

头孢替安致不良反应分析

龙敏^{1*},詹倩²,陈蓉³(1.成都市第六人民医院,成都 610051;2.绵阳市人民医院,四川绵阳 621000;3.成都市木综厂职工医院,成都 610081)

中图分类号 R969.3;R978.1[†] 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)26-2449-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.26.19

摘要 目的:探讨头孢替安致不良反应(ADR)发生的特点及规律。方法:收集2005—2013年国内医药期刊有关头孢替安致ADR的个案报道和医院的ADR报告,共计98例,进行统计、分析。结果:>50岁的老年人发生率最高,占32.65%;约31.63%的ADR发生在用药48h后;临床表现方面,以眼结膜充血为主的皮肤黏膜症状居多,占报道总例数的56.12%,其次为循环系统症状占16.32%,神经系统症状占9.18%。严重的ADR有过敏性休克和Stevens-Johnson综合征。结论:临床应重视头孢替安引起的ADR,用药时应加强对患者的观察,以减少严重ADR的发生。

关键词 头孢替安;药品不良反应;分析

Analysis of ADR Induced by Cefotiam

LONG Min¹,ZHAN Qian²,CHEN Rong³(1. Chengdu Sixth People's Hospital, Chengdu 610051, China; 2. Mianyang People's Hospital, Sichuan Mianyang 621000, China; 3. Staff-worker Hospital of Muzong Factory in Chengdu, Chengdu 610081, China)

ABSTRACT OBJECTIVE :To investigate the characteristics and regularity of ADR induced by cefotiam. METHODS: A total of 98 ADR cases induced by cefotiam were collected from domestic journals during 2005—2013, and were analyzed and evaluated. RESULTS: The patients aged >50 years old took up the highest proportion, accounting for 32.56%;31.63% ADR occurred 48 h after medication. Clinical manifestations: mucocutaneous symptoms as conjunctival congestion accounted for 5.12%; circulation system symptom accounted for 16.32%, neurologic symptom accounted for 9.18%. Severe ADR included allergic shock and Stevens-Johnson syndrome. CONCLUSIONS: Great importance should be attached to ADR induced by cefotiam and ADR monitoring so as to reduce the occurrence of severe ADR.

KEY WORDS Cefotiam; Adverse drug reaction; Analysis

由日本武田公司开发研制的头孢替安,2005年作为原料药由大熊制药株式会社向原国家食品药品监督管理局申报进口。作为第二代头孢菌素类抗生素,它对革兰阳性菌的作用与头孢唑林相近,而对革兰阴性菌作用强,是治疗中、重度感染的广谱抗生素。其常用于敏感菌所致的呼吸道感染、胆道感染、尿路感染、手术及外伤感染。随着在临床的广泛应用,其不良反应(ADR)也时有报道,为进一步了解头孢替安致ADR的情况,本文收集了2005—2013年国内医药学术期刊有关头孢替安的ADR个案报道,并汇总医院的ADR报告,共计98例,对其进行分析、评价,以期临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

检索中国医药期刊全文数据库,查阅头孢替安的原始文献,剔除综述、重复文献、二次文献、记录不全者,逐条筛选出有关头孢替安ADR的个案报道,并收集2005—2013年医院上报的ADR报告,按国家ADR监测中心制定的评估标准,以“肯定”“很可能”“可能”入选^[1]。按患者性别、年龄、过敏史、原患疾病、每日用法用量、出现ADR的时间、临床表现与转归等几方面分别统计,并对结果进行分析、评价。

* 副主任药师。研究方向:医院药学。电话:028-84302561。E-mail:lyyxykf@163.com

2 结果

共有符合条件的ADR报道/报告98例:其中个案报道73例,医院上报的ADR报告25例。

2.1 性别与年龄分布

在98例ADR中,男性54例(55.10%),女性44例(44.90%);年龄最小者3岁,最大者80岁。主要分布于>40岁的患者中:其中41~50岁者占22.45%,>50岁的老年人占32.65%。<10岁的占4.08%,其中2例(50.00%)发生过过敏性休克,2例(50.00%)出现踝关节疼痛。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 Distribution of patients' age and sex

| 性别 | 年龄,岁 | | | | | | 合计,例 | 构成比,% |
|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|
| | <10 | 11~20 | 21~30 | 31~40 | 41~50 | >50 | | |
| 男性,例 | 2 | 5 | 12 | 12 | 8 | 15 | 54 | 55.10 |
| 女性,例 | 2 | 3 | 6 | 2 | 14 | 17 | 44 | 44.90 |
| 合计,例 | 4 | 8 | 18 | 14 | 22 | 32 | 98 | |
| 构成比,% | 4.08 | 8.16 | 18.37 | 14.29 | 22.45 | 32.65 | | 100 |

2.2 过敏史与皮试结果

4例有青霉素过敏史,64例无过敏史,30例未交待。34例皮试阴性,占34.69%;1例皮试致过敏性休克,占1.02%^[2];63

例未交待皮试情况,占64.29%。

2.3 原患疾病与用药目的

治疗感染52例:上呼吸道感染14例,下呼吸道感染17例,外伤8例,烫伤1例,输尿管结石4例,伤口感染4例,胆囊炎3例,手足口病1例。手术后用药46例:副乳切除术2例,胆囊切除术8例,囊肿切除术6例,混合痔手术3例,骨折内固定术7例,腰椎内固定术4例,肿瘤切除术3例,子宫切除手术8例,射频消融术3例,冠状动脉造影术2例。

2.4 每日用法用量

成人患者中,1例为皮试液,占1.02%;13例每日用量为1g,占13.27%;31例为2g,占31.63%;17例为3g,占17.35%;32例为4g,占32.65%(其中,1例单次剂量为4g)。<10岁的儿童中,3例每日剂量为1g,1例为0.5g。98例ADR中有97例为静脉滴注,71例为bid,21例为qd(其中2例<10岁),5例交待为一次滴注用量,1例为皮试。

2.5 药物联用情况

单一用药56例,占57.14%;与其他药物联用42例,占42.86%,其中,1例与单磷酸阿糖腺苷^[9],1例与左氧氟沙星联用^[1]。均不排除单磷酸阿糖腺苷、左氧氟沙星导致ADR的可能性。

2.6 出现ADR的时间

出现ADR的时间,最短为用药5min后,最长为用药5d后,出现ADR时间主要分布在<0.5h(占26.53%)和>48h(占31.63%)。有4例过敏性休克发生在0.5h内。ADR发生的时间分布见表2。

表2 ADR发生的时间分布
Table 2 The onset time of ADR

| 项目 | 发生时间,h | | | | |
|-------|--------|-------|-------|--------|-------|
| | <0.5 | 0.5~2 | >2~24 | >24~48 | >48 |
| 例数 | 26 | 11 | 9 | 21 | 31 |
| 构成比,% | 26.53 | 11.22 | 9.18 | 21.43 | 31.63 |

2.7 临床表现与转归

以眼结膜充血为主的皮肤黏膜症状占总例数的56.12%,可伴或不伴眼部肿胀、流泪等症状;以血压下降、呼吸困难、胸闷、心悸为主的循环系统症状占16.32%;以烦躁、幻觉、意识模糊、头痛、头晕、耳鸣为主的神经系统症状占9.18%(见表3)。其中严重的ADR有过敏休克6例,Stevens-Johnson综合征1例。发生ADR后,39例因表现轻微,未作特殊处理;59例经停药、对症治疗即痊愈、无死亡病例。

表3 ADR累及器官或系统及临床表现

Table 3 Organs or systems involved in ADR and clinical manifestations

| 累及器官或系统 | 例数 | 构成比,% | 临床表现 |
|---------|----|-------|--|
| 皮肤黏膜 | 55 | 56.12 | 眼结膜充血、眼部肿胀、皮疹、红斑、瘙痒、水肿 Stevens-Johnson综合征 |
| 循环系统 | 16 | 16.32 | 血压下降、呼吸困难、胸闷、心悸、发冷、四肢湿冷、口唇发绀、过敏性休克 |
| 神经系统 | 9 | 9.18 | 烦躁、幻觉、意识模糊、头痛、头晕、耳鸣 |
| 消化系统 | 6 | 6.12 | 腹痛、烧灼感、恶心、呕吐 |
| 用药部位 | 4 | 4.08 | 静脉炎、麻木 |
| 骨骼肌肉系统 | 2 | 2.04 | 踝关节痛 |
| 泌尿系统 | 2 | 2.04 | 血尿 |
| 血液系统 | 2 | 2.04 | 白细胞减少 |
| 其他 | 2 | 2.04 | 发热、咽部阻塞 |
| 合计 | 98 | 100 | |

3 讨论

26.53%的ADR发生在用药0.5h内,其中过敏性休克有4例,属典型的速发型变态反应。31.63%的ADR发生在用药48h后,为迟发型变态反应。因此用药后的0.5h内,一定要注意观察患者的症状及体征,防止出现过敏性休克;一旦出现休克症状,应立即给予补液、吸氧等抗休克治疗。

50%有青霉素过敏史的患者,用药后发生过敏性休克。这是由于青霉素和头孢菌素类存在交叉过敏现象,对青霉素、其他头孢菌素类过敏,极有可能对本品过敏。说明书中规定,对头孢菌素类抗生素者有过敏史者禁用;对青霉素类抗生素有过敏史者慎用。因此对有青霉素类过敏史者应尽量选用其他抗生素,如确需使用,用药期间应加强巡视并严密观察。

64.29%的患者未交待皮试情况,仅有34.69%的皮试阴性患者发生ADR,两者比较差异显著性($P<0.05$)。头孢替安说明书中注明,由于有发生休克的可能性,给药前应详细问诊,最好在注射前做皮肤敏感试验。浙江永宁药业股份有限公司的说明书推荐皮试方法为:抽取试敏液(浓度为300 μg/ml左右)约0.02 ml做皮内注射,如出现以下症状判定为阳性:(1)荨麻疹样发红直径20 mm以上或水泡直径9 mm以上;(2)有伪足样条痕;(3)除注射部位以外的全身反应,如发热、发汗、头痛、眩晕、耳鸣、喘鸣、不安、尿频、便意、麻木感、不适感、口内异常等。阴性判定:未见异常或荨麻疹样发红,水泡都未达到阳性标准。本文资料显示,如皮试阴性再用药,ADR发生率可大幅下降,同时为防止高敏患者皮试出现休克,皮试前应做好休克的急救处置准备。

32.65%的ADR发生在>50岁的老年患者中,这是由于头孢替安主要以原型经肾排泄,老年患者常合并有多种并发症,肾功能减退,肾血流量减少,肾小球滤过率及肾小管分泌能力降低,直接影响体内药物的排泄,导致药物蓄积而发生ADR。几例严重的ADR都发生在老年患者中:1例61岁合并高血压、心脏病都发生Stevens-Johnson综合征^[5];1例73岁合并高血压、心绞痛、糖尿病患者都发生过敏性休克^[6];2例患者血尿都为老年患者,1例61岁^[7],另1例80岁合并前列腺增生^[8]。<10岁的儿童4例,占4.08%,ADR报道率低,可能与头孢替安为注射剂,在儿童中使用较少有关;但是ADR一旦发生,危害程度很严重,50%发生过敏性休克,50%出现踝关节疼痛。因此对老年患者应慎用或减量使用,使用时要密切观察不良反应;<10岁的儿童则应尽量避免使用。

每日用量和频次与ADR的发生密切相关。每日用量越大,发生的几率越高,有32.65%的非败血症患者日剂量达4g,超出常规剂量;单次剂量越大,频次越少,发生的几率越高:1例61岁的男性支气管炎患者,因单次剂量为4g,静脉滴注50 min后出现肉眼可见血尿^[7];而在发生ADR的儿童中有50%用法为qd。头孢替安的用法是:成年人每日0.5~2g,分2~4次;小儿每日40~80 mg/kg,分3~4次,静脉注射;对成年人败血症一日量可增至4g。头孢替安为时间依赖性抗生素,抗菌效果主要取决于血药浓度超过抗菌药物最低抑菌浓度(MIC)的时间,而与峰浓度关系不大^[9]。如果达有效血药浓度后再增大剂量或将每日剂量一次给予则只能增加ADR发生的几率。这提醒临床医师,严格按药品说明书规定的剂量和频次给药,有助于降低ADR发生率。

以眼结膜充血为主的皮肤黏膜症状占报道总例数的56.12%,可伴或不伴眼部肿胀、流泪等症状,多为群发性,一般

152例药品不良反应报告分析

陈良跃*, 邬皓(安庆市第一人民医院药学部, 安徽 安庆 246001)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)26-2451-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.26.20

摘要 目的:了解我院ADR发生的规律和特点,为临床合理用药提供参考。方法:对我院2012—2013年收集到的药品不良反应(ADR)报告进行整理,分类统计和分析相关影响因素:患者性别、年龄、给药途径、药品种类、ADR累及器官或系统及其临床表现等。结果:15岁及以下少年儿童发生ADR的比例高,达44.08%;静脉滴注给药引起的ADR最多,占95.39%;抗菌药物引起的ADR最多,占55.26%;ADR的临床表现多见皮肤及其附件损害,占68.42%。结论:临床应加强ADR的报告和监测工作,为临床合理用药开展有效的服务和监管工作,尽力减少或避免药品不良反应的发生。

关键词 药品不良反应;监测;报告;合理用药

Analysis of 152 Cases of ADR Reports

CHEN Liang-yue, WU Hao (Dept. of Pharmacy, Anqing Municipal First People's Hospital, Anhui Anqing 246001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the regularity and characteristics of ADR in our hospital, and to provide reference for rational drug use in the clinic. METHODS: ADR reports collected from our hospital during 2012—2013 were classified and analyzed statistically in respects of patients' gender, age, routes of administration, category of drug, organs or systems involved in ADR and clinical manifestations. RESULTS: Children under 15 years old took up high proportion, accounting for 44.08%; most of ADR were caused by intravenous drip, accounting for 95.39%; antibiotics-induced ADR accounted for 55.26%. The clinical manifestations of ADR were mainly lesion of skin and its appendants, accounting for 68.42%. CONCLUSIONS: Great importance should be attached to ADR reporting and monitoring so as to provide effective service and monitoring for rational drug use, and reduce or avoid the occurrence of ADR as soon as possible.

KEYWORDS ADR; Monitoring; Report; Rational drug use

不用特殊处理,停药后1~2 d好转。朱少惠^[10]认为,该ADR的发生与头孢替安使用的剂量、滴注速度、调配方法等无直接关系,ADR只发生在某一厂家某一批次的产品,与产品的制剂质量相关性较大。引起眼结膜充血的原因,可能是过敏反应引起血管通透性增加,也可能与头孢替安偶有出现维生素K缺乏症(低凝血酶原血症、出血倾向)有关。由于眼结膜的血管丰富,充血易被发现,故患者以结膜充血为主要症状,停药后经体内药物代谢就可自然消退。因此,如患者使用头孢替安时出现眼结膜充血等症状,应考虑可能为ADR,先作停药处理。

说明书中尚未收录的ADR:Stevens-Johnson综合征。据报道^[6],1例61岁女性患者因慢性胆囊炎急性发作给予盐酸头孢替安2 g, bid, iv;泮托拉唑60 mg, bid, iv。第2天患者体温升高,面部及四肢出现红斑样皮疹伴瘙痒。停用盐酸头孢替安,静脉注射地塞米松、肌肉注射异丙嗪,无明显好转。第3天皮疹波及全身,伴喉头不适、颜面红肿、眼睑水肿、结膜充血。诊断为Stevens-Johnson综合征,停用泮托拉唑,对症治疗,第9天患者全身皮疹基本消退。Stevens-Johnson综合征又名重症渗出性多形性红斑,属重症药疹,早期有瘙痒、出疹和发热等先兆症状,可伴食道、肝、肾等内脏损害,预后差,因继发感染可引起败血症,若抢救不及时短期可进入衰竭状态,病死率达5%~15%^[11]。因此,为防止发生严重的ADR,用药后应密切观察患者面部及四肢症状,一旦发现疑似Stevens-Johnson综合征,应立即停药并尽早给予糖皮质激素和抗组胺治疗。

* 主管药师。研究方向:医院药学、药事管理。电话:0556-5526138。E-mail:c7820@189.cn

参考文献

- [1] 龙敏,张丹,陈蓉.头孢克肟致不良反应分析[J].中国药房,2012,23(6):561.
- [2] 张云玲,杜晶晶,孔繁凡,等.注射用头孢替安皮试致过敏性休克[J].药物流行病学杂志,2013,22(10):573.
- [3] 黄国鑫,王海平,鲍思蔚,等.联用单磷酸阿糖腺苷与头孢替安注射液致水肿1例[J].药物流行病学杂志,2013,22(11):627.
- [4] 石壬伟.头孢替安联合左氧氟沙星致白细胞减少1例[J].药学与临床研究,2012,20(2):163.
- [5] 朱忠华.盐酸头孢替安致Stevens-Johnson综合征[J].药物不良反应杂志,2013,15(4):217.
- [6] 尹爱群,杨凤英,付文强.注射用盐酸头孢替安致过敏性休克1例[J].中国药物警戒,2011,8(9):575.
- [7] 倪维晨.注射用头孢替安致一过性血尿1例[J].中国现代应用药学,2009,26(12):978.
- [8] 伍亚平.头孢替安致前列腺增生患者肉眼血尿1例分析[J].中国医学创新,2009,6(31):11.
- [9] 林鸿举.头孢替安的临床应用分析[J].实用药物与临床,2011,14(5):430.
- [10] 朱少惠.注射用头孢替安致眼结膜充血5例[J].中国医院药学杂志,2012,32(8):652.
- [11] Farthing P, Bagan JV, Scully C. Mucosal disease series. Number IV erythema multiforme[J]. *Oral Dis*, 2005, 11(5):261.

(收稿日期:2014-02-20 修回日期:2014-04-21)