

· 药物警戒与安全用药 ·

西咪替丁注射剂不良反应分析

王慧¹ 赵丽¹ 王蓓丽¹ 杨林慧²

[1. 湖北省药品(医疗器械)不良反应监测中心 武汉 430071; 2. 华中科技大学同济医学院药学院]

摘要 目的:分析西咪替丁注射剂的药品不良反应(ADR),为临床安全用药提供参考。**方法:**对西咪替丁注射剂在我国上市及管理情况、国家药品不良反应监测系统湖北省数据库 ADR 报告、国内西咪替丁注射剂 ADR 文献资料,根据个例文献及临床研究文献进行分类汇总,提取病例信息进行整理与分析。**结果:**我国上市的西咪替丁注射剂均为国产药品,其所致 ADR 类型广泛,可致多系统-器官损害,常见 ADR 为神经毒性、全身性损害、心血管系统损害和呼吸系统损害,严重可致过敏性休克、心脏骤停、肝功能损害等,老年患者和儿童用药发生严重 ADR 的风险增加,临床超剂量和超适应症用药应予以关注。**结论:**为保障公众用药安全,上市许可持有人、医疗机构和监管监测部门应共同努力,加强药品 ADR 监测工作,规范临床合理用药,完善药品说明书不良反应和特殊人群用药等安全性信息。

关键词 西咪替丁;注射剂;药品不良反应;用药安全

中图分类号:R975⁺.2 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2022)03-0162-05

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.03.004

Analysis of Adverse Reactions of Cimetidine Injection

Wang Hui¹, Zhao Li¹, Wang Beili¹, Yang Linhui²

1. Hubei Center for ADR Monitoring, Wuhan 430071, China; 2. Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology

ABSTRACT Objective: To analyze the adverse drug reaction (ADR) of cimetidine injection and provide reference for its rational clinical safe use. **Methods:** To summarize and analyze the materials about the marketing and management of cimetidine injection in China, and the ADR reports from the database of Hubei Province of the National Adverse Drug Reaction Monitoring System as well as the domestic literatures of cimetidine injection ADR based on case reports and clinical research, and extract case information for sorting and analysis. **Results:** The cimetidine injection listed in China were all domestically-produced medicines. Cimetidine injection might cause many types of adverse reactions, including common ones of neurotoxicity, systemic damage, cardiovascular system damage and respiratory system damage, and more serious ones of severe anaphylactic shock, cardiac arrest, liver function impairment, etc. In addition, more attention should be paid to the elderly patients and children who have an increased risk of severe ADR, and clinical over-dose and over-indications. **Conclusion:** In order to ensure the public use of cimetidine injection, the listed license holders, medical institutions and supervision departments should work together to strengthen the monitoring of adverse drug reactions/events, standardize the clinical rational medication, and improve the safety information such as drug instructions of adverse reactions and medication for special people.

KEY WORDS Cimetidine; Injection; Adverse drug reactions; Safe medication

西咪替丁为组胺 H₂ 受体阻断药,是较常用的抑制胃酸和抗溃疡药物,能竞争性地阻断组胺与胃壁细胞上的 H₂ 受体结合,抑制基础胃酸分泌及由组胺及食物刺激后引起的胃酸分泌,降低胃蛋白酶的活性^[1]。临床用于治疗十二指肠溃疡、胃溃疡和上消化道出血等。

近年来,国家药品不良反应监测系统湖北省数

据库收集的西咪替丁注射剂药品不良反应(ADR)报告日益增多,其中多例涉及过敏性休克、寒战、发热、心血管系统损害等严重 ADR。为深入了解该药品的安全性,本文对西咪替丁注射剂在我国的上市及管理情况,国家药品不良反应监测系统湖北省数据库西咪替丁注射剂 ADR 报告,以及西咪替丁相关 ADR 的国内文献报道等资料进行收集整理与分析,

分析西咪替丁注射剂的药品不良反应,为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

查询国家药品监督管理局官网,收集西咪替丁注射剂在我国上市及管理情况。

检索国家药品不良反应监测系统湖北省数据库(以下简称“湖北省数据库”)2011~2021年西咪替丁注射剂ADR报告,筛选关联性评价为可能、很可能、肯定的病例纳入统计,同时,根据《药品不良反应报告和监测管理办法》(原国家卫生部第81号令)严重药品不良反应判断标准(严重药品不良反应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)进行分类。采用Excel软件统计分析总体ADR报告及严重ADR报告中患者人口学特征、用药原因、每日用药量、ADR累及系统-器官及表现等。

检索中国知网(CNKI)和万方数据(WanFang Data),以“主题(西咪替丁/甲氰咪胍)+篇关摘(不良反应/毒性/副作用)”或“篇名(西咪替丁/甲氰咪胍)+篇名(致/导致)”为检索式、1990~2021年为时间范围,检索西咪替丁注射剂ADR的国内文献报道,共检出文献报道495篇,再剔除356篇(剔除标准为:西咪替丁片剂、无ADR或副作用内容、ADR与药品明确无关联性的、重复下载的、二次文献研究、毒理性研究、摘要类文献等)。对纳入统计的文献根据个例文献及临床研究文献进行分类,然后全文提取病例资料,包括患者年龄、性别、原患疾病、用药原因、每日用药量、ADR累及系统-器官及表现等,录入Excel软件进行统计分析。

2 结果

2.1 我国上市及管理情况

目前,我国上市的西咪替丁注射剂都为国产药品,包括西咪替丁注射液、注射用西咪替丁和西咪替丁氯化钠注射液3种制剂,涉及46家药品生产企业,51个批准文号,其中西咪替丁注射液批准文号39个,注射用西咪替丁批准文号10个,西咪替丁氯化钠注射液批准文号2个。

2.2 国家药品不良反应监测系统湖北省数据库分析

2.2.1 总体情况

2011~2021年,湖北省数据库共

收到西咪替丁注射剂ADR报告695例,其中严重的ADR报告58例,无死亡报告。

2.2.2 人口学特征 湖北省数据库西咪替丁注射剂ADR报告中,男、女病例数分别为331人和364人,比例为0.91:1;年龄段主要集中在中年期(45~65岁),占比34.77%,其次为青壮年期(15~44岁)及老年期(≥65岁),分别占比31.27%和22.78%。严重的ADR报告中,男女病例数分别为30人和28人,比例为1.1:1,年龄主要集中在中年期(45~65岁),占比为33.56%,其次为老年期(≥65岁)和青壮年期(15~44岁),占比分别为29.03%和23.90%。结果见图1。

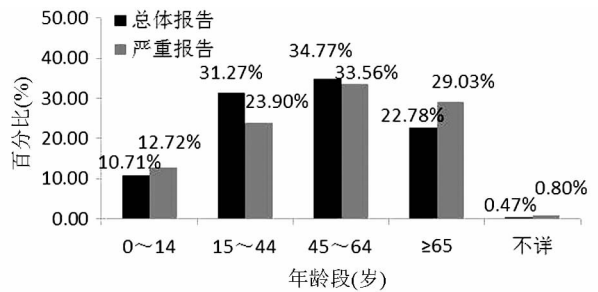


图1 国家药品不良反应监测系统湖北省数据库患者年龄段构成比分布情况

2.2.3 用药原因 ADR报告提示,患者原始用药原因主要为消化道溃疡、各类胃(肠)炎、消化道出血等疾病,报告数为421例(占比60.60%),其次为胆囊炎、阑尾炎、胰腺炎、肝炎、肠梗阻等,报告数为63例(占比9.01%),再次是以脑梗死、脑出血、高血压、冠心病为主的心脑血管疾病的辅助用药,报告数为32例(占比4.60%),另外,用药原因还包括肿瘤、各类创伤、免疫系统疾病、呼吸道感染等。严重的ADR报告中,心脑血管疾病占比约增加2%,其他无显著变化。

2.2.4 每日用药量 西咪替丁静脉滴注每日用药量在说明书规定范围内(0.2~2g)的病例数为650例(占比93.51%),低于每次最低用药剂量0.2g的有28例(占比4.03%),高于每日最高剂量2g的有1例(占比0.17%),剂量不详(包括每日用量严重脱离实际的16例(占比2.30%)。严重的ADR报告中,每日西咪替丁用药量0.2~2g的53例(占比93.10%),低于0.2g的3例(占比5.17%),高于2g的1例(占比1.72%)。结果见图2。

2.2.5 ADR累及系统-器官及ADR表现情况 西咪替丁注射剂ADR报告共涉及18个系统-器官损害,排名前5位分别为胃肠损害(占比27.98%)、全身性损害(占比17.66%)、皮肤及其附件损害(占比

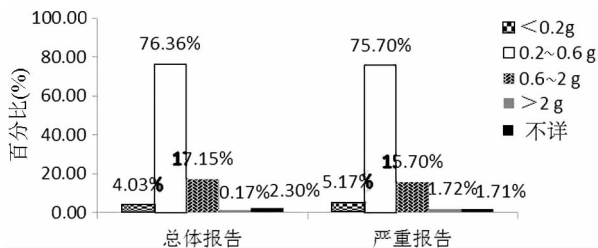


图2 国家药品不良反应监测系统湖北省数据库 每日用药量构成比分布情况

17.06%)、神经系统损害(占比 14.48%)和心血管系统损害(占比 6.23%);ADR 表现主要为头晕、瘙痒、皮疹、恶心、口干、寒战、腹泻、心悸、呕吐、腹胀、头痛、胸闷、潮红、呼吸困难、发热、腹痛、过敏样反应等。

严重的 ADR 报告累及系统-器官损害主要为全身性损害(占比 31.64%)、呼吸系统损害(占比 12.78%)、心血管系统损害(占比 11.23%)、神经系统损害(占比 10.40%)和免疫功能紊乱和感染(占比 8.22%)。ADR 表现主要为寒战、呼吸困难、胸闷、过敏性休克、高热、心悸、发热、头晕、呕吐、过敏样反应、肝功能异常等。结果见图 3。

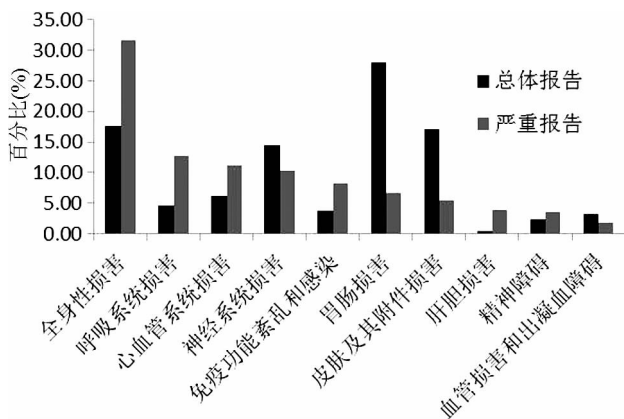


图3 国家药品不良反应监测系统湖北省数据库 ADR 累及系统-器官排名前 10 名

2.3 国内文献资料分析

纳入统计分析的文献 118 篇,其中个例报道 91 篇,涉及个例病例 126 例,临床研究报道 27 篇,均为临床观察性研究。

2.3.1 个例报道 126 例病例中,其中男 76 例,女 50 例,男女比例 1.5 : 1;年龄最小 13 岁,最大 96 岁,年龄段主要分布在青壮年期,其次为中年期和老年期。与湖北省数据库相比,青壮年期患者和老年期患者占比有所增加,儿童及中年期患者占比有所下降。结果见图 4。

126 例病例中明确 ADR 发生时间的 109 例,最短为用药后 1 min,最长为用药后第 18 天。ADR 发生时

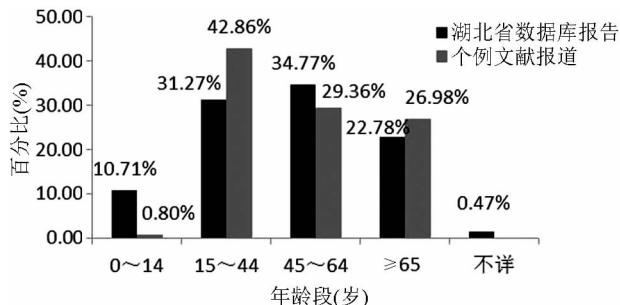


图4 国家药品不良反应监测系统湖北省数据库与个例文献报道患者年龄段构成比分布

间主要分布在用药后 1~10 d,占比 36.70%,其次为用药后 10 min 内,占比 26.60%。这一结果与湖北省数据库中严重的 ADR 主要集中在用药 2 h 内发生有所不同。可能因为,文献报道的病例主要以神经系统损害病例居多,而湖北省数据库中 ADR 报告主要以全身性损害病例居多。结果见图 5。

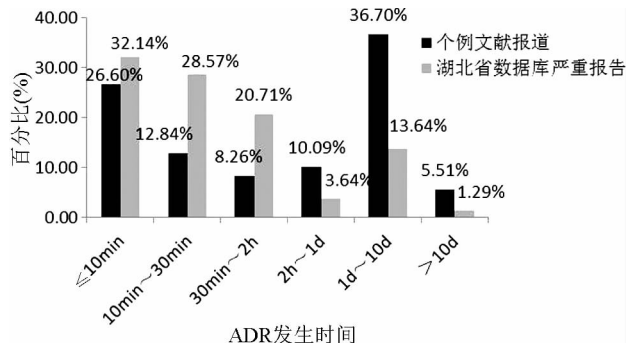


图5 国家药品不良反应监测系统湖北省数据库严重报告与个例文献报道 ADR 发生时间

126 例病例的原患疾病主要以十二指肠溃疡,胃炎、消化道出血、消化道溃疡为主。结果表 1。126 例病例涉及 ADR 表现 249 例次,累及 12 个系统-器官损害,排名前 5 位的分别是精神障碍(占比 35.54%)、神经系统损害(占比 16.06%)、全身性损害(占比 12.85%)、心血管系统损害(9.24%)和呼吸系统损害(8.84%)。ADR 表现前 10 位是胸闷、精神异常、胡言乱语、烦躁、呼吸困难、头晕、头痛、定向障碍、心跳停止、幻觉等。结果见表 2。

表1 西咪替丁注射剂个例文献报道用药原因统计

用药原因	报告数	构成比(%)
十二指肠溃疡	27	21.43
胃炎	19	15.08
消化道出血	18	14.29
消化道溃疡	15	11.90
预防应激性溃疡	11	8.73
腹痛	6	4.76
其他	30	23.81
合计	126	100.00

表2 西咪替丁注射剂个例文献报道累及系统-器官情况

分类	ADR名称(例次)	总例次	构成比(%)
精神障碍	精神异常(15)、胡言乱语(15)、烦躁(15)、定向障碍(7)、幻觉(6)、幻听(5)、谵语(4)、幻视(4)、意识不清(2)、嗜睡(2)、神志淡漠(2)、精神障碍(2)、多语(2)、自言自语(1)、异常兴奋(1)、妄想(1)、失语(1)、失眠(1)	86	34.54
神经系统损害	头晕(7)、头痛(7)、肢体抽搐(5)、震颤(3)、意识丧失(3)、言语不清(3)、肢体麻木(2)、抽搐(2)、小脑平衡机能失调(1)、双上肢雷诺综合征(1)、麻痹(1)、帕金森病表现(1)、面部抽搐(1)、麻木(1)、肌肉震颤(1)、感觉异常(1)	40	16.06
全身性损害	胸闷(17)、面色苍白(5)、乏力(3)、昏厥(2)、畏寒(2)、面部潮红(1)、高热(1)、濒死感(1)	32	12.85
心血管系统损害	心跳停止(6)、口唇紫绀(3)、血压上升(2)、血压降低(2)、心律失常(2)、心悸(2)、窦性心动过缓(2)、休克(1)、心率减慢(1)、心动过缓(1)、频发室性早搏(1)	23	9.24
呼吸系统损害	呼吸困难(9)、气短(6)、哮喘(2)、呼吸停止(2)、咳嗽(1)、喉头阻塞(1)、喉头水肿(1)	22	8.84
皮肤及其附件损害	皮疹(5)、瘙痒(3)、斑丘疹(2)、荨麻疹(1)、过敏性皮炎(1)	12	4.82
血液系统损害	再生障碍性贫血(3)、血细胞减少(2)、全血细胞减少(2)、粒细胞减少(2)、急性药物性溶血(1)、白细胞减少(1)	11	4.42
胃肠损害	恶心(4)、呕吐(3)、腹胀(2)、腹痛(1)	10	4.02
免疫功能紊乱和感染	过敏性休克(4)	4	1.61
泌尿系统损害	血尿(1)、无尿(1)、肾功能衰竭(1)、尿黄(1)	4	1.61
肌肉骨骼损害	肌肉疼痛(2)、四肢痉挛(1)	3	1.20
肝胆损害	药物性肝炎(1)、急性肝损害(1)、重度黄疸(1)	3	1.20
合计		249	100.00

2.3.2 临床研究文献 对纳入的临床研究文献^[2-13]中涉及西咪替丁相关ADR情况进行概述:西咪替丁导致ADR临床表现类型广泛,主要为:①中枢及外周神经系统损害(ADR表现为头晕、头痛、眩晕、疲劳、失眠、嗜睡、易激动、烦躁不安、定向障碍、肌肉抽搐、语言含糊不清、幻想、妄想、精神紊乱、潮红等);②消化系统反应(ADR表现为口干、纳差、恶心、呕吐、腹胀、腹痛、腹泻、便秘、肠梗阻、血清转氨酶升高、肝功能损害、黄疸等);③对造血系统反应(ADR表现为粒细胞减少、血小板减少、骨髓抑制,再生障碍性贫血等);④泌尿系统反应(ADR表现为急性间质性肾炎、蛋白尿、肾功能衰竭等);⑤内分泌和皮肤影响(ADR表现为男性乳房发育症,女性溢乳症、血清催乳素增高、性欲减退、阳痿、精子减少、高血糖、甲状腺功能异常、皮肤粗糙、干燥、皮脂

分泌减少等);⑥心血管系统反应(ADR表现为心动过缓,面部潮红、血压骤降、房性早搏、心跳呼吸骤停、呼吸短促、呼吸困难、心律失常、房室传导阻滞等);⑦免疫功能紊乱(ADR表现为过敏反应、过敏性休克等);⑧呼吸系统反应(ADR表现为咳嗽、呼吸困难、憋气、气短等);⑨其他(ADR表现为发热、流感样症状、脱发、牙齿松动、视觉异常等)。

3 讨论

3.1 关注西咪替丁注射剂常见ADR风险

西咪替丁注射剂常见ADR主要为神经毒性反应、全身性损害和心血管系统损害等,以神经毒性最为常见,临床表现为头晕、头痛、嗜睡、烦躁、抽搐、麻木、谵妄,少数患者可出现幻觉、幻听、癫痫样发作、胡言乱语等精神异常反应。发生机制为西咪替丁透过血脑屏障阻滞了中枢神经系统H₂受体,使突触前膜的神经冲动不能传导至后膜所致^[14]。全身性损害表现为胸闷、畏寒、乏力、发热、苍白、不适、输液反应、口唇水肿等,一般伴随着其他系统如呼吸系统、消化系统损害等,多数停药后或简单处理可自行消失。心血管系统损害表现为心悸、心动过缓或过速、心律失常、血压下降、房性早搏,严重可致心跳骤停、休克,有关文献提示,其发生机制是西咪替丁阻断心脏H₂受体,同时增加了对H₁受体的刺激,使房室传导时间延长,产生房室传导。

3.2 关注西咪替丁注射剂严重ADR风险

严重ADR主要为过敏性休克、心脏骤停、肝功能损害等,过敏性休克临床表现为血压下降,寒战、面色苍白,意识障碍、神志不清、四肢厥冷、呕吐、呼吸困难等,ADR损害累及多系统,以免疫功能紊乱和感染、全身性损害最为明显,发生时间主要集中在用药10min内,用药30min内占比约80%。一般认为,西咪替丁注射剂所致的过敏性休克与剂量、疗程无关,与患者体质的特异反应有关。

西咪替丁致心脏骤停事先伴随着胸闷、气促、意识丧失等,有文献认为西咪替丁阻断H₂受体,介导了冠状动脉扩张,使心脏起搏传导系统局部缺血,同时加强H₁受体刺激效应,延长房室传导时间导致房室传导阻滞,窦性停搏,严重时致心跳、呼吸停止^[15]。致肝功能损害临床表现为转氨酶升高、胆红素升高、黄疸、纳差等。西咪替丁引起肝脏损害,特点表现为可逆性,当停药3~6周以后,肝功能得到恢复。西咪替丁本身是一种肝药酶抑制药,使药物代谢降低,出现轻度肝实质坏死和肝门区呈桥形坏

死及炎性浸润,造成 ALT、AST、谷氨酰转肽酶、总胆红素升高,肝内胆胆汁淤积,少数患者可导致肝功能严重损害和肝组织坏死^[16]。

3.3 关注老年和儿童的用药风险

图 1 提示,65 岁以上老年患者和 14 岁以下儿童严重 ADR 占比高于总体报告占比,提示老年人和儿童用药发生严重 ADR 的风险更高。文献报道也佐证西咪替丁注射剂致神经系统损害多发于神经系统功能不完善或下降的人群,老年和儿童用药会增加用药风险^[17]。另外,西咪替丁注射剂产品说明书中未提及老年和儿童的用法用量。儿童各器官发育不成熟,老年人药物代谢及排泄能力降低,血脑屏障的作用变弱,更易发生药物蓄积而出现毒性反应^[18],故对老年和儿童应慎用。

3.4 关注不合理用药风险

西咪替丁注射剂临床不合理用药现象仍存在,中国药典临床用药须知中规定西咪替丁注射剂静脉滴注每日最高剂量不宜超过 2 g^[19],湖北省数据库报告中有 0.17%的报告存在超剂量用药。另外,现行说明书规定严重心脏及呼吸系统疾患慎用,而湖北省数据库的报告中,用药原因以冠心病等为主的严重心血管疾病及严重呼吸系统疾病用药仍然存在。

3.5 相关意见和建议

为促进临床合理用药,防范 ADR 发生,保障公众用药安全,建议从以下 4 方面开展工作:①完善现行说明书安全性信息,上市后 ADR 监测数据和文献报道提示西咪替丁注射剂可致多器官-系统损害,但现行产品说明书安全性信息提示不足,未能充分反映用药风险,根据《药品说明书和标签管理规定》相关要求,建议完善现行说明书不良反应和特殊人群用药等安全性信息。②规范临床用药。西咪替丁注射剂临床不合理用药现象仍存在,建议医务人员严格按照说明书用药,规避禁忌证用药、超剂量用药等,防范 ADR 发生。③关注儿童和老年群体的用药安全,老年人和儿童使用西咪替丁注射剂发生严重 ADR 的风险增高,建议规范老幼人群的临床用药。④加强药品 ADR 监测工作,ADR 监测是药品安全性监管的重要组成部分,是药品风险管理采取风险防控的依据,建议监管监测部门、药品上市许可持有

人、医务人员共同努力,加强药品 ADR 监测工作,保障公众的用药安全。

参 考 文 献

- 1 王子童. 西咪替丁的作用机制及临床应用研究进展[J]. 现代医学与健康研究电子杂志,2019,3(7):6-7
- 2 徐瑞. 西咪替丁致不良反应 130 例分析[J]. 临床合理用药杂志,2015,8(5):96-97
- 3 何勇. 奥美拉唑与西咪替丁治疗应激性胃溃疡的效果及不良反应率分析[J]. 家庭医药,2019(6):124-125
- 4 李雪. 西咪替丁+复方甘草酸苷对小儿过敏性紫癜的作用研究[J]. 全科口腔医学电子杂志,2019,6(6):125-128
- 5 谢珍香. 西咪替丁的不良不良反应及应用注意事项[J]. 健康必读(中旬刊),2013,12(2):269
- 6 程元武. 喜炎平联合西咪替丁治疗小儿病毒性肠炎的效果及安全性和不良反应分析[J]. 母婴世界,2018(15):93
- 7 辛丽霜. 西咪替丁的临床应用及不良反应防治[J]. 心理医生,2017,23(23):121-122
- 8 张晓莉. 306 例西咪替丁不良反应的分析[J]. 中国医药指南,2014,12(21):72-73
- 9 邵香敏. 107 例西咪替丁不良反应统计分析[J]. 临床研究,2016,24(5):86-87
- 10 刘玉明,何颖,沈先荣. 西咪替丁应用的安全性研究进展[J]. 中国医药导报,2017,14(26):29-32
- 11 李建伟. 关于西咪替丁的副作用及不良反应的探讨[J]. 中国伤残医学,2012,20(12):216-217
- 12 冯新,刘建荣,李连鑫. 西咪替丁致不良反应综述[J]. 兵团医学,2006(2):53-55
- 13 谭宏飞,王克儒. 20 例西咪替丁引起副作用的综合分析[J]. 中国现代医生,2008,46(16):100-101
- 14 杨瑜明. 三代 H₂受体阻滞剂致药物性精神病比较[J]. 中华消化杂志,2003,23(6):380-381
- 15 贾娜,杜俊山. 西咪替丁可引起过敏性休克[J]. 首都医药,2006,13(13):23-24
- 16 王丽,徐珽,唐尧. 306 例西咪替丁不良反应文献分析[J]. 中国药房,2008,19(17):1347-1349
- 17 刘彦. 66 例西咪替丁注射液致神经系统损害分析[J]. 中国医药指南,2012,10(22):253-254
- 18 冯俊. 浅论使用西咪替丁对老年患者精神行为的影响[J]. 当代医药论丛,2014(10):271-272
- 19 中国药典临床用药须知 2010 年版[S]. 2010:359

(2021-10-13 收稿 2022-01-10 修回)