

左氧氟沙星注射剂不良反应与 合理性用药的前瞻性观察

张政 甄健存 詹思延 张威 刘福珍 徐艳霞 梁雁 王佩 张慧英 李占英

【摘要】 目的 了解住院病人使用左氧氟沙星注射剂的不良反应发生率和合理性用药。方法 前瞻性观察北京市 7 家医院中使用左氧氟沙星注射剂的全部住院病人。结果 2 661 例用药者中发生不良反应 105 例, 不良反应发生率为 3.9%, 其中重度不良反应占 4.8%, 全部是二重感染。不良反应的发生与年龄、用药不合理、合并用药和既往过敏史有关。左氧氟沙星不合理用药占 19.9%, 集中于 60 岁以上的老年人群。主要问题为用药时间不合理(疗程过长或过短)。结论 左氧氟沙星注射剂在临床上应用比较安全, 但要注意合并用药问题和老年人的用药安全性。不合理用药是导致不良反应发生率增加的直接原因。

【关键词】 左氧氟沙星; 不良反应; 合理性用药; 前瞻性观察

Adverse drug reaction and rational use of levofloxacin: A perspective study ZHANG Zheng*, ZHEN Jiansun, ZHAN Siyan et al. *School of Public Health, Peking University, Beijing 100083, China

【Abstract】 Objective To study the rate of adverse drug reaction (ADR) and the rational use of levofloxacin among in-patients. **Method** All in-patients treated with levofloxacin were prospectively observed in 7 hospitals of Beijing. **Results** One hundred and five ADR cases were found in 2 661 patients injected with levofloxacin. The ADR rate was 3.9% while 4.8% of them were classified as severe cases. All severe ADR cases had a nature of double infections. The ADR occurrence was related to older age, irrational drug use, combined medicine and allergic history. The rate of levofloxacin irrational use was 19.9%, especially in the elderly population, due to too long or too short course of treatments. **Conclusion** Levofloxacin is viewed as a safe injection in clinical practice, however, combined medicine and elderly patients should be paid more attention when on administration of this medication. The irrational use of levofloxacin was recognized as one of the main reasons causing the increase of ADR.

【Key words】 Levofloxacin; Adverse drug reaction; Rational drugs use; Perspective investigation

左氧氟沙星是氧氟沙星的左旋异构体, 据报道其药理学活性为氧氟沙星的 2 倍, 是氟喹诺酮类药物中的较优秀品种, 目前广泛应用于治疗和预防革兰氏阳性菌及革兰氏阴性菌引起的各种感染^[1]。由于化学结构的改变, 理论上讲其不良反应发生率应大大低于氧氟沙星, 但国内目前尚未见到其不良反应发生率的报道。本文对左氧氟沙星的不良反应发生情况进行前瞻性观察, 并对临床用药的合理性进行初步评价。

对象与方法

1. 研究对象: 选择北京市 7 所三甲综合性医

作者单位: 100083 北京大学公共卫生学院流行病学教研室(张政、詹思延); 北京大学积水潭医院(甄健存、张威); 首都医科大学同仁医院(刘福珍); 首都医科大学宣武医院(徐艳霞); 北京大学第一医院(梁雁); 北京大学人民医院(王佩); 北京大学第三医院(张慧英); 首都医科大学朝阳医院(李占英)

院, 均为北京市药物不良反应(ADR) 监测入网医院。前瞻性观察 2000 年 10 月至 2001 年 5 月间上述医院中使用左氧氟沙星注射剂的全部住院病人。剔除用药后由于与 ADR 无关的原因死亡或因其他原因提前出院的病人。

2. 资料来源: 由各医院临床药师根据用药处方确定研究对象, 按统一的调查表对用药的全部住院病人随访复查病案。主要内容包括性别、年龄、既往疾病、既往过敏史、主要诊断、用药目的、用药的剂量及时间、临床检验、合并用药、不良反应的表现、程度和转归。

3. 评价指标及标准: 不良反应因果关系评价按原卫生部 ADR 监测中心颁布的标准分为肯定、很可能、可能及可疑 4 级标准; 不良反应转归按其治疗的进程及结局分治愈、好转、有后遗症和因 ADR 死亡 4 项; 用药合理性评价分合理、基本合理和不合理 3

类,评价原则参照《医院感染管理学》^[2]一书中的抗菌药物合理应用的判断标准而制定,并结合具体病人的实际情况和具体化的给药方案来综合判断。上述评价均由对不良反应监测有经验的临床药师完成,有疑问的病例提交课题专家委员组讨论确定。

4. 统计学分析:采用 Epi Info 6.04 软件双录入原始数据,经逻辑审核无误后,利用 SPSS 8.0 软件对数据分类汇总。计量资料用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验,应用非条件 logistic 回归对影响因素进行多因素分析。

5. 质量控制:对参与调查的全部临床药师进行系统的技术培训,统一调查方法、填表方法、评价标准及有关注意事项。在调查期间进行严格的资料质量检查、核对,并抽查 5% 样本共 133 例进行复核,填写正确率 97%,完整率 96.4%。

结 果

1. 一般情况:观察期内共有 2 661 例使用左氧氟沙星注射剂,其中男性 1 444 例,占 54.3%,女性 1 217 例,占 45.7%;平均年龄为 (50.38 ± 18.64) 岁;648 例有既往过敏史,占 24.4%;1 287 例有既往疾病,占 48.4%;有 32% 的病例为外伤手术住院,18.8% 的病例患有慢性疾病,在用药目的上治疗用药和预防用药分别为 50.2% 和 47.7%,盲目用药 2.1%;有 39.7% 的病例有合并用药,其中合并 1 种 58.2%,2 种 25.6%,3 种 10.1%,4 种及以上 6.1%;平均用药天数 (5.6 ± 4.3) d,平均每日用药量是 (0.37 ± 0.08) g,用药总量为 (2.1 ± 1.6) g;药物生产厂家及商品名分别为北京双鹤药业股份有限公司生产的利复星 68.9%,浙江新昌制药厂生产的来立信 27.4%,重庆莱美药业有限公司的莱美星 3.7%。

2. 药物不良反应:

(1) 药物不良反应发生率:左氧氟沙星不良反应发生率为 3.9%,其中肯定为 0.3%,很可能为 2.4%,可能为 1.0%,可疑为 0.2%。主要不良反应发生率及其表现:消化系统为 1.4%,包括腹泻、恶心呕吐、谷丙转氨酶 (ALT) 升高等;皮肤反应为 0.98%;神经系统症状为 0.3%,包括头晕、头痛、失眠等;其他反应包括心悸 (0.3%)、白细胞降低 (0.26%) 和发热 (0.15%) 等;另外引起的肺部、肠道及泌尿系统的二重感染或菌群失调发生率为 1.4%。

(2) 不良反应程度和转归:左氧氟沙星不良反应中轻、中、重度分别占 51.4%、43.8% 和 4.8%,重度

不良反应全部为二重感染,其中有 67.6% 的不良反应停药。不良反应转归均为治愈和好转,无后遗症和因 ADR 死亡的病例。

(3) 不良反应的影响因素:单因素分析表明,影响左氧氟沙星不良反应发生的因素有:既往过敏史、既往疾病、主要诊断疾病、合并用药、年龄、用药天数和用药总量,而性别和药品生产厂家两项与不良反应的发生无关,不良反应的发生随合并用药种类的增加而增加(表 1),且有随年龄增加而升高的趋势,60 岁以上老年人群不良反应发生占 1/2 以上。进一步将单因素分析有意义的变量引入非条件 logistic 回归模型,结果见表 2。多因素分析结果表明用药不合理、老年人、合并用药和既往过敏史与不良反应的发生仍然有关。

表 1 左氧氟沙星不良反应发生与合并用药种类

合并用药情况	观察人数	不良反应发生人数	发生率 (%)
0 种	1 604	46	2.9
1 种	615	24	3.9
2 种	271	21	7.7
≥3 种	171	14	8.2
合计	2 661	105	3.9

$$\chi^2 = 23.38, P < 0.05$$

表 2 影响左氧氟沙星不良反应发生的多因素分析

变 量	β	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
用药不合理	0.822	14.705	0.000	2.276	1.495~3.465
年龄 (≥60 岁)	0.752	10.947	0.001	2.120	1.359~3.310
合并用药	0.549	7.020	0.008	1.731	1.153~2.597
既往过敏史	0.752	4.352	0.037	1.576	1.028~2.415

3. 用药合理性评价:

(1) 左氧氟沙星用药合理 922 例,占 34.6%,基本合理 1 209 例,占 45.4%,不合理 530 例,占 19.9%。

(2) 不合理用药情况:左氧氟沙星用药判定不合理的主要问题为用药时间不合理(疗程过长或过短)。预防用药中,术前 > 1 d 的占 10.2%,有 70.4% 的病例术后用药天数在 5 d 以上;治疗用药中有 76.1% 的病例用药天数少于 3 d 或超过 14 d。上述情况在老年人群中更为突出,占 44.4%。另外,盲目用药占 10.9%。不合理用药中有 19.3% 的病例合并用药在 3 种以上。

讨 论

左氧氟沙星是氧氟沙星的左旋异构体,据报道其抗菌活性主要来自于左旋体,而右旋体主要导致不良反应,因而结构上的改变,使得左氧氟沙星的抗菌活性高于氧氟沙星,而不良反应却大大的降低了,据估

计在相同剂量治疗下,左氧氟沙星的不良反应发生率仅为氧氟沙星的 1/3 左右^[3]。在意大利和美国所做的研究中氧氟沙星不良反应率为 6.49% ($n=2\ 003$) 和 12.3% ($n=2\ 197$)^[4,5],国内未见相关报道。本研究的结果显示左氧氟沙星的不良反应发生率为 3.9%, 低于国外氧氟沙星不良反应发生率,表明左氧氟沙星的结构改变可降低不良反应的发生。另外,浙江新昌制药厂曾进行过一项 1 540 例的追踪调查,左氧氟沙星的不良反应发生率为 3.25%^[6]。在最近一些有关左氧氟沙星注射剂的临床研究中,其不良反应发生率分别为 5% ($n=100$) 和 2.89% ($n=104$)^[7,8]。本研究得到的左氧氟沙星不良反应发生率为 3.9%, 与上述研究基本相同。

文献报道左氧氟沙星不良反应的主要表现为消化系统反应,如胃肠道不适、恶心呕吐等,发热、皮疹、失眠、头痛等神经精神症状以及耳鸣、视物模糊,嗜酸粒细胞增高,天冬氨酸转氨酶(AST)、ALT 升高等^[9,10]。与本次研究出现的症状基本相同,未见损伤器官的不良反应及休克、死亡等严重症状。5 例重度不良反应均为二重感染导致的伪膜性肠炎、真菌性尿道炎和肺部、肠道的霉菌感染等,其中 2 例为肯定,3 例为很可能。所有不良反应在用药处理后均好转或治愈。

老年人存在不同程度的器官功能的退化,药物代谢速度慢,血中血浆蛋白含量降低等情况,药物的不良反应发生率一般较高。有文献报道,超过 60 岁的老年人因药物治疗而发生的不良反应的危险性是一般人的 2.5 倍^[11]。本研究显示左氧氟沙星的不良反应发生率与年龄有明显关系,老年人不良反应发生率是 60 岁以下人群的 2.3 倍。提示临床上对老年人用药要慎重,以减少不良反应的发生。

适当的合并用药可以达到提高疗效、减少副作用的目的,但是很多情况下合并用药可能产生不良的药物相互作用,增加不良反应的发生率。据国外报道,随合并用药品种数的增加,不良反应发生率也相应的增加,国内也有相同报道^[12]。本次研究中左氧氟沙星的合并用药品种数较多,且不良反应发生率有随合并用药品种数的增加而升高的趋势,这也可能是导致左氧氟沙星发生不良反应的原因之一。

据报道患者本人有变态反应(过敏反应)病史,其发生药物过敏反应的机会高于无病史者 4~10 倍,属于发生药物过敏反应的高危者^[13]。在李世荫等^[14]对药物变态反应好发因素的临床研究中,也显

示既往药物过敏史与药物过敏反应的发生显著相关。本研究中既往过敏史是左氧氟沙星不良反应发生的影响因素之一,表明有既往药物过敏史的患者属于发生药物不良反应的高危人群,在临床治疗用药时要慎重。

本次研究发现不合理用药是导致不良反应的主要原因之一,鉴于研究对象不合理用药的比例较高,表明在临床工作中,抗生素的合理使用仍是一个严重问题。不合理的表现主要集中在用药时间不合理,即疗程过短或过长,这也是导致 5 例二重感染发生的主要原因。另外在年龄上,不合理用药有集中于 60 岁以上老年人的趋势,由于老年人机体的特殊性,极易发生不良反应,用药时要格外慎重,此次研究发现的老年人用药不合理(用药时间过短或过长)的趋势应引起临床医生的重视。

(致谢:首都医科大学宣武医院药剂科王育琴、王淑洁;北京大学积水潭医院药剂科何绥平,首都医科大学同仁医院李嘉静、宁艳霞,北京大学第一医院周颖,北京大学第三医院方娟娟,首都医科大学朝阳医院崔玉琪)

参 考 文 献

- 1 李眉. 广谱抗菌药左氧氟沙星. 药学进展, 1998, 22: 41-45.
- 2 吕增春, 吕珊. 抗菌药物合理应用的评价标准. 见: 刘振声, 金大鹏, 陈增辉, 主编. 医院感染管理学. 第 1 版. 北京: 军事医学科学出版社, 2000. 28.
- 3 Rick D, Harriet MB. Levofloxacin: A review of antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. *Drugs*, 1994, 47: 677-700.
- 4 Koverech A, Picari M, Granata F, et al. Safety profile of ofloxacin: the italian data base. *Infection*, 1986, 14 (suppl 4): 335-337.
- 5 Tack KJ, Smith JA. The safety profile of ofloxacin. *Am J Med*, 1989, 87: 78-81.
- 6 浙江医药股份有限公司新昌制药厂市场部. 乳酸左氧氟沙星注射剂北京地区不良反应追踪报告. 中国抗生素杂志, 1999, 24 (增刊): 48-49.
- 7 俞云松, 郑经川, 干梦九, 等. 乳酸左氧氟沙星注射液治疗细菌感染性疾病的临床研究. 中国抗生素杂志, 1999, 24: 39-42.
- 8 曲芬, 姜素椿, 王彦, 等. 盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液与氧氟沙星注射液随机对照治疗细菌性感染 20 例疗效及不良反应观察. 中国抗生素杂志, 2000, 25: 139-143.
- 9 唐建国. 氟喹诺酮药物左氧氟沙星. 国外医药抗生素分册, 1996, 17: 380-387.
- 10 LeDuc AG, Zimmermann AE. Eosinophilia possibly associated with intravenous levofloxacin. *J Pharm Tech*, 1999, 15: 85-87.
- 11 王士雯. 老年人用药问题. 国外医学老年医学分册, 1980, 1: 29.
- 12 孙定人. 药物相互作用与不良反应. 见: 孙定人, 主编. 药物不良反应. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1996. 22.
- 13 顾瑞金. 药物变态反应的流行病学. 见: 顾瑞金, 主编. 药物变态反应. 第 1 版. 北京: 科学出版社, 2001. 104-105.
- 14 李世荫, 周劲松. 药物变态反应好发因素的临床研究——病人因素. 药物流行病学, 1997, 6: 75-78.

(收稿日期: 2001-08-21)

(本文编辑: 段江娟)