

2.7 治疗 药物相关性心律失常的治疗,一是发现症状应立即停药,轻者停药后即可缓解症状直至消失,恢复正常,二是常规给予吸氧、口服镇静剂,静滴肾上腺素、地塞米松,或肌注异丙嗪,心脏骤停者应用尼可刹米、洛贝林等呼吸兴奋剂,大剂量激素等及时抢救。三是病因治疗,查出高危因素,降低不良反应的发生率。

3 讨论

药物引发的心律失常涉及临床各种类型,病情发生的轻重、时间的迟早也有所不同,由表1可见各年龄段均有可能性,年龄分布以中老年发病率偏高。从引发心律失常的药物中看,就单一药物而言,蝮蛇抗栓酶、甘露醇的发生几率最高。值得注意的是,抗心律失常药物本身也可引起心律失常,可见,引发药物的不可预见性。

近些年来,抗生素引起的心律失常已引起医务人员的重视。有研究统计8种抗生素——头孢唑辛、环丙沙星、阿奇霉素、左氧氟沙星、氧氟沙星、诺氟沙星、克拉霉素、格帕沙星共1000万张处方中,引发室性心律失常或心脏停搏为300人次,尽管该不良反应发生率较低,但仍提示患者用药期间应监测心电图变化。中药制剂药物的提纯工艺、有效活性成分是高敏质患者引发各种心律失常的重要原因。据国外文献报道,特非那丁与酮康唑合用可致室性心动过速,间断扭转室速。对某些肝氧化酶有抑制作用的酮康唑与依赖此酶代谢的特非那丁合用,可增加后者的血清浓度而发生严重的相互作用,导致心脏毒害。喹诺酮类药物可诱发心电图Q—T波延

长,导致恶性心律失常。喹诺酮类药物与Ia、III类抗心律失常药(如奎尼丁、胺碘酮、索他洛尔)、红霉素、复方新诺明、西米替丁、阿司咪唑抗疟药(如氯喹、甲氟喹)、三环类抗抑郁药、金刚烷胺及抗利尿激素等联合用药时,增加诱发尖端扭转室速的危险性,需进行适时监测或避免合用^[1]。高血压、心脏病等疾病的患者,使用甘露醇,可使血容量增加、内环境紊乱、电解质失衡,而导致心脏负担加重,另外,甘露醇要求快速滴注,部分病人易致心律失常,心功能不全者尤其应慎用^[2]。因此,患有严重心血管疾病、有心律失常病史、老年患者或电解质失调患者在选择药物时,应考虑引起心电图Q—T波延长和引发心律失常的其它因素,慎用此类药物。一旦有异常或有心脏不适,如出现心慌、胸闷等,应立即做心电图检查,及早停药并采取措施予以适当的药物治疗。

药物引发心律失常的因素是多方面的,这与患者的个体差异,用药后机体内环境的改变,药物本身的制剂及其药理作用,以及合理用药等有关。尽管该症状是可逆的,停药后大都可恢复,但如不及时救治,也将危及生命。因此,综合考虑多种因素,合理用药可积极预防药源性心律失常。

参考文献:

- [1] 蔡飞,缪海均,刘泉林.第4代喹诺酮类抗菌药的不良反应及药物相互作用[J].中国医院药学杂志,2003,23(2):111.
- [2] 梁柯.静脉滴注甘露醇相关性心律失常11例报告[J].中国医院药学杂志,2001,21(12):744.

收稿日期:2004-05-17

拉米夫定的不良反应和安全性评价

祝永明¹,王亚华²(1.浙江省嘉兴市第二医院药剂科,浙江嘉兴314000;2.浙江省嘉兴市第一医院药剂科,浙江嘉兴314000)

摘要 目的:评估拉米夫定临床用药的安全性。方法:对1999~2003年国内报道的拉米夫定的不良反应进行整理归纳和分析。结果:拉米夫定的不良反应分布范围较广,临床表现为变态反应、神经系统反应、血液系统反应、泌尿生殖系统反应、对肝功能的影响及其它反应等,其中以锥体外系反应发生率最高,尤以青少年最易发生。结论:临床应注意拉米夫定的不良反应,坚持合理用药。

关键词 拉米夫定;贺普丁;不良反应;安全性评价

中图分类号:R978.7

文献标识码:B

文章编号:1006-0111(2004)05-0309-04

作者简介:祝永明(1972-),男,硕士,主管药师。Tel:(0573)2059265

E-mail:ymzhujx@hotmail.com

拉米夫定(lamivudine)为新一代核苷类抗病毒药。自1991年问世以来,已在许多国家广泛地用于治疗HIV感染者、艾滋病患者以及HBV感染者。我国药品监督管理部门已于1998年底批准拉米夫定用于治疗慢性乙型肝炎。在既往的临床安全性研究中证实其不良反应轻微,发生率不高,患者耐受性好。随着该药在慢性乙型肝炎治疗领域中的广泛应用,其有关的不良反应报道,尤其是一些罕见反应的报道也不断增加。国内有研究者曾对国外应用拉米夫定引起的不良反应进行过综述^[1],为进一步评估拉米夫定在国内临床应用中的不良反应和安全性,笔者查阅了以往5年(1999~2003)国内的有关文献报道,对所查到的文献中所涉及的不不良反应进行了多角度的统计分析,现归纳如下:

1 资料与方法

分别以“拉米夫定”、“贺普丁”、“不良反应”、“过敏反应”为关键词,搜索1999~2003年间的中国期刊全文数据库(Web)。共收集拉米夫定不良反应报道19篇,病例数为39例,按照年龄、性别和器官系统损害的病例,进行分类统计和分析。

2 结果

2.1 年龄与性别 39例不良反应报道中,男31例,女7例,1例性别不详,年龄最小的8岁,最大的48岁,各年龄组病例数构成比见表1。

表1 拉米夫定不良反应发生的各年龄组例数及构成比

年龄组(岁)	例数	男	女	构成比(%)
<12	1	1	0	2.6
12~18	14	12	2	36.8
19~30	11	10	1	28.9
31~40	8	4	4	21.1
41~50	4	4	0	10.5
合计(%)	38(100)	31(82.6)	7(18.4)	

2.2 不良反应系统病例统计及构成比 变态反应中过敏反应1例,过敏性皮疹2例;神经系统反应主要为锥体外系反应18例,精神障碍1例;血液系统反应为2例;泌尿生殖系统反应为发生肾结石2例、性功能障碍2例;对肝功能的影响主要表现为用药后加重反应2例,8例停药后出现慢性乙型肝炎加重,其中2例死亡;其它不良反应为引起斑秃1例。各类不良反应病例统计及构成比见表2。

3 讨论

3.1 从表1可以看出,拉米夫定的不良反应发生

率男性为82.6%,明显高于女性的18.4%;有临床资料表明^[2],慢性乙型肝炎的男:女比例为<15岁(6.0:1)、16~25岁(3.1:1)、26~35岁(5.6:1)、35~45岁(5.5:1)、46~55岁(2.6:1)及≥56岁(2.3:1),男性病例数明显多于女性,由此可见拉米夫定不良反应的发生率与发病人群的性别比例特点是相吻合的。从不良反应发生的年龄段来看,12~18岁发生率最高,为36.8%、19~30岁发生率为28.9%、31~40岁发生率为21.1%,未见大于50岁以上的不良反应报道,由此可见,拉米夫定在青壮年人群中使用时发生不良反应的几率较高。

表2 拉米夫定所致各类不良反应病例统计及构成比

类型	例数(n)	构成比(%)
变态反应	3	7.7
过敏反应	1	2.6
药疹	2	5.1
神经系统	19	48.7
锥体外系反应	18	46.2
精神障碍	1	2.6
血液系统	2	5.1
泌尿生殖系统	4	10.2
肾结石	2	5.1
性功能障碍	2	5.1
肝功能影响	10	25.6
肝功能损害	2	5.1
停药后肝炎加重	8	20.5
其它	1	2.6

3.2 从表2可以看出,拉米夫定的不良反应发生的分布范围较广,临床表现为变态反应、神经系统反应、血液系统反应、泌尿生殖系统反应、对肝功能的影响及其它反应等,现分述如下:

3.2.1 变态反应 表现为过敏反应和药疹。符静等^[3]报道2例患者在服用拉米夫定2d内出现红色斑丘疹和丘疹,经一般抗过敏治疗后消退;石梅等^[4]报道1例患者在使用拉米夫定2天后出现轻度头痛、咽痛、胸闷、纳差及周身不适,停药后上述症状消失;约7周后因再次予以拉米夫定口服,100mg/d,当口服2片(200mg)后患者诉咽部发痒,随之出现剧烈头痛、咽痛、流鼻涕,声嘶,全身不适,食欲减退。服第3片后上述症状加重,咽部肿痛剧烈及轻度呼吸困难,面部出现红色斑丘疹,停用拉米夫定及抗过敏治疗后,上述症状消失。国外应用拉米夫定很少引起过敏反应,在Lai等报道的285例和Schiff等报道的416例对照研究中高于1%的不良反应未见过敏反应和皮疹。近年Barbaro等报道的75例中有6%的皮疹发生率^[3]。

3.2.2 神经系统反应 主要表现为锥体外系反应

和精神障碍。其中尤其以锥体外系反应最为常见,发生率为46.2%,报道^[5-10]的18例患者中,有15例患者的年龄<18岁(除1例为8岁外,其余14例均为12~16岁),且本次调查显示<18岁患者使用拉米夫定发生的不良反应均为锥体外系反应,这说明因使用拉米夫定引起的锥体外系反应在青少年身上更易发生。既往拉米夫定在临床上主要用于16岁以上病人,自《2001年拉米夫定临床应用专家共识》^[11]提出可用于年龄大于12岁以上病人后,其临床应用范围进一步扩大。一般患者对该药耐受性良好,出现锥体外系不良反应国外未见报道。其发生机制尚不清楚,可能为年轻患者神经系统功能尚不健全,拉米夫定通过血脑屏障,阻断了黑质-纹状体通路的多巴胺受体,胆碱能神经功能占优势所致。因此,青少年应用该药时应注意不良反应的发生。此外,黄英英等^[12]报道有患者在使用拉米夫定4d后出现表情淡漠、双眼呆滞、乱语、幻觉等精神症状,停药后1周症状消失。

3.2.3 血液系统反应 许彪等^[13]报道2例患者在服用拉米夫定第5天和第13天出现白细胞减少,以中性粒细胞减少为主,同时伴有红细胞和血小板下降,其中1例患者骨髓穿刺:有核细胞缺乏。考虑此两例粒细胞缺乏皆为骨髓抑制所致,停用拉米夫定,1周内白细胞、红细胞均恢复正常,故认为骨髓抑制、粒细胞减少与拉米夫定有关。Sutinen等^[14]报道1例32岁HIV和CMV(巨细胞病毒)感染的女性患者在用齐多夫定600mg/d、拉米夫定300mg/d和印地那维2400mg/d治疗后发生中性粒细胞减少症。尽管目前拉米夫定致骨髓抑制报道的病例不多,但临床在使用拉米夫定治疗时,应注意检测血常规,一旦出现血液系统损害现象应及时停药并予以处置。

3.2.4 泌尿生殖系统反应 蔡皓东等^[15]报道2例患者在应用拉米夫定第1年和第3年后发生肾结石,此两例患者在服药前均进行B超检查,无肾结石。国外文献资料显示有13例服用印地那维治疗艾滋病的患者发生肾结石,认为印地那维与肾结石的发生密切相关。但这13例患者中有5例同时服用拉米夫定和其他核苷类抗病毒药物,因此不能排除拉米夫定等与其他核苷类抗病毒药物对肾结石发生的协同作用。另外,拉米夫定有可能对性功能产生一定的影响,肖扬^[16]报道了男女各1例患者在使用拉米夫定后出现性功能减退,发生原因可能与肝脏对性激素代谢障碍有关,停用拉米夫定后性功能均有所恢复。

3.2.5 对肝功能的影响 主要表现为服用拉米夫定后直接导致肝功能损害加重和停药后加重肝炎病

情。许正锯^[17]报道1患者服用拉米夫定8d后感到明显乏力,并出现右上腹隐痛,疼痛呈持续性,经停拉米夫定并予保肝治疗后症状缓解;张芝萍等^[18]报道患者在服用拉米夫定40周后出现乏力、纳差、腹胀、尿赤、便色浅、周身黄染、双下肢水肿等症,因病情加重而入院治疗,经综合对症治疗后病情得到缓解。拉米夫定引起肝功能损害加重大多数与HBV变异株的产生与耐药性有关。据统计^[17],拉米夫定治疗后52周产生耐药者为14%~32%,服药早期极少产生耐药性及病毒变异,故早期肝损可能与拉米夫定引起药物性肝炎有关。丁朵玲^[19]、连豫苞等^[20]、郭亚兵等^[21]及周家善等^[22]报道拉米夫定停药后引起原有肝病加重反应甚至死亡,分析其原因与以下几种因素有关:①慢性乙型肝炎病情自然加重;②拉米夫定对免疫系统作用;③出现YMDD耐药变异株。这些病例在停药后致乙型肝炎血清标志物反跳、慢性乙型肝炎病情加重等现象,其停药时服药时间均未达到《2003年拉米夫定临床应用专家共识》^[23]中的停药标准,与停药过早有关。因此临床在停用拉米夫定时,应严格参照《2003年拉米夫定临床应用专家共识》^[23]中的指导意见执行,以避免停药后肝炎病情的加重。

3.2.6 其它反应 张维燕等^[24]报道一患者使用拉米夫定第3个月发现右枕部头发脱落,形成斑秃,且迅速增大至3cm×4cm,继续服药1个月后,左枕部出现第2块斑秃,约1cm×2cm大小。高度怀疑拉米夫定所致,于治疗第7个月停用拉米夫定,停药后原斑秃部位逐渐长出新发。Arminio等和Tome等先后报道了6例使用印地那维/齐多夫定治疗艾滋病的患者在治疗过程中发生脱发,其中5例同时服用拉米夫定。虽然作者认为其脱发与印地那维/齐多夫定的治疗有关,但Arminio等报道的5例患者在停用印地那维后其脱发部位无自发性毛发再生。因此,不能排除与拉米夫定等药物联合应用时的相互作用有关。

3.3 由于目前国内有关拉米夫定的不良反应报道资料比较有限,这给我们全面评估拉米夫定的临床安全性带来了困难,有待于今后临床资料的进一步积累。

参考文献:

- [1] 蔡皓东,崔振宇.拉米夫定的不良反应[J].药物不良反应杂志,1999,3:145.
- [2] 张占卿.性别因素对乙型肝炎病毒感染过程的影响[J].现代中西医结合杂志,2000,9(18):1743.
- [3] 符静,翟扶昆,高涛.拉米夫定过敏性皮疹二例[J].肝脏,2002,7(4):221.

- [4] 石梅,鲁慧英,路国强.拉米夫定致过敏反应一例[J].中华传染病杂志,2002,20(2):125.
- [5] 李曙晖,孙红,柴同海.拉米夫定致急性椎体外系反应3例[J].临床荟萃,2003,18(24):1423.
- [6] 宋兴旺,胡治平.拉米夫定致急性肌张力障碍二例报告[J].中华神经科杂志,2003,36(5):323.
- [7] 申德林,王金楚,焦栓林,等.口服拉米夫定引起椎体外系反应3例[J].实用医药杂志,2002,19(12):946.
- [8] 刘春安,柴同海,郝清华.拉米夫定致椎体外系反应六例[J].中华医学杂志,2003,83(2):95.
- [9] 王玉玲.拉米夫定致不良反应1例[J].现代中西医结合杂志,2003,12(19):2052.
- [10] 闵敏,孙美华,石义亭.贺普丁不良反应3例临床报告[J].中华医学丛刊杂志,2002,2(8):56.
- [11] 拉米夫定临床应用专家指导小组.2001年拉米夫定临床应用专家共识[J].中华肝脏病杂志,2002,10:157.
- [12] 黄英英,陈劲松,周淑冷.拉米夫定致精神障碍1例[J].中国新药与临床杂志,2003,22(10):638.
- [13] 许彪,王慧芬,李捍卫,等.拉米夫定致血液系统损害2例[J].药物不良反应杂志,2003,3:188.
- [14] Sutinen J, Ristola M, Suni J, *et al*. Severe neutropenia during therapy for concurrent primary human immunodeficiency virus and cytomegalovirus infections [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 1999, 28(1):920.
- [15] 蔡皓东,马秀云.拉米夫定治疗乙型肝炎期间发生肾结石2例[J].药物不良反应杂志,2001,4:249.
- [16] 肖扬.拉米夫定治疗乙型病毒性肝炎期间出现性功能障碍二例[J].肝脏,2002,7(2):119.
- [17] 许正锯.拉米夫定致肝功能损害加重1例报告[J].中西医结合肝病杂志,2002,12(2):73.
- [18] 张芝萍,庞永立.拉米夫定致重型乙型肝炎1例[J].临床荟萃,2002,17(4):230.
- [19] 丁朵玲.拉米夫定治疗慢性乙型肝炎停药后致慢性重型肝炎2例[J].临床荟萃,2003,18(2):110.
- [20] 连豫苞,陈毓玲.拉米夫定停药后出现慢性乙型肝炎病情加重2例[J].中国新药与临床杂志,2002,21(7):439.
- [21] 郭亚兵,喻新民,冯筱榕,等.拉米夫定停药后慢性乙型肝炎病情加重3例报道[J].中华肝脏病杂志,2000,8(6):360.
- [22] 周家善,刘国庆,周鹏,等.拉米夫定引起原有肝病加重死亡[J].药物不良反应杂志,2000,3:196.
- [23] 拉米夫定临床应用专家组.2003年拉米夫定临床应用专家共识[J].中华肝脏病杂志,2003,11(8):497.
- [24] 张维燕,魏丽荣.拉米夫定治疗期间出现斑秃[J].药物不良反应杂志,2001,4:234.

收稿日期:2004-04-16

(上接第298页)

表2 放置时间对旋光度的影响

旋光度(α)	放置时间(h)						
	0	1	2	4	6	8	24
	2.085	2.085	2.10	2.10	2.09	2.095	2.10

2.3.2 温度对旋光度的影响 取2.1制得的苯唑西林钠水溶液于不同温度下10、15、20、25℃分别测定其旋光度。结果表明,温度在摄氏10~25℃范围时,对旋光度的测定结果影响较小。见表3。

表3 温度对旋光度的影响

旋光度(α)	温度(℃)			
	10	15	20	25
	2.09	2.095	2.10	2.10

2.4 样品的测定 取注射用苯唑西林钠(规格1g/瓶)按中国药典2000年版旋光度测定法,依法测定,根据回归方程分别求出注射用苯唑西林钠浓度,求出相当于苯唑西林钠标示量的百分含量,并与硝酸汞电位滴定法相比较。3批注射用苯唑西林钠

的含量测定结果见表4。

表4 旋光法与硝酸汞电位滴定法测定结果(相当于标示量%)

批号	旋光法	硝酸汞电位滴定法
030301	99.93	100.1
030302	98.18	98.30
030303	97.76	97.60

3 讨论

用旋光法测定注射用苯唑西林钠的含量,具有方法简便,快速,准确,重现性好的优点,适合于药厂对产品的快速分析。

参考文献:

- [1] 中国药典1995年版[S].二部.1995:373.
- [2] 中国药典2000年版[S].二部.2000:374,附录43.

收稿日期:2004-02-10