

头孢地嗪致不良反应的文献分析

杨 阳, 王 洁, 丁红梓, 周秋云, 童维佳, 张 鹏

南京市胸科医院 药学部, 江苏 南京 210000

摘 要: **目的** 探讨头孢地嗪致不良反应发生的规律和特点, 为临床合理用药提供参考。**方法** 检索从建库至 2018 年 2 月 Pubmed、中国学术期刊(网络版)、万方数字化期刊全文库、中文科技期刊全文数据库(维普)中关于头孢地嗪不良反应的个案报道, 并进行统计和分析。**结果** 共检索到 24 篇文献, 33 例病例。年龄集中在 0~18 岁和 60 岁以上。给药方式主要为静脉滴注。原患疾病主要以呼吸系统感染为主。不良反应大多发生于用药 30 min 内, 构成比为 42.42%。头孢地嗪引发的不良反应主要涉及全身性损害、消化系统损害、皮肤及附件损害、呼吸系统损害、心血管系统损害和中枢神经系统损害, 全身性损害例数最多, 临床表现主要为过敏性样反应和过敏性休克。**结论** 临床应重视头孢地嗪不良反应的危害性, 加强药学监护, 尽量避免或减少其所致不良反应的发生, 确保患者用药安全。

关键词: 头孢地嗪; 不良反应; 文献分析

中图分类号: R969.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)06-1537-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.06.055

Literature analysis of adverse reactions induced by cefodizime

YANG Yang, WANG Jie, DING Hong-zi, ZHOU Qiu-yun, TONG WEI Jia, ZHANG Peng

Department of Pharmacology, Nanjing Chest Hospital, Nanjing 210000, China

Abstract: **Objective** To investigate the regularities and characteristics of adverse reactions caused by cefodizime, and to provide a reference for clinical rational drug use. **Methods** PubMed databases, Chinese Academic Journal (online), Wangfang Database, Chinese Science, and Technology Journal Full-text Database (VIP) were retrieved from building database to February 2018, and the documents of ADR induced by cefodizime were analyzed and discussed. **Results** A total of 24 literatures with 33 patients were retrieved. The ages of patients were mainly 0 — 18 years old and above 60 years old. The main method of administration was intravenous drip. The primary disease was mainly respiratory infection. The most cases occurred in the medication in 30 min, accounting for 42.42%. ADR induced by cefodizime mainly occurred in systemic damage, digestive system hurt, skin and accessory damage, cardiovascular system damage, and nervous system damage, in which systemic damage took the most ratios. And the main clinical manifestation were anaphylaxis and allergic shock. **Conclusion** Importance should be attached to the danger of ADR induced by cefodizime and pharmaceutical care should be strengthened, to avoid or reduce the incidence of ADR to ensure medication safety.

Key words: cefodizime; adverse reactions; literature review

头孢地嗪是德国赫斯特公司和法国罗赛尔公司共同开发的第 3 代广谱半合成非肠胃使用的头孢菌素类抗生素, 临床研究表明它对革兰阳性、阴性及厌氧菌具有较高的抗菌活性, 同时对机体的免疫功能有正向调节作用, 被用于治疗慢性阻塞性肺疾病、肾功能衰竭、多发性骨髓瘤等免疫缺陷患者发生的感染^[1-2]。近年来随着临床的广泛使用, 头孢地嗪不良反应的报道逐渐增多。本文通过对国内外报道的

头孢地嗪不良反应的文献进行统计与分析, 总结其发生的规律和特点, 以期临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“头孢地嗪”、“不良反应”、“cefodizime”、“adverse reactions”为关键词, 检索从建库至 2018 年 2 月 Pubmed、中国学术期刊(网络版)、万方数字化期刊全文库、中文科技期刊全文数据库(维普)

收稿日期: 2018-01-25

作者简介: 杨 阳, 男, 研究方向为药学。E-mail: 549905000@qq.com

中关于头孢地嗪不良反应的个案报道,排除病例对照研究、综述性文献及资料不全、重复报道的病例。

1.2 方法

通过阅读全部文献资料,对患者的性别、年龄、不良反应发生的时间、药物的用法用量、原患疾病、不良反应累及的器官/系统及临床表现和不良反应的转归等进行统计。

2 结果

通过检索与筛选后,共计24篇头孢地嗪不良反应的文献报道,总计病例为33例^[3-26]。

2.1 性别与年龄分布

33例患者中,1例患者性别不详,男19例,女13例,其中年龄最小的为12d,最大为84岁。0~18岁的儿童患者和60岁以上老年患者的例数最多,构成比为36.36%,患者的年龄与性别分布见表1。

2.2 原患疾病情况

33例患者的原患疾病主要以呼吸系统感染为主,其次为泌尿系统与皮肤、软组织感染和消化系统感染等。原患疾病各情况分布见表2。

表1 患者的年龄与性别分布

Table 1 Distribution of age and gender of patients

年龄/岁	男/例	女/例	性别不详/例	合计/例	构成比/%
0~18	8	3	1	12	36.36
19~30	1	0	0	1	3.03
31~40	0	3	0	3	9.09
41~50	0	2	0	2	6.06
51~60	1	2	0	3	9.09
>60	9	3	0	12	36.36
合计	19	13	1	33	100.00

表2 原患疾病的分布

Table 2 Distribution of primary diseases

原患疾病涉及的系统	主要的原发疾病(例)	n/例	构成比/%
呼吸系统感染	小儿支气管肺炎(5)、左肺、双肺感染(4)、支气管炎(3)、上呼吸道感染(3)、阻塞性肺炎(2)、	17	51.52
泌尿系统感染	输尿管结石伴肾积水(2)、尿道狭窄扩张术后(1)、右肾囊肿(1)、慢性肾炎(1)、中度宫颈糜烂(1)、尿路感染(1)	7	21.21
皮肤及软组织感染	毛囊炎(2)、皮肤烫伤(1)	3	9.09
消化系统	贲门溃疡、胃体炎伴肠上皮生化(1)	1	3.03
其他	智齿拔牙术后(1)、下咽癌术后(1)、慢性中耳炎(1)新生儿脐炎(1)、术前预防(1)	5	15.15
合计		33	100.00

2.3 不良反应发生的时间

33例患者中不良反应大多发生于用药30min内,构成比为42.42%。最短为用药后2~3min,最长为用药后13d,药物不良反应发生的时间见表3。

2.4 药物的用法用量与联合用药情况

33例患者中,30例为静脉滴注,2例为静脉泵入,1例为静脉注射。33例患者中,有1例患者使用的剂量与溶媒均不详,5例患者使用的溶媒不详。32例患者使用的剂量为0.25~2g,使用的频次为1~2次/d;25例患者使用生理盐水或注射用水溶解,溶媒的使用量为10~500mL,2例患者使用5%葡萄糖溶液100mL溶解。13例患者联合用药,20例患者为单独用药。

2.5 不良反应累及的系统/器官及其临床表现

头孢地嗪所致不良反应涉及全身性损害、消化

表3 不良反应发生的时间

Table 3 Time distribution of occurrence of adverse reactions

不良反应发生的时间	n/例	构成比/%
0~30 min	14	42.42
30 min~1 h	1	3.03
1~24 h	3	9.09
24~72 h	5	15.15
72 h~15 d	10	30.30
合计	33	100.00

系统损害、皮肤及附件损害、呼吸系统损害、心血管系统损害和中枢神经系统损害。其中全身性损害例数最多,主要有过敏性样反应和过敏性休克,累及系统/器官及临床表现见表4。

表 4 不良反应累及的系统/器官及临床表现

Table 4 Organs or system involved in adverse reactions and clinical manifestations

累及的系统-器官	临床表现 (例)	n/例	构成比/%
全身性损害	过敏性样反应 (6)、过敏性休克 (3)	9	27.27
消化系统损害	恶心、呕吐 (3)、伪膜性肠炎 (2)、肝功能异常 (1)	6	18.18
皮肤及附件损害	皮疹 (4)、面部血管扩张 (1)、皮肤损伤 (1)	6	18.18
呼吸系统损害	剧烈咳嗽 (4)、药源性哮喘 (1)	5	15.15
心血管系统损害	粒细胞减少 (1)、心率失常 (1)、急性再生障碍性贫血 (1)、血小板升高 (1)、急性溶血性贫血 (1)	5	15.15
中枢神经系统损害	精神障碍 (2)	2	6.06
合计		33	100.00

2.6 不良反应的转归

头孢地嗪所致的不良反应经过停用和对症治疗后有 32 例预后良好, 1 例死亡。

3 讨论

3.1 性别与年龄

33 例头孢地嗪不良反应病例中, 男女比例为 1.46:1, 但鉴于此次收集的不良反应病例样本量较小, 因此无法判定头孢地嗪不良反应发生率是否与性别有关。从表 1 可以看出, 头孢地嗪的不良反应在各年龄段均有分布, 其中 0~18 岁儿童组与 60 岁以上的老年组占比较高且相同, 为 36.36%, 其原因一方面是由于头孢地嗪具有一般抗生素所没有的免疫增强作用, 而老年患者与儿童免疫功能相对薄弱, 因此头孢地嗪广泛应用于两类人群^[27]。另一方面由于儿童的脏器仍处于发育阶段, 对药物耐受性较差; 老年患者随着年龄的增长, 肝肾功能不断减退, 药物的吸收、分布、代谢与排泄受到较大的影响, 因此两类人群易发生药物的不良反应^[28-29]。

3.2 药物的用法用量与联合用药

33 例患者用法为静脉滴注、静脉注射或静脉泵入, 2 例患者使用 5%葡萄糖溶液 100 mL, 说明书虽在注意事项中注明头孢地嗪在葡萄糖溶液中不能长期保持稳定, 但周思民等^[30]和朱建国等^[31]在头孢地嗪的稳定性试验中均表明常温条件下, 头孢地嗪在生理盐水和葡萄糖溶液中 8、24 h 内 pH 值与含量均未出现明显的变化, 因此头孢地嗪的稳定性相对较好。头孢地嗪的成人常用剂量通常为 0.25~2 g/次, Loffreda 等^[32]研究表明头孢地嗪的耐受性好, 只有严重肾功能不全的患者才需要间隔给药时间和剂量。此次统计资料详细的成人组用量基本符合说

明书要求, 而儿童的推荐剂量为 60~80 mg/(kg·d), 需要分 3~4 次给药, 重症感染可增加至 120 mg/(kg·d), 仍需分次给药, 除儿童组资料不详的患儿外, 1 例新生儿使用头孢地嗪, 由于新生儿用药的安全性尚未确立, 因此说明书不推荐头孢地嗪用于新生儿, 另有 5 例患儿的单次剂量超出说明书推荐用法, 其原因可能是由于部分厂家的头孢地嗪说明书未对儿童的使用剂量进行注明, 而使临床缺乏儿童用药的参考。33 例患者中有 13 例联合用药, 但病例基本排除了不良反应发生与合用的药物有关。

3.3 不良反应与原患疾病、发生时间的关系

从表 3 用药的原患疾病数据分析可以得出, 头孢地嗪引起的不良反应患者中, 诊断主要为呼吸系统与泌尿系统的相关疾病, 临床研究表明头孢地嗪对金黄色葡萄球菌、链球菌属、奈瑟菌属、大肠杆菌、志贺氏菌、克雷伯氏菌属和变形杆菌属有较高的抗菌活性, 且不受大多数 β -内酰胺酶的影响, 因此对严重的呼吸道和泌尿道感染治疗效果较好^[33], 其他为皮肤及软组织和消化系统的感染, 发生不良反应病例相对较少。从不良反应发生的时间来看, 头孢地嗪的不良反应该主要为速发型不良反应, 主要发生于用药的 30 min, 共计 14 例, 占 42.42%, 主要表现为过敏性样反应和过敏性休克, 其次为恶心、呕吐和血管扩张, 部分患者虽在用药前进行了原液皮试, 但头孢类药物皮试受多种因素的影响, 存在假阳性与假阴性的可能^[34], 故在使用的前 30 min 内应密切关注患者的反应, 并严格控制滴速。头孢地嗪迟发型的不良反应主要为药疹和剧烈干咳, 多数发生在用药的 3~15 d, 因此医护人员仍需关注患者连续用药后的不良反应。

3.4 不良反应累及的器官/系统及临床表现

从表4可以看出, 头孢地嗪的不良反应主要为全身性损害、消化系统损害、皮肤及附件损害、呼吸系统损害、心血管系统损害和中枢神经系统损害。全身性损害出现例数最多, 主要为过敏样反应与过敏样休克, Romano等^[26]在对1例51岁的女性患者使用头孢地嗪出现过敏性休克的皮肤试验研究中发现, 头孢地嗪引起的过敏可能是由于IgE介导的超敏反应。头孢地嗪对皮肤附件的损害主要为皮疹, 有1例患者出现了大疱性表皮松解型药疹, 但停药后给予相应的药物处理即痊愈。头孢地嗪对呼吸系统的损害主要为剧烈咳嗽, 其机制主要为头孢地嗪作为抗原进入机体后与B细胞合成特异性IgE, 并与肥大细胞和嗜碱粒细胞表面结合, 当再次接触抗原可导致肥大细胞和嗜碱粒细胞释放化学物质, 可引起支气管扩张, 腺体分泌增加从而引发剧烈咳嗽^[7]。头孢地嗪引起消化系统的损害主要为恶心、呕吐、伪膜性肠炎和肝功能异常。杨振宇等^[35]也报道了6例使用头孢地嗪引起小儿伪膜性肠炎案例, 其中1例按一般肠炎处理出现严重的脱水休克, 经抢救后脱险。因此使用头孢地嗪时出现腹泻应警惕伪膜性肠炎的发生。头孢地嗪引起心血管系统的损害一般较为危急, 多数发生于用药后的数日, 故在临床护理过程中应严密监测患者的各项体征变化。在头孢地嗪致血液系统的不良反应中, 1例患者在多次使用头孢类药物(包括头孢唑啉、头孢曲松和头孢地嗪)的过程中均出现了血小板增多, 但在一些临床试验中发现, 头孢地嗪本身或其化学取代基的1,3-噻唑环对维生素K环氧化物循环无影响, 因此不影响肾功能正常或受损患者的血浆凝固和血小板功能^[36], 故此例患者使用头孢地嗪所致血小板增多的机制尚不明确。头孢地嗪对中枢神经系统损害主要为精神障碍, 在患者治疗的过程中误认为原患疾病或并发症, 而忽视了药物的不良反应。因此对于有精神病史的患者应注意区分原患疾病和药物的不良反应, 以免造成误诊或漏诊。

3.5 不良反应的转归

32例患者经停药抢救或换用药物后均出现好转或痊愈, 1例患者在使用头孢地嗪前使用氨基糖苷类治疗已经出现了不良反应, 而 β -内酰胺类抗菌药物在化学结构方面拥有共性, 存在发生交叉过敏的风险^[37], 患者再次使用头孢地嗪后加重不良反应的发生, 并出现急性再生障碍性贫血, 虽经抢救后终因

颅内出血而死亡^[19]。

3.6 头孢地嗪的安全性

在一项涉及欧洲、拉丁美洲和东南亚6 299例患者使用头孢地嗪的临床试验中发现, 头孢地嗪总体的不良反应发生率为3.06%, 主要的不良反应为胃肠道反应(腹泻、恶心和呕吐)和过敏反应(皮疹、荨麻疹、发热和过敏性休克), 在研究期间共报道了42例死亡病例, 此42例患者在入院时均合并严重的基础疾病, 所有的病例都排除了头孢地嗪与死亡原因的因果联系^[36]。同期Matsumoto^[38]报道了2 227名成人和449名儿科患者使用头孢地嗪的不良反应的发生率分别为2.3%、5.1%, 两组人群的不良反应类似, 主要为过敏反应和消化道症状, 无死亡病例的报道。

随着头孢地嗪临床应用的逐渐增加, 其不良反应问题也日益凸显。因此临床使用时应严格按照说明书推荐的用法用量, 同时需加强对儿童和老年患者的用药监护, 在使用过程中应密切关注患者不良反应的发生, 对于出现的可疑的不良反应及时对症处理并上报, 保证患者用药的安全。

参考文献

- [1] 王 滨, 边瑞民, 魏传梅, 等. 头孢地嗪增加老年细菌性肺炎患者外周血CD4/CD8和Th1/Th2细胞比例[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2015, 31(4): 528-531.
- [2] Meloni F, Ballabio P, Bianchi L, et al. Cefodizime modulates *in vitro* tumor necrosis factor- α , interleukin-6 and interleukin-8 release from human peripheral monocytes[J]. *Chemotherapy*, 1995, 41(4): 289-295.
- [3] 陈 浩. 注射用头孢地嗪致药源性哮喘反应1例[J]. 中国医药指南, 2012, 10(20): 302.
- [4] 陈昀霞. 注射用头孢地嗪致晕厥2例[J]. 医学信息, 2013, 26(30): 217.
- [5] 段瑞华, 易爱玲. 头孢地嗪注射液致严重药物不良反应1例[J]. 医药导报, 2015, 34(Suppl): 194.
- [6] 郭均平, 张金安, 汪永辉. 头孢地嗪钠致粒细胞减少不良反应1例[J]. 中国药师, 2012, 15(12): 1779.
- [7] 何锦妍. 注射用头孢地嗪致不良反应分析及防治[J]. 北方药学, 2015, 12(5): 152-153.
- [8] 贺 忱, 段平秀. 1例头孢地嗪钠致迟发性固定性药疹的护理[J]. 当代护士, 2011(7): 158-159.
- [9] 胡 佳. 注射用头孢地嗪引起恶心、呕吐1例[J]. 药物流行病学杂志, 2011, 20(11): 612-613.
- [10] 李立安, 凌文娟. 头孢地嗪引发寒颤并心律失常1例[J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(12): 1797.
- [11] 梁晓丽, 马婉丽. 头孢地嗪致过敏性皮疹1例[J]. 中

- 国新药杂志, 1998, 7(2): 132-133.
- [12] 刘海燕, 李婷婷. 头孢地嗪钠致大疱性表皮松解型药疹 [J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13(3): 197-198.
- [13] 彭 洋, 盛朝晖. 头孢地嗪钠致迟发性药疹伴肝损害 [J]. 药物不良反应杂志, 2012, 14(1): 54-56.
- [14] 沈利亚, 肖 丹, 邹 勇. 头孢地嗪钠致精神障碍二例 [J]. 临床误诊误治, 2007, 20(6): 54-56.
- [15] 沈玲玲. 头孢地嗪致不良反应 3 例 [J]. 医药导报, 2014, 33(9): 1252-1253.
- [16] 孙婷婷, 洪方林. 头孢地嗪钠致迟发型过敏性休克 1 例 [J]. 西北药学杂志, 2013, 28(3): 329.
- [17] 凌水花. 头孢地嗪钠引起过敏反应 1 例 [J]. 中国药事, 2008, 22(5): 440.
- [18] 黄英肖. 注射用头孢地秦钠致过敏反应 1 例报告 [J]. 右江民族医学院学报, 2008, 30(5): 819.
- [19] 范 辉, 卢学春, 朱宏丽, 等. 头孢地嗪钠加重过敏反应致并发急性剥脱性皮炎和急性再生障碍性贫血 [J]. 中国药物应用与监测, 2008, 5(2): 61-62.
- [20] 杨琳琳. 静脉注射高德致血管扩张 1 例 [J]. 中国药物应用与监测, 2004, 1(3): 37-38.
- [21] 吴笑春, 辛华雯, 张 勤, 等. 头孢菌素药物致血小板计数升高 1 例 [J]. 药物流行病学杂志, 2008, 17(4): 250.
- [22] 徐春玲, 邢顺杰, 杨树芹. 静滴头孢地嗪钠引起药物热 1 例报道 [J]. 中国医药指南, 2005, 3(5): 560-561.
- [23] 刘莉莉, 李 萌, 张译文. 1 例药物诱发急性溶血性贫血患儿的护理 [J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2016, 11(5): 544-545.
- [24] 白淑霞, 丁希伟, 秦 霞. 头孢地嗪致新生儿皮肤损伤 1 例 [J]. 医药导报, 2015, 34(9): 1259.
- [25] 胡 静. 注射用头孢地嗪钠致伪膜性肠炎 1 例 [J]. 海峡药学, 2012, 24(8): 251-252.
- [26] Romano A, Viola M, Guéant-Rodriguez R M, *et al.* Selective immediate hypersensitivity to cefodizime [J]. *Allergy*, 2005, 60(12): 1545-1546.
- [27] 徐灵敏, 张 展, 栾 斌. 头孢地嗪双重作用的基础和临床研究 [J]. 儿科药学杂志, 2007, 13(1): 65-66.
- [28] 吴 迪, 王 真. 某院 2013—2015 年 813 例 ADR 报告分析 [J]. 中国药房, 2017, 28(17): 2359-2362.
- [29] 张惠琴, 党 媛, 杨丽芳, 等. 我院儿童病院 2012—2016 年处方合理性评价 [J]. 中国药房, 2017, 28(26): 3614-3617.
- [30] 周思民, 黄春新. 注射用头孢地嗪钠与几种常用输液配伍后的稳定性考察 [J]. 中国热带医学, 2010, 10(3): 365-366.
- [31] 朱建国, 高 杰, 缪丽燕. 高效液相色谱法考察注射用头孢地嗪钠与 5 种输液配伍的稳定性 [J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(9): 765-767.
- [32] Loffreda A, Lampa E, Lucarelli C, *et al.* Pharmacokinetics of cefodizime in patients with various degrees of renal failure [J]. *Chemotherapy*, 1999, 45(1): 1-7.
- [33] Meyer B, Traunmueller F, Bojic A, *et al.* Single-dose pharmacokinetics of cefodizime in critically ill elderly patients [J]. *Int J Antimicrob Ag*, 2006, 27(4): 335-338.
- [34] 金海英, 沈爱国, 叶宗敏, 等. 20 806 例头孢类药物皮试影响因素的 logistic 回归分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(3): 278-282.
- [35] 杨振宇, 苏 毅, 韩 定, 等. 静脉注射头孢地嗪引起小儿伪膜性肠炎 6 例分析 [J]. 海峡药学, 2000, 12(3): 106-107.
- [36] Andrassy K. Safety profile of cefodizime [J]. *Infection*, 1992, 20(1): S36-S40.
- [37] 李 平, 卜书红, 周 佳, 等. β -内酰胺类抗菌药物临床交叉过敏反应的发生机制及美国相关处理流程介绍 [J]. 中国药房, 2017, 28(26): 3711-3715.
- [38] Matsumoto K. Cefodizime: the Japanese clinical experience [J]. *Infection*, 1992, 20(1): S31-S35.