

- [13] 司道文,李娟,周洪霞,等.全英文授课医学留学生的学习及管理情况调查研究[J].中国高等医学教育,2015(1):37-38.
- [14] 杨洋,杨幼新,应森林,等.来津留学生本科教育培养模式现状研究[J].教育教学论坛,2017(20):33-34.
- [15] 李莉,孙劲,周刚,等.“1+1+1+1”带教模式在医学留学生临床实习中的应用[J].中国医药导报,2017,14(4):110-113.
- [16] 诸海燕,陈香娟,吴雪清.“1+1+1”的教学模式在妇科留学生临床实习带教中的应用[J].实用妇科内分泌电子杂志,2016,3(19):141,143. DOI:10.3969/j.issn.2095-8803.2016.19.090.
- (收稿日期:2017-09-27,修回日期:2017-11-24)

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.02.058

◇药品不良反应◇

73 例普瑞巴林不良反应的文献分析

黄丽,罗圣平,谭秋红

作者单位:株洲市中心医院药剂科,湖南 株洲 412000

通信作者:罗圣平,男,主任药师,研究方向为临床药学,E-mail:1483231497@qq.com

摘要:目的 分析普瑞巴林不良反应发生情况及特点,为其临床合理使用提供参考。方法 检索2004年12月至2017年5月国内外医药期刊公开报道的普瑞巴林致不良反应个案报道,并进行统计分析。结果 纳入普瑞巴林致不良反应个案共73例,病人年龄主要集中在>60~70岁(19.18%);用药后1周~1个月内出现不良反应的例数最多(20例,27.40%);普瑞巴林致不良反应累及器官/系统以中枢神经系统为主(31.25%);主要临床表现为眩晕、嗜睡等。结论 临床使用普瑞巴林时,应关注病人年龄、既往史、肾功能及给药剂量。从小剂量开始给药,缓慢加药并严密监测,确保用药安全。

关键词:药品不良反应; 普瑞巴林; 文献分析

Literature analysis of 73 cases of adverse drug reactions by Pregabalin

HUANG Li, LUO Shengping, TAN QiuHong

Author Affiliation: Department of Pharmacy, Zhuzhou Central Hospital, Zhuzhou, Hunan 412000, China

Abstract: **Objective** To analyze the occurrence and characteristics of the adverse reactions (ADRs) of Pregabalin, and to provide a reasonable reference for its clinical use. **Methods** Literatures of Pregabalin-induced ADRs reported in domestic and overseas pharmaceutical journals from December 2004 to May 2017 were retrieved and analyzed. **Results** A total of 73 ADR cases were induced by Pregabalin, and the age of patients were mainly >60 to 70 years old (19.18%). Most ADRs occurred within 1 week and 1 month of medication (20 cases, 27.40%). Organs/systems involved in Pregabalin-induced ADRs were mainly the central nervous system (31.25%). The main clinical manifestations were dizziness and somnolence etc. **Conclusions** Importance should be attached to the patient's age, medical history, renal function and dosage when Pregabalin is used in clinics. Also we should start from a small dose, add dosing gradually and carry out close monitoring to ensure safety in medication.

Key words: Adverse drug reaction; Pregabalin; Literature analysis

普瑞巴林为 γ -氨基丁酸受体阻滞剂,2004年在美国上市。该药可用于治疗糖尿病性外周神经痛和带状疱疹后遗神经痛、成年病人的部分癫痫发作、广泛性焦虑障碍和社交性焦虑障碍、纤维肌痛综合征、脊髓损伤相关性疼痛等。普瑞巴林上市前对照试验中导致停药的最常见不良反应是头晕、嗜睡。其他较常见导致停药的不良反应包括共济失调、意识模糊、乏力、思维异常、视物模糊、运动失调及外周水肿。上市后随着普瑞巴林临床应用日益增多,其不良反应报道逐年增多,现收集国内外发表的相关个案报道并进行统计分析,旨在探讨其不良反应发生的一般规律

及特点,为其安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源 以“普瑞巴林”“不良反应”或“病例”为关键词检索中国知网全文数据库和万方数据库;以“Pregabalin”“adverse reaction”或“case”为关键词检索 Pubmed 数据库。检索时间从2004年12月至2017年5月。剔除重复报道、资料不全报道及综述后,筛选该药致药品不良反应(ADR)个案报道56篇,其中中文文献2篇、英文文献54篇,纳入的病例共73例。

1.2 方法 对纳入文献的有关信息进行提取,包括

病人性别、年龄、原患疾病、药物用法用量、ADR 发生时间、累及器官/系统及临床表现、转归等。对所提取的信息进行统计和描述性分析。

2 结果

2.1 性别与年龄分布情况 73 例 ADR 病人中, 男性 40 例(54.8%), 女性 33 例(45.2%), 男女比例为 1.21:1; 年龄(53.3 ± 20.3) 岁, 年龄范围为 15 ~ 93 岁。其中 >60 ~ 70 岁病人 14 例(19.18%), 该年龄段病人所占比例最高, 见表 1。

表 1 ADR 病人的年龄与性别分布情况

年龄/岁	例数	男性/例	女性/例	构成比/%
≤20	2	2	0	2.74
>20~30	10	4	6	13.70
>30~40	13	8	5	17.81
>40~50	11	6	5	15.07
>50~60	5	4	1	6.85
>60~70	14	8	6	19.18
>70~80	13	5	8	17.81
>80	5	3	2	6.85
合计	73	40	33	100.00

2.2 原患疾病 73 例 ADR 病人中, 原患疾病为神经病理性疼痛有 28 例; 难治性癫痫 12 例; 带状疱疹后遗神经痛 10 例; 焦虑障碍 9 例; 糖尿病周围神经痛的有 6 例; 术前给药 3 例, 感觉异常 2 例; 神经性头痛 2 例; 纤维肌痛 1 例。

2.3 用法用量 用法用量为: 每天 50 mg 者 2 例; 每天 75 mg 者 11 例; 每天 100 mg 者 3 例; 每天 150 mg 者 16 例; 每天 225 mg 者 1 例; 每天 300 mg 者 19 例; 每天 375 mg 者 1 例; 每天 600 mg 者 20 例。上述剂量均在普瑞巴林说明书推荐的剂量范围之内。

2.4 ADR 发生时间及分布 73 例 ADR 中, 发生时间最短的是 1.5 h, 时间最长的为用药 4 年, 其中 20 例(27.4%) 病人的 ADR 出现在用药后 1 周~1 个月内, 见表 2。

2.5 ADR 累及系统/器官及临床表现 普瑞巴林致 ADR 可同时累及多个系统/器官, 以中枢神经系统损害最多见(30 例, 32.26%), 其次为泌尿生殖系统(18 例, 19.35%) 和心血管系统(14 例, 15.05%), 见表 3。

73 例 ADR 病人中, 2 例既往有加巴喷丁药物不良反应史, 4 例既往有肾功能不全病史; 8 例产生成瘾性的病人中既往有 5 例有药物滥用史或酗酒史; 7 例发生心力衰竭的病人中有 6 例为慢性稳定性心力衰竭病人。

2.6 ADR 转归 73 例 ADR 病人中, 36 例药物减量或停用后症状好转或消失; 33 例在减量或停用的基础上予以对症支持治疗后治愈或好转, 3 例不详, 1 例普瑞巴林成瘾病人逐渐减量后予以苯二氮草类药物治疗后不久, 成瘾性再次复发。

3 讨论

3.1 ADR 与性别、年龄及给药剂量的关系 从收集到的 73 例个案病例来看, ADR 的发生男性略多于女性(男女比例为 1.21:1), 而普瑞巴林说明书中提到该药男性和女性总体不良事件相似, 另有文献却报道普瑞巴林不良反应女性发生率更高(男女比例为 1:1.56)^[1], 普瑞巴林 ADR 是否与性别相关有待进一步探讨。

年龄 >60 ~ 70 岁者的有 14 例(19.18%), 该年龄段病人所占比例最高, 这可能与老年人肾功能减

表 2 ADR 发生时间及分布

用药时间	例数	构成比/%	累及系统/器官(例数)
<1 d	10	13.70	呼吸系统(3); 中枢神经系统(2); 全身反应 + 中枢神经系统 + 血液系统(3); 全身反应 + 中枢神经系统 + 泌尿生殖系统(1); 泌尿生殖系统(1)
1 d ~ <1 周	16	21.92	中枢神经系统(8); 心血管系统(2); 骨骼肌肉系统(1); 血液系统(1); 泌尿生殖系统(1); 皮肤及附属组织 + 中枢神经系统 + 消化系统(1); 皮肤及附属组织(1); 全身反应(1)
用药 1 周 ~ <1 个月	20	27.40	心血管系统(3); 心血管系统 + 消化系统(1); 中枢神经系统(3); 泌尿生殖系统(3); 代谢系统(2); 骨骼肌肉系统(2); 肝胆系统(1); 中枢神经系统 + 骨骼肌肉系统(1); 心血管系统 + 泌尿生殖系统(1); 肝胆系统 + 消化系统 + 皮肤及附属组织(1); 皮肤及附属组织(1); 全身反应(1)
用药 1 个月 ~ <3 个月	7	9.59	心血管系统(2); 血液系统(1); 中枢神经系统(1); 皮肤及附属组织(1); 泌尿生殖系统(1); 中枢神经系统 + 骨骼肌肉系统 + 泌尿生殖系统 + 心血管系统(1)
用药 3 个月 ~ <6 个月	3	4.11	中枢神经系统(2); 心血管系统(1)
用药 6 个月 ~ <12 个月	5	6.85	中枢神经系统(1); 心血管系统 + 泌尿生殖系统(1); 全身反应(1); 中枢神经系统 + 骨骼肌肉系统 + 泌尿生殖系统 + 心血管系统(1); 中枢神经系统 + 消化系统(1)
用药 12 个月及以上	9	12.33	中枢神经系统(3); 泌尿生殖系统(2); 全身反应 + 肝胆系统(1); 中枢神经系统 + 泌尿生殖系统 + 心血管系统(1); 肝胆系统(1); 中枢神经系统 + 泌尿生殖系统(1)
不详	3	4.11	泌尿生殖系统(3)

表3 ADR累及系统(器官)及主要临床表现

累及系统(器官)	例数	构成比/%	临床表现(例数)
中枢神经系统	30	31.25	帕金森综合征(1);眩晕(9);震颤(2);步态不稳(2);意识模糊(2);胡言乱语(2);躁狂表现(1);妄想(2);嗜睡(9);幻觉(2);幻听(1);易激惹(1);神志失常(1);精神错乱(3);滥用(6);成瘾(8);自残行为(1);静坐不能(1);意识障碍(1);不自主运动(1);复视(1);眼球震颤(2);肌阵挛(5);言语障碍(1);神志不清(1);牙关紧闭症(1);脑电图异常(2);健忘(1);昏迷(1)
泌尿生殖系统	18	18.75	肾损害(7);性功能障碍(9);男性乳腺发育(2)
心血管系统	14	14.58	心力衰竭(7);体液潴留(7);心电图异常(4);昏厥(1);Ⅱ度房室传导阻滞(1);急性心梗(1);心脏肥大(1);心包积液(1)
全身反应	8	8.33	畏寒发热(1);水肿(3);蜂窝织炎(1);发热(2);自杀企图(2)
骨骼肌肉系统	6	6.25	肌强直(3);肌痛(1);关节痛(2)
皮肤及附属组织	4	4.17	丘疹(2);红斑(2);血管性水肿(1);红疹(2);瘙痒(4);水疱(1);皮温高(2)
肝胆系统	4	4.17	肝损害(3);黄疸(1)
消化系统	4	3.13	口渴(2);恶心(2);呕吐(1)
血液系统	3	3.13	中性粒细胞减少(2);血小板减少(2);白细胞减少(1)
呼吸系统	3	2.08	呼吸抑制(3)
代谢系统	2	4.17	低钠血症(1);高三酰甘油血症(1)

退及中枢神经系统对药物更敏感等相关。

应用普瑞巴林每天 600 mg 的 ADR 发生率最高(20 例,27.40%),文献报道普瑞巴林致中枢神经系统 ADR(如眩晕、平衡障碍、共济失调、震颤、复视、视力模糊和弱视等)呈剂量相关性;但普瑞巴林致胃肠道/代谢功能障碍(水肿、外周水肿、口干等)未显示明确的剂量-反应关系^[2]。普瑞巴林临床应用广泛,可用于带状疱疹后神经痛、糖尿病神经病变有关的疼痛、局限性癫痫、纤维肌痛、焦虑症等的治疗,临床使用中应注意给药剂量的个体化,不同的适应证给药剂量也是不同的,给药剂量应维持在每天 300 mg,最大不应该超过每天 600 mg^[3]。且普瑞巴林以原型主要经肾排泄清除,肾功能不全的病人易蓄积,发生不良反应的风险增加,需调整给药剂量^[4]。

3.2 ADR 发生时间 应用普瑞巴林 1 周~1 月内 ADR 发生率最高(20 例,27.40%),其中心血管系统 ADR 最常见,其次是中枢神经系统及泌尿生殖系统等的 ADR。这可能与普瑞巴林通常是在给予起始剂量 1 周后根据疗效及耐受性增加剂量有关,因此建议在服药 1 周~1 月内这个逐渐增加给药剂量的过程中加强对 ADR 的监测,尤其是合并有慢性稳定性心力衰竭及肾功能不全病史的病人。

3.3 ADR 累及器官/系统及临床表现 本研究收集的个案病例中以中枢神经系统损害最多见(30 例,32.26%),主要表现为眩晕、嗜睡,与说明书及文献报道一致^[5-6],与普瑞巴林过度镇静相关。普瑞巴林与中枢神经系统中 α_2 - δ 位点有高度亲和力。 α_2 - δ 是电压门控钙离子通道的一个辅助性亚基。

普瑞巴林可能通过调节钙通道功能而减少谷氨酸、去甲肾上腺素、P 物质等神经递质的释放。普瑞巴林具有脂溶性,可通过血脑屏障^[7],能改变神经递质传递,可能是引起各种中枢神经不良反应的原因。普瑞巴林致中枢神经系统不良反应通常在停药或减量后症状逐渐改善,部分还需予以氯硝西泮或劳拉西泮对症治疗。

尽管普瑞巴林对药物滥用的受体位点是否有活性作用未知,说明书中普瑞巴林成瘾性罕见,但一些案例和流行病学研究提示普瑞巴林可能已经被滥用,美国司法部缉毒局将该药列入管制药品,受美国卫生与人类服务部控制。本研究收集 8 例产生成瘾性的病人中既往有 5 例有药物滥用史或酗酒史。普瑞巴林出现依赖性、滥用现象、戒断症状,大多数是由于未经授权过度增加普瑞巴林剂量和联合使用其他药物所致。目前中国并未对普瑞巴林实行特殊药品管理模式,病人获得该药较为容易,医务人员在开具该药前应仔细评估病人药物滥用史并观测是否存在本品误用或滥用的征象。有滥用征象时应采取逐渐减量并停药的措施,严重者需给予苯二氮草类药物治理。

抗癫痫药如卡马西平、苯妥英钠、苯巴比妥、丙戊酸钠等致性功能障碍的不良反应常见,新型抗癫痫药如加巴喷丁、普瑞巴林也有相关报道,虽然新型抗癫痫药致性功能障碍的报道不多,但有学者认为可能存在忽视和漏报现象^[8],因为很多时候癫痫病人可能不能自诉性功能障碍。且说明书中提及普瑞巴林致泌尿生殖系统损害以性功能障碍最为常见,该药致性功能障碍可能也与抑制钙通道,导

致神经递质释放减少和突触后兴奋性减弱有关,这是临床使用中不可忽视的问题。

本研究收集的7例普瑞巴林诱发心力衰竭的个案病例中,有6例既往为慢性稳定性心力衰竭者(NYHA 心功能Ⅱ或Ⅲ级),且从个案中给药剂量来看,即使低剂量给药也可能发生。症状最初通常表现为呼吸困难、气短、体质量增加、外周水肿等^[9]。因此应关注病人既往病史,美国食品药品监督管理局(FDA)警示对于 NYHA 心功能Ⅲ级或Ⅳ的充血性心力衰竭病人应谨慎使用本品。此外使用过程中不宜与噻唑烷二酮类合用,因为联用时体质量增加、外周性水肿发生概率增高。

麻醉诱导前1~2 h 口服普瑞巴林(剂量范围从50~300 mg)治疗术后疼痛已有较多的研究,作为多模式镇痛药物之一,围手术期给予普瑞巴林不仅可以减轻术后急性疼痛、减少术后吗啡用量、降低术后恶心呕吐的发生率,而且有利于病人术后的功能康复以及减少术后慢性神经病理性疼痛的发生^[10]。尽管普瑞巴林说明书中提到该药致呼吸暂停罕见,但有文献报道普瑞巴林用于治疗术后急性疼痛,其呼吸抑制发生率与吗啡相比差异无统计学意义^[11]。本研究收集的3例围术期使用普瑞巴林诱发呼吸抑制的个案病例中,发生时间在给药12 h 内,危及生命,为严重不良反应。因此应严格把握适应证,如果术后无急性疼痛风险,应避免使用普瑞巴林。使用前应检查肾功能及血氧饱和度,并结合病人年龄、是否合并有睡眠呼吸暂停综合征、是否使用其他具有呼吸抑制功能的药物综合评估病人使用普瑞巴林的风险^[12]。

此外本研究收集的病例中有2例既往有加巴喷丁 ADR 史,有1例因服用普瑞巴林出现 ADR 后改用加巴喷丁出现相同的 ADR。加巴喷丁与普瑞巴林结构及作用机制相似,因此在使用加巴喷丁发生 ADR 的情况下,应慎用普瑞巴林;同样对于使用普瑞巴林出现 ADR 的病人也应慎用加巴喷丁^[13]。本研究中,某些 ADR 临床表现在普瑞巴林说明书中并未提及,考虑为新的 ADR,如心血管系统损坏:Ⅱ度房室传导阻滞、急性心梗、心脏肥大、心包积液;肝胆系统损害;代谢异常:低钠血症;高三酰甘油血症。这些 ADR 发生机制尚不明确,但在普瑞巴林临床应用过程中亦要关注。

综上所述,普瑞巴林所致 ADR 涉及全身多个器官或系统,可发生呼吸抑制等严重 ADR,临床使用前应详细询问病人既往病史、用药史、既往药品

ADR 史,应进行肾功能检查,综合评估用药风险。普瑞巴林给药剂量应根据病人肌酐清除率调整,从小剂量开始,且不同适应证的给药剂量不同;加药速率应缓慢,加药过程中更需密切关注有无 ADR 临床表现,一旦出现应尽早诊断,根据 ADR 危重程度及时减量、停药或更换药物,并针对 ADR 的临床症状进行积极对症治疗,以确保病人用药安全。

参考文献

- [1] FUZIER R, SERRES I, GUITTON E, et al. Adverse drug reactions to gabapentin and pregabalin: a review of the French pharmacovigilance database[J]. Drug Safety, 2013, 36(1): 55-62.
- [2] ZACCARA G, PERUCCA P, LOIACONO G, et al. The adverse event profile of lacosamide: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Epilepsia, 2013, 54(1): 66-74.
- [3] 杨月明. 普瑞巴林的临床应用与不良反应[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(13): 1567-1570.
- [4] ASCONAPÉ JJ. Use of antiepileptic drugs in hepatic and renal disease[J]. Handb Clin Neurol, 2014, 119: 417-432.
- [5] 陈娜, 陈春富. 普瑞巴林耐受不良及成瘾性[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2014, 41(2): 189-192.
- [6] FUKASAWA H, MURATAKE H, NAGAE M, et al. Transdermal administration of aqueous pregabalin solution as a potential treatment option for patients with neuropathic pain to avoid central nervous system-mediated side effects[J]. Biol Pharm Bull, 2014, 37(11): 1816-1819.
- [7] KALVASS JC, POLLI JW, BOURDET DL, et al. Why clinical modulation of efflux transport at the human blood-brain barrier is unlikely: the itc evidence-based position[J]. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2013, 94(1): 80-94.
- [8] CALABRÒ RS, DE LUCA R, POLLICINO P, et al. Anorgasmia during pregabalin add-on therapy for partial seizures[J]. Epileptic Disord, 2013, 15(3): 358-361.
- [9] PAGE RL, CANTU M, LINDENFELD J, et al. Possible heart failure exacerbation associated with pregabalin: case discussion and literature review[J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2008, 9(9): 922-925.
- [10] 耿志宇, 吴新民. 普瑞巴林用于术后急性疼痛的临床研究进展[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(18): 2173-2177.
- [11] LI S, GUO J, LI F, et al. Pregabalin can decrease acute pain and morphine consumption in laparoscopic cholecystectomy patients: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(21): e6982. DOI:10.1097/MD.0000000000006982.
- [12] EIPE N, PENNING J. Postoperative respiratory depression with pregabalin: a case series and a preoperative decision algorithm[J]. Pain Res Manag, 2011, 16(5): 353-356.
- [13] ERDOĞAN G, CEYHAN D, GÜLEÇ S. Possible heart failure associated with pregabalin use: case report[J]. The journal of the Turkish Society of Algology, 2011, 23(2): 80-83.

(收稿日期:2017-09-12,修回日期:2017-10-24)