

甲硝唑注射液致不良反应/不良事件413例报告分析

李强^{1*}, 王丽²(1.郑州市食品药品检验所, 郑州 450006; 2.河南省食品药品评价中心, 郑州 450004)

中图分类号 R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)09-1205-02

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.09.18

摘要 目的:探讨甲硝唑注射液致不良反应(ADR)/不良事件(ADE)的一般规律及特点,为临床合理用药提供参考。方法:采用回顾性研究方法,检索河南省ADR监测中心2014年1月1日—12月31日收到的甲硝唑注射液致ADR/ADE病例报告,并就收集到的413例ADR/ADE相关信息进行统计和分析。结果:甲硝唑注射液致ADR/ADE与性别有关,以中老年女性患者居多(88.37%);用药30 min内可发生ADR/ADE;临床表现主要以胃肠道系统损害、皮肤及其附件损害、中枢及外周神经系统损害较为多见;部分患者可出现心悸、心动过速等心脏毒性反应,但甲硝唑注射液说明书中未有致心脏毒性反应的风险提示。结论:临床应加强对甲硝唑注射液致ADR/ADE的观察,特别是对心脏毒性反应的监测;药品生产企业应完善药品说明书并明确其用药风险,以确保临床用药安全。

关键词 甲硝唑注射液;心脏毒性;不良反应/不良事件;分析

Analysis of 413 Reports of ADR/ADE Induced by Metranidazole Injection

LI Qiang¹, WANG Li²(1.Zhengzhou Institute for Food and Drug Control, Zhengzhou 450006, China; 2.Food and Drug Evaluation Center of Henan Province, Zhengzhou 450004, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the general pattern and characteristics of ADR/ADE induced by Metranidazole injection, and provide reference for clinical treatment. METHODS: Retrospective study was used to retrieve the ADR/ADE reports induced by Metranidazole injection from Jan. 1 to Dec. 31, 2014 in ADR Monitoring Center of Henan Province, and the related information of 413 ADR/ADE reports were statistically analyzed. RESULTS: ADR/ADE induced by Metranidazole injection was related to gender, they were mainly middle-age and elderly female patients (88.37%), and ADR/ADE may occurred within 30 min; the main clinical manifestations were gastrointestinal system damage, skin and appendages damage, central and peripheral nervous system damage, parts of patients showed palpitations, tachycardia and other cardiac toxicity reactions, and Metronidazole Injection instruction had no risk warning. CONCLUSIONS: Clinic should strengthen the observation of ADR/ADE induced by Metranidazole injection, especially the monitoring of cardiac toxicity reactions; pharmaceutical manufacturers should improve the drug instructions and clear medication risks to ensure the safety of clinical medication.

KEYWORDS Metranidazole injection; Cardiac toxicity reaction; ADR/ADE; Analysis

甲硝唑(Metronidazole)又名灭滴灵,为人工合成的咪唑类化合物,其硝基在无氧环境中可还原成氨基而显示出抗厌氧菌的作用,但对需氧菌或兼性需氧菌无效^[1]。该药是一种高效的抗阿米巴及抗滴虫药,自1987年被世界卫生组织(WHO)确定为治疗厌氧菌感染的药物以来,已被临床广泛应用于治疗厌氧菌所致的感染性疾病和原虫引起的阴道滴虫病、阿米巴病、口腔疾病等^[2]。由于该药的用药剂量较大,导致发生的不良反应(ADR)/不良事件(ADE)也逐渐增多。为探讨甲硝唑注射液致ADR/ADE的一般规律及特点,笔者收集和分析了甲硝唑注射液致ADR/ADE的相关报告。

1 资料与方法

采用回顾性研究方法,检索了2014年1月1日—12月31日河南省ADR监测中心ADR/ADE自发报告系统收到的甲硝唑注射液致ADR/ADE病例报告,并就收集到的413例ADR/ADE病例报告的性别、年龄、原患疾病、ADR/ADE发生时间、ADR/ADE累及器官/系统及临床表现、转归等信息进行统计和分析。

2 结果

2.1 患者性别与年龄分布

*主管药师。研究方向:食品药品检验。电话:0371-60956908。E-mail:18638775907@163.com

413例病例中,男性118例,女性295例;最小年龄5岁,最大年龄94岁;15~64岁中老年患者有365例,约占88.37%。患者性别与年龄分布见表1。

表1 患者性别与年龄分布

Tab 1 Distribution of gender and age of patients

年龄/岁	男性/例	女性/例	合计/例	构成比/%
0~14	5	5	10	2.42
15~44	44	183	227	54.96
45~64	45	93	138	33.41
≥65	24	14	38	9.21
合计	118	295	413	100

2.2 原患疾病

甲硝唑注射液说明书中明确该药临床主要用于治疗厌氧菌感染。413例病例中,盆腔炎89例,分娩术后72例,阑尾炎69例,牙周炎41例,尿道炎36例,上呼吸道感染17例,骨折及外伤16例,附件炎14例,痔疮11例,肿瘤2例,肠胃炎2例,胆囊炎1例,鼻窦炎1例,膀胱炎1例,扁桃体炎1例,泪囊炎1例,疝1例,子宫肌瘤1例,其他37例原患疾病资料信息描述不全,因此无法判断是否为超适应证用药。

2.3 ADR/ADE发生时间

413例病例中,用药30 min内发生ADR/ADE例数最多,最早发生在用药2 min后,最晚发生在用药8 d后。ADR/ADE发

生时间见表2。

表2 ADR/ADE发生时间

时间	例数	构成比, %
≤10 min	76	18.40
11~30 min	198	47.94
31~60 min	49	11.87
61 min~1 d	59	14.29
>1 d	29	7.02
不详	2	0.48
合计	413	100

2.4 ADR/ADE累及器官/系统及临床表现

413例病例中, ADR/ADE的临床表现主要以胃肠系统损害、皮肤及其附件损害、中枢及外周神经系统损害较为多见(详见表3); 甲硝唑注射液致严重ADR/ADE的临床表现主要以胃肠系统损害、呼吸系统损害、全身性损害较为多见(详见表4); 部分患者可出现心脏毒性反应, 表现为心率及心律紊乱。

表3 ADR/ADE累及器官/系统及临床表现

Tab 3 Organs or systems involved in ADR/ADE and clinical manifestations

累及器官/系统	临床表现(例次)	小计例次	构成比, %
胃肠系统损害	恶心(283)、呕吐(159)、腹部不适(54)、呃逆(1)、腹泻(1)、腹痛(1)	499	71.80
皮肤及其附件损害	皮疹(34)、瘙痒(32)、潮红(5)	71	10.21
中枢及外周神经系统损害	头晕(30)、头痛(13)、眩晕(4)、麻木(4)、精神障碍(2)、抽搐(1)	54	7.77
全身性损害	寒战(9)、全身不适(3)、肢体疼痛(2)、乏力(6)、疼痛(3)、发热(2)、苍白(1)、盗汗(1)、高热(1)、过敏性休克(1)、水肿(1)	30	4.32
呼吸系统损害	胸闷(8)、呼吸困难(6)、咳嗽(1)	15	2.16
心率及心律紊乱	心悸(4)、心动过速(1)	5	0.71
其他	排尿困难(2)、视觉异常(2)、血压升高(1)、咽干(1)、肝酶升高(1)、非特异性食欲异常(1)、耳鸣(1)、注射部位红肿(1)、注射部位疼痛(1)	11	1.58
合计		695	100

表4 严重ADR/ADE累及器官/系统及临床表现

Tab 4 Organs or systems involved in severe ADR/ADE and clinical manifestations

累及器官/系统	临床表现(例次)	小计例次	构成比, %
胃肠系统损害	恶心(8)、呕吐(5)、呃逆(1)、腹痛(1)	15	44.12
呼吸系统损害	呼吸困难(3)、胸闷(2)	5	14.71
全身性损害	苍白(1)、盗汗(1)、肢体疼痛(1)、乏力(1)、过敏性休克(1)	5	14.71
皮肤及其附件损害	瘙痒(2)、皮疹(2)	4	11.76
中枢及外周神经系统损害	抽搐(1)、头痛(1)	2	5.88
心率及心律紊乱	心悸(2)	2	5.88
其他	血压升高(1)	1	2.94
合计		34	100

2.5 ADR/ADE转归

413例病例中, 411例经停药或对症治疗好转或治愈; 1例出现后遗症, 表现为双下肢疼痛; 1例[该例患者为3个月大的肺炎患儿, 当日用药后出现呕吐(2~3次/日)]给予对症治疗呕吐仍未缓解。

3 讨论

3.1 ADR/ADE患者性别、年龄

413例病例中, 男性与女性发生ADR/ADE的比例为0.4:1, 女性略高于男性, 且以15~64岁中老年患者居多(88.37%)。这可能与该药可用于女性盆腔炎、分娩和妊娠术后有关。目前也未有研究显示, 男性患者使用甲硝唑注射液后易发生ADR/ADE。

3.2 ADR/ADE发生时间

413例病例中, 最早发生ADR/ADE为首次用药2 min后, 最晚发生在用药8 d后, 用药后2 min~8 d均有发生, 但用药30 min内发生率较高(66.34%)。这说明, 甲硝唑注射液致ADR/ADE多为速发型。因此, 在应用甲硝唑注射液时, 医务人员应高度警惕, 重点观察用药30 min内的临床反应, 如发现异常, 应立即停药, 并采取积极救治措施, 以减少患者的伤害。

3.3 ADR/ADE累及器官/系统及临床表现

413例病例中, 甲硝唑注射液致ADR/ADE可累及多个器官/系统, 临床表现主要以胃肠系统损害、皮肤及其附件损害、中枢及外周神经系统损害较为多见; 致严重ADR/ADE的临床表现主要以胃肠系损害、呼吸系统损害、全身性损害较为多见; 部分患者可出现心脏毒性反应。查阅甲硝唑注射液的说明书发现, ADR/ADE所致的心率及心律紊乱等心脏毒性反应在说明书中未有描述。有研究报道, 2例患者口服甲硝唑后出现酷似消化道反应的症状, 心电图检查证实为心肌损伤^[3]。李志毅^[4]曾收集到甲硝唑致心律失常2例, 均为室性早搏。齐运鑫^[5]报道, 甲硝唑所致心脏毒性反应主要表现为胸闷、心悸、心律失常, 心电图可见阵发性室上性心动过速、室性心动过速伴室性早搏、心肌缺血等。李秀梅等^[6]报道, 甲硝唑所致心脏毒性反应主要表现为心动过速、心律失常, 且症状较重。冯艳萍等^[7]报道, 静脉滴注甲硝唑可致II°房室传导阻滞。张婕^[8]报道, 3例患者使用甲硝唑后饮酒出现双硫仑样反应, 似为心肌梗死表现。

4 结语

甲硝唑所致心脏毒性反应表现多样, 且部分患者较重, 而药品说明书安全性相关信息中未有致心脏毒性反应的风险提示。这提醒广大医务人员在使用甲硝唑时须重视心脏毒性反应, 用药过程中须密切监测, 一旦出现ADR/ADE需及时检查, 以免遗漏严重ADR/ADE而危及患者生命。

甲硝唑是临床上常用的抗感染药物, 主要用于抗厌氧菌感染治疗, 发生ADR/ADE症状一般较轻微, 但部分患者可出现心脏毒性反应而未引起医务人员的重视, 且说明书中未有相关描述。因此, 建议药品监管机构应重视甲硝唑引起的心脏毒性反应, 督促药品生产企业补充相关内容, 明确甲硝唑的用药风险, 完善药品说明书, 为临床合理、安全用药提供保障。

参考文献

- [1] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 110.
- [2] 吴增春, 左志扬. 甲硝唑引发消化道不良反应58例分析[J]. 当代医学, 2009, 15(25): 143.
- [3] 李智. 2例口服甲硝唑致心肌损伤报道[J]. 中国老年保健医学, 2013, 11(3): 89.
- [4] 李志毅. 甲硝唑少见的不良反应[J]. 中国误诊学杂志, 2007, 7(21): 5189.
- [5] 齐运鑫. 浅析甲硝唑的不良反应[J]. 中外医疗, 2009, 28(4): 164.
- [6] 李秀梅, 王秀芹. 静脉滴注甲硝唑严重不良反应的观察与护理对策[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2010(19): 32.
- [7] 冯艳萍, 姚立. 甲硝唑静滴致II°房室传导阻滞[J]. 药物不良反应杂志, 2000(1): 59.
- [8] 张婕. 双硫仑样反应酷似心肌梗死12例分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(11): 1224.

(收稿日期: 2015-07-07 修回日期: 2016-01-21)

(编辑: 陈宏)