

• 药物不良反应 •

环丙沙星的不良反应及合理应用

苏永庆, 徐立平, 王彦平(解放军第 123 医院药械科, 蚌埠 233015)

摘要:作为一种合成的第 3 代喹诺酮类抗生素, 环丙沙星具有广谱、高效、方便等特点, 可在其应用过程中, 越来越多的不良反应也不容忽视。本文综述了抗菌药环丙沙星(CPLX)在用药后对中枢神经系统、血液系统、消化系统以及内分泌系统、肌肉骨骼等系统的不良反应, 其中对中枢神经系统的毒性约占 8.5%; 过敏反应及光毒性的发生约占 0.4%~1.2%, 消化系统的不良反应约占 4.3%。故在使用环丙沙星时应当注意合理应用。

关键词:环丙沙星; 不良反应; 合理应用

中图分类号: R978.69

文献标识码: B

文章编号: 1006-0111(2001)01-0039-03

环丙沙星(Ciprofloxacin 又称环丙氟哌酸, 简称 CPLX)是一种合成的第 3 代喹诺酮类抗菌药, 近年来临床应用发展迅速, 其机理是通过抑制细菌的 DNA 螺旋酶活性, 阻碍 DNA 复制, 从而杀灭细菌, 发挥抗菌作用。药品有盐酸盐一水合物(盐酸环丙沙星, 供口服用)和乳酸盐(乳酸环丙沙星, 供注射用), 具有广谱、高效、抗药性小以及作用迅速等优点。但近年来, 随着临床上对该药的广泛应用和深入研究, 关于 CPLX 不良反应的报道也越来越多, 其潜在的严重不良反应逐渐受到了人们的高度关注。本文就近年来该药的严重不良反应作一综述报道。

1 中枢神经系统

CPLX 对中枢神经系统的毒性约占 8.5%, 主要表现为手足麻木、步态不稳、烦躁不安、头晕耳鸣、失眠多梦、色觉和幻觉异常以及精神错乱、恐惧、视神经乳头状水肿等症状。剂量过大, 甚至引起昏迷导致惊厥、癫痫大发作等。曾有报道^[1], CPLX 能引起药源性精神病, 且丁胺卡那霉素、诺氟沙星及吡哌酸等药物有类似的中枢神经系统反应。杜长军等^[2]报道 1 例女患者因尿急、尿频给予 0.2% CPLX 100ml 静脉滴注, 约 20min 后出现恶心、阵发性不自主摇头症状。停药后约 30min 后症状逐渐消失, 换用其他抗生素, 以相同速度输注, 无上述反应。次日再输注 CPLX, 出现相同症状, 停药后症状逐渐消失。

国内报道^[3]该药神经系统不良反应发生率为 1.6%, 可能与滴速过快, 以至血药浓度过高, 药物过多地透过血脑屏障有关。因此应注意滴速, 必要时将药物予以稀释后再滴注。

另外, 老年人动脉硬化, 肾脏排泄功能减退, 药物易于蓄积, 同时中枢神经系统对 CPLX 兴奋性刺激耐受性降低。也提醒老年患者在静滴 CPLX 时,

应注意适应症, 剂量不宜过大, 滴速不宜过快; 如必须与中枢神经兴奋药及非甾体抗炎药配伍使用, 剂量宜酌减。

2 血液系统

姜桂凤等^[4]报道 1 例因服 CPLX 而引起粒细胞减少的患者, 剂量 0.2g, bid, 72h 后, 查血象发现白细胞 $2.2 \times 10^9/L$, 余均正常, 停用 CPLX 改用青霉素等治疗, 1wk 白细胞恢复正常。

3 过敏反应及光毒性

CPLX 可引起少数病人皮肤潮红, 瘙痒, 皮疹, 红斑, 血管性水肿等过敏症状, 发生率约 0.4%~1.2%。极少数患者使用 CPLX 可引起严重的过敏反应。

3.1 过敏性紫癜

张维胜^[5]报告 1 例因慢性支气管炎急性发作 po CPLX d7 后, 四肢内侧皮肤出现散在性紫癜, 瘀斑直径为 1~2mm, 压之不褪色, 关节肿痛并伴有血小板、血细胞计数下降。经停药后, 瘀斑逐渐消失, 血小板、白细胞也恢复正常。

3.2 药物性皮炎

姚红娜^[6]报道 2 例 po CPLX 后出现药物性皮炎, 患者全身皮肤瘙痒, 散在斑疹及风团, 再次服药症状加重, 全身皮肤潮红, 颜面四肢水肿, 烦躁不安, 发热, 停药后用激光治疗及抗过敏后好转。

3.3 过敏性静脉炎

李莎等^[7]报告 6 例患结石性胆囊炎病人, 术后给予 CPLX 注射液 200ml, 次日 6 例病人注射一侧均出现不同程度的红肿, 灼热和刺痛, 静脉刺激症状明显可见, 其中 4 例伴有发热。立即停药, 经对症处理后, 症状消失。为验证上述症状, d7 后 6 例病人再次静滴 CPLX 注射液, d2 后其中 4 例又出现上述症

状。

3.4 过敏性休克

胡建昆等^[8]报道3例静滴 CPLX 于5~15min 出现心慌、头晕、乏力、寒颤,继之意识模糊,脉弱,肢端冷;或出现口唇先白后紫绀,呼吸困难,心慌,大汗淋漓,脉闭,血压下降,或出现面色苍白,呼吸先急促后缓慢困难,末梢循环差,脉弱,肢端冷,昏厥倒地。经立即停药对症处理后,上述症状逐渐缓解,恢复正常,未发生死亡。

3.5 过敏性哮喘

江儒文等^[9]报道一例女患者,46a,既往体健,无哮喘病史,因支气管炎,使用 CPLX,用药后,即感胸闷,憋喘,呼吸困难等症状。体检:喘憋面容,双肺呼吸急促,布满哮鸣音。考虑 CPLX 所致过敏性哮喘,立即抗过敏,平喘(50%葡萄糖溶液20ml+氨茶碱0.25g+地塞米松10mg)治疗,患者喘憋等症状很快消失。改用红霉素联合庆大霉素,患者未再发生哮喘。诊断为 CPLX 诱发过敏性哮喘,认为对以下病例应慎用该药:1、既往有支气管哮喘者;2、过敏体质者;3、常有呼吸道感染及气道高敏反应者。

国外报道^[10]该药静注的不良反应发生率一般为6.5%~17.3%,可能与浓度及滴速有关。药疹大多较轻,无需停药治疗,但对荨麻疹型药疹应予以足够重视,并应及时处理,以防发生喉头水肿等严重并发症。

4 泌尿系统

CPLX 在中性及碱性环境中溶解性差,易在肾小管中凝结结晶,导致阻塞性肾病,同时还能引起急性尿潴留、高尿酸、血尿血症、蛋白尿甚至急性肾衰、肌酐、尿素氮升高、肾组织间质水肿等。

石永兵^[11]报道1例 CPLX 0.2g, bid, po, d2 出现肉眼血尿,呈洗肉水样。经尿常规检查,蛋白(±),红细胞满视野,停药后,次日复查尿常规,蛋白(-),红细胞(+),d2 尿常规正常。

国外有文献报道^[12]3例成年患者应用 CPLX 数天内发生急性肾功能衰竭,其中1例肾活检证实为急性间质性肾炎,并有散在的多灶性淋巴浆细胞浸润,停药后肾功能迅速恢复。1例肾功能有损害并急性肠炎患者应用 CPLX, d2 尿素氮为14.9mmol/L,肌酐163 μ mol/L^[13]。另外,也有儿童用药后发生急性肾功能衰竭的报道^[14-16]。由于 CPLX 引起的过敏性间质性肾炎可导致特异反应性肾功能衰竭,故应时刻警惕这一毒性反应,肾功能不全患者应慎用。

5 消化系统

国内曾有人统计^[17] CPLX 治疗感染性疾病 337 例中,不良反应发生率 8.0% (27/337),其中胃肠反应最为普遍,占 50%。国外资料表明:胃肠反应发生率为 2.8%~5.7%,主要症状为恶心、呕吐、腹痛、消化不良、厌食、吞咽困难以及流涎、胃炎、食管炎、口腔炎和便秘等^[18]。CPLX 对肝功能有一定影响,可使天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)和乳酸脱氢酶(LDH)等暂时性升高,其发生率为 4.3%,停药后即可改善。笔者认为 CPLX 有明显肝毒性,且比其他喹诺酮类药物表现更为显著。

6 肌肉与骨骼系统

CPLX 可引起骨骼肌失调、关节疼痛、关节病,少见腱鞘炎及跟腱断裂,多发生于用药最初 48h 内,且呈双侧性。曾有文献报道^[16]14 例病人应用 CPLX 后,10 例关节痛,2 例关节病,1 例腱撕裂,1 例肌肉痛性痉挛,停药后症状逐渐消失,其原因不清。

大量临床研究表明,长期大剂量应用 CPLX 在未成熟动物体内可引起关节软骨等损害,从而限制了该药在儿童、少年的应用。CPLX 可导致幼年动物关节病变和影响软骨生长,故孕妇、儿童不宜久服,建议临床在使用 CPLX 时应谨慎。

7 内分泌系统

黄宝洪^[19]报道1例女性患者,因慢性胆囊炎急性发作,CPLX 0.5g, po, bid, 服药 1 次后即出现双侧乳房肿痛,有白色乳汁自然流出,停用本品 d2 乳房肿痛消失,溢乳停止。

8 其他

常松年等^[20]报道1例病人静滴 CPLX 注射液后出现阴茎、阴囊水肿以及溃疡、渗液及1例双侧手指关节病变。鉴于 CPLX 在乳汁中的浓度为血药浓度的 1.4 倍和对婴儿关节的可能毒性,哺乳妇女应慎用。CPLX^[21]可使少数患者 ALT、AST、LDH 等升高,巩膜变黄,认为可能是 CPLX 所导致的肝损害,停药后,逐渐恢复。另外,CPLX 还能抑制茶碱代谢,在同氨茶碱联用时可使毒性增加,导致患者烦躁不安、语无伦次、谵妄等精神症状,可能是体内氨茶碱浓度骤升导致中枢神经系统兴奋所致。同时,CPLX 与 Co SMZ 联用,也可导致精神错乱、带敌意、猜疑等,停药后,恢复正常。CPLX 与某些金属离子、氯霉素、林可霉素及大环内酯类药物合用,除降低抗菌活性外,还能增加造血及神经系统的不良反应。另外,据报道^[22],在给病人滴注 0.2% 乳酸 CPLX 注射液时,将 CPLX 注射液与几种常用输液(葡萄糖注射液、氯化

钠注射液、葡萄糖氯化钠注射液)等量串联静脉滴注,可明显降低该药的不良反应发生率。笔者认为可能是由于 CPLX 的浓度被稀释之故,建议临床在给病人使用 CPLX 特别当以静脉滴注为给药方式时,应考虑将药物浓度稀释降低后使用。

9 临床应用注意事项

9.1 CPLX 可与 GABA 受体结合而致痉挛,故有精神病和癫痫病史者不宜使用,以避免诱发原有疾病。

9.2 CPLX 可致幼年动物关节病变和影响软骨生长,故孕妇、哺乳妇女和儿童不宜长时间服用。

9.3 CPLX 可与食物同服,但抗酸药物可抑制本品的吸收,应避免同服。同时,应避免与钙剂、铁剂、抗胆碱药等合用,以免降低该药的吸收。

9.4 CPLX 与氨茶碱合用,可使茶碱的清除率降低、氨茶碱的血药浓度升高,引起茶碱的严重不良反应。对肝功能不良的病人和老年病人,此相互作用就显得更为明显。而且,CPLX 对咖啡因、华法林也有同样的影响。

9.5 对喹诺酮类药物过敏的患者应慎用,对肝肾功能不全的患者应尽量少用或不用。

综上所述,我们在利用它广谱、高效、方便特点的同时,还应注意它的不良反应,为临床治疗提供更可靠的治疗依据。CPLX 可能引起许多不良反应,特别是对过敏反应、肾脏毒性反应等应给予高度重视。临床在使用 CPLX 前,应先询问患者有无过敏史,同时有中枢神经系统疾病和癫痫患者慎用;肝肾功能不全者必须使用本品时,剂量不宜过大,尤其肾功能损害者,还应避免过度碱化尿液,并应多饮水,防止尿液中结晶形成。由于 CPLX 可干扰茶碱等药物的正常代谢,联合应用应重视药物相互作用可能引起的严重不良反应。

参考文献:

- [1] 马勇. 可能引起药源性精神病的药物[J]. 药学进展, 1999, 23(2):125
[2] 杜长军,刘永海. CPLX 致老年患者阵发性摇头 2 例[J]. 中华

老年医学杂志, 1999, 18(2): 79

- [3] 丁国华,丁磊如,刘霞. 喹诺酮类药物的神经性毒性作用[J]. 中国医院药学杂志 1995, 15(8):380
[4] 姜桂凤. CPLX 引起粒细胞减少 1 例[J]. 现代应用药学, 1994, 11(5): 46.
[5] 张维胜. CPLX 引起过敏性紫癜 1 例[J]. 中国医院药学杂志, 1995, 15(3):141
[6] 姚红娜. CPLX 致药物性皮炎 2 例[J]. 中华皮肤科杂志, 1994, 27(2): 119.
[7] 李莎. CPLX 注射液引起静脉炎 6 例[J]. 西北药学杂志, 1997, 12(3):128
[8] 胡建昆. CPLX 致过敏性休克 1 例[J]. 药物流行病学杂志, 1997, 6(2): 122.
[9] 江儒文,梁新宇. CPLX 致过敏性哮喘 1 例[J]. 医药导报, 1999, 18(1):58.
[10] 施铁明,褚长荣等. 静滴 CPLX 不良反应观察[J]. 中级医刊 1997, 32(1): 47.
[11] 石永兵. CPLX 引起肉眼血尿 1 例[J]. 现代应用药学; 1996, 13(4): 65
[12] Allon M, Lopez E, Min KW. Acute renal failure due to ciprofloxacin [J]. Arch Intern Med, 1990, 150(10): 2187.
[13] Paton JH, Park JG. Clinic symptoms and managements of quinolone antibacterial agents adverse reactions [J]. Drug Saf, 1990, 6(1): 3
[14] 罗守文,靳新. 喹诺酮类药物对菌痢、肠炎的疗效观察[J]. 临床荟萃, 1996, 11(18): 840.
[15] George MJ. Acute renal failure after an overdose of ciprofloxacin [J]. Arch Intern Med, 1991, 151(3): 620.
[16] Simpson J. Typhoid fever, ciprofloxacin, and renal failure [J]. Arch Dis Child, 1991, 66(9): 1083
[17] 戴书云. 诺氟沙星、依诺沙星、氧氟沙星及 CPLX 不良反应的临床观察[J]. 中国抗生素杂志, 1995, 20(2): 151.
[18] 戚建军. 氟喹诺酮的副作用[J]. 国外医学抗生素分册, 1995, 16(2): 120
[19] 黄宝洪,黄林. 口服 CPLX 致溢乳 1 例[J]. 新医学, 1996, 27(2):67.
[20] 常松年. CPLX 的严重不良反应[J]. 中国抗生素杂志, 1995, 20(2):148
[21] 王淑君,曲静伟. CPLX 在健康哺乳妇女血清与乳汁中浓度比较[J]. 现代应用药学, 1996, 13(3): 470.
[22] 黄太富. 乳酸 CPLX 注射液与几种输液串联滴注可减少不良反应[J]. 中国药业 1998, 7(3): 47. 收稿日期: 2000- 06- 27

《实用特殊药品剂量手册》出版

我国首部融特殊药品临床知识与管理知识于一体的临床用药剂量工具书——《实用特殊药品剂量手册》,已于 2001 年 1 月在京出版。该书在国家特殊药品权威人士指导下编写,全面载收了国产和进口麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品的剂量。包括常用量、极量、每张处方最大量、中毒量、致死量。其中每张处方最大量数据是该书编者首次推出,解决了长期存在的无据可依、国家特殊药品管理法规定不能全面贯彻执行的突出问题。《药学实践杂志》创办人、药事管理学专家、85 岁高龄的第二军医大学药学院张紫洞教授为该书写序,原国家卫生部胡黎明副部长为该书题词:“准确把握药品剂量,保证人民用药安全”。该书收载的剂量经过了药典委员会有关专家的审核,采用表格形式编排,实用性极强,适合各级各类医药专业技术人员、医药卫生行政管理人员及药品监督管理人员、医药院校师生使用。每册定价 18.30 元。欲购者请汇款至:湖北省鄂州市药检所 张帆 收。邮编:436000。