

碳青霉烯类抗菌药物致不良反应 52 例回顾性分析

崔蔚, 董迪, 林平, 王婷, 陈宁, 甄健存*

(北京积水潭医院 药剂科, 北京 100035)

【摘要】 目的: 分析北京积水潭医院碳青霉烯类抗菌药物致药品不良反应 (ADR) 的发生特点, 为临床合理用药提供参考。**方法:** 采用回顾性分析的方法, 对该院 2005—2015 年上报的 52 例碳青霉烯类抗菌药物引发的 ADR, 分别从性别、年龄、原发疾病、涉及药品、累及器官或系统、临床表现、临床转归等方面进行统计、分析。**结果:** 52 例患者中男性 37 例 (71.15%)、女性 15 例 (28.85%); 18~60 岁年龄段 ADR 发生率最高; 主要原发疾病为呼吸系统疾病、骨骼肌肉损伤和全身性损伤; 主要累及器官或系统为皮肤及附件和神经系统; 77.55% 的患者于停药后症状完全消失。**结论:** 临床使用碳青霉烯类抗菌药物时应监测、减少 ADR 的发生, 提高用药合理性。

【关键词】 碳青霉烯类; 药品不良反应; 合理用药

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2016)06-0054-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.06.012

Retrospective analysis of 52 adverse drug reactions induced by carbapenems

CUI Wei, DONG Di, LIN Ping, WANG Ting, CHEN Nin, ZHEN Jian-cun

(Department of Pharmacy, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China)

【Abstract】 Objective: The characteristics of adverse drug reactions (ADRs) induced by carbapenems in our hospital were analyzed to provide reference for the clinical application of carbapenems. **Methods:** 52 ADRs induced by carbapenems were collected from 2005 to 2015 in our hospital. These ADRs were analyzed in respects of gender, age, primary disease, drug, injury of organ/system, clinical manifestation and clinical prognosis. **Results:** There are 37 males (71.15%) and 15 females (28.85%) in 52 patients. People aged from 18 to 60 have the highest risk of ADR. The primary disease in 52 patients are respiratory diseases, injuries of skeletons and muscles and multiple organ dysfunction. In respect of injury of organ/system, majorities are nervous system, skin and its appendages. 77.55% patients recovered completely after drug withdrawal. **Conclusion:** In order to reduce the risk of ADR induced by carbapenem, Monitoring should be implement when carbapenem is administered in clinic. Rational use of carbapenems should be strengthened.

【Key words】 carbapenem; adverse drug reaction; rational drug use

碳青霉烯类 (carbapenems) 抗菌药物具有抗菌谱广、抗菌作用强、对 β 内酰胺酶稳定、不良反应少、对革兰阴性菌和阳性菌均有一定的抗生素后效应 (PAE) 等特点, 是临床上治疗严重感染的强效抗生素^[1]。由于在社区或医院内分离的肠杆菌科细菌产生超广谱 β 内酰胺酶 (ESBL) 的现象越来越普遍, 因此碳青霉烯类抗生素已经成为治疗产 ESBL 肠杆菌科细菌严重感染的首选药物^[2]。随着碳青霉烯类抗菌药物在临床的广泛使用, 关于其不良反应的个案报

道也逐渐增多, 但相关综合分析文献较少。笔者以北京积水潭医院 2005 年 1 月至 2015 年 12 月使用碳青霉烯类抗菌药物并发生 ADR 的患者为研究对象, 对其临床资料进行回顾性分析, 探讨碳青霉烯类抗菌药物的应用安全性, 为临床合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

北京积水潭医院 2005 年 1 月至 2015 年 12 月自

[收稿日期] 2016-04-13

[作者简介] 崔蔚, 女, 主管药师; 研究方向: 药事管理与药学服务; Tel: (010) 58516516; Email: cuiwei7376@sina.com

[通讯作者] *甄健存, 女, 主任药师; 研究方向: 医院药事管理与临床药学; Tel: (010) 58516003; E-mail: zhenjiancun@163.com

发呈报的与碳青霉烯类抗菌药物相关的 ADR 报告 52 份,上述报告均按照国家药品不良反应监测中心要求填写,并通过网络呈报国家药品不良反应监测中心。

1.2 方法

采用回顾性调查的方法,对该院 52 例碳青霉烯类抗菌药物 ADR 报告进行统计分析。ADR 因果关系根据国家药品不良反应监测中心的 ADR 判断标准进行评价;ADR 严重程度分级参照《药品不良反应报告和监测管理办法》中的评价标准;ADR 临床表现参照国家药品不良反应监测中心编译的《WHO 药品不良反应术语集》中规定的不良反应名称进行统计。

2 结果

2.1 患者的性别及年龄分布

52 例 ADR 报告中,男 37 例(71.15%),女 15 例(28.85%);年龄分布 18~90 岁,平均年龄 46.94 岁,中青年(18~59 岁)较多,占 71.16%。具体性别年龄分布情况见表 1。

2.2 既往药物过敏史

52 例 ADR 报告中,有既往药物过敏史的 7 例,其中,3 例对青霉素过敏(其中 1 例同时也对亚胺培南/西司他丁和氨基酸过敏);2 例对头孢菌素过敏;1 例对美罗培南过敏,再次使用依然过敏;1 例未注明过敏药物。

2.3 原患疾病分布

52 例 ADR 报告中,主要原发疾病为呼吸系统

疾病 12 例(22.08%)、全身性损伤 11 例(21.54%)、骨骼肌肉损伤 11 例(21.54%)和皮肤及附件损伤 8 例(15.38%)。具体情况见表 2。

2.4 药品品种分布和 ADR 累及器官或系统的临床表现

2005 年至 2015 年间,北京积水潭医院使用的碳青霉烯类抗菌药物有美罗培南、亚胺培南/西司他丁和比阿培南,引发 ADR 的数量分别为 29、16 和 7,目前 3 种药物均在该院药品使用目录中,三种药品引发 ADR 的数量见表 3。52 例 ADR 报告中,临床表现累及器官及系统主要有皮肤及其附件、神经系统、消化系统、血液系统等,其中以皮肤及其附件、神经系统较突出。具体情况见表 4、表 5。

2.5 ADR 的分型、因果关系及转归

根据《药品不良反应报告和监测管理办法》中的评价标准,52 例 ADR 中 1 例为严重,其余均为一般;ADR 因果关系评价中,肯定 4 例,很可能 32 例,可能 16 例;对转归情况进行评价,经过治疗,治愈 41 例(78.85%),好转 11 例(21.15%)。

表 1 发生 ADR 患者的年龄与性别统计

年龄(岁)	男性	女性	合计	构成比/%
	/n			
<18	2	0	2	3.85
18~44	18	7	25	48.08
45~59	10	2	12	23.08
60~74	2	2	4	7.69
>74	5	4	9	17.30
合计	37	15	52	100.00

表 2 发生 ADR 患者的原发疾病统计

涉及器官	例数 /n	构成比/%	主要原发疾病(例)
呼吸系统	12	23.08	肺部感染(6)、肺部恶性肿瘤(1)、慢性支气管炎(1)、慢性阻塞性肺疾病(1)、支气管哮喘(2)、支气管扩张合并感染(1)
全身性损害	11	21.15	腹部闭合性损伤(1)、多发损伤(7)、创伤后感染(1)、开放性创伤(2)
骨骼、肌肉	11	21.15	骶骨良性肿瘤(1)、股骨颈骨折(1)、骨髓炎(2)、胫腓骨骨折(1)、桡骨远端骨折(1)、腰椎管狭窄间盘切除术后(1)、足部开放性骨折(1)、左下肢窦道(1)、软组织感染(1)、下肢皮肤软组织缺损(1)
皮肤及其附件	8	15.38	瘢痕挛缩(1)、颈部瘢痕(1)、皮瓣形成术后(1)、热体性烧伤(1)、下肢烧伤(1)、电击伤(1)、皮肤感染(1)、多处烧伤(1)
消化系统	4	7.69	急性胰腺炎(2)、胆囊炎(1)、肝脓肿(1)
循环系统	1	1.92	不稳定性心绞痛(1)
泌尿系统	1	1.92	慢性肾衰竭尿毒症期(1)
其他	4	7.69	术后感染(3)、胸腔积液(1)
总计	52	100	

表 3 引发 ADR 的碳青霉烯类药品使用数量表

药品名称	使用时间 (年 / 月)	使用量 (支)	ADR 例数 /n
亚胺培南 / 西司他汀	2005/01—2010/10	21 100	5
	2010/11—2015/12	38 877	11
美罗培南	2010/11—2015/12	175 212	29
比阿培南	2010/12—2015/12	139 449	7
总计			52

表 4 ADR 累及器官或系统损害统计。(例)

药品名称	皮肤及其附件	神经系统	消化系统	血液系统	其他	例数 /n	构成比 (%)
美罗培南	21	3	4	1	2	31	50.82
比阿培南	9	0	1	0	1	11	18.03
亚胺培南 / 西司他汀	5	6	4	1	3	19	31.15
合计	35	9	9	2	6	61	100

注：1 例 ADR 可能有多种临床表现，涉及多种器官或系统损害

表 5 ADR 累及器官或系统的临床表现

ADR 累及器官或系统	例数 /n	构成比 (%)	主要临床表现 (例)
皮肤及其附件	35	57.38	皮疹 (26)、瘙痒 (7)、红斑疹 (1)、局部皮肤反应 (1)
中枢、外周神经系统	9	14.75	抽搐 (3)、幻觉 (2)、震颤 (1)、精神障碍 (1)、精神错乱 (1)、谵妄 (1)
消化系统	9	14.75	腹泻 (4)、肝功能异常 (2)、恶心 (2)、呕吐 (1)
血液系统	2	3.28	白细胞减少 (1)、中性粒细胞减少 (1)
其他	6	9.84	真菌感染 (2)、二次感染 (1)、发热 (1)、静脉炎 (1)、寒战 (1)
合计	61	100	

注：1 例 ADR 可能有多种临床表现，涉及多种器官或系统损害

3 讨论

3.1 发生 ADR 的患者特点

北京积水潭医院发生碳青霉烯类抗菌药物所致 ADR 的患者以男性 (71.15%) 和中青年 (69.24%) 居多。笔者推断，这与本院的就诊人群分布有关系。该院是以骨科和烧伤科为重点科室的三级甲等医院，临床上主要将碳青霉烯类抗菌药物用于创伤骨科、烧伤科等严重感染患者的治疗，据统计，这些科室的男性患者比例大于女性患者，中青年患者比例大于老年患者和儿童。因此，52 例 ADR 中，男性、中青年患者居多可能与该类人群所占患者比例大相关。

3.2 既往药物过敏史与此次 ADR 的关系

本院 52 例 ADR 报告中，有既往药物过敏史的 7 例，其中，3 例对青霉素过敏 (其中 1 例同时也对亚胺培南 / 西司他汀和氨基酸过敏)；2 例对头孢菌素过敏；1 例对美罗培南过敏，再次使用依然过敏。对于碳青霉烯类抗菌药物和青霉素之间是否存在交叉过敏反应报道不一。1 项回顾性研究^[3]分析了 211 例应用碳青霉烯类抗菌药物的患者，其中有青霉素过敏史者 100 例，无青霉素过敏史 111 例，结果显示前者出现碳青霉烯类抗生素过敏的发生率是后者的 5.2 倍 ($P=0.024$)。而另一项前瞻性研究^[4]发现，112 例青霉素过敏包括 IgE 介导的过敏反应和皮肤试验阳性患者中，仅 1 例出现亚胺培南皮肤试验阳性。因此，有青霉素过敏史者应用碳青霉烯类抗菌药物时，应谨慎使用，并密切观察^[5]。

3.3 药品使用量与 ADR 发生数量的关系

52 例 ADR 由 3 种碳青霉烯类抗菌药物引发，其中美罗培南 29 例，亚胺培南 / 西司他汀 16 例，比阿培南 7 例。亚胺培南 / 西司他汀钠是本院最早开始使用的碳青霉烯类抗菌药物，2005 年 1 月已经开始使用，美罗培南、比阿培南则分别于 2010 年 11 月和 2010 年 12 月进入本院临床。2010 年 12 月至 2015 年 12 月，3 种药品在本院临床同时使用。通过表 3 可以看出，药品使用数量与 ADR 发生不完全呈正比。

3.4 ADR 累及器官或系统的临床表现特点

52 例 ADR 中，累及器官或系统的临床表现以皮肤及附件反应最为常见 (共 35 例，占 57.38%)，皮肤系统以药疹、瘙痒为主，皮肤损害多为较轻的 ADR。药疹是变态反应体质的机体对某种抗原物质 (药物) 产生的异常过敏反应，也是 ADR 中最常见的一种。本院 52 例 ADR 中，皮肤及附件反应占比较高，可能与皮肤损害最直观、最容易发现相关^[6]。52 例 ADR 中，发生率次高的是神经系统的损害，共 8 例 (15.38%)，其中 5 例考虑为亚胺培南 / 西司他汀钠引起。相关资料显示，碳青霉烯类抗菌药物引起神经系统的损害，可能与其分子结构有关。碳青霉烯类抗菌药物 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性神经递质 γ -氨基丁酸相结合，阻滞其作用，减少神经细胞膜的氯化物电导，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。因此,在应用碳青霉烯类抗菌药物时,需考虑其神经毒性,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^[7]。

3.5 多项政策及措施促进碳青霉烯类抗菌药物合理使用

2004 年《抗菌药物临床应用指导原则》(卫医发〔2004〕285 号)发布,指出将抗菌药物分为非限制使用、限制使用与特殊使用 3 类进行分级管理,以监督、控制抗菌药物使用,促进合理用药。2008 年《关于进一步加强抗菌药物临床应用管理的通知》(卫办医发〔2008〕48 号)进一步丰富、完善、细化了抗菌药物分级管理制度,明确指出将亚胺培南/西司他丁、美洛培南、比阿培南等作为特殊使用抗菌药物管理。该院遵照相关文件要求,制定或建立了《抗菌药物使用基本原则》、《抗菌药物分级使用管理规定》等文件或制度,对临床抗菌药物的使用进行了明确规定和要求,极大地限制了抗菌药物(尤其是特殊使用级抗菌药物)的滥用,促进临床用药的合理。此外,该院很早就建立了处方审核制度,要求药师对处方/医嘱进行逐张/条审核,保证用药的规范化和合理化。以上措施,对保证北京积水潭医院碳青霉烯类抗菌药物的合理使用发挥了极大的促进作用,笔者推测这可能是本院碳青霉烯类抗菌药物 ADR 例数较少的原因之一。

综上所述,碳青霉烯类抗菌药物具有抗菌谱广、抗菌活性强、耐受性良好的优点,是治疗产 ESBLs 等多重耐药细菌感染的首选用药。随着碳青霉烯类抗菌药物的广泛应用,其安全性和耐药性也应受到临床医务人员越来越多的重视,以确保患者合理、安全用药。

【参考文献】

- [1] 王睿,梁蓓蓓. 21 世纪上市新抗菌药物临床应用现状(一)[J]. 临床药物治疗杂志, 2007, 5:(6):1-6.
- [2] 周建芳,杜斌. 产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科细菌的感染与控制[J]. 临床药物治疗杂志, 2012, 11, 10(6):5-9.
- [3] Prescott W Jr, Depestel D D, Ellis J J, et al. Incidence of carbapenem-associated allergic-type reactions among patients with versus patients without a reported penicillin allergy[J]. Clin Infect Dis, 2004, 38(8): 1102-1107.
- [4] Romano A, Viola M, Gueant - Rodriguez R M, et al. Imipenem in patients with immediate hypersensitivity to β -lactams[J]. N Engl J Med, 2006, 354(26):2835-2837.
- [5] Redman R, File T M Jr. Safety of intravenous infusion of doripenem[J]. Clin Infect Dis, 2009, 49(1):S28-S29.
- [6] 刘恩生,李玉珍. 178 例药物不良反应报告分析[J]. 中国药理学杂志, 2001, 36(11): 774-776.
- [7] 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):178-182.

数字用法

以《中华人民共和国国家标准(GB/T15835 - 2011)出版物上数字用法的规定》为准。

公历世纪年代年月日和时刻 用阿拉伯数字,年份不能简写,如 1990 年不能写成 90 年。

阿拉伯数字的使用规则 ①多位的阿拉伯数字不能拆开转行;②计量和计数单位前的数字必须用阿拉伯数字;③小数点前或后若超过 4 位数(含 4 位),应从小数点起向左或向右每 3 位空半格;④纯小数须写出小数点前用以定位的 0;⑤数值的增加可用倍数表示,减少只能用分数或 % 表示,例如增加 2 倍,减少 1/5 或减少 20%。

参数与偏差范围 ①数值范围:二至十写成 2 ~ 10; $5 \times 10^6 \sim 9 \times 10^6$ 可写成 $(5 \sim 9) \times 10^6$,但不能写成 $5 \sim 9 \times 10^6$;②百分数范围:10% ~ 15% 不能写成 10 ~ 15%, $(20 \pm 5)\%$ 不能写成 $20 \pm 5\%$;③具有相同单位的量值范围:3.5 ~ 5.4 mA 不必写成 3.5 mA ~ 5.4 mA;④偏差范围:如 $(30 \pm 1)^\circ\text{C}$ 不能写成 $30 \pm 1^\circ\text{C}$ 。

——摘自本刊 2016 年投稿须知