

284例甘油果糖注射液致不良反应/不良事件报告分析

李文武*,王 丽(河南省食品药品评价中心,郑州 450004)

中图分类号 R743 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)30-4226-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.30.18

摘要 目的:探讨甘油果糖注射液致不良反应(ADR)/不良事件(ADE)的一般规律和特点,为临床合理用药提供参考。方法:检索河南省ADR监测中心2004年1月1日—2014年10月31日收到的甘油果糖注射液致ADR/ADE病例报告,就收集到的284例ADR/ADE相关信息进行统计和分析,并与国内11家药品生产企业的药品说明书进行对比分析。结果:甘油果糖注射液致ADR/ADE与性别有关,成年男性居多;用药30 min内发生ADR/ADE;临床主要表现为皮肤及其附件损害、用药部位损害和全身性损害。11家药品生产企业的药品说明书中注意事项描述差异较大。结论:临床应加强对甘油果糖注射液ADR/ADE的监测,并完善药品说明书,尽量避免或减少ADR/ADE的发生,确保临床用药安全。

关键词 甘油果糖注射液;不良反应/不良事件;药品说明书;分析

Literature Analysis of 284 Cases of ADR/ADE Induced by Glycerol Fructose Injection

LI Wen-wu, WANG Li (Food and Drug Evaluation Center of Henan Province, Zhengzhou 450004, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the general rules and characteristics of ADR/ADE induced by Glycerol fructose injection and provide reference for clinical ration drug use. METHODS: 284 cases of ADR/ADE induced by Glycerol fructose injection from Jan. 2004 to Oct. 2014 in Drug ADR Monitoring Center of Henan Province were statistically analyzed and comparatively analyzed with the drug instructions in 11 domestic drug manufacturing enterprises. RESULTS: ADR/ADE induced by Glycerol fructose injection was related to gender, mainly adult male, and ADR/ADE might occurred within 30 min; main clinical manifestations were skin and its appendages damages, medication site damage and systemic damage. There were larger differences among the notes description in the package inserts from 11 drug manufact urers. CONCLUSIONS: The clinic should strengthen the monitoring of ADR/ADE induced by Glycerol fructose injection, try to avoid or reduce the incidence of ADR, improve the drug instructions and ensure medication safety.

KEYWORDS Glycerol fructose injection; Adverse drug reaction/adverse drug event; Instruction; Analysis

甘油果糖注射液是甘油与果糖的复方制剂,1993年在我国批准上市^[1],临床用于治疗脑血管病、脑外伤、脑肿瘤、颅内炎症及其他原因引起的急慢性颅内压增高、脑水肿等症。本品可使脑水分含量减少,降低颅内压,因药性相对温和,降低颅内压作用起效较缓,持续时间较长,不增加肾脏负担,对体内电解质平衡无不良影响,糖尿病患者亦可应用^[2]。为了解该药对人体各器官的影响,避免相关不良反应(ADR)/不良事件(ADE)的发生,笔者收集和分析了甘油果糖注射液致ADR/ADE的相关报告。

1 资料与方法

笔者通过对2004年1月1日—2014年10月31日河南省ADR监测中心数据库收集到的284例甘油果糖注射液致ADR/ADE病例报告的性别、年龄、原患疾病、给药途径、ADR/ADE发生时间、ADR/ADE累及器官/系统及临床表现、转归等信息进行统计和分析,并与国内11家药品生产企业的药品说明书进行比较。

2 结果

2.1 患者性别与年龄分布

284例病例中,男性186例,女性98例;最小年龄22天,最大年龄92岁。患者性别与年龄分布见表1。

2.2 用药剂量及给药途径

284例病例均按药品说明书中推荐的剂量及给药途径用

药。成人250~500 ml,每日1~2次,每500 ml需滴注2~3 h,250 ml需滴注1~1.5 h。可根据患者年龄、症状适当增减。

表1 患者性别与年龄分布(例)

Tab 1 Distribution of patients' gender and age (case)

年龄,岁	男性	女性	合计	构成比,%
0~18	6	3	9	3.17
19~44	68	30	98	34.51
45~64	69	40	109	38.38
≥65	43	25	68	23.94
合计	186	98	284	100

2.3 用药适应证

284例病例中,185例(65.14%)按药品说明书适应证用药,主要为脑出血、脑外伤、脑梗死等引起的急慢性颅内压增高、脑水肿等;99例(34.86%)为超适应证用药,主要用于骨折、外伤等所致的水肿等。

2.4 ADR/ADE发生时间

284例病例中,用药30 min内发生ADR/ADE例数最多;最早发生在用药3 min后,最晚发生在用药18 d后。ADR/ADE发生时间见表2。

2.5 ADR/ADE累及器官/系统及临床表现

284例病例中,ADR/ADE的临床表现以皮肤及其附件损害、用药部位损害、全身性损害较为多见。ADR/ADE累及器官/系统及临床表现见表3。

2.6 ADR/ADE转归

284例病例中,283例经停药或对症治疗好后转或治愈;1

*副主任药师,硕士。研究方向:药械安全性监测。电话:0371-60956908。E-mail:284685145@qq.com

例患者有瘙痒加重后遗症,给予氯雷他定治疗后仍未好转。

表2 ADR/ADE 发生时间

Tab 2 Occurrence time of ADR/ADE

时间	例数	构成比, %
≤30 min	128	45.07
31~60 min	85	29.93
61 min~1 d	50	17.61
>1 d	21	7.39
合计	284	100

表3 ADR/ADE 累及器官/系统及临床表现

Tab 3 ADR/ADE involving organs or systems and clinical manifestations

累及器官/系统	临床表现	例次	构成比, %
皮肤及其附件损害	皮疹(51)、瘙痒(39)、荨麻疹(3)、多汗(2)、红斑疹(2)、皮肤溃疡(1)、斑丘疹(1)	99	25.13
用药部位损害	注射部位疼痛(57)、静脉炎(11)、注射部位肿胀(12)、注射部位瘙痒(3)、注射部位皮疹(3)、注射部位麻木(2)	88	22.34
全身性损害	寒战(44)、发热(38)、乏力(1)、发冷(1)、胸痛(1)、苍白(1)、心前区痛(1)	87	22.08
胃肠道系统损害	恶心(26)、口渴(9)、呕吐(7)、消化系统反应(1)、腹痛(1)、咽下困难(1)、胃肠道出血(1)	46	11.68
中枢及外周神经系统损害	头痛(19)、憋气(5)、焦虑(2)、精神障碍(2)、头晕(2)、抽搐(1)、厌食(1)	32	8.12
心血管系统损害	心悸(12)、潮红(1)、心脏不适(1)、高血压(1)、血压升高(1)	16	4.06
呼吸系统损害	胸闷(7)、呼吸困难(2)、呼吸急促(1)	10	2.54
泌尿系统损害	血尿(7)、尿异常(2)、血红蛋白尿(1)	10	2.54
其他	溶血(2)、关节痛(1)、酸中毒(1)、肝功能异常(1)、胆红素升高(1)	6	1.52
合计		394	100

2.7 相关药品说明书

对收集到的国内11家药品生产企业的药品说明书进行对比分析发现,药品说明书中适应症、用法用量、禁忌、儿童用药、药物相互作用等项描述基本一致,详见表4。部分内容描述不一致或信息缺失,具体表现在:(1)警示语。仅2家药品生产企业的药品说明书中标注有:①“本品使用前请详细检查,如有溶液浑浊、异物、瓶口松动、漏液、瓶身或瓶口裂纹者,请勿使用”。②“本品一经使用,必须一次性用完”和“使用前请认真检查,如存在药液浑浊或有异物、瓶身有裂纹、瓶口松动等情况切勿使用”的警示语。(2)不良反应。6家药品生产企业的药品说明书描述“本品一般无不良反应,偶有瘙痒、皮疹、头痛、恶心和溶血现象”,另5家药品生产企业的药品说明书除描述有上述信息外,还描述了:“应用本品可出现以下不良反应:①酸中毒(发生率不明):可能发生乳酸性酸中毒,应给予碳酸氢钠注射液等;②其他不良反应,a.0.1% < 发生率 < 5%:尿潜血、血红蛋白尿、血尿、尿频,恶心,低钾血症,头痛、口渴。b.发生率 < 0.1%:呕吐,高钠血症、糖尿病高渗性非酮症昏迷、高血糖、臂痛、血压升高”。(3)注意事项。7家药品生产企业的药品说明书标有“滴注过快可发生溶血、血红蛋白尿”;4家药品生产企业的药品说明书有“伴有严重肾功能不全患者,因排泄减少使本品在体内蓄积,可使血容量明显增加,加重了心脏负荷,诱发或加重心力衰竭”;2家药品生产企业的药品说明书有“使用前必须认真检查,如发现容器渗漏、药液混浊切勿使用”;5家药品生产企业的药品说明书有“在外界温度较低时,使用本品前应将其加热至体温”;3家药品生产企业的药品说明书有“长期使用要注意防止水、电解质紊乱,本品仅通过静脉给药,使用时勿漏出血管”的风险提示。(4)孕妇及哺乳期妇女用药。仅3家药品生产企业的药品说明书描述有“本品未在

孕妇及哺乳期妇女中进行临床研究,暂不推荐使用本品”,余8家药品生产企业的药品说明书该项信息缺失。(5)有效期。10家药品生产企业的药品说明书有效期为18个月,1家药品生产企业的药品说明书有效期为24个月。

表4 甘油果糖注射液说明书相同项

Tab 4 Comparison of instructions of Glycerol fructose injection from 11 enterprises

项目	描述内容
适应症	用于脑血管病、脑外伤、脑肿瘤、颅内炎症及其他原因引起的急性慢性颅内压增高和脑水肿等症。
用法用量	静脉滴注,成人一般一次250~500 ml,每日1~2次,每500 ml需滴注2~3 h,250 ml需滴注1~1.5 h。根据年龄,症状可适当增减。
禁忌	以下患者禁用:(1)遗传性果糖不耐症患者;(2)对本品任一成分过敏者;(3)高钠血症、利尿和严重脱水者。
儿童用药	未进行该项实验且无可靠参考文献。
药物相互作用	未进行该项实验且无可靠参考文献。
药物过量	未进行该项实验且无可靠参考文献。

3 讨论

3.1 ADR/ADE与患者性别、年龄

284例病例中,以成年男性患者居多。可能与男性罹患脑外伤几率较大、导致甘油果糖注射液使用率较高有关。

3.2 ADR/ADE发生时间的特点

ADR/ADE发生时间最短为用药3 min后,最长为用药18 d后,用药30 min内(45.07%)发生较多。说明甘油果糖注射液所致ADR/ADE以速发型为主。因此,医护人员应重点观察用药后30 min内的临床反应,如发现异常,应立即停药,并采取积极救治措施,以减少ADR/ADE的发生

3.3 ADR/ADE累及器官/系统及临床表现的特点

甘油果糖注射液致ADR/ADE可累及多个器官/系统,主要以皮肤及其附件损害、用药部位损害、全身性损害为主。甘油果糖注射液可引起注射部位疼痛、静脉炎等用药部位损害^[9]。

甘油果糖注射液可引起注射部位及肢体疼痛、静脉炎、静脉穿刺困难^[9]。pH 3~5的溶液可诱发严重的外周静脉炎^[9]。此外,甘油果糖注射液在进入血管后可致血管通透性增加,组织炎性渗出,受损静脉皮肤周围极易形成水肿;加之甘油果糖注射液应用时要求缓慢滴注,致使药物长时间持续刺激血管内膜,破坏内皮细胞,而引起静脉炎^[9]。另外,在滴注过程中无菌操作不当,以及病情危重、高龄、机体免疫力低下患者对穿刺所造成的静脉壁创伤修复能力弱,也是发生静脉炎的原因^[7]。

3.4 相关药品说明书不足之处

国内药品说明书不足主要表现在:不良反应项描述不一致,且均无甘油果糖注射液较易引发静脉炎的风险提示;注意事项描述差异较大,不能为临床安全用药提供可靠的参考;药品说明书中安全性用药信息中均无妊娠期及哺乳期妇女、儿童、老人等特殊人群用药信息。

4 结语

建议甘油果糖注射液引起的静脉炎、寒战、发热等ADR/ADE,应在药品说明书安全性信息项下给予提示,完善药品说明书,统一注意事项和有效期项下内容,完善药品说明书中特殊人群安全性用药信息等。同时,建议临床医务人员用药时应结合患者病情,避免超适应症用药,用药过程中应密切监测,一旦发生ADR/ADE立即停药,确保临床用药安全。

参考文献

- [1] 周国宁,曹宗培,陶枝.甘油果糖氯化钠注射液工艺研究[J].中国社区医师,2012,14(22):40.

咪唑斯汀联合 H₂受体拮抗药治疗慢性荨麻疹疗效与安全性的 Meta 分析[△]

尤文挺^{1*}, 陈虎², 李妙海¹, 陈才铭¹(1.温岭市第一人民医院药剂科, 浙江 温岭 317500; 2.宜春市人民医院药剂科, 江西 宜春 336000)

中图分类号 R758.24;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)30-4228-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.30.19

摘要 目的:系统评价咪唑斯汀联合 H₂受体拮抗药治疗慢性荨麻疹的疗效与安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索 PubMed、Cochrane 图书馆、EMBase、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库等,收集咪唑斯汀联合 H₂受体拮抗药(试验组)对比单用咪唑斯汀(对照组)治疗慢性荨麻疹的随机对照试验(RCT)或半随机对照试验,对符合标准的临床研究进行资料提取和质量评价后,采用 Stata 12.0 统计软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 12 项 RCT,合计 1 188 例患者。Meta 分析结果显示,试验组患者总有效率[RR=1.23, 95%CI(1.16, 1.31), P<0.001]显著高于对照组,且亚组分析表明咪唑斯汀联合不同 H₂受体拮抗药的疗效均显著优于对照组,差异均有统计学意义;不良反应发生率与对照组比较差异无统计学意义[RR=1.01, 95%CI(0.71, 1.44), P>0.05]。结论:咪唑斯汀联合 H₂受体拮抗药治疗慢性荨麻疹的疗效优于单用咪唑斯汀,且安全性相当。受纳入研究方法学质量和样本量限制,该结论有待更多设计严格、长期随访的大样本 RCT 加以验证。

关键词 咪唑斯汀; H₂受体拮抗药; 慢性荨麻疹; Meta 分析; 疗效; 安全性

Efficacy and Safety of Mizolastine Combined with H₂ Receptor Antagonists in the Treatment of Chronic Urticaria: A Meta-analysis

YOU Wen-ting¹, CHEN Hu², LI Miao-hai¹, CHEN Cai-ming¹(1.Dept. of Pharmacy, the First People's Hospital of Wenling, Zhejiang Wenling 317500, China; 2.Dept. of Pharmacy, the People's Hospital of Yichun City, Jiangxi Yichun 336000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of mizolastine combined with H₂ receptor antagonists in the treatment of chronic urticaria, and provide evidence-based reference for the clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, Cochrane Library, EMBase, CBM, CJFD, etc., randomized controlled trials (RCT) or QRCT about mizolastine combined with H₂ receptor antagonists (test group) versus mizolastine alone (control group) in the treatment of chronic urticaria. After quality evaluation and data extract, Meta-analysis was conducted by using Stata 12.0 statistics software. RESULTS: A total of 12 RCT were included, involving 1 188 patients. Results of Meta-analysis showed the effective rate [RR=1.23, 95%CI(1.16, 1.31), P<0.001] in test group was significantly higher than control group, subgroup analysis showed the the efficacies of different combination of mizolastine and other drugs were significantly better than control group; there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between 2 group[RR=1.01, 95%CI(0.71, 1.44), P>0.05]. CONCLUSIONS: The effective rate of mizolastine combined with H₂ receptor antagonists is significantly higher than mizolastine in the treatment of chronic urticaria, with better safety. Due to the limit of methodological quality and sample size, it remains to be further verified with more rigorously designed and long-term follow-up of large-scale RCT.

KEYWORDS Mizolastine; H₂ receptor antagonists; Chronic urticaria; Meta-analysis; Efficacy; Safety

- [2] 王发胜.甘露醇联合甘油果糖治疗脑出血的临床观察[J].现代中西医结合杂志,2008,17(19):2 968.
- [3] 元伟静.冰袋加 50%硫酸镁湿敷预防甘油果糖所致静脉炎及渗漏的效果观察[J].环球中医药,2012,14(1):59.
- [4] 周伟元.甘油果糖致静脉炎的预防[J].中国乡村医药杂志,2010(5):48.
- [5] Kuwahara T, Asanami S, Kawauchi Y, et al. Experimental infusionphlebitis: tolerance pH of peripheral vein[J]. *J Toxicol Sci*, 1999, 24(2):113.
- [6] 李玲.康惠尔胶体敷料治疗甘油果糖所致静脉炎的疗效观察[J].中国临床护理,2013,5(5):389.
- [7] 李艳云,杨会云.赛肤润预防 PICC 置管后机械性静脉炎的研究[J].首都医药,2009,16(24):37.

△ 基金项目:温岭市科技计划项目(No.2011WLCA0062)

* 药师, 硕士。研究方向:临床药学、循证医学。电话:0576-86206289。E-mail:youwenting2012@126.com

(收稿日期:2015-01-06 修回日期:2015-08-18)

(编辑:陈宏)