

- 9 钱建强. 多潘立酮致月经失调 2 例. 新药与临床, 1993, 10(1): 36
- 10 陈秀芸, 黄博天, 黄向东. 多潘立酮不良反应 18 例分析. 药物流行病学杂志, 1995, 4(1): 24
- 11 朱勇军. 吗丁啉引起的特发性高催乳素血症二例. 现代应用药学, 1992, 9(5): 234
- 12 张湘燕. 吗丁啉致溢乳症一例报告. 贵州医药, 1990, 14(4): 216
- 13 童楚盛. 吗丁啉致妇女溢乳 9 例. 中国新药杂志, 1994, 3(5): 45
- 14 姚绪培. 口服吗丁啉致乳汁分泌 2 例. 中级医刊, 1991, 26(12): 48
- 15 编者. 多潘立酮引起溢乳的综合报道. 新药与临床, 1992, 11(5): 293
- 16 杜建民. 吗丁啉致锥体外系反应一例. 西北药学杂志, 1993, 8(2): 82
- 17 刘传玉, 周素荣. 吗丁啉致扭转痉挛 1 例. 中国新药杂志, 1994, 3(5): 46
- 18 方向宏. 吗丁啉引起精神症状 1 例. 药物流行病学杂志, 1995, 4(2): 125
- 19 胡春燕, 夏萍, 胡振民等. 吗丁啉致小儿神经系统毒性反应 4 例. 实用儿科临床杂志, 1993, 8(5, 6): 474
- 20 史景祿, 段志武. 吗丁啉引起多形红斑型药疹 1 例. 临床皮肤科杂志, 1993, 22(3): 162
- 21 何世全. 多潘立酮引起固定性药疹 1 例. 临床皮肤科杂志, 1993, 22(1): 42
- 22 其木格, 吕翠英, 彭素芬. 吗丁啉致休克及双目失明一例. 内蒙古医学杂志, 1996, 16(2): 78
- 23 贺道义. 多潘立酮致平衡失调 3 例. 新药与临床, 1993, 12(4): 216
- 24 王国良, 蒋西华(译). 德国有关多潘立酮在消化不良疾患的多中心试验. 中华消化杂志, 1991, 11(2): 107
- 25 黄跃, 许鲁宁. 多潘立酮治疗 8650 例反流性食管炎和功能性消化不良的不良反应. 新药与临床, 1997, 16(3): 148
- 26 张丽珠, 李美芝, 赵梅等. 高催乳素血症和溢乳、闭经关系的探讨. 中华妇产科杂志, 1983, 18(4): 218
- 27 Scavone C. Hyperprolactinemia induced by long-term domperidone treatment does not alter the sensitivity of striatal dopamine receptors. Br Med Biol Res, 1991, 24(6): 591
- 28 Vanzder ML. Effects of chronic domperidone treatment on rat conditioned avoidance behavior. Br J Med Biol Res, 1990, 23(9): 865
- 29 黄勋, 朱惠明. 吗丁啉对人体性激素影响的研究. 天津医药, 1996, 24(5): 263
- 30 丁旭川, 李辉. 吗丁啉致锥体外系反应及脑电图异常 1 例. 临床神经病学杂志, 1993, 6(1): 44

(收稿: 1998-08-25)

## 氟喹诺酮类药物的不良反应

蒋萍(苏州市第四人民医院 苏州 215001)

关键词 氟喹诺酮类; 不良反应; 药物相互作用

自 70 年代在喹诺酮分子中引入氟原子获得氟喹诺酮类合成抗菌药后, 迄今该类药物已是化学合成抗菌药物中发展最为迅速的药物。这类药物的共同特点: ①具有独特的抗菌作用机制, 能选择性地抑制细菌的 DNA 螺旋酶, 与其他抗菌药无交叉耐药性; ②抗菌谱广, 抗菌活性强, 对革兰阳性和阴性菌包括产生青霉素酶菌株等均有抗菌作用; ③口服吸收好, 组织穿透力强, 体内分布广, 组织与体液浓度高, 可达有效的抑菌和杀菌浓度; ④大多数品种为口服制剂, 其血浆  $t_{1/2}$  较长 (4~8h), 因而给药次数减少, 使用方便; ⑤一些品种可供注射给药, 适用

于重危感染与不能口服的患者。先采用静脉给药, 病情控制后再继续以口服给药, 这种序贯给药法已在临床推广应用, 其中有氧氟沙星、环丙沙星及诺氟沙星等。由于第三代氟喹诺酮类药物具有广谱、高效、低毒和组织分布好等优点, 深得医生和患者欢迎。但是随着临床应用日趋广泛, 其不良反应屡见报道, 氟喹诺酮类的不良反应发生率平均为 5% (3%~10%)。主要表现为:

### 1 消化系统的反应

消化系统的反应是氟喹诺酮抗菌药最常见的不良反应。其症状多发生于服药初期, 最常

见的症状为上腹不适、食欲不振、恶心、呕吐、腹胀、腹痛、腹泻。有时腹痛、腹泻和恶心较严重而不得不停药。有人认为,胃肠道反应与剂量有关,每日剂量 $< 600\text{mg/d}$ 发生率低, $> 800\text{mg/d}$ 则发生率高。一般不需停药,饭后服药可减少胃肠道反应,必要时可减量,仅1%左右需要停药<sup>[1]</sup>。由环丙沙星、诺氟沙星、氧氟沙星和培氟沙星导致的难辨梭状芽胞杆菌性腹泻也有报道<sup>[2]</sup>。少数人还可出现血清转氨酶升高,个别病例可出现黄疸<sup>[3]</sup>。

## 2 神经系统的反应

因氟喹诺酮类抗菌药具有较高脂溶性,能较好的透过血脑屏障进入脑组织而对中枢神经系统产生毒性作用。此类不良反应亦较多见,仅次于消化道反应的发生。可引起头痛、头昏、失眠、疲倦、嗜睡、紧张、抑郁、焦虑、精神不安、手指震颤、步态不稳、皮肤异常感觉、意识障碍等。中枢神经系统症状,一般停药后即可消失。值得注意的是氟喹诺酮类抗菌药可阻断中枢神经系统的抑制介质 $\gamma$ -氨基丁酸与受体的结合,使中枢神经系统兴奋性增加,导致惊厥和癫痫发作<sup>[4,5]</sup>。故有癫痫史者忌用,对已有神经功能缺失、严重脑血管硬化患者及老年患者慎用。

3 皮肤反应以皮疹多见,可出现荨麻疹、斑丘疹、皮肤发红发热、瘙痒、眼睑及球结膜充血等。而临床常见的过敏性反应是静滴环丙沙星致过敏性静脉炎、过敏性休克。故应用该类药物治疗前,须详细询问患者有无过敏史。对该类药物过敏者禁用。氟喹诺酮类抗菌药还可致光敏反应,引发光感性皮炎。光敏反应的发生是药物与紫外线作用的结果。皮肤损害严重程度与皮肤中药物浓度和接收紫外线的量有关<sup>[6]</sup>,因此,对应用此类药物的患者,医生应提醒其避免日晒或接受人工紫外线照射。

## 4 泌尿系统的不良反应

泌尿系统主要是对肾脏的损害,表现为血尿素氮、血清肌酐升高,也可发生间质性肾炎或出现少尿、蛋白尿、血尿等。在用环丙沙星治疗过程中,也有出现间质性肾炎、尿隐血阳性和肾功能减损的报道,但主要见于50a以上患者<sup>[7]</sup>。

氟哌酸口服剂量的26%~72%经肾脏排出,肾功能不全者副作用发生率明显增高。国外文献曾有因氟哌酸所致肾病综合症1例的报道<sup>[8]</sup>。为安全起见,氟喹诺酮类抗菌药不使用大剂量,且患者在使用过程中应多饮水,保证有足够的尿量排出,老年患者更应注意。

## 5 对关节软骨的损害

少数患者服用氟喹诺酮类抗菌药可引起关节肿痛、肌肉疼痛和关节炎、软骨中间层基质疏松,力学强度下降,导致关节损伤。文献报道,一系列毒理学实验结果表明,由于喹诺酮类的作用机制为抑制细菌DNA旋转酶,而且该类药物对动物的关节、软骨有肯定的毒性,可见其抑制幼龄动物软骨生长。有人对3~4月龄和8月龄的幼犬应用80mg/kg的氟喹诺酮药后,关节软骨出现空泡和糜烂,停药后病变逐渐恢复,而12~13月龄的幼犬用药后无上述变化,可见药物引起的关节软骨病变与动物的年龄密切相关<sup>[9]</sup>。氟喹诺酮类可分泌至乳汁中,故对未成年的患者、孕妇、乳母应避免选用氟喹诺酮类抗菌药。

## 6 其它不良反应

可出现心悸、胸痛、全身无力等。快速静滴时该类药物可致急性高血压或急性低血压。应用时需注意观察。

## 7 与某些药物的相互作用

氟喹诺酮类抗菌药与某些药物合用时可出现药物相互作用,其中与制酸剂、茶碱、非甾体类抗炎药和华法令的相互作用最重要。如同时服用含铝或镁抗酸剂,由于抗酸剂可与氟喹诺酮类结合,而减少其胃肠道吸收,将显著降低氟喹诺酮药的生物利用度;如与茶碱类药物合用时,可抑制茶碱类在肝中的代谢,茶碱的半衰期延长,血浆浓度增高,与茶碱相关的副反应发生的危险性增加;如与非甾体类药物合用可诱发癫痫,其机理可能是氟喹诺酮类抗菌药可抑制脑内的 $\gamma$ -氨基丁酸与受体的结合<sup>[10]</sup>。但有关氟喹诺酮类抗菌药与非甾体类抗炎药的相互作用的临床意义尚需进一步探讨。有文献报道,环丙沙星、氧氟沙星、诺氟沙星与抗凝血药

华法令合用,由于抑制了华法令在肝中的代谢,可后者血药浓度升高,凝血时间延长,引起出血<sup>[10]</sup>。故应用时需谨慎,并定期检查血象。

### 参考文献

- 1 程书权. 喹诺酮类抗菌药物在难治性感染中的应用进展. 国外医学内科学分册, 1991, 18(9): 396
- 2 张志萍. 喹诺酮类抗菌药研究的进展(一). 中国新药杂志, 1992, 1(1): 18
- 3 施铁明. 诺氟沙星在1例女性伤寒患者中引起黄疸. 新药与临床, 1992, 11(2): 85
- 4 段致勤, 任月华, 音国萍. 喹诺酮类抗菌药. 中级医刊, 1992, 27(3): 45

- 5 潘启超. 新抗菌药环丙沙星的特点. 新医学, 1993, 24(7): 377
- 6 陈林. 氟喹诺酮类抗菌药的使用安全性. 国外医学流行病学传染病学分册, 1995, 22(4): 172
- 7 任进民摘(译). 诺氟沙星诱发肾病综合症. 药学进展, 1996, 20(3): 178
- 8 施铁明, 沈新联, 陈钰钰. 氟哌酸不良反应的临床观察. 中级医刊, 1993, 28(6): 48
- 9 姜树椿译. 最新广谱喹诺酮类抗生素. 北京: 人民军医出版社, 1988. 196

(收稿: 1998-12-16)

## 头孢氨苄缓释片引起严重过敏反应 1 例

赵大贵(宜宾市第一人民医院 宜宾 644000)

头孢氨苄的不良反应可见恶心、呕吐、腹痛等, 偶见皮疹、药热。口服引起全身皮肤水肿、瘙痒的过敏反应罕见, 现报告如下。

### 1 临床资料

患者, 女, 46a, 因尿频尿急, 伴有排尿不尽感 5a, 于 1997 年 11 月 17 日就诊, 以尿道内口息肉入院。体检: T37.3℃, P86 次/min, BP14/8KPa; 血常规、出血凝血时间、肝肾、血糖、心电图均正常, X 线胸片心肺未见异常。皮肤粘膜正常, 无压痛。患者自述既往无药物过敏史, 术前 3 日口服环丙沙星片 0.4g, bid, 21 日行尿道内口息肉汽化电切术。术后治疗: 0.2% 味喃西林液 2500ml 经弗来氏尿管冲洗膀胱, 引流 7d。青霉素钠皮试阴性后, 用氨苄西林 8.0g 加 5% 葡萄糖氯化钠注射液 500ml, 静滴 qd × 9; 0.5% 甲硝唑注射液 100ml 静滴 bid × 3; vit K<sub>1</sub> 针 10mg 肌注 tid × 4; 安络血针 10mg 肌注 tid × 4。经上述治疗未见异常, 29 日出院。为预防感染出院给药, 头孢氨苄缓释片(连云港豪森制药有限公司, 批号 970708), 0.5g bid × 10。

30 日口服头孢氨苄缓释片, 次日(2月1日)出现局部瘙痒, 逐渐加重波及全身。2 日瘙痒加重, 皮肤可见散在抓痕, 出现局部水肿, 从四肢向腹部蔓延。3 日出现散在红色皮疹, 全身皮肤呈 II 度水肿, 伴剧痒停药。自服息斯敏片 10mg qd × 2, 瘙痒减轻。2d 后继续服用头孢氨苄缓释片 3 次, 上述症状又加重。住院治疗, 停用头孢氨苄缓释片, 每日给氢化可的松针 0.2g, vit C 针 3g, 5% 葡萄糖注射液 500ml 静滴, 10% 葡萄糖酸钙 10ml 稀释后静注, 口服赛庚啶片 2mg, tid, 并给予对症治疗等。3d 后上述症状减轻, 出院。

### 2 讨论

2.1 本病例表明对青霉素类不过敏的病人, 在使用头孢氨苄时, 也可能发生过敏反应, 宜作好抗过敏的预防准备。

2.2 本例过敏反应, 是否系头孢氨苄缓释片的赋形辅料所致, 值得探讨。

(收稿: 1998-08-25)