

2016—2019 年东莞市人民医院莫西沙星不良反应分析

赖耀佳, 邓锦满, 石韵宜, 何瑞荣, 谢保城*

南方医科大学附属东莞医院 药学部, 广东 东莞 523000

摘要: 目的 了解南方医科大学附属东莞医院莫西沙星药品不良反应(ADR)的特点及有关因素,为莫西沙星的临床合理用药治疗提供一定的参考。方法 对南方医科大学附属东莞医院 2016—2019 年医院电子病历系统收录的莫西沙星的药品不良反应病例进行回顾性的分析总结,分析不良反应的规律及其相关因素。结果 共收集 5 986 例莫西沙星药物使用病例,关于不良反应的有 132 例;其中一般 ADR 出现 119 例(90.15%),严重 ADR 出现 13 例(9.85%);ADR 主要发生在 36~59 岁和 ≥60 岁的中老年患者;静脉给药的有 129 例(97.73%),口服给药的有 3 例(2.27%)。ADR 涵盖了皮肤及其附件系统、神经系统、消化系统、心血管系统;发生 ADR 后,患者停药处理后均痊愈或好转,无出现后遗症患者。结论 莫西沙星的 ADR 发生率较少,严重 ADR 发生率较低,但存在着新的 ADR,临床医护人员应该有着足够的重视,确保安全、合理地使用该药。

关键词: 莫西沙星;药品不良反应;合理用药;年龄;给药方式;临床表现

中图分类号: R978.1

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 5515(2021)11 - 2404 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.11.036

Analysis of adverse reactions of moxifloxacin in Dongguan Hospital affiliated to Southern Medical University from 2016 to 2019

LAI Yao-jia, DENG Jin-man, SHI Yun-yi, HE Rui-rong, XIE Bao-cheng

Department of Pharmacy, Dongguan Hospital affiliated to Southern Medical University, Dongguan 253000, China

Abstract: **Objective** To understand the characteristics and related factors of adverse drug reactions (ADR) of moxifloxacin in Dongguan Hospital affiliated to Southern Medical University, to provide some reference for the clinical rational drug use of moxifloxacin. **Methods** The adverse drug reactions (ADR) cases of moxifloxacin recorded in the electronic medical record system of Dongguan Hospital affiliated to Southern Medical University from 2016 to 2019 were retrospectively analyzed and summarized, and the rule of adr and its relationship with related factors were analyzed. **Results** A total of 5 986 cases of moxifloxacin use were collected, including 132 cases of adverse reactions. There were 119 cases (90.15%) of general ADR, and 13 cases (9.85%) of severe ADR. Adverse reactions mainly occurred in middle-aged and elderly patients aged 36 — 59 years and ≥ 60 years old. 129 cases (97.73%) were given intravenously, and 3 cases (2.27%) were given orally. Adverse reactions include skin and its accessory system, nervous system, digestive system and cardiovascular system. After adverse reactions occurred, all patients were cured or improved after drug withdrawal, and no sequelae occurred. **Conclusion** The incidence of moxifloxacin adverse reactions was relatively low, and the incidence of severe ADR was relatively low. But there are new adverse reactions. The clinical medical staff should still have enough attention, to ensure the safe and reasonable use of this drug.

Key words: moxifloxacin; adverse drug reaction; the rational use of drugs; age; method of administration; clinical picture

莫西沙星是第 4 代氟喹诺酮类抗菌药,与第 3 代氟喹诺酮类抗菌药相比,引入 7-二氮杂环降低了耐药性的发生,引入 8-甲氧基团增强了抗革兰阳性菌、厌氧菌活性,抗菌谱更广^[1]。主要通过抑制细

菌 DNA 拓扑异构酶而发挥抗菌作用,而细菌 DNA 拓扑异构酶是控制细菌 DNA 复制、修复、转录及重组中的关键酶^[2]。临床上适用于敏感菌所致的急性鼻窦炎、社区获得性肺炎、慢性支气管炎急性发

收稿日期: 2021-06-07

基金项目: 广东省医学科研基金资助项目(B2020086); 广东省医院药学研究基金(澳美基金)资助项目(2021A08)

作者简介: 赖耀佳,男,药师,研究方向为医院药学。E-mail: 596467790@qq.com

*通信作者: 谢保城,男,药师,研究方向为医院药学。E-mail: 1417649203@qq.com

作,也可用于泌尿生殖道和皮肤软组织感染等,与青霉素类、头孢菌素类、氨基糖苷类等抗菌药无交叉耐药性,具有口服吸收好、广谱强抗菌活性、无需皮试等特点^[3-4]。近些年,该药在临床的使用逐渐广泛,相关的不良反应(ADR)报道也越来越多,且 ADR 类型呈现多样化。莫西沙星通过静脉直接入血,具有起效快的特点,但此方式也易导致 ADR 的发生;同时药液的 pH 值、浓度、渗透压等都是导致 ADR 发生的重要因素^[5]。除瘙痒、皮疹、头晕、恶心等一般 ADR 外,还发现患者有精神病样反应、呼吸困难、心律失常,出现癫痫大发作等严重 ADR。鉴于莫西沙星在临床应用的广泛性,为了更确切地了解莫西沙星的药品 ADR 的特点及有关因素,本研究对东莞市人民医院 2016—2019 年上报的莫西沙星 ADR 报告进行回顾性分析。东莞市人民医院是一所集医疗、教学、科研、预防、保健于一体的大型综合性三级甲等医院。年门、急诊量 300 万人次并承担着全国 10 余家高等医学院校的临床教学和实习任务,服务范围辐射整个广东地区。本研究针对该地区开展抗菌药物 ADR 研究具有一定的代表性和临床指导意义,同时为莫西沙星的临床合理用药治疗提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 一般材料

采用回顾性研究方法收集医院 2016 年 1 月—2019 年 8 月经中国医院药物警戒系统上报至国家药品不良反应监测系统中关于莫西沙星的不良反应,并对其不良反应报告进行描述性统计分析。主要的内容包括发生 ADR 的类型、性别及年龄分布、ADR 累及的器官和(或)系统的主要临床表现、ADR 的转归、关联性评价等情况^[6]。

1.2 统计学方法

采用 Microsoft Excel 2016 版软件和手工筛选对符合要求的 ADR 报告数据进行统计、汇总、分析。

2 结果

2.1 一般情况

2.1.1 发生 ADR 的类型

132 例莫西沙星的不良反应中,一般 ADR 有 99 例(75.00%),新的一般 ADR 有 20 例(15.15%),严重 ADR 有 10 例(7.58%),新的严重 ADR 有 3 例(2.27%)。总的来看,一般 ADR 出现 119 例(90.15%),严重 ADR 出现 13 例(9.85%),可见莫西沙星的不良反应症状多数较轻,少数出现严重不良反应症状,见表 1。

表 1 发生 ADR 报告类型分布

Table 1 Distribution of ADR cases type

分类	n/例	构成比/%
一般	99	75.00
严重	10	7.58
新的一般	20	15.15
新的严重	3	2.27
合计	132	100.00

2.1.2 性别与年龄分布

ADR 中男 57 例(43.18%)、女 75 例(56.82%)。从年龄分析,≤18 岁的 ADR 发生率为 0,因为莫西沙星禁用于 18 岁以下的儿童和青少年,儿童和青少年用药后会出现关节痛和关节水肿。18~44 岁 ADR 发生率为 36.36%,45~59 岁 ADR 发生率为 17.43%,≥60 岁 ADR 发生率为 46.21%。结果说明莫西沙星的 ADR 在中老年患者的年龄段发生率最高,见表 2。

表 2 性别和年龄分布

Table 2 Gender and age distribution

年龄/岁	男/例	女/例	合计/例	构成比/%
18~44	22	26	48	36.36
45~59	8	15	23	17.43
≥60	27	34	61	46.21
合计	57	75	132	100.00

2.2 给药方式

132 例莫西沙星的 ADR 中,静脉给药的有 129 例(97.73%),其中 2 例为 iv,其余 127 例都为静脉滴注;口服给药的有 3 例(2.27%)。静脉给药的 ADR 报告数量明显高于口服给药。其中 13 例严重 ADR,全部发生于静脉用药。

2.3 ADR 累及器官和(或)系统的主要临床表现

收集的 132 例莫西沙星的 ADR 中,累及最多的系统为皮肤及其附件系统(47.72%),主要的 ADR 为瘙痒、皮疹。累及神经系统(33.33%),主要的 ADR 为头晕、精神病样反应、妄语等。此外,出现较多 ADR 的系统还有消化系统和心血管系统,主要表现为恶心、静脉炎、胸闷等。其余系统 ADR 相对较少,见表 3。

2.4 解救措施和转归

ADR 发生后,一般都会对患者停药,停药后 132 例病例的患者全部表现出症状减轻,也有部分患者需要采取一些针对性的治疗措施。从转归的情况看,73 例(55.30%)患者痊愈,59 例(44.70%)好转,无出现后遗症患者,见表 4。

表 3 ADR 累及器官和（或）系统的主要临床表现
Table 3 Organs or system involved in ADR and main clinical manifestation

累及系统/器官	主要临床表现（例数）	n/例	构成比/%
皮肤及其附件系统	瘙痒（49），皮疹（36），斑丘疹（1），多汗（3），注射部位发红（2）	63	47.72
神经系统	头晕（23），精神病样反应（8），妄语（7），幻觉（5），谵妄（3），头痛（2），意识模糊（1），意识障碍（1）	44	33.33
消化系统	恶心（13），呕吐（8），腹胀（4），腹泻（1）	18	13.64
心血管系统	静脉炎（12），心悸（5），血压升高（1），心律失常（1）	17	12.88
呼吸系统	气促（8），呼吸困难（1）	9	6.82
泌尿生殖系统	排尿困难（1），尿失禁（1），大便失禁（1）	2	1.51
其他	胸闷（12），潮红（8），烦躁（4），多语症（3），畏寒（2），抽搐（2），乏力（1），水肿（1）	29	21.97

表 4 相关不良反应的转归
Table 4 The prognosis of ADR

转归	n/例	构成比/%
痊愈	73	55.30
好转	59	44.70
后遗症	0	0.00

2.5 关联性评价

对收集的莫西沙星不良反应分析，其中关联性评价为肯定的有 13 例（9.85%），很可能有 93 例（70.46%），可能的有 23 例（17.42%），可能无关的有 3 例（2.27%），没有出现待评价与无法评价的不良反应报告，见表 5。

表 5 关联性评价
Table 5 Correlation evaluation

关联性评价	n/例	构成比/%
肯定	13	9.85
很可能	93	70.46
可能	23	17.42
可能无关	3	2.27
待评价	0	0.00
无法评价	0	0.00
总计	132	100.00

2.6 严重 ADR

莫西沙星所致的 13 例严重不良反应都为静脉用药方式引起，多表现出皮疹伴瘙痒、癫痫发作、心律失常及呼吸困难等，涵盖了皮肤及其附件系统、神经系统、心血管系统及呼吸系统。

3 讨论

3.1 ADR 与性别及年龄

从性别方面看，132 例莫西沙星不良反应中，男性 57 例（占 43.18%），女性 75 例（占 56.82%），不良反应发生在男性的概率少于女性。另有赵东玲

等^[7]的研究显示，莫西沙星不良反应发生在男性的概率大于女性，并推测可能因为男性有吸烟、饮酒等不良生活习惯，更易患上肺炎和慢性支气管炎导致用药机会增加。王宝华等^[8]的研究中将莫西沙星不同性别的用药总人次纳入进行深度分析，显示不良反应发生在男性身上的概率为 0.843%，发生在女性身上的概率为 0.901%，可见莫西沙星不良反应发生率在性别上并无明显差异。本次收集的病例中不良反应发生率性别比例与王宝华等的研究结果^[8]相似但稍有出入，推测这可能与该段时间患者的原患疾病有关，导致这段时间的女性患者的数量高于男性患者。

从年龄方面看，收集的不良反应病例中有 61 例（占 46.21%）为 ≥60 岁年龄段的老年患者，ADR 发生率高于其他各个年龄段。主要的原因是（1）老年患者的身体机能差，各器官功能减弱，导致药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程均受到影响，易发生药物积蓄在体内的现象，导致不良反应的发生^[9]；（2）研究表明老年患者合并用药后药物容易发生相互作用，产生不良反应，并且药物相互作用发生的可能性随用药种类的增加而上升^[10]。老年人的基础疾病较多，导致合并用药的可能性增大。合并用药的增加是造成中老年患者 ADR 发生率增多的主要因素。这就提示了临床医生应使用针对于老年患者的个体化药物治疗方案，临床药师应对老年患者加强药学监护和用药教育；在需合并用药时，医护人员要认真核查各药品说明书，对合并用药的药品剂量要进行个体化调整，将 ADR 降到最低。

3.2 ADR 与给药方式

王志龙等^[11]的研究中显示，莫西沙星在静脉滴注和口服给药时的药动学性质相似，故 2 种给药途径应该具有相似的安全性。但在本次收集的病例

中, 132 例莫西沙星不良反应报告中有 129 例 (占 97.73%) 为静脉给药, 显著多于口服给药 3 例 (占 2.27%)。主要的原因是 (1) 静脉给药起效快, 且可以保持相对平衡的血药浓度, 依从性比口服好, 导致静脉给药的患者比口服给药的患者多, 基数大, 不良反应发生于静脉给药的占比也较大。(2) 静脉给药时药物不存在吸收过程直接进入血液循环, 很快即可达到较高的血药浓度, 其作用和不良反应均比口服给药迅速而强烈。同时注射液的物理性质如 pH 值、溶液微粒和渗透压等影响因素都会影响静脉给药, 从而导致静脉给药更易引起 ADR。(3) 莫西沙星的说明书提示静脉滴注 0.4 g 的时间应该为 90 min 较为合适, 但有时候滴注过快、超剂量用药、注射剂批次不同和合并用药不当也容易引发 ADR^[9]。提示了临床使用莫西沙星时, 对于轻度感染患者, 应尽量口服给药。如需静脉给药, 应严格控制输液时长, 规范输液操作, 加强临床监护。密切关注患者状况, 以免引起严重的 ADR, 必要时要进行血药浓度监测及个体化给药。

3.3 ADR 累及器官和 (或) 系统的主要临床表现

世界卫生组织表示, 抗菌药物不良反应累及的系统主要是皮肤及其附件系统、消化系统、神经系统, 涵盖了 70% 的不良反应表现^[12]。本研究中 2016—2019 年医院 132 例莫西沙星的不良反应报告, 涉及的系统也同样是皮肤及其附件系统、神经系统、消化系统以及心血管系统, 其余系统不良反应相对较少。莫西沙星累及皮肤及其附件系统的不良反应主要为变态反应, 临床多表现为瘙痒和皮疹, 经停药及对症治疗后即可恢复正常。但其作用机制尚不明确, 国外有研究认为其作用机制可能与氟喹诺酮类的光降解和自由基产生有关^[13]。累及神经系统的不良反应的主要临床表现为头晕、精神病样反应和妄语, 一般经停药及对症处理后症状即可消失。致神经系统损害最为严重的是癫痫大发作, 曾出现过癫痫大发作严重 ADR 患者死亡的病例报道^[14]。本研究入选病例中, 便有 1 例癫痫大发作和 1 例怀疑癫痫发作的严重 ADR, 表现为四肢抽搐、牙关紧闭、双眼上翻、呼之不应、双上肢屈曲强直等症状。其中癫痫大发作病例在停用莫西沙星后予静推安定对症治疗好转; 怀疑癫痫发作病例在停用药物后, 症状持续 1 min 自行停止, 后无癫痫再次发作。目前研究认为致癫痫发生的原理可能为: 莫西沙星良好的脂溶性可以帮助其透过血脑屏障,

在脑组织中抑制 γ -氨基丁酸与受体结合, 导致神经系统兴奋性提高^[15]。同时, 癫痫发作的严重 ADR 病例中有 1 位为老年患者, 老年患者的肝肾功能较弱, 而且老年患者血浆蛋白较少, 血浆蛋白与莫西沙星的结合也较少, 游离的莫西沙星浓度变高, 更易出现神经系统的不良反应。这就提示在莫西沙星的临床使用时, 对于出现过或疑似中枢神经系统症状 (如癫痫) 的患者应慎用, 尤其是老年患者。此外, 莫西沙星与茶碱类药物及非甾体抗炎药应当谨慎联用, 防止增加诱发癫痫等神经系统不良反应的风险^[16]。

累及消化系统的不良反应的主要临床表现为恶心、呕吐、腹胀, 通常与胆碱能神经有关。这些 ADR 发生率普遍, 通常症状较轻微, 治愈率很好, 所以本次研究便不加重讨论。累及心血管系统的不良反应的主要临床表现为静脉炎、心悸, 较为危险的临床表现为血压升高、心律失常, 属于莫西沙星的严重 ADR。研究已证实^[17], 莫西沙星能够延长一些患者心电图的 Q-T 间期, 且延长的程度可随药物浓度的增大而增加, 最终导致心动过速。本研究中, 便有 1 位 67 岁的老年患者在静滴莫西沙星期间突然躁动、意识不清、血压升高、心律失常, 经停药并予以一系列抢救措施, 心脏电除颤等治疗后好转。莫西沙星累及心血管系统的不良反应通常具有隐蔽性, 特别是未行心电监护的情况下, 通常医护人员不能及时发现, 并且容易被原患症状给掩盖, 临床处理不及时可能会危及生命。这就提示了莫西沙星应避免用于 Q-T 间期延长、接受抗心率失常药治疗的患者^[18]。对于患有冠心病或心律失常疾病的患者, 应慎用莫西沙星。如需应用, 应行心电监护。在发现心电图出现异常变化后, 应立即停药, 以免加重心律失常的症状, 危及患者生命。

3.4 ADR 的处理措施与转归

大多数的不良反应被发现后, 采取停药处理, 症状一般都会减轻, 能好转或痊愈^[19]。在本研究所收集的莫西沙星所致不良反应病例中, 发生 ADR 后, 立即对患者进行停药处理。停药后, 多数患者都能自行缓解, 但也有一些不良反应需要采取一些针对性的治疗措施, 防止不良反应造成更加严重的后果。例如患者出现瘙痒、皮疹的不良反应, 停药后会予以静滴地塞米松、口服抗过敏药物等进行治疗; 还有一些病例会选择更换抗菌药物种类。总体上, 症状减轻的有 132 例, 未减轻的 0 例, 都能好转或痊愈。这显示莫西沙星引起的不良反应绝大多

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^[5],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。

综上所述,2016—2019年东莞市人民医院使用莫西沙星的病例共5986例,发生不良反应132例,发生率较少,严重ADR发生率较低,说明该药安全性较高。但随着该药在临床的广泛应用,安全、合理地使用该药还是应该有着足够的重视。本次收集的不良反应病例为住院患者。希望未来药师与患者之间的沟通能够更加密切,积极参与药物治疗过程,为患者提供用药指导,尤其注意特殊人群的用药。依据安全、有效、经济、适当的合理用药四大基本原则,共同努力为患者营造良好的药物治疗环境,减少ADR的发生。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 汪复,张婴元.实用抗感染治疗学[M].北京:人民卫生出版社,2005.
- [2] 卫生部合理用药专家委员会.中国医师药师临床用药指南[M].重庆:重庆出版社,2009:203-204.
- [3] 魏香兰.莫西沙星的药理特性及临床应用进展[J].中国卫生标准管理,2016,7(20):91-93.
- [4] 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):26-29,58.
- [5] 尹航,谢程.111例氟喹诺酮类药品不良反应/事件临床分析[J].中国药物应用与监测,2017,14(3):163-165,182.
- [6] 石韵宜,谢保城.2016—2018年东莞市人民医院注射用哌拉西林钠舒巴坦钠不良反应分析[J].现代药物与临床,2019,34(10):3178-3181.
- [7] 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.
- [8] 王宝华,肇丽梅,朱旭,等.莫西沙星82例不良反应报告分析[J].中国药事,2020,34(1):114-120.
- [9] 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.
- [10] Passarelli M C, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause [J]. *Drugs Aging*, 2005, 22(9): 767-777.
- [11] 万志龙,刘明亮.莫西沙星的安全性评价[J].国外医药:抗生素分册,2006,3:105-109.
- [12] 张丹霞,张吕钊.抗菌药物不良反应的回顾性分析[J].药学与临床研究,2015,23(2):198-199.
- [13] Gould J W, Mercurio M G, Elmets C A. Cutaneous photosensitivity diseases induced by exogenous agents [J]. *J Am Acad Dermatol*, 1995, 33(4): 551-573.
- [14] 吴妍雯,胡振红,郭珩.盐酸莫西沙星致癫痫发作2例[J].药物流行病学杂志,2010,19(10):592-593.
- [15] Ball P. Adverse drug reactions: implications for the development of fluoroquinolones [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 51(suppl_1): 21-27.
- [16] 尹成芳.莫西沙星致不良反应60例分析[J].临床合理用药杂志,2015,8(10):124-126.
- [17] 胡明.莫西沙星治疗耐多药结核的药物不良反应60例分析[J].临床医药实践,2011,20(11):845-847.
- [18] Ball P, Stahlmann R, Kubin R, et al. Safety profile of oral and intravenous moxifloxacin: cumulative data from clinical trials and postmarketing studies [J]. *Clin Ther*, 2004, 26(7): 940-950.
- [19] Nguyen V D, Tourigny J F, Roy R, et al. Rapid-onset thrombocytopenia following piperacillin-tazobactam reexposure [J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35(12): e326-e330.

[责任编辑 高源]