

鼻用制剂致不良反应181例文献分析

闫晶超*, 黄滔敏, 陈念祖*(复旦大学附属耳鼻喉科医院药剂科, 上海 200031)

中图分类号 R76;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)02-0234-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.02.31

摘要 目的:探讨滴鼻液、鼻喷雾剂致不良反应(ADR)发生的特点及一般规律,为临床合理用药提供参考。方法:检索2000—2013年国内医药期刊发表的文献,获得滴鼻液或鼻喷雾剂致ADR文献47篇,181例患者,并就ADR的相关情况进行统计、分析。结果:以鼻用减充血剂滴鼻液引发的ADR最为常见,且多为严重的ADR;患者多为10岁以下儿童;绝大部分ADR发生在给药后的24 h内;临床表现多与心血管功能障碍及中枢抑制有关。结论:临床医师和药师应关注鼻用减充血剂在儿童患者中的应用,加强用药指导,以减少鼻用制剂导致的ADR。

关键词 滴鼻液;鼻喷雾剂;药品不良反应;文献;分析

181 Cases of Adverse Drug Reactions Induced by Nasal Preparations: Literature Analysis

YAN Jing-chao, HUANG Tao-min, CHEN Nian-zu (Dept. of Pharmacy, The Affiliated Eye&ENT Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the characteristics and general pattern of adverse drug reactions (ADRs) induced by nasal drops or nasal sprays, and to provide reference for rational drug use. METHODS: Retrieving domestic medical journals during 2000—2013, 47 literatures about nasal drops or nasal sprays induced ADR were collected, involving 181 patients. ADR cases were analyzed statistically. RESULTS: The most common ADRs were caused by Decongestant nasal drops, and most of them were serious ADR. Children under the age of 10 occupied the highest proportion; most of the ADRs occurred within 24 h after dosing. Clinical manifestations were mainly associated with cardiovascular dysfunction and central inhibition. CONCLUSIONS: Clinicians and pharmacists should focus on the application of Decongestant nasal drops in children patients and enhance the medication guide to reduce the ADR induced by nasal preparations.

KEYWORDS Nasal drops; Nasal spray; Adverse drug reactions; Literature; Analysis

各种滴鼻液、鼻喷雾剂等在治疗耳鼻喉科疾病中的应用极为广泛^[1-3]。然而,由于其通常是用作局部治疗的制剂,由其所引发的不良反应(ADR)常常被人们所忽视,因此笔者检索了十余年来国内报道的各种滴鼻液、鼻喷雾剂所致ADR文献,并进行统计分析,探讨和总结鼻用制剂致ADR的特点及一般规律,以为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索中国期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库、万方数据库和中国生物医学文献数据库,对2000年1月—2013年6月国内公开发行的医药期刊报道的有关滴鼻液和鼻喷雾剂所致ADR的文献进行统计。剔除综述、重复报道和病例报道过于简单的文献后,共查阅到47篇文献,合计181例患者。

1.2 方法

采用文献计量学方法进行研究,并按世界卫生组织(WHO)药品不良反应监测中心的标准进行分类、统计,就其患者年龄与性别、发生ADR的时间、药物剂型、ADR所涉及药品及具体临床表现等方面进行汇总分析,以探讨ADR发生的有关特征^[4]。

2 结果

2.1 患者性别与年龄分布

181例患者中,男性94例(51.93%),女性83例(45.86%),不详4例(2.21%);年龄14 d~76岁,以10岁以下的儿童占绝大多数。发生ADR患者的年龄分布见表1。

表1 发生ADR患者的年龄分布

Tab 1 Distribution of patient's age in ADR cases

项目	年龄,岁								合计
	<10	10~19	20~29	30~39	40~49	50~59	≥60	不详	
例数	134	4	10	6	15	8	2	2	181
构成比,%	74.03	2.21	5.52	3.31	8.29	4.42	1.10	1.10	100

2.2 发生ADR的时间分布

181例患者中,发生ADR的时间分布见表2。

表2 发生ADR的时间分布

Tab 2 Distribution of occurrence time of ADR

项目	<0.5 h	0.5~1 h	>1~24 h	>1~7 d	>7 d	不详
例数	62	26	28	2	33	30
构成比,%	34.25	14.36	15.47	1.10	18.23	16.57

泌不当综合征89例的回顾性分析[J].药物不良反应杂志,2009,11(1):5.

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:021-64377134-387。E-mail: yjc0813@126.com

通信作者:副主任药师。研究方向:医院药学。电话:021-64373955。E-mail: nianzuch@163.com

[6] 许慧阳,侯为顺.血钠水平在肝硬化中的临床意义[J].实用全科医学,2006,4(3):278.

[7] 刘保东.药品说明书缺陷致垂体后叶素严重不良反应1例[J].中国医院药学杂志,2012,32(5):398

(收稿日期:2014-07-14 修回日期:2014-08-15)

(编辑:李 劲)

2.3 药物的剂型

181例ADR共涉及药品9种,其中滴鼻液6种,鼻喷雾剂3种;由滴鼻液引发176例,由鼻喷雾剂引发的5例。从文献报道的ADR涉及的药品剂型上看,滴鼻液较鼻用喷雾剂更易引发ADR。

2.4 ADR涉及药品及临床表现

181例ADR涉及的药品及临床表现见表3。

表3 ADR涉及的药品及临床表现

药品名称	例数	构成比,%	临床表现(例数)
萘甲唑啉滴鼻液	136	75.14	呼吸困难,呼吸节律紊乱及呼吸暂停(11),嗜睡或深睡不醒(70),烦躁、大汗、肢冷(18),心律失常及房室传导阻滞(15),高血压及高血压危象或低血压(7),休克(4),皮疹(1),晕厥(1),头痛、呕吐(6),尿量较少或无尿(2),肌张力增高(1)
麻黄碱滴鼻液	33	18.23	恶心、呕吐、心悸、失眠(2),面部麻木(1),药物性鼻炎(30)
呋麻滴鼻液	4	2.21	低钾血症(1),恶心、心慌(1),呼吸困难(1),晕厥(1)
布地奈德鼻喷剂	3	1.66	皮疹、瘙痒、红肿(3)
左旋卡巴斯汀鼻喷剂	1	0.55	血压升高(1)
氯麻滴鼻液	1	0.55	四肢抖动,不对称的手足挛挛(1)
丙酸倍氯米松鼻喷剂	1	0.55	头痛,血压升高(1)
复方薄荷脑滴鼻液	1	0.55	荨麻疹样风团(1)
赛洛唑啉滴鼻液	1	0.55	丘疹,鼻腔大量水样分泌物(1)

由表3可知,由萘甲唑啉滴鼻液、麻黄碱滴鼻液、呋麻滴鼻液(怀疑其中致ADR成分为麻黄碱)、赛洛唑啉滴鼻液等鼻用减充血剂所引发的ADR占了绝大多数(96.13%)。

2.5 ADR的严重程度分类统计

按照《药品不良反应报告和监测管理办法》(卫生部令81号)^[6]对ADR的严重程度分级,对181例ADR进行了分类统计,结果见表4(其中严重ADR包含死亡病例2例,均为萘甲唑啉滴鼻液引起,均为10岁以下患儿)。

表4 ADR严重程度分类

Tab 4 Classification of ADR severity

项目	严重的	一般的
例数	127	54
构成比,%	70.17	29.83

2.6 ADR的发生与不合理用药相关性

136例萘甲唑啉滴鼻液引起的ADR中,有67例(49.26%)为幼儿使用成人浓度(一般临床成人使用浓度:0.1%;儿童使用浓度:0.05%)或超剂量给药导致;9例(6.62%)为误食或使用萘甲唑啉滴鼻液冲洗鼻腔异物等不正确给药所致。

余45例ADR中有38例(84.44%)与药物的不合理使用有关。例如,给刚出生5d的新生儿使用0.5%麻黄素滴鼻液,于吃奶前半小时每鼻孔滴1滴,连续使用5次后患儿出现呕吐、口唇震颤、拒奶后送院治疗^[9];另有使用浸有呋麻滴鼻液的棉片填塞鼻腔等^[7]。

3 讨论

3.1 ADR的发生机制

鼻用减充血剂占了文献报道的各种滴鼻液、鼻喷雾剂所致ADR的绝大多数(96.13%)。ADR的临床表现与其本身的药理作用相关。从药理作用上讲鼻用减充血剂属血管收缩药,主要通过激动 α 受体来发挥作用^[8]。在正常情况下,其通过

收缩鼻腔黏膜血管减少鼻腔黏膜容积来减轻鼻充血,改善鼻腔通气。剂量过大时,引起全身血管反应,主要是小动脉和小静脉收缩,使外周阻力增加,血压升高,由于反射性兴奋迷走神经,故出现心动过缓甚至发生传导阻滞^[9]。中毒时可引起心血管功能障碍及中枢抑制,临床表现以体温下降、出汗、肢凉、面色苍白^[10]、嗜睡^[10]、呼吸抑制^[10]、心律失常^[11]等较为常见。

3.2 鼻用制剂致ADR的特点

各种滴鼻液、鼻喷雾剂所致ADR与性别无显著关系,男女比例接近。

3.2.1 儿童患者是有文献报道的各种滴鼻液、鼻喷雾剂所致ADR的主要人群 从年龄分布来看,10岁以下儿童患者(74.03%)是各种文献报道的滴鼻液、鼻喷雾剂所致ADR的主要人群。所以,在给低龄患者使用鼻用减充血剂滴鼻液时,要尤为慎重,充分权衡利弊。避免给低龄患者使用浓度过高的鼻用减充血剂或随意加大给药剂量。一定要使用时可以将药液滴于棉签上,然后涂于鼻腔内,以免进入鼻腔的药液过多。

3.2.2 部分ADR发生迅速,应在给药后注意观察患者的反应 绝大部分(64.08%)的ADR在24h内发生,相当部分(34.25%)的ADR发生在给药后的30min内,提示在给药后,尤其是给予鼻减充血剂后的短时间内要注意观察患者的反应,对于低龄、不能明确表达不适的患者更要密切关注。

3.2.3 不合理用药是导致ADR的主要原因 从调查结果看,181例ADR中,绝大部分与药物的不合理使用及给药错误有关。例如:过量给药^[12-13]、浸湿棉片填塞鼻腔^[7]以及由于过量滴入导致的误服等^[11]。

3.3 合理使用鼻用制剂的几项原则

3.3.1 严格掌握用量 不能认为其滴鼻液为局部使用的制剂,就一次滴入过多或随意缩短给药间隔。对于不慎滴入过量流入口腔的滴鼻液要及时吐出,并漱口。

3.3.2 将药品置于幼儿无法触及处,并加强患儿家长的用药教育 由鼻减充血剂误食导致的不良事件已引起美国FDA的关注,并于2012年发布了药品安全警示。现有由于患儿或其家长的给药错误导致的误服致死的病例报道,应引起足够的重视。

3.3.3 使用鼻减充血剂缓解鼻阻塞应短时间用药 鼻用减充血剂的滥用被认为与包括药物性鼻炎在内的许多鼻科临床中难于解决的棘手问题有关,已有专家提出“关于限制滥用麻黄素类鼻用减充血剂的建议”^[14]。药师应对患者给予详细的用药指导,增加患者对于药品说明书中连续使用时间限定的依从性,以减少药物性鼻炎的发生。

参考文献

- [1] 陶静,陈雪生.曲安奈德鼻喷雾剂治疗过敏性鼻炎50例临床研究[J].吉林医学,2014,35(1):98.
- [2] 丁凤香,崔磊,杜留锁,等.呋麻滴鼻液联合地塞米松治疗驻戈壁官兵变应性鼻炎疗效观察[J].人民军医,2013,56(7):765.
- [3] 王军学,张亚灵,郭志伟,等.盐酸萘甲唑啉滴鼻液在儿科治疗中的应用体会[J].中国社区医师,2013,15(21):47.
- [4] 马勤,黄滔敏.眼用制剂致不良反应208例文献分析[J].中国药房,2013,24(44):4192.
- [5] 国家食品药品监督管理局.药品不良反应报告和监测管理办法 [EB/OL].[2011-05-04].http://app1.sfda.gov.cn/

骨康胶囊致不良反应93例分析

单小雯^{1*}, 梁锦锋^{2#}, 单伟光¹, 王泳伊³(1. 浙江工业大学药学院, 杭州 310014; 2. 浙江省药品不良反应监测中心, 杭州 310012; 3. 解放军后勤工程学院, 重庆 404100)

中图分类号 R287; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)02-0236-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.02.32

摘要 目的: 了解骨康胶囊致不良反应(ADR)的基本情况, 探讨其发生规律, 为临床合理用药提供参考。方法: 对浙江省ADR监测中心2006年1月1日—2014年5月21日收集到的骨康胶囊致ADR报告进行统计和分析。结果: 骨康胶囊致ADR共159例, 涉及全身多个器官/系统, 其中以胃肠系统损害居多(39例, 35.85%); 30~59岁年龄段ADR病例较多(58例, 62.37%); 性别间无显著性差异; 原患疾病多为骨折。在27例严重ADR病例中, 肝胆系统损害居多(25例, 56.82%)。结论: 临床应警惕骨康胶囊所致的肝毒性, 根据患者病情严格控制剂量, 保证用药安全。

关键词 骨康胶囊; 药品不良反应; 回顾性分析

Analysis of 93 Cases of ADR Report Caused by Gukang Capsules

SHAN Xiao-wen¹, LIANG Jin-feng², SHAN Wei-guang¹, WANG Yong-yan³(1. College of Pharmacy, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China; 2. Zhejiang ADR Monitoring Center, Hangzhou 310012, China; 3. Logistic Engineering University of PLA, Chongqing 404100, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To understand the general information of Gukang capsules-induced ADR, investigate the general regularity and provide reference for rational drug use in the clinic. METHODS: Gukang capsules-induced ADR reports obtained from Zhejiang ADR Monitoring Center from Jan. 1, 2006 to May 21, 2014 were analyzed statistically. RESULTS: There were 159 cases of Gukang capsules-induced ADR in total, involving multiple organs and systems; the damage to the gastrointestinal system took the largest proportion (39 cases, 35.85%). Cases of ADR patients in 30-59 years old stand high (58 cases, 62.37%); there were no significant gender differences; primary disease were mostly fractures. Among 27 cases of severe ADR cases, damage to the hepatobiliary system was in the majority (25 cases, 56.82%). CONCLUSIONS: Great importance should be attached to hepatotoxicity caused by Gukang capsules. Drug dosage should be strictly controlled according to the patients diseases to ensure the safety of drug use.

KEYWORDS Gukang capsules; ADR; Retrospective analysis

骨康胶囊属苗族骨伤科药品, 国家医保品种, 为贵州维康药业有限公司独家品种。主要成分为补骨脂、续断、三七、芭蕉根、酢浆草。其功能主治描述为“苗医: 抬蒙抬强, 告加洼; 中医: 消肿止痛, 舒筋通络, 补肾壮骨, 用于骨折”。适应证为滋补肝肾, 强筋壮骨, 通络止痛。临床上主要用于骨折、骨性

关节炎、骨质疏松症属肝肾不足、经络瘀阻者。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“骨康胶囊”为关键词, 检索浙江省药品不良反应预警平台自2006年1月1日—2014年5月21日收集到的不良反应

WS01/CL0053/62621_7.html.

- [6] 周延. 麻黄素滴鼻剂中毒护理体会[J]. 中国中医药现代远程教育, 2009, 9(7): 193.
- [7] 付航, 吕霆. 呋麻滴鼻液致晕厥1例[J]. 蚌埠医学院学报, 2013, 38(11): 1479.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 临床用药须知[S]. 2010年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 1422-1423.
- [9] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 16版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 339.
- [10] 常宏宇, 李芳, 聂亚玲, 等. 萘甲唑啉滴鼻液致婴儿中毒

[J]. 药物不良反应杂志, 2010, 12(1): 42.

- [11] 邓东波, 邹雪莲. 过量应用盐酸萘甲唑啉滴鼻液致窦性心动过缓及交界性逸搏心律1例[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(1): 110.
- [12] 葛建文, 陈斌, 李芳, 等. 过量滴入盐酸萘甲唑啉滴鼻液致心动过缓、高血压1例[J]. 临床误诊误治, 2010, 23(10): 918.
- [13] 李雪青, 王维亚. 小儿盐酸萘甲唑啉滴鼻液中毒致窦性心动过缓合并高血压1例[J]. 临床荟萃, 2012, 27(15): 1362.
- [14] 许庚, 顾之燕, 韩德民, 等. 关于限制滥用麻黄素类鼻腔减充血剂的建议[J]. 耳鼻咽喉头颈外科, 2003, 10(3): 186.

(收稿日期: 2014-03-25 修回日期: 2014-09-01)

(编辑: 李 劲)

* 硕士研究生。研究方向: 药事管理。电话: 0571-81060414。E-mail: shanxiaowen@126.com

通信作者: 高级工程师, 博士。研究方向: 药品不良反应监测。电话: 0571-81060414。E-mail: liangwind@sohu.com