

左氧氟沙星不良反应潜在危险因素分析

张颖¹, 陈欢², 吴斌¹, 徐珽^{1*}

(1. 四川大学华西医院 临床药学部, 成都 610041; 2. 四川大学 华西药学院, 成都 610041)

【摘要】目的: 分析左氧氟沙星的药物不良反应, 探讨不良反应的潜在危险因素。**方法:** 借鉴系统评价方法, 计算机检索 Ovid medline、Ovid embase、CBM、CNKI、VIP、万方等数据库中从建库至 2017 年 12 月 29 日关于左氧氟沙星不良反应危险因素相关报道。**结果:** 共纳入 97 篇文献。左氧氟沙星不良反应主要集中在感觉、消化、神经系统, 占 82.58%。左氧氟沙星不良反应的危险因素排名前 7 位的分别为患者年龄、单日剂量、合并用药种类、给药途径、患者性别、用药疗程、过敏史/药物种类。**结论:** 左氧氟沙星不良反应较常见, 密切关注具备多种潜在危险因素的患者, 可能有助于降低左氧氟沙星药害事件, 提高用药安全性。

【关键词】 左氧氟沙星; 不良反应; 危险因素

【中图分类号】 R978.12

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)04-0061-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.04.014

Potential risk factors for adverse drug reactions of levofloxacin

ZHANG Ying¹, CHEN Huan², WU Bin¹, XU Ting^{1*}

(1. Department of clinical Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 Objective: To analyze the adverse drug reaction (ADR) of levofloxacin and identify the potential risk factors. **Methods:** The database such as Ovid medline, Ovid embase, CBM, CNKI, VIP, and Wanfang were searched from inception to December 29, 2017 for literatures related to the risk factors of adverse reactions of levofloxacin. **Results:** A total of 97 articles were included. The main ADR of levofloxacin involved sensory, digestive and nervous systems, accounting for 82.58% of the total. The top 7 potential factors for adverse reactions to levofloxacin were age, daily dose, combination type, administration route, gender, drug treatment and allergy/medication type. **Conclusion:** ADR to levofloxacin are common in clinical practice. It may be beneficial to reduce the incidence of ADR and improve drug safety of levofloxacin by paying close attention to patients with a multiple potential risk factors.

【Key words】 levofloxacin; adverse reactions; potential risk factors

左氧氟沙星是临床常用的第三代喹诺酮类抗菌药物, 具有口服吸收迅速, 抗菌活性强等优点, 在临床中广泛用于治疗敏感菌引起的感染^[1-2]。长期的临床实践表明: 左氧氟沙星会导致广泛的不良反应^[3-4]。2016 年《国家药品不良反应监测年度报告》中, 排名首位的是抗感染类药物, 而左氧氟沙星位居抗感染药物之首^[5]。传统的危险因素建立方法主要基于研究者的临床经验和文献报道, 可能存

在漏检危险因素变量的可能。本研究采用系统评价方法, 全面检索、筛选左氧氟沙星不良反应危险因素研究文献, 对纳入文献的不良反应相关危险因素进行汇总、整理、分析, 以期后续构建左氧氟沙星导致不良反应的预测模型提供参考数据, 降低危险因素漏检风险, 提高左氧氟沙星临床用药安全性。

【收稿日期】 2018-09-11

【作者简介】 张颖, 女, 硕士, 药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (028)85422692; E-mail: 317389149@qq.com

【通信作者】 *徐珽, 男, 博士, 主任药师; 研究方向: 临床药学和循证药学; Tel: (028)85422965; E-mail: tingx2009@163.com

1 资料与方法

1.1 资料

本研究基于左氧氟沙星的不良反应相关因素分析文献, 语种不限。纳入标准: ①研究类型: 以药品不良反应相关因素分析为研究内容的随机对照试验、队列研究、病例-对照研究等; ②研究对象: 经临床确诊为细菌感染者, 诊断依据相关感染诊断标准; ③干预措施: 符合左氧氟沙星药品说明书或相关细菌感染临床治疗指南, 使用左氧氟沙星治疗者; ④结局指标: 药品不良反应及相关独立危险因素。排除标准: ①排除文献类型为毕业论文、综述、会议摘要及重复发表等; ②排出联合用药方案的文献。

1.2 方法

1.2.1 检索方法 计算机检索主要英文数据库: Ovid medline、Ovid embase, 检索词包括 levofloxacin、adverse reaction; 中文数据库 CBM、CNKI、VIP 和 Wanfang data, 检索词包括左氧氟沙星、不良发应。检索时限从各自数据库建库至 2017 年 12 月 29 日。检索采用主题词和自由词联合检索的方式。

1.2.2 文献筛选 剔除重复文献, 首先根据文章标题和摘要部分, 进行初步筛选, 排除明显不符合纳入标准的文献; 然后对初筛时不能确定是否纳入的文献获取全文后进一步排查; 对筛选结果整理核对, 确定最终纳入的文献。文献筛选和资料提取均由 2 名研究人员独立进行, 交叉复核结果。

1.2.3 提取内容 文献一般信息 (第一作者、作者单位、发表时间、研究类型); 受试者信息 (样本量、年龄构成、性别构成、基础疾病等); 干预措施信息 (干预药物的来源、剂型, 给药剂量、途径、频次、疗程, 目标治疗疾病等); 危险因素信息 (纳入文献中提及的左氧氟沙星所致不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 的潜在危险因素指标, 指标结果等)。

1.3 统计分析

采用 excel 2013 软件进行数据整理、汇总分析。

2 结果

2.1 一般情况

共检索文献 637 篇, 剔除重复文献 (213 篇) 后阅读文章标题、摘要排除明显不符文献后剩余 152 篇。阅读全文后复筛后, 最终确定纳入共 97 篇

报道 (国内文献 95 篇, 国外文献 2 篇), 涉及 20 篇前瞻性研究与 77 篇回顾性研究)。在纳入的 97 篇报道中, 共涉及 8000 例使用左氧氟沙星的患者 (黄种人, 155 例日本人, 7845 例中国人), 包括女性患者 3571 例, 男性患者 3350 例, 以及未报道患者性别的有 1079 例。纳入研究的 8000 例患者中, 左氧氟沙星给药日剂量 ≤ 200 mg 的有 1542 例, 日剂量 200 ~ 300 mg 的有 218 例, 300 ~ 400 mg 的有 815 例, >400 mg 的有 1134 例, 另有 4291 例的给药剂量未详细报道。使用左氧氟沙星注射剂的共 4191 例, 使用片剂的共 812 例, 胶囊的 37 例, 剂型未详细报道的 2960 例。

2.2 左氧氟沙星所致不良反应特征

纳入研究的 8000 例患者中, 5800 例出现 ADR (表 1), ADR 累及最多的前 3 位系统分别为: 感觉系统 1977 例 (34.08%)、消化系统 1964 例 (33.86%)、神经系统 849 例 (14.64%), 共占有 ADR 的 82.58%。

表 1 左氧氟沙星不良反应特征分析 (n = 5800)

涉及系统	临床表现	例数	构成比 (%)
感觉系统	皮疹、皮肤瘙痒、静脉炎等	1977	34.08
消化系统	腹部不适、恶心、呕吐等	1964	33.86
神经系统	失眠烦躁、头晕、头痛等	849	14.64
呼吸系统	呼吸困难、药源性哮喘、喉头水肿等	84	1.45
循环系统	心悸、胸闷、白细胞减少等	525	9.04
运动系统	跟腱炎、关节肿痛 (关节疼痛) 等	84	1.46
泌尿系统	肾功能异常、血尿等	140	2.41
其他	发热、过敏性休克、出汗等	177	3.06
合计		5800	100.00

2.3 导致左氧氟沙星不良反应的潜在危险因素

纳入分析的 97 篇文献中, 汇总得到 31 项左氧氟沙星导致不良反应的潜在危险因素, 归纳为 3 类: 患者相关因素、药物相关因素和护理相关因素。潜在的危险因素详见表 2。

表 2 文献报道的左氧氟沙星 ADR 潜在危险因素情况

危险因素	文献数量 (篇)	报道为危险因素 (篇)	构成比 (%)
患者因素			
年龄	71	67	94.30
性别	44	25	56.80
过敏史	23	20	86.90

续表 2 文献报道的左氧氟沙星 ADR 潜在危险因素情况

危险因素	文献数量 (篇)	报道为危险 因素(篇)	构成比 (%)
患者因素			
患者体质	5	4	80.00
疾病严重程度	3	3	100.00
住院时间	3	3	100.00
原患疾病	2	2	100.00
就诊时间	1	1	100.00
进食	1	1	100.00
体重指数	1	1	100.00
药物因素			
单日给药剂量	57	53	93.00
合并用药种类	46	45	97.80
给药途径	29	29	100.00
用药疗程	27	24	88.90
药物浓度	5	5	100.00
药物理化性质	4	4	100.00
给药频次	2	2	100.00
单次给药剂量	1	1	100.00
药品规格(来源)	4	0	0.00
护理因素			
滴速	8	8	100.00
导管堵塞	3	3	100.00
中心静脉导管留置时间	3	3	100.00
护理操作技术	3	3	100.00
药物配制	1	1	100.00
药液放置时间	1	1	100.00
输液时间	1	1	100.00
液体的温度	1	1	100.00
溶媒	1	0	0.00
用药不合理	2	2	100.00
用药指导	1	1	100.00

3 讨论

本次研究发现左氧氟沙星引发的 ADR 涉及多个方面, 绝大部分不良反应程度较轻, 患者一般只需及时停药, 并依照医护人员要求, 采取相对应的治疗方式, 多数可以耐受, 并且不影响后续用药^[6]。然而, 左氧氟沙星导致严重不良反应也时有发生, 虽然这些严重的不良反应发生概率极低, 但是一旦发生, 给病患带来灾难将是难以估计的。

患者年龄、单日给药剂量、合并用药种类、给药途径, 作为左氧氟沙星不良反应的潜在因素排名前 4 位, 阳性报道次数都超过 20 次。患者年龄是较为公认的 ADR 危险因素, 老年人药代动力学的改

变, 易导致药物在体内蓄积量升高, 血药浓度增高而引发 ADR^[7]。患者年龄越大, 出现不良反应的概率越高, 部分文献报道超过 60 岁的患者出现不良反应的概率会高于其他年龄阶段。依照左氧氟沙星药品说明书, 左氧氟沙星 18 岁以下禁用, 但是本次研究中, 仍发现 18 岁以下的左氧氟沙星患者共 6 例, 说明临床仍存在不按药品说明书处方的情况存在。在单日剂量方面, 药品说明书提示, 左氧氟沙星常用日剂量为 0.2~0.4 g, 严重感染可以增剂量至 0.6 g。文献中仍有涉及到使用左氧氟沙星日剂量达 0.8 g 共 15 例。患者体内药物蓄积的量与日剂量大小密切相关, 日剂量升高, 增加了不良反应发生的概率。在给药途径方面, 本研究调查可知, 在临床上, 左氧氟沙星给药多采用静脉注射(针剂: 4191 例), 口服给药较少(片剂的共 812 例, 胶囊 37 例)。静脉注射由于直接入血, 生物利用度较口服给药显著提高, 然而, 也正因其缺乏胃肠道给药的首过效应, 静脉注射易导致血药浓度猛增, 易导致不良反应发生^[8]。综上, 为防止因左氧氟沙星的使用给患者带来身体的损害, 特别是避免严重的损害, 合理使用左氧氟沙星。

一些因素是否为危险因素尚存在争议, 包括患者年龄、患者性别、单次给药剂量、用药疗程、合并用药种类、过敏史/药物种类、患者体质/病史。其中, 关于患者性别是否是左氧氟沙星不良反应的危险因素分歧最大, 是否占比达 1.32:1。考虑分歧的原因可能来自地域差异; 研究选取的时间跨度差异; 选取样本本身存在各方面差异; 各危险因素很难完全独立比较而引入的误差等。这些争议提示大家, 对于这些不良因素目前的研究仍有不足, 急需更深入的研究。

现代的预测模型多以预测疾病或易患病体质为主, 预测化合物毒性的模型预测重心以降低药物开发风险、用于筛选先导化合物的方面, 而真正针对临床已上市的药物, 特别是像左氧氟沙星这样的临床常用药, 不良反应预测模型却仍然缺乏。左氧氟沙星的不良反应居高不下的报告率, 呼唤药品不良反应预测相关研究工作的开展, 这个信号需要研究者加以重视。

本研究也存在一定局限性, 检索到的文献中存在着诸如数据质量参差不齐、判定分类标准不统一、年龄分布表现方式不统一、数据报道不完全等

问题, 加大了整理的难度, 降低了所得结论的准确性。其次, 限于原始研究报道数据的局限, 所得结果的一致性不够好。由于临床报道描述差异, 很难将所有症状都严格、一致归类, 导致结果展现不够精确。

【参考文献】

- [1] Graninger W, Zeitlinger M. Clinical applications of levofloxacin for severe infections [J]. *Chemotherapy*, 2004, 50 (Suppl): S16-S21.
- [2] 张菁, 郁继诚, 施耀国, 等. 左氧氟沙星药代动力学/药效学研究[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(27): 1926-1932.
- [3] 管玫, 金朝辉, 杨娟. 282例左氧氟沙星不良反应报告分析

[J]. *中国药物警戒*, 2007, 4(3): 158-161.

- [4] 单爱莲, 赵桂元, 钱思源, 等. 左氧氟沙星不良反应的国内外文献个案调查与分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2012, 28(3): 212-217.
- [5] 国家食品药品监督管理总局. 国家药品不良反应监测年度报告(2016年)[J]. *中国药物评价*, 2017, 34(3): 234-240.
- [6] 胡逸微. 喹诺酮类药物临床应用中的不良反应研究[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(30): 109-111.
- [7] 吴润莲. 2010—2012年某校医院盐酸左氧氟沙星注射液不良反应分析[J]. *中国校医*, 2013, 27(6): 432-433.
- [8] 龙勇. 盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液不良反应分析[J]. *临床合理用药杂志*, 2014, 7(8): 68-69.

(本文编辑: 杨昕)

(上接第46页)

【参考文献】

- [1] 陈莲珍, 何铁强. 肠外营养液规范化配置和稳定性探讨[J]. *中国药房*, 2012, 23(33): 3156-3157.
- [2] 中华医学会肠外肠内营养学分会. 成人围手术期营养支持指南[J]. *中华外科杂志*, 2016, 54(9): 641-657.
- [3] Singer P, Blaser A R, Berger M M, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit[J]. *Clin Nutr*, 2019, 38(1): 48-79.
- [4] 中华医学会肠外肠内营养学分会. 肿瘤患者营养支持指南[J]. *中华外科杂志*, 2017, 55(11): 801-829.
- [5] Gomes F, Schuetz P, Bounoure L, et al. ESPEN guidelines on nutritional support for polymorbid internal medicine patients[J]. *Clin Nutr*, 2018, 37(1): 336-353.
- [6] Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients[J]. *Clin Nutr*, 2017, 36(1): 11-48.
- [7] Weimann A, Braga M, Carli F, et al. ESPEN Guideline: Clinical Nutrition in Surgery[J]. *Clin Nutr*, 2017, 36(3): 623-650.
- [8] McClave S A, Taylor B E, Martindale R G, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) [J]. *J.PEN J Parenter Enteral Nutr*, 2016, 40: 159-211.
- [9] McClave S A, DiBaise J K, Mullin G E, et al. ACG clinical guideline: Nutrition Therapy in the Adult Hospitalized Patient [J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(3): 315-334.
- [10] Critical Care Nutrition at the Clinical Evaluation Research Unit. Canadian clinical practice guidelines 2015 [EB/OL]. (2018-11-23) [2019-02-21]. <http://www.criticalcarenutrition.org>.

- [11] Eswaran S, Muir J, Chey W D. Fiber and functional gastrointestinal disorders[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(5): 718-727.
- [12] Nguyen D L, Limketkai B, Medici V, et al. Nutritional strategies in the management of adult patients with inflammatory bowel disease: dietary considerations from active disease to disease remission[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2016, 18(10): 55-58.
- [13] Escuro A A, Hummell A C. Enteral formulas in nutrition support practice: is there a better choice for your patient[J]. *Nutr Clin Pract*, 2016, 31(6): 709-722.
- [14] Corsino L, Dhatariya K, Umpierrez G. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitalized patients. Last update: October 1, 2017 [EB/OL]. (2018-11-23) [2019-02-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279093/>.
- [15] 石炜业, 刘力. 肿瘤细胞的能量代谢特征及其临床应用[J]. *转化医学电子杂志*, 2017, 4(9): 9-12.
- [16] Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver [J]. *Hepatology*, 2014, 60(2): 715-735.
- [17] Ikizler T A. A patient with CKD and poor nutritional status[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(12): 2174-2182.
- [18] Palavsky P M, Liu K D, Brophy P D, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61(5): 649-672.
- [19] Rice T W, Wheeler A P, Thompson B T, et al. Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury[J]. *JAMA*, 2011, 306(14): 1574-1581.

(本文编辑: 杨昕)