

抗菌药物致药源性溶血性贫血 76例文献分析

石夏莹 (浙江省绍兴市第六人民医院, 浙江 绍兴 312000)

[摘要] 目的 探讨抗菌药物致药源性溶血性贫血(DHA)的规律及特点,为临床安全用药提供依据。方法 对1994~2009年国内公开报道的76例DHA文献病例进行统计分析。结果 抗菌药物致DHA,男性易于女性发生,特别是0~15岁年龄段;7d内发生的病例有69例,占90.8%;主要以静脉途径和口服途径为主;涉及抗菌药物13类27种,以利福平为最多,11例;死亡病例6例,占7.9%。结论 DHA是一种较常见的药品不良反应,必须引起临床医务工作者的重视,在出现反应时,若引起重视,不及时抢救,易致患者死亡。

[关键词] 药源性疾病; DHA; 药品不良反应; 抗菌药物

[中图分类号] R969 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1006-0111(2010)06-0471-03

药物引起血液学改变较为常见,约占全部药源性疾病的10%,而药源性溶血性贫血(drug-induced hemolytic anemia, DHA)据WHO药物不良反应监测中心的估计,约占药源性血液学反应的10%。近年来,抗菌药物的安全性问题已经成为社会关注的焦点。抗菌药物的不断研发和更新换代为预防和治疗感染性疾病发挥了重要作用,也提高了人们的生活质量,但随着抗菌药物的大量应用,出现的药物不良反应现象越来越普遍,抗菌药物导致的药源性疾病威胁着人民的生命安全,本文就抗菌药物引起的药源性溶血性贫血进行了文献回顾性分析,旨在为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

表1 76例抗菌药物致DHA病例的性别年龄分布情况 n(%)

性别	0~15岁	16~30岁	31~4岁	46~60岁	60岁以上	合计
男	20(26.3)	3(3.9)	8(10.5)	6(7.9)	7(9.2)	45(57.9)
女	3(3.9)	10(13.2)	5(6.6)	4(5.3)	10(13.2)	32(42.1)
合计	23(30.3)	13(17.1)	13(17.1)	10(13.2)	17(22.4)	76(100.0)

76例病例的其他资料:①给药途径主要为:口服给药29例,占38.2%,静脉给药43例,占56.6%,肌肉注射4例,占5.3%。②原患疾病方面,71例(93.4%)原患疾病为上呼吸道感染、胃肠道感染等感染性疾病,其余5例(6.6%)为围手术期预防感染。③过敏史方面:有过敏史病例5例,其他无过敏史。④血红蛋白和红细胞情况:血红蛋白最低5g/L,最高149g/L,不详的4例,血红蛋白降低至100g/L以下的有59例(77.6%),有13例在100g/L以上;男性患者的红细胞计数均在 $4.0 \times 10^{12}/L$ 以下,女性患者的红细胞计数均在 $3.5 \times$

检索中国医院数字图书馆CHKD期刊知识库,并查阅源文献,对1994~2009年刊载的中文医药卫生期刊,以“溶血反应”为关键词检索,从中筛选抗菌药物致DHA病例文献71篇,共计76例(剔除综合性分析文献及多个统计字段缺项的文献)。自行建立数据库,对所收集报告进行整理、分析。

2 结果

2.1 一般资料 76例中成药致DHA病例中:男性44例,占57.9%,女性32例,占42.1%。年龄资料:最小的6个月,最大的87岁。其中0~15岁年龄段病例数最多,有23例,占30.3%。同时该年龄段中男性比女性更易发病。详细性别年龄分布情况见表1。

$10^{12}/L$ 以下。

2.2 76例抗菌药物致DHA病例的用药至出现反应的时间分布 76例病例中,用药至出现反应最快的为5min就出现DHA的症状,最慢的为连续用药60d时出现。药至出现反应的详细时间分布情况为: $\leq 1h$ 的有10例(占13.2%), $> 1h \sim 1d$ 的有25例(占32.9%), $> 1 \sim 7d$ 的有34例(占44.7%), $> 7 \sim 15d$ 的有4例(占5.3%), $> 15d$ 的有3例(3.9%)。其中7d以内发生DHA的有69例,占90.8%。

2.3 76例抗菌药物致DHA病例涉及的药物分布情况 76例病例中,共涉及13类27种抗菌药物,其中最多的是头孢菌素类,共16例,占20.8%,涉

[作者简介] 石夏莹 (1959-),女,副主任药师 Tel 13567559566. E-mail sxy83399@163.com.

及具体品种前 3 位的是: 利福平 11 例, 呋喃唑酮 8 例, 青霉素 7 例。具体涉及药物见表 2。

表 2 76 例抗菌药物致 DHA 病例涉及的药物分布情况

分类	例数 (n)	比例 (%)	涉及药品名称及例数
头孢菌素类	16	20.8	头孢曲松钠 6 头孢噻肟钠 4 头孢拉定 2 头孢哌酮钠 1 头孢唑啉 1 头孢唑肟 1 头孢噻肟 1
抗结核药	14	18.2	利福平 11 利福喷汀 2 异烟肼 1
青霉素类	11	14.3	青霉素 7 氨苄青霉素 4
硝基呋喃类	8	10.4	呋喃唑酮 8
林可霉素类	6	7.8	林可霉素 2 克林霉素 4
硝咪唑类	6	7.8	甲硝唑 6
喹诺酮类	6	7.8	诺氟沙星 2 左氧氟沙星 2 氧氟沙星 1 氟罗沙星 1
大环内酯类	3	3.9	阿奇霉素 3
氨基糖苷类	3	3.9	庆大霉素 3
磺胺类	1	1.3	复方磺胺甲噁唑 1
其他 β -内酰胺类	1	1.3	亚胺培南-西司他丁 1
四环素类	1	1.3	土霉素 1
抗麻风病类	1	1.3	氯苯矾 1
合计	77	100	11 类 44 种

注: 其中 1 例怀疑两药物合用引起; 药物分类依据陈新谦等主编的《新编药理学》(第 15 版)

2.4 76 例中成药致 DHA 病例的转归情况 76 例病例中, 绝大多数经停用药物、及时给予肾上腺皮质激素、血液透析、输血等对症支持治疗以后痊愈。其中因病情严重、抢救不及时或诊断不及时 (或不正确) 导致病情恶化死亡的 6 例 (7.9%), 好转或痊愈的 70 例 (92.1%)。死亡病例涉及的药物分别为氨苄青霉素、复方磺胺甲噁唑、庆大霉素、利福平、头孢唑肟、头孢拉定 6 个药物。

3 讨论

3.1 抗菌药物致 DHA 和性别、年龄的关系 从表 1 年龄和性别分布情况看, 男性多于女性, 究其原因, 主要是在 0~15 岁之间, 男性显著多于女性 (20/3), 和整个统计结果中男女性别比例存在显著性差异 ($\chi^2 = 6.33, P < 0.05$)。这可能是在这个年龄段确实存在男性更容易出现抗菌药物致 DHA, 也可能是该统计样本量不够大, 不能正确体现此规律, 因此有待临床进一步验证证实。有文献资料^[1]对葛根素注射液进行统计, 发现男性比女性更易引起 DHA。在年龄分布上是两头多, 中间少, 可能与未成年及老年患者器官功能发育不全或者功能减退有关。

3.2 抗菌药物致 DHA 的临床表现和实验室监测 抗菌药物致 DHA 病例的主要临床表现为: 恶心、呕吐、乏力、皮肤黄染、排棕色尿等, 一旦出现皮肤黄染和/或棕色尿, 应立即停用药物, 及时抢救, 并及时进行实验室监测, 从 76 例抗菌药物致 DHA 病例的实验室检查结果看, RBC 和 Hb 均有明显下降, 一旦确诊, 及时按 DHA 抢救措施进行抢救, 尽量避免由于不及时诊断导致患者死亡。

3.3 抗菌药物致 DHA 与用药至出现 ADR 时间的关系 抗菌药物致 DHA 病例出现 ADR 的时间主要集中在用药的头 7 d 内, 76 例中有 69 例 (占 90.8%) 是发生在给药的头 7 d 内, 因此临床在使用容易引起 DHA 的抗菌药物时, 在用药的头 7 d 内出现可疑 DHA 的任何一个临床症状时, 应及时进行实验室检查, 及时发现原因, 可有效避免 ADR 的进展。

3.4 致 DHA 所涉及的抗菌药物 76 例抗菌药物致 DHA 病例中, 主要涉及 13 类 27 种抗菌药物, 其中利福平为最多 (11 例), 其次是呋喃唑酮 (8 例) 和青霉素 (7 例)。相对较多的还有甲硝唑 (6 例)、头孢曲松 (6 例)、氨苄青霉素 (4 例) 和头孢噻肟钠 (4 例) 等。因此在使用这些个药物的时候, 如果在用药过程中出现有可疑 DHA 的任何一个临床症状时, 要及时进行实验室检查, 避免 DHA 进展。从抗菌药物致 DHA 的死亡病例看, 涉及药物没有相对固定, 说明各种抗菌药物都有可能引起 DHA 致死病例, 只有有效预防、正确诊断和及时抢救治疗才能减少 DHA 致死的机会。

3.5 DHA 的发生机制及预防治疗 DHA 的发生机制主要有: ①药源性免疫性贫血^[2], 主要是发生抗原抗体免疫反应导致; ②药物氧化性溶血性贫血^[3], 主要与红细胞 6 磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏有关。③葛根素在临床应用中发生溶血反应, 其作用机制为药物致溶血机制中的三重复合物学说^[4]。

DHA 的预防和治疗: 临床应用抗菌药物时, 应注意详细询问患者的变态反应史, 选择合适的剂量, 尽量避免与有类似溶血反应的药物联用, 对体弱多病的高龄患者, 和生长发育过程中的未成年患者在

使用抗菌药物时注意观察有关 DHA 的临床表现症状。重视患者寒战、发热等“感冒”症状及尿色的改变,定期监测 HB、RBC、网织红细胞、尿常规等常规指标,建立 DHA 的临床监测指标和引起溶血反应的诊断标准,减少和避免出现 DHA,尽量避免引起 DHA 致死病例。

【参考文献】

[1] 张玲,苏爱华.葛根素注射剂致溶血反应 48 例分析 [J].

护理研究, 2008 22 (12): 3247.

[2] 徐薇.药源性血液病 [J].现代实用医学, 2005 17(2): 74.

[3] Frank JE. Diagnosis and management of G6PD deficiency [J]. Am Fam Physician 2005 72(7): 1277.

[4] Richard LG, Foerster J, Lukers J et al. Wintrobe's clinical hematology [M]. 10th ed. Baltimore Philadelphia: Williams & Wilkins/Waverly Company, 1998: 1251~1255.

[收稿日期] 2010-06-25

[修回日期] 2010-07-17

丹参酮 II A 磺酸钠引起不良反应 1 例及原因分析

李蜜 (南京医科大学附属脑科医院药剂科, 江苏 南京 210029)

[中图分类号] R972 [文献标志码] D [文章编号] 1006-0111(2010)06-0473-02

我院在应用丹参酮 II A 磺酸钠注射液治疗疾病过程中发生 1 例疑似过敏反应,现介绍如下,并分析原因,供临床应用注意。

1 临床资料

患者,女,70 岁,因反复头晕,头疼,胸闷,于 2010 年 4 月 6 日于我院门诊治疗。临床诊断:①多发性腔梗;②高血压;③高血脂、胆固醇高。于 4 月 6 日给予 0.9% 氯化钠注射液 250 ml 加丹参酮 II A 磺酸钠 (上海第一生化药业有限公司,批号:100205) 80 mg 静滴,静滴约 10 min 后,患者出现寒战、发热,体温升至 38.6℃,呼吸急促,注射部位红肿、疼痛、痒、胀,立即停止输注,紧急给予异丙嗪 25 mg 肌肉注射,地塞米松注射液 5 mg 静脉注射及吸氧,对症处理后,患者症状好转,60 min 后患者寒战、发热、呼吸急促症状消失,体温降至 37.2℃,手腕部局部有些肿胀。患者在滴注丹参酮 II A 磺酸钠前,给予 0.9% 氯化钠 250 ml+ 甲氯酚酯 (山西普德药业,批号:20090901) 0.6 g 静脉滴注。

2 讨论

丹参酮 II A 磺酸钠是从中药丹参中分离出二萜醌化合物丹参酮 II A 后,经磺化后得到的水溶性物质^[1],能增加冠状动脉流量,改善缺血区心肌的侧支循环及局部供血,改善缺氧心肌的代谢紊乱,提高

心肌耐缺氧能力,抑制血小板聚集及抗血栓形成,缩小缺血心肌梗死面积,在一定剂量下亦能增强心肌收缩力。临床上主要用于冠心病,心绞痛,心肌梗死的辅助治疗。文献报道的不良反应主要以变态反应为主,其中以皮肤变态反应发生率最高,主要临床症状为皮疹,皮肤瘙痒;其次为全身性变态反应,表现为过敏性休克,寒战,发热。此病人表现基本符合丹参酮 II A 磺酸钠不良反应症状,以下为对此例不良反应原因分析:

2.1 丹参酮 II A 磺酸钠系中药丹参提取物经磺化后得到的物质,其注射液造成局部疼痛、发热的原因,可能与在提取制备过程中,有效单体纯度不够,引起过敏反应有关;或者是由丹参中鞣质与机体中蛋白质结合成不溶性鞣酸蛋白难以吸收所致^[2],鞣质是多羟基芳香酸组成的物质,化学性质活泼,一旦进入机体后,可作为半抗原与血浆蛋白的氨基结合成更大的分子复合物而引起变态反应。其不良反应还可能与生产过程中试用的溶剂乙醇未完全回收而残留在药液中有关。

2.2 甲氯芬酯能促进细胞氧化还原代谢,在临床操作中,发现甲氯芬酯与丹参酮 II A 磺酸钠配伍时出现浑浊,沉淀。郭颖^[3]通过试验验证,此两种药物经混合确实能够产生不同程度絮状物,且用力摇晃后不能消失,放置 24 h 后絮状物仍不能消失。考虑此病人联合应用该两种药物,中间未使用生理盐水冲洗输液管,可能在输液管中形成浑浊沉淀,造成病人出现不良反应。

2.3 丹参酮 II A 经磺化成盐后,得到丹参酮 II A 磺

[作者简介] 李蜜 (1977-),女,药师,本科. Tel (025) 82296133 13601457438 E-mail limi_1977@126.com.