

环丙沙星致不良反应213例文献分析

范 铭*(上海闵行区中心医院药剂科,上海 201199)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)06-0780-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.06.17

摘要 目的:了解环丙沙星不良反应(ADR)发生的特点和一般规律,为临床合理用药提供参考。方法:以“环丙沙星”“不良反应”为主题词,检索万方数据库1998—2015年刊载的期刊文献,对患者性别、年龄、给药途径、原患疾病、ADR发生时间、ADR累及器官/系统及主要临床表现、过敏史、预后与转归进行统计分析。结果:共检索得到有效文献181篇,共计213例患者。其中,男性多于女性(57.28% vs. 42.72%);多在用药首日发生(130例,61.03%);静脉滴注(179例,84.04%)为主要给药方式;ADR主要累及器官/系统为全身性损害(71例,33.33%)及神经系统损害(50例,23.47%);临床表现以过敏性休克(65例,30.52%)为主,严重者可致死亡(3例,1.41%)。结论:临床应严格掌握环丙沙星的适应证,合理用药,对用药过程严密观察,警惕ADR的发生。

关键词 环丙沙星;不良反应;文献分析

Literature Analysis of 213 ADRs Caused by Ciprofloxacin

FAN Ming (Dept. of Pharmacy, Central Hospital of Minhang District, Shanghai 201199, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the characteristics and rules of adverse drug reactions (ADR) of ciprofloxacin, and provide reference for clinical rational drug use. METHODS: Using “ciprofloxacin” and “adverse drug reactions” as key words, the literatures reported in Wanfang database in 1998-2015 were retrieved, the gender, age, route of administration, the original disease, ADR occurrence time, ADR involving organs/systems, the main clinical manifestations, allergies, prognosis and outcome were statistically analyzed. RESULTS: Totally 181 valid literatures were retrieved, involving 213 patients. Male was more than female (57.28% vs. 42.72%); it mainly occurred in the first day (130 cases, 61.03%); intravenous injection (179 cases, 84.04%) was the main administration route; the main ADR involving organs/systems were systemic damage (71 cases, 33.33%) and nervous system damage (50 cases, 23.47%); the main clinical manifestations were anaphylactic shock (65 cases, 30.52%), severe cases can cause death (3 cases, 1.41%). CONCLUSIONS: The clinic should strictly master the ciprofloxacin indications, use rationally, give close observation to the course of medication, alert the incidence of ADR.

KEYWORDS Ciprofloxacin; ADR; Literature analysis

环丙沙星为第三代喹诺酮类(Quinolone)抗菌药物,其能杀灭细胞内的细菌,对菌体细胞膜具有破坏作用;也可使细胞内容物流失导致细菌死亡,这种双重的杀菌作用使其具有高效、广谱的抗菌特点。

由于环丙沙星独特的抗菌机制,使其适用于呼吸系统、泌尿生殖系统、胃肠道系统、皮肤及其软组织等多部位的敏感菌感染,成为最被广泛使用的氟喹诺酮类抗菌药物。环丙沙星于1987年进入世界最热销药品前200种药物排行榜内,1999年位列第11位^[1]。

环丙沙星在临床的广泛使用使其药品不良反应(ADR)亦屡有报道。笔者通过检索万方数据库相关文献,对环丙沙星ADR有关文献进行统计、分析,探讨其临床特点和一般规律,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

以“环丙沙星”“不良反应”为主题词,对万方数据库1998—2015年刊载的期刊文献进行检索,同时采用文献追溯方法,查阅原始文献中环丙沙星ADR报道并进行统计、分析。排除非病例报道、重复报道、药物配伍不

当、超量应用、患者为18岁以下青少年的病例报道后得到有效文献181篇,共纳入符合国家卫生和计划生育委员会制定的ADR评定标准的ADR 213例^[2]。

2 结果

2.1 患者性别与年龄分布

213例ADR中,男性122例(占57.28%),女性91例(占42.72%),男女比例为1.34:1。ADR患者的年龄与性别分布情况见表1。

表1 ADR患者的年龄与性别分布情况

年龄,岁	男性,例	女性,例	合计,例	构成比,%
≤20	4	3	7	3.29
21~30	30	16	46	21.59
31~40	26	22	48	22.54
41~50	20	14	34	15.96
51~60	9	14	23	10.80
61~70	17	14	31	14.55
71~80	12	5	17	7.98
>80	4	3	7	3.29
合计	122	91	213	100

2.2 患者给药途径及原患疾病

给药途径中,179例(84.04%)ADR为静脉滴注,33

* 主管药师,硕士。研究方向:特殊人群用药。电话:021-64923400-1104。E-mail:ming787@126.com

例(15.49%)ADR为口服,1例(0.47%)ADR为滴眼用药。患者原患疾病以呼吸系统感染为主,位列前6位的分别为呼吸道感染(34例,15.96%)、支/气管炎(25例,11.74%)、泌尿系统感染(20例,9.39%)、肠/胃炎(19例,8.92%)、肺部感染(17例,7.98%)、肺炎(12例,5.63%)。

2.3 ADR发生时间

ADR的发生时间最短为给药10 min内,最长是在连续用药15 d发生。ADR发生时间分布见表2。

表2 ADR发生时间分布

Tab 2 Distribution of ADR occurrence time

时间	例数	构成比,%	累计构成比,%
≤10 min	56	26.29	26.29
10~<30 min	35	16.43	42.72
30 min~<24 h	39	18.31	61.03
24~<48 h	28	13.15	74.18
48~<72 h	25	11.74	85.92
72~<96 h	6	2.82	88.74
4~<5 d	6	2.82	91.56
5~15 d	18	8.45	100.00
合计	213	100	100

2.4 ADR累及器官/系统及主要临床表现

环丙沙星致ADR表现形式各异,可累及神经、肝胆、血液、呼吸、心血管等人体各系统。ADR累及器官/系统及主要临床表现见表3。

表3 ADR累及器官/系统及主要临床表现

Tab 3 Organs/systems involved by ADR and main clinical manifestation

ADR累及器官/系统	例数	构成比,%	临床表现(例数)
全身性损害	71	33.33	过敏性休克(65)、过敏反应(5)、高热(1)
神经系统损害	50	23.47	精神异常(16)、神经异常(10)、癫痫(9)、锥体外系反应(4)、震颤(4)、周围/末梢神经炎(2)、抽搐(2)、麻木(2)、帕金森氏综合征(1)、重症药疹(13)、荨麻疹(5)、皮疹(4)、瘙痒(3)、过敏反应(1)
皮肤及其附件损害	26	12.21	静脉炎(8)、血管神经性水肿/水肿(3)、脑血栓(2)
心血管损害	13	6.10	肝损害(9)、黄疸(2)
肝胆系统损害	11	5.16	血尿(4)、血小板减少(2)、出血(2)、消化道出血(1)、低血钾(1)、紫癜(1)
血小板和出血、凝血异常	11	5.16	哮喘(4)、喉头水肿(2)、呼吸困难(1)
呼吸系统损害	7	3.29	跟腱炎(2)、肌无力(2)、肌肉痉挛(1)、关节痛(1)
运动系统损害	6	2.82	心跳骤停(2)、尖端扭转型室性心动过速(1)、室性早搏(1)、心律失常(1)
心率及心律失常	5	2.35	腹痛(2)、肠梗阻(1)
胃肠系统损害	3	1.41	间质性肾炎(1)
泌尿系统损害	1	0.47	低血压(1)
心血管系统一般损害	1	0.47	咳嗽(1)
交感、副交感神经系统损害	1	0.47	粒细胞减少(2)、局部组织坏死(1)、白细胞减少(1)、拇囊炎(1)、疼痛(1)、鼻塞(1)
其他系统/器官损害	7	3.29	
合计	213	100	

2.5 患者过敏史、愈后与转归

所有病例中,无过敏史者35例(16.43%);有过敏史者18例(8.45%),其中对青霉素过敏者14例,对磺胺等多种药物过敏者1例,对喹诺酮类过敏者、磺胺过敏者、链霉素过敏者各1例;其余160例过敏史不详。经对症处理后,123例病例(57.75%)于ADR发生当日即缓解或痊愈,67例(31.46%)在7 d内痊愈,20例(9.39%)于90 d

内痊愈;3例(1.41%)死亡。死亡病例为男性2例、女性1例,均为静脉滴注用药,均表现为过敏性休克;2例为首次用药15 min内出现ADR,1例为次日用药时出现ADR;2例于过敏性休克发生当日即死亡,1例于用药第3天死亡。

2.6 因果关系评价

依据国家药品不良反应监测中心的ADR报告表中有关ADR分析的5个问题,对所有病例进行关联性评价^[9]。213例病例中,评价为“肯定”的有16例(7.51%),“很可能”的为195例(91.55%),“可能”的为2例(0.94%)。

3 讨论

3.1 ADR发生时间与重点人群

由表2可知,环丙沙星致ADR多发生在用药1 d内(61.03%),有56例(26.29%)于首日用药10 min内发生。在本次研究中,ADR多发生于60岁以下人群(74.18%),男性略多于女性(1.34:1);发生人群多为无过敏史、用药史者;用药途径以静脉滴注为主,与温爱萍等^[4]的报道一致。鉴于此,临床应注意观察患者用药前后的体征变化,尤其是静脉滴注用药患者。

3.2 过敏性休克

在本次研究中,过敏性休克是环丙沙星致ADR最主要的临床表现(30.52%)。发生过过敏性休克的共65例,其中男性34例、女性31例;用药途径为静脉滴注(89.23%)、口服(10.77%);16例患者无过敏史,9例有过敏史,其中8例对青霉素过敏,1例对磺胺过敏,其余40例过敏史不详。除1例ADR发生于用药第2天外,其余64例(98.46%)均发生于用药首日,其中38例(58.46%)发生于用药首日的10 min内;经停药、对症治疗后,除3例(4.62%)死亡外,其余62例(95.38%)于当日痊愈,其中43例于30 min内好转或痊愈。死亡病例为男性2例、女性1例,均为静脉滴注用药;2例发生于用药首日的15 min内,1例发生于次日;2例于发生当日即死亡,1例于用药第3天死亡。以上数据提示:首次静脉滴注的前10 min和过敏性休克发生后的30 min是预防、发现、治疗环丙沙星致过敏性休克的关键时段。

3.3 精神异常

神经系统损害是环丙沙星致ADR的主要表现类型之一,精神异常是其重要表现形式。有调查显示,在各类药物所引起药源性精神异常中,喹诺酮类药物所占比例最多,而环丙沙星又居喹诺酮类药物的前3位^[9]。本研究213例ADR中发生精神异常的共16例,其中男性12例、女性4例;除1例为口服用药外,其余均为静脉滴注;均发生于连续用药10 d内,其中10例(62.50%)于用药3 d内发生;经停药与对症处理后,12例(75.00%)于3 d内好转或痊愈,4例于7 d内痊愈。在16例精神异常病例中,有9例(56.25%)为60岁以上的老年患者,这与有关资料指出的老年人是喹诺酮类药物致精神异常的高

发人群^[6]相符。因此,在治疗中应注意观察患者使用环丙沙星用药前后的精神状态,尤其是静脉滴注的老年患者和有精神系统疾病的患者,一旦发生,应及时停药并对症处理。

3.4 癫痫

癫痫是喹诺酮类药物致ADR的特异性临床表现^[6],是大脑神经元异常放电进而引起短暂脑功能失常的一种神经系统综合征。本研究213例ADR中共发生癫痫9例,其中男性5例,女性4例;均为静脉滴注用药;均于用药4 d内发生;经停药与对症处理后,于当日(7例,77.78%)或次日(2例,22.22%)好转或痊愈。癫痫发作时大脑神经元的异常放电与神经递质、离子通道、神经胶质细胞、突触联系、遗传及免疫等的异常有密切关系^[7],喹诺酮类药物则能诱发大脑神经元的异常放电。环丙沙星为喹诺酮类药物,其诱发癫痫的机制可能是由于其结构上的F原子具有脂溶性,能通过血-脑脊液屏障进入脑组织,抑制作为中枢神经系统抑制性神经递质γ-氨基丁酸(GABA)与受体激动剂毒蝇醇的结合。GABA在中枢神经系统的失衡与癫痫发作有密切联系,其与其受体异常都能引起神经元异常放电,导致神经微环路出现紊乱,最终诱发癫痫^[7],这也是环丙沙星导致精神异常的可能原因之一。值得注意的是,在出现癫痫的病例中,有4例(44.44%)为60岁以上的老年患者。环丙沙星是脂溶性较高的喹诺酮类药物,较易出现体内毒素蓄积,因此肝肾功能不全患者、老年患者是重点关注人群。在使用时,尤其是静脉用药时,临床应注意监测患者肝肾功能,关注患者精神状态的变化,防止出现药物体内蓄积所致的ADR;对于有癫痫病史者,也应引起注意^[8]。

3.5 心率及心律紊乱

心率及心律紊乱为较为严重的ADR。在本研究213例ADR中,心率及心律紊乱共5例,其中男性3例、女性2例;心跳骤停2例,尖端扭转型室性心动过速、室性早搏、心律失常各1例;均为静脉滴注用药;除1例发生于用药第2天外,其余均发生于首次用药30 min内;经停药、对症处理后,均于当日好转或痊愈。有报道指出,某些喹诺酮类药物可使心电图的QT间期及QTc延长,

诱发恶性心律失常^[9]。虽然在喹诺酮类药物中,环丙沙星诱发尖端扭转型室性心动过速的发生率相对较小^[9],但临床仍应对其保持警惕。临床在用药前,应详细询问患者的既往史,注意其是否有心血管相关疾病史或家族史,若有则需谨慎使用;同时,用药过程中需注意对患者电解质平衡的维护,降低心率及心律紊乱发生的可能性。

环丙沙星是一种应用广泛的喹诺酮类抗菌药物,临床使用前应详细询问患者病史、用药史、过敏史,正确选择品种,并坚持口服优先的用药原则;使用时尤其是静脉用药时,需密切关注患者体征和精神状态的变化,重点关注肝肾功能不全患者与老年患者;并需防范过敏性休克、精神异常、癫痫、心脏毒性等严重ADR的发生。一旦发生ADR,应立即停药、对症处理,以确保患者的用药安全。

参考文献

- [1] 杜坤,魏默涵,胡廷熹.美国市场30年(1980—2009)最热销的抗感染药品演变分析:II[J].抗感染药学,2011,8(2):142-143.
- [2] 王荔,刘晓慧.丹红注射液不良反应360例文献分析[J].中国药房,2016,27(17):352-354.
- [3] 王蔓琳,徐玉成,李成,等.2006年抗菌药品不良反应报告分析[J].中国药物警戒,2007,4(4):232-236.
- [4] 温爱萍,贾国强.101例环丙沙星不良反应报告回顾性分析[J].中国药物应用与监测,2014,11(1):34-37.
- [5] 陈蓉.164例药源性精神异常文献分析[J].武警医学院学报,2009,18(8):690-691,694.
- [6] 胡红艳,黄秋明.喹诺酮类药物致精神异常83例文献分析[J].中国社区医师(医学专业),2010,12(24):19.
- [7] 路蝉伊,刘立雄,张云峰.癫痫发病机制的研究进展[J].解放军医学院学报,2014,35(8):876-881.
- [8] 范铭.喹诺酮类药物致不良反应1161例文献分析[J].中国药房,2015,26(5):631-633.
- [9] 蒋桔泉,丁世芳.药源性尖端扭转型室速的发生机制及防治[J].中国药业,2009,18(9):1-3.

(收稿日期:2016-03-15 修回日期:2016-11-12)

(编辑:刘柳)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊,欢迎投稿、订阅