

β -内酰胺酶抑制剂复合制剂的不良反应文献分析

杨 澍¹, 崔艳丽², 高秀清¹, 高 杉^{3*}

1. 天津市第四中心医院, 天津 300140

2. 天津药物研究院, 天津 300193

3. 天津中医药大学, 天津 300193

摘要: 目的 探讨 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂致药品不良反应(ADR)的规律和特点, 为临床合理用药提供参考。方法 检索 2004 年 1 月—2015 年 8 月中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数字化期刊全文库、中文科技期刊全文数据库(维普)、中国医院知识总库(CHKD)报道的 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂致 ADR 的文献, 并进行分析和讨论。结果 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂引发的 ADR 男性明显多于女性, 年龄多集中在 70 岁以上; 呼吸道感染发生的 ADR 例数最多; 在引发 ADR 的 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂中, 头孢哌酮钠舒巴坦钠的发生率最高; 用药 1 d 之内的例数最多, 占 72.8%; ADR 累及器官/系统以全身性反应、皮肤系统、血液系统较为多见, 构成比分别为 49.4%、15.9%、11.6%; 新的严重的 ADR 共 138 例, 占 38.8%。其中以过敏性休克最为多见。结论 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂引发的 ADR 较为常见, 临床使用时应及时处理, 确保用药安全。

关键词: β -内酰胺酶抑制剂复合制剂; 药品不良反应; 文献分析

中图分类号: R978.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2016)01-0106-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.01.025

Document analysis on adverse drug reaction induced by β -lactamase inhibitor combinations

YANG Shu¹, CUI Yan-li², GAO Xiu-qing¹, GAO Shan³

1. Tianjin 4th Centre Hospital, Tianjin 300140, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To investigate the rules and characteristics of adverse drug reactions (ADR) induced by β -lactamase inhibitor combinations, and to provide the references for the rational use of drugs in clinic. **Methods** China Journal Full-text Database (CNKI), Wangfang Database, Chinese Science and Technology Journal Full-text Database (VIP), China Hospital Knowledge Database (CHKD), etc were retrieved from January 2004 to August 2015, and the documents of adverse drug reaction induced by β -lactamase inhibitor combinations were analyzed and discussed. **Results** Men with ADR induced by β -lactamase inhibitor combinations were more than women, and more were focused on above 70 years old. Respiratory tract infection patients had the most ADR cases. In the varieties of β -lactamase inhibitor combinations, cefoperazone/sulbactam had the highest ADR incidence. The most cases (72.8%) occurred in the medication within 1 day. Organs/systems involved by ADR mainly were systemic reactions (49.4%), dermal system (15.9%), and hematologic system (11.6%). There were 138 cases of new and serious ADR (38.8%), the most common of which was anaphylactic shock. **Conclusion** ADR induced by β -lactamase inhibitor combinations is common in clinic. The using of them should be treated promptly, to ensure the medication safety.

Key words: β -lactamase inhibitor combinations; adverse drug reaction; document analysis

随着 β -内酰胺类抗菌药物的长期、广泛使用, 细菌逐渐对其产生耐药性, 且日趋严重, 其机制主

要为耐药菌产生 β -内酰胺酶, 该酶能够催化水解青霉素、头孢菌素等 β -内酰胺类抗菌药物的 β -内酰胺

收稿日期: 2015-09-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81403198); 天津市第四中心医院 2015 年度院级课题

作者简介: 杨 澍, 男, 医学博士, 主管药师, 研究方向为临床药理学。Tel: (022)26181185 E-mail: yangshu0001@126.com

*通信作者 高 杉, 助理研究员, 研究方向为中药药理学。Tel: (022)59596310 Email: bianjibugs@163.com

环,使其抗菌效力削减或丧失^[1-2],因此, β -内酰胺类抗菌药物与 β -内酰胺酶抑制剂的复方制剂对于治疗耐药菌感染具有举足轻重的作用,作为成分之一的 β -内酰胺酶抑制剂可以抑制由耐药菌产生的 β -内酰胺酶的活性,保护另一成分 β -内酰胺类抗菌药物免遭水解从而发挥其对产酶耐药菌的强大抑制和杀灭作用^[3]。目前,已用于临床的 β -内酰胺酶抑制剂主要有舒巴坦、他唑巴坦和克拉维酸。在 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂的临床应用中除治疗作用外,患者经常会出现多种药品不良反应(ADR)症状,对 ADR 的及时处理可以保证患者的用药安全。本文就国内文献报道的 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂引发 ADR 的病例进行整理、统计与分析,以期临床合理用药提供参考依据。

1 资料与方法

以“舒巴坦”或“他唑巴坦”或“克拉维酸”为检索词,检索中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数字化期刊全文库、中文科技期刊全文数据库(维普)、中国医院知识总库(CHKD)等数据库,检索年限为 2004 年 1 月—2015 年 8 月,剔除过于简单的报道、同一病例重复报道、综述性文献后,共获得 312 篇关于 ADR 的报道,共计 356 例。通过查阅全文,并应用流行病学和文献计量学方法对患者的性别、年龄、原患疾病、药物分布、ADR 发生时间、累及器官/系统及临床表现等进行统计分析。

2 结果

2.1 性别与年龄分布

356 例 ADR 中,男性 214 例(60.1%),女性 142 例(39.9%)。从年龄结构来看,患者最小年龄为 13 d,最大年龄为 91 岁,ADR 的发生集中在 70 岁以上,构成比为 24.7%。见表 1。

表 1 发生 ADR 患者的性别与年龄分布

年龄	男性/例	女性/例	合计/例	构成比/%
0~9	20	10	30	8.4
10~19	8	9	17	4.8
20~29	17	7	24	6.7
30~39	17	22	39	11.1
40~49	36	20	56	15.7
50~59	28	22	50	14.0
60~69	34	18	52	14.6
>70	54	34	88	24.7
合计	214	142	356	100.0
构成比/%	60.1	39.9	100.0	

2.2 原发疾病的分布

不同的原发疾病使用 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂治疗后,呼吸道感染发生的 ADR 例数最多,为 237 例,占 66.6%,见表 2。

2.3 引发 ADR 的药物品种分布

引发 ADR 的 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂中,头孢哌酮钠舒巴坦钠的发生率最高,共 224 例,占 62.9%,见表 3。

2.4 ADR 发生的时间分布及预后

在所有 ADR 中,ADR 出现在用药 1 d 之内的例数最多,占 72.8%。356 例患者中有 11 例死亡,其中 10 例 ADR 为过敏性休克,1 例 ADR 为重症多形红斑,其余患者通过停药及使用抗过敏药、糖皮质激素等相应治疗均好转或痊愈。见表 4。

表 2 原发疾病的分布

Table 2 Distribution of primary diseases

原发疾病	例数/例	构成比/%
呼吸道感染	237	66.6
围手术期预防感染	41	11.5
腹腔感染	21	5.9
皮肤软组织感染	21	5.9
泌尿系感染	17	4.8
骨、关节感染	8	2.2
妇产科感染	5	1.4
肠道感染	3	0.8
血流感染	2	0.6
脑部感染	1	0.3
合计	356	100.0

表 3 引发 ADR 的药物品种分布

Table 3 Varieties distribution of drugs induced ADR

药品种类	例数/例	构成比/%
头孢哌酮钠舒巴坦钠	224	62.9
哌拉西林钠他唑巴坦钠	31	8.7
阿莫西林克拉维酸钾	21	5.9
哌拉西林钠舒巴坦钠	21	5.9
头孢哌酮钠他唑巴坦钠	14	3.9
阿莫西林钠舒巴坦钠	13	3.7
氨苄西林钠舒巴坦钠	11	3.1
美洛西林钠舒巴坦钠	11	3.1
头孢曲松钠舒巴坦钠	5	1.4
替卡西林钠克拉维酸钾	3	0.8
头孢噻肟钠舒巴坦钠	2	0.6
合计	356	100.0

表4 ADR发生的时间分布

Table 4 Time distribution of ADR

用药时间	例数/例	构成比/%
<1 d	259	72.8
1~3 d	30	8.4
4~7 d	34	9.6
8~14 d	25	7.0
>14 d	8	2.2
合计	356	100.0

2.5 ADR累及器官/系统及主要临床表现

由β-内酰胺酶抑制剂复合制剂引起的ADR累及器官/系统以全身性反应、皮肤系统、血液系统较为多见,所占构成比分别为49.4%、15.9%、11.6%,见表5。

2.6 新的严重的ADR

新的严重的ADR的定义以中国《药品不良反应报告和监测管理办法》为准。在356例ADR中,新的严重的ADR共138例,占38.8%。其中,以过敏性休克最为多见,见表6。

表5 ADR累及器官/系统及主要临床表现

Table 5 Organ/system involved in ADR and main clinical manifestations

累及的系统/器官	例数/例	构成比/%	主要临床表现(例)
全身性反应	192	49.4	过敏性休克 ^[4] (118)、双硫仑样反应(56)、发热 ^[5] (11)、血管神经性水肿(5)、电解质紊乱(1)、严重骨髓移植(1)
皮肤系统	62	15.9	皮疹 ^[6] (36)、剥脱性皮炎 ^[7] (7)、皮肤瘙痒(5)、静脉炎(2)、阴囊皮肤糜烂(2)、皮肤麻木(2)、口唇疱疹(2)、过敏性紫癜(2)、重症多形红斑 ^[8] (2)、会阴部皮肤溃烂(1)、鼻腔黏膜急性充血(1)
血液系统	45	11.6	凝血功能障碍(17)、血小板减少(14)、白细胞减少 ^[9] (6)、粒细胞减少(3)、红细胞减少(1)、PT-INR升高(1)、白细胞升高(1)、血糖升高(1)、急性溶血(1)
肌肉骨骼	21	5.4	肢体抽搐(13)、下肢疼痛(2)、肌肉疼痛(2)、气道痉挛(1)、四肢瘫软(1)、下颌震颤(1)、关节痛(1)
泌尿系统	17	4.4	血尿(6)、急性肾功能不全(3)、急性肾衰竭(3)、急性间质性肾炎(2)、肾功能损害(2)、排尿困难(1)
心血管系统	12	3.1	心脏骤停(4)、低血压(2)、急性心肌梗死(2)、血压升高(1)、心律失常(1)、室上性心动过速(1)、急性冠脉综合征(1)
消化系统	11	2.8	恶心呕吐(4)、腹泻(3)、消化道出血(2)、伪膜性肠炎(1)、腹痛(1)
肝胆系统	6	1.5	巩膜、皮肤黄染(4)、胆汁淤积(1)、转氨酶升高(1)
神经系统	5	1.3	失眠(3)、烦躁不安(2)
精神疾病	5	1.3	癫痫发作(3)、意识障碍(2)
呼吸系统	5	1.3	哮喘急性发作(2)、干咳(2)、支气管痉挛(1)
其他	8	2.0	急性喉水肿(4)、鼻塞、耳鸣(2)、声带水肿(1)、嘴唇及舌肿胀(1)
合计	389	100.0	

表6 新的严重的ADR的分布

Table 6 Distribution of new and serious ADR

新的严重的ADR	例数/例	构成比/%
过敏性休克	118	85.6
剥脱性皮炎	7	5.1
心脏骤停	4	2.9
急性肾衰竭	3	2.2
急性心肌梗死	2	1.4
哮喘急性发作	2	1.4
重症多形红斑	2	1.4
合计	138	100.0

3 讨论

3.1 性别与年龄分布

从年龄分布看,大于70岁的患者例数最多,共88例,占24.7%,可能与老年患者的生理机能减退、慢性疾病多有关,使得个体对药物的吸收、分布、代谢和排泄相对缓慢,药物在体内滞留时间延长,ADR的发生率增高^[10]。从性别来看,在β-内酰胺酶抑制剂复合制剂引起的ADR中,男性多于女性,原因可能来自于多方面。提示应关注特定年龄段患者,注意防范儿童或老年患者ADR的发生,并且该类药物应谨慎应用于具有体质虚弱、溃疡性出血

等高危因素的患者。

3.2 原发疾病的分布

在 356 例 ADR 中, 237 例是在治疗呼吸道感染时发生的, 在所有疾病中例数最多, 占 66.6%。可能由于临床上广泛使用 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂治疗呼吸道感染疾病, 所以该病所占比例最高。

3.3 引发 ADR 的药物品种分布

在引发 ADR 的众多 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂当中, 头孢哌酮钠舒巴坦钠的 ADR 发生率最高, 其次为哌拉西林钠他唑巴坦钠, 二者所占比例分别为 62.9%、8.7%, 提示它们在临床上的用量较大可能是 ADR 发生率较高的原因之一。

3.4 ADR 发生的时间

从 ADR 出现的时间情况来看, β -内酰胺酶抑制剂复合制剂以用药 24 h 之内即发生 ADR 比例最高, 共 259 例, 占比 72.8%, 提示该类药物在临床使用过程中容易发生速发性 ADR。发生 ADR 的最短时间为 1 min, 是过敏性休克, 最长时间为 20 d, 是 1 名 26 岁男性患者, 因右小腿挤压伤术后感染住院, 予哌拉西林钠他唑巴坦钠抗感染治疗, 3 次/d, 3.375 g/次, 溶于 100 mL 生理盐水中静脉滴注, 20 d 后发现患者出现严重骨髓抑制, 白细胞计数为 $0.82 \times 10^9/L$, 红细胞计数为 $4.48 \times 10^{12}/L$, 血小板计数为 $36 \times 10^9/L$ ^[11]。提示用药前应询问患者药物过敏史及既往病史, 同时应按照说明书使用 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂, 避免超说明书用药。

3.5 ADR 累及器官/系统及主要临床表现

β -内酰胺酶抑制剂复合制剂导致的 ADR 以全身性反应的过敏性休克、双硫仑样反应等最为常见, 占 44.7%, 其中, 过敏性休克 118 例, 死亡 10 例; 其次为皮肤系统, 主要表现为皮疹、剥脱性皮炎、皮肤瘙痒等, 占 15.9%; 血液系统占 11.6%, 主要表现为凝血功能障碍、血小板减少、白细胞减少、粒细胞减少等。过敏性休克作为发生例数最多的药物不良反应属于 I 型变态反应, 其发生机制是变应原通过多种途径进入机体刺激 B 细胞产生 IgE 类抗体, IgE 以 Fc 段与肥大细胞和嗜碱性粒细胞上的 IgE 的 Fc 段受体结合, 使机体处于致敏状态。当相应变应原再次进入机体直接与肥大细胞或嗜碱性粒细胞上的 IgE 结合, 致细胞脱颗粒, 释放生物活性介质, 作用于效应器官, 引起平滑肌痉挛, 血管扩张, 血管通透性增加, 黏膜腺体分泌增加^[12-13]。建议该类药物按原药 300~500 $\mu g/mL$ 进行皮肤过敏试验。注

意首次静脉滴注 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂时, 应控制滴速, 密切关注患者使用药品过程中有无异常反应, 如果出现 ADR, 及时对症处理。

双硫仑样反应作为发生例数仅次于过敏性休克的 ADR, 多为头孢哌酮钠舒巴坦钠所引起, 头晕、呕吐、面红、心悸、呼吸困难、血压降低、胸闷、休克等为其主要临床表现。其发生机制可能是头孢哌酮结构中有与双硫仑相似的 N-甲基硫代四唑 (MTT) 基团, 该基团能够抑制乙醛脱氢酶, 使乙醛在体内蓄积而发生 ADR。建议患者从使用头孢类药物至停药后 7 d, 不能饮酒及服用含有乙醇的药物。造成血液系统损害的 ADR 例数在所有累及器官/系统中处于第 3 位, 同样不容忽视, 其中, 以头孢哌酮钠舒巴坦钠作为容易引发该系统 ADR 的药物, 服用该药的患者通常表现为消化道出血、血尿等凝血功能障碍临床症状。此类 ADR 的发生同样与头孢哌酮结构中的 MTT 基团密切相关, MTT 基团在体内的代谢会消耗促凝血物质维生素 K 而引发出血; 另外, 头孢哌酮主要经胆道排泄, 再随胆汁进入到肠道当中, 抑制肠道内的正常菌群, 最终使凝血因子合成减少而导致消化道出血^[14-15]。

3.6 新的严重的 ADR

在 138 例新的严重的 ADR 当中, 以过敏性休克最为多见, 其次为剥脱性皮炎和心脏骤停。过敏性休克是外界某些抗原性物质进入已致敏的机体后, 通过免疫机制在短时间内发生的一种强烈的多脏器累及症群, 过敏性休克通常都突然发生且很剧烈, 若不及时处理, 常可危及生命, 因此通常表现为严重的 ADR。另外, β -内酰胺酶抑制剂复合制剂还可以引起剥脱性皮炎、心脏骤停、急性肾衰竭、急性心肌梗死、哮喘急性发作、重症多形红斑为表现的相对少见的严重 ADR, 也应引起临床足够的重视。

综上所述, β -内酰胺酶抑制剂复合制剂虽然疗效显著, 但由其引发的 ADR 也较为常见, 医疗人员在使用该类药物时, 不但应该关注其疗效, 还要及时发现其引发的 ADR 并迅速对症治疗, 最大限度的保证患者用药安全。

参考文献

- [1] Peterson L R. Bad bugs, no drugs: no escape revisited [J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(6): 992-993.
- [2] Zavascki A P, Carvalhaes C G, Picão R C, et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: resistance mechanisms and implication for

- therapy [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2010, 8(1): 71-93.
- [3] 蔡文辉, 张文莉, 付英梅, 等. β -内酰胺酶抑制剂研究进展 [J]. 中国抗生素杂志, 2013, 38(11): 805-809.
- [4] 代蓉, 邹玲, 赵丽, 等. 1例头孢哌酮钠他唑巴坦钠过敏性休克病人的急救护理 [J]. 护理研究, 2015, 29(8): 2939.
- [5] 田雪飞, 于金玲. 1例头孢哌酮舒巴坦导致药物热的病例分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 24(1): 63-64.
- [6] 董丽梅, 罗敏, 徐珽. 注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠致迟发性过敏反应 1例 [J]. 中国药业, 2015, 24(13): 125-126.
- [7] 王华, 陈峰恩. 注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠致大疱性表皮松解性药疹 1例 [J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(16): 121-122.
- [8] 臧晓燕. 1例哌拉西林钠舒巴坦钠致重症多形红斑型药疹的药学监护 [J]. 中南药学, 2015, 13(1): 93-95.
- [9] 刘静, 严郁, 徐珽. 注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠致白细胞减少及高热 1例 [J]. 中国药业, 2015, 24(13): 95.
- [10] 范铭. 头孢菌素类药物致老年人不良反应的文献分析 [J]. 中国药房, 2012, 23(4): 344-347.
- [11] 苏志德, 王光芳, 王有森. 哌拉西林他唑巴坦钠致严重骨髓抑制 1例 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(9): 864.
- [12] 刘峰, 刘锐锋. 191例药物致过敏性休克不良反应文献分析 [J]. 中国药房, 2013, 24(30): 2854-2856.
- [13] 赵业清, 徐传新. 哌拉西林/他唑巴坦致不良反应 23例文献分析 [J]. 中国药房, 2014, 25(16): 1501-1503.
- [14] 刘宪军, 付娜. 109例头孢哌酮钠舒巴坦钠不良反应报告分析 [J]. 中国药物警戒, 2014, 11(6): 355-357.
- [15] 上官丹罡, 龙明辉, 伍奕, 等. 150例头孢哌酮不良反应文献分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(23): 2040-2043.