

曲马多注射液致不良反应46例文献分析

金 辉*,王陈翔(温州医学院附属第一医院,浙江 温州 325000)

中图分类号 R971 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)20-1894-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.20.26

摘要 目的:探讨曲马多注射液致不良反应(ADR)发生的一般规律及特点,为临床合理用药提供参考。方法:检索中国期刊全文数据库、维普数据库、万方数据库1990—2012年收录的曲马多注射液致ADR相关文献,对纳入文献的ADR相关情况进行分类、归纳、总结。结果:曲马多注射液引发的ADR以60岁以上的老年人居多,占56.52%;多在用药1 h内发生,占80.43%;ADR累及机体多个器官/系统,主要为全身变态反应,占45.65%,其次为消化系统和泌尿系统反应;ADR经治疗后均好转,未见死亡病例报道。结论:临床医师、药师应重视曲马多注射液致ADR的发生,严把用药适应证,用药期间应密切观察,以免发生严重后果。

关键词 曲马多注射液;不良反应;文献分析

Literature Analysis of 46 Adverse Drug Reaction Reports of Tramadol Injection

JIN Hui, WANG Chen-xiang (The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang Wenzhou 325000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the regularity and characteristics of adverse drug reactions (ADR) induced by Tramadol injection, and to provide guidance for rational drug use in the clinic. **METHODS:** Retrieved from CNKI, VIP and Wanfang database, related literatures about ADR induced by Tramadol injection from 1990 to 2012 were included, the ADR of included literatures were classified and summarized. **RESULTS:** ADR induced by Tramadol injection mostly occurred in patients aged above 60 years old, accounting for 56.52%; 80.43% ADR happened within 1 hour after injection; multiple organs and systems were involved in ADR, and the mainly ADR was systemic allergic reaction, accounting for 45.65%; followed by the digestive system and urinary system response. All cases turn well after treatment, no one dead. **CONCLUSIONS:** Clinical physician/pharmacist should pay attention to the ADR of Tramadol injection, abide by drug indications strictly. To avoid serious harm, one should be closely observed after injection.

KEY WORDS Tramadol injection; Adverse drug reaction; Literature analysis

曲马多(Tramadol)是人工合成的非吗啡类镇痛药,作用于 μ 阿片类受体以及去甲肾上腺素和血清张力素系统,临床广泛用于各种原因所致的急、慢性疼痛治疗,由于其滥用可以导致依赖甚至成瘾,自2008年1月1日起,被列入第二类精神药品管理。近年来,曲马多致不良反应(ADR)报道逐渐增加,引起人们高度关注。以往对曲马多(片剂和注射剂)引起的ADR已有诸多文献报道,但未见专门针对曲马多注射液的ADR分析。鉴于此,笔者对曲马多注射液致ADR进行收集、整理、分析,为临床合理用药提供一定参考。

1 资料与方法

以“曲马多注射液”、“不良反应”为关键词,检索中国期刊全文数据库(CNKI)、维普数据库(VIP)、万方数据库(Wanfang)1990—2012年收录的相关国内期刊文献。剔除重复报道、资料不详的报道、综述及不符合我国ADR标准的病例报道,共收集到曲马多注射液致ADR相关文献19篇(其中14篇ADR报道是发生在2005年以后),涉及医药期刊16种,共计46例患者。对纳入文献的ADR相关情况进行分类、归纳、总结,分析曲马多注射液致ADR与患者性别、年龄、原患疾病、给药途径和剂量、发生时间等的关系。

2 结果

2.1 性别与年龄分布

46例ADR患者中,男性35例,女性11例;年龄最大80岁,

最小23岁,其中又以60岁以上的老年人(26例)居多,占总数的56.52%。

2.2 涉及药品生产厂家

引发ADR的曲马多注射液主要涉及德国格兰泰公司(2 ml/100 mg, 30例)、上海禾丰制药有限公司(2 ml/100 mg, 10例)和山西普德药业有限公司(2 ml/100 mg, 6例)。

2.3 原患疾病类型

46例ADR分别发生于开胸术后疼痛、左股骨骨折/左髌骨骨折/左胫腓骨骨折/骨盆骨折术后疼痛、右乳癌肝转移、车祸伤全身多处疼痛、双膝关节剧烈疼痛等疾病(症状)的治疗过程中,其中以各类骨折为多见,共计30例,占ADR总数的65.22%。未发现曲马多注射液超适应证给药的情况。

2.4 给药途径和剂量

40例为曲马多注射液100 mg肌肉注射,每日2次(占86.96%);5例为曲马多注射液100 mg+0.9%氯化钠注射液100 ml缓慢静脉滴注(占10.87%);1例为曲马多注射液800 mg+0.9%氯化钠注射液500 ml持续48 h微泵给药(占2.17%)。

2.5 ADR发生时间分布

ADR最快出现在用药后2 min内,最慢出现在连续用药6 d后;用药1 h内出现ADR者37例,占总数的80.43%。ADR发生时间分布见表1。

2.6 ADR累及器官/系统及临床表现

* 药师,本科。研究方向:医院药学。电话:0577-88832388

表1 ADR发生时间分布
Tab 1 Distribution of ADR time

时间	例数	百分比, %
≤2 min	6	13.04
>2~20 min	19	41.30
>20 min~<1 h	12	26.10
≥1 h	9	19.56

参考世界卫生组织(WHO)ADR术语集按累及器官/系统分类^[1],曲马多注射液的ADR类型较少,主要是全身变态反应,其中过敏性休克最为严重;其次,消化系统反应、泌尿系统反应等也较为常见。ADR累及器官/系统及临床表现见表2。

表2 ADR累及器官/系统及临床表现

Tab 2 Organs or systems involved in ADR and clinical manifestations

累及器官/系统	例数	百分比, %	临床表现
全身变态反应	21	45.65	
全身过敏反应	12	26.09	呼吸急促,面部潮红,后背及面颈部出现大量皮疹,瘙痒,多汗
过敏性休克	9	19.56	呼吸困难,寒战,盗汗,濒死感,烦躁,继而出现全身强直、眼球上翻并有凝视,角弓反张,四肢肌张力增高,口唇苍白
消化系统反应	9	19.56	恶心、呕吐
泌尿系统反应	8	17.39	尿潴留
五官系统反应	3	6.50	
视物模糊	2	4.36	看远物不清
声音嘶哑	1	2.17	喉咙干涩,吐字不清,说话吃力
心血管系统反应	3	6.50	
高血压危象	2	4.36	高血压,心率加快,面红,出汗,烦躁等
心律失常	1	2.17	频发室性早搏
其他	2	4.35	
低钾性麻痹	1	2.17	全身麻木,四肢无力,不能行走
曲马多成瘾	1	2.17	烦躁不安,哭闹,拒食,不能入睡,有强烈用药欲望

2.7 ADR治疗及预后

此46例ADR的治疗及预后良好,未见死亡病例报道。轻微的ADR不需要处理而自愈;出现尿潴留的病例,经膀胱区按摩及热敷约30 min后,症状解除,小便排出^[2];出现高血压危象的病例,服用卡托普利25 mg,硝苯地平10 mg舌下含服,硝普钠50 mg+5%葡萄糖注射液500 ml静脉滴注,次日血压降至正常范围^[3];最严重的ADR为过敏性休克,一旦发生立即停药,使患者半卧位并予以吸氧,给予肾上腺素1 mg皮下注射,地塞米松10 mg静脉注射,异丙嗪25 mg肌肉注射,并给予心电监护,持续监测血压、呼吸、心率、血氧饱和度,20 min后症状减轻,1 h后症状消失^[4]。

3 讨论

3.1 ADR发生与性别及年龄分布

46例ADR中,男、女性别之比为35:11,除儿童较少使用该药外,可发生于任何年龄阶段,但以60岁以上的老年人居多,占56.52%。这可能是由于年老、体弱、久病、长期合并用药,导致老年患者肝、肾功能下降,对药物本身及其代谢产物代谢能力下降,使药物的血浓度增高、半衰期延长,从而使不良反应增加^[5]。建议今后给老年患者用药时,临床医师应根据其疾病情况、用药史,评估患者各脏器系统的功能情况,严格

按照适应证个体化给药。

3.2 ADR发生与给药途径和剂量

46例ADR中,给药途径为肌肉注射的40例,与0.9%氯化钠注射液配伍静脉给药的6例,可见肌肉注射发生ADR的例数多于静脉给药。这可能与医师用药习惯有关。德国进口药品的说明书中记载“既可以肌肉注射也可以静脉注射”,而国产曲马多注射液说明书中只记载“肌肉注射”,因此临床实践中肌肉注射报道的例数明显多于静脉注射。但是,与0.9%氯化钠注射液配伍静脉给药的6例均发生严重的过敏性休克,该严重不良反应是与给药途径有关还是偶然现象,今后应该继续加强监测。注射液的使用有其安全范围,加大剂量或者浓度,不良反应发生的可能性就会增大^[6]。在46例ADR中仅有1例为超浓度使用;将曲马多注射液800 mg一次性加入0.9%氯化钠注射液500 ml中持续48 h泵入。曲马多注射液说明书中明确指出“年龄超过75岁药物清除时间可能延长”,该患者年龄80岁,一次性泵入800 mg药物导致药物在体内蓄积,造成患者给药后昏迷,经抢救方脱离生命危险。因此,临床医师要杜绝随意增大剂量来增加药效的错误观念,对药物的剂量、浓度要严格控制,特别是对老年患者。

3.3 ADR发生时间及类型分布

本次统计显示,曲马多注射液ADR发生时间最快出现在用药后2 min内,1 h内出现ADR为37例,占总数的80.43%。有21例出现全身变态反应(包括过敏性休克),占总数的45.65%。因此,建议临床医师在给药前,要认真询问患者有无过敏史或家族过敏史,对过敏体质者尽量避免使用。在用药过程中密切观察,给药后至少1 h内患者应该在医护工作者周围,一旦发生ADR,应立即停药,采取抢救措施,避免给患者造成进一步伤害。同时,本研究显示曲马多注射液致ADR发生时间最慢的为连续用药6 d后,所以在首次给药未出现ADR时,不应放松警惕,连续给药过程中仍应加强巡视,密切观察病情变化,调整治疗方案,避免造成严重后果。本次统计出现1例曲马多成瘾患者,曲马多注射液说明书提示“长期使用本品有产生依赖性可能”,但该患者仅使用5 d,前3 d 100 mg肌肉注射,tid,后2 d 100 mg肌肉注射,bid,并未超量使用。曲马多是一种非麻醉性中枢强效镇痛药,具有依赖性,本研究提示仅仅连续给药5 d,也能导致曲马多成瘾。所以,临床医师在选择该药时要熟悉该药的不良反应,疼痛症状一旦减轻即可停药或者换用其他无成瘾性的药物(如非甾体类药物),避免患者成瘾。

3.4 减少ADR的措施

曲马多注射液是临床广泛使用的药物。从本次统计可以看出,在1990—2012年间,报道的曲马多注射液致ADR仅有46例,说明曲马多在临床使用还是比较安全、可靠的。同时,曲马多注射液严重的不良反应偶有发生。建议临床医师、药师应继续加强对曲马多注射液ADR的监测,建立、健全药品管理机制,严把适应证,促进合理用药,以减少ADR发生给患者带来的伤害。用药前应详细询问患者病史及用药史,有过敏史的应该禁用或者慎用。对说明书中有明确禁忌证的,坚决杜绝误用、滥用,尤其是老年患者,剂量应严格控制,不要超剂量、超浓度给药。给药期间应密切观察患者反应,准备急救措施和设备,出现问题应立即停药,并进行相应治疗和抢救,以免产生更为严重的后果。

阿昔洛韦致过敏性休克5例文献分析

陈文举^{1*}, 于峰¹, 姚惠凤¹, 刘艳芳¹, 齐娜¹, 李拥霞¹, 侯建永², 梁延春^{1#} (1. 解放军第150中心医院药剂科, 河南 洛阳 471031; 2. 解放军第150中心医院肝胆外科, 河南 洛阳 471031)

中图分类号 R978.7; R969.3 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)20-1896-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.20.27

摘要 目的: 探讨阿昔洛韦致过敏性休克的特点和规律, 为临床合理用药提供参考。方法: 检索中国期刊全文数据库1994—2012年有关阿昔洛韦致过敏性休克的文献, 结合临床发现的1例患者进行归纳和分析。结果: 发生过敏性休克的5例患者中, 3例为60岁以上老人; 3例为静脉滴注给药, 1例在外搽软膏的同时静脉滴注给药, 1例为口服给药; 静脉滴注2例在10 min以内发生不良反应, 1例在10 min后发生, 口服在用药1 h后发生; 4例为首次用药, 1例为再次用药。结论: 临床应重视阿昔洛韦致过敏性休克, 加强20 min内的用药监测, 以确保用药安全。

关键词 阿昔洛韦; 过敏性休克; 文献分析

Literature Analysis of 5 Cases of Anaphylactic Shock Induced by Acyclovir

CHEN Wen-ju¹, YU Feng¹, YAO Hui-feng¹, LIU Yan-fang¹, QI Na¹, LI Yong-xia¹, HOU Jian-yong², LIANG Yan-chun¹ (1. Dept. of Pharmacy, No.150 Center Hospital of PLA, Henan Luoyang 471031, China; 2. Dept. of Hepatobiliary Surgery, No.150 Center Hospital of PLA, Henan Luoyang 471031, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the characteristics and regulation of anaphylactic shock induced by acyclovir, and to provide reference for rational drug use in the clinic. METHODS: Literatures about anaphylactic shock induced by acyclovir were retrieved from CNKI from 1994—2012 and analyzed statistically on the basis of a patient in the clinic. RESULTS: Among 5 cases of anaphylactic shock, 3 cases were elderly people over the age of 60; 3 cases were administered intravenously, 1 case received both ointment for external use and intravenous administration, and 1 cases oral administration; 2 cases of intravenous administration suffered from anaphylactic shock within 10 min, 1 case after 10 min and oral administration after 1 h; 4 cases were the first time medication, and 1 case was re-medication. CONCLUSIONS: Great importance should be attached to anaphylactic shock caused by acyclovir, and monitoring within 20 minutes after injection should be enhanced to ensure the security of drug use.

KEY WORDS Acyclovir; Anaphylactic shock; Literature analysis

阿昔洛韦(Acyclovir)又名无环鸟苷, 其化学名为P-(2-羟乙氧甲基)鸟嘌呤, 为人工合成的第2代核苷类广谱抗病毒药, 能够与病毒脱氧核糖核酸(DNA)聚合酶结合, 从而抑制其活性, 同时渗入病毒DNA片段, 使DNA链合成中断, 从而抑制病毒的复制。该药临床上常用于单纯疱疹病毒感染、带状疱疹、免疫缺陷者水痘等病的治疗。该药半衰期约2~3 h, 主要经肾小球滤过和肾小管分泌而排泄, 约45%~79%的药物以原形由尿排出, 经粪便排泄率低于2%, 呼出的气体中含微量。阿

昔洛韦临床应用过程中极少引起过敏性休克等不良反应(ADR), 笔者通过文献检索收集阿昔洛韦致过敏性休克相关文献, 并进行归纳和分析, 以探讨其发生的一般规律和特点, 为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

检索中国期刊全文数据库(CNKI)1994—2012年收录的文献, 以“阿昔洛韦”和“过敏”为关键词, 搜索有关阿昔洛韦致过敏性休克的个案报道, 结合笔者在临床中发现的1例阿昔洛

参考文献

- [1] 曾聪彦, 梅全喜. 34例红花注射液不良反应文献分析[J]. 中国药房, 2006, 17(20): 1574.
- [2] 戴捷. 肌注曲马多致尿潴留2例[J]. 陕西医学杂志, 1997, 26(3): 191.

* 药师, 本科。研究方向: 临床药学。电话: 0379-64169469。E-mail: cwj3625@163.com

通信作者: 主任医师, 硕士。研究方向: 医院药学。E-mail: Li-angyanchun150@163.com

- [3] 吴燕. 盐酸曲马多注射液致高血压危象1例[J]. 中国药事, 2008, 22(3): 264.
- [4] 潘爱琴. 盐酸曲马多注射液致过敏性休克1例[J]. 实用临床医药杂志, 2006, 2(2): 70.
- [5] 王敏. 老年人用药护理监测[J]. 临沂医学专科学校学报, 2002, 25(1): 3.
- [6] 刘立民, 蔡学菊. 中药注射液在临床应用中存在的问题[J]. 现代中西医结合杂志, 2007, 16(12): 1687.

(收稿日期: 2012-11-14 修回日期: 2013-03-12)