

2010—2013 年 156 例左氧氟沙星不良反应的时辰分布分析

吴天天¹, 夏 纓²

1. 中国人民解放军海军总医院 药剂科, 北京 100048

2. 中国人民解放军成都军区机关第二门诊部 口腔科, 四川 成都 610015

摘要: **目的** 对 2010—2013 年中国人民解放军海军总医院 156 例左氧氟沙星不良反应 (ADR) 报告进行回顾性分析, 探讨左氧氟沙星不良反应出现的时辰及规律, 从而为不同时间的合理用药积累依据。**方法** 对 4 141 例住院患者病历进行回顾性分析, 收集左氧氟沙星不良反应出现的时辰、严重程度和临床表现, 并进行圆分布资料的统计学分析。**结果** 左氧氟沙星不良反应以戌时发生率为最高, 达 2.86%, 高于其他时辰, 差异具有统计学意义 (Watson-William $F=17.523$, $P=0.000$); 对不同时辰不良反应严重程度分析发现, 戌时和子时重度所占比例达 27.27%、25.00%, 严重程度较高, 与其他时辰相比差异具有统计学意义 (Ridit $Z=9.321$, $P=0.000$); 不同时辰不良反应临床表现不同。**结论** 左氧氟沙星不良反应具有时间特异性, 这对于临床用药具有指导意义。

关键词: 左氧氟沙星; 不良反应; 时间分布; 时辰药理学

中图分类号: R978.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2014)08-0932-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2014.08.025

Analysis on temporal distribution of 156 cases of adverse drug reaction induced by levofloxacin from 2010 to 2013

WU Tian-tian¹, XIA Ying²

1. Department of Pharmacy, Navy General Hospital of Chinese People's Liberation Army, Beijing 100048, China

2. Department of Stomatology, The Second Outpatient Department in Chengdu Military Command Authority of Chinese People's Liberation Army, Chengdu 610015, China

Abstract: **Objective** One hundred and fifty-six cases with adverse drug reaction (ADR) by Levofloxacin in Navy General Hospital of PLA were analyzed retrospectively from 2010 to 2013, in order to investigate the occurrence time and regularity of adverse reaction about Levofloxacin, resulting in the accumulation of the evidence for rational use of drugs in different time. **Methods** The medical record of 4 141 cases for hospitalized patients were analyzed retrospectively, the hour, severity, and clinical manifestations were collected, and the data were analyzed by circular distribution. **Results** The incidence rate of ADR for Levofloxacin in the period of the day from 7 pm to 9 pm was up to 2.86%, the difference was statistically significant to other times (Watson-William, $F=17.523$, $P=0.000$). The severity analysis found, severe accounted for 27.27% and 25% in the period of the day from 7 pm to 9 pm and the one from 11 pm to 1 am, serious degree was higher than those at the other time (Ridit, $Z=9.321$, $P=0.000$). The ADR in clinical manifestations was different in different time, and the difference was statistically significant. **Conclusion** The ADR of Levofloxacin has temporal specificity, which is of guiding significance for clinical medication.

Key words: Levofloxacin; adverse drug reaction; temporal distribution; chronopharmacology

时辰药理学又称时间药理学, 是考虑到药物的作用可能与机体生物节律相关, 由于受到人体代谢和反应节律性的影响, 同一药物不同时间给药作用不同^[1], 故临床决策应考虑最佳给药时间和剂量, 以减少药物用量和不良反应, 提高治疗效果。但对

近年文献分析发现, 目前该方面研究较少。从临床常用药物左氧氟沙星入手, 结合中医时辰分布, 对 2010—2013 年中国人民解放军海军总医院 156 例左氧氟沙星不良反应 (ADR) 报告进行回顾性分析, 以探讨用药时间对不良反应的影响, 从而为时辰药

收稿日期: 2014-03-08

作者简介: 吴天天, 女, 主管药师, 研究方向为临床药理学。Tel: (010)66957619 E-mail: 102072156@qq.com

理学研究积累资料。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以 2010—2013 年中国人民解放军海军总医院接诊并使用左氧氟沙星注射液的全部入院患者资料为研究对象。共收集病历 4 141 份, 其中男 2 144 例, 女 1 997 例, 年龄 9~78 岁, 平均年龄(50.14±12.54)岁, 中位年龄 52.74 岁, 18 岁以下患者 259 例。共发生不良反应 156 例, 其中男 81 例, 女 75 例, 年龄 16~70 岁, 平均年龄(55.81±16.24)岁, 中位年龄 56.85 岁, 18 岁以下患者 3 例。

排除标准: (1) 用药后提前出院的患者; (2) 死于非左氧氟沙星不良反应的患者; (3) 病历资料不全的患者。

1.2 研究内容

本研究对以往病历资料进行回顾性调查。调查内容包括患者一般情况、用药目的、用药剂量、不良反应程度及处理情况、用药时间、不良反应出现时间、不同因素与用药时间关系等。由于存在患者用药时间跨时辰, 故分别按照用药记录时间进行统计, 研究中用药人数为该时辰中实际用药人数, 小于调查病例数。

不良反应定义及反应程度判断采用 WHO 国际药物监测中心对可疑 ADR 的因果关系确定程度及分级标准^[2]。轻度: 反应轻微, 一般无需治疗; 中

度: 不良反应症状明显, 出现重要器官系统的功能损伤, 但可恢复; 重度: 出现重要脏器损伤, 致癌、致畸、致残, 甚至危及生命, 能够导致后遗症, 门诊病人需住院, 住院病人需延长住院期。

1.3 统计学分析

本研究数据均采用 EpiData 软件、双录入方式录入, 核对无误后导入 SPSS 20.0 中进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述, F 检验进行分析, 计数资料均以 ($n, \%$) 进行描述, χ^2 检验、Ridit 分析进行比较, 时间分布以圆分布资料 Watson-William 检验进行分析。

2 结果

2.1 不同时辰就诊及不良反应发生情况比较

本研究中共收集病历 4 141 份, 发生不良反应 156 例, 不良反应发生率为 3.77%; 对各不良反应发生时间进行分析发现, 以戌时发生率最高, 为 2.86%, 高于其他时辰, 差异具有统计学意义 (Watson-William $F=17.523, P=0.000$); 其次为亥时、巳时、子时、酉时, 发生率分别为 1.45%、1.44%、1.41%、1.24%, 见表 1。

2.2 不同时辰不良反应程度分析

对不同时辰不良反应严重程度分析发现, 戌时和子时重度所占比例达 27.27%、25.00%, 严重程度较高, 与其他时辰相比差异具有统计学意义 (Ridit $Z=9.321, P=0.000$), 见表 2。

表 1 不同时辰就诊及不良反应发生情况比较

Table 1 Comparison on visit and ADR for visits of patients in different hours

时辰	代表时间	用药人数/例	不良反应数/例	不良反应发生率/%
子时	23:00—01:00	284	4	1.41
丑时	01:00—03:00	121	1	0.83
寅时	03:00—05:00	18	0	0
卯时	05:00—07:00	9	0	0
辰时	07:00—09:00	7	0	0
巳时	09:00—11:00	4 115	59	1.44
午时	11:00—13:00	4 052	38	0.94
未时	13:00—15:00	3 954	12	0.31
申时	15:00—17:00	2 984	11	0.37
酉时	17:00—19:00	1 127	14	1.24
戌时	19:00—21:00	385	11	2.86
亥时	21:00—23:00	415	6	1.45

2.3 不同时辰不良反应临床表现分析

对不同时辰不良反应临床表现进行分析发现, 子时易出现消化系统表现 (75.00%), 巳时以消化系统 (66.10%) 和皮肤及附件 (33.89%) 表现为主, 午时以心血管系统 (34.21%) 和皮肤及附件

(28.95%) 为主, 未时以消化系统 (33.33%) 和神经系统为主 (25.00%), 申时以消化系统 (63.64%) 和神经系统为主 (18.18%), 酉时以消化系统为主 (85.71%), 戌时以皮肤及附件为主 (63.63%), 亥时以心血管系统为主 (50.00%), 见表3。

表2 不同时辰不良反应程度比较

Table 2 Comparison on degree of ADR for visits of patients in different hours

时辰	代表时间	不良反应数/例	轻		中		重	
			n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%
子时	23:00—01:00	4	3	75.00	0	0	1	25.00
丑时	01:00—03:00	1	1	100.00	0	0	0	0
寅时	03:00—05:00	0	0	0	0	0	0	0
卯时	05:00—07:00	0	0	0	0	0	0	0
辰时	07:00—09:00	0	0	0	0	0	0	0
巳时	09:00—11:00	59	52	88.14	7	11.86	0	0
午时	11:00—13:00	38	36	94.74	2	5.26	0	0
未时	13:00—15:00	12	9	75.00	3	25.00	0	0
申时	15:00—17:00	11	9	81.82	2	18.18	0	0
酉时	17:00—19:00	14	9	64.29	4	28.57	1	7.14
戌时	19:00—21:00	11	3	27.27	5	45.45	3	27.27
亥时	21:00—23:00	6	5	83.33	1	16.67	0	0
合计		156	127	81.41	24	15.38	5	3.21

表3 不同时辰不良反应临床表现

Table 3 Clinical manifestation of ADR in different hours

时辰	不良反应数/例	消化系统		皮肤及附件		心血管系统		神经系统		血液系统		泌尿系统	
		n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%
子时	4	3	75.00	0	0	0	0	1	25.00	0	0	0	0
丑时	1	0	0	1	100.00	0	0	0	0	0	0	0	0
寅时	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
卯时	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
辰时	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
巳时	59	39	66.10	20	33.89	0	0	0	0	0	0	0	0
午时	38	1	2.63	11	28.95	13	34.21	6	15.79	5	13.16	2	5.26
未时	12	4	33.33	2	16.67	0	0	3	25.00	2	16.67	1	8.33
申时	11	7	63.64	1	9.09	1	9.09	2	18.18	0	0	0	0
酉时	14	12	85.71	0	0	2	14.29	0	0	0	0	0	0
戌时	11	1	9.09	7	63.63	0	0	0	0	0	0	3	27.27
亥时	6	1	16.67	1	16.67	3	50.00	0	0	1	16.67	0	0
合计	156	68	43.59	43	27.56	19	12.18	12	7.69	8	5.13	6	3.84

3 讨论

随着药理学研究的进展,时辰药理学研究也得到了迅速发展,时辰药理学主要是考虑人体各项生理活动处于节律性变化过程,在不同时间给药可导致患者产生不同的治疗效果,这样可以发挥药物最大治疗作用,并减少对机体的损^[3-4]。左氧氟沙星为目前应用最为广泛的喹诺酮类药物,主要用于预防和治疗革兰阳性和阴性菌引起的感染,其不良反应发生率为4%左右。本研究借鉴时辰药理学原理对其不良反应进行时间分布探讨,从而为减少不良反应发生、提高临床合理用提供依据。

本研究利用时辰药理学理论对左氧氟沙星不良反应分析发现,4 141份病历不良反应发生率为3.77%,与其他普通文献报道基本一致^[5-6]。但具体分配到每个时辰中,由于发生不良反应患者多数被终止用药,实际不良反应发生率均低于文献水平^[7-8],这一数据消除了无不良反应患者用药时间长的问题,可能才是左氧氟沙星真实的不良反应发生率。对其不良反应发生率及严重程度研究发现,最高值均出现在戌时,不良反应发生率为2.86%,重度不良反应发生率为27.27%,这说明戌时用药安全性最低。对不同时辰不良反应程度单独分析发现,轻度不良反应时间分布较为均匀,中度、重度不良反应在戌时、辰时和子时发生比例均较高,提示临床应对夜间患者加强观察和护理。

对不良反应的临床类型进行分析发现,戌时不良反应主要以皮肤及其附件、泌尿系统不良反应为主,推测原因可能与戌时为上皮细胞代谢高峰,细胞活动活跃有关^[9]。而子时不良反应发生率同样较高,为1.41%,且重度患者所占比例较高,达25.00%,说明子时同样是左氧氟沙星不良反应发生的高风险时段。而对各时辰不良反应的临床表现进行分析发现,上午(巳时、午时)以消化系统和皮肤附件不良反应为主;而下午(未时、申时、酉时)各系统不良反应均有出现;晚间(戌

时、亥时)则以皮肤及附件、心血管系统、血液系统和泌尿系统不良反应为主,这也进一步验证了时辰药理学的基本理论^[10],不同系统、器官有其独特的活跃时间,用药时应考虑时辰影响,以减少不良反应,提高治疗效果。

本研究对左氧氟沙星不同时辰用药不良反应进行分析,揭示了戌时为其不良反应的高风险时段,具有一定的现实意义和临床指导价值。但由于本研究是采用病历结果进行的回顾性研究,资料的准确程度略低,所获结论尚需同行进一步验证。

参考文献

- [1] 张秀梅, 张俞敏, 吴海燕. 时辰药理学与临床合理用药[J]. 中国医药, 2013, 8(3): 431-433.
- [2] 孙定人, 齐平, 靳颖华, 等. 药物不良反应[M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 37-42.
- [3] 陈玉珊. 左氧氟沙星的不良反应分析[J]. 河北医药, 2012, 34(16): 2523-2525.
- [4] Yagawa K. Latest industry information on the safety profile of levofloxacin in Japan[J]. *Chemotherapy*, 2011, 47(16): 38-42.
- [5] 温思明, 钟球, 尹建军, 等. 左氧氟沙星片治疗耐药肺结核致不良反应28例分析[J]. 广东医学, 2010, 31(15): 1936-1938.
- [6] 陈崇泽. 12例左氧氟沙星致心血管不良反应分析[J]. 药物评价研究, 2013, 36(6): 485-487.
- [7] 汪洋. 58例左氧氟沙星不良反应分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(30): 3292-3294.
- [8] Djabarouti S, Boselli E, Allaouchiche B. Determination of levofloxacin in plasma, bronchialveolar lavage and bone tissues by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection using a fully automated extraction method[J]. *J Chromatogr*, 2013, 799(141): 165-172.
- [9] 李晓天, 王红娟, 王天奎, 等. 左氧氟沙星在大鼠体内的时辰药动学[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 15(1): 1641-1643.
- [10] 韦邦. 临床合理用药中时辰药理学的应用指导作用[J]. 医学理论与实践, 2014, 27(1): 121-123.