

加替沙星及其制剂不良反应分析

何梦静¹, 王萍²

1. 南京高淳人民医院药剂科, 江苏 南京 211300; 2. 江苏省人民医院药剂科, 江苏 南京 210029

摘要: **目的** 总结归纳加替沙星及其制剂不良反应的一般规律和特点, 找出解决方法, 降低发生率, 提高患者的治疗质量。**方法** 在江苏省人民医院 2007 年 2 月至 2014 年 12 月上报的不良反应分析报告中检索由于使用加替沙星及其制剂所引起的不良反应, 对患者性别、年龄、既往过敏史、用药情况、不良反应的临床表现、预后情况等进行统计和分析。**结果** 248 例不良反应报告中, 女性比男性多, 且中青年居多; 用法用量对不良反应产生影响; 联合用药可诱发不良反应; 不良反应集中出现在用药后的 0~8 d; 所致的主要为变态反应, 涉及多个器官和系统, 一般停药后即缓解。**结论** 医护人员应熟悉加替沙星不良反应的一般规律和特点, 设计个体化给药方案, 对用药过程密切观察, 发现后立即停药并采取措施, 减少其不良反应的发生。

关键词: 加替沙星; 不良反应; 回顾性分析; 抗菌药物

中图分类号: R 978.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)11-1559-03

加替沙星为 8-甲氧氟喹诺酮类外消旋化合物, 属于第四代氟喹诺酮类抗生素。抗菌作用通过抑制细菌的 DNA 旋转酶和拓扑异构酶 IV, 从而抑制细菌 DNA 复制、转录和修复过程。具有抗菌谱广、抗菌活性强、选择性高、吸收迅速、消除半衰期长、临床疗效好等优点, 被临床广泛应用。在国外已成为治疗急性细菌性感染的常用抗菌药^[1-3]。但随着对加替沙星研究开发的增多, 制剂类型的增多, 其不良反应也日渐增长。根据相关的文献报道, 加替沙星及其制剂一般的不良反应为变态反应, 如皮疹、红斑、水肿等, 但也有严重的不良反应, 如治疗量引起过敏性休克等。现笔者对江苏省人民医院 2007 年 2 月至 2014 年 12 月由于加替沙星及其制剂所致的不良反应进行分析, 归纳出加替沙星及其制剂的不良反应的一般规律和特点, 进而找出解决方法, 降低不良反映发生率, 提高患者的治疗质量。

1 资料与方法

1.1 病例来源 江苏省人民医院 2007 年 2 月至 2014 年 12 月上报的不良反应分析报告中检索由于使用加替沙星及其制剂所引起的不良反应, 共 248 例。

1.2 方法 对患者性别、年龄、既往过敏史、用药情况、不良反应的临床表现、不良反应处理方法及预后情况等进行统计和分析。

2 结果

2.1 发生不良反应的性别与年龄 在所收集的 248 例加替沙星及其制剂所致的不良反应中, 男性 80 例, 女性 168 例, 年龄 18~104 岁。具体的性别与年龄分布的情况见表 1。

表 1 加替沙星及其制剂所致的 ADR 患者的性别和年龄分布

年龄(岁)	性别(例)		合计[例(%)]
	男	女	
<20	0	8	8(3.23)
20~	48	56	104(41.93)
40~	32	64	96(38.71)
60~	0	32	32(12.90)
≥80	0	8	8(3.23)
合计	80	168	248(100.00)

2.2 过敏史 248 例不良反应事件中, 有过敏史者 40 例(16.13%), 无过敏史者 72 例(29.03%), 过敏史不详者 136 例(54.84%)。

2.3 用药情况 不同剂型的加替沙星及其制剂所导致的不良反应比例也不同。主要有针剂、片剂。其中针剂 168 例(67.74%), 片剂 16 例(6.45%), 另 64 例不详(25.81%)。针剂所发生的不良反应最多, 片剂所发生的不良反应最少。

药物的用法用量也影响其不良反应事件的发生率, 但影响不大。单次使用量 100 mg 有 8 例(3.23%), 200 mg 有 24 例(9.68%), 300 mg 有 24 例(9.68%), 400 mg 有 88 例(35.48%), 700 mg 有 8 例(3.23%), 900 mg 有 8 例(3.23%), 另 88 例不详(35.48%)。

联合用药能提高患者的治愈率, 但药物间的相互

作用也会导致一些不良反应的出现。未联合用药为 224 例(90.32%),联合用药为 24 例(9.68%)。常合并使用的药物为克拉霉素(锋锐)、头孢哌酮舒巴坦、对乙酰氨基酚(扑热息痛)等。

2.4 用药至不良反应症状出现时间 在 248 例中,首次用药即出现不良反应为 8 例(3.23%),非首次用药出现不良反应的为 240 例(96.77%)。非首次用药出现不良反应的病例中出现严重不良反应 16 例(6.45%),出现一般不良反应 112 例(45.16%),另有 112 例(45.16%)无记录。用药至不良反应症状出现时间最短为 20 min,最长为 8 d。

2.5 不良反应的临床表现 笔者所统计的病例中,不良反应为变态反应占首位,其次还有消化系统、神经系统、呼吸系统、心血管系统等多个系统和器官表现。具体反应类型和涉及系统详见表 2。值得注意的是,很多患者同时发生多系统多类型的不良反应。

表 2 加替沙星所致的 ADR 的涉及系统或类型的分布

涉及系统或类型	例数	所占比例(%)
变态反应	200	80.65
红斑	96	38.71
皮肤搔痒	40	16.13
皮疹	48	19.35
水肿	16	6.45
心血管系统	56	22.58
心慌	16	6.45
心悸	40	16.13
神经系统	88	35.48
头痛	40	16.13
抽搐	0	0
精神障碍	0	0
头晕	40	16.13
嗜睡	8	3.22
消化系统	32	12.90
胃肠不适	24	9.68
胀气	8	3.22
呼吸系统	40	16.13
呼吸困难	8	3.23
面色潮红	16	6.45
胸闷	16	6.45

3 分析与讨论

3.1 不良反应与性别、年龄的关系 由表 1 可知,在加替沙星及其制剂所致的不良反应事件中,女性的比例明显高于男性,说明在使用加替沙星及其制剂时女性比男性更容易发生不良反应,这可能和女性的心理特征、特殊的生理周期及激素水平及耐受性有关^[4-6]。因此女性患者在用药过程中更要严密观察药物的疗效和反应,发生异常时尽快查明原因,及时调整剂量或更换治疗药物,以减少不良反应的发生及

危害。从年龄分布的角度看,各个年龄组都有发生,且多为 20~59 岁的中青年,这可能和临床上中青年人使用较多有关^[7],该数据不能代表老年人对加替沙星不良反应的发生率较中青年人低。

3.2 不良反应与用药情况的关系 248 例不良反应报告中,针剂所占比例最高。说明针剂在临床及日常治疗中大量使用,它在见效快的同时,也易产生不良反应,尤其是滴注或推注速度快的时候。我们使用此类药品时应考虑到患者的实际情况,严格控制速度,尤其是老年人,应尽量缓慢给药,减少因给药过快所带来的不良反应。

不良反应症状出现时间长短不一,最少的仅为 20 min,多的长达 8 d。提示临床医护人员应重视用药前 8 d 临床反应的观察,但也不能忽视 8 d 后的不良反应观察,以便早发现、早处理,预防严重不良反应的发生。

3.3 不良反应的临床表现及相关原因的分析 由表 2 可得知,加替沙星及其制剂所致的不良反应主要为变态反应,并涉及到消化系统、神经系统、呼吸系统、心血管系统等多个系统和器官。有文献报道,加替沙星的特殊不良反应以致血糖异常和神经精神系统反应为主^[7-8]。注射部位的局部刺激反应和严重的心血管反应也占有一定比例。

过敏反应在加替沙星不良反应中发生率最高,轻微的过敏反应如皮疹、皮肤搔痒等多与药物浓度过高、滴速过快有关,在减慢滴速(20 滴/min)或停药后,症状可得到缓解和消失。有文献报道,过敏反应一般发生在静脉点滴 10 min 以内,所以在用药的前 15 min 内对患者要密切观察,并不宜空腹时注射^[9]。医务人员在用药前应询问患者的过敏史,对过敏体质者慎用,在用药初期密切观察患者的反应,注意个体差异,一旦发现过敏反应,应即刻处理。对神经系统的不良反应除表现为一般的头痛、头晕外,尚可出现躁动、幻觉等严重症状,还可能引起癫痫样的强直性痉挛和抽搐,氟喹诺酮类药物引起中枢的不良反应目前认为是此类抗生素具有一定的脂溶性,能透过血脑屏障进入脑组织,与 γ -氨基丁酯(GABA)受体结合,使中枢神经的兴奋性增加。消化系统的不良反应多表现为恶心、呕吐、腹痛、腹泻,一般较轻微,不需特殊治疗,停药即可恢复,对肝脏的损害表现为轻度一过性的转氨酶升高,一般停药后 1 周即可恢复正常。有文献报道,400 mg 一次给药的不良反应的总发生率

- [43] 常静,唐方,闫凤杰,等.柴胡滴丸治疗普通感冒的多中心随机对照临床试验[J].华西医学,2015,30(4):635-639.
- [44] 鹿振辉,张惠勇,耿佩华,等.中医辨证联合化疗治疗耐药多药肺结核 388 例临床观察—多中心随机对照试验[J].中医杂志,2014,55(17):1469-1474.
- [45] 卢继东,吴松,梁凤霞,等.隔姜灸联合糖皮质激素治疗亚急性甲状腺炎:随机对照研究[J].中国针灸,2016,36(1):7-11.
- [46] Haynes RB, Mulrow CD, Huth EJ, et al. More informative abstracts revisited[J]. Ann Intern Med, 1990, 113(1):69-76.
- [47] Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome[J]. N Engl J Med, 2014, 371(2):119-129.
- [48] Legro RS, Barnhart HU, Schlaff WD, et al. Clomiphene, Metformin, or Both for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome[J]. N Engl J Med, 2007, 356(6):551-566.
- [49] Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, et al. Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility[J]. N Engl J Med, 2015, 373(13):1230-1240.
- [50] Dapuzzo L, Seitz FE, Dodson WC, et al. Incomplete and inconsistent reporting of maternal and fetal outcomes in infertility treatment trials[J]. Fertil Steril, 2011, 95(8):2527-2530.
- [51] Johnson NP. Nomore surrogate end-points in randomised trials: the PCOSMIC trial protocol for women with polycystic ovary syndrome using metformin for infertility with clomiphene[J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2006, 46(2):141-145.
- [52] Legro RS, Myers E. Surrogate end-points or primary outcomes in clinical trials in women with polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod, 2004, 19(8):1697-1704.
- [53] Wennerholm UB, Bergh C. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? Singleton live births should also include preterm births[J]. Hum Reprod, 2004, 19(9):1943-1945.
- [54] Dapuzzo L, Seitz FE, Dodson WC, et al. Incomplete and inconsistent reporting of maternal and fetal outcomes in infertility treatment trials[J]. Fertil Steril, 2011, 95(8):2527-2530.

收稿日期:2016-07-17 修回日期:2016-08-20 编辑:王国品

(上接第 1560 页)

低于分两次给药的发生率,口服引起的肝功能异常的发生率小于静脉和序贯给药。对心脏的毒性喹诺酮类药物静注后,可通过组胺释放,直接改变心脏节律,诱导心脏不良反应发生,产生心悸。对心律不齐的患者,在临床上应密切注意。此外西沙必利、红霉素、三环类抗抑郁药都是诱发和加重加替沙星的心脏功能异常的危险因素,应避免合用。加替沙星引起的血糖异常与有无基础糖尿病无规律可循,老年人多发^[10-11]。加替沙星禁用于糖尿病患者,可疑糖耐量异常的患者避免使用^[12-13]。

综上所述,加替沙星及其制剂所致不良反应主要是变态反应,比较轻微,但也会出现一些较严重的不良反应。笔者认为,在不良反应问题上,预防比事后解决或者治疗更加重要,所以医务人员应当熟悉各种药物的不良反应,提前做好预防不良反应的准备。

参考文献

- [1] Sato K, Tomioka H, Sano C et al. Comparative antimicrobial activities of gatifloxacin, sitafloxacin and levofloxacin against Mycobacterium tuberculosis replicating within Mono Mac 6 human macrophage and A-549 type II alveolar cell lines[J]. J Antimicrob Chemother, 2003, 52(2):199-203.
- [2] Soler M, Lode H, Baldwin R, et al. Randomised double-blind comparison of oral gatifloxacin and co-amoxiclav for acute exacerbation of chronic Bronchitis[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2003, 22(3):144-150.
- [3] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].15版.北京:人民卫生出版社,2003:381.
- [4] 方世平,孙曼春,王志勇.加替沙星多中心临床研究的不良反应综合分析[J].药物流行病学杂志,2006,15(3):155-160.
- [5] 周慧萍,林伟萍,刘云,等.加替沙星的不良反应分析[J].中国药房,2007,18(11):866-867.
- [6] 佚名.加替沙星致血糖代谢紊乱禁用于糖尿病患者[J].药物不良反应杂志,2006,8(3):231.
- [7] 国家食品药品监督管理局.药品不良反应信息通报(第35期)关注喹诺酮类药品的不良反应[EB/OL].http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0078/57994.html.[2011-01-20]
- [8] 高永贵.加替沙星所致不良反应分析[J].哈尔滨医药,2007,27(3):57-58.
- [9] 邓立东,周静,蒋学华.氟喹诺酮类新药——加替沙星[J].中国临床药理学杂志,2002,11(4):245-247.
- [10] 杨沐,黄业华,叶飞.加替沙星静脉滴注致严重高血糖反应[J].药物不良反应杂志,2006,8(3):221.
- [11] Sandri MT, Lentati P, Benini E, et al. Comparison of the Digene HC2 assay and the Roche AMPLICOR human papillomavirus (HPV) test for detection of high-risk HPV genotypes in cervical samples[J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(6):2141-2146.
- [12] 魏毅,马建英,曲飞.急诊手外伤清创处理及护理对策[J].华西医学,2008,23(5):1175-1176.
- [13] 吉永娟.急诊外伤患者清创处理方法及护理措施[J].中国继续医学教育,2014,6(6):68-69.

收稿日期:2016-07-21 修回日期:2016-08-14 编辑:王宇