

· 不良反应 ·

注射用氯诺昔康所致不良反应的相关因素和帕累托图分析

马超, 崔喜凤, 张树荣*, 李春钰, 李凤云 (北京丰台医院, 北京 100071)

摘要 目的: 分析注射用氯诺昔康致不良反应 (ADR) 的相关因素和特点, 为临床更加合理使用该药提供依据。**方法:** 汇集2006年1月—2015年12月, 北京10个区县关于注射用氯诺昔康的ADR报告, 并对患者的年龄、性别、ADR发生时间、用药方法、使用剂量与ADR累及系统等进行分析。**结果:** 共收集注射用氯诺昔康ADR病例103例, 符合要求病例88例: 患者平均年龄48岁, 多为中老年患者; 男性55例 (占62.5%), 女性33例 (占37.5%); 出现ADR最长用药时间为14 d, 最短用药时间为5 min内; 有75例首次用药即发生ADR, 占85.23%; 累及系统分为9种类型, 其中以皮肤和胃肠道损害多见; 合理使用剂量以8 mg/次、1次/d居多, 占64.77%; 超说明书用药中, 有25例为16 mg/次, 1次/d, 占28.41%; 有5例24 mg/次, 1次/d, 占5.68%, 有1例32 mg/次, 2次/d, 占1.14%。**结论:** ADR发生率与患者的年龄、性别、用法用量及超说明书用药等因素有一定关系, 尤其是中老年患者在应用氯诺昔康时应格外注意。临床药师在工作中应做好合理用药的宣传教育, 加强用药监护, 确保注射用氯诺昔康的用药安全。

关键词: 注射用氯诺昔康; 不良反应; 帕累托图; 分析; 合理用药; 临床药师; 用药监护

中图分类号: R969.3 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)07-0807-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2017.07.017

Pareto Chart Analysis of Related Factors of Lornoxicam for Injection-Induced Adverse Drug Reactions

Ma Chao, Cui Xifeng, Zhang Shurong*, Li Chunyu, Li Fengyun (Beijing Fengtai Hospital, Beijing 100071, China)

Abstract Objective: To analyze related factors and the characteristics of lornoxicam for injection-induced adverse drug reactions (ADRs) so as to provide a basis for more rational use of the drug. **Methods:** Cases of lornoxicam for injection-induced ADRs of 10 counties of Beijing from January 2006 to December 2015 were collected. Related factors including ages of the patients, gender, ADRs occurrence time, medication methods, dosage, as well as systems involved in ADR were analyzed and Pareto chart analysis was conducted. **Results:** A total of 103 cases of lornoxicam for injection-induced ADRs were collected, and 88 cases were qualified. The average age of patients was 48 years old, most of which were middle-aged patients. 55 cases were male (62.5%), and 33 cases were female (37.5%). The longest medication time before ADRs was 14 days and the shortest medication time was less than 5 minutes. There were 75 cases with ADRs occurring at the first administration, accounting for 85.23%. There were 9 types of systems involved in ADRs, among which skin and gastrointestinal

damages were more common. A majority of rational dose was 8 mg, once per day, accounting for 64.77%. As far as the off-label drug use was concerned, 25 cases were given 16 mg, once per day, accounting for 28.41%; 5 cases were given 24 mg, once per day, accounting for 5.68%; 1 case was given 32 mg, twice a day, accounting for 1.14%.

Conclusion: The incidence of ADRs was related to age, gender, usage and dosage, as well as off-label drug use. More attention should be especially paid to elderly patients who were injected lornoxicam. Clinical pharmacists should make publicity and education of the rational drug use, strengthen medication monitoring so as to ensure the safety use of the lornoxicam for injection.

Keywords: lornoxicam for injection; adverse drug reaction; pareto chart; analysis; rational drug use; clinical pharmacist; medication monitoring

氯诺昔康系昔康类衍生物,是一种非甾体抗炎药,通过抑制前列腺素的合成及激活内源性神经内啡肽系统而发挥中枢性镇痛作用^[1]。该药对术中、术后疼痛止痛的疗效与阿片类药物相似^[2],是目前临床使用的非甾体抗炎药中作用最强者之一,主要用于急性轻中度手术后疼痛,急性腰、坐骨神经相关的疼痛,晚期癌痛,骨关节炎,类风湿关节炎和强直性脊柱炎的治疗^[3]。随着该药在临床上的广泛应用,其不良反应(ADR)也屡见报道。帕累托图分析法是运用物理统计方法对事物、质量问题进行排队,抓住主要矛盾的一种分析管理技术^[4],它的优势在于将零散的数据进行汇总,从众多影响因素中找出主要因素,有助于集中、有序、有效解决问题,提高工作效率^[5]。为探讨注射用氯诺昔康所致ADR的相关因素和特点,笔者汇集北京地区2006年1月—2015年12月上报至国家药品不良反应监测系统的注射用氯诺昔康ADR病例,并进行分析评价,为临床更加合理使用注射用氯诺昔康提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集2006年1月—2015年12月,上报至国家药品不良反应监测系统的北京市注射用氯诺昔康ADR/ADE报告103例。纳入详细记载患者性别、年龄、原患疾病、用药原因、过敏史、给药方法和用药剂量、ADR的临床表现、处理过程和转归情况等信息的报表,以便分析ADR发生与注射用氯诺昔康的相关性。剔除重复报告、跟踪报告及注射用氯诺昔康作为并用药品的报告后,注射用氯诺昔康作为

怀疑药品的报告有88例。因考虑注射用氯诺昔康作为并用药品与ADR/ADE的因果关系相关性低,所以本文不做分析。

1.2 统计及分析方法

应用Excel 2007软件进行统计分析。根据上报的注射用氯诺昔康不良反应病例的实际情况设计表格,内容包括患者的性别、年龄、既往病史、过敏史、临床表现等项。将注射用氯诺昔康引起的ADR累及系统分为9类,分别是皮肤及附件、消化系统、神经系统、循环系统、血液系统、泌尿系统、听觉系统、全身性损害及呼吸系统,计算累及系统病例数、构成比和累计构成比。依据帕累托图分类原则,累计百分比0~80%的因素为主要因素,80%~90%的因素为次要因素,90%~100%的因素为一般因素^[6],并进行帕累托图分析。

2 结果

2.1 患者性别及年龄分布

在88例患者中,男性55例(占62.5%),女性33例(占37.5%);年龄最大81岁,最小18岁,平均年龄为48岁,年龄分布情况见表1、图1。

2.2 ADR 的发生时间

本次调查中,有75例首次用药即发生ADR,占85.23%。患者出现ADR最长用药时间为14d,最短用药时间为5min,平均用药时间18.37h。有3个病例的发生过程患者叙述不详细,或有逻辑性错误,不能判定ADR发生的具体时间。结果见表2、图2。

2.3 药品使用剂量

88例ADR报告中,药品使用剂量见表3、图3。

表 1 发生 ADR 患者的性别及年龄分布

年龄 / 岁	男 / 例	女 / 例	总计	构成比 / %	累计构成比 / %	因素类别
30 ~ 39	12	7	19	21.59	21.59	A
40 ~ 49	11	6	17	19.32	40.91	A
50 ~ 59	7	9	16	18.18	59.09	A
60 ~ 69	11	5	16	18.18	77.27	A
< 30	8	5	13	14.77	92.04	C
70 ~ 79	4	1	5	5.68	97.72	C
≥ 80	2	0	2	2.28	100	C
合计	55	33	88	100		

注：因素类别中主要因素为 A；次要因素为 B；一般因素为 C。

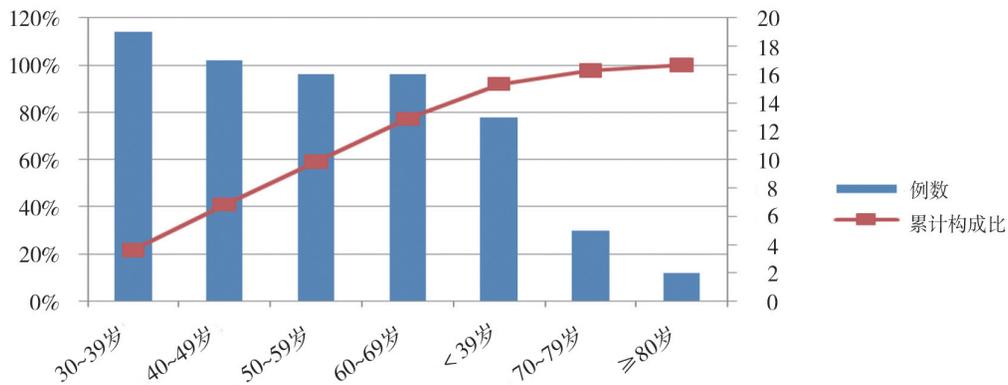


图 1 注射用氯诺昔康不良反应与患者年龄的帕累托图

表 2 发生 ADR 的时间

不良反应出现时间	例数	构成比 / %	累计构成比 / %	因素类别
≤ 5 min	23	26.14	26.14	A
1 ~ 24 h	22	25.00	51.14	A
5 ~ 30 min	19	21.58	72.72	A
2 ~ 5 d	11	12.50	85.22	B
30 min ~ 1 h	9	10.23	95.45	C
时间不详	3	3.41	98.86	C
14 d	1	1.14	100	C
合计	88	100		

注：因素类别中主要因素为 A；次要因素为 B；一般因素为 C。

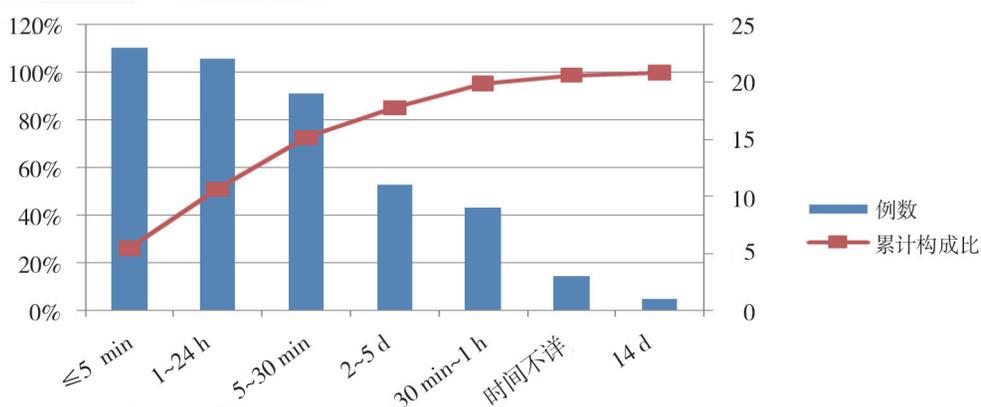


图2 注射用氯诺昔康不良反应与出现时间的帕累托图

表3 药品使用剂量

使用剂量 / mg	例数	构成比 / %	累计构成比 %	因素类别
8	57	64.77	64.77	A
16	25	28.41	93.18	C
24	5	5.68	98.86	C
32	1	1.14	100	C
合计	88	100		

注：因素类别中主要因素为 A；次要因素为 B；一般因素为 C。

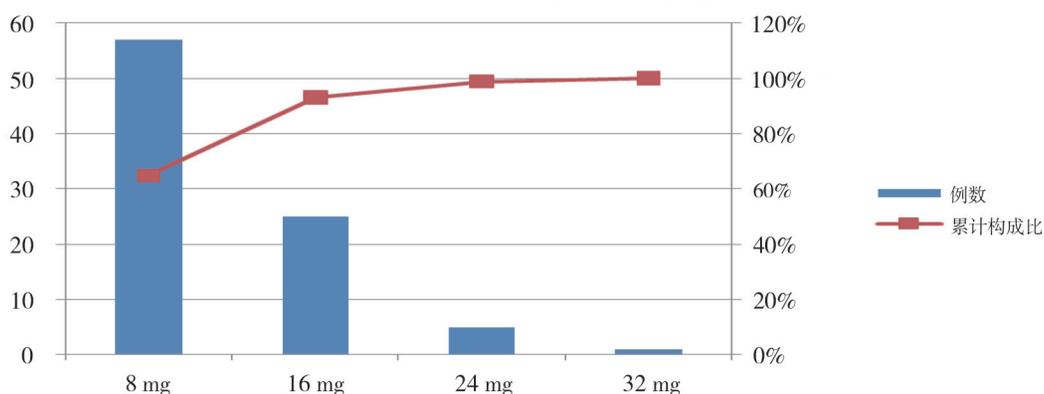


图3 注射用氯诺昔康不良反应与使用剂量的帕累托图

2.4 ADR 的临床表现

本次调查的注射用氯诺昔康药物不良反应的临床表现见表4。将注射用氯诺昔康所致ADR累及系统按发生例数降序排列，并分别计算构成比和

累计构成比；以ADR累及系统类型为横坐标，以ADR发生例数为纵坐标作直方图，同时以累计构成比为纵坐标作折线图，最终绘制出帕累托图。见图4。

表4 ADR累及的系统及临床表现

累及系统	临床表现	例数	构成比 1%	累计构成比 1%	因素类别
皮肤及附件	皮疹、瘙痒、潮红	44	33.33	33.33	A
消化系统	恶心、呕吐、腹泻、腹痛、胃炎、胃痛	35	26.52	59.85	A
神经系统	头晕、头痛、局部麻木、晕厥、疼痛加重	18	13.64	73.49	A
循环系统	心悸、血压升高、胸闷	15	11.36	84.85	B
全身性损害	过敏性休克、水肿、寒战、多汗	9	6.82	91.67	C
听觉系统	耳鸣	4	3.03	94.70	C
血液系统	白细胞减少	3	2.27	96.97	C
肝胆系统	转氨酶升高	3	2.27	99.24	C
呼吸系统	喉头水肿	1	0.76	100	C
合计		132	100		

注：因素类别中主要因素为 A；次要因素为 B；一般因素为 C。

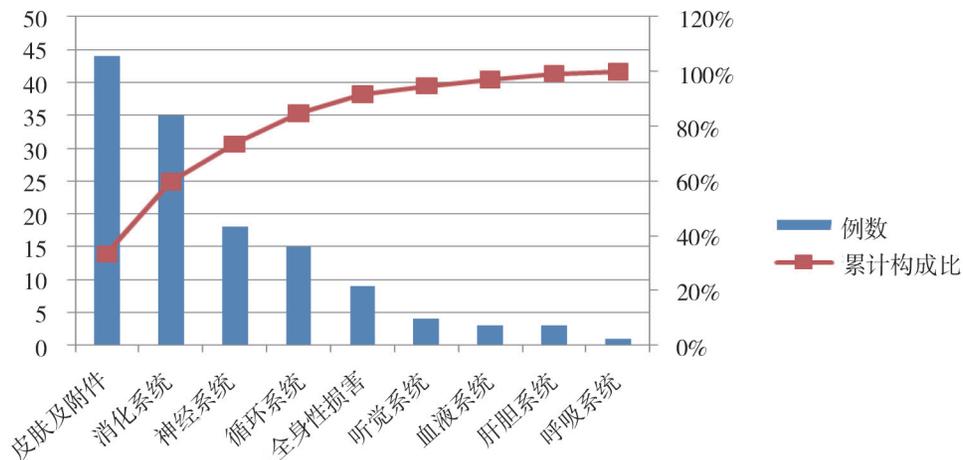


图4 注射用氯诺昔康不良反应累及系统的帕累托图

3 讨论

3.1 ADR与患者性别及年龄的关系

由表1统计结果可见，发生ADR的男性比例明显高于女性患者。分析原因：①男性外伤患者多于女性^[7]，与急诊患者外伤后疼痛用药相关；②外伤男性患者居多与男性在工作和生活中从事重体力劳动、接触机械器具、参加高危活动有关，也与男性性格外露，不容易控制自身情绪有关^[8]。从年龄分

布来看，40岁以上患者占63.64%，主要为中老年患者，这与注射用氯诺昔康的适应证和治疗疾病谱相关，且由于中老年人生理机能逐步减退，常患有多种疾病，并用药物较多，造成对药物的代谢与耐受能力降低，更容易发生不良反应^[9]。

3.2 ADR发生的时间

由表2可见，患者发生ADR的时间多在30 min内，占47.72%；其中引起急性喉头水肿和过敏性

休克的严重ADR在用药约10 min即出现,表明ADR主要是速发型变态反应。因此特别提示急诊科医师,于给药后30 min应加强用药监护,动态了解患者的临床表现,做到发生ADR及时对症处理,减少严重后果的发生。

3.3 ADR与用法用量的关系

注射用氯诺昔康说明书^[10]规定“推荐肌肉或静脉注射。在注射前须用2 mL注射用水溶解。静脉注射时须再用不少于2 mL 0.9% NaCl注射液稀释。镇痛时起始剂量8 mg。疼痛不缓解,可加用一次8 mg。在极少情况下,有些病例在术后第一天可另加8 mg,即当天最大注射给药剂量为24 mg。其后应用每日2次。每日剂量不应超过16 mg。”但实际病例中有很多超说明书用药情况,例如此次报告中有25例16 mg/次、1次/d入壶静点,占报告的28%;有5例24 mg/次,1次/d入壶静点,占5.6%,其中1例用药3 d后,复查血常规白细胞减少到 $1.3 \times 10^9/L$,出现极为严重的ADR。

很多专家认为入壶给药相当于缓慢静脉注射,这种给药方式没问题,但氯诺昔康本身难溶于水,是弱酸性化合物,pH值对其溶解度影响较大。据文献^[11]报道,当氯诺昔康溶液的pH值 <8.0 时,其溶解度降低,溶液容易析出沉淀。氯诺昔康在制备冻干粉剂时必须添加助溶剂或增溶剂。说明书也注明用2 mL溶媒稀释后静脉注射,入壶则使氯诺昔康稀释倍数过大,pH环境改变,辅料的增溶效果下降^[12-15],会导致氯诺昔康的溶解度下降甚至析出,容易导致静脉用药刺激,ADR发生率增高。提示,对于难溶于水的药物不应选择入壶给药,避免因pH改变导致药物析出。

据文献^[16]报道,临床上超剂量使用注射用氯诺昔康情况普遍存在,药师与临床医生沟通后了解到,有经验的医生认为8 mg不足以缓解患者疼痛,若多次给药反而增加患者痛苦,因此习惯将注射用氯诺昔康16 mg, qd给药。但有文献^[17]报道:非甾体抗炎药氯诺昔康的镇痛作用具有“封顶效应”,大于推荐剂量应用并不能增加临床镇痛疗效,相反可增加ADR发生机率和严重性。临床医生超适应症或超剂量应用氯诺昔康,不利于患者病情的控制。

3.4 帕累托图分析

由表1可见,注射用氯诺昔康所致ADR可发生在各个年龄段。图1中30~69岁年龄段累计百分比

在0~80%,这表明注射用氯诺昔康所致ADR的主要年龄段为30~69岁人群。

由表2可见,注射用氯诺昔康所致ADR发生时间在小于5 min至14 d之间,图2中 ≤ 5 min、1~24 h和5~30 min,3个时间累计百分比在0~80%,这表明注射用氯诺昔康所致不良反应的主要发生时间在用药后 ≤ 5 min、1~24 h和5~30 min。

由表3可见,注射用氯诺昔康所致ADR的使用剂量以8 mg居多,占64.77%,图3中只有使用剂量为8 mg的病例累计百分比在0~80%,这表明注射用氯诺昔康所致ADR主要发生在使用剂量为8 mg的患者中。

由表4可见,注射用氯诺昔康所致ADR累及系统有9类。第1~3项累计百分比在0~80%,第4项在80%~90%,第5~9项在90%~100%。这表明注射用氯诺昔康所致ADR主要类型是皮肤及附件、消化系统和神经系统^[18]。

帕累托图可以从问题的许多影响因素中快速找出主要影响因素,从众多的影响因素中找出主要因素。但是帕累托图的主要问题、次要问题和一般问题不是一成不变的,它们之间可以相互转化,所以要对ADR类型进行动态的分析认识。帕累托图分析结果随着时间不断发生变化,及时更新帕累托图,是十分必要的^[19]。

4 结语

注射用氯诺昔康所致的ADR可累及多个系统,临床表现复杂多样,多数为速发型过敏反应,以皮肤及附件、消化系统和神经系统ADR为主,在临床应用中要重点观察和监测。作为一名合格的临床药师,平时要加强对医护人员和患者的安全用药宣传教育,并在工作中不断充实自己,在实践中提高自身素质,保障临床按照药品说明书的要求规范用药,降低发生ADR的风险,才能更好地在合理用药中发挥药师的重要作用。

参考文献:

- [1] 瞿浩,夏玮.氯诺昔康的药理及临床应用[J].山东医药,2011,51(29):112-113.
- [2] 郑彦云,王莉,徐峰,等.氯诺昔康的不良反应及其合理使用的回顾性调查[J].中国药业,2003,12(12):67-68.
- [3] 崔喜凤,邢丽秋,马超,等.北京地区氯诺昔康致不良

- 反应48例分析[J]. 中国药房, 2015, 26(32): 4523-4525.
- [4] 韩润凤, 徐建华. 3126张不合理用药处方帕累托图分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2011, 11(2): 187-189.
- [5] 戴建锋, 方瑞华, 张燕. 不合理中药饮片处方帕累托图分析[J]. 中医药管理杂志, 2016, 24(17): 78-80.
- [6] 潘遂壮. 帕累托图在出院病人疾病构成情况中的应用[J]. 现代医院, 2014, 14(2): 109-111.
- [7] 黄少娟, 李淑芳, 柯颖华, 等. 1566例急诊手外伤患者流行病学调查分析[J]. 护理学报, 2011, 18(8A): 23-25.
- [8] 郑炜, 易传军, 田光磊, 等. 北京地区急性生活性手外伤流行病学特点研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2011, 25(5): 591-595.
- [9] 周舍典, 王莉, 徐峰, 等. 55例患者应用氯诺昔康镇痛效果及其不良反应回顾性调查[J]. 中国药房, 2005, 16(5): 376-377.
- [10] 冯建鹏. 氯诺昔康的药理作用及临床应用研究[J]. 社区用药指导, 2012, 14(7): 27-29.
- [11] 方宝霞, 丁洁, 陈富超, 等. 注射用氯诺昔康在不同pH值氯化钠注射液中的稳定性考察[J]. 实用药物与临床, 2011, 14(6): 494-495.
- [12] 陈富超, 李鹏, 方宝霞, 等. 注射用氯诺昔康与氟哌利多注射液配伍稳定性研究[J]. 中国医药, 2011, 6(3): 335-336.
- [13] 付桂英, 郭华, 左秀萍, 等. 注射用氯诺昔康的制备及稳定性研究[J]. 中国药房, 2005, 16(9): 671-673.
- [14] 王亚南, 王洪权. 氯诺昔康包合物冻干粉的制备及质量考察[J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(6): 819-822.
- [15] 莫妙容. 氯诺昔康注射剂快速溶解方法探讨[J]. 护理实践与研究, 2013, 10(2): 117-118.
- [16] 孔飞飞, 李章予. 氯诺昔康不合理应用致不良反应1例[J]. 药物流行病学杂志, 2013, 22(4): 193-195.
- [17] 王海哨. 氯诺昔康2例严重不良反应及原因分析[J]. 中外医疗, 2011, (24): 77-77.
- [18] 梁丽容, 朱俊. 曲克芦丁注射液致不良反应的帕累托图及相关因素分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2014, 14(7): 630-632.
- [19] 张喜雨, 张晴晴, 林炜炜. 某院2014年出院患者疾病构成及帕累托图分析[J]. 中国病案, 2016, 17(8): 69-71.

(收稿日期 2017年2月27日 编辑 郑丽娥)