

中图分类号: R95; R972 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)03-0125-04
doi: 10.3969/j.issn.1006-4931.2024.03.028



盐酸罂粟碱注射剂致药品不良反应文献分析

张强¹, 杨雪^{2△}, 张越¹

(1. 陕西省药品和疫苗检查中心宝鸡分中心, 陕西 宝鸡 721013; 2. 河南省药品评价中心, 河南 郑州 450008)
摘要:目的 分析盐酸罂粟碱注射剂致药品不良反应(ADR)的一般规律与特点, 为临床安全用药提供参考。方法 以“罂粟碱”“不良反应”为主要检索词, 检索中国知网(CNKI)、万方(WanFang)数据库自建库起至2023年1月涉及盐酸罂粟碱注射剂所致ADR的相关文献, 统计并分析ADR的发生时间、原患疾病、给药途径、临床表现、不合理用药等信息。结果 共检索到17篇文献, 涉及23例患者, 发生ADR 33例次。其中, 男女性别比为6.67:1, 年龄45岁及以上占56.52%; ADR主要发生于用药10~30 min和1~2 d的患者占60.87%; 给药途径为静脉滴注(39.13%)、肌肉注射(21.74%)、阴茎海绵体内注射(21.74%); 原患疾病主要为椎动脉供血不足(17.39%)、骨折(13.04%)、心绞痛(13.04%)、阳痿(13.04%)、心肌缺血(13.04%)等。累及系统/器官以皮肤及其附件损害最多(7例次, 21.21%), 心率及心律紊乱5例次(15.15%), 男性生殖系统损害5例次(15.15%), 泌尿系统损害4例次(12.12%), 胃肠系统损害4例次(12.12%); 主要临床表现为尿潴留、阴茎异常勃起、多形性室速、过敏性休克、大疱性表皮松解萎缩坏死型药疹等。结论 盐酸罂粟碱注射剂的ADR累及人体的多个组织和器官, 临床表现呈多样性。临床应重视盐酸罂粟碱注射剂的ADR, 加强用药监测, 确保用药安全。

关键词: 罂粟碱; 药品不良反应; 文献分析

Literature Analysis of Adverse Drug Reactions Caused by Papaverine Hydrochloride Injection

ZHANG Qiang¹, YANG Xue², ZHANG Yue¹

(1. Baoji Branch of Shaanxi Provincial Drug and Vaccine Inspection Center, Baoji, Shaanxi, China 721013; 2. Center for Drug Reevaluation of Henan, Zhengzhou, Henan, China 450008)

Abstract: Objective To analyze the general patterns and characteristics of adverse drug reactions (ADRs) caused by Papaverine Hydrochloride Injection, and to provide a reference for rational drug use in the clinic. **Methods** Taking "Papaverine" and "Adverse Drug Reactions" as the keywords, relevant literature related to ADRs caused by Papaverine Hydrochloride Injection in the CNKI and WanFang databases was searched from their inception of the databases to January 2023. The occurrence time, primary disease, administration route, clinical manifestations, and irrational use of ADRs were statistically analyzed. **Results** A total of 17 studies were retrieved, involving 23 patients and 33 cases of ADRs. Among them, the gender ratio of male to female was 6.67:1, and 56.52% of patients were aged 45 and above; 60.87% of patients had ADRs occurring within 10-30 min and 1-2 d after medication; the administration routes were intravenous infusion (39.13%), intramuscular injection (21.74%), and intracavernous injection of the penis (21.74%); the main primary diseases were insufficient blood supply to the vertebral artery (17.39%), fractures (13.04%), angina (13.04%), erectile dysfunction (13.04%), and myocardial ischemia (13.04%); the most affected systems/organs were the skin and appendages disorders (7 cases, 21.21%), heart rate disorders and arrhythmia (5 cases, 15.15%), male reproductive disorders (5 cases, 15.15%), urinary system damage (4 cases, 12.12%), and gastrointestinal system damage (4 cases, 12.12%); the main clinical manifestations were urinary retention, priapism, multiform tachycardia ventricular, anaphylactic shock, bullous epidermolysis, atrophy-necrosis drug eruption. **Conclusion** ADRs of Papaverine Hydrochloride Injection affect multiple tissues and organs in the human body, and the clinical manifestations are diverse. Clinical attention should be paid to the ADRs caused by Papaverine Hydrochloride Injection, and medication monitoring should be strengthened to ensure medication safety.

Key words: papaverine; adverse drug reactions; literature analysis

罂粟碱是一种阿片类生物碱, 具有非特异性平滑肌松弛作用, 常被用作血管扩张药, 具有抗血管痉挛、扩张血管、镇痛、改善微循环、加速组织扩张的作用, 临床主要用于治疗脑、心及外周血管痉挛所致缺血、肾、胆或胃肠道等内脏痉挛。盐酸罂粟碱注射剂药品说明书中收录的药品不良反应(ADR)主要有黄疸, 注射部位发红、肿胀、疼痛, 过量可致视物模糊、复视、嗜睡等。但近年来也有盐酸罂粟碱注射剂

引起过敏性休克、尿潴留、皮疹、瘙痒等新的ADR报道。基于文献报道的23例盐酸罂粟碱注射剂导致的ADR, 本研究中分析了盐酸罂粟碱注射剂致ADR的可能情况与特点, 为临床合理应用提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用计算机检索中国知网(CNKI)、万方(WanFang)

第一作者: 张强, 男, 大学本科, 主管药师, 研究方向为药品检查, (电话)0917-3853913(电子信箱)155239922@qq.com。

△通信作者: 杨雪, 女, 硕士, 工程师, 研究方向为药品上市后的安全性评价, (电话)0371-65567116(电子信箱)854424057@qq.com。

数据库中关于盐酸罂粟碱注射剂致ADR的文献,检索词为“罂粟碱”“不良反应”,检索时限为自建库起至2023年1月。

1.2 方法

共检索到28篇文献。纳入盐酸罂粟碱注射剂致ADR个例报道的原始文献,剔除综述性文献、回顾性群案报道、重复病例报道等,最终纳入文献共17篇,涉及23例患者。采用回顾性研究法,分别从患者的年龄与性别、ADR发生时间、原患疾病、给药途径、临床表现、不合理用药等方面进行统计。ADR累及系统/器官及主要临床表现参照世界卫生组织不良反应术语集(WHOART)分类标准进行分类。

2 结果

2.1 患者年龄与性别分布

23例患者中,男20例,女3例;年龄1.5~86.0岁。详见表1。

表1 患者年龄与性别分布(n=23)

Tab.1 Distribution of age and gender of patients (n=23)

年龄	男(例)	女(例)	合计(例)	构成比(%)
1~14岁	1	0	1	4.35
15~44岁	7	2	9	39.13
45~64岁	5	1	6	26.09
≥65岁	7	0	7	30.43

2.2 ADR发生时间分布

盐酸罂粟碱注射剂致ADR多发生于用药后10~30 min内和用药后1~2 d,发生时间最短的为用药后25 s,最长的为用药后3个月。详见表2。

表2 盐酸罂粟碱注射液致药品不良反应发生时间分布(n=23)

Tab.2 Time distribution of adverse drug reactions caused by Papaverine Hydrochloride Injection (n=23)

发生时间	例数(例)	构成比(%)	发生时间	例数(例)	构成比(%)
≤10 min	4	17.39	2~7 d	4	17.39
10~30 min	5	21.74	≥7 d	1	4.35
1~2 d	9	39.13			

2.3 原患疾病分布

盐酸罂粟碱注射剂致ADR患者的原患疾病主要为椎动脉供血不足、骨折、心绞痛、阳痿、心肌缺血。详见表3。

2.4 给药途径分布

盐酸罂粟碱注射剂致ADR的给药途径主要为静脉滴注,其次为肌肉注射、阴茎海绵体内注射。详见表4。

2.5 ADR累及系统/器官与主要临床表现

盐酸罂粟碱注射剂致ADR累及系统/器官中,排名前3的分别为皮肤及其附件损害、心率及心律紊乱、男性生殖系统损害,临床主要表现为尿潴留、阴茎异常勃起、多形性室速、过敏性休克、大疱性表皮松解萎缩坏死型药疹等。详见表5。

表3 患者原患疾病分布(n=23)

Tab.3 Distribution of primary diseases of patients (n=23)

疾病名称	例数(例)	构成比(%)	疾病名称	例数(例)	构成比(%)
椎动脉供血不足	4	17.39	断指再植	1	4.35
骨折	3	13.04	断臂再植	1	4.35
心绞痛	3	13.04	股骨头缺血性坏死	1	4.35
阳痿	3	13.04	双下肢动脉硬化闭塞	1	4.35
心肌缺血	3	13.04	外伤	1	4.35
阴茎勃起障碍	2	8.70			

表4 盐酸罂粟碱注射液致药品不良反应给药途径分布(n=23)

Tab.4 Distribution of administration route for adverse drug reactions caused by Papaverine Hydrochloride Injection (n=23)

给药途径	例数(例)	构成比(%)	给药途径	例数(例)	构成比(%)
静脉滴注	9	39.13	冠状动脉内注射	3	13.04
肌肉注射	5	21.74	泵内注射	1	4.35
阴茎海绵体内注射	5	21.74			

表5 盐酸罂粟碱注射液致药品不良反应累及系统/器官及临床表现(n=33)

Tab.5 Systems/organs involved in adverse drug reactions caused by Papaverine Hydrochloride Injection and their clinical manifestation (n=23)

累及系统/器官	临床表现(例次)	例次	占比(%)
皮肤及其附件损害	大疱性表皮松解萎缩坏死型药疹(2), 皮疹(1), 瘙痒(1), 荨麻疹(1), 面色苍白(1), 面色潮红(1)	7	21.21
心率及心律紊乱	多形性室速(3), 心率快(1), 心脏骤停(1)	5	15.15
男性生殖系统损害	阴茎异常勃起(4), 阴茎硬结(1)	5	15.15
泌尿系统损害	尿潴留(4)	4	12.12
胃肠系统损害	麻痹性肠梗阻(1), 腹泻(1), 腹痛(1), 呕吐(1)	4	12.12
全身性损害	过敏性休克(2)	2	6.06
呼吸系统损害	干咳(1), 胸闷(1)	2	6.06
肝胆系统损害	肝功能损害(1)	1	3.03
神经紊乱	烦躁不安(1)	1	3.03
心肌、心内膜、心包及瓣膜损害	心肌梗死(1)	1	3.03
心血管系统一般损害	低血压(1)	1	3.03

注:由于某一病例可能同时累及多个系统/器官,故临床表现例次数大于病例数。

Note: As a patient may involve multiple systems/organs simultaneously, the number of clinical manifestations is more than the number of patients.

2.6 不合理用药情况

23例患者中,存在不合理用药10例。其中,溶剂选择不适宜5例(50.00%),超剂量用药4例(40.00%),疗程不适宜1例(10.00%)。

3 讨论

3.1 ADR与患者年龄、性别的关系

各年龄段患者使用盐酸罂粟碱注射剂均有可能发生ADR,特别是15~44岁患者发生ADR较多。阴茎海绵体内注射罂粟碱能治疗阳痿及阴茎勃起障碍,尤其是青壮年男性患者临床应用盐酸罂粟碱注射剂较多,故ADR发生率升高。

3.2 ADR与发生时间的关系

由表2可知,盐酸罂粟碱注射剂致ADR发生时间最短的为用药数秒后,最长的为用药后3个月,发生于用药后10~30 min的9例(39.13%)以过敏反应为主,提示医护人员应密切关注患者使用盐酸罂粟碱注射剂的前30 min,并予适当的给药速度,以减少ADR的发生。迟发型ADR多与罂粟碱对平滑肌的非特异性松弛作用有关,故应延长患者用药后的观察时间,以便及时发现迟发型ADR并对症处理。

3.3 ADR与原患疾病的关系

23例患者中,原患疾病主要有椎动脉供血不足、骨折、心绞痛、阳痿等,与罂粟碱的药理作用基本相符。研究发现,罂粟碱具有抗痉挛作用,对血管、心脏、胃肠、胆道等平滑肌有直接松弛作用,临床可用于治疗缺血性脑血管病、脑血管痉挛、动脉栓塞、周围血管性疾病、骨折手术后、内脏痉挛疼痛等^[1-3]。罂粟碱对血管的松弛作用,可增加阴茎动脉血流泵入,使海绵窦扩张,减少静脉血的回流,增加海绵体的内压,从而引起阴茎勃起^[4],故阴茎海绵体内注射罂粟碱可用于诊断和治疗阳痿。

3.4 ADR与给药途径的关系

盐酸罂粟碱注射剂药品说明书中标注的用法为肌肉注射和静脉注射。由表4可知,23例盐酸罂粟碱注射剂致ADR的给药途径主要为静脉滴注和肌肉注射,与药品说明书基本一致。静脉给药起效快,是临床最常用的给药途径。在短时间内向人体内输注大量液体,人体会自主的抗外界异物反应,易引起过敏反应^[5]。静脉注射过快,还有导致心脏房室传导阻滞、心室颤动甚至死亡的危险^[6]。盐酸罂粟碱注射剂会对肌肉注射后的皮肤产生较强刺激,长期使用可能会导致注射部位红肿、疼痛、硬结。杨媛等^[7]的研究发现,改变给药途径如微量泵入可避免肌肉注射造成的注射部位发红、肿胀或疼痛,也可避免因输注速度过快引起的心脏房室传导阻滞等情况。

目前,临床治疗中多使用冠状动脉内注射罂粟碱的方式治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病经皮冠脉介入术(PCI)术中患者可能出现的冠脉痉挛、无复流、慢血流等ADR^[8]。冠脉内注射罂粟碱可改善患者平滑肌的紧张和痉挛问题,促进血管扩张,松弛平滑肌,减少患者治疗中低血压的发生^[9]。

阴茎海绵体内注射罂粟碱可用于诊断与治疗勃起

功能障碍,但单用罂粟碱注射剂有效率较低,且易发生转氨酶升高、阴茎持续勃起、海绵体纤维化等ADR,临床治疗中已很少使用阴茎海绵体内注射盐酸罂粟碱^[10]。

3.5 ADR与累及系统/器官及临床表现的关系

本研究结果显示,盐酸罂粟碱注射剂致ADR累及系统/器官包括皮肤及其附件损害、心率及心律紊乱、男性生殖系统损害、泌尿系统损害、胃肠系统损害等,主要临床表现为尿潴留、阴茎异常勃起、多形性室速、过敏性休克、大疱性表皮松解萎缩坏死型药疹等。盐酸罂粟碱注射剂药品说明书中指出,ADR主要包括用药后出现黄疸,眼及皮肤明显黄染,提示肝功能受损;可出现恶心、呕吐、食欲不振、便秘、头痛、嗜睡及过敏反应;可引起注射部位发红、肿胀或疼痛,快速给药可使呼吸加深、面色潮红、心跳加速、低血压伴眩晕;过量时会有视力模糊、复视、嗜睡或(和)无力等;可出现血嗜酸性细胞、丙氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、天门冬氨酸氨基转移酶及胆红素水平升高。本研究结果显示,患者多数ADR与药品说明书不一致,除面色潮红、心率快、肝功能损害、低血压、呕吐外,其余未见。

罂粟碱可松弛平滑肌,增加输尿管及膀胱括约肌的张力,易引起排尿困难、尿潴留^[11]。阴茎异常勃起是阴茎海绵体内注射罂粟碱最常见的并发症,主要与罂粟碱在体内发生药物代谢异常或海绵体自身的病变导致平滑肌麻痹,不能及时恢复,静脉瓣膜长时间闭合不能开启有关^[12]。文献^[13]报道,多形性室速可能与使用罂粟碱引起心室复极不一致有关,易造成严重的室性心律失常。其余如腹泻、干咳等的发生机理尚不明确,有待进一步探讨。

3.6 不合理用药分析

盐酸罂粟碱注射剂的解痉谱广和其扩血管作用的可替代性并无足够的临床试验数据,故暂不考虑超适应证用药情况。其药品说明书中明确以0.9%氯化钠注射液作溶剂,本研究中有5例使用葡萄糖注射液作溶剂,其安全性有待进一步研究。

药品说明书中指出,缓慢肌肉注射,1次30 mg,每日90~120 mg;静脉注射,1次30~120 mg,每3 h 1次;缓慢静脉点滴,用0.9%氯化钠注射液稀释后滴注,1次30 mg,每天90~120 mg,分3~4次给药。本研究中,4例超剂量用药主要表现为每天给药1次,且单次给药剂量过高,与药品说明书中的用法用量不一致。如使用盐酸罂粟碱注射剂60 mg阴茎海绵体内注射,导致阴茎持续勃起。吴声^[4]认为,罂粟碱联合酚妥拉明可降低异常勃起的发生率,罂粟碱用量应低于30 mg,年龄超过45岁患者应低于45 mg;酚妥拉明用量应低于1 mg。

药品说明书中未规定治疗疗程,但何秀云等^[14]的研究显示,盐酸罂粟碱注射剂使用疗程超过7 d者属疗