

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)08-0001-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.08.001



我国老年人莫西沙星用药错误报告分析及防范建议*

周柳君^{1,2}, 李晓玲¹, 王育琴¹, 张青霞^{1△}

(1. 首都医科大学宣武医院·国家老年疾病临床医学研究中心, 北京 100053; 2. 首都医科大学药学院临床药理学系, 北京 100069)

摘要:目的 分析我国老年人莫西沙星用药错误(ME)的发生特点,并提出防范建议。方法 收集全国临床安全用药监测网2012年9月22日至2022年9月22日的我国老年人(≥ 60 岁)莫西沙星ME报告,分析其等级、内容、引发人员、发生场所、发现人员、引发因素等。结果 收集到莫西沙星ME报告共177份,来自全国15个省级行政区的64家医院,涉及患者177例,其中男109例(61.58%)、女68例(38.42%),年龄60~97岁(中位年龄73岁)。ME报告中,B级124例(70.06%),C级33例(18.64%),D级10例(5.65%),E级7例(3.95%),F级3例(1.69%)。其中,严重ME(E级及以上)10例,包括肝功能相关ME 5例,滴速过快至皮肤发红1例,患者身份识别错误致输液反应1例,联用胺碘酮致QT间期延长1例,有莫西沙星过敏史患者再次使用该药致头晕、口干1例,未根据药敏试验结果调整治疗方案致住院时间延长1例。ME引发人员主要为医师(177例,66.10%);发生场所主要为病房(81例,45.76%);发现人员主要为药师(129例,72.88%);最多见的错误内容为(药物的)品种(54例次,27.55%);引发ME的因素主要为人员因素(126例次,68.48%)。结论 对于我国老年(≥ 60 岁)患者,临床使用莫西沙星时需重点关注处方和调配环节的ME。

关键词:莫西沙星;老年患者;用药安全;用药错误;防范建议

Analysis of Moxifloxacin - Related Medication Errors and Preventive Suggestions Among the Elderly in China

ZHOU Liujun^{1,2}, LI Xiaoling¹, WANG Yuqin¹, ZHANG Qingxia¹

(1. Xuanwu Hospital of Capital Medical University · National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Beijing, China 100053; 2. Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Capital Medical University, Beijing, China 100069)

Abstract: Objective To analyze the characteristics of moxifloxacin - related medication errors (MEs) among the elderly in China, and to propose preventive suggestions. **Methods** The moxifloxacin - related ME reports of the Chinese elderly (≥ 60 years) from September 22, 2012 to September 22, 2022 were extracted from the National Monitoring Network for Clinical Safe Medication, the grade and content of MEs, the personnel who made MEs, the place where the MEs occurred, the discoverers and the factors inducing MEs were analyzed. **Results** There were 177 moxifloxacin - related ME reports, from 15 provincial administrative regions and 64 hospitals nationwide, involving 177 patients, including 109 males (61.58%) and 68 females (38.42%), aged in the range of 60 to 97 years, with a median age of 73 years. There were 124 cases of B - grade MEs (70.06%), 33 cases of C - grade MEs (18.64%), 10 cases of D - grade MEs (5.65%), seven cases of E - grade MEs (3.95%), and three cases of F - grade MEs (1.69%). Among the above MEs, there were 10 cases of serious MEs (grade E and above), including five cases of liver function - related MEs, one case of skin redness induced by rapid infusion rate, one case of infusion reaction induced by incorrect identity recognition, one case of prolonged QT interval induced by combined use of amiodarone, one case of dizziness and dry mouth induced by reuse of moxifloxacin in the presence of a history of allergy, and one case of prolonged hospital stay due to not adjusting the treatment regimen based on the drug sensitivity test. The main personnel who made MEs were physicians (177 cases, 66.10%). The main place where the MEs occurred was the ward (81 cases, 45.76%). The main discoverers were pharmacists (129 cases, 72.88%). The most common ME content was the variety of drugs (54 case times, 27.55%). The main factor inducing MEs was the personnel (126 case times, 68.48%). **Conclusion** For the Chinese elderly patients (≥ 60 years), we should pay attention to MEs in the prescribing and dispensing processes when using moxifloxacin in clinical practice.

Key words: moxifloxacin; elderly patient; medication safety; medication error; preventive suggestion

莫西沙星为人工合成的第4代氟喹诺酮类抗菌药物,临床用于治疗慢性支气管炎、社区获得性肺炎、细菌性鼻窦炎、皮肤和皮肤组织感染、腹腔内感染等,随

着临床应用的日益广泛,其用药安全问题也逐渐增加,其中部分为用药错误(ME)导致^[1-2]。本研究中回顾性分析了全国临床安全用药监测网(以下简称监测网)自

*基金项目:国家重点研发计划课题[2020YFC2008305]。

第一作者:周柳君,女,在读硕士研究生,研究方向为用药安全管理,(电子信箱)lj291697397@163.com。

△通信作者:张青霞,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为慢性病药物治疗及用药安全管理,(电子信箱)wl7322681@sina.com。

2012 年 9 月 22 日至 2022 年 9 月 22 日的我国老年人(≥ 60 岁)莫西沙星 ME 报告,以了解其发生情况及影响因素,并为临床老年患者安全使用莫西沙星提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

纳入监测网 2012 年 9 月 22 日至 2022 年 9 月 22 日的我国老年患者(≥ 60 岁)莫西沙星 ME 报告(排除重复报告)。

1.2 方法

采用描述性统计分析方法对报告纳入病例逐一分析,项目包括:1)报告基本信息,如报告人员类别、上报日期;2)患者一般信息,如年龄、性别、身高、体质量及疾病史;3)用药情况,如药物的适应证、用法用量及用药时间;4)ME 情况,包括 ME 内容、等级、引发因素及引发人员、涉及药品、发生经过、患者受伤害情况等。根据相关指南和共识^[2]确定 ME 内容,并分为适应证、品种、禁忌证、剂型、给药途径、给药顺序、遗漏给药、给药技术、重复给药、数量、规格、用量、给药频次、给药时间、疗程、溶剂、配伍、相互作用、患者身份和其他等类别。ME 分级及定义见表 1。采用 Excel 2017 软件整理上述分析结果,汇总药品 ME 的危险因素,并进一步查找文献及相关证据支持;临床药师独立核对所有纳入病例的危险因素及 ME 内容。

表 1 ME 分级及定义

Tab. 1 Grading and definition of MEs

等级	定义	等级	定义
A 级	环境或事件有可能造成差错的发生	F 级	造成患者短暂损害,需住院或延长住院时间
B 级	差错未累及患者	G 级	造成患者永久损害
C 级	未使患者受损	H 级	引起危及生命的事件,如过敏性休克、心律不齐
D 级	未使患者受损,但需进行监测	I 级	造成患者死亡
E 级	造成患者短暂损害,需治疗或干预		

2 结果

2.1 ME 上报情况

共收集到我国老年人莫西沙星 ME 报告 179 份,排除非 ME 报告(人工阅读案例后判断)、重复报告各 1 份,最终纳入 177 份(涉及患者 177 例),来自全国 15 个省级行政区的 64 家医院,其中男 109 例(61.58%),女 68 例(38.42%);年龄 60~97 岁,中位年龄 73 岁。

2.2 ME 分级

177 例 ME 报告中,B 级 124 例(70.06%),C 级 33 例(18.64%),D 级 10 例(5.65%),E 级 7 例(3.95%),F 级 3 例(1.69%)。

严重(E 级及以上)ME 10 例,包括肝功能相关 ME 5 例,

3 例为患者肝功能不全使用莫西沙星,其中 2 例为转氨酶升高大于正常值上限(ULN)的 5 倍(此为莫西沙星的禁忌证)^[3],1 例碱性磷酸酶升高达 3 倍 ULN 患者使用莫西沙星后进一步升高至 8 倍 ULN(肝功能不全时更适合使用左氧氟沙星);另外 2 例肝功能正常患者出现肝功能损伤后未及时停药,导致肝功能进一步损伤(肝酶、总胆红素等指标进一步升高)。

相互作用 1 例:75 岁女性患者,心房颤动射频消融术后给予胺碘酮[矫正 QT 间期(QT_c)为 418 ms],1 d 后因感染予莫西沙星(0.4 g、静脉滴注、每日 1 次,下同),用药 3 d 后药师查房发现患者 QT_c 延长(达 510 ms),建议停用莫西沙星,换用哌拉西林舒巴坦,1 d 后复查,QT_c 恢复正常(413 ms)。

患者身份识别错误 1 例:护士给药前未核对患者身份,将莫西沙星错误输注给该患者,输注 10 mL 后,患者注射部位周围皮肤发红、瘙痒,停药,置换留置针,并予正确药品后症状消失。

禁忌证 1 例:63 岁女性患者,既往有莫西沙星过敏史,因咳嗽,医师予莫西沙星注射液,使用后出现口干、头晕,药师会诊发现患者对莫西沙星过敏,应禁用,故建议停药,执行后症状自行消失。

滴速过快 1 例:76 岁女性患者,行阴道中隔形成术,给予莫西沙星预防感染治疗,由于滴速过快,输注几分钟后,注射部位皮肤发红(面积 2 cm × 2 cm),调整滴速后,注射部位未再出现明显异常。

品种选择错误 1 例:74 岁男性患者,因肺部感染给予莫西沙星,痰和灌洗液培养结果为鲍曼不动杆菌,药敏试验结果显示阿米卡星、头孢哌酮舒巴坦敏感,医师未按药敏试验结果调整治疗方案导致治疗后 9 d 感染仍未控制。

2.3 ME 内容

错误可重叠发生,按内容共发生 6 类 ME、196 例次。数量排前 5 位的 ME 分别为品种错误、相互作用、用量错误、给药频次错误及禁忌证给药。此外,还需特别关注配伍错误。详见表 2。其中,处方调配错误多为看似听似(LASA)药品之间调配互混(31 例),如莫西沙星与左氧氟沙星、阿莫西林、利伐沙班(商品名)等药名相似而互混;莫西沙星注射液与利奈唑胺注射液等包装相似而互混;不同厂家莫西沙星之间互混。处方开具错误主要为药品选择不适宜,如对于泌尿系感染患者、肝功能不全患者、急性胃肠炎患者、帕金森病患者,非泌尿系手术围术期。

2.4 ME 的特点

ME 引发人员主要是医师,详见表 3。发生场所主要是病房,详见表 4。发现人员主要是药师,详见表 5。引发

表 2 我国老年人莫西沙星 ME 内容 (n = 196)

Tab. 2 Content of moxifloxacin - related MEs in the Chinese elderly (n = 196)				
错误内容	例次	占比(%)	主要及重要的错误内容	
品种	54	27.55	处方调配错误(35)、处方开具错误(19)	
相互作用	26	13.27	胺碘酮(13)、多潘立酮(2)、伏立康唑(2)、活菌制剂(2)、胰岛素(2)、罗红霉素(1)、阿奇霉素(1)、茶碱(1)、氟康唑(1)、蔗糖铁(1)	
用量	26	13.27	给药频次过大导致日剂量过大(15)、单次剂量过大(7)	
给药频次	16	8.16	给药频次过高(16)	
禁忌证	16	8.16	肝功能严重异常(7)、心律失常/心力衰竭(5)、既往有喹诺酮类药物过敏史(3)、癫痫(1)	
配伍	8	4.08	呋塞米(5)、头孢哌酮舒巴坦(2)、丹参多酚(1)	
其他	4	2.04	发生 ADR 后未及时停药(3)、送错科室(1)	

表 3 我国老年人莫西沙星 ME 的引发人员 (n = 177)

Tab. 3 Personnel who made moxifloxacin - related MEs in the Chinese elderly (n = 177)				
引发人员	例数	构成比(%)	主要错误	
医师	117	66.10	相互作用(26)、用量错误(23)、品种选择(18)、禁忌证(16)、给药频次错误(14)、溶剂错误(12)	
药师	42	23.73	品种(35)、数量(4)	
护士	12	6.78	配伍(5)、患者身份(2)、给药技术(2)	
其他	6	2.82	设备(4)、配送人员(1)、患者及家属(1)	

表 4 我国老年人莫西沙星 ME 的发生场所 (n = 177)

Tab. 4 Places where the moxifloxacin - related MEs occurred in the Chinese elderly (n = 177)					
发生场所	例数	构成比(%)	发生场所	例数	构成比(%)
病房	81	45.76	药房	46	25.99
门诊	49	27.68	患者家	1	0.56

表 5 我国老年人莫西沙星 ME 的发现人员 (n = 177)

Tab. 5 Discoverers of moxifloxacin - related MEs in the Chinese elderly (n = 177)					
发现人员	例数	构成比(%)	发现人员	例数	构成比(%)
药师	129	72.88	患者及家属	13	7.34
护士	22	12.43	医师	13	7.34

表 6 我国老年人莫西沙星 ME 的引发因素 (n = 184)

Tab. 6 Factors inducing moxifloxacin - related MEs in the Chinese elderly (n = 184)				
引发因素	例次	构成比(%)	引发因素内容	
人员	126	68.48	知识欠缺和 / 或培训不足(106)、疲劳(16)、技术不熟练(4)	
药品	38	20.65	LASA 药品(36)、药品标签(2)	
环境	11	5.98	设备故障(4)、货位相邻(4)、环境欠佳(2)、多科室就诊(1)	
处方	9	4.89	抄方(4)、口头医嘱(2)、缩写(2)、辨认不清(1)	

因素中,单因素引发 171 例次,双因素引发 5 例次,三因素引发 1 例次,共 184 例次。ME 引发因素集中在为人员方面,主要由知识欠缺和 / 或培训不足引起。详见表 6。

3 讨论

3.1 发生特点

我国老年人莫西沙星 ME 主要发生在医师处方环节和药师调配发药环节,临床需重点关注这 2 个环节的用药安全。其中,处方环节需关注药物相互作用、品种和禁忌证,调配环节需关注药物品种调配错误。

3.2 关注处方环节的用药安全

3.2.1 相互作用

由医师引发的 ME 中,26 例为此情况,其中药物代谢动力学(简称药动学)、药物效应动力学(简称药效学)相关相互作用分别有 6 例、20 例。且 1 例为严重 ME。

药动学相互作用:口服莫西沙星时,联用含多价阳离子的药物(如氢氧化铝、铝碳酸镁、碳酸钙)会形成螯合物,导致莫西沙星吸收减少、药效减弱^[4],建议在此类药物使用前至少 4 h 或之后 8 h 给予莫西沙星。与茶碱联用时,莫西沙星可竞争性抑制细胞色素 P450,导致茶碱类药物清除率降低,血药浓度升高,出现茶碱中毒症状。

药效学相互作用:莫西沙星与会导致 QT 间期延长的药物合用,会显著增加其心脏 ADR(包括恶性心律失常)发生风险,故应避免合用会导致 QT 间期延长的药物^[5],如胺碘酮、多潘立酮、伏立康唑、罗红霉素。莫西沙星会增加肌肉胰岛素敏感性,与胰岛素合用时低血糖发作更频繁,若合用,需监测血糖^[6]。

3.2.2 品种选择

由医师引发的 ME 中,18 例为此情况,主要为药品选择不适宜,如对泌尿系感染、肝功能不全、急性胃肠炎、帕金森病患者,非泌尿系手术围术期给予莫西沙星。口服或静脉给予莫西沙星后,约 52% 的药物通过与葡萄糖醛酸和硫酸结合而代谢成无活性的代谢产物,45% 以原形排泄,其中尿液排出 20%,粪便排出 25%。

轻中度肝功能异常时品种选择:轻中度肝功能不全患者不建议调整剂量,但由于易发生与肝功能不全相关的代谢紊乱,可能会导致 QT 间期延长^[7],因此,在这些患者中应谨慎使用莫西沙星,若患者需使用喹诺酮类药物,推荐选择不经肝脏代谢的左氧氟沙星^[8]。

泌尿系统感染时品种选择:莫西沙星未被批准用于泌尿系感染,属超适应证用药^[7],且与环丙沙星和左氧氟沙星相比,莫西沙星抗假单胞菌活性差,在尿液中药物浓度低,因此复杂性泌尿系感染不应使用莫西沙星^[9],而左氧氟沙星约 87% 以原形经肾脏排泄,泌尿系统中药物浓度高,可以较低剂量用于治疗泌尿系感染,且效果好^[8],因而推荐选择左氧氟沙星。

围术期预防性用药:根据《抗菌药物临床应用指导原则》(2015 年版)^[10],应严格控制氟喹诺酮类药物作为围术期预防性用药,仅进入泌尿道或经阴道的手术及食

管静脉曲张硬化治疗(对头孢菌素类过敏)时才会选用。

3.2.3 禁忌证

由医师引发的ME中,16例为禁忌证给药,包括对肝功能严重异常患者,心律失常/心力衰竭患者,既往有喹诺酮类药物过敏史患者,以及癫痫患者给予莫西沙星。

癫痫:莫西沙星致神经系统最严重的损害为癫痫大发作,因此,癫痫患者禁用莫西沙星^[11]。老年人肝肾功能均存在不同程度生理性减退,且血浆蛋白水平相对较低,血浆蛋白与莫西沙星的结合能力下降,游离药物浓度相对高,较易发生中枢神经系统症状^[12]。

严重肝功能不全:国家药品监督管理局数据显示,在莫西沙星的严重病例中,肝胆系统损害的构成比相对较高,多出现在用药1周后,部分原有肝脏疾病的患者肝损害出现在首次用药后1~2 d,主要表现为恶心、食欲下降、肝酶异常升高、黄疸等^[11]。国外的药品上市后不良反应监测显示,莫西沙星有急性重型肝炎并引起肝衰竭的报道^[13]。莫西沙星片剂和注射剂的药品说明书已更新,禁用于有严重肝损害的患者^[3]。因此,医师在开具莫西沙星时要详细询问患者的肝脏疾患史(如肝癌、肝炎、肝功能不全等),评估患者的肝功能状况,权衡用药利弊^[11]。

心律失常:喹诺酮类可阻滞心脏钾离子通道,从而导致QT间期延长,继而导致尖端扭转型室性心动过速^[5-6,14],其中莫西沙星对心脏节律影响较大,其心脏毒性与剂量相关,老年患者对影响QT间期的药物更敏感^[8]。使用此类药物时推荐对其发生QT间期延长的风险进行评估^[14-15],对于QT间期延长风险程度为中等及以上的患者,须使用喹诺酮类药物时,同时需纠正可逆因素,尤其是血钾,建议控制在4.5~5.0 mmol/L^[16],并严密监测心电图QT间期变化,如仍有异常,需及时调整治疗方案。

3.3 关注调配环节的用药安全

药师调配环节中,有83.33%的ME由LASA药品引起,如莫西沙星与左氧氟沙星、阿莫西林、利伐沙班(商品名)等药名相似而互混,莫西沙星注射液与利奈唑胺注射液等包装相似而互混,不同厂家之间莫西沙星互混,建议完善LASA药品目录及管理制度。

3.4 防范建议

为保障我国老年人莫西沙星临床用药安全,减少ME的发生,提出以下防范建议。1)引入智能临床决策辅助系统(如处方前置审核系统),将莫西沙星禁忌证嵌入系统,出现肝功能异常及联用有药物相互作用的药品时系统发出提示/预警;2)调整工作强度,以避免工作人员疲劳;3)加强医务人员合理用药培训,在药物使用过程中控制滴速;4)完善LASA药品目录及管理制度,

外观和药名相似的药品分开摆放,并定期进行错误案例分享与经验总结。

参考文献

- [1] 吴晓洁. 莫西沙星不良反应的文献分析[J]. 中国处方药, 2020,18(9):73-74.
- [2] 合理用药国际网络中国中心组临床安全用药组,中国药理学学会药源性疾病专业委员会,中国药学会医院药学委员会,等. 中国用药错误管理专家共识[J]. 药物不良反应杂志, 2014,16(6):321-326.
- [3] 药智数据. 盐酸莫西沙星氯化钠注射液(海南爱科制药有限公司)[EB/OL]. (2022-08-22)[2022-10-13]. <https://zy.yaozh.com/instruct/sms20220831/ph202208221649.pdf>.
- [4] HOSONO M, YOKOYAMA H, TAKAYANAGI R, et al. Interactions between new quinolone antibacterials and diagnostic drug containing manganese[J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2013,38(4):255-259.
- [5] BENNETT AC, BENNETT CL, WITHERSPOON BJ, et al. An evaluation of reports of ciprofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin - association neuropsychiatric toxicities, long-term disability, and aortic aneurysms/dissections disseminated by the Food and Drug Administration and the European Medicines Agency[J]. Expert Opin Drug Saf, 2019, 18(11):1055-1063.
- [6] JUHL CR, BURGDORF J, KNUDSEN C, et al. A randomized, double-blind, crossover study of the effect of the fluoroquinolone moxifloxacin on glucose levels and insulin sensitivity in young men and women[J]. Diabetes Obes Metab, 2023,25(1):98-109.
- [7] Bayer Pharma AG. 盐酸莫西沙星氯化钠注射液[EB/OL]. (2022-01-21)[2022-07-09]. <https://db.yaozh.com/instruct/71141873.html>.
- [8] 药智数据. 左氧氟沙星氯化钠注射液说明书(第一三共制药有限公司)[EB/OL]. (2022-01-21)[2022-07-09]. <https://zy.yaozh.com/instruct/sms20220121/3.pdf>.
- [9] MCGEE EU, SAMUEL E, BORONEA B, et al. Quinolone Allergy[J]. Pharmacy (Basel), 2019,7(3):97.
- [10] 国家卫生和计划生育委员会. 抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)[A/OL]. (2015-08-27)[2023-02-07]. <http://www.gov.cn/foot/site1/20150827/9021440664034848.pdf>.
- [11] 国家药品监督管理局. 药品不良反应信息通报(第58期)关注氟喹诺酮类药品的严重不良反应[EB/OL]. (2013-11-21)[2022-07-09]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/yjjsh/ypblfytb/20131121120001488.html>.
- [12] 肖丹丹,赵广阔,陈敏. 莫西沙星致不良反应134例文献分析[J]. 中国药物应用与监测, 2019,16(5):287-291.
- [13] USA FK. MOXIFLOXACIN Injection[EB/OL]. (2020-03-31)