

夫西地酸钠不良反应病例分析

留永咏^① 嵇宏亮^① 孔飞飞^②

摘要 目的:分析讨论夫西地酸钠所致不良反应(ADR)发生的特点,为临床合理用药提供参考。**方法:**检索1994年1月~2011年8月中国医药期刊全文数据库和中华医学会全文数据库内的有关夫西地酸钠 ADR 的文献,结合我院2009年1月~2011年8月的药品不良反应(ADR)报告,进行统计分析。**结果:**夫西地酸钠致不良反应17例,ADR在各年龄段均有可能发生,给药途径以静脉给药为主,临床表现主要是变态反应、肝胆系统损害,严重者可致局部组织坏死。**结论:**应进一步规范夫西地酸钠的临床应用,重视夫西地酸钠的 ADR,保证临床用药安全合理。

关键词 夫西地酸钠;药品不良反应;病例;中文文献

中图分类号:R978.1⁺9 **文献标识码:**B **文章编号:**1006-0698(2012)05-0216-03

夫西地酸(fusidate)是一种具有载体骨架的新型抗菌药^[1],化学结构与头孢菌素P相似,主要通过抑制细菌蛋白质合成而起抗菌作用。对G⁺菌及奈瑟球菌、结核杆菌有较强抗菌活性,对链球菌属和棒状杆菌也有一定抗菌活性^[2]。其说明书提示的不良反应(ADR)有血栓性静脉炎、静脉痉挛、可逆性转氨酶升高、可逆性黄疸等,罕见过敏反应。我院使用夫西地酸钠3年来,监测到4例ADR,为探讨夫西地酸ADR发生的特点,本文通过检索文献,并结合本院实际,对其ADR进行了调查分析,旨在为临床合理用药提高参考。

1 资料与方法

以夫西地酸、ADR、不良反应等为关键词,检索中国医药期刊全文数据库和中华医学会全文数据库,检索时间范围:1994年1月~2011年8月,检索出有关夫西地酸ADR的报道15篇,逐篇查找原始文献。剔除同1病例在不同期刊内重复报道、综述以及描述不清的文献3篇,最后收集ADR的文献12篇,共14例ADR,均符合《药品不良反应报告和监测管理办法》中ADR判断标准^[3]。涉及医药期刊10种,包括:《中国医药》3篇^[4-6]、《药物不良反应杂志》1篇^[7]、《西北药学杂志》1篇^[8]、《中国药师》1篇^[9]、《中国实用护理杂志》1篇^[10]、《护理学报》1篇^[11]、《实用医学杂志》1篇^[12]、《黑龙江医药》1篇^[13]、《湖南中医药大学学报》1篇^[14]、《基层医学论坛》1篇^[15]。

我院2009年1月~2011年8月上报夫西地酸

ADR中4例,经国家ADR监测中心审核确认3例。

17例ADR中一般ADR11例,新ADR6例,严重ADR6例。

2 结果

2.1 患者的性别与年龄

17例ADR患者中,男13例,女4例;年龄最大为80岁的男性双肺感染患者,年龄最小为20个月的男性烧伤患者。具体分布见表1。

表1 夫西地酸钠ADR患者的性别年龄分布表

| 年龄(岁) | 男 | 女 | 合计 | 构成比(%) |
|-------|----|---|----|--------|
| <20 | 2 | 0 | 2 | 11.76 |
| 20~29 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 30~39 | 1 | 2 | 3 | 17.65 |
| 40~49 | 3 | 1 | 4 | 23.53 |
| 50~59 | 2 | 0 | 2 | 11.76 |
| 60~69 | 2 | 0 | 2 | 11.76 |
| ≥70 | 3 | 1 | 4 | 23.53 |
| 合计 | 13 | 4 | 17 | 100.00 |

2.2 过敏史

病例中无药物过敏史7例,8例不详,有过敏史2例,其中青霉素过敏史1例,青霉素和头孢菌素过敏史1例。

2.3 用法用量

1例为乳膏剂外用引起,其余均为粉针剂静脉给药所引起。但其用法用量不尽相同,1例为0.5g+0.9%氯化钠注射液50ml静脉泵入tid,1例为0.125g+5%葡萄糖注射液100ml,ivd bid,1例为0.125g+5%葡萄糖注射液250ml ivd qd,1例为0.25g+5%葡萄糖注射液250ml ivd bid,2例为0.5g+5%葡萄糖注射液250ml, ivd bid,1例为0.25g+0.9%氯化钠注射液250ml ivd bid,1例为

①湖州市第三人民医院(浙江湖州 313000);②解放军第98医院。

0.5 g + 0.9% 氯化钠注射液 100 ml, ivd bid, 1 例为 0.5 g + 0.9% 氯化钠注射液 100 ml, ivd tid, 2 例为 0.5 g + 0.9% 氯化钠注射液 250 ml, ivd tid, 1 g + 1 例为 0.9% 氯化钠注射液 500 ml, ivd qd, 1 例为 0.25 g + 肌苷氯化钠注射液 0.6 g, ivd qd。2 例用量 0.5 g, 但溶媒不详, 1 例用量溶媒均不详。

2.4 ADR 发生时间

ADR 发生最快的为 1 例 45 岁男患者, 静滴约 6 min (30 ml) 出现注射部位红肿疼痛、继而抽搐、右脸、左手麻木; 2 例发生在 2 h 内, 其余均系用药 1 d 后发生, 其中连续用药 7 d 发生 5 例, 1 例 37 岁男性患者连续静滴 14 d 才出现肝酶升高。

2.5 ADR 的类型与临床表现

夫西地酸钠的 ADR 涉及多个系统, 主要是皮肤及附件损害、肝胆系统损害及全身性损害等。其临床表现多样。见表 2。

表 2 夫西地酸钠 ADR 的类型及临床表现

| ADR 类型 | ADR 名称 | 例数(n) | 临床表现 |
|---------|-------------------------------------|-------|---|
| 皮肤及附件损害 | 大疱性表皮松解萎缩型药疹、红斑疹、瘙痒、局部组织坏死、左下肢出血性坏死 | 10 | 弥漫性红斑、瘙痒、浅糜烂面 II 度烫伤样改变、双上肢及躯干部或左大腿及腰背部或全身红斑、全身发痒、穿刺点周围皮肤紫黑或瘀黑色, 渐形成水疱, 散在四肢各穿刺点大小不等的瘀斑, 黄色脂肪样组织, 有渗出及坏死组织、左下肢皮肤肿胀、伴酸痛, 左下肢出现结痂坏死, 干燥, 质硬呈紫红色 |
| 肝胆系统损害 | 黄疸、肝损害 | 5 | 皮肤及巩膜中度黄染、肝酶升高、血清总胆汁酸升高 |
| 全身性损害 | 过敏反应、全身水肿 | 2 | 心慌、胸闷不能平卧、突然坐起、面色苍白、大汗、全身水肿 |
| 神经系统损害 | 抽搐 | 1 | 注射部位红肿疼痛、抽搐、右脸及左手麻木 |

2.6 治疗与愈后

17 例 ADR 病例中有 1 例大疱性表皮松解萎缩型药疹患者因出现多器官功能衰竭最终死亡, 其余均好转或治愈。

2.7 严重 ADR

1 例为大疱性表皮松解萎缩型药疹, 1 例为左下肢出血性坏死, 1 例为全身性过敏反应, 3 例为局部组织坏死。

2.7.1 大疱性表皮松解萎缩型药疹 患者男, 69 岁, 无药品及食品过敏史, 因“慢性阻塞性肺气肿”应用夫西地酸钠静滴 (原文未述及具体用法用量), 8 d 后全身散在点片状红斑, 加用抗过敏药; 第 2 天全身呈弥漫性红斑伴瘙痒, 外用倍氯米松樟脑乳膏; 第 4 天双腋下表面出现浅糜烂面, 呈 II 度烫伤样改变, 专家会诊考虑为“大疱性表皮松解萎缩型药

疹”。停药, 加用激素、抗过敏药, 营养支持, 更换抗菌药, 皮损进行性加重, 腋下、阴囊部、背部等皮肤受压处均出现糜烂渗液增多, 尼氏征阳性, 占体表面积的 85% 以上, 并出现多器官功能衰竭而死亡。

2.7.2 全身性过敏反应 患者男, 48 岁, 既往无药物过敏史, 因“左髌骨骨折”先后予以 5% 葡萄糖注射液 500 ml + 高乌甲素 16 mg、5% 葡萄糖注射液 500 ml + 七叶皂苷钠 20 mg、0.9% 氯化钠注射液 500 ml + 夫西地酸钠 1 g 静滴。在前两组输液静滴完毕后, 以 0.9% 氯化钠注射液冲洗输液管后, 静滴夫西地酸钠组输液, 滴速 30 滴/min, 当输入 150 ml 时, 患者诉心慌、胸闷不能平卧, 突然坐起; 同时伴有面色苍白, 大汗。体检: P 49 次/min、R 25 次/min、BP 89/51 mmHg、SPO₂ 99%。经停药、更换 0.9% 氯化钠注射液、患者平卧、吸氧及心理护理, 40 min 后, 患者呼吸平稳, 安静入睡, P 60 次/min、R 20 次/min、BP 102/65 mmHg、SPO₂ 99%。该患者无过敏史, 本次使用了 3 组药物, 在使用前两组输液时无异常反应, 在输注夫西地酸钠数分钟后出现过敏症状, 实属罕见, 提示临床使用时要做好严密观察。

2.7.3 局部组织坏死 患者男, 80 岁, 因“双肺感染”使用夫西地酸钠 0.5 g + 0.9% 氯化钠注射液 100 ml, ivd tid。初期用静脉留置针留置于左前臂的大静脉处静滴, 4 d 后因针头局部肿胀、潮红、疼痛, 拔留置针、冰敷及以土豆片贴敷肿胀部位、喜妥疗软膏外涂, 效果无明显好转, 局部呈瘀黑色。后选择一般静脉穿刺点滴, 每个穿刺点均出现红、肿、热、痛, 伴小水疱, 经土豆片贴敷后出现局部瘀黑色, 水疱增大, 散在四肢各穿刺点大小不等的瘀斑, 最大的 19 cm × 20 cm 位于左足背。停用, 无菌操作下抽出水疱内液体, 使用利福平胶囊中的药粉 (0.15 g × 2) 及康复新液局部外涂 9d 后受损部位基本愈合。提示使用本品时应选择合适的静脉及给药途径, 掌握正确的给药浓度, 并加强巡视。

3 讨论

3.1 ADR 发生的相关因素

3.1.1 性别与年龄 17 例 ADR 患者中, 男女性别比例为 4.25:1, 因本组例数少, 不能说明夫西地酸钠诱发 ADR 的性别差异, 也可能是男性患者更多的使用本品造成。各年龄组的 ADR 分布显示, 儿童及青少年少见, 可能是在于尽管本品说明书提示儿童可以使用本品, 但临床医师仍比较谨慎, 一般对儿童不使用本品所致。

3.1.2 用法用量 17 例 ADR 中 16 例为静脉给药,其中 15 例为静滴,静滴给药容易发生 ADR,本次统计中夫西地酸钠的用量均属正常用量;浓度方面,分别为 $1.25 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 1 例、 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 1 例、 $1.0 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 3 例、 $2.0 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 5 例、 $5.0 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 2 例、 $10.0 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 1 例,3 例不详,说明书规定每 500 mg 夫西地酸钠溶于 250 ~ 500 ml 溶媒即浓度为 $1.0 \sim 2.0 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$,有 3 例超浓度使用;溶媒的选择上,分别为 5% 葡萄糖注射液 5 例,0.9% 氯化钠注射液 7 例,肌苷氯化钠注射液 1 例,不详 3 例;本次统计的资料大多无明确滴速记录,仅有 1 例滴速约为 120 滴/min 在滴注 30 ml 后出现红肿疼痛、抽搐、麻木等,因夫西地酸钠静滴可能出现静脉痉挛、血栓性静脉炎和溶血^[16],故说明书提示本品应缓慢滴注,每 250 ~ 500 ml 输液宜在 2 ~ 4 h 内输注完毕,提示临床医务人员在使用本品时应注意控制滴速。

3.1.3 既往过敏史 由“2.2”可知,有无药物过敏史均有可能发生 ADR,但应注意有 8 例的过敏史不详,说明使用本品时,医师对患者药物过敏史不够重视,提示要注意详询患者的过敏史。

3.2 ADR 的主要临床表现类型

本组调查资料显示,夫西地酸钠 ADR 中,以变态反应最多,主要是皮肤及附件损害和过敏样反应,严重的有致大疱性表皮松解萎缩型药疹、全身过敏反应和局部组织坏死。重症药疹的出现,可能与患者先后使用多种抗菌素,机体产生高度致敏状态有关;而全身严重过敏反应比较罕见,具体机制尚不明确。提示在临床用药过程中,要加强观察,对患者出现的任何不良反应,加以警惕;一旦发现有过敏反应,应立即停用,并改用 0.9% 氯化钠注射液维持静脉输液通路,以便采取抗过敏治疗。局部组织坏死是比较多见的严重的 ADR,主要是夫西地酸钠对血管刺激性比较大,也可能与血管选择不适当、输液过程中外渗至皮肤组织有关。其次是肝胆系统损害,有 5 例,表现为血清胆汁酸升高、肝酶升高、黄疸等。可能与夫西地酸钠在肝脏代谢,主要由胆汁排出的特点有关。《中国医师药师临床用药指南》^[2] 注意事项中提示:黄疸及肝功能不全者慎用,用药前后及用药时应当检查或监测血清胆红素浓度、肝功能。提醒医务人员提高警惕,定期检查患者肝功能各项指标。

- 1 国家药典委员会. 中国药典临床用药须知[S]. 化学药和生物制品卷. 北京:人民卫生出版社,2005. 12
- 2 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. 4
- 3 卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法[S]. 卫生部令 81 号. 2011
- 4 谢丽君,吴佳滨,刘强. 夫西地酸钠致左下肢出血性坏死一例[J]. 中国医药,2010,5(6):582
- 5 李永辉,王丽平,张敏丽. 注射用夫西地酸钠致过敏性皮疹一例[J]. 中国医药,2010,5(4):372
- 6 廖胜斌,华智军,曹秀梅. 注射用夫西地酸钠致局部组织坏死一例[J]. 中国医药,2010,5(11):1068
- 7 余雄杰,王林霞,刘生友. 夫西地酸钠相关肝损害[J]. 药物不良反应杂志,2010,12(2):134
- 8 郑新复. 夫西地酸乳膏致变态反应 1 例[J]. 西北药学杂志,2009,24(1):59
- 9 吴地尧,李刚,张增珠. 静滴夫西地酸钠引起抽搐 1 例[J]. 中国药师,2010,13(4):549
- 10 成惠琴,刘茜. 1 例夫西地酸钠致大疱性表皮松解萎缩型药疹的分析及护理[J]. 中国实用护理杂志,2009,25(3):47
- 11 唐艳平,李星. 1 例患者输注夫西地酸钠致局部组织坏死的原因分析与护理启示[J]. 护理学报,2010,17(8B):58
- 12 岳林峰,张秀红. 夫西地酸钠致血清总胆汁酸升高 3 例[J]. 实用医学杂志,2009,25(24):4160
- 13 畅晓光. 静脉滴注夫西地酸致肝酶异常升高 1 例[J]. 黑龙江医药,2010,23(6):973
- 14 李力佳,杨淑霞. 夫西地酸钠静脉输液致过敏反应 1 例报告[J]. 湖南中医药大学学报,2010,30(10):62-75
- 15 周燕菊,傅开兰. 夫西地酸钠静脉输液外渗 1 例护理体会[J]. 基层医学论坛,2010,14(33):1015-1016
- 16 希恩·C·斯威曼. 马丁代尔药物大典(原著第 35 版)[M]. 北京:化学工业出版社,2009. 219
- 17 陶瑛琪,马爱华,倪江洪. 夫西地酸钠的配伍禁忌及处理方法[J]. 东南国防医药,2010,12(3):257-258
- 18 许洁,朱雪凤. 夫西地酸钠配伍禁忌的研究新进展[J]. 中华现代护理杂志,2011,17(11):1363-1364
- 19 徐春慧,夏建军,范小莉. 夫西地酸钠药物说明书介绍以外的配伍禁忌及解决措施[J]. 中国疗养医学,2011,20(7):630-632

(2011-11-29 收稿 2012-03-23 修回)