

磷霉素钠不良反应分析

凌静,冯友根,赵莉丽(中国人民解放军第117医院,浙江 杭州 310013)

摘要:目的 对磷霉素钠不良反应发生的情况进行分析,为临床合理用药提供参考。方法 对国内近10年使用磷霉素钠出现的115例不良反应报道进行分类统计与分析。结果 115例涉及的不良反应有皮肤、黏膜过敏反应30例(26.09%),严重过敏反应27例(23.48%),过敏性休克25例(21.74%),神经系统损害9例(7.83%),低钙血症6例(5.22%),肺水肿4例(3.48%),死亡3例(2.61%),药物热3例(2.61%),心脏损害2例(1.74%)等。结论 临床医师、药师与护士应重视磷霉素钠的不良反应。

关键词:磷霉素钠; 药物不良反应

中图分类号:R978.1

文献标识码:A

文章编号:1007-7693(2005)07-0604-03

An analysis of aderse reactions induced by fosfomycin sodium

LING Jing, FENG You-geng, ZHAO Li-li(*The 117 Hospital of PLA, Hangzhou 310013, P. R. China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To analyze the ADRs caused by Fosfomycin Sodium and to provide some guidance for clinical medicine and rational drug use. **METHOD** By arranging, classifying and analyzing the reports of ADRs induced by Fosfomycin Sodium used through domestic literature in recent ten years. **RESULT** 115 cases with ADRs were analyzed, such as skin and mucosa allergic response(30), Severity allergic response(27), allergic shock(25), nervous system damage(9), hypocalcemia(6), pneumonedema(4), death(3), drug fever(3), heart damage(2), et al. **CONCLUSION** Clinical physicians, pharmacists and nurses should pay more attention to the ADRs Of Fosfomycin Sodium.

KEY WORDS: Fosfomycin Sodium; Drug adverse reaction

磷霉素钠抗菌谱广，毒性低，副反应少，是临床常用的抗生素。使用时偶见轻度恶心、胃纳减退、稀便或腹泻等胃肠道反应，一般不影响继续用药。但近年来有关磷霉素钠引起不良反应的报道增多，也有过敏性休克及过敏性休克而致死亡的报告。本文通过文献检索，对 115 例药物不良反应（ADR）进行分类统计与分析，探讨其所致 ADR 的规律和特征，为临床合理用药提供参考。

1 资料和方法

1.1 资料来源

利用清华同方中文期刊题录和全文数据库，检索 1994 年—2004 年国内公开发行的 42 种医药期刊中有关磷霉素钠致 ADR 的文献。共检索到磷霉素钠致 ADR 个案报道 58 篇，入选文献均为单独接受磷霉素钠治疗的患者。

1.2 方法

查阅上述文献中有关磷霉素钠 ADR 的病例，对符合国家药品不良反应监测中心制定判断标准的 115 例不良反应进行分类汇总，统计分析年龄、性别、给药方法，ADRs 出现时间，ADR 类型与临床表现，解救措施及转归情况。

2 结果

2.1 一般资料

对 ADR 个案报道的统计结果：磷霉素钠所致 ADR 共 115 例，其中 6 例性别不详外，男性 49 例（44.95%），女性 60 例（55.05%）。ADR 的发生与患者的年龄间无规律性，任何年龄均可发生，发生 ADR 病例年龄最小为 9 个月，最大为 73 岁，其中 <18a 23 例，19~59a 83 例，>60a 9 例。

2.2 用药情况：磷霉素钠注射剂溶于 5% 葡萄糖注射液或 0.9% 氯化钠注射液 200~500mL，ivd，qd 或 bid。用量 1g~10g/d。

2.3 发生 ADR 时间：出现 ADR 的时间最短为用药后 2min，最长为用药后 6d。87 例在首次使用磷霉素钠时发生，占 75.65%。

2.4 不良反应类型：ADR 依次为皮肤黏膜过敏反应、严重过敏反应、过敏性休克、神经系统损害、低钙血症等（见表 1）。

表 1 磷霉素钠注射剂引起的不良反应类型

Tab 1 Type of adverse reaction induced by fosfomycin sodium injection

不良反应类型	文献篇数	不良反应例数所占比例(%)	
皮肤、黏膜过敏反应	3	30	26.09
严重过敏反应	16	27	23.48
过敏性休克	21	25	21.74
神经系统损害	3	9	7.83
低钙血症	4	6	5.22
肺水肿	1	4	3.48
死亡	3	3	2.61
药物热		3	2.61
心脏损害	2	2	1.74
其他少见不良反应	5	6	5.22
合计	58	115	

3 ADR 临床表现

3.1 皮肤、黏膜过敏反应 磷霉素钠致皮肤、黏膜过敏反应文献 3 篇，报道磷霉素钠致各种皮肤、黏膜过敏反应 30 例，男 13 例，女 17 例，年龄 3~67a，磷霉素钠用量每次 2~6g。过敏性皮肤、黏膜反应多在输注磷霉素钠 5min 至 2h 发生，2 例在次日出现，症状多为散在性红色皮疹、荨麻疹、重症多形性红斑及剥脱性皮炎^[1]。

3.2 严重过敏反应或过敏性休克 有 39 篇文献报道磷霉素钠致严重过敏反应或过敏性休克 54 例，其中严重过敏反应 27 例，过敏性休克 25 例，过敏反应致死亡 2 例。磷霉素钠致严重过敏反应的临床表现有胸闷、喘息、呼吸困难、血压下降，剥脱性皮炎伴严重肝功能损害，重症多形性红斑伴心电图改变等。典型病例：裴小红等^[2]报告静滴磷霉素致过敏性休克 1 例，患者用磷霉素钠 8.0g，加入 10% 葡萄糖注射液 500mL，ivd，约 30s 后出现胸闷、呼吸困难、全身紫绀、四肢厥冷，R34 次/min，HR120 次/min，律齐，双肺呼吸音粗，血压测不出，考虑为磷霉素钠引起的过敏性休克，立即停药，救治 3h 后渐恢复。唐彩娟等^[3]报道 1 例磷霉素钠致剥脱性皮炎患儿，男，6.5a，用磷霉素钠 1g 加入 10% 葡萄糖注射液 100mL 静滴，当滴到一半时，患儿突然寒战，发热，继而腹部剧痛，呕吐数次，停药后腹痛减轻。第 2d，患儿全身出现大片红斑丘疹，以头面部、胸腹部为甚，剧痒，疹间皮肤潮红，口唇明显肿胀，皲裂，口腔黏膜糜烂，粘膜大块脱落，咽喉部亦肿胀糜烂，不能吞咽及发音。全身皮疹于第 5d 出现大小不等脱屑，并留有色素沉着。出疹后第 3d，出现黄疸，肝肿大，压痛，肝功能明显损害，住院治疗 76d 治愈出院。包正华等^[4]报告一例静滴磷霉素钠致过敏性休克死亡，患者，男，67a，因发热、咳嗽 3d 就诊，给予磷霉素钠 6g 溶于 5% 葡萄糖氯化钠注射液 250mL 中静滴，约 30min，患者突觉胸闷、气促、烦躁不安、冷汗、哮喘不止、颈胸皮肤遍起红疹，面唇发绀，双肺满布哮鸣音。立即停止输液，给氧，肌注肾上腺素，异丙嗪，静注地塞米松，氨茶碱等，10min 后病人昏迷、抽搐、呼吸暂停，经抢救无效死亡。林文正报告^[5]一例急性支气管炎病人，男，39a，给予磷霉素钠 6g 加入 5% 葡萄糖注射液 250mL，静滴，当液体输入 5min 后，突然诉胸闷，气促，表情淡漠，血压测不到，立即停药，肌注肾上腺素 1mg，但随即出现意识丧失，呼吸、心跳停止，瞳孔散大，对光反射消失，经胸外心脏按摩，人工呼吸，气管插管，内心注药等方法抢救 2h 后无效死亡。

3.3 低钙血症

静脉滴注磷霉素钠可导致高磷血症，继发引起低钙血症，诱发抽搐。兰海霞报道^[6]磷霉素钠致小儿惊厥二例：一例 1a 患儿静滴磷霉素钠 2g，第 3d 体温降至正常后发生抽搐，表现为手足抽搐，持续约 1 min 自行缓解，1 h 后再次发作，表现同前，急查血钙 2.1 mmol·L⁻¹；另一例患儿，女，9 个月，静滴磷霉素钠 2g，2d 后烧退，出现抽搐，表现为口吐白沫，面色青紫，意识丧失，四肢抽动，持续约 4min 自行缓解，查血钙 2.0 mmol·L⁻¹。汪军等^[7]报告静脉滴注磷霉素钠致低钙血症一例，患者，女，28a，给予 0.9% 氯化钠注射液

250mL 加磷霉素钠 5g 静滴,用药 100mL 后,出现心慌烦躁、手足抽搐,急查血钙为 $2.0\text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,诊断为低钙血症。

磷霉素钠是新型的广谱抗生素,每 2.64g 磷霉素钠相当于 2g 磷霉素酸。输注磷霉素钠导致低钙血症的机制与磷霉素的磷酸根和血清钙在血液循环中形成络合物有关,静滴过快,即单位时间内血浓度过大,使原本较低的血清钙更低,从而出现症状。低血钙可直接引起手足抽搐和惊厥发作,临床表现以神经元膜应激性增加和抽搐为特点,轻者可没有明显症状或仅有神经肌肉兴奋性升高,如口周麻木、肢端麻木、感觉异常、疲倦乏力、手足搐搦、易激动、焦虑失眠,重者出现四肢强直性抽搐,伴肌肉疼痛、喉头和支气管痉挛,可出现呼吸困难甚至窒息,一些患者表现为全身癫痫样抽搐;心肌受累则有心动过速。低钙血症的治疗以对症补充钙离子为主,严重的低钙血症称低钙血症危象,可危及生命。建议临床工作者在应用磷霉素钠时要注意对疑有低钙血症的患者谨慎使用,并注意输入速度和药液浓度,对用药过程中出现低血钙症状的要及时救治。

3.4 其他少见的严重 ADR

文献报道磷霉素钠其他少见的严重不良反应可引起对心脏、肝、肾及神经系统的损害:一例患者给予磷霉素钠 4g 静滴,用药第 3d 出现周身不适,皮疹、皮肤巩膜黄染、恶心、呕吐,伴有发热、精神萎靡,诊断为药源性重症肝炎^[8];一例患者在静滴磷霉素钠 5min 后出现呼吸困难、胸闷、心前区疼痛,伴大汗淋漓、呕吐,心电图最后诊断为尖端扭转型室性心动过速,心室分离^[9];一例患者磷霉素钠 2g 静滴 5min 后出现胸闷,心前区疼痛,恶心、呕吐,继而血压下降,心电监护出现尖端扭转型室速^[10];一例患者静滴磷霉素钠 4g,用药第 4d 发现粒细胞减少症^[11];一例患者磷霉素钠 10g 静滴,次日上午出现流感样症状^[12];一例患者磷霉素钠 6g 静滴,用药 20min 后,感觉胸闷,肢体麻木,抽搐,继而嚎啕大哭、大笑不止,时而意识蒙眬、时而行为异常的癔病样症状^[13];一例 13 岁男孩,在输注磷霉素钠时发生皮疹、腹痛、腹泻,第 2d 出现血尿^[14]。这些不良反应虽然临床发现的机会较少,但有必要引起警惕,及早发现并有效救治,以确保用药安全。

4 讨论

4.1 磷霉素钠出现过敏反应,可能与患者过敏体质有关。在应用前,应详细询问药物过敏史,对有过敏史者及老年慢阻肺者应用时尤需慎重,注意加强监护、防止发生意外。不能因为该药没有规定必须做皮试就忽视其发生过敏反应的可能性。对有青霉素或链霉素过敏史的患者,若确实需要使用磷霉素钠时,建议先用磷霉素钠做皮试,阴性者方可使用,并密切观察患者反应。在使用时,出现呼吸系统、循环系统、神经系统或消化系统任何一个系统的不适症状时,均不应

忽略过敏性休克之可能。磷霉素钠静滴过程中一旦发生过敏性休克,应立即停药,并进行积极抢救,以免发生意外。

4.2 磷霉素钠在应用中出现上述 ADR,少数可能是由于用药量较大。磷霉素钠静滴,儿童用药剂量应为每日 100 ~ 300mg/kg,而以上发生严重不良反应的病例中,有 2 例 1 岁及 9 个月的患儿一次用药 2g,静滴,显然为用量过大所致的 ADR,且连续用药 2 ~ 3d 后发生抽搐。因此,使用中应注意掌握剂量,对首次使用及有药物过敏史或具特异性体质的病人,尤应注意监测 ADR,并做好救助准备,以便出现异常情况时能及时停药和对症处理,对续用病人也仍应注意监测 ADR。

尽管磷霉素钠以其高效低毒、抗菌谱广、分布广泛和吸收快而受到临床医生的欢迎,但为确保用药安全,建议在使用磷霉素钠前做皮试试验,结果阴性方可使用。

参考文献

[1] 金云叶,王美琴,俞静玉. 磷霉素钠注射液致过敏性皮疹 28 例[J]. 医药导报,2003,22(7):494.

[2] 裴小红,王燕燕,杨洪发. 静滴磷霉素致过敏性休克 1 例[J]. 药物流行病学杂志 2002,11(3):117.

[3] 唐彩娟,石建明,覃兰芬,等. 磷霉素致剥脱性皮炎 1 例[J]. 右江民族医学院学报,2000(5):832.

[4] 包正华,王从映,郑红宁,等. 静脉滴注磷霉素钠致过敏性休克死亡 1 例[J]. 中国医院药学杂志,1997,17(3):142.

[5] 林文正. 静脉滴注磷霉素致过敏性休克死亡 1 例报告[J]. 浙江中西医结合杂志,2000,10(1):54.

[6] 兰海霞. 磷霉素钠致小儿惊厥二例[J]. 内蒙古医学杂志,2003,35(2):188.

[7] 汪军,程桂丽. 静脉滴注磷霉素钠致低钙血症一例[J]. 中华内科杂志,2000,39(10):681.

[8] 王艳波,朱艳波. 磷霉素引起重症肝炎一例[J]. 内蒙古医学杂志,2002,34(6):501.

[9] 吴少琴,吴祥. 磷霉素过敏致心室分离 1 例[J]. 心电图杂志,2001,20(1):51.

[10] 董晓敏. 磷霉素致尖端扭转型室速 1 例[J]. 中国医院药学杂志,2000,20(9):576.

[11] 林汉周,庄玲璇. 磷霉素致急性粒细胞减少症 1 例[J]. 中国药业,1999,8(10):39.

[12] 李壮飞,田庆禾. 磷霉素致流感样反应 2 例[J]. 牡丹江医学院学报,1997,18(3):61.

[13] 郭启瑞,孙跃红,周玉玲,等. 静滴磷霉素钠致癔病样状态两例报告[J]. 中华护理杂志,1997,32(1):60.

[14] 王岩,高利云. 磷霉素钠致小儿腹痛、腹泻及肾损害[J]. 药物不良反应杂志 2003,5(4):258.

收稿日期:2004-04-14