

注射用多索茶碱严重不良反应 137 例病例分析

徐鹏¹ 赵小燕¹ 刘梅霞¹ 孙德艳¹

(1.临沂市中医医院 临沂 276400)

摘要: **目的:** 探析注射用多索茶碱引起严重不良反应的原因。 **方法:** 对 2015 年 1 月~2020 年 12 月全市住院患者使用注射用多索茶碱产生严重的不良反应病例 137 例进行分析, 从患者年龄、性别、不良反应发生时间、不良反应类型等方面进行统计、分析。 **结果:** 137 例患者中, 男性 72 例, 占比 52.5%, 女性患者 65 例, 占比 47.4%。患者年龄主要集中在 60~80 岁。不良反应发生时间多为 30min 以内以及 1 天~3 天。不良反应表现主要出现在呼吸系统 (37.37%), 消化系统 (21.58%), 全身性损害 (18.42%), 循环系统损害 (13.16%) 等。 **结论:** 临床用药时要详细询问过敏史, 勿超说明书用药量给药, 使用过程中注意监护, 尤其是前 30min 内, 出现不良反应及时处理。合并应用影响 P450 的亚族 CYP1A2 代谢的药物, 应密切关注不良反应的发生, 尤其注意肝肾功能损害。多索茶碱严重不良反应主要影响呼吸系统、消化系统、全身性损害、循环系统损害等, 应注意辨别, 如发现有相关损害应及时对症处理。

关键字: 多索茶碱; 甲基黄嘌呤类; 严重不良反应

Objective: To explore the causes of serious adverse reactions caused by doxofylline for injection. **Methods:** 137 cases of serious adverse reactions caused by doxofylline for injection were analyzed from January 2015 to December 2020, and the statistics and analysis were made from the aspects of age, gender, occurrence time and type of adverse reactions. **Results:** among 137 patients, 72 cases were male, accounting for 52.5%, 65 cases were female, accounting for 47.4%. The age of patients mainly concentrated in 60 ~ 80 years old. Most of the adverse reactions occurred within 30 minutes and 1~3 days. The main adverse reactions were respiratory system (37.37%), digestive system (21.58%), systemic damage (18.42%), circulatory system damage (13.16%). **Conclusion:** It is necessary to inquire about the allergy history in detail during the clinical medication, do not exceed the dosage in the instruction, pay attention to the monitoring during the use, especially in the first 30 minutes, and deal with the adverse reactions in time. When combined with drugs that affect the metabolism of CYP1A2, we should pay close attention to the occurrence of adverse

reactions, especially the damage of liver and kidney function. Doxofylline serious adverse reactions mainly affect the respiratory system, digestive system, systemic damage, circulatory system damage, should pay attention to identify, if found related damage should be timely symptomatic treatment.

Keywords: doxofylline; methylxanthines; serious adverse reactions

多索茶碱为甲基黄嘌呤衍生物,是最新一代茶碱类平喘药物,通过抑制平滑肌细胞内的磷酸二酯酶等作用,松弛平滑肌,具有平喘、抗炎和镇咳作用。临床用于治疗支气管哮喘、喘息性慢性支气管炎及其他支气管痉挛引起的呼吸困难。上个世纪开始被广泛应用于临床,引起的不良反应报告(ADR)较多见。在近些年严重不良反应逐渐增多。这里对多索茶碱使用导致的严重不良反报告 137 例进行深入研究。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 通过药品不良反应平台中心调取 2015 年 1 月~2020 年 12 月全市住院患者使用注射用多索茶碱产生严重的不良反应病例 200 例为研究对象。纳入标准:诊断为支气管哮喘、喘息性慢性支气管炎及其他支气管痉挛的患者。排除标准:有药物过敏史;并用其它药物且不能辨别那种药物导致不良反应的;患者年龄、性别、用药剂量等各项记录信息不全,有遗漏的;年龄小于 6 岁;孕妇及哺乳期妇女;并用药物有氟喹诺酮类等可能影响多索茶碱代谢药物的。

1.2 方法 对由注射用多索茶碱引起不良反应患者的年龄、性别、用药剂量、频次、不良反应发生时间、不良反应名称等进行分类和统计。利用 Excel 进行统计、分析。对患者的性别、年龄、给药途径、ADR 发生时间、ADR 累及的器官或系统、临床表现、合并用药情况、治疗与转归等情况进行统计,分析其致 ADR 的特点与致病机制。

2 结果

2.1 性别与年龄分布 经剔除和遴选共收集到 ADR 相关病例报告 137 例,男性 72 例,占比 52.5%,女性患者 65 例,占比 47.4%。患者年龄主要集中在 60~80 岁。全部为注射给药。患者的年龄、性别分布分别见表 1。

表 1 患者性别与年龄分布

年龄(岁)	男	女	病例数	构成比(%)
<40	4	2	6	4.38

40~50	2	3	5	3.65
50~60	11	11	22	16.06
60~70	17	19	36	26.28
70~80	25	19	44	32.12
80~	13	11	24	17.52
合计	72	65	137	100.00
构成比 (%)	52.5	47.4	100.00	

2.2 不良反应发生时间 137 例注射用多索茶碱引起不良反应发生时间多为 30min 以内（占比 69.35%）。详见表 2。

表 2 137 例患者不良反应发生时间

时间 (h)	病例数 (例)	构成比 (%)
≤5min	28	20.44
5min~30min	67	48.91
30min~24h	7	5.11
1 天~3 天	24	17.52
> 3 天	11	8.03
合计	137	100

2.3 用药剂量分析 137 例患者用药剂量统计，如表 3 所示。

表 3 137 例患者用药剂量

给药剂量 (g/d)	病例数 (例)	构成比 (%)
0.1	13	9.49
0.2	55	40.15
0.3	48	35.04
0.4	18	13.14
0.5	1	0.73
0.6	2	1.46

2.4 严重不良反应构成及表现 137 例注射用多索茶碱导致的严重不良反应表现主要出现在呼吸系统（37.37%），消化系统（21.58%），全身性损害（18.42%），循环系统损害（13.16%）等。不良反应主要表现为表 3 所示。

表 3 ADR 累及系统-器官及主要临床表现（一名患者可能存在多系统损害）

累及的系统/器官	主要临床表现	例次	构成比/%
皮肤及附件损害	出汗（2）瘙痒（2）皮肤潮红（2）	6	3.16
神经系统损害	幻觉（2）兴奋（2）精神障碍（2）视物模糊（2）	8	4.21
呼吸系统损害	胸闷(26)干咳（2）呼吸困难（32）憋气（11）	71	37.37
消化系统损害	腹痛（3）恶心（22）呕吐（16）	41	21.58
循环系统损害	头晕（3）血压升高（3）血压降低（3）心悸（14）耳鸣（1）耳部肿痛（1）	25	13.16
全身性损害	寒战(11) 发热(6) 过敏性休克（2）抽搐（2）全身颤抖（9）畏寒（3）转氨酶升高（2）	35	18.42
泌尿系统损害	尿潴留（1）	1	0.53
用药部位损害	局部麻木（2）面部肿胀（1）	3	1.58
合计		190	100

3 讨论

3.1 文献分析

甲基黄嘌呤类药物的使用的历史，已经超过了 80 年，主要用于慢性阻塞性肺疾病和哮喘。不宜用于心律失常、心衰和低血压患者。本类药物的副作用值得引起重视，因其治疗量即可为中毒量，个体差异性较大，尤其是有肝功能不良、扩张型心肌病、甲减等基础疾病的患者，本药在治疗中要严密的监控。多索茶碱在健康中国志愿者实验中发现血浆药物浓度-时间曲线很好地符合一室模型^[1]。患者静脉注射多索茶碱 100mg，给药后血浆药物达峰时间（t_{max}）约为 0.10 小时，血药浓度峰值（C_{max}）约为 2.50mg/L，消除半衰期

(t_{1/2}) 约为 1.83 小时，以肺组织中含量最高，超过 90% 的药物在肝内代谢，主要代谢产物为 β-羟乙基茶碱，代谢产物无活性。周斌^[2]等人证明多索茶碱可以有效地降低钙依赖性钾通道开放概率。冷燕^[3]等发现，多索茶碱通过拮抗中性粒细胞对毛细血管壁的黏附，降低氧自由基的释放，从而减轻氧化应激。此外，多索茶碱能够在两种小鼠肺部炎症模型中表现出皮质类固醇激素的活性，小剂量地塞米松在小剂量多索茶碱存在下的抗炎作用相当于单独给药地塞米松的 10 倍^[4]。

近些年新研发的治疗哮喘和慢性阻塞性肺病药物由于其吸入装置使用较复杂，价格较高，往往导致依从性较差。因此，安全、有效和相对便宜的口服活性药物仍然有一定使用空间，特别是吸入器难以使用的患者。由于多索茶碱口服吸收率较高，口服即可缓解哮喘或慢性阻塞性肺病的进展，减少住院次数，可以作为昂贵的生物制剂的替代品，在基层仍然具有一定市场。为了获得较好的临床效果，需要相对较高的血药浓度（10~20mg/L），“低剂量”茶碱（血浆浓度为 1~5mg/L）可增加 COPD 气道炎症对吸入皮质类固醇抗炎作用的敏感性^[5]。2020 版 GOLD 指南^[6]中指出关于黄嘌呤衍生物的确切影响仍存在争议，其药物的清除随着年龄的推移而下降，接受甲基黄嘌呤治疗的患者的吸气肌功能有所增强，但这是否反映了气体捕获的减少，而影响骨骼肌的呼吸尚不清楚，但是在沙美胺罗中添加茶碱比单独使用沙美胺醇更能改善 FEV₁ 和通气。

3.2 ADR 分析

对 137 例严重不良反应患者的病例资料进行分析后发现，男性与女性比例接近 1.1:1，患者年龄主要集中在 60~80 岁，以老年患者为主，60 岁以上患者中男女比例为 1.12:1，男性比例有所增加；不良反应发生时间多为 30min 以内（占比 69.35%），这与石秀锦报道多索茶碱 ADR 多发生在用药第 1 天相印证^[7]；用药剂量以 0.2~0.4g/d 为主，占比 88.33%，仍然有超剂量应用情况（>0.4g/d），占比 2.19%；不良反应表现主要出现在呼吸系统（37.37%），消化系统（21.58%），全身性损害（18.42%），循环系统损害（13.16%）等。

通过本次研究发现单次药物剂量过高可能是引起不良反应发生的因素；多索茶碱与影响肝药酶药物，尤其是影响 P450 的亚族 CYP1A2 代谢的药物^[8]，联合使用时，可能会有相互作用；本品是甲基黄嘌呤的衍生物，而黄嘌呤氧化酶(XOD)是体内核酸代谢的酶，因甲基黄嘌呤的蓄积，XOD 的大量释放，导致其氧化反应持续，大量产生自由基，容易导致肝细胞损害等情况；在临床应用时，医护人员应注意患者年龄、肾功能等自身因素的影响；不良反应也可能与多索茶碱中的不溶性微粒有关，因其可造成局部循环障碍，引起血管栓

塞，并进一步导致组织缺氧，耳部血管阻塞可能会出现耳鸣、疼痛、肿胀等；还可能有静脉炎、过敏反应、热源样反应等。

3.3 合理用药建议

根据多索茶碱 ADR 的特点与致病机制的讨论，提出几点合理使用的建议，供临床医务人员参考：①建议临床用药时要详细询问过敏史，勿超说明书用量给药，使用过程中注意监护，尤其是前 30min 内，出现不良反应及时处理。②合并应用影响 P450 的亚族 CYP1A2 代谢的药物，应密切关注不良反应的发生，尤其注意肝肾功能损害。③多索茶碱严重不良反应主要影响呼吸系统、消化系统、全身性损害、循环系统损害等，应注意辨别，如发现有相关损害应及时对症处理。④通过统计得知，还有一些新的不良反应如出汗、幻觉、精神障碍、视物模糊、兴奋、血压升高、颈痉挛、抽搐、畏寒、转氨酶升高、尿潴留、局部麻木、面部肿胀等不良反应，应引起重视。

参考文献：

- [1]顾健,张春燕,曹兆龙,李玉珍,陈尔璋. 多索茶碱片在中国人的药代动力学研究[J]. 中国新药杂志,2000,(06):396-398.
- [2]周斌,蔡绍曦,邹飞,蔡春青,赵海金. 多索茶碱对支气管哮喘患者外周血嗜酸粒细胞钙依赖性钾离子通道的影响[J]. 中华结核和呼吸杂志,2005(12):817-819.
- [3]冷燕. 多索茶碱对双腔气管插管单肺通气患者术中肺保护效应及其作用机制研究[J]. 四川医学,2020,41(04):402-407.
- [4]Riffo-Vasquez Y, Venkatasamy R, Page CP. Steroid sparing effect of doxofylline. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018,48:1-4.
- [5]Devereux G, Cotton S, Barnes P, Briggs A, Burns G. Use of low-dose oral theophylline as an adjunct to inhaled corticosteroids in preventing exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2015 Jun 10;16:267. doi: 10.1186/s13063-015-0782-2. PMID: 26058585; PMCID: PMC4465017.
- [6]Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD. <https://goldcopd.org/gold-reports>. 2020
- [7]石秀锦,梁颖,张晓,方振威,魏娟娟,林阳. 2010年至2017年北京地区246例多索茶碱药物不良反应报告分析[J]. 中国临床药理杂志,2020,36(10):1369-1373.
- [8]王金明. 氟罗沙星对多索茶碱在人肝微粒体中代谢影响的体外研究[D]. 浙江中医药大学,2015.

(收稿日期：)

