

常用氟喹诺酮类药物的严重或罕见不良反应

翁德新 (浙江省德清县第三人民医院, 浙江 德清 313200)

摘要:目的 探讨氟喹诺酮类药物的不良反应,促进临床安全合理用药。方法 查阅近几年国内相关文献报道进行归纳。结果 随着氟喹诺酮类药物临床应用的不断广泛,其严重或罕见不良反应的报道也日趋增多。结论 应高度重视氟喹诺酮类药物的不良反应。

关键词:氟喹诺酮类;不良反应;合理用药

中图分类号: R994.11 文献标识码: B 文章编号: 1007-7693(2007)07-0654-03

A Serious or Rare Adverse Drug Reactions of the Fluoroquinolones Most in Use

WENG De-xin (The Third People's Hospital of Deqing County, Deqing 313200, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE Inquiry into adverse drug reactions (ADRs) of the fluoroquinolones, speed to the safety on clinical and using medicine with reason. **METHODS** Carry on induce this article by checking the last few years local collection report. **RESULTS** Along with the fluoroquinolones clinical application of continuously extensive, it is serious or rare to ADRs respond of the report way also gradually increases. **CONCLUSION** Attach the highly importance to ADRs of the fluoroquinolones.

KEY WORDS: fluoroquinolones; ADRs; use medicine with reason

氟喹诺酮类药物具有抗菌谱广、杀菌力强、临床疗效高、消除半衰期长;合成药物适宜于多剂型药物品种开发等优点,而被临床广泛应用^[1]。但近几年其药物不良反应(ADR)的报道也随之日趋增多^[2-3]。笔者查阅了近几年国内公开发表的氟喹诺酮类药物的严重或罕见 ADR 作一归纳,为临床合理使用抗菌药物提供参考,以示临床引起重视。

1 氧氟沙星

致阴道出血 2 例。患者一,女,36 岁,因咳嗽 1 周就诊,诊断为支气管感染,给予氧氟沙星片 0.2 g, po, bid。3 d 后患者感觉咳嗽有所缓解,但渐有阴道出血,似同月经。再次入院,妇科检查,B 超检查排除妇科方面的疾病,末次月经 10 d 前,经期 5 d。排除月经,患者无药物过敏史,实验室检查:肝、肾功能正常,血、尿常规正常。立即停用氧氟沙星片,4 d 后月经样出血逐渐消失。7 d 后再次服用同量氧氟沙星片, bid,上述症状再次出现,经停药,症状消退;患者二,女,59 岁,因腹痛、腹泻 3 d 就诊。诊断为急性肠炎。给予氧氟沙星片 0.2 g, po, bid。2 d 后症状有所缓解,此患者已绝经 3 年,但也出现阴道出血,似同月经,疑似氧氟沙星 ADR,入院妇科检查,B 超检查,确定非妇科方面疾病,非月经。立即停药,症状 3 d 后逐渐消失。5 d 后再次服用氧氟沙星片,症状再次出现,再次停药,出血又逐渐停止^[4]。

2 洛美沙星

致严重过敏性斑丘疹 1 例。患者,女,20 岁,因上颌骨含齿囊肿入院。既往无药物过敏史。给予盐酸洛美沙星注射液 0.2 g + NS 250 mL, ivd, bid。当日患者出现四肢关节及臀

部剧痛,并且全身皮肤出现面积 2 cm ~ 3 cm × 4 cm 不等的紫红色斑块,部分红斑出现疱疹,红斑不高出皮肤,有压痛且压之不褪色。患者全身瘙痒,诊断为洛美沙星所致过敏反应。立即停药,给予盐酸异丙嗪 25 mg, im;地塞米松 10 mg, iv;外涂维肤膏。处理后患者全身各症状缓解并逐渐消失。换用其他抗菌药物治疗,未再出现上述症状^[5]。

3 培氟沙星

3.1 致药物性肝炎 1 例。患者,男,54 岁。3 月前开始发热, T 39℃ ~ 40℃,伴有皮肤瘙痒入院。既往有乙肝及肝硬化、糖尿病、肺结核,一直用胰岛素及抗痨药物治疗。查体后给予头孢拉定 2 g, ivd, bid,治疗 5 d 后体温渐下降,随之再次高热,改用培氟沙星 0.4 g, ivd, bid,连用 5 d 后患者皮肤出现黄染,尿色如浓茶样,伴神萎、食减、腹胀。肝功能:总胆红素 61 μmol · L⁻¹,直接胆红素 19 μmol · L⁻¹,间接胆红素 41 μmol · L⁻¹, ALT 395 μ · L⁻¹, AST 379 μ · L⁻¹,转氨酶 164 μ · L⁻¹,碱性磷酸酶 168 μ · L⁻¹。白蛋白 24 g · L⁻¹,球蛋白 298 g · L⁻¹。即停用培氟沙星,改用头孢呋辛钠 1.5 g, ivd, bid,并输新鲜血浆。肝得健,白蛋白进行护肝治疗,2 个月后肝功能:总胆红素 38 μmol · L⁻¹,直接胆红素 27 μmol · L⁻¹,间接胆红素 11 μmol · L⁻¹, ALT 42 μ · L⁻¹, AST 37 μ · L⁻¹,转氨酶 164 μ · L⁻¹,碱性磷酸酶 58 μ · L⁻¹。出院时诊断为急性药物性肝炎。该文同时报道环丙沙星也可引起类似急性药物性肝炎^[6]。

3.2 致支气管哮喘 1 例。患者,男,58 岁,因双侧下肢肿胀,麻木 20 余年,突然加重 3 d 而入院。诊断为双侧下肢静脉曲张

张,右腿血栓栓塞性脉管炎。患者既往无药物过敏史,无哮喘病史和其他病史。查体后给予甲磺酸培氟沙星 0.4 g + 5% GS 250 mL, ivd, qd。第 2 天当静滴至 30 min 时,患者出现全身紫绀,呼吸困难,大汗淋漓,三凹征(+),查呼吸(R) 35 次/min,血压(BP) 22.7/12 kPa(1 mmHg = 0.133 kPa),脉搏(P) 102 次·min⁻¹,双肺有哮鸣音,诊断为急性支气管哮喘发作,告病重:立即停止输液,给予地塞米松 5 mg, ivd, 氨茶碱 0.125 g, ivd, 吸氧 3 L·min⁻¹, 30 min 后患者哮喘缓解,继续给予氨茶碱 0.125 g, ivd 2 d, 患者症状完全消失^[7]。

3.3 致过敏性休克并 DIC 例。患者,男,22 岁,以往体健,因单纯性阑尾炎入院手术。术后给予培氟沙星 0.4 g + 5% GS 500 mL, ivd, qd。用药后患者感下腹部疼痛。至次日上午 4:00 疼痛减轻,嘱其下床活动。当日 8:00 继续给予上述液体静滴,约滴入 300 mL 时患者下腹部出现疼痛,至液体全部滴完时,患者述疼痛逐渐加重并有烧灼感,且出现躯干瘙痒。查体:腰背、腹部及大腿内侧可见斑丘疹,色泽紫红;下腹稍隆起叩诊为鼓音。肌注盐酸异丙嗪 25 mg, 静注生理盐水 20 mL 加地塞米松 10 mg。患者症状未见明显改善,且腹痛加剧,于 20:00 查体发现腹部隆起叩诊为浊音,下腹穿刺抽出血性液体,全身出现散在出血点,斑丘疹已成为血性水泡, BP: 95/60 mmHg, P: 102 次·min⁻¹, 立即行剖腹探查,术中见腹腔内有约 1000 mL 血性液体,大网膜、肠系膜可见多个血肿,阑尾残端高度充血水肿缝线在位。医嘱输血补液,术后第 2 天患者神志恍惚,球后膜下出血,鼻腔流血,全身淤斑, BP: 85/45 mmHg, P: 122 次·min⁻¹, 至此诊断为 II 型变态反应,虽经全力抢救,患者于阑尾炎切除术 87 h 后死亡^[8]。

4 加替沙星

4.1 致高渗综合征 1 例。患者,男,84 岁,因“反复呛咳、呼吸困难 1 年余”入院。既往有高血压病、冠心病、陈旧性脑梗死等病史,否认糖尿病史。被诊断为慢性支气管炎、慢性阻塞性肺病、呼吸衰竭、肺内感染等症而住院。住院中途因肺内感染加重,持续发热,最高体温达 38.4℃,给予头孢他定等抗生素治疗,因效果不好改用加替沙星 0.4 g, ivd, qd。用药 7 d 后体温恢复正常,症状改善,改为加替沙星片 0.4 g, po, qd, 用药第 6 天患者突然出现尿量增多,24 h 尿量为 2880 mL。血糖检查:血糖 6.56 g·L⁻¹, 肌肝 22.3 mmol·L⁻¹, 尿素氮 659 mg·L⁻¹, 钾 5.6 mmol·L⁻¹, 钠 136 mmol·L⁻¹, 氯 95 mmol·L⁻¹, 酮体 0.55 mmol·L⁻¹。血总渗透压 359.6 mOsm·L⁻¹。尿常规:尿糖 >10 g·L⁻¹, 酮体阳性。诊断为高渗综合征,给予小剂量胰岛素输注(4~6 μ·h⁻¹),补液、监测水电解质浓度和对症治疗,并停用加替沙星,经上述治疗后血糖、渗透压恢复正常,肾功能改善,病情稳定^[9]。

4.2 致低血糖 1 例。患者,男,84 岁,因咳嗽、咳痰 4 d, 诊断为慢支并左下肺感染入院。患者有 2 型糖尿病史 4 年,一直服用降糖药物,血糖控制较好,无低血糖发生。入院后,三餐前后检测血糖,均在正常范围内,降糖治疗同以前。给予加替沙星 0.4 g, ivd, qd。使用当日 14:28 患者无明显诱因,出现全身大汗,头昏,神志清楚,无恶心心悸。测血糖:2.6

mmol·L⁻¹, 即予 10% GS 250 mL + 50% GS 40 mL, ivd, 30 min 后,复查血糖:7.7 mmol·L⁻¹, 后以 5% GS 500 mL 维持;但当晚 21:05, 再次出现胸闷伴全身大汗,快速测血糖:3.3 mmol·L⁻¹, 即予 10% GS 250 mL + 50% GS 40 mL, ivd, 持续低流量吸氧。夜间接 10% GS 250 mL + 50% GS 40 mL 配比持续静滴,密切监测血糖,维持在 7.1~8.1 mmol·L⁻¹, 直至次日 8:40, 血糖升至 13.71 mmol。停止补液,停用降糖药物,加替沙星,密切观察血糖变化,复查三餐前后血糖,均在正常范围内,未再出现低血糖^[10]。

另据报道^[11],其严重和罕见的 ADR 还有致心脏毒性(主要是诱导 QT 间期延长、室性心动过速等)、诱导急性肝炎和爆发性肝衰弱、诱发精神病、谵妄和共济失调等。

5 司氟沙星

致光化性药疹 2 例。患者一,男,32 岁;患者二,女,30 岁,二患者为夫妻,同患“淋病”,同时服用司氟沙星片 0.2 g, po, qd, 疗程 5 d, 在服药 3 d~4 d 时二人面部开始发红、发热,后延及双耳及手背。查体:暴露部位如面、颈、双耳及手背对称性红褐色斑丘疹,女患者表现为水肿性红斑。二人服药中无接触强烈日光曝晒史,近期末进食特殊食物。诊断为光化性药疹,停药,嘱患者多饮水,同时外用 15% 氧化锌软膏,尽量避免日光照射皮肤。3 周后皮疹完全消退^[12]。

6 左氧氟沙星

6.1 致双膝关节肿痛 1 例。患者,女,35 岁,因尿急、尿频、尿痛 3 d 就诊。诊断为急性尿路感染,给予盐酸左氧氟沙星片 0.2 g, po, bid。服用致第 5 d, 患者出现双膝关节红肿疼痛,活动障碍,伴低热(T 37.8℃)。自行停药后,再次就诊。查体后临床诊断免疫检测检测结果均为阴性,考虑为盐酸左氧氟沙星所致的关节炎症。给予克林霉素 0.6 g + NS 250 mL, ivd, bid; 地塞米松 5 mg + NS 250 mL, ivd, qd; 双氯芬酸钠 50 mg, po, bid。4 d 后患者体温恢复正常,双膝关节红肿、灼热减轻,但活动后疼痛加剧,继续上述治疗 5 d 后明显好转^[13]。

6.2 致过敏性休克 1 例。患者,女,65 岁,因咳嗽、咽喉肿痛就诊。诊断为急性上呼吸道感染合并扁桃体炎。既往无药物过敏史。给予左氧氟沙星注射液 0.1 g, ivd, 约至 35 min 后,患者主诉胸闷、心慌、出冷汗、四肢无力,而后意识不清、面色苍白,测不到血压。立即停药,平卧,吸氧,异丙嗪 25 mg, im, 5% GS 250 mL + 地塞米松 15 mg, ivd。10 min 后,症状减轻, BP: 100/60 mmHg; 30 min 后, BP: 100/75 mmHg, 上述症状基本消失,2 h 后恢复正常^[14]。

6.3 致剥脱性皮炎 1 例。患者,女,21 岁,因上腹痛伴恶心呕吐 3 d, 意识不清 10 h 入院,诊断为糖尿病酮症酸中毒并感染。既往无任何药物食物过敏史。给予头孢哌酮 1.5 g 入液静滴, bid, 补充胰岛素、碱性药物及补液治疗。5 d 后患者病情好转,神志清,无腹痛及恶心呕吐,全身无瘙痒。改用左氧氟沙星 0.2 g 入液静滴, bid, 第二天下午患者腹部、四肢开始瘙痒,第三天腹部、四肢出现少量红色斑丘疹,诊断为药物性皮炎。停用左氧氟沙星改用拉氧头孢 0.5 g 入液静滴, bid,

给予地塞米松 5 mg 入液静滴,异丙嗪 50 mg 注射后瘙痒减轻。第 4 天面部四肢躯干均出现红色斑丘疹,第 6 天全身的斑丘疹逐渐融合成片,皮肤潮红,体温波动于 37~40℃ 之间。给予钙剂、激素、仙特敏及维生素 C 对症治疗,效果不明显。第 8 天患者躯干四肢遍布大小不一的水疱,多处破溃剥脱,有浅黄色渗液,无脓苔,脸部皮肤红肿消退,少许脱屑。皮肤科诊断为剥脱性皮炎,剥脱处用 1:2000 黄连素甘油外用,用油纱覆盖行半暴露疗法,继续抗过敏治疗。经 10 d 治疗痊愈出院^[15]。

6.4 致严重面部水肿 1 例。患者,女,63 岁,因患系统性红斑狼疮入院。首日给予盐酸左氧氟沙星 0.4 g+5% GS 250 mL, ivd, 5 min 后出现头晕、恶心,口唇严重肿胀不能张,双眼睑水肿不能睁眼,两侧面部水肿明显,视力模糊、胸闷、憋气、呼吸困难。BP:98/68 mmHg, P:120 次·min⁻¹,立即停药,吸氧,地塞米松 5 mg, iv, 异丙嗪 25 mg, im, 氢化考的松 100 mg +5% GS 250 mL, ivd。半小时后症状减轻,仍有轻度恶心、头晕,面部仍水肿明显。BP:105/82 mmHg, P:90 次/min。继续氢化考的松 100 mg, ivd, 3 d 后面部水肿减轻,能睁眼及张嘴,视力恢复正常。5 d 后症状完全消失^[16]。

另据报道^[17-18],左氧氟沙星的特殊 ADR 还有诱发癫痫,呃逆、低血糖昏迷、中毒性表皮坏死松解症、肌腱病等。

7 小结

喹诺酮类药物不良反应较多,ADR 发生率为 2.4%~4.7%^[19]。除常见的消化道反应、过敏反应(皮疹)、神经系统兴奋及精神症状等外,还可引起上述严重或罕见的 ADR,甚至危及生命,必须引起临床注意。该类 ADR 在儿童、过敏体质者、体弱多疾病者及肝、肾功能不全者中发生率高,危害大。因此,临床医生在使用该类药物时,不仅应重视其抗菌效应,还应高度关注其 ADR。要严格掌握其用药指征,并做好各种急救措施。对一些特殊患者(如儿童、孕妇、老人、合用其他药物者等)要严格掌握适应症、用药剂量及用药的浓度和速度,以免严重 ADR 的发生,确保患者安全、合理用药。

参考文献

[1] 《中国药典》(2005 版). 临床用药须知[M]. 北京:人民卫生

出版社,2005:556.

- [2] 刘明亮. 氟喹诺酮类抗菌药的临床毒性[J]. 国外医药抗生素分册, 2005, 26(3): 116-123.
- [3] 唐双意, 陈龙英, 杨玉芳, 等. 369 例喹诺酮类药物不良反应分析[J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(3): 364-365.
- [4] 冯晓燕. 口服氧氟沙星出现阴道出血 2 例[J]. 中国新药与临床杂志, 2004, 23(6): 367.
- [5] 徐运平. 洛美沙星注射液致严重过敏性斑丘疹 1 例[J]. 中国临床药学杂志, 2005, 14(4): 259.
- [6] 李鸿雁, 夏前明. 喹诺酮类药物致药物性肝炎 2 例[J]. 中国药师, 2005, 8(6): 505.
- [7] 叶琳, 龚文明, 刘军, 等. 静滴注射用甲磺酸培氟沙星致支气管哮喘 1 例[J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(8): 1047.
- [8] 刘福凤, 于志红, 李彩霞. 培氟沙星致过敏性休克并 DIC 1 例[J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(2): 242.
- [9] 刘蔚, 郭立新. 加替沙星致高渗综合征 1 例[J]. 中国新药杂志, 2004, 13(12): 1150.
- [10] 余轶. 喹诺酮类抗生素与降糖药相互作用致低血糖 1 例[J]. 中国临床药理学杂志, 2006, 22(4): 257.
- [11] 郭霞, 胡大强. 加替沙星的不良反应[J]. 中国药业, 2005, 14(1): 73.
- [12] 刘例伶, 麻继臣. 司氟沙星致夫妻同患光化性药疹[J]. 中国新药杂志, 2001, 10(11): 875.
- [13] 李琦, 王远超. 左氧氟沙星致双膝关节肿痛 1 例[J]. 中国药师, 2006, 9(9): 847.
- [14] 周维军, 方烨. 乳酸左氧氟沙星静脉滴注致过敏性休克 1 例[J]. 中国临床药学杂志, 2006, 15(1): 61.
- [15] 候春华, 于淑萍, 高建华. 左氧氟沙星致糖尿病患者剥脱性皮炎 1 例[J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(2): 244.
- [16] 王凤英, 刘呈华, 马小香. 左氧氟沙星引起严重面部水肿 1 例[J]. 中国药师, 2005, 8(2): 149.
- [17] 马新秀. 左氧氟沙星的不良反应及安全应用[J]. 中国药业, 2004, 13(10): 77-78.
- [18] 王吉云译. 比利时报道左氧氟沙星引起肌腱病[J]. 浙江省药物不良反应信息, 2004, 5(1): 44.
- [19] 仲兆金. 喹诺酮类不良反应[J]. 国外医药: 抗生素分册, 2002, 23: 182-183.

收稿日期: 2006-12-07