

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.06.026

头孢噻肟所致药品不良反应文献分析*

赵 赟,张东梅,姜 旻,宗黎琼,郭 澄,张剑萍[△]

(上海交通大学附属第六人民医院药剂科,上海 200233)

摘要:目的 分析头孢噻肟所致药品不良反应(ADR)的特点,促进临床安全用药。方法 检索万方数据库1998年至2019年有关文献资料,按患者的年龄、性别、给药途径、原患疾病、发生时间、预后等进行统计与分析。结果 头孢噻肟所致 ADR 在 11 岁以内的少年儿童中发生较多(20.12%);静脉滴注(91.72%)是主要给药方式;ADR 累及系统/器官多为全身性反应(53.85%)、皮肤及其附件损害(11.83%)、中枢及外周神经系统损害(8.28%);过敏性休克(42.60%)为主要表现形式;ADR 发生时间多为用药后 30 min 内(56.21%),过敏性休克多发生于用药 10 min 内(77.78%)。5 例(2.96%,男 3 例、女 2 例)死亡,包括过敏性休克 4 例和急性喉头水肿 1 例。ADR 与头孢噻肟的使用“肯定有关”10 例(5.92%),“很可能有关”155 例(91.72%),“可能有关”4 例(2.37%)。结论 临床应重视头孢噻肟导致的 ADR,尤其是过敏性休克等严重 ADR,鼓励、推广及规范头孢菌素类药物的皮肤过敏试验工作,以确保用药安全。

关键词:头孢噻肟;药品不良反应;文献分析;用药安全

中图分类号:R969.3;R978.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)06-0089-03

Literature Analysis on the Adverse Drug Reactions Caused by Cefotaxime

ZHAO Yun, ZHANG Dongmei, JIANG Min, ZONG Lijiong, GUO Cheng, ZHANG Jianping

(Department of Pharmacy, The Affiliated Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai, China 200233)

Abstract: Objective To analyze the characteristics of adverse drug reactions (ADRs) caused by cefotaxime, and to promote clinical safe medication. **Methods** The literature about ADRs caused by cefotaxime from 1998 to 2019 in the Wanfang database were searched and analyzed according to the patients' age, gender, route of administration and primary disease, the onset time and prognosis of ADRs.

Results ADRs caused by cepotaxime often occurred in pediatric and teenagers under 11 years (20.12%), the intravenous drip (91.72%) was the main way of administration route, the systemic reaction (53.85%), skin and its accessories damage (11.83%), central and peripheral nervous system damage (8.28%) were main clinical symptoms of ADR, the anaphylactic shock (42.60%) was the main clinical manifestation. The onset of ADRs was usually within 30 min after administration (56.21%), and the onset of anaphylactic shock was usually within 10 min after administration (77.78%). Five cases (2.96%, three cases of male and two cases of female) died, including four cases of anaphylactic shock and one case of acute laryngeal edema. ADRs were related to the use of cepotaxime, of which ten cases (5.92%) were definitely related, one hundred and fifty-five cases (91.72%) were probably likely related and four cases (2.37%) were likely related. **Conclusion** We should pay more attention to the ADRs caused by cepotaxime, especially severe ADRs such as anaphylactic shock, and the skin allergy test of cephalosporins should be encouraged, promoted and standardized to ensure medication safety.

Key words: cefotaxime; adverse drug reaction; literature analysis; medication safety

头孢菌素类为经典杀菌剂,作用机制为结合青霉素结合蛋白,抑制细菌细胞膜的细胞壁合成,破坏膜结构。第3代头孢菌素类及其复方制剂占临床治疗的主导地位^[1]。头孢噻肟属第3代头孢菌素类,随着临床的广泛应用,其引发的药品不良反应(ADR)也较多。为此,将相关 ADR 文献进行统计分析,供临床合理用药参考。

1 资料与方法

以“头孢噻肟”为检索词,检索万方数据库 1998 年至 2019 年有关头孢噻肟致 ADR 的文献资料,纳入无重要信息缺失、可进行因果评价的病例报道,排除重复报道、超量用药、药物配伍不当或非病例报道。共得有效文献 144 篇、病例 169 例。将患者的年龄、性别、原患疾病、

给药途径、ADR 发生时间、预后等相关信息录入 Excel 表格,并归纳分析。

2 结果

2.1 病例及 ADR 基本情况

结果见表 1 至表 3。呼吸系统感染为主要原患疾病,居前三位的为肺炎(25 例,14.79%),气管炎、支气管炎(24 例,14.20%),呼吸道感染、上呼吸道感染(22 例,13.02%);静脉滴注(155 例,91.72%)为主要给药途径,其次为静脉注射(13 例,7.69%)、皮下注射(1 例,0.59%)。

2.2 过敏史、预后与转归

56 例(33.14%)无过敏史;9 例(5.33%)有过敏史,

*基金项目:上海交通大学医学院新型冠状病毒感染肺炎抗疫相关药事管理与合理用药研究专项[J DYX2020KYZX001]。

第一作者:赵赟,女,大学本科,主管药师,研究方向为药事管理,(电子信箱)qiqi_meng@163.com。

[△]通信作者:张剑萍,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为药事管理,(电子信箱)zhangjianping1997@126.com。

其中 6 例对青霉素过敏,3 例对其他头孢菌素类过敏,含对多种药物过敏者 1 例;其余患者过敏史不详。行皮肤过敏试验(简称皮试)者 59 例(34.91%),其中,头孢菌素类皮试阴性 42 例,含 1 例青霉素皮试阳性;青霉素皮试阴性 13 例、阳性 2 例。15 例(8.88%)有头孢菌素类用药史,包括 2 例有头孢噻肟用药史,5 例有青霉素用药史;另有 7 例(4.14%)有青霉素用药史。经停药并对症治疗,164 例缓解或痊愈,其中 132 例(80.49%)于 1 min 至 24 h 内缓解或痊愈,14 例(8.54%)于 3 d 内痊愈,其余 18 例(10.98%)均于 90 d 内痊愈。5 例(2.96%,男 3 例、女 2 例)死亡,包括过敏性休克 4 例和急性喉头水肿 1 例;发生于用药首日 5 min 内及用药次日各 2 例,均于 ADR 发生当日即死亡。

2.3 因果关系评价

依据国家药品不良反应监测中心的 ADR 报告表中有关 ADR 分析的 5 个问题,对收集汇总的病例进行关联性评价。在 169 例病例中,评价结果为“肯定有关”的有 10 例(5.92%),“很可能有关”的有 155 例(91.72%),“可能有关”的有 4 例(2.37%)。

3 讨论

3.1 ADR 发生的基本特点

由表 1 至表 3 可见,头孢噻肟所致 ADR 多见于 11 岁以内患儿;发生时间以用药后第 1 天最多,尤其是用药后 30 min 内,发生于用药 5 min 内的有 41 例,其中用药后即刻发生的有 10 例;静脉滴注是主要用药途径。建议临床对患者用药前后的症状及体征进行观察,尤其是静脉滴注用药患者,应适当调节其初始用药的滴速;11 岁以内的少年儿童为重点关注人群,首次用药前 30 min 为重点关注时段。

3.2 ADR 的临床类型

过敏性休克:是头孢噻肟所致 ADR 的主要表现形式,也是抗菌药物致药源性死亡的首要原因^[2]。本调查中 72 例过敏性休克患者中,男 38 例、女 34 例;25 例(34.72%)无过敏史,1 例(1.39%)有头孢菌素类过敏史,5 例(6.94%)有青霉素过敏史,其中 2 例同时对至

表 1 ADR 患者性别与年龄分布(n=169)

Tab.1 Distribution of the gender and age of patients with ADRs

(n=169)

年龄(岁)	性别(男/女,例)	小计[例(%)]	年龄(岁)	性别(男/女,例)	小计[例(%)]
<11	22/12	34(20.12)	61~70	8/6	14(8.28)
11~20	8/6	14(8.28)	71~80	4/6	10(5.92)
21~30	6/14	20(11.83)	>80	5/0	5(2.69)
31~40	14/16	30(17.75)	不详	1/0	1(0.59)
41~50	17/6	23(13.61)	合计	97/72	169(100.00)
51~60	12/6	18(10.65)			

表 2 ADR 发生时间分布(n=169)

Tab.2 Distribution of the onset time of ADRs(n=169)

时间	例数	构成比(%)	时间	例数	构成比(%)
≤10 min	65	38.46	第 3 天	19	11.24
>10 ~ ≤30 min	30	17.75	第 4 天	6	3.55
>30 min ~ ≤24 h	14	8.28	第 5 天	9	5.33
第 2 天	15	8.88	第 5 天后	11	6.51

表 3 ADR 累及系统/器官(n=169)

Tab.3 Systems/organs involved in ADRs(n=169)

累及系统/器官	病例[例(%)]	临床表现(例)
全身性损害	91(53.85)	过敏性休克(72)、过敏反应(17)、发热(2)
皮肤及其附件损害	20(11.83)	药疹(12)、皮疹(4)、荨麻疹(2)、剥脱性皮炎(1)、皮炎(1)
中枢及外周神经系统损害	14(8.28)	双硫仑样反应(8)、三叉神经痛(1)、精神异常(1)、神经异常(1)、癫痫(1)、惊厥(1)、麻木(1)
呼吸系统损害	13(7.69)	喉头水肿(5)、呼吸困难(3)、呼吸衰竭(2)、咳嗽(2)、窒息感(1)
血小板和出血、凝血异常	10(5.92)	溶血性贫血(4)、血尿(2)、血小板减少(1)、骨髓抑制(1)、低血钾(1)、出血(1)
肝胆系统损害	4(2.37)	肝损害(4)
神经紊乱	3(1.78)	烦躁(3)
泌尿系统损害	3(1.78)	肾功能衰竭(2)、少尿(1)
心律失常	3(1.78)	心力衰竭(2)、房颤(1)
心血管系统一般损害	2(1.18)	心肌缺血(2)
心外血管损害	1(0.59)	血管神经性水肿(1)
交感副交感神经系统损害	1(0.59)	呕吐(1)
其他系统/器官损害	4(2.37)	耳鸣(2)、白细胞减少(1)、白细胞增多(1)

少 1 种头孢菌素类过敏;10 例(13.89%)有头孢菌素类用药史,5 例(6.94%)有青霉素用药史;21 例头孢菌素类皮试阴性,7 例青霉素皮试阴性;静脉滴注(64 例,88.89%)是主要用药途径。60 例(83.33%)发生于用药首日,其中,用药 5,10 min 内发生的分别为 36 例(50.00%)、20 例(27.78%);其余病例均于用药 6 d 内发生。经停药并对症治疗,于当日好转或痊愈的 67 例(93.06%),其中 40 例(55.56%)为 120 min 内即好转或痊愈;1 例于第 3 天痊愈。另有 4 例(5.56%)死亡。提示除有药物过敏史的患者外,过敏性休克的重点关注人群还应包括无用药史、无过敏史的首次静脉滴注用药患者;重点关注时段为用药的前 10 min。

血小板和出血、凝血异常:药物引起的血液学改变约占全部药源性疾病的 10%,而据世界卫生组织(WHO)药物不良反应监测中心的估计,药源性溶血性贫血(DHA)约占药源性血液学反应的 10%^[3]。头孢菌素类在引起溶血性贫血的抗菌药物中居首位^[3]。本调查中,发生溶血性贫血的为静脉滴注用药的 4 例患者(男、女各 2 例),且其中 3 例发生于用药后的 5 d 内;停药并对症

治疗后,均于1个月内痊愈。药源性免疫性贫血、药物氧化性溶血性贫血、三重复合物学说,是DHA发生的3种可能机制^[3]。免疫复合物型是头孢菌素引起的溶血性贫血的可能机制。在反复使用头孢菌素类药物后,机体受刺激产生抗体(药物依赖性),其与头孢菌素(或其代谢产物)形成可与红细胞膜上的特异性靶蛋白相结合的免疫复合物,激活补体,发生抗体抗原免疫反应,导致红细胞破裂,引起溶血反应,常在血管内发生溶血^[4-5]。提示若需长期使用头孢菌素类药物,应定期监测血常规、尿常规、凝血功能等指标。16岁以下青少年儿童包括血液系统在内的各项机体功能尚未发育完全,是重点关注对象。

肝肾系统 ADR:出现肝肾损害的有7例(男6例、女1例),均发生于用药后的5d内,经停药并对症支持治疗后,于半月内好转或痊愈,未出现死亡病例。药物引起肾脏 ADR 主要是由于药物的直接肾毒性(与药物浓度及剂量相关)影响肾脏代谢过程或造成尿路梗阻所致^[6]。头孢菌素类药物导致的肾毒性不表现为过敏性损伤,而是表现为药物浓度过高导致的肝肾损害,近曲小管细胞是发生肾损伤的主要部位^[7]。可能的因素有大多数头孢菌素类药物经肾排泄,抑制、干扰肾小管细胞酶活性,引起急性肾小管坏死而致血尿^[5],而头孢噻肟约有80%的给药量经肾脏排泄;头孢噻肟要求快速静脉滴注,短时间内流经肝脏和肾脏的血流中血药浓度较高,更易结晶,刺激或损害肝肾细胞。1%~11%的患者在使用注射用头孢菌素类药物后,其转氨酶、碱性磷酸酶水平平均会轻度升高,但停药后大多数患者可自行恢复^[7]。因此,头孢菌素类药物用药前后有必要监测患者的肝肾功能,一旦发现异常,及时停药是关键。

呼吸系统 ADR:血管神经性水肿属I型变态反应,是由于血管扩张和体液外渗导致的真皮、结缔组织或黏膜的水肿,发生于咽喉部的血管神经性水肿为喉头水肿。喉头水肿是呼吸系统 ADR 的主要表现形式,本研究中共发现5例(38.46%),其中男4例、女1例;均为静脉滴注用药,与周正东^[8]的研究结果相符;头孢菌素类皮试阴性4例(含1例青霉素皮试阳性者),青霉素皮试阴性1例;均发生于用药2d内,其中发生于用药首日15min内的有3例;除1例于当日死亡外,其余均于当日痊愈。抗菌药物是引起药源性水肿最多的药物(31.21%)^[8-9], β -内酰胺类药物(以第3代头孢菌素类居多)是主要药物^[8-10]。鉴于喉头水肿会导致严重后果,对于静脉滴注患者,若在用药过程中或用药后30min出现呼吸窘迫及哮鸣音,临床应注意鉴别是否为喉头水肿所致。保持患者的呼吸道通畅、及时改善通气是防治

喉头水肿的关键。

3.3 头孢菌素类药物的皮试

头孢菌素类药物为 β -内酰胺酶药物,其有共同的结构基础,发生过敏反应的抗原决定簇结构主要和各自的侧链结构有关,用某种头孢菌素类药物代替所有品种的皮试,易导致临床误判;青霉素的6位侧链和头孢菌素类药物的7位侧链是二者交叉过敏的基础,二者侧链结构的相似性,决定了交叉过敏反应发生的概率,用青霉素代替,不仅假阳性多,且阴性结果也不完全可靠^[11];用同种头孢菌素类皮试,鉴于不同厂家(尤其是进口的与国产的)的生产工艺的差异与质量控制的波动性,难以避免假阳性或假阴性结果。提示为保障医疗安全需进行皮试时,皮试液应以同厂家同批号的新鲜配制原药为宜,以确保皮试结果的准确性。

3.4 合理用药要点

建议临床使用头孢噻肟前,应严格把握使用指征,详细询问过敏史、用药史;使用时注意观察患者的体征变化;使用后,注意监测血常规、尿常规、凝血指标的变化,对于需长期使用,应定期监测各项指标的变化。重点关注人群为青少年儿童(尤其是11岁以下者)和静脉用药患者,重点关注首次用药后的前30min(过敏性休克为用药后的前10min),防止严重ADR发生。

参考文献

- [1] 孙惠娟,裴保香,郭代红. 2003-2007年医院头孢菌素类药物应用与分析[J]. 中华医院感染学杂志,2008,18(12):1748-1750.
- [2] 崔蓉,王屏,卜一珊. 抗菌药物致药源性死亡103例统计[J]. 中国医院药学杂志,2008,28(7):590-591.
- [3] 石夏莹. 抗菌药物致药源性溶血性贫血76例文献分析[J]. 药学实践杂志,2010,28(6):471-473.
- [4] 闫雪莲,张翠莲,李大魁. 头孢曲松所致免疫性溶血性贫血的临床特点及防治[J]. 药物不良反应杂志,2009,11(6):420-424.
- [5] 刘悦,庄鸿蒙,刘一,等. 头孢曲松致溶血性贫血病例文献分析[J]. 临床药物治疗杂志,2017,15(7):35-39.
- [6] 朱深勤,王薇. 16例注射用第三代头孢菌素肾损害分析[J]. 海峡药学,2010,22(4):192-193.
- [7] 徐智,董双全. 注射用头孢菌素类抗菌药物的不良反应研究进展[J]. 中国医院用药评价与分析,2019,19(1):122-123.
- [8] 周正东. 125例药源性喉头水肿分析[J]. 海峡药学,2011,23(5):258-259.
- [9] 唐志华,丁洁卫,张林,等. 173例药源性水肿文献分析[J]. 中国药房,2008,19(14):1098-1100.
- [10] 刘会民,陈曙峰. 药源性喉头水肿261例文献分析[J]. 天津药学,2009,21(5):16-18.
- [11] 卢岩. 对 β -内酰胺类抗生素皮肤过敏试验的探讨[J]. 中国药房,2008,19(2):157-159.

(收稿日期:2020-04-13;修回日期:2020-07-08)