

喹诺酮类药物致不良反应1 161例文献分析

范 铭*(上海市闵行区中心医院药剂科 上海 201199)

中图分类号 R969.3;R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)05-0631-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.05.19

摘要 目的:探索喹诺酮类抗菌药(QNs)致不良反应(ADR)发生的规律,以供临床借鉴。方法:以“喹诺酮”“沙星”为题名检索词,检索万方数据库中1998—2013年有关QNs引起ADR的文献资料,筛选并收集相关报告,按年龄、性别、给药途径、原患疾病、ADR发生时间、ADR累及器官/系统及临床表现、过敏史、ADR转归等进行统计、分析。结果:经检索,符合筛选标准的QNs致ADR病例共1 161例。QNs致ADR在60岁以上人群中发生较多(30.66%);主要涉及品种为左氧氟沙星(28.60%)、环丙沙星(18.35%)和氧氟沙星(13.61%)等;静脉滴注(83.55%)是主要给药方式;临床多表现为中枢及外周神经系统损害、全身性损害、皮肤及其附件损害,所占比例分别为25.06%、24.81%、12.92%;过敏性休克(242例)、精神异常(120例)、癫痫(68例)、血糖异常(67例)等是主要临床表现形式;发生时间则尤其应注意用药后30 min内(33.85%)。24.63%的病例在对症处理30 min内好转或痊愈。有17例死亡(1.46%)。结论:临床应警惕QNs引起的过敏性休克等严重ADR,确保用药安全。

关键词 喹诺酮;不良反应;文献分析

Literature Analysis of 1 161 ADR Cases Caused by Quinolones

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

ABSTRACT OBJECTIVE: To study ADR caused by quinolones (QNs) and explore the occurrence regularity. METHODS: Retrieving the ADR caused by QNs in Wanfang database from 1998 to 2013, relevant reports were collected and analyzed in respects of age, gender, route of administration, the original illness, ADR occurrence time, clinical manifestations and the results. RESULTS: After retrieval, there were 1 161 cases of QNs-induced ADR met the standard. ADR caused by QNs often occurred in people over the age of 60 (30.66%). Relating varieties were mainly levofloxacin (28.60%), ciprofloxacin (18.35%), ofloxacin (13.61%). The main route of administration was intravenous injection (83.55%), with the damage of central and peripheral nervous system, body, skin and its appendents, accounting for 25.06%, 24.81% and 12.92%, respectively. The main clinical manifestations were anaphylactic shock (242 cases), dysautonomia (120 cases), epilepsy (68 cases) and pathoglycemia (67 cases). The occurrence time should be with particular attention within 30 min after administration (33.85%). There were 24.63% of improvement or cure within 30 min symptomatic treatment and 17 cases (1.46%) of death. CONCLUSIONS: Severe ADR caused by QNs should be alert to ensure drug safety, such as anaphylactic shock.

KEYWORDS Quinolones; ADR; Literature analysis

喹诺酮类抗菌药(QNs)是一类以原核生物DNA促旋酶和拓扑异构酶IV为作用靶点的人工合成类抗菌药物,具有抗菌谱广、抗菌力强、口服吸收好、组织浓度高、与其他抗菌药无交叉耐药性等^[1]特点。2009年,其全球抗菌药物销售额达420亿美元,占抗感染药(还包括抗病毒药和疫苗)市场的46%,占总药物市场的5%。QNs是抗菌药物中的第三大亚类抗菌药物,2009年的全球销售额达71亿美元,占总抗菌药物市场的17%^[2]。QNs在临床应用日益广泛的同时,其导致的不良反应(ADR)也不时见诸于各类报道。本文拟将QNs导致ADR的相关报道进行汇总与分析,探寻其发生规律,以供临床借鉴。

1 资料与方法^[3]

1.1 资料来源

以“喹诺酮”“沙星”为题名检索词,检索万方数据库中1998—2013年有关QNs导致ADR的文献资料,筛选并收集相关报告。其中,纳入标准:(1)病例报道;(2)无重要信息(如年龄)缺失,可进行因果关系判断。排除标准:(1)非病例报道;(2)重复报道;(3)患者为18岁以下的病例报道;(4)超量用药

病例;(5)因果关系判断为不可能的病例。

1.2 方法

经检索,符合筛选标准的QNs致ADR的文献资料共有951篇、1 161例病例,具体品种包括左氧氟沙星(332例,28.60%)、环丙沙星(213例,18.35%)、氧氟沙星(158例,13.61%)、加替沙星(133例,11.46%)、氟罗沙星(61例,5.25%)、洛美沙星(57例,4.91%)、培氟沙星(57例,4.91%)、诺氟沙星(44例,3.79%)、莫西沙星(35例,3.01%)、司帕沙星(26例,2.24%)、依诺沙星(20例,1.72%)、帕珠沙星(15例,1.29%)、芦氟沙星(6例,0.52%)、司氟沙星(4例,0.34%),共14种QNs。

将所得病例,按患者性别、年龄、给药途径、原患疾病、ADR发生时间、ADR累及器官/系统及临床表现、过敏史、ADR转归等,利用Excel表格进行归纳与分析。

2 结果

2.1 病例基本情况

1 161例QNs致ADR病例中,性别与年龄分布见表1。原患疾病以呼吸系统疾病为主,排序前6位的原患疾病依次为(支)气管炎(145例,12.49%)、(上)呼吸道感染(128例,11.02%)、尿路感染(87例,7.49%)、胃(肠)炎(86例,7.41%)、

* 主管药师。研究方向:特殊人群用药。电话:021-64923400-2204。E-mail:ming787@126.com

肺部感染(73例,6.29%)、(支)肺炎(71例,6.12%)。给药途径以静脉滴注为主,共970例(83.55%),口服178例(15.33%),滴眼8例(0.69%),静脉推注5例(0.43%)。

2.2 ADR发生时间

QNs致ADR的发生时间从即刻至数月以后均有,具体情况

表1 发生ADR患者性别与年龄分布

Tab 1 Age and sex distribution of patients in ADR cases

性别	年龄,岁								合计,例	构成比,%
	≤20	21~30	31~40	41~50	51~60	61~70	71~80	>80		
男性,例	20	109	105	88	70	95	82	44	613	52.80
女性,例	23	105	119	82	82	84	35	15	545	46.94
不详,例	0	1	1	0	0	0	1	0	3	0.26
合计,例	43	215	225	170	152	179	118	59	1161	
构成比,%	3.70	18.52	19.38	14.64	13.09	15.42	10.16	5.08		100

表2 ADR发生时间分布

Tab 2 Occurrence time distribution of ADR

项目	时间								合计,例
	≤10 min	11~30 min	>30 min~≤1 d	>1 d~≤2 d	>2 d~≤3 d	>3 d~≤4 d	>4 d~≤5 d	>5 d	
例数	222	171	234	170	153	61	48	102	1161
构成比,%	19.12	14.73	20.16	14.64	13.18	5.25	4.13	8.79	100

2.4 患者过敏史及ADR转归

1161例病例中,无过敏史者198例(17.05%),有过敏史者89例(7.67%);无家族史者18例(1.55%),有家族史者4例(0.34%);有QNs用药史者13例(1.12%)。经对症处理后,286例(24.63%)病例于30 min内好转或痊愈,336例(28.94%)于24 h内好转或痊愈。除17例(1.46%)死亡外,其余病例均于2~90 d内好转或痊愈。

17例死亡病例中,7例(41.18%)为60岁以上的老年人;用药途径为静脉滴注的14例(82.35%),口服3例(17.65%);有过敏史者7例(41.18%),无过敏史者1例(5.88%)。涉及左氧氟沙星(5例)、环丙沙星(3例)、洛美沙星(3例)、氧氟沙星(2例)、培氟沙星(2例)、氟罗沙星(1例)、诺氟沙星(1例)等7个品种;9例(52.94%)为过敏性休克;9例(52.94%)发生于用药首日;4例(23.53%)于ADR发生当日死亡,11例(64.71%)于7 d内死亡。

3 讨论

3.1 重点人群与发生时间

由表1可知,QNs致ADR与性别关系不大,其中60岁以上的老年人占统计病例的30.66%。由表2可知,于用药首日发生ADR的为54.01%,于30 min内发生的为33.85%。静脉滴注为其主要用药途径。死亡病例以老年人、有过敏史者、静脉滴注者居多。提示:使用QNs时,首次用药后的30 min内是发现和预防ADR的最重要时段;静脉用药患者、60岁以上的老年人为重点关注人群,并注意调控其滴速,同时观察患者体征的变化。鉴于ADR多为静脉用药(83.98%)引起,在选择剂型时,应坚持口服优先的原则。

3.2 主要ADR临床表现

中枢及外周神经系统损害(25.06%)和全身性损害(24.81%)是QNs致ADR的主要临床表现,这与郭晓莺等^[3]的报道相同;过敏性休克、精神异常、癫痫、血糖异常是其主要表现类型,分别有242、120、68、67例。

3.3 过敏性休克

过敏性休克是QNs所致ADR的主要临床表现(242例),也是所致全身性损害的主要临床表现(84.03%)。其中,男性

况见表2。

2.3 ADR累及器官/系统及临床表现

QNs致ADR的表现形式各异,可累及全身、中枢及外周神经系统、皮肤及其附件等。ADR累及器官/系统及临床表现见表3。

120例,女性122例;无过敏史者61例(25.21%),有过敏史者29例(11.98%);有用药史者2例(0.83%)。静脉滴注(215例,88.84%)是其主要用药途径。在引起过敏性休克的12种QNs中,位居前3位的品种依次为左氧氟沙星(69例)、环丙沙星(65例)和氧氟沙星(37例)。过敏性休克发生于用药首日的为224例(92.56%),其中用药10 min内发生的为126例(52.07%)。经停药、对症治疗后,229例于当日好转或痊愈,其中140例于30 min内即好转或痊愈。有9例(3.72%)死亡,其中男、女分别为6、3例,6例有过敏史,均为静脉滴注用药;8例发生于用药首日,4例为用药10 min内发生;多于3 d内死亡。以上情况提示临床:无过敏史、无用药史的静脉用药患者是过敏性休克的重点关注人群;用药首日的前10 min和过敏性休克发生后的30 min是预防、发现、治疗过敏性休克的重点时段;(左)氧氟沙星和环丙沙星是QNs所致过敏性休克的重点关注品种。

3.4 精神异常

QNs所致的精神异常为120例,为中枢及外周神经系统损害的主要临床表现(41.24%),在所统计的ADR病例临床表现中居第2位(10.34%)。其中,男性73例,女性47例;无过敏史者12例(10.00%),有过敏史者7例(5.83%)。静脉滴注(113例,94.17%)是其主要用药途径;主要涉及左氧氟沙星(29例)、氧氟沙星(24例)、环丙沙星(16例)、加替沙星(15例)、莫西沙星(13例)等11种QNs。精神异常发生于用药3 d内的为89例(74.17%),经停药、对症处理后,94例于2 d内好转或痊愈。值得引起临床关注的是:在出现精神异常的病例中,60岁以上的老年病例达62例(51.67%),另有1例肾病患者。提示:在使用QNs时,尤其是静脉用药和使用(左)氧氟沙星时,对于老年患者、肾功能不全患者,临床应注意监测其肝肾功能,尽量个体化给药,同时关注其用药后的精神状态变化,防止出现药物体内蓄积所致的ADR。

3.5 癫痫

癫痫是QNs所致中枢及外周神经系统损害的另一常见临床表现(23.37%)。68例发生癫痫的病例中,男性39例,女性29例;有癫痫病史者7例(10.29%)。静脉滴注(60例,88.24%)是其主要用药途径;主要涉及左氧氟沙星(28例)、环

表3 ADR累及器官/系统及临床表现

Tab 3 Organs or systems involved in ADR and clinical manifestations

累及器官/系统	例数	构成比, %	临床表现(例数)
中枢及外周神经系统	291	25.06	精神异常(120)、癫痫(68)、神经异常(31)、麻木(17)、锥体外系(13)、震颤(10)、抽搐(9)、周围(末梢)神经炎(5)、幻觉(4)、神经(肌肉)麻痹(3)、帕金森综合征(2)、双硫仑样反应(2)、眼球凝视(2)、意识障碍(2)、神经痛(1)、抑郁(1)、出汗(1)
全身性损害	288	24.81	过敏性休克(242)、过敏反应(36)、高热(7)、昏迷(2)、呼吸循环衰竭(1)
皮肤及其附件	150	12.92	(重症)药疹(58)、皮疹(31)、光敏反应(26)、荨麻疹(21)、皮炎(5)、瘙痒(4)、溃疡(3)、口炎(2)
代谢和营养障碍	70	6.03	高血糖(34)、低血糖(33)、高渗综合征(1)、甲亢(1)、痛风(1)
出血、血小板和凝血异常	67	5.77	紫癜(17)、血尿(16)、血小板减少(9)、出血(7)、(上)消化道出血(6)、溶血(5)、低血钾(3)、再生障碍性贫血(2)、凝血障碍(1)、低血钙(1)
心外血管	47	4.05	(血管神经性)水肿(23)、静脉炎(22)、脑血栓(2)
呼吸系统	41	3.53	哮喘(21)、喉头水肿(17)、呼吸困难(3)
肝胆系统	36	3.10	肝损害(23)、黄疸(5)、肝肾损害(3)、肝衰竭(3)、转氨酶升高(2)
其他器官或系统	36	3.10	白细胞减少(9)、疼痛(9)、粒细胞减少(4)、视觉异常(2)、嗜酸性粒细胞增多症(1)、角膜上皮剥脱(1)、局部组织坏死(1)、视网膜炎(1)、眼肌麻痹(1)、眼眶胀痛(1)、语言障碍(1)、滑膜炎(1)、拇囊炎(1)、鼻塞(1)、眼炎(1)、腹水(1)
交感副交感神经系统	34	2.93	失眠(8)、头痛(5)、听力下降(4)、呕逆(4)、耳鸣(3)、嗜睡(3)、一过性失明(2)、视觉异常(2)、咳嗽(1)、呕吐(1)、眩晕(1)
运动系统	31	2.67	跟腱炎(11)、肌肉痉挛(6)、关节(肌肉)痛(3)、关节障碍(损伤)(3)、跟腱损伤(2)、肌无力(2)、关节腔积液(1)、横纹肌溶解(1)、跛行(1)、骨痛(1)
心率及心律紊乱	22	1.89	心跳骤停(5)、尖端扭转型室性心动过速(3)、室性早搏(3)、QT间期延长(2)、心律失常(2)、阵发性心动过速(1)、房室传导阻滞(1)、室性期前收缩(1)、心脏毒性反应(1)、心房纤颤(1)、心房扑动(1)、心肌梗死(1)
泌尿系统	19	1.64	肾衰竭(8)、肾损害(7)、间质性肾炎(1)、尿滞留(1)、肾绞痛(1)、少尿(1)
胃肠道系统	17	1.46	腹泻(7)、胃肠道反应(3)、腹痛(3)、肠梗阻(2)、胃肠绞痛(1)、胃痉挛(1)
心血管系统一般	11	0.95	心肌缺血(3)、低血压(3)、颅内压增高(2)、冠状动脉痉挛(1)、眼压升高(1)、高血压(1)
免疫功能紊乱	1	0.09	类风湿性关节炎(1)
合计	1 161	100	

丙沙星(9例)、氧氟沙星(7例)等11种QN。癫痫发生于用药3 d内的有50例(73.53%),其中发生于用药首日的为24例(35.29%),经停药、对症处理后,除1例于第6天死亡外,51例于24 h内好转或痊愈。有资料指出,氟喹诺酮类药物诱发癫痫的发生率<0.5%,呈剂量依赖性,且多是可逆的^[4]。氟喹诺酮类药物诱发癫痫的机制,可能是由于该类药物上的F原子具有脂溶性,能通过血-脑脊液屏障进入脑组织,抑制脑内抑制性递质γ-氨基丁酸(GABA)与受体激动药毒蝇醇的结合,而使中枢神经兴奋性增高,导致癫痫样发作。以上也是QN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40例(58.82%)为60岁以上的老年患者。提示,老年患者使用具有脂溶性的QN时,尤其是静脉用药时,临床应注意监测其肝肾功能,关注其精神状态的变化,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。

3.6 血糖异常

血糖异常是QN所致较多的一类ADR临床表现(67例),包括高血糖(34例)、低血糖(33例)。其中,男性48例,女性19

例。静脉滴注(64例,95.52%)是其主要用药途径;共涉及加替沙星(48例)、左氧氟沙星(12例)等6种QN。血糖异常发生于用药2 d内的为30例(44.78%),经停药、对症处理后,46例于2 d内好转或痊愈。无死亡病例。应引起临床警惕的是,有42例(62.69%)为60岁以上的老年患者。临床研究认为,加替沙星可以作用于机体糖代谢调节的多个环节,从而干扰血糖内环境的稳态;抑制胰岛B细胞ATP敏感的K⁺通道;刺激胰岛素释放,也是加替沙星引起低血糖的主要原因^[5]。以上情况提示,临床在使用QN,尤其是对血糖影响较大的加替沙星时^[6],应注意患者的体征变化,注意用药后患者是否出现面色苍白、无力、出汗等血糖变化迹象。男性、老年、静脉用药患者是重点关注人群;加替沙星、左氧氟沙星等是重点注意品种。

3.7 光敏反应

光敏反应是QN引起的较为特殊的ADR临床表现,包括光毒性反应和光变态反应两种。QN引起的主要是药物吸收的紫外光能量在皮肤中释放,导致皮肤损伤的光毒性反应。QN引发光敏反应的概率为0.1%~3.0%^[7]。引起光敏反应的共有7种QN,其中以司帕沙星居多(50.00%)。发生光敏反应的26例病例中,男性15例,女性10例,1例性别不详;19例(73.08%)为口服,7例(26.92%)为静脉滴注。光敏反应多发生于用药3 d内(50.00%),经停药、对症处理,多于7 d内好转或痊愈。无死亡病例。提示在使用司帕沙星时,应提醒患者注意避免光照,对于外出时裸露部位的皮肤,应注意遮掩。

3.8 心脏毒性反应

引起心脏毒性反应的QN有环丙沙星(5例)、加替沙星(4例)、左氧氟沙星(4例)、洛美沙星(3例)、司帕沙星(3例)、氧氟沙星(1例)、依诺沙星(1例)、莫西沙星(1例)等8种。发生心脏毒性反应的22例病例中,男、女各11例;用药途径以静脉滴注为主(16例,72.73%)。心脏毒性反应的主要临床表现为心脏骤停(5例)、(尖端扭转型室性)心动过速(4例)、(室性)早搏(3例)。心脏毒性反应多发生于用药当日(12例,54.55%);除1例死亡外,经停药、对症处理,多于当日好转或痊愈。值得临床注意的是,有7例(31.82%)为60岁以上的老年人。鉴于心脏毒性反应可引起严重的后果,提示应注意患者用药后的临床症状,尤其是身体机能已减退的老年人。

4 结语

QN是一种应用广泛的抗菌药物,使用前,应详细询问患者病史、用药史、过敏史,正确选择品种;使用时,应密切关注患者体征变化,防范过敏性休克、精神异常等严重ADR的发生。

参考文献

- [1] 王晓红. 氟喹诺酮类药物临床应用[J]. 中国实用医药, 2008, 3(17): 86.
- [2] 马培奇. 抗菌药物市场现状及研发进展[J]. 上海医药, 2010, 31(12): 549.
- [3] 郭晓莺, 李青山, 程景民. 216例氟喹诺酮类药品不良反应的回顾性分析[J]. 中国药物警戒, 2010, 7(3): 162.
- [4] 袁进, 姚小莉. 氟喹诺酮类药物引致癫痫发作54例的国内文献回顾[J]. 药物不良反应杂志, 2007, 9(2): 100.
- [5] 李峰, 李杨, 庄毅超, 等. 加替沙星引起血糖紊乱的可能机制[J]. 药学进展, 2009, 33(1): 14.
- [6] 张俊, 周冰, 裴振峨, 等. 加替沙星注射液安全性随访研究[J]. 临床药物治疗杂志, 2009, 7(5): 42.
- [7] 王日相. 喹诺酮类药物不良反应138例分析[J]. 现代实用医学, 2010, 22(6): 706.

(收稿日期:2014-07-03 修回日期:2014-11-27)

(编辑:李 劲)