

· 不良反应 ·

莫西沙星82例不良反应报告分析

王宝华, 肇丽梅, 朱旭, 菅凌燕* (中国医科大学附属盛京医院, 沈阳 110004)

摘要 目的: 分析莫西沙星药物不良反应的发生规律及其特点, 为临床合理使用本药及规避不良反应提供参考。方法: 使用国家药品不良反应监测系统调取2014年1月至2018年12月中国医科大学附属盛京医院上报的莫西沙星药物不良反应并进行回顾性分析。结果: 共调取莫西沙星药物不良反应82例, 不良反应的发生以使用静脉制剂为主(71.95%), 所有不良反应报告中有39例(47.56%)发生在用药后24小时内, 不良反应累及的器官/系统主要为皮肤黏膜(31.71%)、胃肠系统(30.49%)及神经系统(13.41%), 多数不良反应在7天内消失。结论: 应加强临床医师使用莫西沙星的规范性, 提高对不良反应的监测力度。

关键词: 莫西沙星; 不良反应; 分析

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)01-0114-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.01.018

Analysis of 82 Cases of Adverse Drug Reaction Reports Induced by Moxifloxacin

Wang Baohua, Zhao Limei, Zhu Xu, Jian Lingyan* (Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

Abstract Objective: To analyze the occurrence patterns and the characteristics of adverse drug reactions (ADRs) induced by moxifloxacin in our hospital in order to provide references for the rational use of this drug and prevention of ADR in clinical practices. **Methods:** The occurrences of ADRs induced by moxifloxacin from January 2014 to December 2018 reported by Shengjing Hospital of China Medical University were collected by using Adverse Drug Reactions Monitoring Network, and a retrospective analysis was performed. **Results:** A total of 82 cases of ADRs induced by moxifloxacin were collected. Most of the ADRs occurred in patients with intravenous preparations (71.95%). 39 ADRs (47.56%) occurred within 24 hours post administration. Organs/systems involved in ADRs were mainly skin and mucosa (31.71%), gastrointestinal system (30.49%) and nervous system (13.41%). Most of the ADRs disappeared within 7 days. **Conclusion:** The standardization of clinical use of moxifloxacin and the monitoring of ADRs should be strengthened.

Keywords: moxifloxacin; adverse drug reactions; analysis

莫西沙星(Moxifloxacin)为第四代氟喹诺酮类药物, 体外显示对革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌、厌氧菌以及支原体、衣原体和军团菌具有广谱抗菌活性, 其具有抗菌性强、抗菌谱广、不易

产生耐药等优点。伴随着临床使用日趋增加, 不良反应的发生数量也随之增加。目前, 仅有少数研究者对莫西沙星及其注射液不良反应进行了分析总结^[1-3], 研究数据尚不充分。鉴于此, 本文对

基金项目: 辽宁省教育厅科学技术研究项目(编号 LK201611)

作者简介: 王宝华, 本科, 初级药师; 研究方向: 临床药学; E-mail: 18940252110@163.com

通信作者: 菅凌燕, 教授, 博士生导师; 研究方向: 药事管理与临床药学; E-mail: jianly@sj-hospital.org

2014年1月至2018年12月我院上报的82例莫西沙星引起不良反应的病例资料进行回顾性分析,有助于临床熟悉该药物不良反应的发生规律和预后结果,促进该药物的合理使用。

1 资料与方法

1.1 资料

利用国家药品不良反应监测系统在线检索,收集汇总2014年1月至2018年12月上报的莫西沙星致不良反应报告共82例。82例不良反应报告中所使用的莫西沙星均为德国某制药厂进口药品。使用PASS系统调取2014年1月至2018年12月中国医科大学附属盛京医院的莫西沙星使用总人次数为93702人次,其中静脉用药56564人次,口服用药

37138人次。

1.2 方法

采用回顾性研究方法,对搜集到的82例莫西沙星所致不良反应报告按照年龄、性别、用药途径、不良反应发生率、不良反应发生及转归时间和累及器官等指标进行统计分析。

2 结果

2.1 一般情况

发生药物不良反应(Adverse Drug Reaction, ADR)的82例病例中,莫西沙星用量均为0.4 g, qd; 男性35例(占42.68%),女性47例(占57.32%),患者年龄最小22岁,最大91岁,平均年龄52岁(见表1)。

表1 发生不良反应患者的性别及年龄分布

年龄组 / 岁	男性		女性		合计	
	例数	占比 / %	例数	占比 / %	例数	占比 / %
20~30	4	4.88	10	12.19	14	17.07
31~40	5	6.10	12	14.63	17	20.73
41~50	5	6.10	5	6.10	10	12.20
51~60	7	8.54	7	8.54	14	17.07
61~70	9	10.98	7	8.54	16	19.51
71~80	3	3.64	4	4.88	7	8.54
> 80	2	2.44	2	2.44	4	4.88
合计	35	42.68	47	57.32	82	100.00

2.2 原患疾病

82例ADR报告中原患疾病以呼吸系统感染为主,有67例(81.71%),还包括泌尿系感染、胆道感染、其他部位感染以及感染指征不明确(见表2)。

2.3 ADR与给药途径

82例ADR报告中静脉用药59例(71.95%),数量显著高于口服用药。其中严重不良反应5例,有4例发生于静脉用药(见表3)。

表2 使用莫西沙星药物治疗的原患疾病

感染部位	例数	占比 / %
呼吸系统	67	81.71
泌尿系统	2	2.44
胆道感染	2	2.44
其他部位	6	7.32
感染不明确	5	6.10
合计	82	100.00

表3 药物不良反应与给药途径

用药途径	一般 ADR		严重 ADR		合计	
	例数	占比 /%	例数	占比 /%	例数	占比 /%
静脉用药	55	67.07	4	4.88	59	71.95
口服用药	22	26.83	1	1.22	23	28.05
合计	77	93.90	5	6.10	82	100

2.4 ADR累及系统/器官及临床表现

82例ADR报告中, 主要不良反应包括皮肤黏膜、胃肠系统及中枢神经系统的损害, 临床表现包

括皮疹、瘙痒、恶心、呕吐、头晕、意识障碍、心悸、过敏反应等(见表4)。

表4 药物不良反应累及系统/器官及临床表现分布

ADR 累及器官 / 系统	临床表现	片剂	注射剂	合计	占比 /%
肝胆系统	转氨酶升高 3 例	2	1	3	3.66
呼吸系统	呼吸困难 1 例, 胸闷气短 2 例	1	2	3	3.66
泌尿系统	排尿困难 1 例	0	1	1	1.22
皮肤黏膜	眼睑水肿 1 例, 阴茎红肿 1 例, 皮疹 6 例, 皮疹伴瘙痒 18 例	6	20	26	31.71
全身性损害	过敏反应 2 例, 肢体疼痛 2 例, 肌肉酸痛 1 例	1	4	5	6.1
神经系统	幻觉 3 例, 意识障碍 3 例, 头晕 4 例, 肢体麻木 1 例	1	10	11	13.41
视觉系统	视物模糊 1 例	0	1	1	1.22
胃肠系统	恶心 4 例, 恶心伴呕吐 10 例, 腹泻 7 例, 胃部不适 3 例, 口渴 1 例	10	15	25	30.49
心血管系统	心悸 4 例, 血压降低 1 例	2	3	5	6.1
血管病	静脉炎 2 例	0	2	2	2.44
合计		23	59	82	100

2.5 ADR发生时间分布

在静脉用药方式中, 发生在用药30 min以内的ADR有16例(占27.12%), 30 min~24 h内12例(占20.34%), 即在静脉用药方式中, ADR发生在首剂用药后的为28例(占47.46%)。口服用药方式发生在首次用药后的ADR为11例(占47.83%)(见表5)。

2.6 ADR转归时间分布

在发生ADR的病例中, 1例口服莫西沙星片剂的患者转入其他科室进行治疗, 未完成后续跟踪随访, 缺乏有效资料, 无法评价。其余发生不良反应的患者在停药后24 h内好转或痊愈的病例中, 注射剂型和口服剂型占比分别为50.85%(30/59)和63.64%(14/22)(见表6)。

表5 ADR 症状出现的时间

ADR 发生时间	静脉用药		口服用药		合计	
	例数	占比 /%	例数	占比 /%	例数	占比 /%
≤ 30 min	16	27.12	-	-	16	19.51
> 30 min~ ≤ 24 h	12	20.34	11	47.83	23	28.05
> 1 d~ ≤ 7 d	25	42.37	10	43.48	35	42.68
> 7 d	6	10.17	2	8.69	8	9.76
合计	59	100.00	23	100.00	82	100.00

表6 ADR 转归时间分布

ADR 发生时间	静脉用药		口服用药		合计	
	例数	占比 /%	例数	占比 /%	例数	占比 /%
≤ 30 min	4	6.78	-	-	4	4.94
> 30 min~ ≤ 24 h	26	44.07	14	63.64	40	49.38
> 1 d~ ≤ 7 d	28	47.46	7	31.82	35	43.21
> 7 d	1	1.69	1	4.54	2	2.47
合计	59	100.00	22	100.00	81	100.00

2.7 严重不良反应

莫西沙星所致的5例严重不良反应有4例为静脉滴注方式引起，累及的器官/系统包括全身损

伤、中枢神经系统及皮肤黏膜，临床表现分别为过敏性休克、意识障碍及皮疹伴瘙痒等（见表7）。

表7 严重 ADR 表现

编号	性别	年龄	累积器官	临床表现	用药途径	发生时间	合并用药	治疗措施	转归情况
1	女	55	全身	过敏性休克	静脉滴注	≤ 30 min	无	停药，吸氧，地塞米松，去甲肾上腺素	痊愈
2	男	66	神经系统	意识障碍	静脉滴注	1 d~7 d	2种药物	停药，依达拉奉注射液	好转
3	男	70	神经系统	意识障碍	静脉滴注	1 d~7 d	无	停药	好转
4	女	65	全身	过敏反应	口服	30 min~ 24 h	无	停药，氯雷他定片，盐酸左西替利嗪片	不详
5	男	70	皮肤黏膜	皮疹瘙痒	静脉滴注	30 min~ 24 h	无	停药，氯雷他定片，甲泼尼龙琥珀酸钠注射剂	痊愈

3 讨论

3.1 ADR与年龄及性别

莫西沙星药物不良反应在70岁以下人群各年龄段无显著性差异,70岁以上人群发生数量较少,这与其他报道^[2-4]并不完全一致,可能与临床医生对较高龄老年患者选择使用该药时比较谨慎有关。大多数药物在老年患者群体中的药代动力学较为特殊,容易引起药物在体内的蓄积而导致不良反应的发生,莫西沙星为脂溶性药物,而老年人群的脂肪堆积较中青年高,这使该药更容易在老年患者体内蓄积^[5],但目前并没有将体质指数(Body Mass Index, BMI)纳入到老年患者莫西沙星不良反应影响因素的研究,因此,脂肪因素尚需进一步研究。但无论影响老年患者药物不良反应的因素有哪些,临床在诊疗过程中都应更加关注该群体的用药安全性。

由表1可见莫西沙星不良反应报告男性少于女性(35:47),男女比例差异明显。郭丹莲^[6]等的统计中,莫西沙星不良反应男女比例为19:26,与本研究结果相似,而另有研究显示莫西沙星不良反应男性多于女性,并猜测这可能与男性有吸烟等不良习惯导致更易罹患肺炎和慢性支气管炎而使用药机会增加有关^[7]。将莫西沙星不同性别的用药总人次纳入进行深入分析,结果显示女性不良反应发生率为9.01%,男性为8.43%,可见使用莫西沙星不良反应发生率在性别上并无明显差异。

3.2 ADR与用药途径

本研究数据显示莫西沙星的药物不良反应多发生于静脉用药途径(71.95%),这与其他研究^[8]结果相似。ADR的发生与用药途径密切相关,人体的循环系统是一个相对封闭的系统,静脉用药时由于药物及相应溶媒直接进入血液,在短时间内即可达到较高血药浓度,同时输液速度快及注射液固有性质如渗透压、溶液微粒和pH等因素都是导致静脉用药更易引起ADR的重要原因^[9]。莫西沙星的标准剂量为0.4 g/次/天,静脉输液时应避免滴速过快,说明书上推荐的输液时间在90 min以上。

3.3 ADR累及的系统/器官

本次研究中,静脉用药累及的系统/器官以皮肤黏膜(20例)、胃肠系统(15例)及中枢神经系统(10例)多见。部分累及皮肤黏膜的不良反应与滴注速度过快有关,减慢输液速度可能减少或

缓解ADR的发生频率和程度。口服用药途径的不良反应病例多累及胃肠系统(10例)和皮肤黏膜(6例)。综合数据显示,所累及的系统/器官数量比例与部分相关研究有所不同,这种差异的存在可能是各个研究样本量不同所致。在刘宪军^[3]及赵东玲等^[10]的研究中样本量相对较大,不良反应累及的系统/器官数量排名都是依次为皮肤黏膜、神经系统和胃肠系统。国外一项大型研究则显示莫西沙星不良反应主要累及消化系统,其次为中枢神经系统,而皮肤黏膜的损伤较少^[11],这样的差异是否与种族或基因有关还需要更多的研究。累及皮肤黏膜的不良反应多为变态反应,主要表现为皮疹、瘙痒等症状,其具体机制尚不明确,有人认为与氟喹诺酮类药物的光毒性有关^[10,12]。莫西沙星导致的神经系统不良反应临床表现为头晕、意识障碍、幻觉、精神异常等,神经系统不良反应并非一定发生在有潜在危险因素或基础疾病的人群。Mazhar^[13]等报告了1例无任何基础疾病及潜在风险的健康成年男性在连续三次使用莫西沙星后出现精神病症状,并且在停药后症状完全消失,这例报告似乎提示莫西沙星的中枢神经系统不良反应是它的一种类效应。神经系统不良反应的发生可能是因为该药较好的脂溶性,容易透过血脑屏障进入颅内组织,抑制 γ 氨基丁酸与其受体结合,最终导致神经系统兴奋性提高^[14-15]。Rubio-Nazabal等^[16]认为氟喹诺酮类药物可直接兴奋脑内N-甲基D-天冬氨酸和 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸受体引发神经/精神系统症状。本研究中有1例莫西沙星引起肢体麻木的不良反应报告,早在2013年国家药品不良反应事件监测中心第58期《药品不良反应信息通报》就提到了氟喹诺酮类药物可能引起周围神经病变的风险。近年来也时有使用莫西沙星导致周围神经相关不良反应报告,临床使用该药时应注意观察患者有无躯体疼痛、灼烧和麻木等感觉异常。

在2013年国家药品不良反应事件监测中心第58期《药品不良反应信息通报》中还指出,氟喹诺酮类药物可导致重症肌无力加重及影响糖尿病患者的血糖控制,并有数据表明莫西沙星引起低血糖风险高于其他喹诺酮类,近年也有莫西沙星引起上述不良反应的报道^[17-18]。本研究中未涉及重症肌无力患者,不予讨论,但此类患者使用莫西沙星时应格外谨慎,加强监护。虽未出现以血糖异常为主要表

现的不良反应病例,但这并不能排除莫西沙星对血糖的影响,比如无症状性的血糖异常可能被忽略,或者同时使用降糖药物和莫西沙星的患者在出现低血糖或血糖升高时可能认为与降糖药物或糖尿病有关,这极有可能掩盖莫西沙星导致血糖异常的真实发生率,临床在发现使用莫西沙星期间出现血糖异常时应引起足够重视。

3.4 ADR的发生与转归

综合分析显示,莫西沙星不良反应主要出现在用药一周之内(90.24%, 74/82)。静脉用药和口服用药均以首次用药后(24 h内)出现症状比例高,分别为47.46%和47.83%。不良反应在静脉用药停用24 h内出现转归的比例较高(50.85%);口服用药中,不良反应停药24h内转归比例高于静脉用药(63.64%),这可能是由于静脉用药所致不良反应中累及皮肤黏膜导致皮疹出现的病例数较多(20/59),而口服用药所致不良反应中累及胃肠道导致恶心出现的病例数较多(10/23),恶心、呕吐等症状多于停药后24 h内消失,而皮疹的转归时间则可能需要更长时间。从所收集的莫西沙星所致不良反应报告中可见,该药引起的不良反应中绝大多数是短暂并且可逆的,这既符合氟喹诺酮类药物不良反应的特点,也与临床医务人员对待药物不良反应处理的谨慎态度和患者的用药安全意识密切相关。

3.5 用药合理性

在莫西沙星的使用方面,临床存在不合理用药的行为。莫西沙星注射液的说明书适应症是上呼吸道感染、下呼吸道感染、皮肤及皮肤组织感染、复杂性腹腔感染及鼠疫,莫西沙星片的适应症包括其注射液的适应症及不伴有输卵管-卵巢或盆腔脓肿的轻中度盆腔炎性疾病。在汇集的82例不良反应中,共12例出现超说明书用药,其中有2例泌尿系统感染患者使用莫西沙星,由于莫西沙星不能在尿液中形成较高浓度,并不适用于泌尿系统感染的治疗。李婷婷等^[19]的研究分析也提示莫西沙星治疗尿路感染的总有效率低于左氧氟沙星和加替沙星。另有2例胆囊炎、1例胰腺炎、1例阴道炎、1例病毒感染患者及5例感染指征并不明确的患者使用莫西沙星进行经验性治疗,临床在抗感染治疗的启动及选用药物时的合理性有待商榷。临床医师应根据《抗菌药物临床应用指导原则》、相应的抗感染指南及

药品说明书合理使用抗菌药物,并严格控制氟喹诺酮类药物的临床应用,尤其是感染并不明确或不明原因发热的情况下应该避免使用氟喹诺酮类药物。有条件的医院应该配备抗感染专业的临床药师,对临床医务人员在莫西沙星及其他喹诺酮类药物的使用方面加强指导,避免药物滥用。

4 结论

综上所述,合理使用莫西沙星等抗感染药物不仅需要临床医师更加密切地关注用药患者,更需要临床药师能够积极参与到临床治疗计划的制订中,辅助临床医师评估莫西沙星使用的合理性。同时,在使用过程中,应加强药学监护,除监测患者的实验室指标外,如有必要可对患者用药前后相关指标如肌力、视力、心率、血糖及深浅感觉等进行测量、评估和对比,并为患者制定个体化给药方案,以降低莫西沙星不良反应发生率。

参考文献:

- [1] 蔡立红,阮姝楠,郭晓红. 180例喹诺酮类药品的不良反应临床分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(8): 736-737.
- [2] 计紫超,赵环宇. 66例静脉滴注莫西沙星不良反应报告分析[J]. 中国药物应用与监测, 2017, 14(6): 353-356.
- [3] 刘宪军. 1824例莫西沙星不良反应报告分析[J]. 中国药业, 2015, 24(13): 56-58.
- [4] 李远,孙淑棋,张良海,等. 莫西沙星致不良反应165例分析[J]. 中国流行病学杂志, 2014, 23(7): 428-430.
- [5] 赵铁梅,刘宇静. 莫西沙星致老年神经系统不良反应文献分析[J]. 临床误诊误治, 2017, 30(8): 42-44.
- [6] 邬丹莲,陈志高,窦文琴,等. 45例莫西沙星不良反应病例分析[J]. 中国药物警戒, 2013, 10(1): 42-43.
- [7] 欧阳小青,蔡德,林燕. 盐酸莫西沙星致不良反应44例文献分析[J]. 中国药房, 2011, 22(4): 323-324.
- [8] 梁宇,陈瑞玲. 110例莫西沙星不良反应分析与安全用药[J]. 药品评价, 2017, 14(14): 26-29.
- [9] 杨晓娟,关月,恽艳琴,等. 我院33例莫西沙星不良反应分析[J]. 中国药师, 2018, 21(12): 2192-2195.
- [10] 赵东玲,屈清慧,李瑞林,等. 莫西沙星致不良反应3445例文献分析[J]. 中国药房, 2015, 26(21): 2913-2915.

- [11] Tulkens PM, Arvis P, Kruesmann F. Moxifloxacin Safety: An Analysis of 14 Years of Clinical Data [J]. *Drugs in R&D*, 2012, 12 (2): 71-100.
- [12] 曹萌萌, 温爱萍. 莫西沙星致老年患者不良反应报告293例分析[J]. *中国药房*, 2016, 27 (2): 201-204.
- [13] Mazhar F, Akram S, Haider N. Moxifloxacin-induced Acute Psychosis: A Case Report With Literature Review [J]. *Journal of Research in Pharmacy Practice*, 2016, 5 (4): 294-296.
- [14] 谷建俐, 王书民, 秦智彬, 等. 莫西沙星引发的神经/精神系统不良反应分析[J]. *医学综述*, 2018, 24 (19): 3937-3940, 3945.
- [15] 井军虎, 李立宇. 静脉滴注莫西沙星注射液引起躁动和幻觉1例[J]. *中国新药与临床杂志*, 2015, 34 (4): 323-324.
- [16] Rubio-Nazabal E, Alvarez-P é rez P, Sanchez-Vidal E. Acute Confusional Syndrome Due to Levofloxacin [J]. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiologia Clinica*, 2013, 31 (10): 704-705.
- [17] 韦凤华. 喹诺酮类药物致肌肉骨骼系统不良反应文献分析[J]. *中国药事*, 2014, 28 (3): 316-319.
- [18] 韩锐, 付桂英, 王静, 等. 莫西沙星致四肢震颤乏力伴低血糖1例[J]. *中国药业*, 2016, 2 (3): 118.
- [19] 李婷婷, 孙吉, 李慧. 3种喹诺酮类药物治疗尿路感染效果的Meta分析[J]. *中国现代医药杂志*, 2018, 28 (33): 76-82.

(收稿日期 2019年7月9日 编辑 邹宇玲)