

• 药物不良反应 •

多潘立酮不良反应的国内文献复习

许重远 钱忠秀 周萍 (第一军医大学南方医院 广州 510515)

关键词 多潘立酮; 不良反应; 文献调查

多潘立酮(商品名为吗丁啉)自1991年上市以来,屡见文献报道其不良反应。作者在国内文献调查中发现140例,其中以高催乳素血症最常见,共103例,占73.6%;锥体外系反应18例居其次,占12.8%;过敏反应5例,占3.6%;眩晕症4例,占2.9%;另外发现该药发生罕见的异常反应10例,其中致发热^[1]、哮喘^[2]、胰淀粉酶升高^[3]和排尿障碍^[4]各1例,便血^[5]、剧咳^[6]和尿急尿频2例^[7],共占7.1%。本文将各类不良反应的临床表现、发生和消除时间以及机理分析综述如下。

1 不良反应临床表现及资料分析

1.1 高催乳素血症

103例高催乳素血症中除出现乳房发育症的2例男性外^[8],其余均为女性。101例女性,年龄20~56a,5例未婚,其余均处非哺乳期,停哺时间最长者已达20a。高催乳素血症又以泌乳多见,共94例,其他为月经提前10、15d者2例^[9],月经稀少4例及闭经1例^[10]。以上病例均因消化道疾病致腹胀、腹痛、恶心或呕吐等而口服多潘立酮,剂量30~90mg/d,持续服药至发生泌乳平均为(9.2±5.8)d,但个体差异较大,服药致泌乳时间跨度大:2d^[11,12]~2mo^[13]。主要临床表现为双乳发胀,自动溢乳,反应症状轻者也可挤出乳汁,伴胀痛或触痛。大多报道者对其它致因作了排除诊断,但有1例合用雷尼替丁未作排除。其中10例还作了血催乳素(PRL)测定,高达70~200ng/ml(正常值为2~20ng/ml),停药后均恢复正常。所有报道者在发现泌乳症状后立即停药,停药后症状消除时间平均为(6.4±6.3)d,最短者1d^[11,14],但有1例停药30d后泌乳仍多^[15]。不少报道者还作

了“挑战”试验予以再证实。月经失调者也在停药1mo后恢复正常。

1.2 锥体外系反应

18例中男性7例,女性11例,年龄56d~60a,均因胃腹不适服用多潘立酮,剂量9~60mg/d。服药至出现反应时间4h~5d。其中出现震颤麻痹综合症9例,主要表现为肢体震颤、肌张力增高而致强直和双目凝视及运动与语言障碍。其余病例表现为急性肌张力障碍,以肌肉痉挛为特点,主要表现在头部肌肉,出现舌和口腔肌肉的不随意性痉挛,导致说话和吞咽困难,颈部肌肉受累也可出现痉挛,其中有2例分别出现阵发性角弓反张^[16]和发作性扭转痉挛^[17],发作间隔时间分别为0.5h、1h。大多数患者在服药当天即出现以上症状,敏感者在首服100mg后出现反应^[17,18]。应特别指出,该18例患者中有8名小儿,最小者出生仅56d,最大者13a,其中1名4mo小儿用量超过正常用量5倍^[19]。以上患者均在出现不良反应后立即停药,大多数在接受对症治疗后,于1h左右消失症状,停药未作对症处理者也在2~3d内消失。

1.3 过敏反应

共有5例,4男1女,年龄24d~68a,口服剂量为30~60mg/d,在2~6d内分别出现皮肤过敏症状。临床表现为四肢乃至躯干局部出现轻度潮红、豆大红斑或粒状丘疹,均感奇痒、灼热,在停药作抗过敏治疗后症状消失。1例在1w后作多潘立酮斑贴试验为阳性^[20],另一例在50d后又重新服药,在2h内又出现皮肤过敏症状^[21]。还有1例32a男性在服药10mg后1h出现呼吸困难,双目失明,按过敏性休克救

治, 1.5h后恢复正常^[22]。

1.4 眩晕症

多潘立酮致眩晕 4例, 2男2女, 年龄19~57a, 口服剂量为30mg/d。出现反应最快者在首次剂量服后30min^[23], 最慢者在持续服药7d后^[10]。临床主要表现为眩晕、站立不稳、有摇晃感及不能睁眼等症状。4例患者均在每次服药0.5h后逐渐感觉症状加重, 再逐渐减轻至下次服药时。

1.5 其它异常反应

另有报道多潘立酮致罕见的异常反应10例。1例75a老人服药13d后出现持续高热7d, 而血培养阴性, 无其它感染症; 1例患者出现血、尿淀粉酶异常升高; 1例患儿, 在首服5mg后45min哮喘发作; 2例在服药10mg后5h大便出现鲜血, 停药消失; 2例患者分别在服药后10~15min出现剧咳, 心肺正常, 停药后消失; 还有1例患者按20mg, tid服药至第三次后完全不能排尿, 尿常规正常(有尿感), 停药后数小时恢复正常; 最后有2例患者分别在服药后1~2d内出现尿频尿急, 已排除泌尿系统感染。以上情况均属罕见现象, 停药后恢复正常, 但也应引起注意。

2 机理探讨

2.1 高催乳素血症

多潘立酮为外周多巴胺受体阻滞剂, 是近年来上市的一种安全性较高、疗效较好的胃动力药, 国外报道其不良反应发生率为1.8%^[24], 国内报道为0.97%^[25]。从本次调查来看, 该药不良反应较多, 尤以高催乳素血症多见。催乳素的分泌受下丘脑的多巴胺系统调节, 直接通过催乳素释放抑制因子(PIF)和催乳素释放因子(PRF)对垂体催乳素的分泌起调节作用。若多巴胺受体受抑制, 则PIF减少, 而PRF升高, 促使催乳素分泌量增加, 从而引起高催乳素血症。暂时性的高催乳素还可干扰正常下丘脑-垂体-卵巢轴的功能, 并可影响至下一周期。另外卵巢组织本身也含催乳素受体, 催乳素可直接作用于卵巢, 抑制卵巢甾体激素的合成, 而导致闭经症状和不孕^[26]。因此催

乳素分泌增加是致高催乳素血症的直接原因, 长期大量使用多潘立酮引起血催乳素增高, 在国外动物实验早已得到证实^[27,28]。黄勋等人研究了多潘立酮对人体性激素的影响, 发现男性病人服用多潘立酮4wk后血清催乳素量升高, 睾酮量降低, 且催乳素和睾酮量的变化呈负相关^[29]。本文有10例作PRL值测定的结果也证实了这一点, PRL值升高期, 出现泌乳、月经失调等症状, 停药1wk左右恢复正常。

2.2 锥体外系反应

锥体外系反应在多潘立酮的不良反应中居第二位。多潘立酮虽属外周多巴胺受体抑制剂, 但也可透过血脑屏障, 不同个体差异较大。其反应机制可能是该药抑制多巴胺受体后, 胆碱能受体相对亢进, 引起多巴胺与乙酰胆碱的平稳失调, 黑质对纹状体的抑制作用被解除所致^[30]。

2.3 其它反应

多潘立酮致过敏反应与眩晕症的机理不清, 但一般认为药物过敏反应与少数人有过敏或变应性体质有关。通常药物为小分子, 系不完全抗原。但当它或它的代谢物与机体的蛋白质、多糖或氨基酸牢固结合成为全抗原后, 即可发生变态反应。至于该药致眩晕症的机制是否与其对内耳前庭功能的影响有关, 有待于进一步证实。

参考文献

- 1 朱洪沂, 王立志. 吗丁啉引起发热一例. 苏州医学院学报, 1993, 13(1): 81
- 2 曹国建, 阮学东, 傅世源. 吗丁啉致哮喘发作1例. 中国新药杂志, 1993, 2(4): 30
- 3 陈文明. 吗丁啉引起胰淀粉酶升高一例. 浙江医学, 1993, 15(1): 28
- 4 朱秋学. 口服吗丁啉片剂致排尿障碍1例. 西北药学杂志, 1996, 11(2): 67
- 5 李玉凤, 张莲花, 赵文学. 多潘立酮引起便血2例. 中国新药杂志, 1993, 2(5): 52
- 6 郑淦湖. 吗丁啉致剧咳2例. 重庆医学, 1996, 25(3): 192
- 7 郭申兰, 宋宝林. 口服多潘立酮发现尿频和尿急2例. 新药与临床, 1996, 15(3): 189
- 8 王新德, 张 刚, 王金英. 多潘立酮致男性乳房发育症2例. 中国新药杂志, 1993, 2(5): 41

- 9 钱建强. 多潘立酮致月经失调 2 例. 新药与临床, 1993, 10(1): 36
- 10 陈秀芸, 黄博天, 黄向东. 多潘立酮不良反应 18 例分析. 药物流行病学杂志, 1995, 4(1): 24
- 11 朱勇军. 吗丁啉引起的特发性高催乳素血症二例. 现代应用药学, 1992, 9(5): 234
- 12 张湘燕. 吗丁啉致溢乳症一例报告. 贵州医药, 1990, 14(4): 216
- 13 童楚盛. 吗丁啉致妇女溢乳 9 例. 中国新药杂志, 1994, 3(5): 45
- 14 姚绪培. 口服吗丁啉致乳汁分泌 2 例. 中级医刊, 1991, 26(12): 48
- 15 编者. 多潘立酮引起溢乳的综合报道. 新药与临床, 1992, 11(5): 293
- 16 杜建民. 吗丁啉致锥体外系反应一例. 西北药学杂志, 1993, 8(2): 82
- 17 刘传玉, 周素荣. 吗丁啉致扭转痉挛 1 例. 中国新药杂志, 1994, 3(5): 46
- 18 方向宏. 吗丁啉引起精神症状 1 例. 药物流行病学杂志, 1995, 4(2): 125
- 19 胡春燕, 夏萍, 胡振民等. 吗丁啉致小儿神经系统毒性反应 4 例. 实用儿科临床杂志, 1993, 8(5, 6): 474
- 20 史景祿, 段志武. 吗丁啉引起多形红斑型药疹 1 例. 临床皮肤科杂志, 1993, 22(3): 162
- 21 何世全. 多潘立酮引起固定性药疹 1 例. 临床皮肤科杂志, 1993, 22(1): 42
- 22 其木格, 吕翠英, 彭素芬. 吗丁啉致休克及双目失明一例. 内蒙古医学杂志, 1996, 16(2): 78
- 23 贺道义. 多潘立酮致平衡失调 3 例. 新药与临床, 1993, 12(4): 216
- 24 王国良, 蒋西华(译). 德国有关多潘立酮在消化不良疾患的多中心试验. 中华消化杂志, 1991, 11(2): 107
- 25 黄跃, 许鲁宁. 多潘立酮治疗 8650 例反流性食管炎和功能性消化不良的不良反应. 新药与临床, 1997, 16(3): 148
- 26 张丽珠, 李美芝, 赵梅等. 高催乳素血症和溢乳、闭经关系的探讨. 中华妇产科杂志, 1983, 18(4): 218
- 27 Scavone C. Hyperprolactinemia induced by long-term domperidone treatment does not alter the sensitivity of striatal dopamine receptors. Br Med Biol Res, 1991, 24(6): 591
- 28 Vanzder ML. Effects of chronic domperidone treatment on rat conditioned avoidance behavior. Br J Med Biol Res, 1990, 23(9): 865
- 29 黄勋, 朱惠明. 吗丁啉对人体性激素影响的研究. 天津医药, 1996, 24(5): 263
- 30 丁旭川, 李辉. 吗丁啉致锥体外系反应及脑电图异常 1 例. 临床神经病学杂志, 1993, 6(1): 44

(收稿: 1998-08-25)

氟喹诺酮类药物的不良反应

蒋萍(苏州市第四人民医院 苏州 215001)

关键词 氟喹诺酮类; 不良反应; 药物相互作用

自 70 年代在喹诺酮分子中引入氟原子获得氟喹诺酮类合成抗菌药后, 迄今该类药物已是化学合成抗菌药物中发展最为迅速的药物。这类药物的共同特点: ①具有独特的抗菌作用机制, 能选择性地抑制细菌的 DNA 螺旋酶, 与其他抗菌药无交叉耐药性; ②抗菌谱广, 抗菌活性强, 对革兰阳性和阴性菌包括产生青霉素酶菌株等均有抗菌作用; ③口服吸收好, 组织穿透力强, 体内分布广, 组织与体液浓度高, 可达有效的抑菌和杀菌浓度; ④大多数品种为口服制剂, 其血浆 $t_{1/2}$ 较长 (4~8h), 因而给药次数减少, 使用方便; ⑤一些品种可供注射给药, 适用

于重危感染与不能口服的患者。先采用静脉给药, 病情控制后再继续以口服给药, 这种序贯给药法已在临床推广应用, 其中有氧氟沙星、环丙沙星及诺氟沙星等。由于第三代氟喹诺酮类药物具有广谱、高效、低毒和组织分布好等优点, 深得医生和患者欢迎。但是随着临床应用日趋广泛, 其不良反应屡见报道, 氟喹诺酮类的不良反应发生率平均为 5% (3%~10%)。主要表现为:

1 消化系统的反应

消化系统的反应是氟喹诺酮抗菌药最常见的不良反应。其症状多发生于服药初期, 最常