

左氧氟沙星致不良反应161例分析

薛文鑫^{1*},李 静^{1#},刘 娅²,樊 硕¹(1.煤炭总医院药学部,北京 100028;2.煤炭总医院病案室,北京 100028)

中图分类号 R969.3;R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)24-2283-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.24.26

摘要 目的:了解左氧氟沙星致不良反应(ADR)的特点及规律,为临床合理用药提供参考。方法:从CNKI数据库和万方数据库中检索2000—2013年关于左氧氟沙星致ADR的个案报道,就不良反应相关情况进行统计和分析。结果:161例患者中,ADR发生最早为用药后1 min,多数发生在用药1 h以内,占总例数的61.5%;患者日剂量主要集中在0.2~0.4 g,占87.6%;ADR发生率静脉滴注途径(80.7%)显著高于口服途径(19.3%);不良反应以中枢及外周神经系统损害、循环系统损害、全身性损害为主,占总例次的65.9%。结论:左氧氟沙星在临床使用时应重视中枢及外周神经系统损害及过敏性休克等ADR的发生,采取有效措施防范和应对。

关键词 左氧氟沙星;不良反应;中枢及外周神经系统损害;过敏性休克

Analysis of 161 Domestic ADR Cases Induced by Levofloxacin

XUE Wen-xin¹, LI Jing¹, LIU Ya², FAN Shuo¹(1.Dept. of Pharmacy, China Meitan General Hospital, Beijing 100028, China; 2. Medical Record Department, China Meitan General Hospital, Beijing 100028, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the features and patterns of ADR induced by levofloxacin, and to provide reference for rational drug use in the clinic. METHODS: The case reports of levofloxacin-induced ADR were collected from CNKI database and Wanfang database. The data of ADR were analyzed statistically. RESULTS: Among 161 cases, the earliest ADR occurred within 1 min after medication, and most occurred within 1 h after medication, accounting for 61.5%. Daily dose of patients were mainly 0.2-0.4 g, accounted for 87.6%. The incidence of ADR induced by intravenous route (80.7%) was significantly higher than the oral route (19.3%). Main clinical manifestations were central and peripheral nervous system disorders, circulatory disorders and systemic damage, accounting for 65.9%. CONCLUSIONS: Great importance should be attached to central and peripheral nervous system disorders and anaphylactic shock during application of levofloxacin in the clinic. Effective measures should be adopted for the prevention and disposal of ADR.

KEYWORDS Levofloxacin; ADR; Central and peripheral nervous system disorders; Anaphylactic shock

- [11] 曹辉,崔馨.阿奇霉素引起头颈部盗汗1例[J].临床军医杂志,2006,34(2):199.
- [12] 赵静,周海祥.阿奇霉素致过敏性休克1例[J].中国社区医师:综合版,2006,8(6):47.
- [13] 陈洁,张玉娥,魏琳,等.上海市普陀区青春期儿童哮喘患病情况调查[J].海南医学,2010,21(11):57.
- [14] 王岱明,王晓红,陆权,等.门冬氨酸阿奇霉素治疗儿童肺炎的临床疗效及安全性[J].中国实用儿科杂志,2003,18(12):749.
- [15] 陈文英.思密达口服降低静滴阿奇霉素的胃肠道反应护理[J].现代护理,2005,21(11):86.
- [16] 黄茹.阿奇霉素与盐酸氨溴索联合治疗小儿哮喘临床分析[J].中国实用乡村医生杂志,2007,14(3):27.
- [17] 邓益斌,潘攀.阿奇霉素致视物旋转、步态不稳1例[J].儿科药学杂志,2005,11(4):62.
- [18] 任慈芳,张灵恩,王立波,等.阿奇霉素治疗儿童非典型病原菌引起下呼吸道感染耐受性和疗效观察[J].临床儿科杂志,2003,21(11):737.
- [19] 徐凤玲,钱金明.注射用阿奇霉素对儿童的安全性和不良反应分析[J].儿科药学杂志,2008,14(6):9.
- [20] 梁荆芬,徐春蓉,刘万清.注射用阿奇霉素治疗儿童呼吸道感染疗效观察[J].华西药学杂志,2001,16(6):481.
- [21] 邓力.阿奇霉素治疗小儿呼吸道感染疗效观察[J].上海医药,2000,21(2):15.
- [22] 高永明,刘德梦,郝邯生.注射用阿奇霉素治疗呼吸道感染的临床疗效[J].中国抗生素杂志,2002,27(12):745.
- [23] 雷勋明,陈全景.糖皮质激素联合阿奇霉素治疗儿童闭塞性细支气管炎[J].湖北医药学院学报,2013,32(2):158.
- [24] 朱斌.联用匹多莫德和阿奇霉素治疗儿童支原体肺炎的疗效观察[J].中国卫生产业,2013(3):88.
- [25] 荣元双.阿奇霉素联合氨溴索治疗小儿哮喘急性发作临床观察[J].医学理论与实践,2011,24(13):1547.

* 主管药师,博士。研究方向:抗感染临床药学。E-mail: xuewx200866@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。E-mail: Lijing0127@sina.com

(收稿日期:2014-03-10 修回日期:2014-05-09)

左氧氟沙星因抗菌谱广、抗菌作用强,其使用率在氟喹诺酮类药物中最高^[1]。随着临床应用日益广泛,有关患者不良反应(ADR)的报道日益增多,其严重ADR也时有发生^[2]。针对国家药品不良反应监测中心近期发布的《药品不良反应信息通报》“警示左氧氟沙星注射剂的严重不良反应”和“关注氟喹诺酮类药品的严重不良反应”^[3-4],笔者对CNKI数据库和万方数据库收录的国内161例左氧氟沙星致ADR个案报道进行分析和探讨,旨在为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

对2000—2013年被CNKI数据库和万方数据库收录的关于左氧氟沙星的ADR个案报道文献进行检索,检索词为“左氧氟沙星”和“不良反应”,下载全文,按标准进行筛选,共获得ADR文献145篇,涉及161例患者。

1.2 文献筛选标准

文献纳入标准:原始临床报道个案;用药原因、经过完整;用药剂量明确;ADR发生时间、临床表现清楚。排除标准:未给出用药剂量的病例;ADR发生时间不详的病例;疑是重复报道的病例(患者基本资料、病史、治疗方案、ADR等均相似或相同);群案报道及综述性文献。

1.3 分析方法

阅读文献,提取文献中的相关信息,包括医院名称、患者性别、年龄、用药原因、给药途径、给药剂量及ADR发生时间、具体表现等。采用世界卫生组织药品不良反应术语集(WHO adverse reaction terminology),对所有文献中的不良反应术语进行规范化。

1.4 临床评价标准

ADR的程度分级和因果关系评价参考卫生部ADR监测中心所制定的标准。严重ADR指重要脏器(心、肝、肾、脑、脊髓等)损害,致残、致畸、致癌、危及生命,可引起后遗症的ADR,使得门诊患者需住院,住院患者需延长住院期。

2 结果

2.1 患者发生ADR的年龄及性别分布

患者发生ADR的最多的年龄段是18~<65岁(68.9%),其次是65~<80岁(26.7%),再次是≥80岁(3.7%),最后是<18岁(0.6%)。<18岁的患者只有1例,为女性,用药原因是上呼吸道感染。患者年龄及性别分布见表1。

表1 患者年龄及性别分布

Tab 1 Distribution of patient's age and gender

年龄,岁	男性例数	女性例数	合计例数	构成比,%
<18	0	1	1	0.6
18~<65	37	74	111	68.9
65~<80	25	18	43	26.7
≥80	3	3	6	3.7
合计	65	96	161	100.0

2.2 患者用药原因分布

左氧氟沙星用于呼吸系统疾病时致ADR最多,其次是消化系统疾病,泌尿生殖系统疾病居第3位。用药原因分布见表2。

2.3 给药途径分布

161例ADR中,静脉滴注途径显著多于口服途径,静脉滴

表2 用药原因分布

Tab 2 Distribution of medication reasons

感染类型	例数	构成比,%
呼吸系统疾病	76	47.2
泌尿生殖系统疾病	24	14.9
消化系统疾病	36	22.4
术后抗感染	12	7.5
其他	13	8.1
合计	161	100.0

注130例(80.7%),口服31例(19.3%)。

2.4 ADR发生时间分布

161例ADR发生最早为用药后1 min,ADR发生在用药1 h以内的占总例数的61.5%,其中ADR发生于10 min以内排第1位,均为静脉滴注途径给药;口服给药途径ADR均发生于用药1 h以后。ADR发生时间分布见表3。

表3 ADR发生时间分布

Tab 3 Distribution of occurrence time of ADR

发生ADR时间	静脉给药例数	口服给药例数	总例数	构成比,%
≤10 min	48	0	48	29.8
>10~60 min	22	0	22	13.7
>60 min~24 h	25	4	29	18.0
>1~3 d	20	11	31	19.3
>3~7 d	11	10	21	13.0
>7 d	4	6	10	6.2
合计	130	31	161	100.0

2.5 患者日剂量的分布

161例ADR日剂量主要集中在0.2~0.4 g,约占全部ADR的87.6%;其中以日剂量0.4 g最多。日剂量分布见表4。

表4 日剂量分布

Tab 4 Distribution of daily dose

日剂量,g	例数	构成比,%
0.2	31	19.3
0.3	34	21.1
0.4	76	47.2
0.5	8	5.0
0.6	9	5.6
>0.6	3	1.9
合计	161	100.0

2.6 ADR累及器官/系统及临床表现

ADR主要集中在中枢及外周神经系统损害(35.6%)、循环系统损害(16.2%)和全身性损害(14.1%),占全部ADR总例次数的65.9%。ADR发生例次排前6位的依次为过敏性休克(11.5%)、静脉炎(7.3%)、癫痫大发作(6.8%)、抽搐(5.2%)、皮疹(5.2%)和恶心(5.2%),详见表5。

2.7 ADR的治疗及转归

161例ADR中,76例患者给予治疗,85例患者未给予治疗。所有不良反应均好转,无死亡病例。

3 讨论

左氧氟沙星为第三代氟喹诺酮类药物,是氧氟沙星的左旋体,其主要作用机制为抑制细菌DNA旋转酶(细菌拓扑异构酶II)的活性,阻碍细菌DNA的复制。左氧氟沙星目前主要用于呼吸系统、消化系统、泌尿系统感染,在广泛应用的同时,其ADR报道也逐年增多。本研究结果发现,左氧氟沙星作为“呼

表5 ADR累及器官/系统及临床表现

Tab 5 Organs or systems involved in ADR and clinical manifestations

累及器官/系统	临床表现(例次)	例次	构成比,%	严重不良反应例次	所占百分比,%
全身性损害	过敏样反应(3),过敏性休克(22),寒战(1),高热(1)	27	14.1	22	81.5
中枢及外周神经系统损害	头痛(1),头晕(8),癫痫大发作(13),抽搐(10),震颤(4),眼球震颤(1),失眠(9),局部麻木(6),谵妄(5),帕金森综合征(1),精神病(10)	68	35.6	18	26.5
循环系统损害	静脉炎(14),高血压(5),心悸(10),心律失常(2)	31	16.2	2	6.5
血液系统损害	白细胞减少(2),中性粒细胞减少(1),全血细胞减少(1),血小板减少(1)	5	2.6	0	0
肌肉骨骼系统损害	跟腱炎(4),关节痛(1)	5	2.6	0	0
皮肤及其附件损害	皮疹(10),多型性红斑(1),剥脱性皮炎(3)	14	7.3	4	28.6
消化系统损害	恶心(10),呃逆(1),肝酶升高(4),黄疸(1)	16	8.4	1	6.3
呼吸系统损害	呼吸困难(6),哮喘(1),支气管痉挛(1)	8	4.2	7	87.5
泌尿系统损害	面部水肿(3),出血性膀胱炎(1),急性肾衰竭(4)	8	4.2	5	62.5
代谢和营养障碍	低血糖(3),高血糖(1)	4	2.1	0	0
其他	视物模糊(1),听力下降(1),结膜水肿(1),血管神经性水肿(1),双下肢疼痛(1)	5	2.6	0	0
合计		191	100.0	59	

吸啞诺酮”的一种,多用于呼吸系统感染,而其相关ADR也最多,其次是消化系统,再次是泌尿系统,这与其在以上三类疾病中用药广泛密切相关。

本研究发现,女性使用左氧氟沙星后ADR发生率高于男性,与孙玉国等^[9]报道相符。另外,由于氟喹诺酮类对幼龄动物可引起关节软骨的损伤,故不推荐用于儿童和青少年,说明书中明确指出18岁以下的患者应禁用。本研究中有1例17岁女性患者,因上呼吸道感染静脉滴注0.3g左氧氟沙星引起皮疹,该病例提醒医师在应用左氧氟沙星时应注意患者年龄,超说明书用药应权衡利弊,以免引起严重后果。有研究显示,>60岁患者发生左氧氟沙星注射剂致ADR的概率最大,与部分老年患者肝肾功能下降、基础疾病发病率高等有关^[6]。故老年人用药时应多加询问并及时调整剂量。

本研究结果表明,左氧氟沙星ADR中,静脉滴注途径显著多于口服途径,发生在用药1h以内的ADR均以静脉滴注途径给药,口服给药途径均发生于1h以后。而发生于10min以内的ADR占总例数的29.8%,其中过敏性休克的发生均在10min以内,而且均为静脉给药。这表明左氧氟沙星静脉给药途径发生ADR时间较口服给药途径更短。提示我们采用静脉给药途径时应密切关注患者情况,一旦发生ADR应该立即停药,防止严重情况的发生。有文献报道,左氧氟沙星静脉注射用药发生ADR的概率大于口服用药,与本研究结果相似^[7]。其原因一方面是静脉给药时由于无肝脏首关效应,故ADR发生率高;另一方面,可能与输注速度有关,一般情况下浓度为0.2g/100ml的左氧氟沙星溶液的输注时间应在60min以上。临床用药中发现,在患者可接受的前提下保持相对较慢的输注速度对减少ADR的发生作用明显,且ADR发生的类型相应减少^[8]。因此,若必须静脉用药时,应控制滴速以免引起严重的ADR(如过敏性休克)。

本研究发现,左氧氟沙星ADR主要集中在日剂量0.2~0.4g,约占全部ADR的87.6%;其中日剂量0.4g发生ADR最多,为47.2%。一般情况下,左氧氟沙星的常规用量为口服日剂量0.3~0.6g,静脉滴注日剂量为0.4g,重度感染最大日剂量可增至0.6g。由此可以看出,多数左氧氟沙星发生ADR的剂量均在正常范围内。超剂量使用左氧氟沙星引起ADR的例数仅有3例,占1.9%,用药日剂量分别为0.9、1、1.5g。这表明左氧氟沙星发生ADR可能与超剂量应用无关。

本研究表明,左氧氟沙星ADR主要集中在中枢及外周神经系统损害、循环系统损害、全身性损害,占ADR总例次数的65.9%。这与以往ADR报道有差异^[9]。以往报道左氧氟沙星不良反应多发生于皮肤及其附件、消化系统等。本研究中枢及外周神经系统损害主要表现为癫痫大发作、锥体外系病、抽搐、局部麻木等;全身性损害主要表现为过敏性休克、过敏样反应、高热等;循环系统损害主要表现为静脉炎、高血压、心律失常等。本研究左氧氟沙星严重ADR累及器官/系统排名前3位的依次为全身性损害、中枢神经系统损害、呼吸系统损害。这与《药品不良反应信息通报》“警惕左氧氟沙星注射剂的严重不良反应”中的报道略有差别^[3]。另外,本调查研究表明,左氧氟沙星ADR排名前6位的依次为过敏性休克、癫痫大发作、静脉炎、抽搐、皮疹、恶心。其中过敏性休克居首位,与以往文献报道及《药品不良反应信息通报》相符^[3]。过敏性休克是所有ADR中最为严重的,若抢救不及时,常会危及生命。过敏性休克一旦发生,应立即让患者卧位吸氧,静脉注射肾上腺素,并选择强效血管活性药如多巴胺、阿拉明维持血压等生命体征稳定。同时,对既往有喹诺酮类药物过敏史的患者,使用左氧氟沙星时要特别注意。另外,本调查结果提醒我们要警惕中枢及外周神经系统ADR。其中最为严重的是癫痫大发作,其发生率仅次于过敏性休克。本研究所有入选患者中发生癫痫大发作的患者共13例,其中仅2例患者年龄在70岁以下,这表明老年患者癫痫发生率较高。发生的原因可能为:左氧氟沙星具有亲脂性,可通过血脑屏障进入脑组织,与γ-氨基丁酸(GABA)受体结合时,可阻断GABA受体与天然配体的连接,导致中枢神经兴奋,从而诱发癫痫。据文献报道,左氧氟沙星导致癫痫的发生与年龄相关,老年患者更为严重^[10]。老年人因血浆蛋白降低,血浆蛋白与药物的结合能力下降,较易发生中枢神经系统症状。建议临床医师给高龄患者使用左氧氟沙星时应慎重,确需用药的应适当减量,密切观察其病情变化,以免导致严重后果。

综上所述,左氧氟沙星目前在多种疾病中使用广泛,但其ADR在临床上不容忽视,尤其中枢及外周神经系统损害及过敏性休克等应引起临床医务人员的重视。临床上使用左氧氟沙星时,应严格按照《抗菌药物临床应用指导原则》和药品说明书规定用药,严格掌握其用法用量及禁忌证,控制输液速度,对于老年人、合并肝肾功能不全及神经系统疾病患者慎

乙胺吡嗪利福异烟片(Ⅱ)治疗肺结核致不良反应/事件106例分析

肖招英*,钱华飞(嵊州市人民医院感染科,浙江 嵊州 312400)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)24-2286-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.24.27

摘要 目的:探讨肺结核患者应用乙胺吡嗪利福异烟片(Ⅱ)致不良反应/事件(ADR/ADE)的一般规律及特点,为临床合理用药及安全性评价提供参考。方法:采用回顾性研究方法,对2011年1月—2013年10月间接受乙胺吡嗪利福异烟片(Ⅱ)治疗的386例肺结核患者中发生ADR/ADE的相关情况进行统计和分析。结果:386例患者出现ADR/ADE共106例,发生率为27.46%。ADR/ADE发生时间最多见于用药2周内(92.45%);其中,胃肠道系统损害构成比为38.71%,皮肤及其附件损害构成比为29.57%,肝胆系统损害构成比为19.35%,居前3位;经停药、调整用法用量或对症治疗后105例(99.06%)好转或痊愈。结论:临床应掌握乙胺吡嗪利福异烟片(Ⅱ)所致ADR/ADE的特点,加强监测,并及时发现和正确处理,从而可提高肺结核患者的用药依从性和治愈率。

关键词 乙胺吡嗪利福异烟片(Ⅱ);不良反应/事件;分析;合理用药

Analysis of 106 ADR/ADE Induced by Ethambutol Hydrochloride, Pyrazinamide, Rifampicin and Isoniazid Tablets(Ⅱ) in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis

XIAO Zhao-ying, QIAN Hua-fei (Dept. of Infectious Diseases, Shengzhou People's Hospital, Zhejiang Shengzhou 312400, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the characteristics and general pattern of ADR/ADE induced by Ethambutol hydrochloride, pyrazinamide, rifampicin and isoniazid (EHPRI) tablets (Ⅱ) in patients with pulmonary tuberculosis, and to provide reference for rational drug use and safety evaluation. METHODS: By retrospective study, ADR/ADE of 386 patients with pulmonary tuberculosis receiving EHPRI tablet (Ⅱ) during Jan. 2011—Oct. 2013 were analyzed statistically. RESULTS: There were 106 cases of ADR/ADE in 386 patients with the incidence of 27.46%. ADR mainly occurred within first 2 week after medication (92.45%); top 3 clinical manifestations were gastrointestinal reactions (38.71%), lesion of skin and its appendants (29.57%), and hepatobiliary system damage (19.35%). 105 cases were improved or cured after drug withdrawal, adjusting usage and dosage or symptomatic treatment (99.06%). CONCLUSIONS: Great importance should be attached to the characteristics of EHPRI tablet (Ⅱ) and ADR monitoring, and find and dispose ADR timely so as to improve the medication compliance and cure rate of patients with pulmonary tuberculosis.

KEYWORDS Ethambutol hydrochloride, pyrazinamide, rifampicin and isoniazid tablets (Ⅱ); ADR/ADE; Analysis; Rational drug use

用。重视对症处理,一旦发生ADR,立即给予对症治疗,及时停药,防止ADR进一步发展。

参考文献

- [1] 管玫,金朝辉,扬娟.282例左氧氟沙星不良反应报告分析[J].中国药物警戒,2007,4(3):158.
- [2] 单爱莲,赵桂元,钱思源.左氧氟沙星不良反应的国内外文献个案调查与分析[J].中国临床药理学杂志,2012,28(3):212.
- [3] 国家药品不良反应监测中心.药品不良反应信息通报:第56期[EB/OL].(2013-08-07)[2013-12-02].<http://www.cdr.gov.cn>.
- [4] 国家药品不良反应监测中心.药品不良反应信息通报:第58期[EB/OL].(2013-11-25)[2013-12-02].<http://www.cdr.gov.cn>.

cdr.gov.cn.

- [5] 孙玉国.左氧氟沙星的不良反应及合理应用[J].中国社区医师,2008,24(22):17.
- [6] 林珠,谢艳萍.乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液所致84例不良反应分析[J].中国药物滥用防治杂志,2013,19(1):59.
- [7] 刘妍,李青.355例左氧氟沙星不良反应的文献分析[J].中国医药指南,2013,11(9):250.
- [8] 陈艳华.不同输液速度对静滴乳酸左氧氟沙星注射液不良反应的影响[J].现代护理,2013,12(4):549.
- [9] 潘志红.45例左氧氟沙星不良反应分析及临床合理用药[J].白求恩军医学报,2013,11(3):267.
- [10] Qyigley CA, Lederman JR. Possible gatifloxacin-induced [J]. *Ann Pharmacother*, 2004,38(2):235.

(收稿日期:2014-01-22 修回日期:2014-05-11)

* 副主任医师。研究方向:结核病与肝病。电话:0575-83338647。E-mail:szxiaozhaoying@163.com