

· 药物不良反应与相互作用 ·

盐酸洛美沙星的不良反应

尹文光¹, 许 佼¹, 王 卓² (1. 安徽泗县人民医院, 安徽 泗县 234300; 2. 第二军医大学长海医院, 上海 200433)

摘要 目的: 综述应用盐酸洛美沙星后出现的不良反应及典型病例, 并对其机制及防治进行探讨。方法: 检索近年来国内专业医药期刊中有关盐酸洛美沙星不良反应的报道, 归纳整理典型病例, 分析其发生原因。结果: 盐酸洛美沙星除了一般不良反应外, 尚可能引起过敏反应、肝脏损伤、严重肢痛症等不良反应。少数病例甚至出现休克、死亡等严重后果。结论: 临床在应用中须注意监察、防范。

关键词 洛美沙星; 不良反应

中图分类号: R978.1⁺2 文献标识码: B 文章编号: 1006-0111(2004)03-0180-03

盐酸洛美沙星(lomefloxacin hydrochloride)为含双氟原子的第三代喹诺酮类抗菌药物, 对繁殖期细菌和蛋白质合成抑制期细菌均显示迅速的杀菌作用, 并有明显的抗菌药物后效应(PAE)。其口服生物利用度高, 蛋白结合率低, 半衰期长且抗菌谱广, 对G⁺菌和包括铜绿假单胞菌在内的G⁻菌及部分厌氧菌均有强大的抗菌作用, 故被广泛应用于临床。本药的常见不良反应主要有胃肠道反应、中枢神经系统、皮肤过敏症状以及光敏反应等, 其发生率依次为恶心3.7%、头痛3.3%、光敏2.4%、眩晕2.4%、腹泻1.4%等^[1]。随着临床的广泛应用, 其不良反应报道也逐渐增加。本文搜集近年来专业医药期刊中有关盐酸洛美沙星不良反应的典型报道, 综述如下:

1 不良反应及典型病例

1.1 胃肠道不良反应 常见的症状有恶心、腹泻, 也可有口干、畏食、消化不良、呕吐、腹痛、腹胀、便秘、消化道出血等。一般无需特殊处理, 停药后即可消失。控制给药速度可减少此类反应。据Hooper报道^[2], 在应用洛美沙星治疗2 869例各种感染中, 胃肠道不良反应发生率为5.1% (其中恶心占3.7%), 较其他喹诺酮类常见。

1.2 中枢神经系统不良反应 常见有头痛、眩晕, 也可有失眠、神经质、精神错乱、焦虑、抑郁、激动、恶梦、惊厥、昏迷、震颤等。本药较其他喹诺酮类易发生此类反应。有1例男性患者在应用洛美沙星后出现了舌体伸出口腔、震颤等锥体外系反应症状, 停药后肌注地西洋, 症状消失^[3]。

1.3 肌肉、骨骼系统不良反应 能引起肌肉、骨骼

系统不良反应, 可表现为关节痛、肌肉痛等。一女性患者应用本品后出现右上臂及左下肢严重疼痛, 经治疗后消失^[4]。在各类动物研究中, 洛美沙星显示出对未成熟关节软骨(骺-关节复合体)毒性作用。对成年软骨相应关节作用尚未见报道, 或至少毒性作用非常小。引起幼狗软骨损伤剂量在临床使用治疗范围内, 因此儿童应禁用本药^[5]。本品尚未发现造成肌腱损伤的报道。

1.4 心血管系统不良反应 心血管系统不良反应少见, 可偶有血压波动、水肿、心悸、紫绀等。据喹诺酮类临床前动物研究资料表明, 在静注喹诺酮类后可以诱导心血管不良反应。某些不良反应可以通过组胺释放产生(在饮食引起的镁缺乏动物中观察到)。司帕沙星和格帕沙星有较强的心脏毒性, 但在动物实验研究中10倍剂量的本品也观察到室性心动过速, 临床应用时应避免大剂量长期使用^[5]。

1.5 过敏反应、光敏反应 引起皮疹的较多, 其他有瘙痒、红斑、剥脱性皮炎等。也有极少数病例应用后引起过敏性休克、哮喘, 严重者甚至导致死亡。据杨依麦^[6]报道, 在30例患者静滴本品过程中有17例出现瘙痒、针尖样皮疹。另据丁树盛^[7]报道, 一患者口服本品后出现皮疹、水肿, 随后出现了全身剥脱性皮炎, 停药治疗后痊愈。王彦玲^[8]报道了2例患者静滴本品后出现哮喘发作状态, 及时发现治疗后哮喘状态解除。管钧^[9]等报道, 有2例青年患者静滴本品后出现休克, 经全力抢救, 1例好转、1例死亡。宋瑞华^[10]等也报道了1例静脉滴注本品过敏而导致死亡的病例。国外报道本品光敏反应的发生率为2.4%, 临床表现为皮肤红斑、疱疹, 甚至出现哮喘、休克等严重症状^[2]。国内至今尚未见相关报道。

1.6 肝脏损害 本品主要以原形从肾脏排泄, 对肝脏损害轻微。但老年人肝脏储备及代偿能力降

低,应谨慎使用。有一例80岁老年患者因慢性支气管炎合并肺部感染、肺气肿入院治疗。给予洛美沙星注射液0.2g静滴后,出现了急性肝功能衰竭。立即停用洛美沙星,给予保肝退黄,促进肝细胞再生,对症治疗,治愈出院^[11]。因此肝功能不良者应慎用本药。

1.7 与其它药物联合应用引起的不良反应 本品与其他药品联合应用后也有一些不良反应报道。1例22岁女性患者,口服盐酸洛美沙星、尼美舒利、三七总苷片后肝脏严重受损,给予对症治疗后治愈出院^[12]。其原因可能为:尼美舒利与洛美沙星同服会使血浆中游离型的洛美沙星增多,毒性增大。又因三七总苷的扩血管作用,促使上述两药体内分布增加,延缓洛美沙星、尼美舒利排泄,加重蓄积,导致上述不良反应。另有一男性患者,22岁。在使用洛美沙星、丁胺卡那、654-2等药物治疗后,出现了突发性耳聋(药物性),经治疗后未能完全恢复^[13]。其原因可能为洛美沙星使丁胺卡那在外耳淋巴液中分布浓度增高,使内耳感觉毛细胞受损所致。

1.8 其他不良反应 本品除以上不良反应外,尚有呼吸系统(如胸痛、呼吸困难、支气管痉挛等)、泌尿生殖系统(如少尿、血尿、无尿、阴道炎、睾丸炎等)、血液系统(如血红蛋白、血小板、白细胞减少,嗜酸性粒细胞、单核细胞增多)以及多汗、疲乏、畏寒、耳鸣、结膜炎、眼痛等少见不良反应。

2 讨论

2.1 在包括洛美沙星在内的第3代喹诺酮类抗菌药结构中均含有氟原子,具有一定的脂溶性,能较好的透过血脑屏障进入脑组织,可抑制神经递质GABA,使中枢兴奋性增高而出现头痛、失眠、兴奋、欣快、不安、幻听、肢麻、恐惧以致精神失常、癫痫等;也可出现颜面潮红、局部红肿、全身或四肢奇痒、风疹块等变态反应症状;以及支气管和胃肠道平滑肌痉挛所致的呼吸困难、腹痛、肠痉挛、肠鸣音亢进等呼吸或消化道症状;胸闷、心率加快、血压升高等心血管症状以及罕见的其他症状。喹诺酮类药物中洛美沙星、氧氟沙星、氟罗沙星具有较强的中枢神经系统毒性。有资料^[5]显示在就餐、就寝时服药可减轻眩晕、轻度头痛的发生。有癫痫等中枢神经病史的患者应禁用本药。

2.2 本品由于结构中8位被氟取代,8位与药物动力学特性及抗厌氧菌活性有关。而光敏反应主要受8位取代基的影响,在此位置上F比Cl和N有更强的光毒性。所以洛美沙星所致的光敏反应在喹诺酮类药物中最常见,且发生率随用药时间延长而增高,

甚至无阳光照射也可发生,此类药物可诱导单纯态氧和原子团,而引起严重的组织损害^[5]。临床常表现为从中度的红斑到严重的大疱疹,但也可引起低血压、休克、哮喘、呼吸暂停、喉痉挛、Steven-Johnson综合征和表皮坏死溶解等严重的光敏反应。为减少光敏反应的发生在用药期间和停药期间(数日),避免暴露在直接或间接的阳光及紫外线下。为减少光毒性也可晚上服用。一旦发生光敏反应,即应中断治疗并进行效应处理。用药期间应多饮水。

2.3 洛美沙星自体内排泄速度较慢($t_{1/2}$ 平均为7h)。主要通过肾小球滤过和肾小管分泌。排泄量于剂量成正比,随时间延长而增大,肾清除率占总体清除率的65%。自尿排泄的洛美沙星大量为原形,少量为其代谢物。肾功能减退患者 $t_{1/2}$ 延长至30~40h以上,自尿排泄量降至1%~5%^[2]。肾功能不良的患者应避免使用本品,或使用时应酌减剂量,并监测血药浓度;否则易引起蓄积中毒。对肾功能正常者也应避免大剂量使用,以免发生结晶尿及肾衰。本品应尽量避免与有高肾毒性的药物合用。

2.4 喹诺酮类药物可能通过一个镁原子结合DNA回旋酶复合物,实验资料说明,喹诺酮类药物的软骨毒性与药物的镁螯合物特性相关。已有资料^[4]表明喹诺酮类药物引起的软骨损伤可通过补充镁和(或)维生素E而减少,该假说被进一步证实。本品可引起严重肢端疼痛,机制可能与其影响内分泌及代谢有关。以前有报道其对肌肉骨骼系统有影响,可引起腿痉挛、关节痛等。有此类疾病者应慎用本药。

2.5 本品可使茶碱血药浓度波动,但无显著临床意义。硫糖铝和制酸药可使本品吸收速率减慢25%,AUC降低约30%,如在本品服用前4h或服用后2h服硫糖铝或制酸药则影响甚微。丙磺舒可延迟本品的排泄,使平均AUC增大63%,平均 t_{max} 延长50%,平均 C_{max} 增高4%。本品可加强口服抗凝血药如华法林等的的作用,联用时应监测凝血酶原时间及其他项目^[1]。本类药物还可阻断抑制性神经递质(GABA)与受体结合而致神经系统不良反应,当本类药物与芬布芬等非甾体抗炎药联合应用时,前者致惊厥可得到明显加强,二者应避免合用。据Jichi医学院临床药理研究室一项研究成果表明,给予健康志愿者口服200mg洛美沙星及300mg雷尼替丁后,可使洛美沙星AUC显著升高,半衰期延长。其原因可能为胃肠吸收的增加和肾清除率的下降,合用后洛美沙星的总体清除率降低7.8%,肾清除率减少22%^[14]。

2.6 据卫生部药品不良反应监测中心统计显示,

在喹诺酮类药物中,洛美沙星致过敏反应为 70.9%,明显高于其它喹诺酮类药物,如环丙沙星(31.8%),氧氟沙星(19.5%)等^[15]。因此在使用本药过程中,护士应加强巡视,医生注意观察,详细询问过敏史,尤其对具过敏体质者更应谨慎使用。

参考文献:

- [1] 贾公孚,谢惠民.药害临床防治大全[M].北京:人民卫生出版社,2002.767.
- [2] 于守.洛美沙星[J].国外医药抗生素分册,1999,20(4):184.
- [3] 王延茗.静脉滴注洛美沙星引起锥体外系反应一例[J].医药导报,1998,17(5):348.
- [4] 李中文,王金山,李盛仙.洛美沙星致严重肢痛症[J].药物不良反应杂志,2003,5(2):125.
- [5] 仲兆金.喹诺酮类药物的毒性[J].国外医药抗生素分册,2001,22(1):31.
- [6] 杨依表.洛美沙星致皮疹 17 例[J].中原医刊,2001,28(11):封 4.

- [7] 丁树盛.口服洛美沙星致全身剥脱性皮炎 1 例[J].德兴医药通讯,2002,(4):40.
- [8] 王彦玲.盐酸洛美沙星致过敏性哮喘 2 例[J].河北医药,2003,25(3):233.
- [9] 管钧,吴延辉.洛美沙星注射液致过敏性休克 2 例[J].药物流行病学,2002,11(5):264.
- [10] 宋瑞华,王辉,孙桂琴.盐酸洛美沙星静脉滴注过敏死亡一例[J].中国城乡企业卫生,2002,5:39.
- [11] 黄宁侠,吕颖.洛美沙星致急性肝功能衰竭一例报告[J].青海医药杂志,2002,32(7):45.
- [12] 关英,徐峰.洛美沙星、尼美舒利、三七总苷合用引起肝脏损害[J].药物不良反应杂志,2002,4(2):129.
- [13] 张爱萍.洛美沙星与丁胺卡那合用致永久性耳聋 1 例[J].齐齐哈尔医学院学报,2002,23(2):239.
- [14] Sudoh T, Fujimura A, Harada K, *et al.* Effect of ranitidine on renal clearance of lomefloxacin[J]. Eur J Clin Pharmacol, 1996, 51(1):95.
- [15] 朱永琪,王鲁平.喹诺酮类抗菌药 ADR 监察[J].中国药房,1998,9(1):36.

收稿日期:2003-03-03

感冒通 854 例不良反应文献分析

马慧芬(浙江省绍兴市人民医院,浙江 绍兴 312000)

摘要 目的:了解感冒通所致不良反应情况。方法:检索 1993~2002 年《中国生物医学文献数据库》,查阅国内公开发行的相关资料进行分析。结果:男 520 例,女 334 例,不良反应出现时间最短 30min,大多数发生在口服 6~72h 内,儿童多见。

关键词 感冒通;药物不良反应

中图分类号:R971.1⁺ 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2004)03-0182-03

感冒通是临床应用较广的感冒症状缓解剂,临床常用于发热、头痛、咽红等感冒症状的治疗药物,其主要成分为双氯芬酸、人工牛黄各 15mg、氯苯那敏 2.5mg。双氯芬酸是主要成份,通过抑制前列腺素合成而起到解热镇痛的作用。该药在临床应用中不良反应报道较多,本文通过文献检索,对其不良反应进行综合分析,为临床安全用药提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

①数据库检索:数据库《中国生物医学文献数据库》(光盘),关键词:感冒通、不良反应。文献时限 1993~2002 年。②手工查阅国内公开发行的医药

期刊 44 种,按照年龄、性别和器官系统损害的病历,进行分类统计和分析。

2 结果

2.1 检索结果 通过《中国生物医学文献数据库》(光盘),获得文章 183 篇,手工查阅获得文章 23 篇,通过文题和摘要,筛选出文章 181 篇,其中临床研究 34 篇,个例报道 131 篇,综述 16 篇,病例数为 854 例。

2.2 年龄与性别分布 854 例不良反应报道中,男 520 例,女 334 例,年龄最小的为 26d,最大的为 71 岁,各年龄组病例数见表 1。大多发生于儿童,15 岁以下儿童占总数的比例高达 80.56%,其中 5~15 岁年龄占 68.74%。