

2016—2018年东莞市人民医院注射用哌拉西林钠舒巴坦钠不良反应分析

石韵宜, 谢保城*

东莞市人民医院 药学部, 广东 东莞 523000

摘要: **目的** 了解注射用哌拉西林钠舒巴坦钠发生药品不良反应(ADR)的特点及相关因素,探讨其安全性,为临床合理用药提供参考依据。**方法** 回顾性收集东莞市人民医院2016—2018年上报的药品不良反应中关于注射用哌拉西林钠舒巴坦钠并对其不良反应报告进行描述性统计分析。**结果** 共收集ADR 1 909例,关于注射用哌拉西林钠舒巴坦钠57例(2.98%);其中一般不良反应33例(57.89%),新的一般不良反应11例(19.30%),严重不良反应有13例(22.8%),新的严重不良反应6例(10.53%);从发生的ADR的年龄段分析,主要发生在36~59岁患者(26.32%)和>60岁的患者(63.15%);主要累及器官为皮肤及其附件(68.42%)、全身性损伤(28.07%)和免疫系统(17.54%),主要临床表现为瘙痒、皮疹、潮红、血小板减少;发生ADR患者停药后症状均减轻,痊愈和好转患者55例(96.5%);注射用哌拉西林钠舒巴坦钠很可能是不良反应的主要原因。**结论** 注射用哌拉西林钠舒巴坦钠发生药品不良反应不多,但存在新的不良反应,临床上应重视其所致的ADR,并加强合理用药,确保用药安全。

关键词: 注射用哌拉西林钠舒巴坦钠; 药物不良反应; 安全性

中图分类号: R978.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)10-3178-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.10.061

Analysis on adverse reactions induced by piperacillin sodium and sulbactam sodium for injection in Dongguan People's Hospital from 2016 to 2018

SHI Yun-yi, XIE Bao-cheng

Department of Pharmacy, Dongguan People's Hospital, Dongguan 523000, China

Abstract: Objective To study the characteristics and related factors of adverse drug reactions (ADR) induced by piperacillin sodium and sulbactam sodium for injection, and to investigate the safety and provide reference for clinical rational drug use. **Methods** Retrospective statistical analysis was performed on the adverse drug reactions of piperacillin sodium and sulbactam sodium for injection reported by Dongguan People's Hospital from 2016 to 2018. **Results** A total of 1 909 cases of ADR were collected, including 57 cases (2.98%) of piperacillin sodium and sulbactam sodium for injection. There were 33 cases (57.89%) of general adverse reactions, 11 cases (19.30%) of new general adverse reactions, 13 cases (22.8%) of severe adverse reactions, and 6 cases (10.53%) of new severe adverse reactions. According to the analysis of the age group of ADR, it had mainly occurred in patients with 36 — 59 year old (26.32%), and patients above 60 years old (63.15%). The main involved organs were skin and its appendants (68.42%), systemic diseases and various reactions at the site of administration (28.07%), and immune system (17.54%), and the most common clinical manifestations were pruritus, rash, flushing, and thrombocytopenia. All patients had reduced symptoms after drug withdrawal, and 55 cases (96.5%) had recovered. Piperacillin sodium and sulbactam sodium for injection were probably the main causes of adverse reactions. **Conclusion** There are not many serious adverse drug reactions induced by piperacillin sodium and sulbactam sodium for injection, but still new adverse drug reactions. Clinical monitoring should be applied to the ADR and the rational drug use should be enhanced to ensure drug safety.

Key words: piperacillin sodium and sulbactam sodium for injection; adverse drug reactions; safety

注射用哌拉西林钠舒巴坦钠为哌拉西林钠与舒巴坦钠按一定比例组成的复方制剂^[1]。哌拉西林为

广谱半合成青霉素类抗菌药物,作用机制主要通过抑制细菌细胞壁合成发挥杀菌作用,具有广谱抗菌

收稿日期: 2019-08-21

作者简介: 石韵宜,女,药师,研究方向为医院药学。E-mail: 317761109@qq.com;

*通信作者 谢保城,男,药师,研究方向为中药药理及整合药理学研究。E-mail: 1417649203@qq.com

作用。舒巴坦为不可逆的竞争性 β -内酰胺酶抑制剂,两者具有很好的协同作用^[2]。注射用哌拉西林钠舒巴坦钠适用于对哌拉西林耐药但对注射用哌拉西林钠舒巴坦钠敏感的产 β -内酰胺酶的细菌引起的中重度感染^[3]。体外抗菌活性研究表明哌拉西林钠舒巴坦钠对多数革兰阳性菌和革兰阴性菌具有很好的抗菌作用,尤其是铜绿假单胞菌具有特效^[4-5]。主要治疗敏感的产 β -内酰胺酶致病菌引起的呼吸系统感染、泌尿系统感染等,具有安全、高效、广谱抗菌等特点^[6-7]。随着临床应用越来越广泛,其不良反应报道也逐渐增多,除皮疹、瘙痒等一般不良反应外还发现患者有白细胞减少、血小板减少,出现骨髓抑制等严重药物不良反应。东莞市人民医院是一所集医疗、教学、科研、预防、保健于一体的大型综合性三级甲等医院,分析本院哌拉西林钠舒巴坦钠的不良反应在广东地区具有一定的代表性。为了更好的了解注射用哌拉西林钠舒巴坦钠不良反应的规律、特点和为临床安全用药提供参考,本研究对东莞市人民医院2016—2018年注射用哌拉西林钠舒巴坦钠导致的不良反应进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 一般材料

采用回顾性研究方法收集东莞市人民医院2016—2018年上报至国家药品不良反应监测系统中关于注射用哌拉西林钠舒巴坦钠的不良反应对其不良反应报告进行描述性统计分析。主要的内容包括发生ADR的类型、性别及年龄分布,ADR累及的器官及临床表现、关联性评价等情况。

1.2 统计方法

采用Microsoft Excel 2007版软件和手工筛选对符合要求的ADR报告数据进行统计、汇总、分析。

2 结果

2.1 一般情况

2.1.1 发生ADR的类型 57例注射用哌拉西林钠舒巴坦钠的不良反中,一般不良反应33例(57.89%),新的一般不良反应11例(19.30%),严重不良反应7例(12.28%),新的严重不良反应6例(10.53%),见表1。

2.1.2 患者的性别与年龄分布 不良反应中男36例、女21例。从年龄段分析,9~35岁发生率为10.53%,36~59岁发生率为26.32%,60岁以上发生率为63.15%。结果说明哌拉西林钠舒巴坦钠的不良反应在中老年患者的ADR的发生率最高,见表2。

表1 发生ADR报告类型分布
Table 1 Distribution of ADR cases type

分类	n/例	构成比/%
一般的	33	57.89
严重的	7	12.28
新的一般的	11	19.30
新的严重的	6	10.53
合计	57	100.00

表2 性别和年龄分布
Table 2 Gender and age distribution

年龄/岁	男/例	女/例	合计/例	构成比/%
5~11	0	0	0	0
12~18	0	0	0	0
9~35	3	3	6	10.53
36~59	10	5	15	26.32
≥60	23	13	36	63.15
合计	36	21	57	100.00

2.2 ADR累及的器官和临床表现

主要的累及器官为皮肤及其附件(68.42%),主要的不良反应为瘙痒、皮疹、斑丘疹。全身性损伤的构成比为28.07%,主要的不良反应为潮红、发热。免疫系统的构成比为17.54%,主要不良反应为血小板减少、白细胞减少和紫癜。其余器官不良反应相对较少。见表3。

2.3 解救措施和转归

发生ADR后,立即对患者进行停药处理,症状减轻的有57例,未减轻的0例。从转归的情况看,患者痊愈25例(43.86%),好转30例(52.63%),后遗症2例(3.5%),见表4。

2.4 关联性评价

对收集的哌拉西林钠舒巴坦钠不良反应分析,其中未合并用药的关联性评价肯定有9例,很可能有35例,可能6例;合并用药的关联性分析,肯定0例,很可能4例,可能3例,见表5。

2.5 严重ADR

有13例(22.8%)属于严重不良反应,最主要的新严重不良反应为注射哌拉西林钠舒巴坦钠患者会出现血小板减少的情况,高达6例(10.53%)。

3 讨论

3.1 一般情况

57例注射用哌拉西林钠舒巴坦钠的不良反中,老年患者构成比例高达63.5%,主要的原因是

表3 ADR累及的器官和(或)系统的主要临床表现

Table 3 Organs or system involved in ADR and main clinical manifestation

累及系统/器官	主要临床表现(例)	n/例	构成比/%
皮肤及其附件系统	瘙痒(31), 皮疹(25), 斑丘疹(2), 荨麻疹(1)	39	68.42
全身性损伤	潮红(11), 疼痛(2), 发热(3), 水肿(2)	16	28.07
免疫系统	血小板减少(9), 紫癜(1), 白细胞减少(4)	10	17.54
呼吸系统	胸闷(1), 呼吸困难(1)	2	3.51
消化系统	恶心、呕吐(2)	2	3.51
神经系统	头痛(1)	1	1.75

表4 相关不良反应的转归

Table 4 The prognosis of ADR

转归	n/例	构成比/%
痊愈	25	43.86
好转	30	52.63
后遗症	2	3.50

表5 关联性评价

Table 5 Correlation evaluation

关联性评价	合并用药/例	未合并用药/例	n/例	构成比/%
肯定	0	9	9	15.79
很可能	4	35	39	68.40
可能	3	6	9	15.79
待评价	0	0	0	0

(1) 老年人患者的肝、肾功能减退, 导致机体对药物的代谢和排泄功能降低, 易造成药物在体内的积蓄, 引起药物不良反应; (2) 老年人患者的基础疾病较多, 用药种类也多, 合并用药增加也是造成ADR发生率增多的主要的原因。这就提示医生在临床对老年人的用药应趋向个体化, 加强药学监护和用药教育。从性别方面看, 男性患者不良反应发生的比例显著多于女性患者。这可能与某段时间患者的原患疾病有关, 导致这段时间的男性患者的数量高于女性患者。

3.2 ADR的临床表现及相关因素

按照WHO不良反应类型分类, 抗菌药物不良反应涉及的系统主要是皮肤及其附件系统损害; 其次是胃肠道系统、肝胆系统、中枢及外周神经系统的损害, 三者累积占70%多^[8]。据研究报道哌拉西林钠舒巴坦钠常见的不良反应为皮肤及其附件损害(瘙痒、皮疹等), 神经系统不良反应(头痛、焦虑等)和消化系统不良反应(腹泻、恶心、呕吐)为

主^[9]。本研究综合了2016—2018年东莞市人民医院关于哌拉西林钠舒巴坦钠常见的不良反应结果显示, 哌拉西林钠舒巴坦钠的主要不良反应为皮肤及其附件系统损伤, 主要的不良反应为瘙痒和皮疹; 全身性损伤主要的不良反应为潮红; 免疫系统主要的不良反应为血小板减少和白细胞减少, 其余器官不良反应相对较少。其中, 瘙痒、皮疹和潮红主要是一般不良反应, 药品说明书上也有说明, 临床上比较容易发现, 对患者的损伤作用也比较轻。研究发现一些比较容易观察到的ADR上报数量较多, 如患者有发热、胃肠道反应、皮肤损害等, 这些患者可明显地感受到的不良反应。但一些不确定、慢性、潜在、隐蔽的不良反应存在着较高的漏报率, 严重阻碍了治疗。本研究发现, 患者在使用注射用哌拉西林钠舒巴坦钠后, 有血小板减少和白细胞减少的新的严重不良反应。这是一个很值得关注的问题。因为血小板减少和白细胞减少不容易被发现, 一般出现单纯的血小板减少和白细胞减少不良反应的患者若无其他伴随症状, 临床医师可能会忽视常规检测血常规, 最终导致发现不良反应延迟, 延误病情。严重的话, 还会导致骨髓抑制的严重后果, 本研究就发现有1例患者, 在使用注射用哌拉西林钠舒巴坦钠后, 血小板持续下降, 最终导致骨髓抑制的严重不良反应。目前研究认为药源性白细胞、血小板减少和中性粒细胞减少的机制可能是: 当人体的药物剂量累积到一定量时就会引起药物中毒, 直接作用骨髓, 抑制细胞增殖导致骨髓抑制; 药物作为半抗原进入敏感者机体, 与白细胞蛋白结合成为全抗原而具有抗原活性, 在体内产生抗体, 引起血小板和白细胞破坏而出现减少的情况^[10-11]。药物诱导的免疫介导的血小板减少是一种罕见的严重不良事件^[12]。有研究表明在服用哌拉西林他唑巴坦后会出现快速而严重的血小板减少症的严重不良反

应^[11-14]。但注射用哌拉西林钠舒巴坦钠导致的小血小板减少的不良反应报道较少,本研究发现,哌拉西林钠舒巴坦钠同样会有引起血小板减少的风险。因此在临床使用过程中,临床药师要实施药学监护,提醒医师定期检测血常规。一旦发现不良反应,应立即停药同时给予对症处理,确保患者的安全用药。ADR的发生与多种因素相关,包括患者的个体差异、性别与年龄因素、药物结构的特异性、药物中的杂质、药物剂型及给药方式等^[15-16]。

3.3 不良反应的处理措施

绝大多数的不良反应出现被发现停药后症状一般都会减轻,能痊愈或好转。因此,患者在用药过程中,出现不良反应,应该立即停药、分析原因并采取针对性的治疗措施,防止不良反应造成的严重后果^[14]。本研究中发现注射用哌拉西林钠舒巴坦钠有皮疹或瘙痒的不良反应发生后,医生都会停止用药,予以静滴地塞米松、口服抗过敏药物进行治疗。结果发现,停药治疗后进行患者的症状都有不同程度的减轻,超过96.5%患者能痊愈或好转。一般而言,患者对哌拉西林钠舒巴坦钠耐受性良好,仅少数患者可能发生如下不良反应。但研究发现哌拉西林钠舒巴坦钠具有青霉素所具有的不良反特性,故如果有青霉素过敏史的患者禁用,药品说明书亦要求用药前需做青霉素皮肤试验。医生在为患者治疗时应详细询问过敏史和家族史,同时静脉滴注用药前必须坚持采用原药进行皮肤试验,对本品和青霉素过敏者禁用^[9]。

综上所述,2016—2018年东莞市人民医院发生的注射用哌拉西林钠舒巴坦钠不良反应共57例,发生率较少,说明该药安全性较高。但还是要注意合理用药,严格遵照医嘱或药品说明书使用,尽量减少联合用药,以减少ADR的发生,提高用药的安全性。如果发现有ADR发生应立即停药并对症处理,若治疗周期较长的应定期监测血常规及肝肾功能。这要求医生在为患者诊治过程中选药首先要有明确的指征,要针对适应症,排除禁忌症,并结合患者的家族史和既往史制订合理的用药方案,尽量做到剂量个体化,尤其注意特殊人群的用药。

参考文献

[1] Hung M N, Hsueh P R, Chang H T, *et al.* *In vitro* activities of various piperacillin and sulbactam combinations against

bacterial pathogens isolated from Intensive Care Units in Taiwan: SMART 2004 programme data [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2007, 29(2): 145-152.

[2] Frank U, Mutter J, Schmidt-Eisenlohr E, *et al.* Comparative *in vitro* activity of piperacillin, piperacillin-sulbactam and piperacillin-tazobactam against nosocomial pathogens isolated from intensive care patients [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2003, 9(11): 1128-1132.

[3] 万群访, 吴奇基. 注射用头孢他啶联合注射用哌拉西林钠舒巴坦钠治疗儿童下呼吸道铜绿假单胞菌感染的疗效观察 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(1): 69-70.

[4] 董涛. 32例注射用哌拉西林钠舒巴坦钠(2:1)不良反应分析 [J]. 中国医药导报, 2009, 6(29): 121-122.

[5] 卓超, 肖书念, 邱桂霞, 等. 哌拉西林-舒巴坦等七种药物对非发酵菌体外抗菌活性的研究 [J]. 中华内科杂志, 2010, 49(12): 1015-1019.

[6] 孙明杰, 吕华冲, 王霆. 注射用哌拉西林钠舒巴坦钠(2:1) [J]. 中国新药杂志, 2007, 16(13): 1061-1064.

[7] 周炯, 赵妍, 郭伟, 等. 哌拉西林-舒巴坦治疗呼吸和泌尿系统等感染579例临床分析 [J]. 中华内科杂志, 2011, 50(7): 601-603.

[8] 张丹霞, 张吕钊. 抗菌药物不良反应的回顾性分析 [J]. 药学与临床研究, 2015, 23(2): 198-199.

[9] 黄建伟. 哌拉西林钠舒巴坦钠不良反应45例 [J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(2): 74-75.

[10] 王娜, 文华, 胡秀萍. 哌拉西林钠他唑巴坦钠致白细胞减少 [J]. 中南药学, 2018, 16(8): 1167-1168.

[11] Alzahrani M, Alrumaih I, Alhamad F, *et al.* Rapid onset severe thrombocytopenia following reexposure to piperacillin-tazobactam: report of two cases and review of the literature [J]. *Platelets*, 2018, 29(6): 628-631.

[12] Boyce K, Brar H, Stabler S N, *et al.* Piperacillin/tazobactam-induced immune-mediated thrombocytopenia in the intensive care unit [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2016, 41(6): 730-732.

[13] Chen H, Fan Z, Guo F, *et al.* Tazobactam and piperacillin-induced thrombocytopenia: a case report [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(4): 1223-1226.

[14] Nguyen V D, Tourigny J F, Roy R, *et al.* Rapid-onset thrombocytopenia following piperacillin-tazobactam reexposure [J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35(12): e326-e330.

[15] 陈红燕, 谢东, 韩庆福, 等. 119例药品不良反应报告回顾性分析 [J]. 中国药业, 2017, 26(21): 85-88.

[16] 朱军, 冯云. 哌拉西林钠舒巴坦钠致过敏性休克抢救1例 [J]. 中国现代医药杂志, 2012, 14(8): 94-95.