

丁溴东莨菪碱注射液的临床应用风险分析

郑磊, 杨静, 管玉瑶, 宋超* (山东省交通医院, 济南 250031)

摘要 目的: 评价丁溴东莨菪碱注射液的合理用药情况。方法: 对我院 2016 年 1 月-2017 年 7 月收集到的 3695 例使用丁溴东莨菪碱注射液的有效病例进行分类统计和分析, 包括性别、年龄、疗程、高风险患者用药情况、药品不良反应情况、联合用药情况。结果: 高风险患者用药较为普遍, 高风险患者药品不良反应发生率是低风险患者的 7.63 倍。联合用药较为普遍, 存在潜在药物相互作用的病例占 1.98%。结论: 应严格执行药品说明书的用药要求, 关注高风险患者、重点疾病用药与药物食物相互作用, 降低发生药品不良反应的风险, 确保用药安全。

关键词: 丁溴东莨菪碱; 高风险因素; 不良反应; 联合用药

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)12-1697-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.12.019

Risk Analysis of Clinical Application of Scopolamine Butylbromide Injections

Zheng Lei, Yang Jing, Guan Yuyao, Song Chao* (Shandong Jiaotong Hospital, Jinan 250031, China)

Abstract Objective: To evaluate the rational use of Scopolamine Butylbromide Injections. **Methods:** 3695 effective cases treated with Scopolamine Butylbromide Injection from January 2016 to July 2017 in our hospital were collected and analyzed for the following items: gender, age, course of treatment, medication in high risk patients, adverse drug reactions and combined drug use as well. **Results:** The medication in high risk patients was common. The incidence of adverse drug reactions in high risk patients was 7.63 times that of low risk patients. Combined drug use was common of which 1.98% cases had potential drug interactions. **Conclusion:** We should strictly follow the requirements of the drug instructions, pay attention to high risk patients, medication for key diseases and interactions between drugs and food in order to reduce the risk of adverse drug reactions and ensure the safety of medication.

Keywords: Scopolamine Butylbromide; high risk factors; adverse drug reactions; combined drug use

丁溴东莨菪碱为 M 胆碱受体阻滞药, 对胃肠道、胆道和泌尿生殖道平滑肌有解痉作用。作为一种季铵衍生物, 丁溴东莨菪碱不进入中枢神经系统; 因此, 不对中枢神经系统产生抗胆碱能副作用, 但脏器壁层内的神经节阻滞作用和抗毒蕈碱活性会导致周围抗胆碱能副作用。丁溴东莨菪碱注射液可引起严重不良反应, 包括心动过速、低血压和过敏反应, 这些不良影响可能导致基

础性心脏病患者 (如心力衰竭、冠心病、心律失常) 或高血压患者的致死性结局。心脏病患者应慎用丁溴东莨菪碱注射液, 如必须使用, 应对这些患者进行监测, 并确保急救设备处于备用状态, 且经过设备使用培训的人员可随时响应; 心动过速患者仍禁用丁溴东莨菪碱注射液^[1-2]。

本文针对我院 2016 年 1 月-2017 年 7 月收集的使

作者简介: 郑磊, 硕士, 主管药师; 研究方向: 临床药学; E-mail: zhenglei8501@163.com

通信作者: 宋超, 硕士, 主管药师; 研究方向: 药事管理与临床药学; E-mail: glei8501@163.com

掌握丁溴东莨菪碱的使用注意事项,提高用药合理性,减少药源性不良反应的发生。

1 资料与方法

收集2016年1月-2017年7月使用丁溴东莨菪碱注射液的出院病例3695例,对使用人群、适应证、禁忌证、用法用量、不良反应进行统计,并重点对特殊人群的用药进行汇总分析。详细记载患者年龄、性别、用药原因、用药天数、丁溴东莨菪碱引起的不良反应类型、名称、不良反应描述。丁溴东莨菪碱注射液采购于勃林格殷格翰,批号为A38470、A38471。

2 结果

2.1 患者性别及年龄分布情况

3695例病例中,男性2099例(占56.8%),女性1596例(占43.2%);年龄分布:1~6岁1例,

7~17岁10例,18~40岁518例,41~65岁1815例,66岁以上1351例;年龄最小者5岁,胆总管结石伴胆管炎,年龄最大者116岁,胆总管恶性肿瘤。

2.2 患者用药原因及用药天数情况

3695例病例中,丁溴东莨菪碱注射液用法用量均为说明书推荐剂量:每次20 mg,静脉注射或静脉滴注,用药频次为qd或bid,用药天数1~10 d不等,用药原因主要为胃肠道、胆道和泌尿道痉挛,以及胃-十二指肠镜及影像学检查,其中胆道痉挛1430例,平均用药天数1.37 d;泌尿道痉挛1420例,平均用药天数2.95 d;胃肠道痉挛及胃肠镜检查827例,平均用药天数1.1 d;其他原因18例,平均用药天数1.0 d。用药原因分布见图1。

2.3 高风险患者用药情况

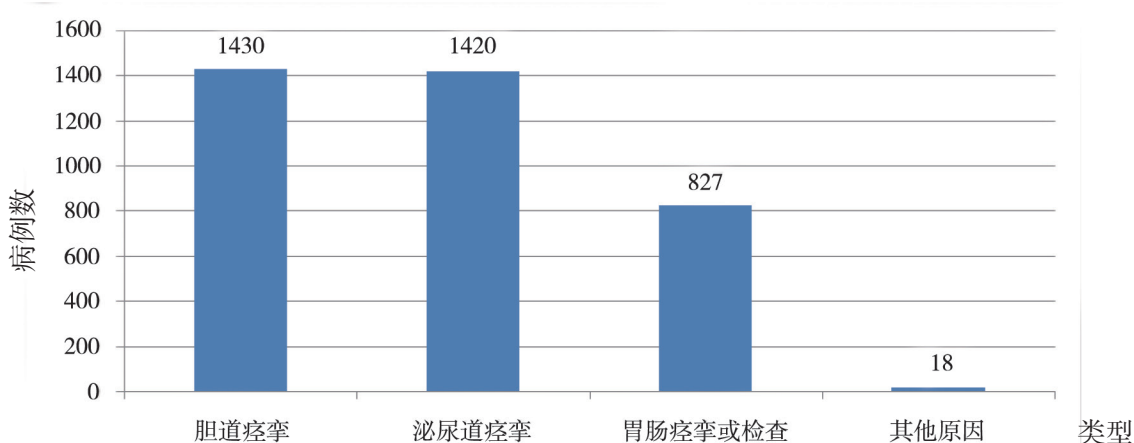


图1 丁溴东莨菪碱注射液用药原因分布

参照丁溴东莨菪碱注射液说明书与国家药物警戒快讯2017年第4期“英国关于丁溴东莨菪碱注射液的用药建议”,将以下因素列为高风险因素:心动过速、基础性心脏病(心力衰竭、冠心病、高血压)、前列腺肥大与增生、未治疗的闭角型青光眼、胃肠道机械性狭窄、巨结肠、重症肌无力、

儿童(小于14岁)、孕期。主要危险因素例数见图2,总计1639例(占44.36%),其中基础性心脏病患者例数最多(1339例),占81.7%;前列腺肥大与增生患者267例,占16.29%;心动过速患者26例,占1.59%;儿童4例,占0.24%;孕期3例,占0.18%;其余危险因素未发现。

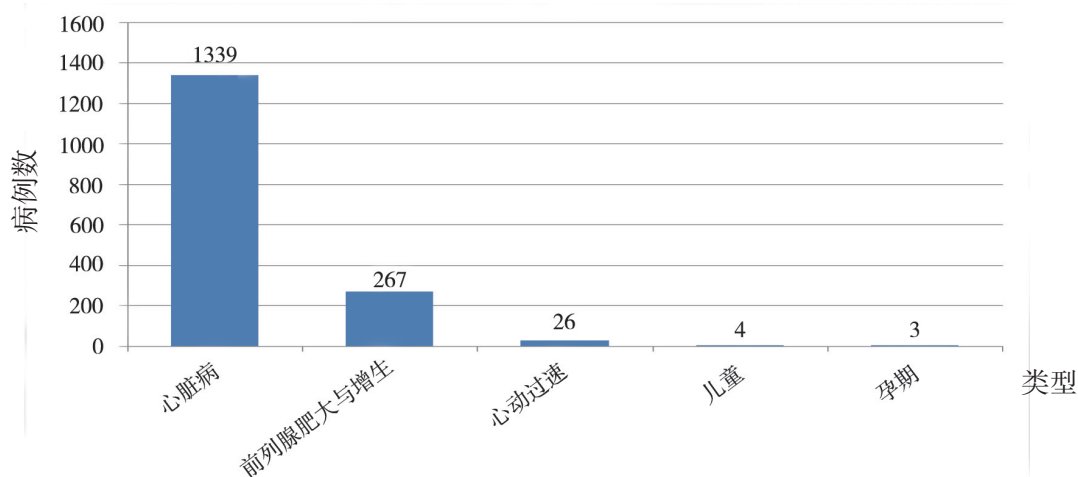


图2 丁溴东莨菪碱注射液病例高风险因素发布

2.4 药品不良反应发生情况

3695例病例中,发生药品不良反应8例,发生率0.22%,属于偶见范围内,而同期住院病人37915例,发生药品不良反应482例,发生率1.23%,丁溴东莨菪碱注射液不良反应发生率低于同期医院总的不良反应发生率。按照《药品不良反应报告和监测管理办法》对一般、新的及严重药品不良反应的定义,8例不良反应中,1例严重不良反应为心慌(严重)、胸闷(严重);1例新的不良反应为咽部不适;其余为一般的不良反应。不良反应症状、例数见图3。

8例药物不良反应患者的基础情况、原发和

合病情况,用药原因详细统计见表1。8例不良反应的用药原因均为泌尿系统疾病,如输尿管结石、泌尿系感染,患者平均年龄47.28岁,平均用药天数3.25 d,高于泌尿系统疾病平均用药天数2.95 d;8例不良反应中,存在高风险因素的患者3名,占37.5%;高风险患者药品不良反应发生率为1.83% (3/1639),显著高于总的不良反应发生率(0.22%, 8.32倍)与同期住院病人不良反应发生率(1.23%, 1.49倍),而低风险患者药品不良反应发生率为0.24% (5/2056),高风险患者药品不良反应发生率是低风险患者的7.63倍。

表1 8例药物不良反应患者详细情况

序号	年龄/岁	性别	疾病情况	用法用量	用药天数	住院天数
1	36	男	输尿管结石伴有肾积水和感染,高血压病,高脂血症,泌尿系感染	20 mg 静滴 qd	2	7
2	35	男	泌尿系感染,甲状腺结节	20 mg 静滴 bid	3	5
3	49	女	泌尿系感染,心律失常,胆囊结石,胆汁淤积症	20 mg 静滴 qd	5	13
4	43	女	肾输尿管结石,肾结石	20 mg 静滴 bid	4	9
5	63	女	输尿管结石伴右肾积水,2型糖尿病,子宫切除术后	20 mg 静滴 bid	4	9
6	62	男	肾输尿管结石伴有积水和感染,肾结石,右侧,2型糖尿病	20 mg 静滴 bid	9	14
7	32	男	泌尿道感染,输尿管内支架	20 mg 静滴 qd	1	7
8	55	男	输尿管结石伴左肾积水,高血压Ⅱ级,左输尿管结石术后,左腹股沟疝修补术后	20 mg 静滴 bid	3	10

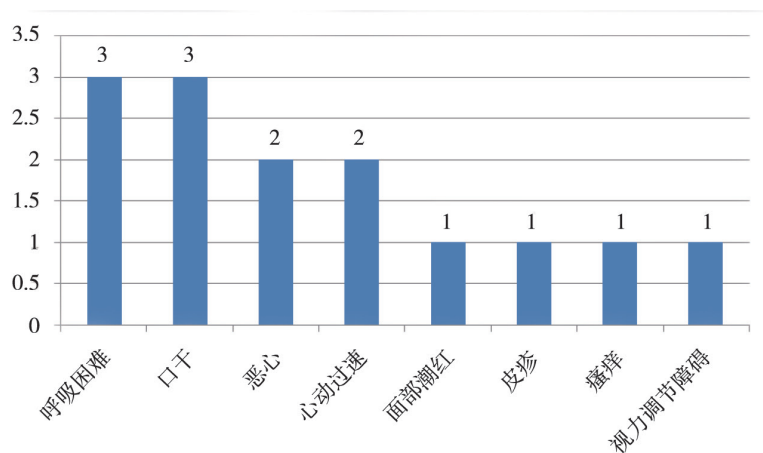


图3 丁溴东莨菪碱注射液主要不良反应表现

严重不良反应1例：女，63岁，输尿管结石伴肾积水，行输尿管镜碎石术，术后于2016-07-29 16:00因左输尿管结石，给予丁溴东莨菪碱注射液20 mg静滴qd，于16:30出现下列症状：心慌、胸闷，心律最高达102次/分，血压145/85 mmHg，血氧饱和度99%，无心前区疼痛不适，无恶心、呕吐。针对症状，16:35采取如下措施：立即停用该药，给予吸氧、心电监护；在17:30症状开始缓解，19:00症状基本消失。

2.5 联合用药情况统计分析

参照丁溴东莨菪碱注射液说明书药物相互作用部分，将以下药物列为重点关注的联合用药：氯丙嗪、甲氧氯普胺、多潘立酮、噻托溴铵、阿托品、地高辛。根据医嘱执行时间确定是否联合用药，用药期间是否发生尿潴留、口干、便秘、视力模糊等不良反应。3695例病例中，联合使用上述药物73例，占1.98%，均见明显不良反应，其中联合甲氧氯普胺例数最多为56例，其余为地高辛7例、阿托品4例、噻托溴铵3例、多潘立酮2例、氯丙嗪1例，其中1例患者为胆总管结石伴胆管炎、胆总管切开取石术后，联合使用阿托品和甲氧氯普胺，未发生药品不良反应。

3 讨论

3.1 丁溴东莨菪碱注射液的使用基本情况

丁溴东莨菪碱注射液用于急性胃肠道、胆道和泌尿道痉挛，包括胆绞痛和肾绞痛；辅助用于可能引发痉挛的诊断或治疗，例如胃-十二指肠镜及影像学检查。目前，丁溴东莨菪碱注射液应用已经较广泛，已有文献报道其单独使用或联合其他药物

对小儿秋季腹泻^[3]、病毒性肠炎^[4]、肾绞痛^[5]、结肠镜检查^[6]、泌尿系结石^[7]、胃溃疡^[8]有较好疗效；不良反应报道4例，可致精神失常^[9]、昏迷^[10]、喉头水肿^[11]、皮疹^[12]。目前，尚没有文献对高风险人群用药、丁溴东莨菪碱联合用药进行研究，因此，本文对3695例患者使用丁溴东莨菪碱注射液的患者性别、年龄、疗程、高风险患者用药情况、药品不良反应情况、联合用药情况进行统计分析，同时检索相关数据库进行汇总分析，为临床合理使用该药提供依据。

3.2 特殊人群、特殊疾病的用药注意事项

3695例病例中，各年龄段人群均有分布，但应注意目前尚无国内儿童应用该药的临床数据，应慎用该药。国外儿童推荐按0.3~0.6 mg·kg⁻¹体重给药；老年患者应关注心脏病和前列腺肥大病史。说明书建议该药作为短期对症治疗，用药天数1~10 d不等，用于泌尿系统疾病疗程较长，平均用药天数为2.95 d。高风险患者用药情况较为普遍，占44.36%，应重点关注，分析原因可能为心动过速、基础性心脏病（心力衰竭、冠心病、高血压）、前列腺肥大与增生、未治疗的闭角型青光眼、胃肠道机械性狭窄、巨结肠、重症肌无力等疾病均可得到有效控制；但作为预防性措施，应避免在孕期和哺乳期使用该药。目前说明书标明的特殊人群用药、高风险因素研究均较少，我院高风险人群用药例数较少，因此，通过检索美国Cerner Multum, Inc.提供的Drug Interactions Checker，总结分析所有与丁溴东莨菪碱有相互作用的特殊人群、重点疾病大、中风险信息见表2。

表 2 特殊人群或疾病用药风险强度及注意事项

特殊人群或疾病	风险强度	注意事项
孕期	Major	妊娠 C 级，怀孕期间获益大于风险时可以使用。
哺乳期	Major	无充分信息。美国儿科学会认为可与母乳喂养兼容。
自主神经病变	Major	加重自主神经病变，包括心动过速、无汗症、膀胱收缩乏力、便秘症状、口及眼干燥、睫状肌麻痹、视力模糊、男性阳痿。
胃肠道梗阻	Major	阻塞性疾病如贲门失弛缓症、食管狭窄、幽门十二指肠狭窄、狭窄性消化性溃疡、幽门梗阻和麻痹性肠梗阻的患者禁用。抗胆碱能药物可进一步产生沉淀或中毒性巨结肠症加重抑制肠道蠕动。
青光眼	Major	禁用于青光眼病人。丁溴东莨菪碱可引起瞳孔散大，加剧青光眼倾向（窄前房角），或虹膜晶状体粘连，眼压过大。
尿路梗阻	Major	禁用于前列腺增生引起的尿潴留，膀胱颈梗阻。另外可能加重部分梗阻性肾病，特别是在老年患者。
反应性呼吸道疾病	Major	禁用于下呼吸道哮喘，可减少支气管分泌物，导致分泌物流动性下降和增厚的。
重症肌无力	Major	禁用于重症肌无力。
感染性腹泻	Major	减少胃肠蠕动药物会延迟胃肠道的微生物或毒素的排泄，应谨慎使用于任何感染性腹泻患者，尤其是伴有高热或脓液或血便患者。
心脏病、心动过速、冠心病	Moderate	谨慎用于心动过速、充血性心力衰竭、冠状动脉疾病患者。
胃溃疡	Moderate	谨慎用于胃溃疡患者。会引起胃排空延迟与胃溃疡患者的胃窦滞留。
胃食管反流病	Moderate	减少胃蠕动和食管下括约肌放松从而促进胃潴留可加重反流。应谨慎用于胃食管反流或食管裂孔疝合并有反流性食管炎。
溃疡性结肠炎	Moderate	对溃疡性结肠炎患者应谨慎用药。抑制肠道蠕动，产生中毒性巨结肠症导致的沉淀麻痹性肠梗阻。
高血压	Moderate	心血管效应可能加剧高血压，应谨慎用于高血压患者。
甲状腺功能亢进	Moderate	加重甲状腺功能亢进，应谨慎用于甲亢患者。如果使用时间较长，应监测甲状腺水平。
腹泻	Moderate	腹泻患者应谨慎用药，特别是在回肠或结肠造口病人，可能会进一步加重腹泻。
发热	Moderate	导致无汗增加发热风险，发热患者谨慎使用。

注：大（Major），中（moderate）。

3.3 丁溴东莨菪碱注射液的药物相互作用分析

3695例病例药品不良反应发生率为0.22%，低于同期医院总的不良反应发生率，且平均用药天数高于总体平均天数，高风险患者药品不良反应发生率显著高于总的不良反应发生率与同期住院病人不良反应发生率，高风险患者药品不良反应发生率是低风险患者的7.63倍，也提示应关注高风险患者

用药。73例联合用药患者虽未发生药品不良反应，但也应重点关注，因丁溴东莨菪碱注射液与其他抗胆碱药（如阿托品、噻托溴铵）、吩噻嗪药（如氯丙嗪）合用时毒性会增加，可增强口干、便秘、视力模糊、尿潴留等不良反应；可拮抗甲氧氯普胺、多潘立酮的促胃肠动力作用；与地高辛合用，会增强后者的吸收，引起出血不良反应。目前说明

书标明的药物相互作用信息及机制研究均较少, 我院联合用药例数较少, 因此, 通过检索美国Cerner Multum, Inc.提供的Drug Interactions Checker, 总结分析所有与丁溴东莨菪碱有相互作用的药品、食

物、风险强度(大、中)、作用机制及对策见表3。药物相互作用显著的药品包括右丙氧芬、氯化钾、柠檬酸钾口服固体制剂、托吡酯、唑尼沙胺; 食物包括酒精及葡萄柚汁。

表3 丁溴东莨菪碱与常见药物、食物相互作用信息表

联用药物	风险强度	药物相互作用机制	对策
右丙氧芬	Major	增强右丙氧芬的呼吸抑制作用。	降低右丙氧芬剂量。
氯化钾、柠檬酸钾口服固体制剂	Major	增强与氯化钾口服固体制剂相关的上消化道损伤的风险。机制包括增加胃肠道转运时间, 抗胆碱能药物减少胃和肠道的蠕动, 从而导致局部高浓度钾离子, 而氯化钾制剂与上消化道出血和小肠溃疡、狭窄、穿孔和梗阻有关。	使用氯化钾、柠檬酸钾口服液体制剂。
托吡酯、唑尼沙胺	Major	增强托吡酯、唑尼沙胺导致的少汗与高热风险, 特别是儿童。机制是改变体液和电解质平衡, 抑制外周出汗机制, 和/或干扰下丘脑体温调节, 导致炎热的天气下无法适应温度的变化。	密切监测儿童出汗减少和体温升高。
酒精	Moderate	联用增加驾驶和机械操作的危险性。相互作用的机制尚不明确, 可能与叠加的中枢神经系统抑制作用相关。	用药期间禁酒。
葡萄柚汁	Moderate	延迟东莨菪碱的吸收, 提高生物利用度。机制是胃排空延迟, 同时葡萄柚汁的某些成分抑制了的胃壁细胞色素 P450-3A4 介导的首过代谢。	用药期间禁用葡萄柚汁。
甲氧氯普胺、多潘立酮	Moderate	胃动力药物通过阻断外周多巴胺受体增加肠胃蠕动, 抗胆碱能药能显著拮抗促胃肠动力药的药理作用。	避免联用。
氯丙嗪、阿托品、阿米替林	Moderate	联合使用, 过量的抗副交感神经作用可能导致麻痹性肠梗阻、高热、中暑和抗胆碱能中毒综合征, 症状通常包括外围瞳孔散大、视力模糊、面红、发热、皮肤干燥、粘膜、心动过速、尿潴留、便秘, 尤其是老年或体弱病人。联合抗精神病药的使用可能会增加迟发性运动障碍的风险, 可引起 QT 间期延长, 包括尖端扭转型室性心律失常和猝死。	老年人、脑器质性疾病患者减少剂量或避免联用。
噻托溴铵、异丙托溴铵	Moderate	联合使用增加抗胆碱能效应, 引发瞳孔散大、视力模糊、怕热、发热、口干、心动过速、尿潴留、便秘、青光眼。	老年人、肝肾功能受损者避免联用。
地高辛	Minor	增加地高辛的口服生物利用度, 机制为由于抗胆碱能药物减少胃和肠道的蠕动, 增加胃肠道转运时间。	监测地高辛不良反应。
硝酸甘油	Minor	抗胆碱能药导致唾液减少而使硝酸甘油崩解减慢, 可能作用延迟或减弱。	使用人工唾液。

注: 大(Major), 中(Moderate), 小(Minor)。

近年来, 研究发现, 几种严重的药物超敏反应具有很强的遗传易感性, 尤其是利用免疫应答关键分子(MHC)的主要组织相容性复合体编码基因的预测^[13-15], 由于受试人群为中国人, 需要特别关注中国人群过敏反应的发生率。本研究不良反应

发生率为0.22%, 在3695例患者中, 1695例属于中度危险组。2017年4月, 英国药品和医疗产品管理局已发布信息^[16-17], 警示有基础性心脏病的患者使用丁溴东莨菪碱注射液有严重的不良反应发生, 并已修改了产品说明书, 因此应保障临床按照药品说

说明书的要求规范用药, 关注借鉴特殊人群、特殊疾病、药物食物相互作用信息, 降低发生不良反应的风险, 加强不良反应监测, 确保用药安全。

参考文献:

- [1] 英国提醒丁溴东莨菪碱注射液对基础性心脏病患者的严重不良反应风险[J]. 中国药物评价, 2017, 34(2): 111.
- [2] De L M, Rodrigues N, Chevigny M, et al. N-Butylscopolammonium Bromide Causes Fewer Side Effects than Atropine when Assessing Bronchoconstriction Reversibility in Horses with Heaves.[J]. Equine Veterinary Journal, 2014, 46(4): 474-478.
- [3] 张小燕, 陈宏君, 周彬. 丁溴东莨菪碱联合思密达治疗小儿秋季腹泻疗效观察[J]. 中国医疗前沿, 2007, (8): 24-25.
- [4] 姚淑娴, 黄建萍, 陈冰. 喜炎平联合丁溴东莨菪碱治疗小儿轮状病毒性肠炎疗效观察[J]. 华北煤炭医学院学报, 2006, (1): 95.
- [5] 王存华, 杨广涛, 齐涵. 双氯芬酸钾栓联合丁溴东莨菪碱治疗肾绞痛的临床疗效[J]. 现代医药卫生, 2017, 33(13): 2016-2017.
- [6] 徐艳, 王晓瑜, 王利兵, 等. 笑气清醒镇静复合丁溴东莨菪碱在老年人结肠镜检查中的应用[J]. 吉林医学, 2017, 38(5): 934-936.
- [7] 赵增喜, 盛轩铭, 冯永杰, 等. 丁溴东莨菪碱联合坦索罗辛辅助ESWL治疗泌尿系结石的疗效分析[J]. 河北医药, 2016, 38(4): 567-569.
- [8] 牛涛, 汪金燕. 丁溴东莨菪碱辅助治疗胃溃疡的临床观察[J]. 中国药房, 2015, 26(27): 3782-3783.
- [9] 李建萍, 庄海花, 潘月芬. 丁溴东莨菪碱致短暂失语性精神失常二例报告[J]. 第二军医大学学报, 1998, (5): 65.
- [10] 孙彦青, 姜学高, 张俊涛. 丁溴东莨菪碱致一过性昏迷1例[J]. 人民军医, 1993, (5): 78.
- [11] 王小军, 石佳娜, 杨秀丽, 等. 丁溴东莨菪碱致喉头水肿1例[J]. 中国现代应用药学, 2013, 30(9): 1031.
- [12] 陈伯文, 陈有然. 丁溴东莨菪碱致过敏性皮疹1例[J]. 广东医学, 2001, (11): 1020.
- [13] Marusic S, Sicaja M, Obreli Neto P R, et al. Adverse Drug Reactions in Elderly Patients Following Discharge from an Internal Medicine Clinic[J]. International Journal of Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2014, 52(10): 906.
- [14] Hung S I, Chung W H, Chen Y T. Genetics of Severe Drug Hypersensitivity Reactions in Han Chinese[J]. Oncology, 2007:105-114.
- [15] Woodcock B, Harder S. The 10-D Assessment and Evidence-based Medicine Tool for Authors and Peer Reviewers in Clinical Pharmacology[J]. International Journal of Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2017, 55(8): 639-642.
- [16] Mueller U R. Cardiovascular Disease and Anaphylaxis. [J]. Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology, 2007, 7(4): 337-341.
- [17] Triggiani M, Patella V, Staiano R I, et al. Allergy and the Cardiovascular System[J]. Clinical & Experimental Immunology, 2008, 153(Supplement s1): 7-11.

(收稿日期 2017年11月3日 编辑 范玉明)