

121例纤溶酶注射剂不良反应报告分析

刘赛月 吕小琴

(浙江省药品不良反应监测中心,杭州 310012)

摘要 目的:探讨纤溶酶注射剂不良反应(ADR)的特点及其可能的原因,为临床安全用药提供参考。**方法:**收集浙江省药品不良反应监测中心数据库中2010年1月~2018年4月上报的121例纤溶酶注射剂ADR报告,分别按ADR类型、患者性别、年龄、用药原因、用药情况、累及系统/器官及临床表现、发生时间等进行统计分析。**结果:**纤溶酶注射剂新的ADR占95.04%,以45岁以上的患者居多(94.20%);ADR累及系统/器官主要为全身性反应,严重的ADR主要表现为胸闷、寒战、过敏样反应、发热、呼吸困难等;ADR主要发生在用药过程中。**结论:**临床应重视纤溶酶注射剂引起的ADR,尤其是严重过敏反应;生产企业应完善药品说明书安全性信息,以指导临床安全用药。

关键词 纤溶酶注射剂;药品不良反应;报告;安全用药

中图分类号:R973+.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2019)05-0319-04

Analysis of 121 Cases of Adverse Drug Reactions Caused by Fibrinogenase Injection

Liu Saiyue, Lv Xiaoqin

Zhejiang Center for ADR Monitoring, Hangzhou 310012, China

ABSTRACT Objective: To investigate the occurrence and characteristics of adverse drug reactions (ADRs) caused by fibrinogenase injection, so as to provide reference for safety medication in the clinic. **Methods:** The retrospective study method was used to analyze 121 cases of ADRs caused by fibrinogenase injection. These ADRs were collected by Zhejiang ADRs monitoring system from January 2010 to April 2018. The analysis includes the type of reports, the case of gender, age, medication situation, adverse drug reactions and occurrence time. **Results:** 95.04% cases were new ADR reports. ADRs caused by fibrinogenase injection mostly occurred in the patients aged above 45 years old (94.2%). The SOCs mostly involved in ADRs were systemic reaction. The main clinical manifestations of serious ADRs are chest distress, rigors, anaphylactoid reaction, fever, dyspnea, etc. Adverse reactions mainly occur in the course of medication. **Conclusion:** More attention should be paid to ADRs caused by Fibrinogenase injection in clinic, especially the serious allergic reaction. Drug manufacturers should promptly improve the safety information of drug instructions, so as to guide the clinical safety medication.

KEY WORDS Fibrinogenase injection; Adverse drug reaction; Reports; Safety medication

纤溶酶是从长白山白眉蝮蛇蛇毒中提取的蛋白水解酶,作用于纤维蛋白原及纤维蛋白,使其降解为小分子可溶片段,容易分解和从血循环中清除,从而产生去纤维蛋白效应;可促使组织纤溶酶原激活物(t-PA)由内皮细胞释放,并增强其活性,具抗血栓功能;可降低血小板聚集及血液黏度;还具有降低心肌耗氧量,改善微循环的功能。产品说明书提示临床上用于脑梗死、高凝血状态及血栓性脉管炎等外周血管疾病的治疗。该品种有注射用纤溶酶(粉针剂)和纤溶酶注射液(小容量)两种注射剂型。其说明书中药品不良反应(ADR)的相关描述较简单,但监测数据提示该品种的ADR表现多样,且有较严重

的过敏反应等。因此,本文对2010年1月~2018年4月国家药品不良反应监测系统浙江省平台上报的121例纤溶酶注射剂ADR进行分析,探讨纤溶酶注射剂所致ADR的特点及其可能的原因,为完善药品安全性信息,指导临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集国家药品不良反应监测系统浙江省平台2010年1月1日~2018年4月30日上报的纤溶酶注射剂ADR报告,经筛选,去除重复报告,最终纳入统计的报告121例,其中注射用纤溶酶104例,纤溶

酶注射液 17 例。

1.2 新的、严重的药品不良反应判定标准

1.2.1 新的不良反应 新的 ADR 是指药品说明书中未载明的 ADR,或说明书中已有描述,但 ADR 发生的性质、程度、后果或者频率与说明书描述不一致或者更严重的,按照新的 ADR 处理^[1]。

1.2.2 严重的不良反应 严重的 ADR 是指因使用药品引起以下损害情形之一的反应:①导致死亡;②危及生命;③致癌、致畸、致出生缺陷;④导致显著的或者永久的人体伤残或者器官功能的损伤;⑤导致住院或者住院时间延长;⑥导致其他重要医学事件,如不进行治疗可能出现上述所列情况的。凡符合以上 6 条之一的,均判断为严重的 ADR^[1]。

1.3 关联性评价标准

根据国家药品不良反应监测中心发布的《药品不良反应报告和监测工作手册》中的关联性评价标准^[2],将关联性评价结果分为肯定、很可能、可能、可能无关、待评价、无法评价 6 级。纳入评价结果为肯定、很可能、可能的 ADR 报告。

1.4 统计分析项目与方法

运用 Excel 软件,对纳入的 121 例 ADR 报告,分别按 ADR 类型,患者性别与年龄、用药原因、用药情况、ADR 临床表现等项目进行统计分析。

2 结果

2.1 ADR 类型

121 例 ADR 报告中,新的 ADR 报告 115 例,占 95.04%,严重的 ADR 报告 29 例,占 23.97%。

2.2 患者年龄与性别分布

121 例 ADR 报告中,男 73 例,女 48 例,男女性别比例为 1.5 : 1。患者年龄 15 ~ 44 岁 6 例(4.96%),45 ~ 64 岁 54 例(44.63%),65 岁及以上 60 例(49.57%),不详 1 例。45 岁以上的中老年人占 94.2%。

2.3 用药原因

纤溶酶注射剂说明书中记载的适应证为“用于脑梗死、高凝状态及血栓性脉管炎等外周血管疾病”。121 例 ADR 报告中,用药原因为脑梗死、冠心病、静脉栓塞等 56 例(46.28%);骨科相关疾病如各类骨折术后预防、腰椎间盘突出术后预防、半月板损伤、颈椎病、手指离断等 51 例(42.15%);其他如头晕、眩晕、皮肤裂伤、气胸、肘部脱位、肺部感染、慢性阻塞性肺病等 14 例(11.57%)。

2.4 用法用量

121 例 ADR 报告中,用法用量为:100 单位 qd 的 49 例(40.50%),200 单位 qd 的 57 例(47.11%),300 单位 qd 的 13 例(10.74%),100 单位 bid 的 2 例(1.65%)。

51 例纤溶酶单次用量 100 单位的 ADR 报告中,20 例溶媒用量不详,明确溶媒用量的 31 例报告中,使用溶媒量为 100 ml 的 7 例(22.58%),250 ml 的 23 例(74.19%),500 ml 的 1 例(3.23%)。70 例用量为 200 ~ 300 单位的 ADR 报告中,13 例溶媒用量不详,明确溶媒用量的 57 例报告中,使用 100 ml 的 2 例(3.51%),250 ml 的 46 例(80.70%),500 ml 的 9 例(15.79%)。

2.5 ADR 累及的器官/系统及其临床表现

121 例 ADR 病例共发生 ADR 209 例次,累及的器官/系统主要以全身性损害、皮肤及其附件损害、胃肠系统损害等为主,具体临床表现以胸闷、寒战、皮疹、发热、恶心、瘙痒、潮红、呕吐、头痛、过敏样反应等较为多见。见表 1。

表 1 纤溶酶注射剂 ADR 累及的器官或系统及其临床表现

累及系统/器官	临床表现(例次)	例次	构成比(%)
全身性损害	胸闷(30),寒战(27),发热(12),过敏样反应(5),畏寒(3),胸痛(3),高热(2),输液反应(2),过敏性休克(1),全身颤抖(1),颤抖(1),发抖(1),疼痛(1),体温升高(1),眼睑水肿(1),面色苍白(1),不适(1)	93	44.50
皮肤及其附件损害	皮疹(14),瘙痒(10),出汗(2),多汗(2),面色改变(2),斑丘疹(1),红斑疹(1),瘙痒性皮疹(1),皮肤发红(1),皮肤发热(1)	35	16.75
胃肠损害	恶心(11),呕吐(8),口干(2),腹痛(1),腹痛加重(1)	23	11.00
神经系统损害	头痛(6),头晕(5),抽搐(1),麻木(1),四肢抖动(1),感觉异常(1),手颤抖(1),震颤(1)	17	8.13
呼吸系统损害	憋气(5),呼吸困难(4),气促(4),呼吸急促(2),呼吸费力(1)	16	7.66
血管损害和出凝血障碍	潮红(9),出血点(1),凝血障碍(1)	11	5.26
心血管系统损害	紫绀(2),心慌(2),脉搏加快(1),血压降低(1),血压升高(1)	7	3.35
肌肉骨骼损害	背痛(1),肌痛(1)	2	0.96
其他	口渴(1),局部不适(1),情绪不稳定(1),结膜充血(1),眼痒(1)	5	2.39
合计		209	100.00

注:同一病例可能涉及多个 ADR,故例次多于例数。

2.6 严重 ADR 累及的器官或系统及其临床表现

29 例严重的 ADR 病例共发生 ADR 61 例次,以

全身性损害为主,占77.95%。具体临床表现以胸闷、寒战、过敏样反应、发热、呼吸困难、瘙痒等较为多见。见表2。

表2 纤溶酶注射剂严重的 ADR 累及的器官或系统及其临床表现

累及系统-器官	临床表现(例次)	例次	构成比(%)
全身性损害	胸闷(9),寒战(9),过敏样反应(4),发热(4),高热(2),过敏性休克(1)苍白(1),全身颤抖(1),体温升高(1),畏寒(1),疼痛(1)	34	55.74
呼吸系统损害	呼吸困难(3),憋气(2),气促(2)	7	11.48
皮肤及其附件损害	瘙痒(3),皮疹(2),斑丘疹(1),出汗(1)	7	11.48
心血管系统损害	脉搏加快(1),心慌(1),血压降低(1),紫绀(1)	4	6.56
胃肠损害	呕吐(2),恶心(1)	3	4.92
神经系统损害	头晕(1),震颤(1)	2	3.28
血管损害和出凝血障碍	潮红(1),凝血障碍(1)	2	3.28
其他	情绪不稳定(1),肌痛(1)	2	3.28
合计		61	100.00

2.7 ADR 发生时间与临床表现

121 例 ADR 病例中 108 例发生在用药当天,其中 102 例是发生在用药过程中,临床表现以胸闷、寒战、发热、恶心、皮疹等为主。见表3。

表3 纤溶酶注射剂 ADR 发生时间及其临床表现

发生时间	例数	临床表现(例次)	例次
0d 用药过程中	102	胸闷(29),寒战(24),发热(11),恶心(9),皮疹(9),潮红(8),瘙痒(7),呕吐(7),头痛(5),头晕(4),气促(4),憋气(4),畏寒(3),呼吸困难(3),过敏样反应(3)…… ^a	176
用药当日	16	皮疹(5),寒战(3),瘙痒(3),恶心(2)…… ^a	30
1d	1	出血点(1)	1
3d	1	胸腹不适(1)	1
10d	1	凝血障碍(1)	1
合计	108		209

注:^a 例次较少的 ADR 临床表现从略。

2.8 ADR 的转归

121 例 ADR 病例中,经停药或停药并积极治疗后,痊愈 25 例(20.67%),好转 96 例。

2.9 ADR 的关联性评价结果

121 例报告均经过各级监测机构的审核评价,一般的 ADR 报告最后由市级监测机构评价,严重的 ADR 报告最后由省级监测机构评价。评价结果为肯定 3 例(2.48%),很可能 34 例(28.10%),可能 84 例(69.42%)。

3 讨论

3.1 ADR 类型

121 例 ADR 报告中,新的 ADR 报告占 95.04%,严重的 ADR 报告占 23.97%。说明实际发生的 ADR 大部分未在现有的药品说明书中描述,或者实际发生的频率或严重程度均已超过说明书的描述。药品监管部门应督促生产企业对收集到的 ADR 信息进行分析评价,及时修订和完善说明书安全性信息。

3.2 患者因素

121 例 ADR 报告中,男女性别比例为 1.5 : 1,男性多于女性,患者中 94.2% 为 45 岁以上的中老年人。这可能与纤溶酶主要用于脑梗死、高凝状态等的患者有关,随着年龄的上升,中老年人罹患心脑血管疾病的概率也随之提高,而且文献资料显示梗死发病率男性高于女性^[3]。

使用纤溶酶的大部分是中老年患者,身体机能下降,在虚弱状态下,机体可能处于应激状态,而应激状态可影响抗原的形成,用药后容易导致过敏反应的发生^[4]。说明书提示老年患者为该药物应用的主要对象之一,但安全性尚未见确切报道。

3.3 用药原因

121 例 ADR 报告中的用药原因主要为两大类,一为脑梗死、冠心病等高凝状态的治疗,二是骨科相关疾病如手术后预防血栓等,但是骨科某些疾病如手指离断等是否需要预防血栓,由于报告中提供的信息有限无法判断。另有 11.57% 的病例与说明书适应证不符。超适应证用药也增加了患者 ADR 的发生。

3.4 用法用量

各生产企业说明书中用法用量规定:预防用一次 100 单位,一日 1 次,加入到 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液 250 ml 中进行静脉滴注。治疗用若患者一般状况较好,除第一次使用 100 单位外,以后可每日使用 1 次,每次用 200 ~ 300 单位,加入到 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液 500 ml 中稀释进行静脉滴注。本文结果数据显示,纤溶酶注射剂用量以 100 ~ 200 单位 qd 为主,有 106 例(87.61%)符合说明书要求。溶媒用量方面,使用 100 单位时,明确溶媒的 ADR 报告中有 22.58% 小于规定的用量;使用 200 ~ 300 单位时,有 84.21% 的溶媒用量未能按说明书规定使用 500 ml,而仅用 100 ml 或 250 ml,导致药物浓度过高,增加了 ADR

的风险。

3.5 ADR 临床表现

纤溶酶注射剂各生产企业说明书不良反应项下均只有简单的描述：“1. 可发生创面、注射部位、皮肤及黏膜出血。2. 可引起头痛、头晕或氨基转移酶(转氨酶)升高。极少量病人可致过敏反应”。本文结果显示,纤溶酶注射剂 ADR 的临床表现更趋多样化,与说明书不一致,主要包括胸闷、寒战、皮疹、发热、恶心、瘙痒、潮红、呕吐、头痛、过敏样反应等,严重的 ADR 临床表现以胸闷、寒战、过敏样反应、发热、呼吸困难等多见,而且出现了较严重的过敏性休克。这些 ADR 临床表现或单发,或共同出现,多为用药后过敏反应在各个系统器官的症状和体征表现。

检索中国知网数据库,有 9 篇使用纤溶酶注射剂导致 ADR 的文献报道^[4~12],共涉及 14 个病例,其中,严重过敏反应(包括过敏性休克 3 例)有 5 例,皮疹瘙痒(包括急性荨麻疹 1 例)5 例,血尿 2 例,恶心呕吐 1 例,急性白细胞减少 1 例。文献检索结果与本文统计的结果基本一致,纤溶酶注射剂 ADR 以过敏反应和皮疹为主,严重的过敏反应应引起重视。

与监测数据及文献报道情况相比,纤溶酶注射剂说明书对过敏反应的严重程度和发生频率未能充分提示,其他系统 ADR 表现也非常简略。

3.6 ADR 发生时间与临床表现

121 例 ADR 主要发生在用药当天,特别是在用药过程中有 102 例,在用药过程中发生的 ADR,其临床表现也以胸闷、寒战、发热、皮疹、甚至过敏性休克等速发型过敏反应为主,提示在临床使用过程中,要加强输液过程的监护,一旦发现 ADR 症状发生,要及时采取干预措施,防止严重的 ADR 发生。

3.7 ADR 其他因素

纤溶酶是从长白山白眉蝮蛇蛇毒中提取的蛋白水解酶,有一定的抗原性,因此临床使用前须进行皮试。在临床上发现即使皮试阴性,也会发生过敏反应^[8]。从该品种 ADR 表现来看,主要以胸闷、寒战、皮疹等为主,首先考虑 ADR 与该品种本身的特性有关。

注射用纤溶酶的辅料为右旋糖酐,国家药品不良反应监测中心发布的《药品不良反应信息通报(第 3 期)》提示,右旋糖酐 40 可引起过敏性休克^[13]。文献报道,右旋糖酐引起的过敏反应可表现

为发热、荨麻疹、恶心、血压下降、呼吸困难、胸闷等,严重的发生过敏性休克^[14]。因此注射用纤溶酶导致的严重过敏反应,也不能排除由辅料引起。

3.8 相关建议

考虑纤溶酶注射剂在临床使用中出现的多种 ADR 表现,生产企业应持续关注该品种的用约风险,对风险产生的原因进行深入研究。进一步研究提高该品种的生产工艺和质量控制标准,对收集到的 ADR 报告应进行分析和评价,及时完善说明书安全性信息,给临床安全用药提供参考。

在临床使用中,建议严格按说明书规定的适应证、用法用量和注意事项等正确使用。用药前要详细询问过敏史,规范药物皮试。在用药过程中,即使皮试阴性的患者,特别是老年患者,也应加强用药监测,尤其是在用药开始阶段,应特别关注发生严重过敏反应的可能,一旦发生异常情况及时停药,减少或避免发生严重的 ADR。

参 考 文 献

- 1 国家药品监督管理局. 药品不良反应报告和监测管理办法[S]. 卫生部令第 81 号,2011
- 2 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册[EB/OL]. (2013-04-26) [2018-12-11] <http://114.255.92.201/xzxx/hyxl/hyxl2013nd/201304/t20130426-5436.html>
- 3 路彦伟. 脑梗死发病率与性别-年龄及并发症的关系探讨[J]. 临床合理用药,2010,3(6):50-51
- 4 王艳,左章艳,张敏敏,等. 注射用纤溶酶致严重过敏性休克 1 例[J]. 世界最新医学信息文摘,2015,15(77):235
- 5 冷丽丽. 注射用纤溶酶致过敏反应 1 例[J]. 齐鲁药事,2012,31(8):496
- 6 林燕,黄海英. 纤溶酶注射剂致过敏性休克 1 例[J]. 中国医院药学杂志,2009,29(7):605
- 7 王希. 注射用纤溶酶致过敏反应 1 例[J]. 护理研究,2011,25(8A):1982
- 8 廖婧,徐珺,陈东生,等. 注射用纤溶酶致荨麻疹型药疹 1 例[J]. 中国药师,2013,16(7):1060-1061
- 9 王士磊,郭梅. 注射用纤溶酶致急性白细胞减少 1 例[J]. 检验医学与临床,2017,14(12):1844-1845
- 10 陶妙纓,潘淑平. 注射用纤溶酶致恶心呕吐 1 例[J]. 中国现代药物应用,2013,7(1):76
- 11 梁小木. 纤溶酶致双下肢腓肠肌疼痛 1 例[J]. 中国社区医师,2011,13(15):225
- 12 张玉娟,王秀兰. 6 例纤溶酶致不良反应的观察及护理[J]. 中国现代药物应用,2010,4(15):171-172
- 13 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应信息通报(第 3 期)[EB/OL]. (2008-06-26) [2018-07-18] http://www.cdradr.org.cn/xxtb_255/yplbfyxxtb/200806/t20080626_2817.html
- 14 娄延举,张聪,陈施展,等. 右旋糖酐致过敏性休克 13 例分析[J]. 西南军医,2007,9(2):65-66

(2018-11-07 收稿 2019-03-11 修回)