

· 药物不良反应 ·

药物变态反应与药物交叉变态反应

赵晓莹, 付鑫, 刘露

(黑龙江省齐齐哈尔市第一医院药学部, 161000)

[摘要] 介绍药物变态反应及药物交叉变态反应的原理、表现及预防方法, 对青霉素变态反应机制及临床意义进行概述, 旨在防止药物变态反应及交叉变态反应的发生。

[关键词] 变态反应; 青霉素; 预防

[中图分类号] R969.3; R593.1

[文献标识码] B

[文章编号] 1004-0781(2009)10-1369-02

变态反应是人体接触过敏原后出现的不正常免疫应答。药物过敏是由于药物或生物制品进入人体后可能会成为抗原, 机体受抗原物质刺激后, 产生了抗体, 当药物再次进入机体时, 发生抗原抗体结合反应, 而造成组织损伤或生理功能紊乱, 如皮肤损害, 肝、肾功能损害, 以及心肌的损伤(常被人忽视)。

引起变态反应的物质很多, 分为完全抗原和半抗原。完全抗原除某些生物制品外, 还有细菌、真菌、各种寄生虫及病毒等。半抗原则多为药物, 如抗生素、碘、阿司匹林及其他低分子化合物, 进入人体后, 半抗原本身不具抗原性, 但能与蛋白相结合, 形成完全抗原而获得抗原性, 引起变态反应^[1]。

为预防药物变态反应的发生, 减少药物变态反应产生的危害, 现将药物变态反应及药物交叉变态反应的相关内容介绍如下。

1 药物变态反应的表现

药物变态反应实际上是一类病理性的免疫反应, 它不可预测, 发生率低, 一般只在少数患者身上出现。发病后形式多样, 轻重不一。它不是药物本身的药理作用或毒性作用, 往往与用药量无关。一般情况下变态反应不发生于首次用药, 于再次给药后发病。药物变态反应按其发病的时间可分为速发型和迟发型两种类型, 速发型主要出现胸闷、心悸、口舌发麻、气短、呼吸困难、发绀、面色苍白出冷汗、四肢厥冷、脉弱、血压急剧下降, 继则神志丧失、大小便失禁、昏迷或抽搐。迟发型变态反应主要表现为皮肤瘙痒、皮疹等症状, 一般要经过 48~72 h 或更长时间后才会出现, 偶有用药数天后发生过敏性休克^[2]。

2 药物交叉变态反应

药物交叉变态反应是指患者已经对某一种药物发生变态反应, 之后使用的另一种药物, 虽然与首次发生变态反应的药物不同, 但是在化学结构上与首次发生变态反应的药物相似, 同样会发生药物变态反应^[3]。①青霉素之间部分或全部存在交叉变态反应; 青霉素类抗生素与头孢菌素类抗生素, 部分药物存在交叉变态反应。②磺胺类药物之间: 同时对一种磺胺类药物变态反应, 使用与其结构类似的药物, 也可能发生变态反

应, 如含有磺胺成分的抗生素、利尿药和口服降糖药(双胍类)等。有报道指出对普鲁卡因有变态反应的患者, 使用磺胺类药物时也有变态反应事件发生。③阿司匹林与其他非甾体抗炎药(布洛芬、吡罗昔康、甲氯芬酸、吲哚美辛等)存在交叉变态反应。④吩噻嗪类抗精神病药物之间, 如: 异丙嗪、氯丙嗪、奋乃静、三氟拉嗪等。⑤大环内酯类药物之间, 如: 红霉素、麦迪霉素、交叉霉素、螺旋霉素等。⑥四环素与米诺环素(美满霉素)、强力霉素。⑦氨基苷类药物之间, 如: 庆大霉素、卡那霉素、阿米卡星(丁胺卡那霉素)、妥布霉素等。⑧注射破伤风抗毒素针剂变态反应的患者, 此后注射狂犬疫苗血清针剂也可发生变态反应。

3 青霉素变态反应机制及临床意义

药物变态反应中以青霉素变态反应最为严重, 包括速发型和迟发型, 是一个世界性的医药难题, 其变态反应机制为: 青霉素属 β -内酰胺类抗生素, 由 1 个 β -内酰胺环、一个噻唑环及各种不同的侧链组成。青霉素相对分子质量太小, 属半抗原, 不能直接引发变态反应, 主要是其降解产物与蛋白质、多肽等大分子载体结合形成抗原才可引发机体产生抗体, 抗体附着在肥大细胞与嗜碱性粒细胞表面使其致敏, 当再次接触抗原时, 两者相互作用, 一分子抗原上所具有的 >2 个的抗原决定簇与两分子抗体形成桥式结合, 导致组胺、缓激肽、白三烯、乙酰胆碱等活性物质的释放, 从而产生各种不同的变态反应。青霉素分主次抗原决定簇, 打开的 β -内酰胺环与自身蛋白结合形成青霉噻唑-蛋白质聚合物, 称主要抗原决定簇, 少量的代谢产物通过其他途径生成的, 如青霉噻唑酸盐、青霉烯酸盐、青霉吡唑酸盐、6-氨基青霉烷酸及聚合物、D-青霉胺等称次要抗原决定簇。所谓主、次抗原决定簇主要是指结合力量方面的差异, 而不是其在临床免疫学方面的重要性。

由于抗原决定簇的多样性, 造成过敏患者存在特殊抗体的多样性。当青霉素类主核成为重要抗原决定簇, 即血清特异性抗体识别母核时, 意味着该患者对所有青霉素过敏, 表现为青霉素类完全交叉变态反应。当侧链成为重要抗原决定簇时意味着该患者只对该药或相同侧链结构的药物发生变态反应, 表现为青霉素类部分交叉或无交叉反应。

目前, 普遍对青霉素 G 钠盐(PG)皮试阳性者禁用青霉素类抗生素, 往往换用其他广谱抗生素。青霉素致变态反应患

[收稿日期] 2009-02-14

[作者简介] 赵晓莹(1959-), 女, 黑龙江齐齐哈尔人, 主管药师, 学士, 从事医院药学工作。电话: (0) 15845684689, E-mail: qyfoxin@126.com。

者,针对葡萄球菌、链球菌,可用克林霉素(中华人民共和国药品不良反应检测中心发布,克林霉素临床应用出现不良反应,主要为皮肤损害,消化系统症状,呼吸困难及过敏性休克),但由于其有严重的不良反应提醒临床慎重使用;针对革兰阴性杆菌可选用氨基糖苷。

4 预防变态反应的方法

各种变态反应中,青霉素变态反应最为常见,也最为严重,预防其变态反应发生的方法也日趋健全、具体,以下主要介绍青霉素类抗生素变态反应史的预防。

做药物过敏前,应详细询问患者及其家属有无变态反应史或过敏性疾病等。对近期内服用过青霉素者应了解确切时间。对于无青霉素致变态反应的患者,成人在7 d内未用过青霉素者、小儿在3 d内未用过青霉素者均应进行青霉素皮试。对青霉素有变态反应史者,一般不宜用该类药。患者曾有青霉素变态反应或皮试阳性史者,10 a内不宜再作皮试,10 a后也应谨慎使用。

青霉素类变态反应随时间、环境、身体条件变化而变化,用过青霉素者亦可能再发生变态反应。一般认为停药>3 d均需重新做试验。

应注意试验本身也可能引起过敏性休克。皮试前应准备好必要的急救药物。并对患者进行密切观察。

皮试呈阴性者,在用药过程中也可能出现变态反应。因此在注射药物后,应严密观察患者20 min,无反应发生方可离开。遇有任何类型的变态反应或患者主诉不适,应立即停止继续给药。如发生过敏性休克,应按急救措施进行急救。

曾有青霉素变态反应史或属于过敏体质者(如有荨麻疹、湿疹、支气管哮喘等病史者)必须用青霉素时,无论皮试和用药,均需十分谨慎。

青霉素类与头孢菌素类抗生素存在部分交叉变态反应,对青霉素变态反应者若必须使用头孢菌素类抗生素,需用后者做过敏试验。

有资料指出,患者对青霉素类或头孢菌素类抗生素产生变态反应,若患者血清特异性抗体识别母核,即患者对所有含有β-内酰胺环的抗生素产生变态反应时,①可选用一种不含β-内酰胺环的抗生素,如:大环内酯类、喹诺酮类、磺胺类和万古霉素等与头孢菌素或青霉素无交叉变态反应的抗生素。对于患者有严重的青霉素变态反应史,选择这种方法积极可取。但这种方法的缺点是降低了抗生素的效能,增加费用和细菌对抗生素的耐药性(尤其是万古霉素)。②使用头孢菌素。许多采用这种方法的临床医师所选择的患者为既往发生的青霉素反应是不危及生命的或不是过敏性休克。而头孢菌素引起过敏性休克或患者对头孢菌素发生反应的危險一般不大,因而不必选择非β-内酰胺环的抗生素,也不必对头孢菌素进一步评估。这种方法的诱人之处是罕见发生对头孢菌素的严重反应。主要缺点是药物反应或过敏性休克的潜在危險增加。目前,有关的药物过敏诊断和处理指南不鼓励这种做法。但国内有资料统计91%~94%有青霉素变态反应史的患者对头孢噻吩不发生反应^[4]。因此,如果患者使用青霉素类抗生素和头孢菌素类抗

生素的指征很强烈,而且对药物反应的治疗已有充分准备时,选择这种方法不产生变态反应,或者变态反应很轻微,这也不失为一种较好的选择。③对于既往对青霉素或头孢菌素曾发生危及生命的变态反应,但又需要一种头孢菌素进行抗菌治疗的患者,以及对于有青霉素变态反应史,并且青霉素过敏性皮试阳性的患者,可考虑对头孢菌素进行脱敏。尽管已有对头孢噻吩和头孢他啶脱敏成功的报道,但脱敏可引起诸如支气管痉挛或皮疹的药物反应,因此,脱敏必须在医院里由经过训练的医务人员进行。

若患者血清特异性抗体仅识别侧链,即患者只对部分侧链结构相似的药物过敏时,①可选用一种不含β-内酰胺环的抗生素。②仍可选用不同侧链结构的其他青霉素类抗生素。有资料报道头孢孟多、头孢洛仑和头孢噻啉的侧链与青霉素G的侧链相似。所以,对于青霉素产生变态反应的患者不宜选用上述药品^[5]。③有资料指出头孢菌素类抗生素决定是否交叉过敏的侧链主要为7位上的R₁侧链,目前没有相关报道指出R₁侧链相似的头孢菌素有哪些,笔者根据药品说明书及《临床抗感染药物治疗学》将头孢菌素类抗生素的7位R₁侧链进行对比,完全相同的有:头孢氨苄、头孢克洛、头孢尼西相同;头孢噻吩、头孢噻啉相同;头孢羟氨苄、头孢丙烯相同;头孢曲松、头孢唑肟、头孢地秦、头孢甲肟、头孢泊肟、头孢喹肟、头孢他美相同;头孢特仑、头孢克定、头孢匹罗相同。即临床患者对以上几类头孢菌素类抗生素中的一种药物过敏,且患者血清特异性抗体仅识别侧链,则对此类中其他药物过敏可能性为100%,临床应用时应引起注意。

在做皮肤过敏试验的前24,48 h内禁用抗组胺药和肾上腺皮质激素,以免使反应减弱或不出现。避免患者在空腹情况下做皮试。注意合并用药,避免假阳性。抗菌药物的皮肤过敏试验液,宜在临用前进行溶解配制,以保证疗效和减少不良反应发生^[6]。

5 结束语

鉴于药物变态反应及药物不合理使用引起的严重后果,国家药品不良反应监测中心多次发布通告,报道临床应用时产生严重不良反应的药物,我院药学部也已同不良反应监测中心建立联系,随时上报严重不良反应病例。临床药物应用过程中,应特别注意药物的合理应用及药物不良反应,防止药物变态反应的发生,防止药物不良反应及药源性疾病的发生,更加安全、合理、科学、有效的应用药物。

[DOI] 10.3870/yydb.2009.10.057

[参考文献]

- [1] 任永强,李震.β-内酰胺类抗生素过敏者应用头孢菌素类的原则[J].临沂医学专科学校学报,2004,26(6):403-404.
- [2] 王平.药物过敏者[J].药物与人,2006,19(2):62.
- [3] 殷盛梅.青霉素变态反应与防治[J].安徽医科大学学报,1997,32(4):18-19.
- [4] 于裕珍,陆莹,樊俭,等.头孢菌素类药物过敏试验方法探讨[J].中华护理杂志,2003,38(12):47.
- [5] 曹来安.用药防止交叉过敏[J].家庭健康,2004,3(1):37.
- [6] 李中东.药物过敏怎么办[J].家庭医药,2007,4(2):20.