

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.08.030

1 249 例氟喹诺酮类口服制剂不良反应/不良事件及说明书对比分析

龚立雄, 王 丽, 王新茹, 周晓杰, 马雪皎

(河南省食品药品评价中心, 河南 郑州 450018)

摘要:目的 为临床合理用药提供参考。方法 采用回顾性研究方法,对2011年1月1日至2017年12月31日河南省药品不良反应监测中心数据库中收集到的1 249例氟喹诺酮类口服制剂药品不良反应(ADR)/药品不良事件(ADE)报告进行统计和分析。结果 ADR/ADE涉及患者以19~64岁居多(87.51%);多在用药后1 d内发生(65.41%);主要累及胃肠道系统(54.40%)、皮肤及其附件(22.49%)、中枢及外周神经系统(11.44%);主要表现为恶心、呕吐、皮疹、瘙痒、头晕等,并出现18例次心悸(1.01%)和7例次视觉损害(0.39%),但国产药品说明书中均无相关风险提示;国产药品说明书描述基本一致,但安全性信息特别是ADR项描述过于简单。结论 临床应加强对氟喹诺酮类口服制剂心脏毒性和视觉异常的风险监测,避免严重ADR发生;药品生产企业应加强对本企业产品的安全性监测,根据监测结果及时修订产品说明书,特别是相关安全性信息;药品监管部门应加强药品说明书的管理,尽快规范和完善,以满足临床安全用药需求。

关键词:氟喹诺酮;口服制剂;药品不良反应;药品不良事件;合理用药

中图分类号:R969.3;R978.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)08-0088-03

Contrastive Analysis of 1 249 Reports of Adverse Drug Reactions/Adverse Drug Events Induced by Oral Preparations of Fluoroquinolones and Their Instructions

GONG Lixiong, WANG Li, WANG Xinru, ZHOU Xiaojie, MA Xuejiao

(Center for Food and Drug Reevaluation of Henan, Zhengzhou, Henan, China 450018)

Abstract: Objective To provide reference for rational drug use in the clinic. **Methods** A retrospective study was conducted to analyze 1 249 reports of adverse drug reactions(ADR)/adverse drug events(ADE) induced by oral preparations of fluoroquinolone collected from the database of Center for ADR Monitoring of Henan from January 1, 2011 to December 31, 2017. **Results** Most of the patients with ADR/ADE were 19-64 years old(87.51%). Most of them occurred within 1 d after medication(65.41%). The ADR/ADE mainly involved gastrointestinal system(54.40%), skin and its attachment(22.49%), central and peripheral nervous system(11.44%). The main manifestations of ADR/ADE were nausea, vomiting, rash, itching, dizziness and so on, there were 18 cases of palpitations(1.01%) and 7 cases of visual impairments(0.39%). However, there was no risk indication in the instructions of the domestic drugs. The instructions of the domestic drugs were basically the same, but the safety information was too simple, especially the description of ADR items. **Conclusion** Clinic should strengthen the risk monitoring of cardiotoxicity and visual abnormality induced by oral preparations of fluoroquinolone to avoid the occurrence of severe ADR. Pharmaceutical manufacturing enterprises should strengthen the safety monitoring of their products and timely revise the product instructions according to the monitoring results, especially the safety-relevant information. Drug regulatory authorities should strengthen the management of instructions, standardize and improve them as soon as possible to meet the needs of clinical safe medication.

Key words: fluoroquinolones; oral preparations; adverse drug reaction; adverse event reaction; rational drug use

氟喹诺酮类抗菌药物抗菌谱广、抗菌活性强、口服吸收好、组织浓度高、与其他抗菌药无交叉耐药性,故广泛应用于临床^[1],但其药品不良反应(ADR)也随之增多^[2]。2015年和2016年的国家药品不良反应监测年度报告显示,在所有抗菌药物的严重报告中,氟喹诺酮类药物位居前列。对此,国家药品监督管理部门也多次发布药品不良反应信息通报(第35期和第58期),警示该类药物的用药风险。2016年12月,新加坡药品监督管理部门(HSA)也发出警告,指出氟喹诺酮类药物有引起视网膜脱离的潜在风险,并更新了含氟喹诺酮类产品的说明书,且有两项大型队列研究证

实了这一结论。基于上述研究,本研究中对氟喹诺酮口服制剂 ADR/药品不良事件(ADE)病例报告进行统计,并分析其一般规律及特点,为临床安全用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

对2011年1月1日至2017年12月31日河南省药品不良反应监测中心数据库中的1 249例氟喹诺酮口服制剂 ADR/ADE 病例报告进行统计与分析。采用回顾性研究方法,对报告中涉及患者的性别、年龄、药品分布,ADR/ADE 发生时间,ADR 临床表现和转归,以及药品说明书等进行描述性分析。

第一作者:龚立雄,大学本科,高级工程师,主要从事药械安全性监测工作,(电话)0371-65566827。

2 结果

2.1 患者一般情况

报告涉及患者男女比例约为1.2:1,年龄3~96岁,且以19~64岁患者居多。详见表1。

表1 患者性别与年龄分布

年龄	性别(例)		合计	构成比(%)	累计百分比(%)
	男	女			
≤18岁	12	10	22	1.76	1.76
19~64岁	589	504	1 093	87.51	89.27
≥65岁	78	56	134	10.73	100.00
合计	679	570	1 249	100.00	

2.2 药品分布

报告中共涉及8种药品,其中诺氟沙星、左氧氟沙星和环丙沙星报告数量居前3位。详见表2。剂型分布,胶囊剂最多,574例(45.96%),片剂519例(41.55%),其他剂型(主要包括颗粒剂、丸剂、合剂等)156例(12.49%)。

2.3 ADR/ADE 发生时间

结果见表3。报告中ADR/ADE发生时间明确的有1 222例,其中817例发生在用药后1d内(65.41%);发生时间介于用药后5min至用药后4个月。

2.4 ADR/ADE 累及系统/器官及临床表现

报告中ADR/ADE主要累及胃肠道系统、皮肤及其附件,以及中枢及外周神经系统,主要表现为恶心、呕吐、皮疹、瘙痒、头晕等。详见表4。

2.5 不良反应转归

经过停药、观察或积极治疗后,除5例患者结果不详外,其余均痊愈或好转。

2.6 关联性评价

结果见表5。

2.7 药品说明书对比结果

以ADR/ADE报告数排前3的诺氟沙星、左氧氟沙星和环丙沙星的药品说明书为例进行对比分析。结果发现,1)在原国家食品药品监督管理总局仅查到环丙沙星有进口注册信息。国内外对比发现,进口药品说明书描述全面详细,国产药品说明书信息特别是安全性信息描述过于简单,如ADR项中无肌肉骨骼系统损害、严重皮肤及其附件损害、心血管系统损害、异常视觉等的风险警示;2)国产环丙沙星和诺氟沙星口服制剂不同品种间产品说明书的安全性信息项,除儿童用药项有“不宜使用”和“禁用”两种不同表述外,其他如ADR、禁忌、注意事项、药物过量等信息描述基本一致;3)国内企业左氧氟沙星口服制剂说明书描述一致,安全性信息描述也相对全面、详细,但未见致视觉异常的风险提示。

表2 ADR/ADE 报告涉及药品分布(n=1 249)

药品名称	例次	构成比(%)	药品名称	例次	构成比(%)
诺氟沙星	518	41.47	莫西沙星	16	1.28
左氧氟沙星	451	36.11	洛美沙星	7	0.56
环丙沙星	230	18.41	加替沙星	5	0.40
氧氟沙星	20	1.60	培氟沙星	2	0.16

表3 ADR/ADE 发生时间

发生时间	例数(例)	构成比(%)	累计百分比(%)
≤30 min	173	13.85	13.85
30~60 min	224	17.93	31.78
1 h至1 d	420	33.63	65.41
1~7 d	396	31.71	97.12
>7 d	9	0.72	97.84
不详	27	2.16	100.00
合计	1 249	100.00	

表4 ADR/ADE 累及系统/器官及主要临床表现

累及系统/器官	主要临床表现(例次)	例次	构成比(%)
胃肠道系统损害	恶心(454),呕吐(201),腹痛(94),腹泻(94),腹部不适(44),胃不适(41),食欲不振(8),口干(6),腹胀(6),食欲异常(5),反酸(3),便秘(3),消化不良(3),上腹不适(2),肠炎(1)	965	54.40
皮肤及其附件损害	皮疹(201),瘙痒(173),荨麻疹(19),疱疹(4),多汗(1),面色改变(1)	399	22.49
中枢及外周神经系统损害	头晕(108),头痛(85),麻木(4),眩晕(2),震颤(2),癫痫(1),舌麻痹(1)	203	11.44
全身性损害	过敏反应(23),疼痛(14),乏力(11),潮红(11),发热(10),水肿(5),寒战(4),不适(4),过敏性休克(1),血管性神经水肿(1)	84	4.74
精神紊乱	失眠(24),嗜睡(18),烦躁(6),精神异常(5),抑郁(1)	54	3.04
呼吸系统损害	胸闷(7),呼吸困难(3),呼吸急促(2),咳嗽(2),肺炎(1),痰量增多(1)	16	0.90
心脏损害	心悸(18)	18	1.01
视觉损害	视物模糊(3),眼花(2),结膜充血(1),视物不清(1)	7	0.39
其他	关节痛(6),耳鸣(3),白细胞减少(2),血压降低(2),肝功能异常(1),多尿(1),尿结晶(1),尿路感染(1),膀胱炎(1),血尿(1),肌痛(1),肢端疼痛(1),流泪增多(1),流涕(1),声音嘶哑(1),阴道溃烂(1),扁桃体炎(1),生殖器溃疡(1),过敏性紫癜(1)	26	1.58
合计		1 774	100.00

注:由于部分ADR/ADE累及2个或2个以上系统,故例次大于患者例数。

表5 ADR/ADE 关联性评价结果

关联性评价	例数	构成比(%)	关联性评价	例数	构成比(%)
很可能	817	65.41	可能无关	56	4.48
可能	298	23.86	无法评价	10	0.80
肯定	68	5.44			

3 讨论

3.1 相关因素分析

患者个体因素:《抗菌药物临床应用指导原则》中喹诺酮类抗菌药物注意事项中提示,未成年(18岁以下)患者应避免使用该类药物^[3]。但本组资料中仍有22例未成年患者使用该类药物发生ADR。报告中男性略多于女性,这与杜洋^[4]的报道一致;年龄以19~64岁居多,原因可能与成年患者使用该类药物频率较高有关。

发生时间:本组资料中,1d内发生ADR/ADE的比例较高,这与刘芳群^[5]的报道一致。因此,在应用氟喹诺酮类药物时,医护人员应重点观察用药第1天的临床反应,及时处理,避免严重ADR发生。

临床表现:表4可见,氟喹诺酮类口服制剂所致ADR/ADE可累及机体多个系统/器官,主要累及胃肠道系统、皮肤及其附件和中枢及外周神经系统。主要ADR有恶心、呕吐、皮疹、瘙痒、头晕等,这与前文新加坡警示中和说明书上标注的ADR基本一致。ADR还有心悸和视觉损害,但国产药品说明书中无相关风险提示。有研究显示,氟喹诺酮类药物可引发QT间期延长^[6],其导致严重心律失常的发生率为每年0.47‰^[7]。使用氟喹诺酮类药物可增加发生严重心律失常的危险程度,但不同品种间有差异^[8],如司帕沙星与格帕沙星均因为可致QT间期延长而退市^[9]。口服氟喹诺酮类药物患者视网膜脱落风险增加,但仅限正在使用该类药物的患者,提示视网膜脱落属急性ADE^[10]。氟喹诺酮类药物引起视网膜脱落风险增加的机制可能为药物破坏胶原和结缔组织,导致玻璃体后脱离,进而增加视网膜脱落的风险^[11]。

药品分布:目前,氟喹诺酮类药物已发展到第4代,但本组资料报告排名前3位的均为第3代氟喹诺酮类,这与杜洋^[4]的研究结果一致。原因可能与第3代该类药效果较好,以及第4代该类药物价格相对昂贵,导致临床使用受限有关^[12]。

3.2 国产药品说明书仍需规范

药品说明书是指导临床正确合理用药的重要依据。对比发现,国产企业喹诺酮类口服制剂说明书描述差异

不大;与进口药品说明书相比,环丙沙星口服制剂国产药品说明书特别是安全性信息的描述过于简单,

ADR项缺少相应风险警示;国内企业左氧氟沙星口服制剂说明书描述一致,安全性信息描述也相对全面、详细,与2012年12月原国家食品药品监督管理总局发布《关于修订左氧氟沙星口服和注射剂说明书的通知》有关。建议国内生产企业应加强上市前临床试验和上市后药物监测等基础研究;对可能存在潜在风险的药品,药品监督管理部门应加大监管力度,促进国内企业药品说明书进一步规范、完善,使之更具有科学性和临床用药指导性,保障临床用药安全。

3.3 对策建议

医师应按药品说明书的指导开具氟喹诺酮类药物,详细了解该类药物的用法用量、禁忌证、注意事项、ADR、药物相互作用、特殊人群用药等信息,合理使用。应重视该类药物可能引发的ADR,特别是心脏毒性和视觉损害。国内企业应加强上市前临床试验和上市后药物监测等基础研究,明确该类药物与心脏毒性和视觉损害风险的关联性;药品监督管理部门应加强对该类药物的重点监测,督促企业主动、积极修改、修订药品说明书,保障公众用药安全有效。

参考文献:

- [1] 王晓红. 氟喹诺酮类药物临床应用[J]. 中国实用医药, 2008,3(17):86-87.
- [2] 侯鹏高,吕长淮. 氟喹诺酮类药物不良反应的临床分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2015,21(1):23-24.
- [3] 李星如,毕凤兰. 浅析氟喹诺酮类药物的安全性现状[J]. 中国药物警戒,2013,10(1):44-46.
- [4] 杜洋. 氟喹诺酮类药物不良反应的临床表现特点及分布规律[J]. 中外医学研究,2017,15(14):154-155.
- [5] 刘芳群. 87例喹诺酮类药物不良反应的相关因素分析[J]. 中国药物警戒,2009,6(3):165-167.
- [6] 孙忠实,朱珠. 氟喹诺酮类药物与其所致QT间期延长[J]. 中国药物警戒,2004,1(2):38-39.
- [7] LAPI F, WILCHESKY M, KEZOUH A, et al. Fluoroquinolones and the risk of serious arrhythmia: a population-based study[J]. Clin Infect Dis, 2012,55(11):1457-1465.
- [8] 袁瑾懿,王明贵. 氟喹诺酮类和严重心律失常危险:基于人群的研究[J]. 中国感染与化疗杂志,2013,13(6):449.
- [9] 张青霞,侯凯旋. 药师对住院患者氟喹诺酮类药物相关严重心律失常的干预研究[J]. 实用药物与临床,2017,20(1):84-87.
- [10] KUO SC, CHEN YT, LEE YT, et al. Association between recent use of fluoroquinolones and rhegmatogenous retinal detachment: a population-based cohort study[J]. Clin Infect Dis, 2014, 58(2):197-203.
- [11] 刘琛. 氟喹诺酮类药物或可增加视网膜脱落的风险[J]. 药物不良反应杂志,2012,14(2):87.
- [12] 刘芳,马香芹,杨丽娜,等. 我院常用喹诺酮类药物的心脏不良反应分析[J]. 中国药房,2017,28(5):625-629.

(收稿日期:2018-08-10)

本栏目由

重庆药友制药有限责任公司

协办