

抗痛风药不良反应文献分析

杨 澍^{1*},高秀清¹,高 杉^{2#}(1.天津市第四中心医院,天津 300140;2.天津中医药大学,天津 300193)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)05-0624-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.05.15

摘要 目的:探讨抗痛风药致药品不良反应(ADR)发生的规律及特点,为临床合理用药提供参考。方法:检索1979年1月—2014年12月报道的抗痛风药致ADR文献146篇共计167例,并进行分析。结果:167例ADR中,男、女性的比例为5.4:1,70岁以上发生ADR患者比例最高(34.14%);别嘌醇引起的ADR最多(137例);抗痛风药的ADR主要为皮肤及其附件损害(60.00%)、全身性反应(9.19%)、泌尿系统损害(5.95%)等,具体临床表现为皮疹(51例)、剥脱性皮炎(38例)、药物超敏综合征(13例)、中毒性表皮坏死松解症(11例)、重症多形红斑(9例)等;新的严重的ADR有66例;13例严重的ADR患者死亡。结论:抗痛风药引发的ADR较为常见,临床使用时应严格按照说明书、治疗指南用药,及时处理、加强对患者的监护,以确保患者用药安全,提高临床治疗水平。

关键词 抗痛风药;药品不良反应;分析

Literature Analysis of ADR Caused by Antigout Agents

YANG Shu¹, GAO Xiuqing¹, GAO Shan² (1.Tianjin Fourth Central Hospital, Tianjin 300140, China; 2.Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate rules and characteristics of ADR induced by antigout agents, and to provide reference for clinical rational drug use. METHODS: A total of 146 literatures, 167 patients of ADR induced by antigout agents, which were reported during Jan. 1979—Dec. 2014. RESULTS: Of 167 ADR cases, the ratio of male to female was 5.4:1, and ADR patients aged above 70 years occupied the highest proportion (34.14%); Most ADR were induced by allopurinol (137 cases) ADR induced by antigout agents mainly were dermal system injury (60.00%), systemic reaction (9.19%), urinary system injury (5.95%), etc. and the specific performance manifested as erythra (51 cases), dermatitis exfoliativa (38 cases), drug hypersensitivity syndrome (13 cases), bullous epidermal necrolysis type of drug eruption (11 cases), Stevens-Johnson syndrome (9 cases) and so on. New and severe ADR were 66 cases, 13 cases of severe ADR were dead. CONCLUSIONS: ADR induced by antigout agents is common in clinical and should be treated promptly, patient's care also should be strengthened to ensure patient medication safety and improve clinical treatment.

KEYWORDS Antigout agents; Adverse drug reaction; Analysis

因此,对于本地区支原体属感染,交沙霉素、米诺环素和多西环素可以作为经验性用药治疗的首选药物;而红霉素、罗红霉素和阿奇霉素对于Mh感染耐药率高,常规经验性使用至少会有10%~15%失败,目前只能作为次选药物;其他药物应根据药敏结果遴选。此外,明确诊断、适当的剂量和疗程、必要时联合用药、多渠道两性卫生避孕宣传、夫妻同治等都是减少支原体属感染、减少耐药菌产生的重要措施。

参考文献

[1] 龚娅,段德令,何宗忠,等.19 530例泌尿生殖道感染患者支原体感染及药敏分析[J].重庆医学,2015,44(25):3 539.

[2] Bayraktar MR, Ozerol IH, Gucluer N, et al. Prevalence and antibiotic susceptibility of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in pregnant women[J]. *Int J Infect Dis*, 2010,14(2):e90.

[3] 刘家芹,储新民,马筱玲,等.泌尿生殖道支原体属感染及药敏结果分析[J].中华医院感染学杂志,2014,24(23):5 789.

[4] 邹建飞.山东地区患者泌尿生殖道支原体感染调查及药敏分析[J].中国性科学,2013,22(3):52.

[5] 陈利远,张庆波,张可.我院711例非淋菌性尿道炎患者泌尿生殖道支原体感染及耐药情况分析[J].中国药房,2010,21(28):2 652.

[6] 关幼华,周金凤,区云枝.泌尿生殖道支原体属感染状况及药敏结果分析[J].中华医院感染学杂志,2012,22(22):5 162.

[7] 刘伟民.3 135例泌尿生殖道感染支原体的体外及药敏试验结果分析[J].检验医学与临床,2012,9(18):2 295.

[8] 黄茂萍,王念跃,龚希萍.264例性病门诊患者泌尿生殖道支原体感染调查及药敏分析[J].检验医学与临床,2010,7(3):218.

[9] Pereyre S, Renaudin H, Charron A, et al. Emergence of a 23SrRNA mutation in *Mycoplasma hominis* associated with a loss of the intrinsic resistance to erythromycin and azithromycin[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2006,57(4):753.

[10] 颜善活,卓永光.2 131例女性泌尿生殖道支原体感染情况及药敏试验结果分析[J].重庆医学,2011,40(7):650.

[11] 张海琼,唐宁.我院2 436例女性泌尿生殖道支原体感染及耐药性分析[J].中国药房,2012,23(10):903.

△基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81403198)
* 主管药师,博士。研究方向:临床药理学。电话:022-26181185。E-mail:yangshu0001@126.com
通信作者:助理研究员,硕士。研究方向:中药药理学。电话:022-59596310。E-mail:bianjibugs@163.com

(收稿日期:2015-05-18 修回日期:2015-11-26)
(编辑:晏 妮)

痛风是一种单钠尿酸盐沉积所致的晶体相关性关节病,与嘌呤代谢紊乱及/或尿酸排泄减少所致的高尿酸血症直接相关。近年来,痛风及高尿酸血症的患病率逐年上升^[1]。别嘌醇、秋水仙碱、苯溴马隆、丙磺舒等药物作为最常见的抗痛风药在临床上的应用日益增多,其引发的药品不良反应(ADR)的个案报道也逐渐增多^[2]。因此,笔者通过检索文献对抗痛风药的ADR报道进行了回顾性分析,以期为该类药物安全、合理使用提供建议与参考。

1 资料与方法

笔者以“抗痛风药”“别嘌醇”“秋水仙碱”“苯溴马隆”“丙磺舒”“磺吡酮”“非布司他”“列洛西普”“非布索坦”或“拉布立酶”为检索词,从中国知网数据库、维普中文科技期刊数据库、万方数据库、中国医院知识总库检索1979年1月至2014年12月的相关文献,通过逐一查阅全文,剔除数据不完整的简单报道、重复报道、综述性报道后,共获得146篇相关报道,共计167例,对患者的性别、年龄、原患疾病、药品品种、ADR发生时间、累及器官/系统及临床表现、新的严重的ADR、ADR的治疗及转归等方面的信息进行整理归纳和统计分析。

2 结果

2.1 性别与年龄分布

在167例ADR中,男性141例,占84.43%,女性26例,占15.57%,男性和女性的比例为5.4:1。年龄最大者为90岁,年龄最小者为24岁。发生ADR患者性别与年龄分布见表1。

表1 发生ADR患者的性别与年龄分布

年龄,岁	男性,例	女性,例	合计,例	构成比,%
0~19	0	0	0	0
20~29	1	4	5	2.99
30~39	10	3	13	7.78
40~49	14	1	15	8.98
50~59	40	3	43	25.75
60~69	32	2	34	20.36
≥70	44	13	57	34.14
合计,例	141	26	167	
构成比,%	84.43	15.57		100

2.2 不同原发疾病治疗引发的ADR分布

使用抗痛风药治疗后,原发疾病为痛风的患者发生ADR共119例,占71.25%,在所有原发疾病中最多。不同原发疾病治疗引发的ADR分布见表2。

表2 不同原发疾病治疗引发的ADR分布

原发疾病	例数	构成比,%
痛风	119	71.25
高尿酸血症	41	24.55
慢性肾小球肾炎	3	1.80
肝硬化	2	1.20
硬皮病	1	0.60
慢性粒细胞白血病	1	0.60
合计	167	100

2.3 抗痛风药致ADR品种分布

引起ADR的抗痛风药分别为别嘌醇、秋水仙碱、苯溴马隆和丙磺舒。抗痛风药致ADR品种分布见表3。

表3 致ADR的抗痛风药品种分布

Tab 3 Distribution of antigout agents-induced ADR varieties

药品种类	例数	构成比,%
别嘌醇	137	82.04
秋水仙碱	23	13.77
苯溴马隆	4	2.40
丙磺舒	3	1.80
合计	167	100

2.4 出现ADR的时间分布

在用药后第15~28天出现ADR的例数最多,为50例,占29.94%。出现ADR的时间分布见表4。

表4 出现ADR的时间分布

项目	<1 d	1~3 d	4~7 d	8~14 d	15~28 d	>28 d	合计
例数	9	24	25	29	50	30	167
构成比,%	5.39	14.37	14.97	17.37	29.94	17.96	100

2.5 合并用药情况

167例ADR病例中,明确说明合并用药的有2例,分别为秋水仙碱与阿托伐他汀联用引发横纹肌溶解,别嘌醇与卡托普利联用致重症多形红斑。

2.6 ADR累及器官/系统及主要临床表现

在185例次抗痛风药致ADR临床表现中,主要以皮肤及其附件损害、全身性反应和泌尿系统损害最为多见,共139例次,占75.14%。ADR累及器官/系统及主要临床表现见表5(表中,由于同一ADR可累及多个器官/系统,故合计例次>167)。

表5 ADR累及器官/系统及主要临床表现

Tab 6 ADR involving organs or systems and main clinical manifestations

累及器官/系统	例次	构成比,%	主要临床表现(例数)
皮肤及其附件	111	60.00	皮疹(51)、剥脱性皮炎(38)、中毒性表皮坏死松解症(11)、重症多形红斑(9)、过敏性皮炎(1)、过敏性紫癜(1)
全身性反应	17	9.19	药物超敏综合征(13)、过敏综合征(3)、双硫仑样反应(1)
泌尿系统	11	5.95	急性肾功能衰竭(3)、急性肾损伤(3)、肾功能不全(1)、尿频(1)、尿急(1)、尿痛(1)、尿毒症(1)
消化系统	10	5.41	腹泻(3)、恶心(2)、呕吐(2)、中毒性肠麻痹(1)、麻痹性肠梗阻(1)、急性胃出血(1)
肝胆系统	8	4.32	急性肝损伤(7)、药源性肝病(1)
肌肉骨骼系统	6	3.24	横纹肌溶解症(3)、双足严重肿痛(1)、肌源性损伤(1)、肌无力(1)
血液系统	6	3.24	全血细胞减少(3)、一过性再生障碍性贫血(1)、急性造血功能停滞(1)、白细胞减少(1)
呼吸系统	2	1.08	支气管哮喘(1)、过敏性肺炎(1)
神经系统	2	1.08	神经系统损害(1)、末梢神经炎(1)
视觉系统	1	0.54	过敏性角膜炎(1)
其他	11	5.95	多脏器功能衰竭(4)、多脏器功能损害(3)、脊髓亚联合变性 ^[3] (1)、味觉障碍(1)、肿瘤标志物72-4异常升高 ^[4] (1)、恶性组织细胞病(1)
合计	185	100	

2.7 新的严重的ADR

新的严重的ADR均以我国《药品不良反应报告和监测管

理办法》中的定义进行界定。在167例ADR中,有66例是新的严重的ADR,占39.52%。其中,剥脱性皮炎38例、中毒性表皮坏死松解症11例^[5]、重症多形红斑9例^[6]、多脏器功能衰竭4例,急性肾功能衰竭3例^[7]、恶性组织细胞病1例。

2.8 ADR治疗与转归

167例ADR患者,有13例严重ADR患者死亡,占7.78%,其临床表现的分布为剥脱性皮炎9例^[8-11]、严重腹泻2例、多脏器功能衰竭1例^[12]、恶性组织细胞病1例,其余患者通过停药或对症治疗均好转或痊愈,剥脱性皮炎、中毒性表皮坏死松解症、重症多形红斑等严重的ADR均通过停药并酌情使用糖皮质激素、抗过敏药、血液净化等对症治疗。

3 讨论

从性别情况来看,男性ADR例数明显多于女性,为女性的5.4倍,可能因为女性分泌的雌激素能促进尿酸排泄、抑制关节炎发作。而男性的生活压力造成情绪紧张,加上抽烟饮酒等不良生活习惯,使患痛风的几率大大增加。从年龄情况来看,70岁以上患者发生ADR例数最多,共57例,占34.14%,这可能由该年龄段患者高龄、各器官功能明显下降、对药物的耐受性大大降低等多种因素共同导致,提示对使用该类药物的老年患者应给予足够的重视。

原发疾病为痛风引发ADR的例数最多,可能由于痛风是该类药物的主要适应证。在所有引发ADR的抗痛风药中,别嘌醇引发的ADR例数最多,共137例,占82.04%,其次为秋水仙碱、苯溴马隆、丙磺舒,可能与别嘌醇在临床上用量较大有关。

从出现ADR的时间分布情况来看,抗痛风药的ADR多发生在2周以后,共80例,占47.90%,而服药1d之内发生ADR的仅有9例,占5.39%,提示抗痛风药引发的ADR多具有迟发性。从服药到出现ADR的最短时间为2h,表现为固定性药疹。最长时间为6个月,是1名63岁男性患者,每日服用别嘌醇0.3g,6个月后发现剥脱性皮炎^[5]。

秋水仙碱和阿托伐他汀联用引发ADR的原因可能主要由阿托伐他汀引起,由于横纹肌溶解是他汀类降脂药的常见ADR。别嘌醇和卡托普利联用致重症多形红斑的具体情况为:患者住院前后均服卡托普利治疗高血压,在住院第9天加服别嘌醇治疗痛风,两药联用仅4d就出现重症多形红斑,而两种药物的用法用量、适应证均无问题。查阅文献,这两种药物联用曾经有过发生重症多形红斑ADR的报道,因此提示医师应尽量避免血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)类抗高血压药与别嘌醇联用,如果因为病情确实需要联用时,应密切关注患者服药后情况。

从ADR累及器官/系统的情况来看,由抗痛风药引发的ADR以皮肤及其附件损害最为常见,临床表现包括皮疹、剥脱性皮炎、中毒性表皮坏死松解症、重症多形红斑等。其中较严重的剥脱性皮炎共38例,有35例是别嘌醇引起,可能由于其含有可诱发某些疾病的巯基,通过免疫生化反应的激活,而使机体产生药物性皮炎等疾病;另外,别嘌醇的代谢产物由尿排出,由于其半衰期较长而易引发体内蓄积;再者,其代谢产物与人的核糖核苷酸结合后,刺激机体产生抗体,与体内生物活性分子发生交叉免疫反应^[13]。由于抗痛风药有诱发剥脱性皮炎的风险,临床应用中应逐渐增加患者的药量,并建议患者定期到医院进行相关检查,以保证患者用药安全。本次

调查中,有11例ADR表现为中毒性表皮坏死松解症,其发生主要由于角质形成细胞的坏死和凋亡^[14]。包括中毒性表皮坏死松解症在内的重症药疹可能与人体HLA-B*5801基因密切相关。调查还发现,9例以重症多形红斑为表现的ADR,其中7例为别嘌醇引发,发病机制可能是别嘌醇引起的继发性免疫反应,患者首次服用别嘌醇后,体内经历致敏阶段和反应阶段,最终大量淋巴因子由致敏细胞释放,使吞噬细胞大量聚集,增加血管通透性,最终出现局部红肿、水疱甚至剥脱性皮炎等过敏反应的临床症状^[15]。

在抗痛风药的选择上,有2例患者使用秋水仙碱治疗肝硬化,此用法为老药新用。该药在体内代谢转化为二秋水仙碱产生作用,其安全范围窄,毒性较大,除非痛风性关节炎的急性发作使用此药,其他情况应该尽量避免使用,以免严重ADR的发生,上述2例患者用药选择不恰当,且使用剂量超量,7d使用剂量分别达到了34mg和40mg,而长期服用的正常剂量为每日0.5~1.5mg,最终导致严重肾功能衰竭,提示医师应该严格按照适应证和正确的用法用量使用秋水仙碱,以免患者发生危险。1例患者进行抗痛风治疗时,由于本人不愿意使用别嘌醇,而选用苯溴马隆,3d后出现急性肝损伤,而抗痛风指南指出别嘌醇为治疗痛风的首选药物。可见,抗痛风药ADR的发生率与药物的合理选择关系密切,正确对症的选择药物能够在一定程度上避免ADR的发生,降低ADR的发生率。

4 临床应用中的注意事项

为降低抗痛风药引发ADR的发生率,临床治疗应注意:(1)防范中老年患者等重点人群ADR的发生;(2)询问患者既往病史及药物过敏史;(3)老年患者应用抗痛风药时,尽量避免使用两种或两种以上该类药品,以免增加ADR发生的风险;(4)应严格按照说明书使用抗痛风药,不能超说明书用药;(5)长期服用抗痛风药的患者,建议定期到医院复查,以预防ADR的发生;(6)秋水仙碱的毒性较大,应严格按照适应证使用该药品。(7)苯溴马隆为促尿酸排泄药,开始治疗时有大量尿酸排出,因此起始剂量要小,服用该药时还要大量饮水,以免尿液中尿酸过多而产生结晶;(8)别嘌醇应在痛风性关节炎的急性炎症消失后,方可开始使用,因为该药促使尿酸重新溶解时可再次诱发并加重关节炎急性期症状;(9)抗痛风药的合理选择可以有效降低ADR的发生率,提示医师要严格按照说明书、治疗指南选择药物,以保证患者用药安全。

另外,因为不同区域医疗发展水平存在差异,对ADR的判断标准不同等条件的制约,ADR的判断和治疗可能存在较大的区域差异。部分ADR发生的滞后性,也会使得ADR症状与临床其他病症难以区分,以上诸多因素均会对统计结果产生影响。因此,对痛风药引发ADR的分析评价有待于今后进一步研究探讨。

参考文献

- [1] 杨雪芳,王永昌,王苗慧,等.痛风的发病机制与药物治疗研究进展[J].中国医药导报,2014,20(6):89.
- [2] 洪霞,逯再峰.痛风的药物治疗新进展[J].中国药房,2011,22(46):4405.
- [3] 胡昊,周鸿飞.服用秋水仙碱导致脊髓亚联合变性1例报告[J].吉林医学,2013,34(8):1594.

我中心儿童青少年患者使用抗精神病药的不良反应报告分析

马燕*,毛叶萌*(上海交通大学医学院附属精神卫生中心,上海 200030)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)05-0627-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.05.16

摘要 目的:了解我中心儿童青少年患者使用抗精神病药的不良反应(ADR)发生特点,为临床用药提供参考。方法:对我中心2005—2015年收集上报的儿童青少年患者服用抗精神病药所致ADR进行回顾性调查、分析。结果:共收集上报ADR报告177例。其中,引起较多ADR的药物有利培酮、奥氮平和喹硫平等非典型抗精神病药。最常见的ADR主要累及器官/系统是中枢及外周神经系统损害117例(占37.86%),其次为内分泌紊乱35例(占11.32%)、心率及心律紊乱32例(占10.35%)和肝胆系统损害17例(占5.50%)。引起ADR的剂量按照氟哌啶醇相对效价计算在4、6、8 mg/d发生ADR例数较多(分别是34、29、53例),ADR发生时间在1周内发生的较多(94例,占53.11%)。结论:临床应加强儿童青少年患者抗精神病药的临床应用和ADR的监测,包括门诊、住院及长期用药患者,确保患者用药安全。

关键词 儿童青少年;抗精神病药;药品不良反应;用药安全

Analysis of ADR Reports Caused by Psychotropic Drugs in Children and Adolescent of Our Center

MA Yan, MAO Yemeng (Mental Health Center, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200030, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the characteristics of ADR induced by psychotropic drugs in children and adolescent of our center, and to provide reference for clinical drug use. METHODS: ADR induced by psychotropic drugs in children and adolescent reported by our center from 2005 to 2015 were investigated and analyzed retrospectively. RESULTS: A total of 177 ADR were collected, of which the most cases were induced by antipsychotic drugs as risperidone, olanzapine and quetiapine. The most common ADR were central and peripheral nervous system disorders (117 cases, 37.86%), followed by endocrine disorder (35 cases, 11.32%), heart rate and rhythm disorders (32 cases, 10.35%) and liver and biliary system disorders (17 cases, 5.50%). By the relative titer of haloperidol, most of ADR were induced by haloperidol with dose of 4 mg, 6 mg and 8 mg once a day (34, 29 and 53 cases). Most of cases occurred within a week (94 cases, 53.11%). CONCLUSIONS: To develop and strengthen clinical application and ADR monitoring of psychotropic drugs in children and adolescents should be regarded as the key to ensure drug use safety.

KEYWORDS Children and adolescents; Psychotropic drugs; Adverse drug reaction; Drug use safety

- [4] 许贤利,赵霞.秋水仙碱致肿瘤标志物72-4异常1例[J].人民军医,2013,56(11):1289.
- [5] 魏红,王奔,刘方.别嘌醇致中毒性表皮松解坏死型药疹1例[J].中国病案,2013,14(8):36.
- [6] 张忠梅,段月明.别嘌醇致重症多形红斑1例临床护理[J].齐鲁护理杂志,2012,18(28):124.
- [7] 段霖,李春妍,王志娟,等.苯溴马隆过量致急性肾损伤1例[J].中华保健医学杂志,2014,16(5):393.
- [8] 刘长春,刘琪华,王英.高血压伴高尿酸患者自服别嘌醇诱发剥脱性皮炎致死1例[J].中国药理学杂志,2014,49(8):695.
- [9] 刘菊.1例别嘌醇致剥脱性皮炎的护理体会[J].中国药物经济学,2014,9(2):146.
- [10] 俞建芬,赵璧.1例慢性肾功能不全服用别嘌醇致剥脱性皮炎的风险护理[J].护理实践与研究,2012,9(7):157.
- [11] 唐莉,朱浩.别嘌醇片致剥脱性皮炎死亡1例[J].中国医院药学杂志,2013,33(1):82.
- [12] 王燕.1例服用别嘌醇致重症药疹并发多脏器衰竭病人的护理[J].全科护理,2014,12(34):3261.
- [13] 陆玮,单剑萍,朱汉威.慢性肾功能衰竭患者口服别嘌醇致剥脱性皮炎4例临床分析[J].实用医学杂志,2005,21(7):724.
- [14] 陈金波,王宝玺.中毒性表皮坏死松解型药疹/重症多形红斑的发病机制[J].国际皮肤性病学期刊,2007,33(5):320.
- [15] 张素凤.别嘌醇致重症多形红斑型药疹1例[J].药学实践杂志,2000,18(3):169.

△基金项目:上海交通大学医学院附属精神卫生中心院级课题(No.2014-YJ-12)

* 副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:021-34773103。E-mail:yanma417@sina.com

通信作者:主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:021-34773059。E-mail:mao_yemeng@163.com

(收稿日期:2015-04-22 修回日期:2015-12-07)

(编辑:李劲)