

## · 药物警戒与安全用药 ·

## 80 例注射用环磷腺苷葡胺致过敏性休克报告分析

曹璐娟<sup>1,2</sup> 甘戈<sup>3</sup> 沈于兰<sup>2</sup> 糜怡璐<sup>1,2</sup>(1.无锡市药品不良反应监测中心 江苏无锡 214029;2.无锡市药品安全检验检测中心;  
3.江苏省药品监督管理局审评中心)

**摘要 目的:**探讨注射用环磷腺苷葡胺导致过敏性休克的特点,为临床安全用药提供参考。**方法:**对 2015~2020 年无锡地区收到的 80 例注射用环磷腺苷葡胺致过敏性休克的药品不良反应(ADR)报告,按照患者性别、年龄、原患疾病及过敏史、可疑药物用法用量、稀释溶媒、不良反应诱导时间等进行回顾性分析。**结果:**80 例报告中男女比例为 1:1,以 65 岁及以上的患者居多(58.75%),75.00% 的过敏性休克发生在用药后 30 min 内。查阅企业最新药品说明书,不良反应项下未有过敏性休克的描述。**结论:**临床要加强注射用环磷腺苷葡胺的临床合理使用,重视其引起的过敏性休克。药品上市许可持有人应持续加强上市后产品不良反应监测,完善药品说明书信息。

**关键词** 注射用环磷腺苷葡胺;过敏性休克;药品不良反应报告;回顾性分析

中图分类号:R972<sup>+</sup>.1 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2022)08-0534-04

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.08.005

### Analysis of 80 Cases of Anaphylactic Shock Caused by Meglumine Adenosine Cyclophosphate for Injection

Cao Lujuan<sup>1,2</sup>, Gan Ge<sup>3</sup>, Shen Yulan<sup>1,2</sup>, Mi Yijun<sup>1,2</sup>1.Center for ADR Monitoring of Wuxi, Wuxi 214029, Jiangsu, China; 2.Wuxi Experimental Center for Drug;  
3.Evaluation Center of Jiangsu Medical Products Administration

**ABSTRACT Objective:** To investigate the features of allergic shock induced by meglumine adenosine cyclophosphate for injection, so as to provide reference for clinical rational drug use. **Methods:** Totally 80 cases of ADR reports of anaphylactic shock induced by meglumine cyclophosphate for injection in Jiangsu province from 2015 to 2020 were analyzed retrospectively in terms of genders, ages, original disease and allergy history, usage, dilution and adverse reaction induction time. **Results:** The ratio of male to female was 1:1 in 80 cases, most patients aged more than 65 years old or above (58.75%), 75.00% of anaphylactic shock occurred within 30 minutes during medication. No description of anaphylactic shock was found under the adverse reaction item according to the latest drug instructions of the company. **Conclusion:** More attention should be paid to the clinical rational use and the serious adverse reactions such as anaphylactic shock. Marketing authorization holders should strengthen the monitoring of post-marketing surveillance of drugs and promptly improve the safety information of drug instructions.

**KEY WORDS** Meglumine adenosine cyclophosphate for injection; Anaphylactic shock; Adverse drug reaction reports; Retrospective analysis

注射用环磷腺苷葡胺为非洋地黄类强心药,临床用于心力衰竭、心肌炎、病窦综合征、冠心病及心肌病,也可用于心律失常的辅助治疗。随着该药广泛应用,过敏性休克的文献报道逐渐增多<sup>[1~8]</sup>,但其药品说明书中尚未记载过敏性休克的药品不良反应(ADR)。本文对 2015~2020 年无锡地区 80 例注射用环磷腺苷葡胺致过敏性休克的 ADR 报告进行回顾性分析,旨在探讨其引起过敏性休克的发生规律、特点,以期为临床安全用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

检索无锡地区国家药品不良反应监测系统及企业药品不良反应监测报告反馈网络,根据国家药品不良反应监测中心《常见严重药品不良反应技术规范及评价标准》<sup>[9]</sup>(2010 年)中过敏性休克的判定标准:①血压下降为必需指标,同时伴有呼吸系统、心血管系统、神经系统表现的 1~2 个指标即可判定;②报告情

况符合血压诊断标准,同时临床过程描述中有抗过敏治疗经历,如“肾上腺素、糖皮质激素”治疗后好转的,ADR名称可归纳为“过敏性休克”;③报告人认为是过敏性休克,而现有病例报告信息无明确证据反驳的,ADR名称可归纳为“过敏性休克”,如ADR过程描述欠缺多,请报告人追踪原始病例,补充报告情况。筛选2015年1月1日~2020年12月31日收到的注射用环磷腺苷葡胺导致过敏性休克的ADR报告,排除关联性评价<sup>[10]</sup>结论为“可能无关”“待评价”“无法评价”的报告,共纳入合格报告80例。

### 1.2 方法

利用Excel软件对病例报告进行统计,分别按患者年龄、性别、原患疾病及过敏史、用药情况、ADR发生情况和转归等进行汇总分析。

## 2 结果

### 2.1 患者性别与年龄分布

80例ADR报告中,最小的为2岁,最大的为96岁,45岁及以上的中老年人群占比为82.50%。具体性别与年龄分布见表1。

表1 80例过敏性休克报告患者的性别、年龄分布情况

(n,%)				
年龄(岁)	男性	女性	合计	构成比(%)
0~4	0	1	1	1.25
5~14	1	0	1	1.25
15~44	0	2	2	2.50
45~64	8	11	19	23.75
≥65	24	23	47	58.75
不详	7	3	10	12.50
总计	40	40	80	100.00

注:根据《国际疾病分类》(ICD-10)编码对患者进行年龄段划分。

### 2.2 原患疾病及ADR史

80例报告中,原患疾病为心血管系统疾病的51例(63.75%),主要为冠心病、心肌炎、心律失常、心力衰竭等,与说明书的适应证一致。其他如肺炎、支气管炎、骨折、恶性肿瘤等有29例(36.25%)。明确说明既往ADR史的报告5例(6.25%)(其中磺胺过敏史1例、甲钴胺过敏史1例,另3份报告未具体说明);有家族ADR史的报告1例(1.25%);大部分报告空缺或者填写“不详”、“无”。患者的既往和家族ADR史见表2。

### 2.3 用药情况

2.3.1 用法用量、稀释溶媒 80例患者均为静脉滴注,用法和用量均符合药品说明书中载明的用法和剂量,患者用药时间多为1d,占90%。80例报告中,有溶媒信息的55例(68.75%),其中完全按说明

表2 80例过敏性休克报告患者的既往和家族ADR史 (n,%)

既往ADR史	家族ADR史	ADR发生例次	构成比(%)
有	有	1	1.25
有	不详	4	5.00
无	无	40	50.00
无	不详	9	11.25
不详	无	2	2.50
不详	不详	23	28.75
未填写	未填写	1	1.25
合计		80	100.00

书推荐溶媒(5%葡萄糖注射液200~250ml)进行稀释的有18例,占有溶媒信息病例报告的32.73%。其他病例使用5%葡萄糖注射液100ml的7例(8.75%),使用0.9%氯化钠注射液100~250ml的22例(27.50%),使用果糖注射液、木糖醇注射液或葡萄糖氯化钠注射液250ml的各1例,另有3例(3.75%)使用5%葡萄糖注射液,2例(2.50%)使用0.9%氯化钠注射液,但稀释浓度不详。

2.3.2 联合用药情况 80例报告中,单独用药68例(85.00%),二联用药10例(12.50%),三联及以上联合用药2例(2.50%),联合使用的药品包括注射用单硝酸异山梨酯、注射用托拉塞米、烟酸注射液、盐酸倍他司汀注射液等。

### 2.4 ADR发生情况

2.4.1 ADR诱导时间 80例病例中,73例(91.25%)为首次给药后发生过敏性休克,4例(5.00%)在第2次给药,2例(2.50%)在第3次给药后发生过敏性休克,有患者最长在连续用药8d后出现过敏性休克。其中,43例(53.75%)发生在开始滴注用药后10min内,60例(75.00%)发生在30min以内,最快者发生在2min。ADR诱导时间分布见表3。

表3 80例过敏性休克报告患者的ADR诱导时间分布(n,%)

时间	例数	构成比(%)
0~5min	27	33.75
6~10min	16	20.00
11~30min	17	21.25
31~60min	3	3.75
1~24h	3	3.75
滴注过程中 <sup>a</sup>	10	12.50
用药当天 <sup>b</sup>	4	5.00
合计	80	100.00

注:<sup>a</sup>用药过程中出现ADR,无法确定具体发生时间;<sup>b</sup>用药当天出现ADR,无法确定具体发生时间。

2.4.2 转归 发生过敏性休克后,均经立即停药,给予吸氧、心电监护、抗过敏及糖皮质激素等对症治疗措施,好转53例(66.25%),痊愈27例(33.75%),无死亡病例报告。

### 3 讨论

#### 3.1 致过敏性休克相关因素分析

3.1.1 产品成分 查阅说明书,本品辅料为右旋糖酐 40,已有文献报道,右旋糖酐 40 可引起严重过敏反应甚至过敏性休克<sup>[11]</sup>,因此不能排除该药所致的过敏性休克由辅料引起。

3.1.2 患者因素 本文结果显示,注射用环磷腺苷葡胺引起过敏性休克的发生无明显性别差异;老年患者(65 岁及以上)居多,占 58.75%,这可能与其适应证人群有关。此外老年人基础疾病多,组织器官功能减退,机体免疫力降低,提示临床应重点加强对老年人群的药学监护,制定个体化给药方案。

从既往过敏史来看,80 例报告仅 6.25% 的报告明确患者有既往 ADR 史,仅 1 例报告有家族 ADR 史,大部分报告空缺或者填写“不详”、“无”。提示临床对过敏史的重视程度不够。临床医生在用药前应详细询问患者既往及家族 ADR 史,对有既往 ADR 史的患者加强用药后观察,一旦发生过敏反应,特别是过敏性休克,应立即停药并及时进行抢救。

3.1.3 临床用药 本组数据显示,在适应证方面,36.25% 的病例不符合说明书要求,有超适应证用药的情况。从稀释溶液选择来看,说明书规定的静脉滴注溶媒是 5% 葡萄糖注射液 200~500 ml。80 例报告中,仅 18 例(32.73%)完全按照说明书推荐溶媒进行稀释。27 例(49.09%)未使用推荐溶媒,18 例(36.00%)溶媒体积不符合要求。使用其他溶媒是否会影响药物的稳定性,或超浓度用药是否会导致 ADR 的发生,未见相关文献报道。但有文献表明使用本品的患者多具有心脏疾病,在选择稀释溶剂时应尽量避免电解质溶液,以免增加心脏负荷<sup>[12,13]</sup>。本组病例数较少,尚不能充分确定过敏性休克与浓度的相关性。

3.1.4 过敏性休克诱导时间 80 例患者中,60 例(75.00%)发生在用药后 30 min 内,最快的 1 例发生在药物滴注 2 min 后,提示注射用环磷腺苷葡胺引起的过敏性休克诱导时间短,以速发型为主。此外,7 例(8.75%)患者多次使用后发生过敏性休克,提示过敏性休克具有隐匿性和迟发性,对于 ADR 史阴性、既往用药未出现 ADR 或输液结束的患者曾使用同类药物或输液结束的患者,均不能掉以轻心。尤其在开始输注的 30 min 内应控制滴速,加强巡视,一旦发现患者有任何不适都应积极对症治疗。

3.1.5 联合用药 文献报道,联合使用多种药品时

的 ADR 发生率分别为:2~5 种为 4%,6~10 种为 10%,11~15 种为 28%<sup>[14]</sup>。本次分析显示有 3.75% (排除并用药为溶媒情况)的过敏性休克病例存在联合用药。联合使用多种药品可能发生相互作用,有可能增加过敏性休克的发生率及严重程度,故临床使用多种药品时更应谨慎。

#### 3.2 产品说明书分析

检索各企业本品现行版说明书,【不良反应】项下描述为“偶见心悸、心慌、头晕等症状”,内容较为简单。但检索文献已有多篇环磷腺苷葡胺导致过敏性休克的个例报道及报告综合分析<sup>[1-8,12,13]</sup>,ADR 累及多个系统/器官,临床表现形式多样,尤其是本组 80 例过敏性休克,严重程度远超说明书【不良反应】项关于该药的风险警戒。因此,提示现行版说明书在警示用药风险及指导临床合理用药方面存在缺陷。

#### 3.3 建议

注射用环磷腺苷葡胺目前广泛应用于多种疾病,上市后监测到的过敏性休克等严重 ADR 不容忽视。临床使用时,医务人员要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,对老人和有药物过敏史的患者要提高警惕。选择恰当的溶媒,并注意配伍溶媒剂量、滴速及用药时间。用药初期和首次用药时,应密切关注患者情况,若有不适立刻处理,防止严重 ADR/药品不良事件(ADE)的发生。

考虑到注射用环磷腺苷葡胺在临床应用中表现出的多样性 ADR/ADE,现有产品说明书相关安全性信息欠缺,不能够充分提示用药风险,需要相关持有人提高生产工艺及质量标准,持续关注该品种引起的新的以及严重的 ADR,尤其是过敏性休克,主动收集相关信息,并加大对国家中心反馈数据的分析,及时完善说明书安全性信息。

#### 参 考 文 献

- 1 嵇超峰,沈洪伟.注射用环磷腺苷葡胺致过敏性休克 1 例[J].药物流行病学杂志,2019,28(9):625-626
- 2 邢陈岑,岳玉.注射用环磷腺苷葡胺致过敏性休克 1 例[J].淮海医药,2017,35(2):封 4
- 3 宋爱丽,刘君.环磷腺苷葡胺致过敏性休克 1 例[J].药物流行病学杂志,2012,21(10):487
- 4 郑德泉,董国田.环磷腺苷葡胺滴注致速发过敏性休克 1 例[J].临床军医杂志,2011,39(5):912
- 5 陈春枚,费燕.注射用环磷腺苷葡胺致过敏性休克 1 例[J].中国医院药学杂志,2011,31(18):1566

# 基于上海市临床药事质量控制中心数据库的药物性肝损伤 药物警戒信号检测

张千<sup>1</sup> 颜明明<sup>1</sup> 赵晖<sup>1</sup> 吴舒珊<sup>2</sup> 李自然<sup>1</sup> 邱晓燕<sup>1</sup> 李中东<sup>1</sup> 钟明康<sup>1</sup>

(1.复旦大学附属华山医院 上海 200040; 2.美国内布拉斯加大学医学中心药学院)

**摘要 目的:**发现上海地区人群中疑似肝损伤报告相关的药物,为临床合理应用提供参考。**方法:**采用上海市临床药事质量控制中心数据库中上海市44家医院的药品不良反应(ADR)数据,筛选2017年1月1日~2018年12月31日与药物性肝损伤(DILI)相关的ADR病例,并应用报告比值比(ROR)法进行信号检测,分析药物和肝脏ADR信号之间的相关性。**结果:**获取ADR报告27 171份,与DILI相关的ADR报告918份(3.38%),女性发生DILI的风险高于男性( $P<0.000 1$ )。经ROR法检测得到35种药物与肝损伤可能相关。按ROR由大到小排名前10位的药物依次是奥氮平、阿托伐他汀、甲氨蝶呤、丙戊酸、对乙酰氨基酚、喹硫平、瑞舒伐他汀、利福平、伏立康唑和甲硫咪唑。此外,与肝损伤可能相关的35种药物中,奥氮平、乙胺丁醇、润燥止痒胶囊、美金刚和低分子肝素钙的药品说明书中没有发现肝损伤的相关风险提示。**结论:**在临床实践中,应重视监测各类药物与肝损伤之间的关系。利用ROR法进行ADR信号的数据挖掘,发现奥氮平、乙胺丁醇、润燥止痒胶囊、美金刚和低分子肝素钙存在潜在的DILI风险信号,并且这在过去的研究中并未得到证实。为了进一步证实这种潜在的相关性,需要未来更深入的临床研究。

**关键词** 药物性肝损伤;药品不良反应;报告比值比法;数据挖掘;药物警戒

**中图分类号:**R595.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2022)08-0537-07

**DOI:**10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.08.006

## Pharmacovigilance Signal Monitoring of Drug-induced Liver Injury Based on Shanghai Quality Control Center of Hospital Pharmaceutical Administration Database

Zhang Qian<sup>1</sup>, Yan Mingming<sup>1</sup>, Zhao Hui<sup>1</sup>, Wu Shushan<sup>2</sup>, Li Ziran<sup>1</sup>, Qiu Xiaoyan<sup>1</sup>, Li Zhongdong<sup>1</sup>, Zhong Mingkang<sup>1</sup>

1.Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; 2.College of Pharmacy, University of Nebraska Medical Center, U.S.A.

**ABSTRACT Objective:**To find out drugs related suspected liver injury reports in Shanghai population, and provide reference for rational clinical application. **Methods:**Cases of drug-induced liver injury (DILI) were screened between 1st January 2017 to 31st December 2018 by using adverse drug reaction (ADR) data from 44 hospitals in Shanghai, China. The detected signals that drugs related liver injury were analyzed by using reporting odds ratio (ROR). **Results:**The 27 171 of ADR cases were extracted. The 918 (3.38%) of them were related between drugs and liver injury, and the risk of DILI in women was higher than that in men ( $P<0.000 1$ ). The 35 of ADR signals related liver injury were filtered by using

**基金项目:**上海市2019年度“科技创新行动计划”软科学研究领域重点项目(编号:19692107000);上海市优秀青年临床药师培养计划(编号:201801-202012);上海市“医苑新星”青年医学人才培养资助计划-临床药师项目[编号:沪卫人事(2021)99]

**通信作者:**颜明明 Tel:(021)52888712 E-mail:yanmingming@huashan.org.cn

6 石千伟. 环磷腺苷葡甲胺致1例速发型过敏性休克[J]. 药学与临床研究, 2011, 19(4): 365

7 赵树芬, 唐福爱. 1例环磷腺苷葡甲胺致过敏性休克的护理[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(3): 345

8 白杨. 环磷腺苷葡甲胺致过敏性休克1例[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2007, 14(1): 32

9 滕威, 逢晓云. 某三甲医院2009年至2019年药物相关过敏性休克报告分析与救治[J]. 中国药物警戒, 2022, 19(2): 196-199

10 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]. (2012-11-01)[2021-07-01]. http://

111.202.232.186/CDR/help/index/index.html

11 张翼. 右旋糖酐40致过敏性休克2例[J]. 医药导报, 2010, 29(5): 690

12 刘赛月, 胡婷霞. 969例环磷腺苷葡甲胺注射剂不良反应报告分析[J]. 中国药物警戒, 2018, 15(8): 481-484

13 洪文英, 王述蓉. 环磷腺苷葡甲胺致不良反应文献分析[J]. 中国药房, 2016, 27(32): 4518-4521

14 刘峰, 刘锐锋. 191例药物致过敏性休克不良反应文献分析[J]. 中国药房, 2013, 24(30): 2854-2856

(2021-12-07 收稿 2022-04-30 修回)