

2015—2020年长沙市2478例左氧氟沙星致药品不良反应的报告分析^Δ

彭佳^{1*}, 陈志宏², 刘丽华¹, 李昕^{1#} (1. 长沙市第三医院药学部, 湖南长沙 410015; 2. 长沙市市场监督管理局药品使用和不良反应监督管理处, 湖南长沙 410000)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)10-1269-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.10.027

摘要 目的:探讨左氧氟沙星致药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)的特点与规律,为临床合理用药提供参考。方法:收集2015—2020年国家ADR监测系统接收到的长沙市上报的疑似左氧氟沙星所致ADR报告2478例,对患者的一般情况、用药情况、不良反应发生情况及转归情况等进行分析。结果:2478例左氧氟沙星致ADR报告中,女性和老年患者所占比例较高(女性患者1403例,占56.62%;>60岁患者892例,占36.00%);ADR主要表现为皮肤及其附件损害、胃肠道症状、用药部位反应和神经系统症状等;严重的ADR以全身性损害、皮肤及其附件损害、呼吸系统症状和神经系统症状为主;同时,存在无适应证用药、预防用药不合理等问题。结论:临床应严格按药品说明书合理使用左氧氟沙星,加强患者用药监护,减少ADR发生。

关键词 左氧氟沙星;药品不良反应;合理用药

Analysis of 2478 Cases of Adverse Drug Reactions induced by Levofloxacin in Changsha from 2015 to 2020^Δ

PENG Jia¹, CHEN Zhihong², LIU Lihua¹, LI Xin¹ (1. Dept. of Pharmacy, the Third Hospital of Changsha, Hunan Changsha 410015, China; 2. Division for Supervision and Administration of Drug Use and Adverse Reactions, Changsha Administration for Market Regulation, Hunan Changsha 410000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the characteristics and rules of adverse drug reaction (ADR) induced by levofloxacin, so as to provide reference for rational drug use in clinic. METHODS: A total of 2478 cases of ADR suspected to be induced by levofloxacin reported from Changsha were collected from the national ADR monitoring system from 2015 to 2020, and the general information, medication situation, occurrence of adverse drug reactions and outcomes of patients were statistically analyzed. RESULTS: Among the 2478 cases of ADR induced by levofloxacin, female and elderly patients accounted for the higher proportion (1403 cases were female, accounting for 56.62%; 892 patients were >60 years old, accounting for 36.00%). ADR mainly showed skin and its accessory damage, gastrointestinal symptoms, medication site reactions and nervous system symptoms, etc. The most severe ADR was systemic damage, skin and its accessory damage, respiratory symptoms and nervous system symptoms. Meanwhile, there were problems such as drug use without indications and irrational preventive drug use. CONCLUSIONS: Levofloxacin should be used rationally in strict accordance with the drug instructions in clinic, and patient medication monitoring should be strengthened to reduce the occurrence of ADR.

KEYWORDS Levofloxacin; Adverse drug reaction; Rational drug use

左氧氟沙星属于第3代氟喹诺酮类抗菌药物,主要通过抑制细菌DNA回旋酶而阻碍细菌DNA复制,从而发挥灭菌效果,在临床上可用于革兰阳性菌、革兰阴性菌、非典型致病菌、

厌氧菌及分枝杆菌等敏感菌所致感染^[1]。左氧氟沙星由于具有抗菌谱广、组织浓度较高、半衰期较长和无需皮试等特点,被广泛应用于呼吸系统感染、泌尿生殖系统感染、皮肤及软组织感染等的治疗。但其在临床广泛使用的同时,也相应出现了诸多药品不良反应(adverse drug reaction, ADR),使患者住院时间延长、生活质量降低。为探讨左氧氟沙星临床使用过程中所致ADR的特点及规律,本研究收集了长沙市上报的疑似为左氧氟沙星所致ADR报告,对其进行统计与分析,为临

Δ 基金项目:湖南省感染性疾病临床合理用药技术示范基地基金资助项目(No. 2016SK4008)

* 药师。研究方向:循证医学。E-mail:632419395@qq.com

通信作者:主任药师。研究方向:临床药理学。E-mail: naloxone@163.com

1 资料与方法

收集 2015—2020 年国家 ADR 监测系统接收到的长沙市上报的疑为左氧氟沙星致 ADR 报告 2 478 例。统计 ADR 报告中患者一般情况、用药情况、不良反应发生情况及转归等内容,并参考药品说明书、相关指南和共识分析临床用药合理性。

2 结果

2.1 患者一般情况

2 478 例左氧氟沙星致 ADR 报告中,男性患者 1 075 例(占 43.38%),女性患者 1 403 例(占 56.62%);患者年龄为 11~100 岁,平均年龄为(51.09±19.03)岁,见表 1;汉族患者 2 440 例,少数民族患者 13 例,患者民族不详 25 例。

表 1 左氧氟沙星致 ADR 报告中患者的年龄分布

Tab 1 Age distribution of ADR induced by levofloxacin

年龄/岁	ADR/例	构成比/%
≤18	22	0.89
>18~20	49	1.98
>20~30	407	16.42
>30~40	357	14.41
>40~50	355	14.33
>50~60	392	15.82
>60~70	447	18.04
>70	445	17.96
不详	4	0.16
合计	2 478	100.00

2.2 ADR 报告类型与评价

2 478 例左氧氟沙星致 ADR 报告中,严重的 ADR 共 126 例,新的 ADR 共 147 例,见表 2。根据 ADR 监测中心报告关联性评价结果,“肯定相关”718 例,“很可能相关”1 166 例,“可能相关”529 例,相关合计 2 413 例(占 97.38%);其余包括“可能无关”14 例,“未进行评价”29 例,“无法评价”22 例。

表 2 2015—2020 年左氧氟沙星致 ADR 报告类型分布(例)

Tab 2 Types distribution of ADR induced by levofloxacin from 2015 to 2020(cases)

ADR 报告类型	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年	合计
已知一般的	335	387	378	382	386	353	2 221
新的一般的	28	23	17	20	16	27	131
已知严重的	18	12	28	19	20	13	110
新的严重的	4	4	5	1	0	2	16
合计	385	426	428	422	422	395	2 478

2.3 用药情况

2 478 例 ADR 中,左氧氟沙星的剂型主要为注射剂型(2 313 例),还有片剂(76 例)、胶囊(64 例)、眼用凝胶(12 例)、滴眼剂(9 例)和滴耳剂(4 例);用药剂量基本符合药品说明书推荐剂量,1 例 ADR 报告左氧氟沙星注射液使用日剂量为 1 200 mg,超过推荐的最大日剂量;原患疾病或用药原因以呼吸系统感染、泌尿生殖系统感染、皮肤软组织感染及消化系统感染为主,有 26 例为腹痛、肿瘤、痛风、肾结石和糖尿病等非感染性疾病,有 343 例未注明用药原因或具体感染部位,见表 3。

2.4 ADR 累及器官和(或)系统、临床表现及转归

2 478 例左氧氟沙星致 ADR 主要累及的器官和(或)系统

Tab 3 Reasons for levofloxacin medication (n=2 478)

用药原因	ADR/例	构成比/%
呼吸道感染	1 018	41.08
泌尿生殖系统感染	604	24.37
皮肤及其附件感染	86	3.47
消化道幽门螺杆菌治疗	76	3.07
肠道感染	62	2.50
肾盂肾炎	51	2.06
手术部位感染	47	1.90
腹腔感染	45	1.82
胆道感染	32	1.29
口腔感染	27	1.09
预防用药	23	0.93
眼部感染	16	0.65
发热	14	0.56
骨关节部位感染	4	0.16
颅内感染	4	0.16
非感染性疾病	26	1.05
不明	343	13.84
合计	2 478	100.00

为皮肤及其附件、胃肠道、神经系统及用药部位,其临床表现以皮疹、瘙痒、恶心、呕吐、意识障碍、失眠、头晕和注射部位反应等多见,见表 4。严重的 ADR 有 126 例,其主要临床表现为过敏性休克、呼吸困难等,给药途径以静脉注射为主,见表 5。2 478 例发生 ADR 的患者中,17 例(占 0.69%)转归情况不详,2 447 例(占 98.75%)好转或治愈,1 例(占 0.04%)死亡(呼吸心跳骤停),12 例(占 0.48%)未好转,1 例(占 0.04%)留下后遗症(胃部不适)。

3 讨论

3.1 左氧氟沙星致 ADR 分析

2 478 例左氧氟沙星致 ADR 报告中,女性患者所占比例(56.62%)高于男性患者(43.38%),与相关文献报道相符,有学者认为左氧氟沙星致 ADR 的发生率与女性患者机体免疫较低、肾清除率低及对药物敏感性相关^[2-5]。左氧氟沙星致 ADR 以皮肤及其附件损害、胃肠道损害、用药部位反应和神经/精神系统损害为主。126 例严重的 ADR 以全身性损害、呼吸系统损害、皮肤及其附件损害和心血管系统损害为主,临床可表现为过敏性休克、斑丘疹、呼吸困难、高热和心电图 QT 间期延长等,给药途径以静脉给药为主,同样是女性患者所占比例较高。发生 ADR 的患者中,>60 岁患者所占比例较高,可能与老年人肝肾及生理功能减退有关。左氧氟沙星主要以原型药由尿液中排出,老年人药物代谢与排泄功能减退,易造成药物蓄积,从而更易发生 ADR^[6-7]。老年患者使用左氧氟沙星时,应动态监测其肾功能变化,根据肾功能及时调整用药剂量,减少 ADR 发生。

ADR 中,过敏性休克是药源性过敏反应中最严重的一种反应,主要发生在机体接触过敏物质后,循环系统中的肥大细胞和嗜碱性粒细胞迅速释放出组胺、缓激肽和血小板活化因子等炎症介质,从而导致全身毛细血管扩张、通透性增加,有效循环血量减少,可累及多个器官和(或)系统,甚至危及生命^[8]。有学者认为,左氧氟沙星致过敏性休克与患者遗传因素、免疫球蛋白 E 合成水平及特征有关,通常有家族表现倾向^[9]。过敏性休克一般发生在用药后 15~30 min 内。本研究

表 4 左氧氟沙星致 ADR 累及器官和(或)系统

Tab 4 Levofloxacin-induced ADR involved organs and (or) systems

累及器官和(或)系统	临床表现	例次数
皮肤及其附件	斑丘疹、瘙痒、皮肤红肿、紫斑、皮疹和过敏性紫癜	1 265
胃肠道	恶心、呕吐、腹胀、腹痛、食欲减退、便秘、荨麻疹和腹泻	452
用药部位	注射部位瘙痒、疼痛、红肿、注射部位静脉炎和局部麻木	322
神经/精神系统	抽搐、口吐白沫、眼球运动障碍、意识障碍、惊厥、癫痫发作、失眠、震颤、谵妄、神志不清、兴奋和头晕	238
心血管系统	心电图 QT 间期延长、心脏停搏、低血压、胸闷、心悸、心房颤动和心肌酶升高	182
全身	乏力、畏寒、发热、寒战、烦躁、失语症、过敏性休克、嗜睡和大汗	103
呼吸系统	呼吸急促、呼吸困难、咳嗽和气促	42
听觉和视觉	耳鸣、视物模糊、耳肿胀、眼睑水肿、眼痛和眼不适	34
肌肉骨骼系统	肌痛、肌无力、关节痛、小腿疼痛和左侧肩关节痛	27
肝胆系统	肝功能异常	20
泌尿系统	尿频、血尿、肾功能异常和血肌酐升高	10
血液系统	白细胞减少、全血细胞减少和血小板减少	10
其他	唇肿胀、低血糖、声音嘶哑、口角麻木和面部潮红	40

注:同一患者可能出现多个器官和(或)系统的 ADR

Note: ADR of multiple organs and (or) systems may occur in the same patient

表 5 左氧氟沙星致严重 ADR 的临床表现 (n=126)

Tab 5 Clinical manifestations of severe adverse drug reactions induced by levofloxacin (n=126)

累及器官和(或)系统	ADR/例	>60 岁/例	性别/例		给药途径/例		主要临床表现
			男性	女性	口服给药	静脉给药	
全身	53	18	21	32	1	52	过敏性休克、出汗、痉挛、高热、寒战、全身颤抖和过敏样反应
皮肤及其附件	18	5	8	10	1	17	斑丘疹、皮疹、瘙痒、紫癜和水疱
呼吸系统	15	4	6	9	1	14	呼吸困难、气喘和喉头水肿
神经/精神系统	13	6	7	6	1	12	抽搐、意识障碍、癫痫发作和精神异常
心血管系统	13	5	4	9	0	13	心电图 QT 间期延长、心脏停搏、低血压、胸闷和心悸
肝胆系统	9	5	6	3	2	7	肝功能异常
血液系统	2	1	1	1	1	1	白细胞减少、血小板减少
泌尿系统	3	3	3	0	0	3	肾功能损害
合计	126	47	56	70	7	119	

中,14 例严重的过敏性休克大多发生在用药后 30 min 内,但也有 1 例发生在静脉滴注 1 h 后,最终转归为 5 例患者病情延长,1 例患者死亡。临床使用左氧氟沙星过程中或使用后都应严密监测患者是否有过敏情况,备好抢救药物,避免严重后果发生。

皮肤及其附件是过敏反应的高发组织,本研究中,皮肤及其附件损害例次数最多(1 265 例次),主要表现为皮疹、瘙痒和水疱等症状。左氧氟沙星在紫外线作用下氧化成活性氧,激发蛋白激酶等合成类环氧合酶产物,导致皮肤出现红肿等症状^[10]。本研究中,18 例严重的皮肤及其附件损害经停药或治疗后症状均缓解。左氧氟沙星致心血管系统损害多表现为胸闷、心悸,严重者可表现为心电图 QT 间期延长。有研究提出,氟喹诺酮类抗菌药物引起心血管事件的风险取决于对快速激活延迟整流钾通道 (IKr) 的抑制程度,左氧氟沙星对人类 ether- α -go-go 相关基因 (human ether- α -go-go related gene, hERG) 钾通道的抑制相对较小,其致心血管疾病风险的研究仍存在争议^[11-12]。有学者对大量临床数据的分析结果显示,左氧氟沙星与心电图 QT 间期延长之间虽没有明确的因果关系或相互作用,但年龄、性别、体温、吸烟、低钾血症和低镁血症等均可成为心电图 QT 间期延长的危险因素^[13-14]。因此,临床使用左氧氟沙星治疗时,应了解潜在风险,仔细评估患者既往合并症、心电图 QT 间期延长的危险因素及联合用药情况等,并在左氧氟沙星使用期间对存在危险因素的患者定期监测心电图。

中枢神经系统损害是氟喹诺酮类抗菌药物的 ADR 之一,由于左氧氟沙星亲脂性强,易透过血-脑脊液屏障,抑制 γ -氨基丁酸与受体结合,从而产生中枢神经兴奋,出现神经系统症状,

可表现为兴奋、躁动和失眠等。本研究中,有 13 例严重的神经系统不良反应,其中>60 岁患者占 46.15% (6 例),9 例发生于用药后 1 h 内,2 例发生于用药 3 h 后,2 例发生于用药 12 h 后。左氧氟沙星属于浓度依赖性抗菌药物,具有较长的后效应,血药浓度低于最小抑菌浓度时仍可发挥作用,需警惕迟发型 ADR 发生^[15]。有文献报道,大部分精神症状谵妄的发生时间在用药后 1~5 d,多次用药后出现的迟发型 ADR 的发生率可高达 60.98%,提示老年患者使用左氧氟沙星时应谨慎,并需延长用药监护时间,及时预防并发现中枢神经系统不良反应发生^[16-17]。

3.2 不合理用药分析

本研究中,有 22 例发生 ADR 患者的年龄<18 岁,由于左氧氟沙星对骨骼发育的影响,我国的药品说明书中表明<18 岁患者禁用,上述 22 例属于违反药品说明书禁忌证用药。如必须使用,也应当遵循“无替代、有证据、获批准、有知情”等原则^[18]。22 例<18 岁患者的 ADR 以出现皮疹为主,停药后均好转,未发生严重的 ADR。

本研究中,左氧氟沙星的适应证以呼吸系统感染、泌尿生殖系统感染为主,但存在 26 例非感染性疾病使用左氧氟沙星,如腹痛、慢性胃炎、痛风和胆结石等,均属于无抗菌药物使用指征,违反了抗菌药物临床应用基本原则,不但可能增加 ADR 发生风险,还可能增加耐药菌产生风险。同时,有 23 例使用左氧氟沙星作为 I、II 类切口手术围手术期预防用药,患者既往均无抗菌药物过敏史。《抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)》^[19]中指出,不应选用广谱抗菌药物作为围手术期预防用

药,由于国内大肠埃希菌对氟喹诺酮类抗菌药物的耐药率高,须严格控制将氟喹诺酮类抗菌药物作为围手术期预防用药;对于 I、II 类切口手术,围手术期用药推荐第 1、2 代头孢菌素,如有循证医学证据的头孢唑林、头孢呋辛等。在给药剂量方面,大部分左氧氟沙星注射剂型的药品说明书中推荐,最大日剂量为 0.6 g,也有个别药品说明书推荐 1 日 0.75 g。但本研究中,1 例 82 岁老年患者因肺炎使用左氧氟沙星的用法与用量为 0.6 g,1 日 2 次,超过药品说明书推荐的最大日剂量 1 倍。老年患者肝肾功能减退,更易发生 ADR,有研究结果表明,根据老年患者肌酐清除率对左氧氟沙星剂量进行干预调整,不仅可降低 ADR 发生率,还可降低医疗费用^[20]。

总之,左氧氟沙星作为广谱抗菌药物被广泛应用于临床,其 ADR 上报数量逐渐增多,严重的 ADR 可导致病情延长,甚至威胁患者生命,临床应予以重视。左氧氟沙星致严重的 ADR 发生除与药品自身特性相关外,还与患者个体差异、药物使用不合理和输注速度等多种因素相关。因此,临床应严格按照药品说明书规范使用左氧氟沙星,严格掌握用药适应证,注意特殊人群,如有癫痫病史、中枢神经系统病史的患者应谨慎使用,对于老年患者需根据肝肾功能变化适当调整用药剂量,女性和老年患者用药时应延长用药监护时间,仔细观察用药反应及体征变化,一旦发现异常立即停药,并积极对症治疗,避免严重的 ADR 发生。

参考文献

[1] 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药理学[M]. 18 版. 北京:人民卫生出版社,2018:102-107.

[2] 庄丽君,金岩. 左氧氟沙星不良反应分析及临床合理用药效果分析[J]. 当代医学,2019,25(31):155-156.

[3] 李毓忠,杨鹏飞,祝莉莎. 某院乳酸左氧氟沙星注射液不良反应/事件的调查分析[J]. 武警医学,2015,26(1):53-55.

[4] 周鹏,吴彦锋. 106 例氟喹诺酮类抗菌药物致药品不良反应报告[J]. 中国医院用药评价与分析,2019,19(3):362-364.

[5] 邓鸣,李敬来,张振清. 性别对药动学和药效学影响的研究进展[J]. 中国药理学杂志,2013,48(9):667-671.

[6] Stahlmann R, Lode H. Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly: an update[J]. Drugs Aging, 2010, 27(3):193-209.

[7] 侯静静,孙克明,刘宪勇,等. 氟喹诺酮类药物不良反应及合理

应用[J]. 中国社区医师,2020,36(19):7-8.

[8] 刘思源,郭代红,姚翀,等. 18100 例药源性过敏反应自发报告分析[J]. 药物流行病学杂志,2020,29(2):110-114.

[9] 田耕,王晶,李全瑞,等. 左氧氟沙星致过敏性休克临床特点分析[J]. 实用药物与临床,2009,12(5):363-364.

[10] 邢铁清,杨震华,王文娟. 盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液引起的不良反应分析[J]. 中国药物与临床,2017,17(6):916-918.

[11] Liu HH. Safety profile of the fluoroquinolones: focus on levofloxacin [J]. Drug Saf, 2010, 33(5):353-369.

[12] Lu ZK, Yuan J, Li M, et al. Cardiac risks associated with antibiotics: azithromycin and levofloxacin [J]. Expert Opin Drug Saf, 2015, 14(2):295-303.

[13] Park MY, Kim EY, Lee YH, et al. Analysis of Relationship between Levofloxacin and Corrected QT Prolongation Using a Clinical Data Warehouse[J]. Healthc Inform Res, 2011, 17(1):58-66.

[14] Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2013, 6(4):479-487.

[15] 宋方,何晓静,菅凌燕. 氟喹诺酮类抗菌药物群体药动学/药效学的研究进展[J]. 中国医院药学杂志,2014,34(21):1862-1866.

[16] 杨雷,王凤玲,吴京卫,等. 左氧氟沙星诱发谵妄文献分析[J]. 中国药物警戒,2020,17(9):631-635.

[17] 沐宇,石祥奎. 左氧氟沙星致中枢神经系统不良反应 82 例文献分析[J]. 武警后勤学院学报:医学版,2019,28(11):63-66.

[18] 姚夏莉,张瑞,贾雪冬,等. 未成年人临床使用环丙沙星和左氧氟沙星研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志,2020,35(22):1757-1760.

[19] 国家卫生计生委办公厅,国家中医药管理局办公室,解放军总后勤部卫生部药品器材局. 关于印发抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)的通知[EB/OL]. (2015-08-27)[2021-05-26]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s3593/201508/c18e1014de6c45ed9f6f9d592b43db42.shtml>.

[20] Tachi T, Teramachi H, Asano S, et al. Impact of levofloxacin dose adjustments by dispensing pharmacists on adverse reactions and costs in the treatment of elderly patients [J]. Pharmazie, 2013, 68(12):977-982.

(收稿日期:2021-01-04)

(上接第 1268 页)

[10] 林立敏. 6 000 张门诊急诊处方点评与分析[J]. 中国医院用药评价与分析,2018,18(10):1435-1437.

[11] 国家卫生健康委员会办公厅,国家中医药管理局办公室,中央军委后勤保障部办公厅. 关于印发医疗机构处方审核规范的通知[EB/OL]. (2018-07-10)[2021-05-26]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/201807/de5c7c9116b547af819f825b53741173.shtml>.

[12] 国家卫生计生委办公厅,国家中医药管理局办公室,解放军总后勤部卫生部药品器材局. 关于印发抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)的通知[EB/OL]. (2015-08-27)[2021-05-26]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s3593/201508/c18e1014de6c45ed9f6f9d592b43db42.shtml>.

[13] 祖嵩洋. 老年患者联合用药的特点及临床药学服务模式探讨[J]. 中国医药指南,2020,18(15):60-61.

[14] 曾喜梅. 临床药师参与处方用药管理对促进呼吸科患者抗菌药

物合理使用的影响[J]. 抗感染药学,2021,18(2):236-238.

[15] 张桂芬,殷卫清,魏菊红,等. 某院 43200 张门诊急诊处方点评及不合理处方原因的帕累托图分析[J]. 抗感染药学,2020,17(5):662-667.

[16] 左成淳,李晓宇,吕迁洲. 500 例老年科病区药学服务的帕累托图分析[J]. 中国医院药学杂志,2020,40(6):704-707,713.

[17] 刘雨鑫,王佳,闫子麒,等. 慢病患者多重用药风险感知特点及影响因素[J]. 医药导报,2021,40(7):959-963.

[18] 左震华,管希周. 门诊支气管哮喘患者就诊情况分析[J]. 中国药物应用与监测,2014,11(6):387-390.

[19] 霍秀颖,李同舟,王洋,等. 1358 张门诊不合理处方的帕累托图分析[J]. 中国医院用药评价与分析,2020,20(7):879-881.

[20] 姜力玮. 西药房不合理处方的成因及应对方法研究[J]. 中国医药指南,2020,18(21):14-16.

(收稿日期:2021-05-26)