

甲硝唑致10例出血性膀胱炎的回顾分析

陈崇泽

福建省长乐市医院 药剂科, 福建 长乐 350200

摘要: 目的 了解甲硝唑致出血性膀胱炎的一般情况和特点, 为临床合理用药提供参考。方法 以“甲硝唑”并含“出血性膀胱炎”为主要检索词, 对1990年—2013年中国期刊全文数据库、维普及万方数据库文献进行检索, 收集甲硝唑致出血性膀胱炎的10例病例报道, 探讨不良反应发生的特点, 并提出合理用药建议。结果 5例患者为女性, 5例男性, 平均年龄(37.70±5.10)岁, 在使用甲硝唑2~3 d后发生出血性膀胱炎, 甲硝唑的剂量为0.6~1.4 g/d, 停药3~7 d后出血性膀胱炎明显好转, 没有死亡病例。结论 严格按照药品说明书用药、加强用药监测、对发生的反应及时处理是防控甲硝唑致出血性膀胱炎有效措施。

关键词: 甲硝唑; 出血性膀胱炎; 药物不良反应; 合理用药

中图分类号: R994

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2014)05-0445-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.05.016

Retrospective analysis on Metronidazole-induced 10 cases of hemorrhagic cystitis

CHEN Chong-ze

Department of Pharmacy, Fujian Changle Hospital; Changle 350200, China

Abstract: Objective To clarify the general situation and characteristics of Metronidazole-induced hemorrhagic cystitis so as to provide the reference for clinical rational drug use. **Methods** “Metronidazole” and contain “hemorrhagic cystitis” as the main search term, for 1990—2013 China Academic Journal, VIP and WanFangDATA literature retrieval, the Metronidazole-induced hemorrhagic cystitis 10 cases reports were collected, its features of side effect were explored and the suggestion for rational use of drugs was put forward. **Results** Five patients were female and five male, their mean age was (37.70 ± 5.10), hemorrhagic cystitis occurred in the use of Metronidazole 1—3 d, metronidazole dose was 0.6—1.4 g/d, hemorrhagic cystitis was significantly improved after 3—7 d, withdrawal, there was no death. **Conclusion** In strict accordance with the package insert medication, the monitoring of medication should be strengthened. The effective measures is to timely treat the adverse drug reaction occurred, in order to prevent the Metronidazole-induced hemorrhagic cystitis.

Key words: Metronidazole; hemorrhagic cystitis; adverse drug reaction; rational drug use

甲硝唑(Metronidazole)又名灭滴灵, 人工合成的咪唑类化合物, 是一种高效的抗阿米巴及抗滴虫药。自1987年被世界卫生组织(WHO)确定为治疗厌氧菌感染的药物以来, 已被广泛应用于临床治疗厌氧菌所致的感染性疾病和原虫引起的阴道滴虫病、阿米巴病、口腔疾病等。由于该药的用量大, 导致人体的药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)也逐渐增多。少数病例发生荨麻疹、潮红、瘙痒、膀胱炎、排尿困难、口中金属味及白细胞减少等, 均属可逆性反应, 停药后自行恢复^[1]。

出血性膀胱炎(hemorrhagic cystitis)是肿瘤患

者接受抗炎治疗过程中较常见的并发症, 多由抗癌药物的毒性引起的, 如环磷酰胺^[2-3]、盆腔高剂量照射引起的放射性损伤^[4]、病毒感染^[5]等。出血性膀胱炎也是造血干细胞移植常见的并发症, 在无预防措施情况下发生率高达40%~68%, 给予适当的抗病毒预防后, 发生率降至0~25%^[6]。尽管甲硝唑引起的出血性膀胱炎病例较少, 但因其应用十分普遍, 很多人在药店即可买到, 不经医师与药师指导而自行用药, 一旦出现不良反应得不到及时救治, 可能引起严重后果。笔者收集甲硝唑致出血性膀胱炎的10例报道, 通过回顾性文献分析, 探讨不良反应发

收稿日期: 2014-05-06

作者简介: 陈崇泽, 男, 在职研究生, 主管药师, 研究方向为药品不良反应监测。Tel: 13665008879 E-mail: chongze@126.com

生的特点, 促进临床应用更加合理、安全、有效。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索 1990 年—2013 年中国期刊网全文数据库 (CNKI)、维普及万方数据库相关资料, 通过输入“甲硝唑”、“出血性膀胱炎”主题词或关键词检索。

文献纳入标准: 患者性别、年龄、原患疾病、给药途径与剂量、ADR 发生时间与临床表现、处理与转归等描述比较详细的病例报告。

文献剔除标准: 简述患者基本情况描述不全、重复的病例报告和综述性文献。最终获得共获得符

合 ADR 判断标准的可供分析的文献 6 篇^[1-6]共 10 例个例病例报道。

1.2 方法

利用 Excel 软件及手工统计病例报告原文中患者的性别、年龄、原患疾病、药物与食物过敏史, 发生出血性膀胱炎的时间、临床表现及转归等。

2 结果

2.1 年龄与性别分布

10 例中, 女性 5 例 (50.00%), 男性 5 例 (50.00%), 年龄最小为 10 岁, 最大为 56 岁, 平均年龄 (37.70±5.10) 岁。见表 1。

表 1 患者的性别与年龄分布

Table 1 Sex and age distribution of patients

性别	年龄分布/例					合计/例	构成比/%
	≤20 岁	21~29 岁	30~39 岁	40~49 岁	50~59 岁		
男	2	0	1	2	0	5	50.00
女	0	1	1	0	3	5	50.00

2.2 药物过敏史

10 例患者中, 均未提及药物或食物过敏史。

2.3 原患疾病

10 例患者原患疾病多为口腔疾病, 主要为牙龈脓肿切排后 3 例、智齿冠周炎 1 例、牙龈肿痛 1 例、拔牙后 1 例。其次为急性阑尾炎 1 例、急性附件炎 1 例、慢性化脓性中耳炎 1 例, 其中 1 例原患疾病不详。

2.4 出血性膀胱炎的表现

所有的病例均出现了尿频或尿痛、肉眼血尿或尿颜色鲜红; 严重程度按 WHO 标准均为 II 度。其中有 8 例进行了尿三杯试验检查, 7 例进行了 B 超检查, 1 例经膀胱镜检查示出血性膀胱炎。

2.5 给药途径与剂量

给药途径: 口服 8 例, 静脉滴注 2 例。

给药剂量: 口服 0.4 g/次, 3 次/d 有 4 例, 0.6 g (首剂) 后 0.4 g/次, 3 次/d 有 3 例, 0.2 g 1 次/8 h 有 1 例; 静脉滴注 0.2% 甲硝唑液 250 mL 2 次/d 有 1 例, 0.5% 甲硝唑注射液 250 mL 2 次/d 有 1 例。

2.6 药品联合使用和用药剂量情况

10 例 ADR 病例中, 单一用药 9 例 (90%), 合并用药 1 例 (10%)。联用品种为氨苄青霉素; 甲硝唑的剂量符合药品说明书推荐的用法用量, 未发现超剂量使用情况。

2.7 发生出血性膀胱炎的时间及转归

文献中 10 例病例均记载有出血性膀胱炎反应

发生时间, 其中用药后 2~3 d 发生 9 例, 占总病例的 90%。其中, 有 4 例患者有使用甲硝唑后就出现出血性膀胱炎反应, 并再次使用甲硝唑 2 d 后, 又出现出血性膀胱炎。

ADR 发生在给药 2 d 后, 共 9 例 (90%); 最快为用药 1 d 后, 最迟为 3 d 后。10 例患者经过停药处理后出现症状改善, 未见死亡病例, 其中好转 (50%)、消退 (50%), 1 d 后症状改善为 1 例, 3 d 后症状改善为 3 例, 4 d 后症状改善为 2 例, 5 d 后症状改善为 3 例, 1 周后症状改善为 1 例。

3 讨论

药源性泌尿系统疾病的增多是近年来泌尿系统疾病谱变化的一个重要现象, 抗菌药引起的血尿是其重要表现之一。甲硝唑因其有效性、相对安全性、价格低廉, 应用十分普遍, 所以应重视其所致的出血性膀胱炎。

3.1 年龄与性别

男性患者与女性患者数量相同, 差异无统计学意义。出血性膀胱炎的发生与年龄关系不大, 各年龄组均有发生, 与基本人群分布一致。

3.2 用药情况

3.2.1 与治疗原因无关 使用甲硝唑的主要原因为腹腔、呼吸道、女性生殖系、下呼吸道、皮肤及软组织、骨和关节等部位的厌氧菌感染, 对败血症、心内膜炎、脑膜感染以及使用抗生素引起的结肠炎也有效。

3.2.2 未超剂量使用 甲硝唑说明书和药典中明确标示成人常用量, 厌氧菌感染为口服每日 0.6~1.2 g, 分 3 次给药, 7~10 d 为 1 疗程; 静脉给药首次按体质量 15 mg/kg (70 kg 成人 1 g), 维持量按体质量 7.5 mg/kg, 每 6~8 小时静滴 1 次。厌氧菌感染为口服每日按体质量 20~50 mg/kg。文献分析的 10 例患者单次用药剂量 0.6 g 有 3 例, 均未超量。

3.2.3 联合用药 有 1 例存在联合用药情况, 查阅国内外文献, 在单独应用所联合的药物时未出现类似出血性膀胱炎现象。可推测为甲硝唑所致, 但是在临床使用甲硝唑时尽量避免联合用药, 以减少出血性膀胱炎的发生。

3.3 致出血性膀胱炎的机制

甲硝唑部分在肝脏代谢, 60%~80%可随尿液排出(肾清除率为 10 mL/min), 其中约 20%以原形药排出, 其余以代谢产物形式排出^[13]。可能是该药或其代谢产物直接刺激膀胱黏膜, 引起黏膜损伤, 导致细胞坏死、出血及溃疡的结果, 具体机制尚有待于进一步研究。

3.4 处理措施

一旦发生出血性膀胱炎, 应立即停药, 根据患者病情及时对症治疗, 如清除血块、止血药的应用、冰水灌注或冷冻治疗等, 一般预后较好^[14]。

3.5 安全用药建议

(1) 使用甲硝唑时, 应严格掌握适应证, 用药前详细询问药物过敏史, 过敏体质者慎用; 严格按说明书中的用法、用量(包括用药次数和给药途径)使用, 除必须静脉输液外, 尽量选择口服给药; 静脉给药注意避免剂量过大、滴注速度过快、浓度过高, 避免疗程过长。老年人、儿童、肾功能不全等高危、特殊人群应慎用或在严格监测下使用。有活动性中枢神经系统疾患和血液病者禁用。妊娠期妇女及哺乳期妇女禁用。(2) 还应注意 ADR 发生时间, 使用过程中应仔细观察患者的症状和体征, 一旦发现异常应立即停药, 并尽快明确诊断, 及时给予对症治疗。(3) 生产企业应全面分析 ADR 发生的原因, 对导致出血性膀胱炎机制进行研究。进一步改进生产工艺, 加强质量控制, 保证用药安全。在说明书中增加严重 ADR 的描述。(4) 建议药品经营企业和医疗机构加强临床合理使用甲硝唑的教育与宣传, 充分告知医生和患者本品可能存在的潜在风险。对患者血、尿常规, 肝肾功能等进行监测。避免此类严重 ADR 和药源性疾病的重复发生。药

师作为医生和患者之间的最后把关者, 也要加强用药审核和监测, 确保用药安全。

本研究为回顾性病例分析, 可能存在研究资料不够完整、样本量偏少等不足, 有待于今后加大样本量进一步优化研究结果。由于甲硝唑对大多数厌氧菌具有良好的抗菌作用, 虽具有一定的消化系统、精神神经系统及泌尿系统等不良反应, 但在一些基层单位仍是常用的抗菌药。甲硝唑致出血性膀胱炎临床表现复杂多样, 且多数 ADR 预后较好。因此需重视甲硝唑的出血性膀胱炎, 用药过程中严格遵照说明书规定的适应证和用法用量使用, 加强用药观察, 确保安全有效。

参考文献

- [1] 陈新谦, 金有豫, 汤光, 新编药理学 [M]. 第 17 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 103.
- [2] Merwid-Lad A, Trocha M, Chlebda-Sieragowska E, et al. Effect of carvedilol on cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in rats [J]. *Pharmacol Rep*, 2013, 65(1): 67.
- [3] 舒展, 王悦, 翟所迪. 环磷酰胺致出血性膀胱炎的监测与防治 [J]. *药物不良反应杂志*, 2006, 8(4): 269-272.
- [4] Oliveira T, Romão A. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced hemorrhagic cystitis [J]. *Eur Urol Suppl*, 2014, 13(1): 473.
- [5] Kato K, Miyamoto T, Yoshitaka E, et al. BK virus subtype III is associated with hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(2): S119-S120.
- [6] 吴迪, 张梅, 贺鹏程, 等. 非血缘异基因造血干细胞移植后出血性膀胱炎病例分析 [J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2014, 35(2): 284-285.
- [7] 马先槎, 茅尧生, 黄卫东. 口服甲硝唑致出血性膀胱炎 2 例 [J]. *新医学*, 1992, 23(10): 529.
- [8] 刘玉春, 韩永志, 宋振声. 静滴甲硝唑致出血性膀胱炎 1 例 [J]. *陕西医学杂志*, 1996, 25(1): 22.
- [9] 陈华. 口服甲硝唑致出血性膀胱炎 1 例 [J]. *西北药学杂志*, 1996, 11(2): 76.
- [10] 聂玉萍. 甲硝唑致出血性膀胱炎二例报告 [J]. *地方病通报*, 1998(2): 47.
- [11] 王统花, 尚瑜, 胡成华. 口服甲硝唑致出血性膀胱炎二例 [J]. *中国保健营养: 临床医学学刊*, 2009, 18(8): 1.
- [12] 吴新华. 口服甲硝唑致出血性膀胱炎 2 例 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2009, 30(16): 1954.
- [13] 卫生部合理用药专家委员会. 中国医师药师临床用药指南 [M]. 重庆: 重庆出版社, 2009: 215.
- [14] 官成浓. 出血性膀胱炎 [J]. *临床荟萃*, 2000, 15(18): 858-860.