

碳青霉烯类抗菌药物致不良反应文献分析

赵媛媛^{1*}, 王屏^{2#}, 银洪汝³(1. 郑州153中心医院, 郑州 450000; 2. 天津市第一中心医院, 天津 300192; 3. 天津464医院, 天津 300192)

中图分类号 R969.3 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)10-0933-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.10.27

摘要 目的: 分析碳青霉烯类抗菌药物致药品不良反应(ADR)的特点, 为临床合理用药提供参考。方法: 检索2007—2012年在中国知网(CNKI)、万方医学网公开发表的碳青霉烯类抗菌药物致ADR的文献, 收集到符合条件的文献共106篇, 发表的期刊有30种, 共有119例患者; 对患者的性别、年龄、原发疾病、涉及药品、ADR发生时间、累及器官或系统及临床表现、临床转归情况进行统计、分析。结果: 119例患者中男性76例、女性42例, 不详1例; 61~80岁年龄段患者ADR发生率最高; 主要原发疾病为呼吸系统、循环系统、消化系统疾病; 涉及到的碳青霉烯类药主要有亚胺培南/西司他丁钠、美罗培南、比阿培南3种; 其中用药时间在5h以上发生ADR的患者占全部患者的89.08%; 主要的ADR累及神经系统、消化系统及循环系统; 94.12%的患者于停药后症状完全消失。结论: 临床使用碳青霉烯类药时应监测ADR, 以提高用药安全性和合理性, 减少ADR的发生。

关键词 碳青霉烯类抗菌药物; 药品不良反应; 合理用药; 文献分析

Carbapenem Antibacterial Drugs Induced Adverse Drug Reaction

ZHAO Yuan-yuan¹, WANG Ping², YIN Hong-ru³(1. Zhengzhou No. 153 Center Hospital, Zhengzhou 450000, China; 2. Tianjin Frist Center Hospital, Tianjin 300192, China; 3. Tianjin No. 464 Hospital, Tianjin 300192, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze the characteristics of carbapenem antibacterial drugs induced adverse drug reactions (ADR), and to provide foundation for reasonable drug use in the clinic. METHODS: Retrieved from CNKI and Wanfang database, 106 literatures about carbapenem antibacterial drug-induced adverse drug reactions published from 2007 to 2012 were collected, involving 30 journals and 119 patients. Patient's sex, age, primary disease, drug involved, occurrence time of ADR, organs or system involved in ADR and clinical manifestation, and outcome were analyzed statistically. RESULTS: Among 119 patients, there were 76 male and 42 female patients, and one patient was not clear; highest incidence of ADR occurred in patients aged 61-80; respiratory, digestive, circulatory system diseases were main primary disease; carbapenem involved imipenem/cilastatin sodium, meropenem, biapenem; 89.08% of patients suffered from ADR with more than 5 h administration; main ADR almost distributed in nerves, digestive and circulatory system; ADR of 94.12% of patients disappeared after withdrawal of the drugs. CONCLUSIONS: ADR should be paid more attention to in clinical practice to improve safety and effectiveness of drug use and reduce the occurrence of ADR.

KEY WORDS Carbapenem antibacterial drugs; ADR; Rational drug use; Literatural analysis

碳青霉烯类(Carbapenems)是一类具有特定分子结构的β-内酰胺类抗菌药物, 因其对β-内酰胺酶稳定及相对毒性较低等特点, 成为治疗严重细菌感染的首选药物之一^[1]。然而, 随着碳青霉烯类抗菌药物在临床的大量使用, 药物本身的特性及不合理用药现象常导致药品不良反应(ADR)的发生。笔者收集了2007—2012年中国知网(CNKI)、万方医学网报道的应用碳青霉烯类抗菌药物引起的ADR临床资料, 并进行综合分析, 现报道如下。

1 方法

通过CNKI、万方医学网, 以亚胺培南/西司他丁钠、美罗培南、厄他培南、比阿培南、帕尼培南、法罗培南、不良反应等为关键词, 检索于2007—2012年发表的所有文献, 符合条件的有106篇, 共119例患者。以这119例患者为研究对象, 对其性

别、年龄、原发疾病、涉及药品、ADR发生时间、累及器官或系统及临床表现、临床转归情况等进行了统计, 并利用Excel对结果进行回顾性统计和分析。

2 结果

2.1 患者基本情况

119例患者中, 男性76例(63.87%), 女性42例(35.29%), 不详(年龄亦不详)1例(0.84%); 年龄分布在9d~100岁, 平均(60±20)岁, 具体见表1。既往有药物过敏史者3例, 均对青霉素过敏, 其中有1例同时对头孢菌素过敏, 1例同时对头孢菌素、氨基糖苷、左氧氟沙星过敏。

2.2 原发疾病和基础疾病

119例ADR报告中, 原发疾病主要为呼吸系统疾病40例(33.61%)、循环系统疾病38例(31.93%)和消化系统疾病14

[2] 王安虎. 387例药品不良反应事件报告分析[J]. 现代医药

* 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药师。电话: 0371-66641633。
E-mail: zhaoyuanyuan@163.com

通信作者: 副主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 022-23626417。E-mail: nx5h@yahoo.com.cn

卫生, 2009, 25(8): 1144.

[3] 唐春燕, 曾立威, 林昊, 等. 广西2009年双黄连注射剂不良反应/不良事件报告分析[J]. 中国药房, 2010, 21(16): 1503.

(收稿日期: 2012-09-14 修回日期: 2012-12-26)

表1 发生ADR患者的年龄与性别统计

Tab 1 Statistics of age and sex of patients with ADR

年龄,岁	男性,例	女性,例	合计,例	构成比,%
<6	2	1	3	2.52
7~20	1	0	1	0.84
21~40	4	4	8	6.72
41~60	9	3	12	10.08
61~80	35	19	54	45.38
>80	25	15	40	33.62
不详			1	0.84
合计,例	76	42	119	
构成比,%	63.87	35.29		100

例(11.76%)。其中,患者原发疾病最多的为肺炎、支气管炎等呼吸系统疾病。发生ADR患者原发疾病统计见表2。

表2 发生ADR患者的原发疾病统计

Tab 2 Statistics of primary diseases in patients with ADR

涉及系统	例数	构成比,%	主要原发疾病(例数)
呼吸系统	40	33.61	肺炎(26)、支气管炎(10)、慢性阻塞性肺疾病急性加重期(3)、新生儿呼吸窘迫综合征(1)
循环系统	38	31.93	心内膜炎(7)、高血压糖尿病伴肺感染(6)、高血压伴肺感染(5)、颅脑外伤(3)、脑梗死并肺感染(3)、冠心病并肺感染(3)、脑内血肿(2)、心力衰竭并肺感染(2)、风湿性心肌炎(2)、肺性脑病(2)、脑出血(1)、心肌炎(1)、肺源性心脏病(1)
消化系统	14	11.76	胰腺炎(4)、胆道感染(3)、肝硬化腹水感染(2)、腹部感染(2)、肝脓肿(1)、肠梗阻(1)、肝脓肿(1)
内分泌系统	10	8.40	糖尿病合并感染(8)、红斑狼疮合并感染(2)
血液系统	9	7.56	败血症(7)、内毒素血症(1)、白血病(1)
泌尿系统	4	3.36	肾结石伴泌尿系感染(1)、泌尿系感染(1)、尿毒症(1)、肾癌术后(1)
生殖系统	2	1.68	阴道感染(1)、剖宫产术后(1)
皮肤	2	1.68	烧伤(2)
合计	119	100	

2.3 引发ADR的碳青霉烯类药物品种

119例ADR报告共涉及3种碳青霉烯类药物,以亚胺培南/西司他丁钠最多,其次为美罗培南和比阿培南,具体见表3。

表3 引发ADR的碳青霉烯类药物使用情况统计

Tab 3 Statistics of carbapenems drug use inducing ADR

药品名称	例数	构成比,%
亚胺培南/西司他丁钠	108	90.76
美罗培南	10	8.40
比阿培南	1	0.84

2.4 给药方式和发生ADR时间

119例ADR报告中,给药方式均为静脉滴注,用药10 min内发生的ADR患者4例(3.36%),用药5 h后发生ADR的患者106例(89.08%)。不同碳青霉烯类药物ADR发生时间统计见表4。

2.5 ADR累及器官或系统及临床表现

ADR累及器官或系统主要为神经系统、消化系统、循环系统、血液系统、皮肤及其附件等,其中以神经系统、消化系统症状较突出,详见表5、表6。

2.6 ADR的临床转归

碳青霉烯类药物致ADR的患者临床转归情况详见表7。

表4 不同碳青霉烯类药物引发ADR时间统计(例)

Tab 4 Statistics of occurrence time of ADR induced by carbapenems drugs(case)

药品名称	发生ADR的时间,min				
	0~10	11~30	31~60	61~300	>300
亚胺培南/西司他丁钠	3	2	3	2	101
美罗培南	1	2	0	0	4
比阿培南	0	0	0	0	1
合计(构成比,%)	4(3.36)	4(3.36)	3(2.52)	2(1.68)	106(89.08)

表5 碳青霉烯类药物致ADR累及器官或系统损害统计(例)

Tab 5 Statistics of organs or systems involved in ADR induced by carbapenems antibacterial drugs(case)

药品名称	神经	消化	循环	血液	皮肤	五官	呼吸	内分泌	其他
	系统	系统	系统	系统	及其附件	系统	系统	系统	
亚胺培南/西司他丁钠	62	35	3	3	2	2	1	0	0
美罗培南	0	1	2	2	2	0	1	1	1
比阿培南	1	0	0	0	0	0	0	0	0
合计	63	36	5	5	4	2	2	1	1

表6 碳青霉烯类药物致ADR累及器官或系统及临床表现

Tab 6 Organs and systems involved in ADR of carbapenems drugs and clinical manifestations

ADR累及器官或系统	例数	构成比,%	主要临床表现
中枢、外周神经系统	63	52.94	牙关紧闭、四肢抽搐、口吐白沫、意识不清、精神恍惚、胡言乱语、手脚乱动
消化系统	36	30.25	腹泻、肠道菌群失调、肝损害
循环系统	5	4.20	心悸、气短、心动过速等
血液系统	5	4.20	白细胞或粒细胞减少、血小板降低、血小板进行性升高
皮肤及其附件	4	3.36	点状皮疹、过敏性皮炎、剥脱性皮炎
五官系统	2	1.68	耳鸣、听力下降等听力损伤
呼吸系统	2	1.68	呼吸困难、不能平卧、哮喘样发作
内分泌系统	1	0.84	空腹血糖高、餐前尿糖++
其他	1	0.84	药物热
合计	119	100	

表7 碳青霉烯类药物致ADR的患者临床转归情况(例)

Tab 7 Clinical outcomes of patients with ADR induced by carbapenems antibacterial drugs(case)

药品名称	症状消失	症状好转	死亡	不详	例数
亚胺培南/西司他丁钠	103	3	1	1	108
美罗培南	8	1	1	0	10
比阿培南	1	0	0	0	1
合计(构成比,%)	112(94.12)	4(3.36)	2(1.68)	1(0.84)	119(100)

3 讨论

119例ADR报告中,症状完全消失者有112例,占94.12%;死亡者有2例,占1.68%。其中>60岁的老年患者ADR发生率明显增高,有94例,占78.99%,这与老年人的生理特征有很大关系。随着其年龄增加,肝肾功能逐渐减退,加上组织器官功能减退,靶器官对部分药物敏感性增高,均可能诱发ADR的发生^[2]。建议在针对老年患者用药时一定要严格掌握适应证和合理性,根据药动学特点选药,实行个体化给药,严格控制输注速度和用药浓度,以最大限度地减少ADR的发生^[3]。

碳青霉烯类药物所致ADR累及系统多为神经系统,这可能与分子的结构有关。其 α 位碳原子上引入了与其他抗菌药物不同的侧链,可与中枢神经系统抑制神经递质 γ -氨基丁酸相结合,阻滞中枢抑制性递质的作用,减少神经细胞膜的氯化物

降低非甾体抗炎药致胃肠道不良反应的方法研究进展^Δ

甄细娥*,王宽,宗鸣,蒋蕾,高赛男,陈淑欣,李森[#](哈尔滨医科大学大庆校区药学院,黑龙江大庆163319)

中图分类号 R978;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)10-0935-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.10.28

摘要 目的:解决目前非甾体抗炎药(NSAIDs)的胃肠道不良反应问题,为临床合理用药提供参考。方法:综述目前在降低NSAIDs胃肠道不良反应方面的研究进展和存在的问题,提出衍生化NSAIDs研究将成为NSAIDs无毒化研究的未来发展方向。结果与结论:NSAIDs的治疗效果好,使用人群数量庞大,尽管有不良反应,但在目前仍是不可替代的药物。虽然NSAIDs衍生化药物目前还存在机制未明等问题,但深入开展对NSAIDs衍生化药物及其作用机制的研究与其他方法相比具有明显的优势;深入开展NSAIDs衍生化药物及其机制的研究,对于提高该类药物的疗效,具有重要的现实和科学意义。

关键词 非甾体抗炎药;胃肠道;不良反应;进展

非甾体抗炎药(NSAIDs)是一类具有抗炎、镇痛、解热等作用的药物。由于其化学结构和抗炎机制与糖皮质激素甾体抗炎药(SAIDs)不同,故称为NSAIDs。阿司匹林(ASA)是这类药的代表,故又将这类药称为阿司匹林类药。目前NSAIDs是

全球处方量最大的药物之一,在内、外、妇、儿科广泛应用。公为亮^[1]对某院2010年度的门诊处方进行统计分析,结果发现其中NSAIDs的处方占总处方的10.03%。近年来,小剂量(75~160 mg/d)ASA被广泛应用于预防和治疗心脑血管梗死,在临

电导;降低神经细胞上钠、钾交换泵的活性,从而增强中枢兴奋作用,是导致患者癫痫发作的主要原因。因此在应用碳青霉烯类药物时,应考虑其神经毒性,尤其对于肾功能减退、有神经系统基础疾病的患者,更应谨慎用药^[4]。

119例患者均采用静脉滴注给药,ADR大多发生在用药后的5 h,有106例(占89.08%)。建议医护人员在静脉滴注抗菌药物时应进行全程严密监测,在病情许可时尽量选择口服给药^[6],以防止ADR的发生。

119例ADR报告中,情况严重的2例患者死亡。其中1例是陈彬^[6]报道的,可能与患者高龄、基础疾病较多及本身的过敏体质有关;另1例是王雷等^[7]报道的,该患者最后因肺间质纤维化、感染性休克、酸碱平衡失调、顽固性低氧血症死亡。这2例严重病例提示医护人员,在临床使用碳青霉烯类抗感染治疗时,要制订个体化给药方案,以减少ADR的发生。

临床使用碳青霉烯类药物时应遵循以下几点:(1)有明确的用药指征;(2)肾功能不全患者用药剂量相应减少并适当延长给药间隔时间,同时进行血药浓度监测^[8];(3)对有中枢神经系统疾病和癫痫发作史的患者,慎用或小剂量应用,中枢神经系统感染患者避免应用^[9];(4)对于特殊人群,如老人及儿童更应注意ADR的发生。如今,我国卫生服务部门已开始建立机构收集、整理、登记、评估ADR报告制度^[10]。作为医务工作者要不断提高自身的专业水平,加强合理用药意识,有效开展ADR监

测工作,减少和避免ADR的发生,确保患者合理、安全用药^[11]。

参考文献

- [1] 覃纲,姜福富.碳青霉烯类抗生素的发展及安全性分析[J].中国保健营养,2012(7):2366.
- [2] Patra S, Singh V, Pemde HK, et al. Antibiotic prescribing pattern in paediatric in patients with frist time wheezing[J]. *Ital J Pediator*, 2011(37):40.
- [3] 张守信,王恒辉,林允信,等.老年患者546例药品不良反应临床分析[J].临床军医杂志,2012,40(3):594.
- [4] 马莉莉,张健.碳青霉烯类抗生素的神经毒性[J].药物不良反应杂志,2010,12(3):178.
- [5] 李福长,曾明辉.氟喹诺酮类抗菌药物致药品不良反应205例调查分析[J].临床合理用药,2012,5(3B):40.
- [6] 陈彬.静脉输入美罗培南致全身剥脱性皮炎及器官衰竭死亡1例[J].护理研究,2010,24(4):933.
- [7] 王雷,杨乐,李玉珍.亚胺培南/西司他丁致精神异常1例分析[J].中国执业药师,2010,7(8):14.
- [8] Lamoth F, Erard V, Asners, et al. High imrpenem blood concentrations associated with toxic encephalopathy in a patient with mild renal dysfunction[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2009,34(4):386.
- [9] 周鹏,洪云月,孙渊.碳青霉烯类药物安全性与细菌耐药性研究进展[J].医药导报,2010,29(6):750.
- [10] 王帅,陈永法,于博.国外药品不良反应监测研究概述[J].中国执业药师,2012,9(1):24.
- [11] 郭睿,陈林.药品不良反应报告157例分析[J].现代医药卫生,2012,28(4):589.

(收稿日期:2012-11-09 修回日期:2012-12-19)

Δ 基金项目:黑龙江省教育厅科学技术研究资助项目(No.11551178);黑龙江省卫生厅科研资助课题(No.2011-234)

* 硕士研究生。研究方向:非甾体药物无毒衍生化。电话:0459-8153260。E-mail:tiande0405@sina.com

通信作者:教授,博士。研究方向:非甾体药物无毒衍生化。电话:0459-8153260。E-mail:lisen_116@163.com