

2 例帕珠沙星致药源性损害的用药分析

【作 者】 方忠宏 曾宏辉 张军

复旦大学金山医院药剂科 (上海市 200540)

【摘 要】 住院患者发生药源性损害时, 临床医师往往误诊为病源性损害, 采用更多药物治疗。药师的参与, 可及时停用相关药物, 不仅降低医疗费用, 减轻患者的病痛, 也可消除了更多的药源性损害。

【关 键 词】 药物不良反应; 帕珠沙星; 氟喹诺酮类药物; 药源性疾病; 合理用药

【中图分类号】 R576; R459.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2010)-06-0058-02

1 临床资料

病例 1, 男性, 37 岁。因发热 1 周伴咳嗽于 2007 年 10 月 15 日入院, 住院 29d。最高体温 40.6℃, 以夜间为主, 晨起下降, 最低为 37.5℃。有轻微咳嗽, 无咽痛, 无尿频、尿急、尿痛、腹痛、腹泻, 无头痛头晕、意识障碍; 有盗汗、纳差, 无明显消瘦, 眠便皆可, 神志清楚, 肝肾区无扣痛, 听诊未及明显的干湿性啰音, 心率每分钟 72 次, 无杂音, 腹无压痛、反跳痛, 无腹壁静脉曲张。否认其他病史。门诊 X 线片提示双肺上叶炎症。入院前在卫生院治疗, 予以头孢呋辛和氟罗沙星抗菌药及复方氨基比林退热药等, 疗效不佳。入院诊断为支气管肺炎, 第 12 天诊断为脓毒血症, 肝肾功能受损, 肺部感染。出院诊断: 金黄色葡萄球菌肺炎, 金黄色葡萄球菌败血症, 动脉导管未闭。

住院后主要用药: 第 1~5 天, 头孢吡肟 2.0, iv, bid; 第 1~3 天, 甲磺酸帕珠沙星注射液 0.5 (100mL), iv, bid (第 3 天下午停用); 第 4~5 天: 阿奇霉素 0.25, iv, qd; 第 6~17 天, 美罗培南 0.5, iv, q8h; 万古霉素 0.5, iv, q8h。

患者在住院前曾用复方氨基比林等退热, 用药用量不清楚。这可能是导致中性粒细胞降低, 也可能是其发生败血症的一个重要原因。患者最初发热一般是病毒引起, 联合使用抗菌药的理由不足。

在住院第 3 天临床药师与临床医师一起查房并讨论, 临床医师认为患者肝肾功能不好是病源性多脏器损害, 准备为患者做更多的相关检查、治疗, 并请肾内科做透析治疗。在抗菌药物的使用上, 临床药师提出, 患者住院前用过氟罗沙星, 住院后又用甲

磺酸帕珠沙星, 出现血肌酐(Scr)快速升高的急性肾功能衰竭症状, 患者没有慢性肾病史, 所以肾功能的损害很可能是甲磺酸帕珠沙星的毒副作用所致。当日即停用甲磺酸帕珠沙星。血肌酐水平在停用甲磺酸帕珠沙星后迅速下降, 第 6 天恢复至正常水平(Scr 住院第 2、第 5 第 6 分别为 $311\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, $129\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, $104\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。其他药物基本不变, 显然, 应用甲磺酸帕珠沙星与血肌酐升高相关, 故认为应用甲磺酸帕珠沙星是引起急性肾功能衰竭的病因。研究已表明, 氟罗沙星和甲磺酸帕珠沙星都有致血肌酐升高的不良反应^[1]。该患者丙氨酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)也有升高, 但其变化与停药关系不明显。

病例 2, 男性, 87 岁。因咳痰、咳喘 2 年余, 加重伴气急 4 天于 2008 年 2 月 4 日入院, 共住院 16d。无明显诱因出现咳嗽、咳黄痰, 无发热胸痛、咯血等, 无腹痛、腹泻, 小便略少, 大便正常, 体重无明显变化; 血压(BP): 180/90mmHg, 高血压史 5 年, 平日服非洛地平及珍菊降压片; 有冠心病史; 神清, 一般情况尚可。唇无发绀, 气管居中, 双肺呼吸音粗, 可闻及哮鸣音及湿性啰音。心率每分钟 125 次, 心律不齐, 无杂音。腹平软, 无压痛及反跳痛, 肝脾肋下未及, 右下肢水肿。CT 显示两肺慢性支气管炎、肺气肿伴两肺感染, 两上肺陈旧性病变, 两侧胸腔积液, 心脏增大, 二尖瓣及左冠旋支钙化。入院诊断: ①慢性支气管炎(喘息型)急性发作, 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD), 肺动脉高压, 肺心病, 心房颤动; ②高血压 3 级极高危。出院

诊断:①和②同人院诊断;③血吸虫性肝病。

住院后主要用药:第 1~7 天,头孢他啶 2.0, iv, bid, 甲磺酸帕珠沙星 0.5 (100mL), iv, qd; 第 6 天, 盐酸氯丙嗪注射液 50mg, im, tid, 苯巴比妥钠 0.2, iv, bid, 盐酸异丙嗪注射液 25mg, im, tid; 第 6~13 天, 盐酸纳洛酮 2mg, iv, q8h; 第 8~9 天, 头孢克肟胶囊 0.2, po, bid; 第 10~11 天, 头孢米诺钠 1.0, iv, bid; 第 12~14 天, 头孢吡肟 1.5, iv, bid。

患者第 6 天出现神经及精神方面的异常表现, 时有精神异常症状。神经内科会诊:神清, 晚见患者出现兴奋, 烦躁, 吵要回家。第 7 天约 5 时, 精神症状加重, 不认人, 有打人冲动; CT 报告提示可能脑梗死。神经内科会诊, 7 时给予苯巴比妥钠、氯丙嗪等药; 8 时仍有烦躁, 胡语伴说话欠清, 精神正常, 有攻击倾向, 四肢活动自如; 10 时神经内科查体, 对答不合作, 能自如活动, 吵闹, 打人、乱语, 查体颈软, 病理征未引出; 14 时出现谵妄症状。给予镇静药, 疗效差, 停用甲磺酸帕珠沙星。第 8 天精神恢复正常。

第 6 天后出现神经系统的不良反应, 应首先考虑由甲磺酸帕珠沙星引发。在第 6~7 天, 神经内科会诊后给予多种治疗脑梗死药物未见好转, 第 7 天停用甲磺酸帕珠沙星。在第 8 天笔者参加临床医师查房时, 患者诉说大小便困难。查体精神正常, 神经系统检查无病理征, 这显示是由甲磺酸帕珠沙星引发神经系统损害。另外, 从 Scr、ALT、AST 的前后变化来看, 甲磺酸帕珠沙星与患者肝肾功能损害相关。

从合理用药看, 该患者用帕珠沙星不妥, 患者为老年人, 有高血压、肺心病等, 还有血吸虫性肝病。氟喹诺酮类药物有较多神经、心脏方面等的不良反应, >60 岁的患者更易发生, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 将其列为警示安全用药, 规定氟喹诺酮类药物的用药物说明书必须加上黑框^[2]。从患者的 WBC 的变化情况看, 感染也没有有效控制, 最后患者拒绝治疗 (可能与药源性损害致不适有关)、自动出院, 出院后第 2 天死亡。

2 分析

氟喹诺酮类药物在肺组织中的浓度高, 对几乎所有的病原菌都有效 (所谓的抗菌谱广), 故为呼吸科感染的首选。据上海抗菌药物监测网统计, 该

类药物使用位居前列。有必要对氟喹诺酮类药物的使用加以限制, 理由如下: ①由于氟喹诺酮类药物分子中引入氟元素, 其组织穿透性好, 不仅是肺组织, 几乎在所有组织、器官都有良好分布, 这是其对诸多病原菌有效的原因, 也是该类药有较多、较严重不良反应的原因。②氟喹诺酮类药物为超广谱抗菌药, 该类药几乎对所有病原菌, 包括支原体、衣原体、厌氧菌等都有效, 这成为一些临床医师主张其作为一线用药的理由, 也正是我们建议限制用药的重要理由。对所有病原菌都有效的药物, 其特异性差, 疗效往往不理想, 极易引发药源性的二重感染。该类药对艰难梭菌无效, 又是超广谱抗菌药, 故容易导致艰难梭菌的二重感染, 艰难梭菌对绝大多数的抗菌药物耐药, 其感染已在世界范围内受到重视^[3]。③由于其超广谱抗菌, 我国临床应用普遍、使用量大也导致多种细菌的耐药性大大增加。

严格讲, 本文 2 例病例的药源性损害只能是药物的有害反应。病例 1 在用氟罗沙星疗效不佳的情况下, 又用同类药物甲磺酸帕珠沙星作为抗感染的首选药物不妥。病例 2 为老年人, 又有冠心病, 肝功能不良等, 所以应用不良反应大, 安全性差的甲磺酸帕珠沙星为首选药物更加不妥。应引起高度关注的是, 当前临床医生对药源性损害的重视不够。本文的病例 2 请神经内科会诊以脑梗死治疗, 用了很多药, 如纳络酮等。

就氟喹诺酮类药物的总体评价, 安全性较高, 疗效较好的是左氧氟沙星^[4], 而帕珠沙星, 其不良反应较多, 药动学较差。总之, 限制使用帕珠沙星等不良反应较多的药物很有必要, 不宜用于老年人、神经功能及肝、肾、心脏功能异常的患者。

【参考文献】

- [1] 四川美康医药软件开发有限公司. 临床用药参考 2007 [M]. 成都: 四川科技出版社. 2007: 243-244.
- [2] Tanne JH. FDA adds "black box" warning label to fluoroquinolone antibiotics [J]. BMJ, 2008, 337: a816.
- [3] Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile - More Difficult Than Ever [J]. N Engl J Med, 2008, 359: 1932-1940.
- [4] 王浴生, 周黎明, 洪泽. 氟喹诺酮类药物不良反应的机制与化学结构的关系 [J]. 药物不良反应杂志. 2005, 7: 401-407.