医院药剂科,安徽蚌埠 233000)

中图分类号 R969.3;R978.1*1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)14-1956-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.14.27

摘要 目的:为医疗机构安全使用氨曲南提供参考。方法:检索维普期刊全文数据库2004—2014年收录的氨曲南ADR文献57篇,共65例,采用Excel进行统计,其内容包括发生ADR患者的年龄与性别、用法用量、ADR发生的时间、过敏史、ADR类型及临床表现等,并加以分析。结果:65例氨曲南ADR中,性别差异无统计学意义($P>0.05$),21~45岁中青年患者居多(49.23%);患者临床表现多种多样,累及人体多个器官/系统;53.85%的ADR发生于用药30 min之内;ADR以过敏反应为主,严重的可致过敏性休克,其他还有单纯皮肤反应、神经系统反应、白细胞计数减少、心律不齐及肝功能损害等。结论:临床使用氨曲南,应首先询问患者过敏史,使用中多观察、多巡视,并做好ADR的对症处理及抢救工作。

关键词 氨曲南;药品不良反应;文献;分析

Analysis on 65 Reports of Aztreonam ADR

CHEN Hua-biao, LIU Lan-xia, LIU Li (Dept. of Pharmacy, the First People's Hospital of Bengbu, Anhui Bengbu 233000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To provide reference for the safe use of aztreonam in medical institutions. **METHOD:** 65 reports of aztreonam ADR in VIP Database from 2004 to 2014 were collected and analyzed, including the age, gender, usage and dosage, occurrence time and types of ADR, clinical manifestations and allergies history. **RESULTS:** There was no significant difference in the gender among the 65 reports of aztreonam ADR ($P>0.05$) and there were mainly young and middle-aged patients (49.23%) in the 21-45 years. There were numerous types of aztreonam's ADR clinical manifestations, involving many human organs and tissues. 53.84% of ADR occurred within 30 minutes of medication. Most ADR was allergic reaction, the severe one was allergic shock; there were other ADR, including nervous system reaction, leukopenia, arrhythmias and liver dysfunction, etc. **CONCLUSIONS:** When using aztreonam in clinic, allergic history should firstly be consulted, observation and inspection are necessary; meanwhile, symptomatic treatment and rescue work should be prepared.

KEYWORDS Aztreonam; ADR; Literature; Analysis

氨曲南又名噻肟单酰胺菌素,属于单环 β -内酰胺类抗生素^[1],其通过抑制细菌细胞壁的合成而起杀菌作用,对大多数需氧革兰阴性杆菌有高度的抗菌活性,对某些除铜绿假单胞菌以外的假单胞菌属和不动杆菌属的抗菌作用较差,对葡萄球菌属、链球菌属等需氧及厌氧菌无效。氨曲南主要用于敏感的革兰阴性菌所致的感染,如肺炎、胸膜炎、腹腔感染、骨及关节感染、皮肤及软组织炎症、尿路感染等,也可用于败血症的治疗,具有抗菌活性高、不良反应(ADR)少等优点^[2]。但随着该药在临床上的广泛应用,文献报道的ADR越来越多,现将近10来医药学术期刊报道的氨曲南ADR文献进行统计、分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源

使用维普期刊全文数据库,在题名或关键词项输入“氨曲南”,时间项选择“2004—2014”,范围项选择“全部期刊”,共检索到文献211篇,剔除综述、同一病例的重复报道及与本选题无关的文章,得到符合标准的文献57篇,共65例。其中,治愈40例,好转15例,其余未交代转归情况。

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0552-4028814。E-mail: chb66328@126.com

1.2 方法

采用Excel进行统计,主要统计内容为发生ADR患者的年龄与性别、用法用量、ADR发生时间、过敏史、ADR类型及临床表现等。

2 结果

2.1 发生ADR患者的性别与年龄

65例氨曲南ADR报告中,男、女各占46.15%、53.85%,差异无统计学意义($P>0.05$);年龄最小者1岁零10个月,最大者84岁,以中青年(21~45岁)居多(占49.23%)。发生ADR患者的年龄与性别分布见表1。

表1 发生ADR患者的年龄与性别分布

Tab 1 Age and gender distribution of patients with ADR

年龄,岁	男性,例	女性,例	合计,例	构成比,%
0~5	4	4	8	12.31
6~20	1	3	4	6.15
21~45	15	17	32	49.23
46~60	5	6	11	16.92
>60	5	5	10	15.38
合计	30	35	65	
构成比,%	46.15	52.85		100

2.2 临床诊断

65例氨曲南ADR报告中,呼吸系统感染、外伤及术后感染共约占50%,其他依次为消化系统、口腔及五官系统、妇科和泌尿系统等感染。发生ADR患者的临床诊断见表2。

表2 发生ADR患者的临床诊断

Tab 2 Clinical diagnosis of patients with ADR

临床诊断	例数	构成比, %
呼吸系统感染	22	33.85
外伤及术后感染	13	20.00
消化系统感染	9	13.85
口腔及五官系统感染	6	9.23
妇科感染	6	9.23
泌尿系统感染	3	4.62
皮肤感染	2	3.08
其他	4	6.15
合计	65	100

2.3 用法用量

65例氨曲南ADR报告中,给药途径均为静脉滴注,每日最大给药剂量为3.0g,最小给药剂量为0.4g。发生ADR患者的氨曲南用法用量见表3。

表3 发生ADR患者的氨曲南用法用量

Tab 3 Usage and dosage of patients with ADR

每日用量, g	用法	例数	构成比, %
≤0.5	qd	6	9.23
1.0	qd	11	16.92
1.0	bid	8	12.31
1.0~<2.0	qd	4	6.15
1.0~<2.0	bid	1	1.54
2.0	qd	28	43.08
2.0	bid	6	9.23
3.0	qd	1	1.54
合计		65	100

2.4 ADR发生的时间分布

氨曲南ADR的发生时间无明显的规律性,预后良好,未见有后遗症及病死患者的报道。发生时间最短的为用药1min,共3例,2例发生过敏性休克^[3-4]。其中1例为速发型过敏反应,立即停用氨曲南,更换输液管,以0.9%氯化钠注射液维持静脉滴注,给予地塞米松10mg静脉注射、异丙嗪25mg肌内注射,同时给予吸氧、心电监护。约10min后患者症状逐渐缓解,寒战明显减轻,约1h后患者呼吸平稳,血压、心率恢复正常^[5]。最长的为用药后第9天发生过敏反应^[6]。在65例ADR报告中,15min内发生的ADR有31例,占47.69%;24h后发生的ADR有16例,占24.62%。发生ADR的时间分布见表4。

表4 ADR发生的时间分布

Tab 4 Time distribution of ADR

发生时间	例数	构成比, %
1~5 min	12	18.46
6~15 min	19	29.23
16~30 min	4	6.15
31 min~2 h	8	12.31
>2~24 h	6	9.23
>24 h	16	24.62
合计	65	100

2.5 ADR类型及主要临床表现

氨曲南ADR主要为过敏反应,轻微的居多,也有致过敏性休克,其次为单纯皮肤反应、神经系统反应等。ADR类型及临床表现见表5。

表5 ADR类型及临床表现

Tab 5 ADR types and clinical manifestations

ADR类型	例数	构成比, %	主要临床表现
一般过敏反应	27	41.54	面色苍白、口唇紫绀、剧烈寒战、呼吸急促气短、胸闷、寒战、皮肤出现大片淡红色斑丘疹伴明显瘙痒等
过敏性休克	11	16.92	胸闷、气急、大汗淋漓、口吐白沫、四肢冰冷、小便失禁伴意识模糊、脉搏微弱、心音低等
单纯皮肤反应	8	12.31	小丘疹、水泡、红肿、中央水泡破溃、表皮脱落、少量渗液、瘙痒等
神经系统反应	7	10.77	双手与面部麻木、抽搐、精神亢奋、胡言乱语、幻视、幻觉
白细胞计数减少	2	3.08	白细胞计数 $2.1 \times 10^9 L^{-1}$
心率不齐	2	3.08	心慌、心律不齐
肝功能损害	2	3.08	丙氨酸氨基转移酶(ALT)1 284 U/L、天冬氨酸氨基转移酶(AST)1 263 U/L或更高
双硫仑样反应	1	1.54	面部潮红、眼结膜充血、头晕、恶心、呕吐、出汗、口干、胸痛、急性心力衰竭、呼吸困难、惊厥等
失忆	1	1.54	失忆、近期记忆全无(甚至对刚发生的治疗过程完全忘记)、对答错误、茫然
肌肉痛	1	1.54	全身肌肉、关节酸胀痛
肌酸激酶升高	1	1.54	肌酸激酶(CK)764 U/L(参考值25~192 U/L)
消化系统反应	1	1.54	恶性、呕吐、腹痛、腹泻等
红人综合征	1	1.54	双上肢、胸前部、颈部、面部出现大片红色丘疹(高出皮肤表面)伴明显瘙痒、心慌、胸痛、头痛、头晕、面部红肿、发热、眼眶周围明显肿胀

2.6 过敏史

65例氨曲南ADR报告中,无过敏史者居多;部分患者主诉有过敏史,共15例,占23.08%,包含对青霉素过敏6例,对磺胺过敏3例,对桃过敏2例,对红花、头孢他啶、左氧氟沙星、莫西沙星过敏各1例,其中有过敏性鼻炎和不明药物过敏抢救史各1例。

3 讨论

3.1 ADR累及器官/系统

氨曲南ADR累及器官/系统主要为心、肝、肺、血液系统、消化系统、精神系统、皮肤组织等。老年人机体器官退化,肝肾等功能减弱,因此对老人、肾功能不全的患者宜慎用本药,同时强化肝功能监测,及时调整药物用法用量。

3.2 发生ADR的原因分析

3.2.1 滴注速度过快 护士在护理过程中,静脉滴注速度过快,可导致患者对药物的吸收速度增加、吸收量增大,从而引发ADR。

3.2.2 生产工艺和质量差异 药品的纯度决定ADR发生率的高低,同一种药品因生产厂家不同、批次不同、杂质去除率不同以及制剂技术有差别,其ADR的临床表现也有所差异。

3.2.3 个体差异 不同人群对同种药物同一剂量有不同的反应,如特异性体质的人对药物特别敏感,发生ADR迅速,有的甚至致过敏性休克。因此,应密切观察用药后反应,并备好抢救

救药品及物品,随时做好抢救准备,皮试后护理人员应严密在旁观察。

3.2.4 不合理选药 根据《抗菌药物临床应用管理办法》,抗菌药物临床应用实行分级管理,即依据安全性、疗效、细菌耐药性、价格等因素,将抗菌药物分为三级:非限制使用级、限制使用级与特殊使用级。氨曲南一般划分为特殊使用级,按照这一标准,65例ADR报告中部分病例不能选用氨曲南,如轻微感染、预防感染,其宜选用非限制使用级;严重感染和免疫功能低下者选用限制使用级;特殊使用级应有严格的指征或确凿依据,需经有关专家会诊或本科主任同意,其处方须由副主任医师或主任医师签名方可使用。

3.3 ADR预防措施

3.3.1 询问过敏史 氨曲南全身性ADR发生率约1%~1.3%或略低^[6],包括消化道反应(常见为恶心、呕吐、腹泻)及皮肤过敏反应;白细胞计数降低、血小板减少、胃肠出血、剥脱性皮炎、低血压、一过性心电图变化、肝胆系统损害、中枢神经系统反应及肌肉疼痛等则较罕见。用药前要询问患者是否有药物过敏史,对氨曲南有过敏史者禁用;使用前要明确患者的药物过敏史,虽然氨曲南与青霉素类、头孢菌素类等其他 β -内酰胺类交叉过敏反应的发生率很低,但对于其他 β -内酰胺类药物过敏者仍需慎用本品^[7],对青霉素类和头孢菌素类过敏者使用氨曲南则易发生过敏性休克^[8-9],最好做氨曲南药物皮试。

3.3.2 关注血常规 临床使用本药期间应监测血常规,发现血细胞减少应立即停药,必要时给予对症处理。

3.3.3 关注慎用氨曲南的病史 有病毒性心肌炎病史者使用氨曲南,易导致胸闷、心慌、心跳加快,临床建议慎用;妊娠期患者,尤其合并其他系统疾病致免疫功能低下时更应谨慎应用,因有过敏性休克的报道^[10-12]。

3.3.4 正确操作 静脉滴注时每1g氨曲南至少用注射用水3ml溶解,再用适当液体(0.9%氯化钠注射液、5%或10%葡萄糖注射液或林格注射液)稀释,浓度不超过2%。本品不宜与其他药物同瓶静脉滴注^[10]。每100ml氨曲南静脉滴注时间应不短于60min(约30滴/min)。控制氨曲南静脉滴注速度,能显著减少其ADR。

3.3.5 密切观察 首次应用的前20min内应加强巡视,密切观察,尤其是对长期卧床和意识障碍不能言语的患者更应注意。即使是在反复用药过程中也不能掉以轻心。发现异常及时停药,并积极对症处理,特别是过敏性休克患者。过敏性休克多发生突然,难以预见,如抢救不及时,可危及生命。提示临床医护人员应提高警惕,做好抢救准备工作。

3.3.6 药师把关 药师要认真学习专业知识,熟悉氨曲南药品说明书,按照“四查十对”原则审核处方,特别是审核其适应证、用法用量是否合理,是否有配伍禁忌等,对孕妇、哺乳期妇女应尤为注意,老年人则应根据年龄和肾功能调整用量。

3.3.7 加强宣传 使用氨曲南时,医务人员应告知患者不能

饮酒,可能会发生神经系统反应和双硫仑样反应^[13-14],其临床表现为面部潮红、眼结膜充血、视物模糊、头颈部血管剧烈搏动或搏动性头痛、头晕、恶心、呕吐、出汗、口干、胸痛、急性心力衰竭、呼吸困难、急性肝损伤、惊厥及死亡等,检查身体时可有血压下降、心率加速(可达120次/min)及心电图正常或部分改变(如ST-T段改变)。提醒护士注意过敏性休克或迟发性过敏反应的发生。

总之,在临床使用中,医师、护士和药学工作者应重视氨曲南的ADR,控制静脉滴注速度和用药浓度,用药过程中应加强巡视,密切观察患者用药反应和病情变化。同时准备好ADR的对症处理及抢救工作,减轻ADR对人体的损害,保障临床用药安全。

参考文献

- [1] 赵红印.氨曲南的ADR分析[J].中国中医药现代远程教育,2011,9(24):59.
- [2] 张凤芹,郑东升,金英华.31例氨曲南ADR分析[J].中国药事,2011,25(11):1153.
- [3] 赵汝芬.氨曲南致过敏性休克1例[J].航空航天医药杂志,2013,24(2):256.
- [4] 程敏,高艳娜.氨曲南注射液致过敏性休克1例[J].黑龙江医药,2011,24(5):802.
- [5] 杨津,李佳文,刘卓.注射用氨曲南致过敏反应2例[J].中国药物警戒,2010,7(3):83.
- [6] 潘建新,陈爱平.氨曲南静点致ADR1例[J].临床军医杂志,2007,35(4):527.
- [7] 李爱娇.注射用氨曲南致皮肤过敏反应1例[J].中国煤炭工业医学杂志,2008,11(10):1602.
- [8] 李士华,赵建芹.氨曲南致过敏性休克1例[J].临床急诊杂志,2013,14(2):856.
- [9] 黄芳,刘姗姗.氨曲南致过敏性休克1例[J].儿科药学杂志,2011,17(5):12.
- [10] 魏长营.注射用氨曲南致过敏反应1例[J].中国校医,2012,26(7):558.
- [11] 涂铭,李林.静脉滴注氨曲南致过敏性休克1例[J].广东医学,2011,32(22):3017.
- [12] 王桂宁.氨曲南致妊娠期过敏性休克1例报告[J].山西医科大学学报,2014,45(3):246.
- [13] 李慧,王志成,杨露梅.注射用氨曲南致精神异常1例[J].医药导报,2011,30(3):284.
- [14] 艾芳,王华,阎明.静脉输注氨曲南期间饮酒致ADR1例[J].沈阳部队医药,2009,22(4):224.

(收稿日期:2014-09-18 修回日期:2015-03-02)

(编辑:李 劲)