

和共识的现阶段,对于中西药联用的问题,各科室应联合中医科室以及中西药剂科共同探讨。

【参考文献】

- [1] 黄珊珊. 中西药合用的相互作用之我见 [J]. 中外女性健康, 2014, (8):63-64.
- [2] 田晓亮. 1277 例中西药不合理联用分析及对策 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2009, 15(5):305-307.
- [3] 周小虎. 中西药联合用药的作用机制及药源性疾病分析 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2012, 11(4):48-50.
- [4] 申浩, 谢雁鸣. 强骨胶囊治疗原发性骨质疏松症基础研究进展 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(12):1402-1404.
- [5] 邢燕瑶, 毕宏, 焱瑶, 等. 骨质疏松常用中成药介绍 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(1):83-84.
- [6] 张雯, 谢雁鸣. 强骨胶囊上市后临床应用文献分析 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(3):313-315.
- [7] 庞晓星, 麻风华, 王清华, 等. UPLC 法测定强力枇杷露中吗啡、可待因和罂粟碱的含量 [J]. 中医药信息, 2011, 28(1):35-38.
- [8] 朱长福, 同利琪, 由会玲, 等. 强力枇杷露的质量标准研究 [J]. 中草药, 2003, 34(11):1003-1005.
- [9] 王述蓉, 叶利明, 陈聪, 等. HPLC 测定强力枇杷露中吗啡的含量 [J]. 华西药理学杂志, 2005, 20(6): 557-558.
- [10] 朱建华. 中西药物相互作用 [M] 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2006:753.
- [11] 赵莉莉. 浅谈中西药合理联用增强原有疗效及配伍禁忌 [J]. 医药前沿, 2014(1):26-28.
- [12] 张秋莲. 中西药联合应用于临床的风险分析及规避措施 [J]. 亚太传统医药, 2014, 10(12):124-125.
- [13] 翟永松, 吴嘉瑞, 龚慕辛, 等. 中西药复方制剂的风险管理 [J]. 临床药物治疗杂志, 2013, 11(6): 27-29.
- [14] 林秀珠, 刘家平. 中西药不合理联用处方分析 [J]. 海峡药学, 2008, 20(12):169-170.
- [15] 马瑜红, 黄川峰. 116 张不合理中西药配伍处方分析 [J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(18):137-138.
- [16] 高开蓉. 中西药联用不合理处方分析 [J]. 临床合理用药, 2013, 6(12A):65-66.
- [17] 盛焱. 中西药不合理联用处方的用药分析 [J]. 现代诊断与治疗, 2012, 23(7):916-917.
- [18] 李静. 中西药不合理联用原因分析及对策 [J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(10):2514-2515.
- [19] 陈淑瑜, 吴晓莉. 中西药物联合应用处方调查与分析 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2013, 34(7):978-979.
- [20] 狄政莉, 田晔, 李安泰, 等. 阿司匹林联合银杏叶制剂对老年高脂血症脂质及血流变的影响 [J]. 药物流行病学杂志, 2005, 14(5):262-264.
- [21] 陆庆. 银杏叶片联合阿司匹林治疗 AR 患者的疗效分析 [J]. 中医临床研究, 2010, 2(22):28-29.
- [22] 王位, 黎红华, 武强, 等. 银杏叶片联合阿司匹林治疗多发性颅内动脉狭窄脑梗死 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(7):836-837.
- [23] 柳良燕. 中西药联用利弊琐谈 [J]. 基层医学论坛, 2010, 12(14):1148-1149.

北京市别嘌醇不良反应分析

王颖, 崔向丽*, 邱爽, 李学萍

(首都医科大学附属北京朝阳医院药事部, 北京 100020)

【摘要】目的: 分析别嘌醇不良反应特点和相关因素, 为规避临床用药风险提供参考。**方法:** 对北京地区医疗机构近 10 年报告的 107 例别嘌醇的不良反应发生特点、规律和预后进行归纳、分析。**结果:** 107 例不良反应中严重不良反应 27 例 (占 25.23%), 最常见的不良反应为皮肤-黏膜系统反应, 共 70 例 (占 65.42%), 其主要表现为皮疹、多形红斑、剥脱性皮炎等, 其他不良反应包括肝肾功能异常及胃肠道反应等。**结论:** 临床上使用该药要加强不良反应监测, 尤其应注意日总剂量不要大于 600 mg。

【关键词】 别嘌醇; 不良反应; 过敏反应

【中图分类号】 R971.1;R994.11

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)04-0069-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.04.017

【收稿日期】 2015-04-15

【作者简介】 王颖, 女, 药师, 研究方向: 药物不良反应监测, Tel: 15011402118, E-mail:qiushuiyihen@163.com

【通讯作者】 *崔向丽, 女, 博士, 副主任药师, 研究方向: 临床药学, Tel: (010)85231077, E-mail:cuilo@163.com

Analysis of adverse reactions caused by allopurinol in Beijing

WANG Ying, CUI Xiang-li*, QIU Shuang, LI Xue-ping

(Pharmacy department of Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

【 Abstract 】 Objective: To analyze characters and associated adverse drug reactions (ADR) of Allopurinol, and to provide reference for preventing the medication risk of Allopurinol. **Methods:** Characters, patterns and prognosis of 107 cases ADR induced by Allopurinol in medical institutions of Beijing in recent were summarized and analyzed. **Results:** 27 cases of serious ADR happened (25.23%), the most common ADR was happened in skin mucous membrane system, a total number was 70 cases (65.42%), its main manifestation were rashes, multiform erythema, exfoliative dermatitis, Other ADR include liver and kidney dysfunction and gastrointestinal reaction. **Conclusion:** ADR should be monitored when allopurinol is used in clinic, and especially daily dosage should not be more than 600 mg.

【 Keywords 】 allopurinol; adverse drug reactions; allergic reaction

别嘌醇 (allopurinol) 为次黄嘌呤的异构体, 是黄嘌呤氧化酶 (XO) 的抑制剂, 可阻止次黄嘌呤和黄嘌呤代谢为尿酸, 从而减少尿酸的生成, 是目前唯一能抑制尿酸合成的药物, 用于原发性和继发性高尿酸血症、痛风等。随着药品的大量应用, 其不良反应也日益凸显, 尤其是与用药相关的重症药疹情况更值得关注。2012年3月欧盟针对其导致 Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症的不良反应进行了说明书的更新建议。2013年10月我国食品药品监督管理局办公厅也发布了修改其说明书的通知^[1]。同年国家食品药品监督管理局发布了《药品不良反应信息通报》第57期^[2]。明确指出要警惕别嘌醇片引起的重症药疹问题。因此, 笔者回顾了2003年1月至2014年12月北京地区医疗机构上报的107例别嘌醇口服制剂所引起的不良反应, 对其发生原因、特点及转归进行分析, 为临床规避其不良反应的发生风险及合理应用提供参考。

1 对象和方法

1.1 资料及来源

北京市药品不良反应监测中心提供2003至2014年北京地区二级、三级医院的别嘌醇口服制剂不良反应报告。主要涉及8个制药公司的药品, 其中2003年5例, 2004年9例, 2005年14例, 2006年12例, 2007年6例, 2008年8例, 2009年8例, 2010年6例, 2011年8例, 2012年8例, 2013年5例, 2014年18例。

1.2 研究方法

汇总别嘌醇不良反应报告中患者一般情况、用药原因、日总剂量、ADR特点及转归等信息, 进

行汇总分析。

药品不良反应临床表现分型方法按照WHO药品不良反应分型方法进行分类 (国家药品不良反应监测中心、国家食品药品监督管理局药品评价中心编译. 药品不良反应术语集, 中国医药科技出版社, 2003)。

2 结果

2.1 严重 ADR

近10年, 北京地区共收到别嘌醇不良反应报告107例, 严重报告27例, 占报告总数的25.23%。包括多形红斑及各类皮疹16例, 肝功能异常5例, 剥脱性皮炎3例, 超敏综合征、中性粒细胞减少和胃肠道出血各1例。27例报告中, 有1例由于原患疾病加重死亡, 3例危及生命, 其余20例均导致患者住院时间的延长。

2.2 不良反应报告关联性评价结果

107份报表中, 很可能48例, 可能56例, 肯定2例, 有1例为待评价。

2.3 患者性别、年龄分布情况

107例ADR, 年龄分布在9至100岁之间, 其中14岁以下2例, 60岁以上60例占56.07%, 其中70岁以上39人, 最大患者100岁。男性78例, 女性29例, 男女比例为2.69:1。

2.4 药品使用原因

别嘌醇用于: ①原发性和继发性高尿酸血症, 尤其是尿酸生成过多而引起的高尿酸血症; ②反复发作或慢性痛风者; ③痛风石; ④尿酸性肾结石和 (或) 尿酸性肾病; ⑤有肾功能不全的高尿酸血症。

本次病例中具体用药原因见表1。

2.5 药品使用剂量情况

别嘌醇的说明书中规定:成人常用量,初始剂量一次 50 mg,1 日 1~2 次,每次可递增 50~100 mg,至 1 日 200~300 mg,分 2~3 次服。但每日最大剂量不得超过 600 mg 见表 2。由表 2 可见,日剂量为 300 mg 时,发生不良反应的例数最多,占比达到 35.51%。在严重不良反应发生比例上看,日剂量大于 600 mg 时最易发生。

2.6 不良反应类型

别嘌醇引起的 107 例不良反应中,皮肤反应比例最高,占 65.42%,其次是恶心、呕吐及肝功能损害等消化系统反应,占 21.49%,其他不良反应如高热寒战等全身系统不良反应相对较少,见表 3。

2.7 不良反应处理及预后

肝功能异常的病例分别经过停药,口服葡萄糖内酯片、甘草酸二铵胶囊,注射还原性谷胱甘肽等相应治疗后,肝功能经过 10 d 至 60 d(平均 28.5 d)后都可大致恢复正常。过敏反应经过停药、口服抗过敏药物、静脉滴注葡萄糖酸

表 1 ADR 用药原因分布

用药原因	例数	比例 /%
高尿酸血症	59	56.14
痛风	38	35.51
化疗辅助药	4	3.74
白血病	3	2.80
真性红细胞增多症	1	0.93
血脂紊乱	1	0.93
糖尿病	1	0.93

表 2 别嘌醇 ADR 用量分析

单次剂量 /mg	频次	日总剂量 /mg	ADR 例数 /n	构成比 /%	严重 ADR/n	严重 ADR/%
100	1	100	20	18.69	4	20
	2	200	24	22.43	2	8.33
	3	300	38	35.51	11	28.95
200	2	400	2	1.87	0	—
	3	600	10	9.35	3	30
250	1	250	9	8.41	3	33.33
300	2	600	2	1.87	2	100
400	2	800	2	1.87	2	100
600	1	600	1	0.93	1	100
合计			107		27	25.23

表 3 别嘌醇不良反应累及器官系统情况

器官系统	总例数 /n	比例 /%	临床表现	例数 /n
皮肤过敏	70	65.42	皮疹 / 斑丘疹多 形红斑 剥脱性皮炎	63 2 5
肝胆系统	16	14.95	肝炎 肝功能异常	1 15
泌尿系统	3	2.8	肾功能异常	3
消化系统	7	6.54	腹泻、呕吐 胃肠道出血	6 1
全身系统	6	5.6	过敏样反应 高热	2 4
血液系统	4	3.74	骨髓抑制 性粒细胞减少	1 3
其他	2	1.87	关节痛 / 脱发	1
总计	107	100		107

钙、氢化可的松、地塞米松肌内注射等不同程度的治疗后 ADR 也有所好转。2 例严重的剥脱性皮炎患者转入皮肤科病房后经过进一步治疗后,好转出院。1 例原患疾病为肺部恶性肿瘤、慢性肾功能不全的患者,使用此药物后,白细胞、中性粒细胞等急剧减少,后又因为原患疾病恶化导致死亡。

3 讨论

别嘌醇是目前唯一能抑制尿酸合成的药物,可抑制肝药酶活性。该药半衰期为 14~28 h,口服后 24 h 血尿酸浓度开始下降,在 2~4 周时下降最为明显。别嘌醇口服后在胃肠道吸收完全,在肝脏内代谢为有活性的氧嘌呤醇,两者均不与血浆蛋白相结合,而由肾排出。肾功能衰退者半衰期明显延长。其发生不良反应的机制主要是由于别嘌醇的代谢产物与人体的核糖核酸结合,形成别嘌醇核糖核苷酸,后者作为抗原刺激机体产生抗体,该抗体与体内正常嘌呤、核糖核蛋白或核酸起交叉免疫反应,以至病程超过抗原的持续时间^[3]。也有人认为,可能与别嘌醇分子中所含的巯基(-SH)激活机体一系列免疫反应(Ⅳ型变态反应)或生物化学反应有关^[4],也有人认为与遗传因素有关。

笔者收集到的 107 例病例中仅有 1 例死亡病例,但是文献报道的各类死亡病例并不少见。例如在一篇关于别嘌醇致严重不良反应分析的文章中就

总结, 发生各类 ADR 共 238 例, 其中死亡 26 例, 占 10.92%^[5]。所以说对别嘌醇不良反应的死亡率还是值得关注的。因为笔者分析的是北京地区近 10 年的病例, 不可否认该地区在医疗水平及患者或医生对疾病的重视程度是比较高的。这也从另一个角度说明, 提高对药物不良反应的认知, 及早发现、积极治疗对患者的转归情况能起到积极作用。在本次收集到的病例中各型皮疹的发生率最高, 达到 65.42%。其中有 2 例重症多形红斑, 5 例严重的剥脱性皮炎。其中 2 例严重剥脱性皮炎的患者由原来的科室出院后转到皮肤科病房继续治疗, 病情才得以好转。发生不良反应时间距初次用药从 1 d 至 32 d 不等。其次肝胆系统例如肝功能损害发生率为 14.95%, 但其发生不良反应时间更具隐蔽性, 距初次用药最短为 8 d, 最长 1 例患者在持续用药 7 年后才发生药物性肝损害的症状。别嘌醇所致的药物不良反应, 大部分潜伏期较长, 初次就诊时不易发现, 往往会耽误病情。所以在服用别嘌醇期间应密切注意患者皮肤系统、消化系统等症状, 一旦出现不良反应应立即停药及时就诊, 以免病情进一步恶化。

别嘌醇必须在痛风性关节炎的急性炎症症状消失后(一般在发作后两周左右)方开始应用。该药成人常用量, 初始剂量 1 次 50 mg, 1 日 1~2 次, 每次可递增 50~100 mg, 至 1 日 200~300 mg, 分 2~3 次服。但每日最大剂量不得超过 600 mg。在本次收集到的 107 例病例中, 每次 100 mg, 1 日 3 次的病例最为常见达 35.51%。日总剂量等于 600 mg 的患者有 13 例, 发生严重不良反应的 6 例, 严重不良反应发生率为 46.15%。有 2 例患者应用此药日总剂量超过 800 mg, 而这 2 例患者全部发生严重不良反应。所以应用此药时应由最小剂量开始应用, 逐渐递增至有效剂量维持血尿酸和尿酸的正常水平。以后逐渐减量, 以最小有效量维持最长时间。避免因用量过大而导致的不良反应的发生。

由于高尿酸血症和痛风高发于男性患者^[6], 使用别嘌醇治疗的男性患者多, 故男性患者发生不良

反应几率高于女性。笔者分析发现患者男女比例为 2.69:1。发生不良反应的患者中, 年龄在 50 岁以上的中老年人为 77 人达到 71.96%。分析其原因, 一方面此年龄段痛风发病率高^[7], 同时中老年人肝肾功能减退, 药物代谢排泄速率相对较慢, 容易造成蓄积^[8]; 另一方面中老年人基础疾病较多, 联合用药现象普遍存在, 更容易发生药物相互作用。因此应避免与以下药物同时应用, 以免引起药效降低和不良反应的发生。这些药物分别是: 氢氧化铝、阿糖腺苷、他莫昔芬、红霉素、卡托普利、乙胺丁醇、吡哆美辛、依他尼酸、美托拉宗、吡嗪酰胺或噻嗪类利尿、氨苄西林、抗凝药如双香豆素、茚满二酮衍生物、硫唑嘌呤、巯嘌呤和环磷酰胺等^[1]。此外有肝、肾功能损害及老年人应谨慎用药, 并应在维持正常血尿酸水平的情况下尽量减少日总剂量, 用药期间应定期检查血尿酸、肝功能和血象, 控制饮食并多喝水。用药期间严密监测患者的临床反应, 如出现异常情况应立即停药, 并进行恰当处理, 以避免不良反应对人体造成伤害。

【参考文献】

- [1] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局办公厅关于修订别嘌醇片说明书的通知 [EB/OL] (2013-10-17) [2014-12-01] <http://www.sdagov.cn/s01/CL0844/93356.html>.
- [2] 国家食品药品监督管理总局. 警惕别嘌醇片引起的重症药疹 [EB/OL] (2013-10-18) [2014-12-01] <http://www.sdagov.cn/s01/CL0078/93417.html>.
- [3] 黄玉斌. 381 例别嘌醇不良反应分析 [J]. 中国药物应用与监测, 2005, 2(1): 32-34.
- [4] 陆玮, 单剑萍, 朱汉威. 慢性肾功能衰竭口服别嘌醇至剥脱性皮炎 4 例分析 [J]. 实用医学杂志, 2005, 21(7): 724-725.
- [5] 蔡泳, 陈雪观. 别嘌醇致严重不良反应分析 [J]. 医药导报, 2012, 31(2): 264-266.
- [6] 毛玉山, 周丽诺, 叶红英, 等. 宁波市某石化企业员工高尿酸血症和痛风患者调查 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2006, 22(4): 338-341.
- [7] 陈小红, 赵志刚, 魏丽蓉. 别嘌醇的不良反应文献分析及探讨 [J]. 实用药物与临床, 2010, 13(2): 149-151.
- [8] 蔡旭镇, 黄丽娜, 郑克衍. 别嘌醇过敏综合征并肾衰竭死亡 [J]. 药物不良反应杂志, 2008, 1(6): 434.