

444例口服苹果酸奈诺沙星胶囊患者不良反应发生情况

俞文瑾¹, 谭佳颖², 谢泽宁³, 张月圆⁴, 张亮^{1*}

1. 复旦大学附属华山医院 药剂科, 2. 重症医学科, 上海 200040; 3. 联仁健康医疗大数据科技股份有限公司, 上海 201210; 4. 浙江医药股份有限公司新昌制药厂, 浙江 新昌 312500

【摘要】目的 观察苹果酸奈诺沙星胶囊的安全性。**方法** 观察口服苹果酸奈诺沙星的患者在用药期间发生的不良反应, 进行不良反应与药物的关联性评价, 筛选出不良反应报告, 分析患者的年龄和性别分布、原患疾病情况、用药方案、不良反应发生的时间、累及系统和临床表现、严重程度及结局等。**结果** 2017年1月至2019年2月, 共入选全国12个城市的444例患者, 其中442例采用口服苹果酸奈诺沙星500 mg、每日1次治疗方案(包括46例用药时间超说明书), 另外2例采用750 mg、每日1次治疗方案。共有5例不良反应报告, 不良反应发生率为1.13%, 均发生于给药后4 d内; 累及系统主要为胃肠道系统(占2.03%)和神经系统(占0.45%)。所有疗程超说明书的病例未出现药品不良反应。**结论** 口服苹果酸奈诺沙星500 mg、每日1次治疗方案具有良好的安全性, 不良反应发生率较低。

【关键词】 奈诺沙星; 药品不良反应; 安全性

【中图分类号】 R978.69

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2021)07-0021-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.07.005

Adverse reactions of oral Nemonoxacin Malate capsules in 444 patients

YU Wen-jin¹, TAN Jia-ying², XIE Ze-ning³, ZHANG Yue-yuan⁴, ZHANG Liang^{1*}

1. Department of Pharmacy, 2. Department of Critical Care Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; 2. LIANREN Digital Health Co., Ltd., Shanghai 201210, China; 3. Zhejiang Medicine Co., Ltd., Xinchang Pharmaceutical Factory, Zhejiang Xinchang 312500, China

【Abstract】Objective To investigate the safety of oral administration of Nemonoxacin Malate capsules. **Methods** To observe the adverse events of patients with oral administration of Nemonoxacin Malate during medication, evaluate the correlation between adverse events and drugs, screen out adverse reaction reports, analyze the age and gender distribution of patients, the original disease situation, medication plan, the time of occurrence of adverse reactions, involved system and clinical manifestations, severity, outcome, etc. **Results** From January 2017 to February 2019, a total of 444 patients from 12 cities in China were enrolled in this study, of which 442 patients were treated with 500 mg once daily (including 46 patients whose medication time exceeded the instruction), and the other 2 patients were treated with 750 mg once daily. A total of 5 cases of adverse reactions were reported, the incidence of adverse reactions was 1.13%, all occurred within 4 days after administration; the main involved systems were gastrointestinal system (2.03%) and nervous system (0.45%). No adverse drug reaction was observed in cases whose course of treatment exceeded the instruction. **Conclusion** The 500 mg qd regimen of oral Nemonoxacin Malate had favorable safety, and its overall adverse reaction rate was low.

【Key words】 Nemonoxacin; adverse drug reaction; safety

奈诺沙星(Nemonoxacin, TG-873870)是一种新型C-8甲基无氟喹诺酮类药物, 现用品种为苹果酸奈诺沙星(Nemonoxacin Malate), 是我国独有1.1类创新

药, 其口服剂型于2016年在中国批准生产并上市^[1]。体外抗菌活性及临床试验显示, 奈诺沙星是一种对于革兰阳性菌、革兰阴性菌及非典型病原体均有较强抗

*通信作者: 张亮, E-mail: cathy Zhangliang@126.com

菌活性的广谱抗菌药物,抗菌谱包括肺炎链球菌[包含对青霉素敏感、中介及耐药的肺炎链球菌(*penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae*, PRSP)]、金黄色葡萄球菌[包含对甲氧西林敏感及耐药的金黄色葡萄球菌(*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA)]、流感嗜血杆菌、副流感嗜血杆菌、肺炎克雷伯杆菌、大肠埃希菌、卡他莫拉菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、肺炎支原体、肺炎衣原体和嗜肺军团菌等^[2]。文献报道,奈诺沙星口服制剂安全性良好,药品不良反应(*adverse drug reaction*, ADR)少而轻微,耐受性好^[2]。随着奈诺沙星胶囊的临床应用日益增多,其安全性数据需进一步补充完善。本研究收集了2017年1月至2019年2月上海、广州、成都、长沙、武汉、黄石、沈阳、南京、常州、苏州、无锡、杭州等12个城市共16家医院服用苹果酸奈诺沙星胶囊患者的相关信息,观察该药的不良反应。现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

16家医院因医疗需要接受苹果酸奈诺沙星胶囊口服治疗的门诊及住院患者。入选标准:①感染部位为呼吸道、泌尿道或皮肤软组织;②年龄 ≥ 18 岁。排除标准:①已知对苹果酸奈诺沙星的任何成分或其他喹诺酮类过敏者;②怀孕和哺乳期妇女;③严重肝肾功能不全者;④原有QT间期延长者;⑤未矫正的低钾血症者;⑥服用Ia类(如奎尼丁、普鲁卡因胺)或Ⅲ类(如胺碘酮、索他洛尔)抗心律失常药物者;⑦神志不清或精神失常者。符合以上任一排除标准者均不能入选。

1.2 方法

1.2.1 调查方法 采用多中心、前瞻性观察性研究方法。共计16家医院参加本研究,按统一的调查方案入选及排除病例,进行各项观察并填写药品重点监测信息反馈表。

1.2.2 用药方法 苹果酸奈诺沙星胶囊(每粒含量0.25 g,生产厂家:浙江医药股份有限公司新昌制药厂)均为口服给药,每日剂量、用法及疗程遵医嘱。

1.2.3 观察指标 详细记录患者的年龄、性别、感染

部位,苹果酸奈诺沙星胶囊的剂量、用法及疗程,发生不良反应时的症状、体征、实验室指标及不良反应发生的时间、程度和转归。

1.2.4 判定标准 ①不良反应的关联性评价:根据不良反应的发生与药物使用是否有合理的时间顺序,药物反应类型以及停药后反应是否减轻、消失或重现,将不良事件与研究药物的关联性评价为肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关和肯定无关^[3]。其中评价为肯定有关、很可能有关、可能有关的病例计为服用奈诺沙星后发生不良反应的病例。②严重不良反应:导致死亡、危及生命、需住院或延长住院时间、导致持续的或严重的残疾或机能不全、导致先天性畸形或出生缺陷、癌症等^[3]。③不良反应的严重程度:可分轻、中、重度。轻度为轻微自觉症状,可耐受,不影响日常生活活动,症状呈一过性,在继续用药期间自行缓解,无需治疗。中度为症状较明显,影响受试者日常生活活动,症状持续时间较长,可自行缓解或对症治疗后缓解。有可能干扰研究用药的使用,如需减少药物剂量或停药等。重度为受试者机体功能受损,失去正常工作、生活能力,症状持续时间长,需停药并经适当处理后方能缓解^[3]。不良反应重度者不一定为严重不良反应,除非符合上述严重不良反应标准。

2 结果

2.1 病例来源

共收到12个城市16家医院的444例可评价病例。其中上海321例(来源于上海市肺科医院),广州10例(来源于广州市胸科医院),华东地区16例(无锡市人民医院5例、苏州大学附属第一医院4例、常州市第三人民医院4例、南京大学医学院附属鼓楼医院2例、浙江大学医学院附属第一医院1例),西南地区66例(中南大学湘雅医院57例、四川大学华西医院8例、成都市第二人民医院1例),华中地区21例(黄石市中心医院8例、武汉市中心医院7例、湖北省中医院5例、武汉市第三医院1例),东北地区10例(中国医科大学附属盛京医院5例、沈阳东方医疗集团菁华医院5例)。

2.2 患者一般情况及用药情况

444例可评价病例中住院患者有18例(占4.05%),门诊患者426例(占95.95%)。男女比例为1.28:1。平均年龄为(53.59±14.45)岁,年龄最小18岁,最大89岁,患者性别及年龄分布见表1。感染部位涉及呼吸道、泌尿道及皮肤软组织,其中呼吸道感染409例(占92.12%)、泌尿道感染33例(占7.43%)和皮肤软组织感染2例(占0.45%)。

表1 患者的年龄和性别分布[n(%)]

年龄(岁)	男性	女性	合计
18~30	26(5.86)	10(2.25)	36(8.11)
31~40	31(6.98)	21(4.73)	52(11.71)
41~50	43(9.68)	36(8.11)	79(17.79)
51~60	59(13.29)	60(13.51)	119(26.80)
61~70	56(12.61)	49(11.04)	105(23.65)
71~80	25(5.63)	16(3.60)	41(9.23)
81~89	9(2.03)	3(0.68)	12(2.70)
合计	249(56.08)	195(43.92)	444(100.00)

在444例患者中,2例(0.45%)泌尿道感染患者口服750 mg,每日1次;其余442例(99.55%)口服500 mg,每日1次。用药疗程是连续服用1~30 d,平均(6.8±2.4) d。有46例(10.36%)患者用药时间超出说明书要求,其中41例(9.23%)为12~14 d,4例(0.90%)为15 d,1例(0.23%)为30 d。

2.3 不良反应发生情况

2.3.1 不良反应发生情况及关联性评价 444例患者中共有54例进行了用药前后的血常规检测,未见白细胞或中性粒细胞减少。不良反应报告共有6例(1.35%),全部为临床一般不良反应。无严重不良反应。关联性评价5例为很可能有关,1例为可能无关。

故而筛选出不良反应报告共5例(1.13%)。5例均为一般轻度不良反应(男性2例、女性3例。),感染部位均为呼吸道,用药方案为500 mg、每日1次。5例不良反应报告中,痊愈1例(20.00%),停药后未再次使用奈诺沙星;好转4例(80.00%),其中1例停药2 d,后再次使用奈诺沙星改为餐后服用,胃肠道症状缓解,另3例未停药,症状在餐后服药或服用温水后好转。见表2。

2.3.2 不良反应累及的器官和(或)系统分类情况 按照WHO-ART进行器官系统分类,本次调查中苹果酸奈诺沙星胶囊不良反应累及器官和(或)系统共有2类:胃肠道系统(9例次,发生率2.03%)和神经系统(2例次,发生率0.45%),临床表现为恶心(4例次)、上腹痛(1例次)、腹痛(1例次)、腹部不适(1例次)、呕吐(1例次)、腹泻(1例次)、头昏(1例次)、头痛(1例次)。

3 讨论

近年来社区获得性感染的抗菌药物耐药问题引起关注,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、多重耐药(multidrug-resistant, MDR)铜绿假单胞菌和产超广谱β-内酰胺酶的肠杆菌科细菌,这些以前只在医院环境中出现的细菌,如今已出现在社区^[4-5]。奈诺沙星对大多数革兰阳性球菌(包括耐青霉素肺炎链球菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌)、非典型病原体 and 大部分革兰阴性菌表现出广谱抗菌活性,且具有较高的临床治愈率^[6-7]。被批准的适应证为成人社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia, CAP)。治疗泌尿系感染、糖尿病足溃疡感染以及皮肤软组织感染的动物和临床试验正在进行中^[8-10]。

表2 6例患者不良反应发生情况

性别	年龄(岁)	原患疾病	不良反应					关联性评价
			发生时间(d)	表现	严重程度	是否停药	结局	
女	31	CAP	1	恶心、腹痛、头痛	轻度	是	痊愈	很可能有关
男	67	COPD+CAP	3	腹泻、腹部不适	轻度	是	好转	很可能有关
男	85	AECOPD	3	恶心、呕吐、上腹痛	轻度	否	好转	很可能有关
女	72	支气管扩张伴感染	4	恶心	轻度	否	好转	很可能有关
女	53	CAP	3	恶心、头昏	轻度	否	好转	很可能有关
女	28	CAP	5	右胸部肌肉发紧感	轻度	否	好转	可能无关

注:CAP表示社区获得性肺炎;COPD表示慢性阻塞性肺疾病;AECOPD表示慢性阻塞性肺疾病急性加重

奈诺沙星喹诺酮结构中氟的缺失可能与其不良反应的发生率较低有关^[1]。目前文献已汇总的520例受试者服用奈诺沙星500 mg的治疗方案中,比较常见的不良反应为丙氨酸氨基转移酶升高(4.4%),其次为恶心(2.5%)、中性粒细胞减少症(2.5%)和白细胞减少症(2.3%),未发生肌腱炎、肌腱断裂和周围神经病变等需高度警惕的不良反应^[2]。仅有1例肌肉抽搐发生在奈诺沙星750 mg方案中^[2]。

本研究观察的444例口服奈诺沙星胶囊的患者中,包含适应证超说明书的病例,不良反应总体发生率为1.13%,且大部分无需停药,通过餐后服药或使用温水后症状即可缓解,安全性与左氧氟沙星相仿。肝功能异常、白细胞及中性粒细胞计数降低、QT间期延长、皮肤病变及视网膜脱离等不良反应在本次研究中均未发现。本研究中46例疗程超说明书的病例未出现不良反应,提示口服奈诺沙星用于长疗程治疗的可能性。

值得指出的是,本研究中门诊患者占95.95%,未进行实验室指标随访,故存在实验室相关不良反应低估可能。这些问题需要在今后的更大规模的临床研究中进一步观察。

【参考文献】

[1] 郝敏,秦晓华.无氟喹诺酮类抗菌新药—奈诺沙星[J].中国感染与化疗杂志,2018,18(6):663-671.

- [2] Cheng S L, Wu R G, Chuang Y C, et al. Integrated safety summary of phase II and III studies comparing oral nemonoxacin and levofloxacin in community-acquired pneumonia[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2019, 52(5):743-751.
- [3] 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组.抗菌药物临床试验技术指导原则[J].中国临床药理学杂志,2014,30(9):844-856.
- [4] Livermore D M, Woodford N. The beta-lactamase threat in enterobacteriaceae, pseudomonas and acinetobacter [J]. Trends Microbiol, 2006, 14(9):413-420.
- [5] Wunderink R G, Waterer G. Advances in the causes and management of community acquired pneumonia in adults[J]. BMJ, 2017, 358:j2471.
- [6] Van Rensburg D J, Perng R P, Mitha I H, et al. Efficacy and safety of nemonoxacin versus levofloxacin for community-acquired pneumonia [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(10):4098-4106.
- [7] Liu Y, Zhang Y, Wu J, et al. A randomized double-blind multicenter Phase II study comparing the efficacy and safety of oral nemonoxacin with oral levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2017, 50(6):811-820.
- [8] Poole R M. Nemonoxacin: first global approval [J]. Drugs, 2014, 74(12):1445-1453.
- [9] Qin X, Huang H. Review of nemonoxacin with special focus on clinical development[J]. Drug Des Devel Ther, 2014, 8: 765-774.
- [10] Huang C H, Lai C C, Chen Y H, et al. The potential role of nemonoxacin for treatment of common infections [J]. Expert Opin Pharmacother, 2015, 16(2):263-270.
- [11] Barry A L, Fuchs P C, Brown S D. In vitro activities of three nonfluorinated quinolones against representative bacterial isolates[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45(6):1923-1927.

收稿日期:2020-12-30

本文编辑:杨昕