

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.21.025

704例注射用头孢曲松钠不良反应及潜在风险分析*

李永辉,王芳,郭瑞锋[△]

(河北省药品监测评价中心,河北 石家庄 050090)

摘要:目的 探讨头孢曲松钠合并用药致不良反应(ADR)的发生情况及合理性,为临床安全用药提供参考。方法 对河北省药品监测评价中心2012年至2016年收集的704例注射用头孢曲松钠合并用药所致ADR报告进行回顾性分析。结果 头孢曲松钠与氨基糖苷类抗生素、高效利尿药(呋塞米)、抗病毒药阿昔洛韦联合使用可能增加肾毒性风险;与含乙醇类药物联用有增加双硫仑样反应的风险;与含钙制剂不能混用或不能同时输注,有致死风险。结论 应关注头孢曲松钠合并用药的合理性及潜在风险,加强用药监测,防治严重ADR。

关键词:头孢曲松钠;药物联用;药品不良反应;风险;合理用药

中图分类号:R969.3;R978.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)21-0080-04

Adverse Reactions and Potential Risks Induced by Ceftriaxone Sodium for Injection: An Analysis of 704 Cases

LI Yonghui, WANG Fang, GUO Ruifeng

(Center for Drug Monitoring and Evaluation of Hebei, Shijiazhuang, Hebei, China 050090)

Abstract: Objective To investigate the occurrence and rationality of the adverse drug reaction (ADR) induced by ceftriaxone sodium combined with other drugs, and to provide reference for clinical safety use of drugs. **Methods** The 704 cases of ADR reports induced by Ceftriaxone Sodium for Injection combined with other drugs and collected by the Center for Drug Monitoring and Evaluation of Hebei from 2012 to 2016 were analyzed retrospectively. **Results** Ceftriaxone sodium combined with aminoglycoside antibiotics, high-efficiency diuretics such as furosemide and antiviral drug such as acyclovir might increase the risk of nephrotoxicity. Ceftriaxone sodium combined with alcohol-containing drugs might increase the risk of disulfiram-like reactions. Ceftriaxone sodium couldn't be mixed with calcium-containing preparations or infusion at the same time, which had the risk of death. **Conclusion** Attention should be paid to the rationality and potential risks of ceftriaxone sodium combined with other drugs, and drug monitoring should be strengthened to prevent severe ADR.

Key words: ceftriaxone sodium; drug combination; adverse drug reaction; risk; rational drug use

头孢曲松钠是第3代半合成头孢菌素类抗生素,具有广谱高效、长效耐酶等显著优势,临床应用广泛,但药品不良反应(ADR)报告也日益增多。药物合并使用的目的是为了增效减毒,但不合理联用会导致ADR发生,诱发严重ADR,甚至出现致死的不良结局。现对河北省药品监测评价中心2012年至2016年收到的ADR报告中注射用头孢曲松钠合并使用其他药物所致的ADR信息进行回顾性分析,探讨合并用药所致ADR的发生情况及其合理性,为合理用药提供参考。

1 资料与方法

收集国家药品不良反应监测系统中河北省药品监测评价中心2012年至2016年接收的ADR报告283564份。采用国家药品不良反应监测系统,以怀疑药品包含“头孢曲松钠”为条件检索ADR报告(7077份),删除重复(14份)、信息过于简单(23份)、关联性评价为“可能无关或无法评价”(7份)的报告,得7033份报告。选取药物与ADR的关联性评价为“肯定、很可能、可能”的报告,查找有合并使用药物的病例报告,剔除合并药

物为溶剂(葡萄糖注射液、氯化钠注射液、葡萄糖氯化钠注射液)的报告,查阅“不良反应过程描述”将“合并用药”为出现ADR后救治用药或换用其他药物的报告排除,最终纳入704例ADR报告。应用Excel软件处理数据,对患者一般情况、合并用药的药品及其种类、ADR累及系统及主要临床表现进行统计、分析。

2 结果

2.1 合并用药报告情况

704例ADR报告,占总报告数的10.01%(704/7033)。其中,严重病例53例,占7.53%(53/704)。单独使用头孢曲松钠的报告共6329份,其中严重病例324例,占5.12%(324/6329)。合并用药的严重报告比例高于单独用药,差异有统计学意义($\chi^2=7.25, P<0.05$)。

2.2 患者一般情况

704例患者中,男338例,女366例;12岁以下儿童97例,12岁以上儿童及成年人607例。

2.3 合并用药情况

合并用药的剂型均为注射剂。704例合并用药中,

*基金项目:河北省食品药品监督管理局2014年度食品药品安全科技项目计划[ZD2014009]。

第一作者:李永辉,男,硕士研究生,副主任药师,研究方向为药品不良反应监测与评价,(电子信箱)hbfdal57@126.com。

[△]通信作者:郭瑞锋,男,硕士研究生,主任药师,研究方向为药品不良反应监测与评价,(电子信箱)2290221538@qq.com。

二联用药占多数(650例,占92.33%),其次为三联用药(42例,占5.97%)和四联用药(9例,占1.28%),五联用药(2例,占0.28%)和六联用药(1例,占0.14%)。与头孢曲松钠合并使用的药品共774例次,主要类别为化学药(573例次,占74.03%),其次为中药(199例次,占25.71%),最少的为生化药品和生物制品(2例次,占0.26%)。合并用药具体情况见表1至表3。

表1 合并使用的化学药品种类统计($n=573$)

分类	例次	比例(%)
抗感染药	353	61.61
呼吸系统用药	72	12.57
电解质、酸碱平衡及营养药	44	7.68
消化系统用药	27	4.71
神经系统用药	24	4.19
心血管系统用药	19	3.32
代谢及内分泌系统用药	14	2.44
其他	20	3.49

表2 合并用药中排名前10位的药品统计($n=774$)

药品名称	例次	比例(%)	药品名称	例次	比例(%)
清开灵	121	15.63	双黄连	38	4.91
利巴韦林	103	13.31	维生素C	29	3.75
甲硝唑	77	9.95	二羟丙茶碱	16	2.07
左氧氟沙星	74	9.56	炎琥宁	15	1.94
替硝唑	31	4.01	其他	230	29.72
氨溴索	40	5.17			

表3 已知有潜在安全用药风险的合并用药类别及名称

类别	药品名称(例次)
含乙醇药	阿奇霉素(14),舒血宁(5),硝酸甘油(2),氢化可的松(1)
含钙制剂	复方氯化钠注射液(3),乳酸钠林格注射液(1),葡萄糖酸钙注射液(1)
氨基苷类	庆大霉素(2),阿米卡星(1)
高效利尿药	呋塞米(1)
抗病毒药	阿昔洛韦(4)
其他*	左氧氟沙星(74),氨溴索(40),维生素C(29),氨茶碱(7),溴己新(4),川芎嗪(1),法莫替丁(1),环丙沙星(1)

注:*为避免配伍。

2.4 ADR类型

704例头孢曲松钠合并使用其他药品引起的ADR累及系统/器官及主要临床表现见表4,典型严重病例ADR情况见表5。

2.5 转归

704例ADR中,ADR结果中有2例死亡,占0.28%,其余为好转或痊愈。

3 讨论

3.1 合并用药与肾毒性

近年来, β -内酰胺类抗生素致肾损害报道数量显著增长^[1]。单独使用头孢曲松钠可致肾功能损害^[2-7],

表4 ADR累及系统/器官及ADR主要临床表现

累及系统/器官	ADR主要临床表现(例)
皮肤及其附件 ($n=469$)	皮疹(255),瘙痒(127),荨麻疹(26),斑丘疹(15),局部红肿(10),药疹(6),多汗(5),皮肤潮红(5),皮炎(4),红斑疹(3),丘疹(3),过敏性皮炎(2),烧灼感(2),剥脱性皮炎(1),多形性红斑(1),局部皮肤发热(1),皮疹加重(1),水疱(1),下肢皮下出血(1)
全身性($n=177$)	过敏反应(125),发热(16),寒战(11),过敏性休克(7),高热(5),发冷(4),过敏样反应(3),水肿(2),疼痛(2),苍白(1),休克(1)
胃肠系统 ($n=133$)	恶心(44),呕吐(30),腹痛(18),腹泻(15),腹胀(6),口干(4),胃不适(4),口苦(3),呃逆(2),腹部不适(1),间断呕血(1),口溃烂(1),口腔异味(1),口周不适(1),胃痉挛(1),消化不良(1)
呼吸系统 ($n=73$)	胸闷(23),呼吸困难(16),憋气(9),气短(7),呼吸急促(6),鼻塞(2),咳嗽(2),咳嗽加重(2),哮喘发作(2),咽喉肿痛(2),喉头水肿(1),支气管痉挛(1)
神经系统 ($n=46$)	头晕(17),头痛(16),口麻木(3),失眠(3),声音嘶哑(2),幻觉(1),昏迷(1),精神障碍(1),麻木(1),眩晕(1)
心血管系统 ($n=44$)	心悸(17),心慌(6),静脉炎(5),皮肤充血(4),血压升高(4),心动过速(2),血压降低(2),心律失常(1),心律失常加重(1),血管刺痛(1),紫绀(1)
用药部位 ($n=16$)	输液部位皮疹(7),输液反应(3),注射部位疼痛(3),注射部位瘙痒(2),注射部位感觉麻木(1)
视觉障碍 ($n=7$)	眼睑水肿(3),结膜炎(1),球结膜充血(1),球结膜瘙痒(1),眼出血(1)
肌肉骨骼系统($n=4$)	关节痛(2),抖动(1),肌肉痉挛状态(1)
肝胆系统($n=3$)	胆石症(1),肝功能异常(1),转氨酶升高(1)
泌尿系统($n=3$)	尿失禁(1),肾功能异常(1),肾结石(1)
代谢和营养障碍($n=2$)	低蛋白血症(1),电解质异常(1)
免疫功能紊乱($n=1$)	菌群失调(1)

表5 典型严重ADR发生情况

ADR表现	例数	合并用药及例数
过敏性休克(死亡)	2	氨溴索+炎琥宁(1)、地塞米松(1)
过敏性休克(好转或痊愈)	6	利巴韦林(2)、维生素C(1)、奥美拉唑钠(1)、血漿+多巴胺(1)、清开灵(1)
过敏样反应	5	氨茶碱+二羟丙茶碱(1)、地塞米松+双黄连(1)、维生素C(1)、水溶性维生素(1)、地塞米松(1)
肾功能异常	2	阿米卡星(1)、左氧氟沙星+林可霉素(1)
喉头水肿	1	炎琥宁(1)
剥脱性皮炎	1	清开灵(1)

引起泌尿系结石,引发肾功能不全或肾衰竭。头孢曲松钠与氨基苷类药物、高效利尿药呋塞米、抗病毒药阿昔洛韦合并使用有增加肾毒性的发生风险。氨基苷类药物所致ADR包括肾毒性,若再加用头孢曲松钠,协同抗菌作用增强,但肾毒性风险也相应增加^[1]。头孢菌素类药物与呋塞米、依他尼酸、布美他尼等高效利尿药合用致ADR发生率显著升高^[8],其作用机制可能是利尿药使机体脱水导致血药浓度过高,刺激肾小球引起肾功能损害。注射用阿昔洛韦具有肾毒性,发生率约为16%^[9],与头孢曲松钠合用肾毒性的发生率显著升高^[10]。为避

免或降低肾功能损害的发生,应避免或减少合用上述药物,使用时应特别关注选择适宜剂量,并监测肾功能。

3.2 合用含乙醇类药物与双硫仑样反应

双硫仑样反应是患者使用某些药物期间饮酒引起的异常反应,静脉滴注头孢曲松钠后饮酒^[11-12]可引起双硫仑样反应,联用含乙醇药物如穿琥宁注射液^[13]或复方甘草合剂^[14]也会引发双硫仑样反应。由表3可见,阿奇霉素、舒血宁、硝酸甘油、氯化可的松等注射剂均含有乙醇,合并使用可能增加双硫仑样反应的发生风险。乙醇作为药用辅料在某些注射剂中用量较少,使用量有限,但与头孢曲松合用都可能产生双硫仑样反应,其机制可能用“乙醇过敏”^[15]较“乙醛蓄积”来阐释更合适。乙醇是药物制剂工艺中常用辅料或溶剂,建议临床关注合并使用的药物中是否含有乙醇,以提高防治双硫仑样反应的风险意识,因此治疗期间及治疗完成至少5d内应尽量避免合用含乙醇药物。建议对含有乙醇辅料的药品说明书中标明含有乙醇及其含量,为临床提供准确信息。

3.3 含钙制剂

头孢曲松钠制剂与含钙制剂或含钙产品合并用药可能有致死性结局的不良事件^[16]。本研究结果显示,有头孢曲松钠与含钙溶液合并应用的病例,如乳酸钠林格注射液、复方氯化钠注射液、葡萄糖酸钙注射液。头孢曲松钠不能与含钙溶液混合使用,或分别通过不同输注途径(如“Y”接头处)同时使用。这是因为头孢曲松钠在水溶液中脱离钠阳离子解离为头孢曲松阴离子,极易与钙阳离子形成不溶性沉淀,属化学配伍禁忌。沉淀聚集成微粒后阻塞毛细血管,在组织中生成沉淀可引起肉芽肿^[17]。如果沉淀发生在心、脑、肺等重要脏器血管内,可导致栓塞和其他病变甚至致死。2009年,美国食品药品监督管理局(FDA)根据体外试验风险评估结果对头孢曲松钠与含钙注射液使用的安全性信息^[18]进行了更新:≤28d的新生儿不宜将二者联合使用; >28d的患者可联合使用,前提是必须用适宜的输注液体充分冲管;对于任何年龄组患者都不可在静脉输液器的“Y”接头处同时给予二者。目前,上述这些警示尚未在药品说明书中提示。为避免严重ADR的发生,建议临床除了关注药品说明书外,应参阅国家药品监督管理局(NMPA)、FDA的安全性信息,正确合理联用含钙制剂。

3.4 关注严重ADR

本研究中发现,合并用药的严重ADR报告比例高于单独用药,差异有统计学意义。合并用药时出现ADR如过敏性休克、过敏样反应、肾功能异常、喉头水肿、剥脱性皮炎等后果较严重,建议关注头孢曲松钠及合并用药所致严重ADR。按世界卫生组织的病例关联性评价标准^[19]对患者使用的每一种药物与ADR间均进行关联性评价,其结论为“可能”或“很可能”,即患者出现

ADR与其使用的药物均存在相关性。使用头孢曲松可出现过过敏性休克、严重皮肤反应等严重ADR,炎琥宁、清开灵注射剂的药品说明书中也载明了过敏性休克等严重ADR^[20],当头孢曲松钠与类似能致严重ADR的药物联用时,更应密切观察患者的症状和表现,备好措施防治严重ADR的发生。

3.5 其他问题

随联合用药品种的增多,ADR发生率增加,建议临床合理选用药物,尽量减少联合用药的品种。中药注射剂多成分复杂^[21],与他药配伍时易造成一些物理或化学变化,不但降低疗效,也能致ADR,此外中药注射液中可能含有多种致敏成分。如合并用药例数最多的品种是清开灵,ADR主要表现为皮疹、过敏反应等,这可能与清开灵中含易过敏的水牛角提取物^[22]相关。建议头孢曲松钠单独给药,拉开与其他药物的用药间隔。头孢曲松钠与多种药物存在配伍禁忌,建议临床关注配伍禁忌品种,尽量避免合用存在配伍禁忌的药物,必须合用时尽量延长给药间隔或在药物之间用正确的溶液冲管。

参考文献:

- [1] 王芳,李永辉,郭瑞峰,等. 128例注射用头孢曲松钠致血尿不良反应回顾性分析[J]. 药物流行病学杂志,2018,27(5):324-327.
- [2] 邹公民,李丽萍,张学峰. 头孢曲松引起急性间质性肾炎并肾功能衰竭[J]. 药物不良反应杂志,2008,10(1):54-55.
- [3] 张武强,黄桂生. 静脉滴注头孢曲松钠致急性肾功能衰竭1例[J]. 中国临床药理学杂志,2008,17(2):119.
- [4] 何志安,赖江琼,刘国安. 头孢曲松钠致胆囊并肾结石1例[J]. 临床军医杂志,2013,41(10):1034.
- [5] 马伟军,董萍. 头孢曲松钠致胆结石合并急性肾功能不全一例[J]. 中国疗养医学,2016,25(4):442.
- [6] 高勇,郑伟,张洁. 头孢曲松钠致急性肾功能衰竭1例分析[J]. 按摩与康复医学,2014,5(9):177-178.
- [7] 于路平,郝一昌,安超,等. 儿童头孢曲松相关尿路及胆囊假性结石一例报告并文献复习[J]. 中华泌尿外科杂志,2012,33(8):573-575.
- [8] 周双全. 联用头孢类抗生素与利尿药导致其发生不良反应的研究[J]. 当代医药论丛,2018,16(8):37-38.
- [9] VOMIERO G, CARPENTER B, ROBBGUIDO L, et al. Combination of ceftriaxone and acyclovir - an underestimated nephrotoxic potential? [J]. Pediatr Nephrol, 2002, 17(8):633-637.
- [10] 郭胜才. 阿昔洛韦合用头孢曲松致急性肾功能损害[J]. 药物不良反应杂志,2006,8(6):455-456.
- [11] 张全文. 使用头孢曲松钠一周后饮酒致休克1例报告[J]. 中外医学研究,2011,9(22):55.
- [12] 盛华,邱红瑜. 静脉滴注头孢曲松钠后饮酒致休克1例[J]. 总装备部医学学报,2014,16(2):85.
- [13] 孙红岩,司继刚. 药物双硫仑样反应预防和治疗进展[J]. 中国药物评价,2014,31(2):96-98.
- [14] 李静,孙秀英,赵素霞. 119例联合用药含醇辅料导致双