

北京地区氯诺昔康致不良反应48例分析

崔喜凤^{1*}, 邢丽秋², 马超¹, 张树荣^{1#}, 李春钰¹(1.北京丰台医院药剂科,北京 100071;2.北京市药品不良反应监测中心,北京 100071)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)32-4523-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.32.21

摘要 目的:了解氯诺昔康致不良反应发生的特点及一般规律,为临床安全、合理使用氯诺昔康提供参考。方法:查阅国家药品不良反应(ADR)监测系统收集的2006—2013年期间北京地区有关氯诺昔康ADR报告,对其发生的特点及相关因素进行回顾性分析。结果:统计时间内,共收到48份怀疑与氯诺昔康有关的ADR报告。其中,40~59岁年龄段患者居多,占45.83%;38例患者通过静脉滴注或肌内注射使用氯诺昔康注射液,占79.17%;临床表现复杂多样,以皮肤及其附件和胃肠系统损害为多见(各占32.96%、25.00%)。ADR发生在30 min内占35.42%,经停药或对症治疗1~3 d好转。结论:临床合理使用氯诺昔康可以减少其ADR的发生。建议在使用该药时,对患者进行安全监测,以降低发生ADR的风险。

关键词 氯诺昔康;不良反应;影响因素;安全性分析

Analysis of 48 Cases of Lornoxicam-induced ADR in Beijing

CUI Xi-feng¹, XING Li-qiu², MA Chao¹, ZHANG Shu-rong¹, LI Chun-yu¹(1. Dept. of Pharmacy, Beijing Fengtai Hospital, Beijing 100071, China; 2. Beijing Center for ADR Monitoring, Beijing 100071, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the characteristics and regularity of lornoxicam related ADR, and to provide reference for rational and safe use of lornoxicam. METHODS: From Jan. 1, 2006 to Dec. 31, 2013, lornoxicam related ADR reports collected by National ADR Monitoring System in Beijing were analyzed retrospectively about their characteristics and related factors. RESULTS: In the statistical period, there were 48 ADR reports related to lornoxicam. The people over 40 years age accounted for 62.5%. 38 patients used lornoxicam by intravenous infusion or intramuscular injection, accounting for 79.17%. The clinical manifestations were diverse and complex, in which skin (32.96%) and gastrointestinal damage (25.00%) were more common ADR occurred within 30 min, accounting for 35.42%, and it would be better after stopping drug or 1-3 days symptomatic treatment. CONCLUSIONS: The rational use of lornoxicam can reduce the occurrence of ADR. Suggestion on the use of the drug, is that the patient should be monitored for security, in order to reduce the risk of ADR.

KEYWORDS Lornoxicam; ADR; Influencing factors; Safety analysis

氯诺昔康系噻嗪类衍生物,通过抑制前列腺素的合成及激活内源性神经内啡肽系统而发挥双重镇痛抗炎作用。因为对环氧酶(COX)-2选择性比其他非甾体类抗炎镇痛药高,不良反应(ADR)较轻,且耐受性好,故临床应用较多。现临床上使用的氯诺昔康有注射和口服两种剂型:口服片剂用于外伤引发的急性轻中度疼痛、晚期癌痛、骨关节炎、类风湿关节炎和强直性脊柱炎的治疗;注射剂主要用于急性中度手术后疼痛以及急性腰、坐骨神经相关的疼痛。随着该药在临床的广泛应用,ADR也屡见报道。为此,笔者对氯诺昔康临床应用安全性进行研究,了解氯诺昔康致不良反应发生的特点及一般规律,旨在为其安全、合理地使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

2006年1月—2013年12月,北京地区共收集到涉及氯诺昔康ADR报告90例。因考虑氯诺昔康作为并用药品与ADR的因果关系相关性低,所以本文不做分析。剔除氯诺昔康作

为并用药品的报告后,最终得到氯诺昔康作为可疑药品的报告48例。

1.2 方法

采用回顾性研究方法,分别对氯诺昔康作为怀疑药品上报的48例报告中患者的一般情况、用药情况、ADR发生情况及转归等信息进行分类统计和评价,并根据国家ADR监测中心标准,对药品与ADR关联性评价的等级进行界定。

2 结果

2.1 ADR概况

48份/例ADR报告中评价为很可能的7例,可能的39例,无法评价2例。其中,一般的41例,新的3例,严重的4例。严重的ADR报告占总数的8.3%(4/48)。其中“一般的”“新的”“严重的”ADR,根据2011年颁布的《药品不良反应报告和监测管理办法》中的相关定义界定。

2.2 患者年龄与性别分布

48例ADR中,男性29例,女性17例,性别不详者2例。48例均为汉族。患者年龄最大者81岁,最小者18岁,平均年龄43.5岁。ADR报告涉及的患者在40~59岁年龄段的比例为45.83%,其次是30~39岁及<30岁年龄段各占18.75%。发生ADR患者的性别与年龄分布见表1。

*副主任药师。研究方向:临床药学。电话:010-63811115-2766。

E-mail: cuixifeng6311@sina.com。

#通信作者:主任药师。研究方向:临床药理学。电话:010-63811115-2766。E-mail: ftyyzsr0@163.com。

表1 发生ADR患者的性别与年龄分布

Tab 1 Distribution of patient's gender and age in ADR cases

年龄,岁	男性,例	女性,例	性别不详,例	合计,例	构成比,%
<30	7	2	0	9	18.75
30~39	6	3	0	9	18.75
40~49	6	4	1	11	22.92
50~59	3	7	1	11	22.92
60~69	3	1	0	4	8.33
70~79	2	0	0	2	4.17
≥80	2	0	0	2	4.17
合计	29	17	2	48	100

2.3 原患疾病

报告中患者原患疾病有骨关节病4例、腰椎椎系统疾病8例、肛肠病术后7例、骨折4例、外伤7例、急性胰腺炎2例、弥散性腹膜炎1例、筋膜炎1例、子宫内息肉手术1例、麻醉2例、泌尿系结石1例、胆囊结石1例、感染痛4例、肢痛1例、腰痛3例、截瘫神经痛1例。统计发现,报告中有将该药用于胆囊结石、泌尿系结石、急性胰腺炎、弥散性腹膜炎腹痛镇痛,属超说明书适应症用药。

2.4 家族及既往ADR史

48例ADR报告中,无家族ADR史者31例,有家族ADR史者1例,不详者16例。患者有既往ADR史者6例,1例对头孢菌素类偶过敏、对很多食物过敏,1例对磺胺类药物过敏,其他4例不详;无ADR史者29例,不详者13例。

2.5 给药途径分布

48例ADR报告中,口服给药10例,静脉滴注35例,肌肉注射3例。

2.6 药品使用剂量

48例ADR报告中,药品使用剂量见表2。

表2 药品使用剂量

Tab 2 Drug dosage

药品名称	剂量	例数	构成比,%
氯诺昔康注射液	8 mg	24	50.00
	16 mg	12	25.00
	24 mg	1	2.08
	32 mg	1	2.08
氯诺昔康片	4 mg	2	4.17
	8 mg	8	16.67
合计		48	100

2.7 ADR累及器官/系统及临床表现

氯诺昔康引发的ADR累及多个器官/系统,根据国家ADR监测中心编译的世界卫生组织《药品不良反应术语集》中规定的累及器官/系统进行统计,结果见表3(因有的病例累及多个器官/系统,故总例次大于报告例数)。

2.8 出现ADR的时间和总用药时间

报告中引发皮肤损害(包括皮疹、瘙痒、潮红)和胃肠系统损害的病例最为常见。出现ADR的时间不尽相同:有17例在用药开始后30 min内出现,4例在30 min至1 h出现,16例在用药1 d以内出现。9例在用药2~5 d出现,1例在14 d后出现,1例不详。患者最长用药时间为14 d,最短用药时间为5 min,平均用药时间为28.71 h。

2.9 转归及对原患疾病的影响

表3 ADR累及器官/系统及临床表现

Tab 3 Organs or systems involved in ADR and clinical manifestations

累及器官/系统	例次	构成比,%	临床表现(例数)
皮肤及其附件	29	32.96	皮疹(20)、瘙痒(8)、潮红(1)
胃肠系统	22	25.00	恶心(7)、胃痛并发呕吐(5)、腹泻(4)、胃炎(1)、腹痛(1)、胃痛(4)
心血管系统	12	13.6	心悸(6)、血压升高(2)、胸闷(4)
中枢及外周神经系统	12	13.6	头晕(7)、头痛(1)、局部麻木(2)、晕厥(1)、疼痛加强(1)
全身性损害	7	7.90	过敏性休克(1)、水肿(4)、寒战(1)、多汗(1)
呼吸系统	1	1.14	喉头水肿(1)
听觉及前庭功能损害	2	2.28	耳鸣(2)
肝胆系统	1	1.14	转氨酶升高(1)
白细胞和网状内皮系统异常	2	2.28	白细胞减少(2)
合计	88		

48例患者中,治愈23例,好转22例,不详3例。其中,20份记录皮肤损害的病例9例在1 d内好转,其余11例在2~7 d痊愈;有20份记录胃肠系统损害患者在1~3 d内好转;出现中枢及外周神经系统损害的病例11例均在1 d内好转。15例作了对症处理,33例停药后自行好转。

对原患疾病影响不明显的有46例,导致患者病程延长的有1例,导致患者病情加重的有1例。

3 讨论

昔康类非甾体抗炎药具有较强的抗炎镇痛作用,但胃肠道ADR发生率较高。氯诺昔康化学结构上除一个取代的氯原子外,其余均与替诺昔康相同,但其抗炎作用比吡罗昔康和替诺昔康强10倍,镇痛作用则强12倍^[1]。氯诺昔康对COX-2的选择性比其他非甾体抗炎药高,因而不会对消化系统构成重大影响。

氯诺昔康口服给药吸收较慢,24 h达血药峰浓度,不宜作为速效镇痛药。而静脉给药吸收迅速,绝对生物利用度(以AUC计算)为97%,半衰期较短、短期应用ADR极为少见,多次给药无蓄积性,无成瘾性副作用,耐受性良好并具有抗炎作用,故单独或与阿片类合用于各种术后疼痛的治疗。近年来,注射剂在急性疼痛中的使用不断增多,本调查结果显示,有38例患者使用了氯诺昔康注射液,占上报总数的79.17%。

3.1 ADR与年龄的关系

氯诺昔康引发的ADR在各年龄组均有分布。其中,40~59岁年龄组的ADR报告率较其他年龄组高,占45.83%;≥60岁的年龄组有8例,占16.67%;40岁及以上人群报告数占报告总数的约83.3%。报告中有1例严重的ADR为81岁老年患者,由于年龄<18岁或>65岁的患者缺乏对其应用氯诺昔康的临床经验及相关资料,同时老年患者常患有多种疾病,并用药物较多,对药物的代谢减慢,故建议该药慎用于高龄患者和未成年患者^[2]。

3.2 ADR与给药途径的关系

48例ADR报告中,静脉滴注及肌肉注射给药38例,约占上报总数的79.17%,有8例注射给药3 d以上,其中有1例患者

因关节肿痛注射氯诺昔康 14 d,其入院时肝肾功能正常,用药 14 d时肝功能检查发现肝异常,遂停止用药。有资料显示,口服给药 ADR 发生率远低于静脉给药^[2]。氯诺昔康口服吸收较慢,不能即服有效。而注射剂可迅速吸收发挥镇痛作用,但不宜长期使用。建议临床根据患者病情减少静脉用药,病情允许情况下尽可能口服用药,以降低 ADR 发生率。

3.3 ADR 发生的时间

使用氯诺昔康引发的皮肤损害(包括皮疹、瘙痒、潮红)和胃肠道反应在此次报告中例次较多,神经系统反应、注射局部反应次之。有 17 例(占 35.42%)在用药开始后 30 min 内出现 ADR,且均为注射剂。其中,引发急性喉水肿和过敏性休克的新的严重不良反应都在用药约 10 min 出现。

有报道称,在使用氯诺昔康后第 10 天仍会出现迟发型 ADR^[2]。Bonnabry P 等^[3]的研究表明,细胞色素 P₄₅₀(CYP)2C9 是参与氯诺昔康 5'-羟基化过程的唯一药物代谢酶。氯诺昔康慢代谢者,若连续服用常规的剂量,将会导致药物在体内的大量累积而产生 ADR^[4]。因此,携带有 CYP2C9 突变等位基因的患者在使用该类药物时,发生胃肠道 ADR 的风险可能要高一些^[5]。

3.4 氯诺昔康的不合理使用

说明书推荐常规剂量为注射用氯诺昔康起始剂量 8 mg,如 8 mg 不能充分缓解疼痛,可加用一次 8 mg。有些病例在术后第 1 天可能需要另加 8 mg,即当天最大剂量为 24 mg。其后,本品的剂量为 8 mg,每日 2 次,每日剂量不应超过 16 mg。对于氯诺昔康片,治疗关节炎或慢性疼痛,口服 8 mg/次(1 片),每日 2 次;急性疼痛,可根据疼痛程度单次或多次口服,每日总剂量不超过 32 mg(4 片)。由于氯诺昔康镇痛具有“封顶效应”,大于推荐剂量并不增加临床疗效,相反可增加 ADR 的发生几率。报告中有 12 例使用氯诺昔康注射液 16 mg/次, qd, 静脉滴注,占报告的 25.00%;有 2 例使用氯诺昔康注射液分别为 24 mg/次, qd, 静脉滴注和 32 mg/次, qd, 静脉滴注,占 4.16%。其中,给予静脉滴注氯诺昔康注射液 24 mg, qd, 用药 3 d 后,复查血常规发现白细胞减少至 $1.3 \times 10^9 L^{-1}$,为严重的 ADR。临床上常将氯诺昔康注射液日剂量一次性给予,提示单次剂量过大存在安全风险。

在本次调查中发现有超说明书适应证使用氯诺昔康注射液的现象。有 5 例将氯诺昔康注射液用于胆结石、泌尿系结石止痛、急性胰腺炎、弥散性腹膜炎的腹痛镇痛。笔者查阅了氯诺昔康有关生产厂家的说明书,并没有上述适应证。虽然有相关文献资料佐证:前列腺素与胆囊绞痛的病因有关,非甾体类抗炎镇痛药可用于缓解胆绞痛、肾绞痛和胰腺痛。但对于上述疾病应用氯诺昔康的疗效和安全性尚有待开展科学规

范、高质量的随机对照试验进一步验证。笔者认为,目前临床应根据非甾体类抗炎镇痛药的作用特点选择适应证明确的药物进行治疗,尽量避免超说明书使用氯诺昔康。

3.5 安全用药提示

氯诺昔康临床应用广泛,尤其在镇痛方面,但须严格掌握其适应证、避免不规范的随意使用,并重视其 ADR 的监测。建议:医师在选用氯诺昔康时应做到:(1)根据说明书适应证用药,有文献记载的超说明书用药要按规定的程序备案。减少和防止因超说明书用药导致 ADR 的发生和不必要的法律责任。(2)熟练掌握其临床药理学、药动学方面的知识,严格按其用法、用量规范用药;应从最低推荐剂量开始,尽量避免长期大量应用氯诺昔康。(3)根据患者的病情选用不同剂型氯诺昔康,减少注射剂的使用。(4)护士在操作时要注意肌内(>5 s)或静脉(>15 s)注射。在注射前须将本品用 2 ml 注射用水溶解,静脉注射时须再用不少于 2 ml 的 0.9%氯化钠注射液稀释。并密切观察患者可能发生的 ADR,特别是开始用药 30 min 之内的观察,并及时对症处理。(5)对既往有溃疡史、高血压、肝硬化、低蛋白血症、老龄、肾功能不全及高血钾、高血钠等患者,尽量避免使用氯诺昔康。(6)避免可与氯诺昔康发生相互作用的药物合用,如受体阻滞药、利尿药、钙通道阻滞药等。

通过此次对氯诺昔康 ADR 报告的调查分析,说明氯诺昔康在临床使用尚有需要改善之处。临床药师应在今后的工作中加强对医护人员和患者的安全用药宣传教育,加大 ADR 的监测力度,以降低该药发生 ADR 的风险。

参考文献

- [1] 郑艳彬,李雪宁.非甾体类抗炎镇痛药氯诺昔康[J].国外医学合成药生化药制剂分册,2001,2(33):166.
- [2] 周舍典,王莉,徐峰,等.55 例患者应用氯诺昔康镇痛效果及其不良反应回顾性调查[J].中国药房,2005,16(5):376.
- [3] Bonnabry P, Leemann T, Dayer P. Role of human liver microsomal CYP2C9 in the biotransformation of lornoxicam [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1996, 49(4):305.
- [4] 张秀华,徐仁爱,胡卢丰,等.CYP2C9*13 的研究进展[J].中国药师,2012,15(9):1339.
- [5] Martinez C, Blanco G, Ladero JM, et al. Genetic predisposition to a-cute gastrointestinal bleeding after NSAIDs use [J]. *Br J Pharmacol*, 2004, 141(2):205.

(收稿日期:2015-03-24 修回日期:2015-08-11)

(编辑:李 劲)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊,欢迎投稿、订阅