

# 银杏达莫注射液致不良反应192例分析<sup>Δ</sup>

林南星<sup>1\*</sup>,王景红<sup>1</sup>,梅娜<sup>1</sup>,朱兰<sup>2</sup>(1.中国中医科学院望京医院药学部,北京 100102;2.北京市药品不良反应监测中心,北京 100054)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)12-1607-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.12.08

**摘要** 目的:探讨银杏达莫注射液致不良反应(ADR)的一般规律和特点,为临床合理用药提供参考。方法:检索2010—2013年北京市药品不良反应监测中心收集的各监测单位提交的药品不良反应/事件报告中涉及的银杏达莫注射液致ADR病例,并就收集到的192例ADR相关信息进行统计和分析。结果:银杏达莫注射液致ADR女性及中老年患者发生率较高,主要表现为神经系统异常、消化系统及皮肤反应;ADR多发生于用药后2 h内(83.44%),以速发型为主,无死亡病例,所有患者经停药或对症治疗后均恢复正常。结论:银杏达莫注射液致ADR与用药剂量、患者性别及年龄有关,临床应加强用药监测,减少ADR的发生,确保用药安全。

**关键词** 银杏达莫注射液;不良反应;监测;分析

**Analysis of 192 Cases of Adverse Drug Reactions Induced by Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection**  
LIN Nan-xing<sup>1</sup>, WANG Jing-hong<sup>1</sup>, MEI Na<sup>1</sup>, ZHU Lan<sup>2</sup>(1.Dept. of Pharmacy, Wangjing Hospital of CACMS, Beijing 100102, China; 2.Beijing Center for ADR Monitoring, Beijing 100054, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the regulation and characteristics of adverse drug reactions (ADR) of the Ginkgo leaf extract and dipyridamole injection (GLEDI) and provide reference for the rational drug use in clinic. METHODS: GLEDI ADR cases in the adverse drug reaction/event reporting presented by monitoring organizations were collected from Beijing Center for ADR Monitoring (BCDR) from 2010 to 2013 and totally 192 ADR cases were statistically analyzed. RESULTS: The incidence of ADR induced by GLEDI was higher in female middle and elderly patients; it was mainly neurologic system abnormalities, digestive system and skin reactions. ADR often appeared within 2 h (83.44%), mainly immediate type. There was no death case and all patients were recovered after drug withdrawal or symptomatic treatment. CONCLUSIONS: The ADR induced by the GLEDI is associated with doses, gender and age. Clinic should strengthen medication monitoring to reduce the ADR incidence and ensure drug safety.

**KEYWORDS** Ginkgo leaf extract and dipyridamole injection; Adverse drug reaction; Monitoring; Analysis

银杏达莫为复方制剂,每10 ml含银杏总黄酮9.0~11.0 mg,双嘧达莫3.4~4.4 mg。银杏总黄酮具有扩张冠状动脉血

管、脑血管,改善脑缺血产生的症状和记忆功能的作用;双嘧达莫可抑制血小板聚集,在高浓度(50 μg/ml)下还可抑制血小

国药物经济学,2010(5):73.

[6] 国家统计局.国家数据[EB/OL].(2013)[2014-11-18].<http://data.stats.gov.cn/search/keywordlist2;jsessionid=AC3DAA9262B892C66CB7B61A529FD4B?keyword=CPI>.

[7] World Health Organization, Health Action International. *Measuring medicine prices, availability, affordability and price components*[EB/OL]. (2008) [2014-12-12]. [http://www.who.int/medicines/areas/access/medicines\\_prices08/en/](http://www.who.int/medicines/areas/access/medicines_prices08/en/).

[8] 宋燕,卞鹰.基本药物制度对农村地区药品可及性影响的实证分析[J].中国卫生政策研究,2012,5(7):16.

[9] Cameron A, Ewen M, Ross-Degnan D, et al. Medicine prices, availability, and affordability in 36 developing and

middle-income countries: a secondary analysis[J]. *Lancet*, 2009, 373(9659):240.

[10] The World Bank. *ICP 2011: international comparison program*[EB/OL]. (2011) [2014-11-28]. [http://siteresources.worldbank.org/ICPEXT/Resources/ICP\\_2011.html](http://siteresources.worldbank.org/ICPEXT/Resources/ICP_2011.html) 2014.

[11] Mendis S, Fukino K, Cameron A, et al. The availability and affordability of selected essential medicines for chronic diseases in six low- and middle-income countries[J]. *Bull World Health Organ*, 2007, 85(4):279.

[12] 管晓东,史录文.基于WHO/HAI标准调查法的我国基本药物可及性评价方法研究[J].中国药房,2013,24(24):2212.

[13] 曹艳民,李士雪,肖征,等.国家基本药物制度采购配送机制构建情况及实施现状分析[J].中国卫生经济,2012,31(11):51.

<sup>Δ</sup> 基金项目:中国中医科学院望京医院科研课题(No.WJY-Y2014-YY051)

\* 药师。研究方向:临床药学。电话:010-84739272。E-mail: nanson\_lin@126.com

(收稿日期:2015-01-29 修回日期:2015-03-09)

(编辑:申琳琳)

板释放。银杏达莫注射液在临床上广泛用于治疗心脑血管死及外周循环障碍性疾病,如脑梗死、心绞痛、糖尿病周围神经病变、椎-基底动脉供血不足、原发性肾病综合征、突发性耳聋等<sup>[4]</sup>。随着临床使用的增多,其不良反应(ADR)也随之增加。为探讨银杏达莫注射液致ADR的一般规律和特点,笔者收集和分析了银杏达莫注射液致ADR的相关报道,以为临床合理用药提供参考。

## 1 资料与方法

收集2010—2013年北京市药品不良反应监测中心收集各监测单位提交的药品不良反应/事件报告中涉及银杏达莫注射液致ADR的报告192例。通过阅读全文后对192例患者性别、年龄、药物过敏史、用法用量、溶剂使用、ADR发生时间、累及器官或系统及临床表现、转归等信息进行统计分析。

## 2 结果

### 2.1 患者性别与年龄分布

192例病例中,男性67例,女性125例;最小年龄11岁,最大90岁,平均(60.71±11.09)岁,其中50岁以上患者居多(79.69%)。患者性别与年龄分布详见表1。

表1 患者性别与年龄分布(例)

年龄,岁	男性	女性	小计	构成比,%
≤40	6	9	15	7.81
41~50	6	18	24	12.50
51~60	18	33	51	26.56
61~70	13	35	48	25.00
71~80	21	24	45	23.44
>80	3	6	9	4.69
合计	67	125	192	100

### 2.2 药物过敏史

192例病例中,既往有药物过敏史8例(4.16%),其中头孢菌素类过敏1例(0.52%),青霉素过敏1例(0.52%),头孢菌素类与青霉素同时过敏2例(1.04%);食物过敏史4例(2.08%);无过敏史100例(52.08%);过敏史不详84例(43.76%)。

### 2.3 ADR关联性

192例病例中,根据“药品”和“ADR”的关系,ADR关联性分为“可能”100例(52.08%)、“很可能”82例(42.71%)、“待评价”5例(2.60%)、“可能无关”1例(0.52%)、未评价4例(2.08%)。

### 2.4 用药适应证

192例病例中,33例(17.19%)存在超说明书适应证用药,包括骨性关节炎、脊髓型颈椎病、糖尿病、高血压、静脉曲张等;4例(2.08%)适应证不明确,如眩晕等;其他155例(80.73%)均符合说明书规定适应证用药。

### 2.5 用法用量及溶剂使用情况

192例病例中,24例(12.5%)用量超过说明书规定剂量,其中1例最大单剂量为每次50 ml,为说明书推荐剂量的2倍;6例未记录用药剂量;7例(3.65%)为按说明书规定每日2次给药;185例(96.35%)为每日1次给药。192例给药途径均为静

脉滴注。有67例描述了溶剂的使用情况,其中21例(31.34%)按说明书要求使用溶剂。用量及溶剂使用情况详见表2。

表2 用量及溶剂使用情况(例)

用药剂量,ml	溶剂				不详	总计	构成比,%
	0.9%氯化钠注射液250 ml	5%葡萄糖注射液250 ml	0.9%氯化钠注射液500 ml	5%葡萄糖注射液500 ml			
10	2				6	8	4.17
15		2			2	4	2.08
20	20	6	7	1	48	82	42.71
25	11	1	11		45	68	35.42
30	1	2	1		11	15	7.81
40	1				7	8	4.17
50			1			1	0.52
不详					6	6	3.13
合计	35	11	20	1	125	192	100

### 2.6 ADR发生时间

192例病例中,≤10 min发生ADR的42例,>10 min~2 h发生ADR的118例,多为速发型。ADR发生时间详见表3。

表3 ADR发生时间分布

发生时间	例数	构成比,%
≤10 min	42	21.88
>10 min~2 h	118	61.46
>2 h~24 h	25	13.02
>24 h~7 d	1	0.52
不详	6	3.13
合计	192	100

### 2.7 ADR累及器官或系统及临床表现

192例病例中,银杏达莫注射液致ADR的临床表现以神经系统、消化系统及皮肤损害较为多见。ADR累及器官或系统及临床表现详见表4。

表4 ADR累及器官或系统及临床表现

Tab 4 ADR involving organs or systems and clinical manifestations

累及器官或系统	临床表现(例数)	例次	构成比,%
神经系统	头晕(47)、头痛(34)、头胀(3)、晕厥(1)、肢体麻木(2)	87	31.99
消化系统	恶心(34)、呕吐(18)、腹泻(2)	54	19.85
皮肤	皮疹(33)、瘙痒(8)、面部潮红(1)、静脉炎(1)、局部红肿(3)	46	16.91
全身性	寒战(8)、发热(3)、乏力(4)、过敏(21)	36	13.24
循环系统	心悸(15)、胸闷(10)、血压升高(3)、血压降低(1)、心率异常(1)、水肿(2)	32	11.76
呼吸系统	憋气(8)、颈部发紧(1)、痰液增多(1)	10	3.68
肌肉骨骼系统	肌肉紧张(1)、肌肉痉挛(1)、疼痛加重(1)	3	1.10
血液系统	白细胞减少(1)、红细胞减少(1)、血小板减少(1)	3	1.10
五官	眼异常(1)	1	0.37
合计		272	100

### 2.8 联合用药

192例病例中,46例存在联合用药情况(23.96%)。其中,9例联合前列地尔(注射液、无菌粉末),8例联合马来酸桂哌齐特注射液,7例联合注射用腺苷钴胺,6例联合血栓通(注射液、无菌粉末),5例联合注射用血栓通,11例联合多种口服制剂(因种类较多,故具体服用药物名称未作详细统计)。

## 2.9 ADR类型、转归及预后

192例病例中,7例为新ADR,临床表现为舌麻痹、咽部异物感、呼吸急促等;3例为严重ADR,临床表现为严重过敏反应及晕厥;无死亡病例。所有患者经停药或对症治疗均恢复正常。

## 3 讨论

### 3.1 患者因素

192例病例中,女性患者不良反应发生率显著高于男性患者,50岁以上中老年患者占比(79.69%)较高,可能与该药主要用于治疗冠心病、脑梗死、糖尿病并发症等,而上述疾病多发生于中老年人有关<sup>[2]</sup>。8例患者既往有食物药物过敏史。因此,临床使用时应详细询问患者过敏史,在过敏体质者用药过程中应密切监测。

### 3.2 用药适应证

银杏达莫注射液说明书中规定本品适用于预防和和治疗冠心病、血栓栓塞性疾病。超说明书用药未经临床试验证实,因此患者用药具有一定的风险。银杏达莫注射液中含双嘧达莫,该成分主要是扩张冠状循环的较小阻力性血管,由于非缺血区阻力血管舒张,有可能将血流从缺血区引向非缺血区,即“冠状动脉窃血现象”,这可造成对缺血区的不利影响,故心肌梗死患者应慎用。另外,个别患者(原有高血压者)应用含有双嘧达莫的药物可能会有引起心绞痛或低血压的风险<sup>[3]</sup>。

### 3.3 用药剂量及溶剂的选择

192例病例中,24例患者存在超说明书剂量用药的现象,其中1例最大单剂量为每次50 ml,为说明书剂量的2倍。67例记录溶剂使用情况的病例中有46例不符合溶剂使用规定,这可能是导致ADR发生的一个重要因素。银杏达莫注射液用药剂量过大、静脉用药速度过快均可引起ADR,严重者可发生心律失常、昏厥,故久病、体弱及肝、肾疾病患者的用药剂量及浓度应严格控制。

### 3.4 ADR发生时间

192例病例中,160例患者在 $\leq 2$  h内发生ADR,占比(83.34%)较高,以速发型反应为主,多发生于用药初期,与文献报道<sup>[4]</sup>一致。因此,用药过程中,特别是用药后5~30 min,需加强监测,发现ADR时需及时处理。

### 3.5 ADR累及器官或系统及临床表现

银杏达莫注射液致ADR以神经系统症状为主。该药可能通过血管的舒张和收缩对大脑血管壁上的痛觉感受器过度牵张或对脑脊膜的化学刺激而引起头痛、良性颅内压增高综合征、恶心等。另外,该药可能具有脑神经和外周神经的毒性作用,可引起神经毒性症状,导致头晕、昏迷、感觉异常<sup>[5]</sup>。本研究银杏达莫注射液用药剂量不合理现象较为突出,输注浓度过高可能会导致药物对神经刺激的加重,更易产生神经系统损害。而制剂本身因素可能是导致过敏性休克等全身性损

害的重要因素之一。因银杏达莫注射液的有效成分复杂,提取过程中可能含有一些色素、鞣质、淀粉或者植物蛋白等,会以胶态形式存在于药液中,与药液配伍后因溶液、pH等的改变或氧化、缩合、水解等反应而析出细微沉淀,使不溶性微粒数增加<sup>[6]</sup>。这些成分易作为抗原或半抗原,与血浆蛋白结合,引起异性蛋白反应而产生药物热,刺激机体产生病理性免疫反应。

### 3.6 联合用药

46例存在联合用药情况,说明书中提示前列地尔可增强降压药和血小板凝集抑制剂的作用,故联合使用前列地尔注射液时应谨慎并及时调整用量,以避免发生低血压、凝血功能障碍等ADR。有研究发现,银杏达莫注射液在近中性环境中不稳定,患者在同一管路使用两种或两种以上药物时,可能会导致药液的pH发生变化,出现致敏物质进入机体的现象<sup>[7]</sup>。因此,用药时应尽量避免多种药物配伍使用。

### 3.7 安全用药提示

银杏达莫注射液在临床使用时应注意:(1)严格按照药品说明书适应证使用,避免超适应证用药;(2)使用剂量和浓度不宜过大,老年患者由于肝、肾功能低下,应酌情减少用药剂量,建议用药剂量不超过25 ml、溶剂500 ml;(3)输注速度过快或过慢都易导致ADR增多,故用药过程中应注意滴速,开始时滴速宜慢,并根据实际情况调节滴速;(4)制剂成分复杂,因此不宜与其他药物配伍使用,在用药过程中应注意药物的相互配伍;(5)与其他药物联合使用时应谨慎,避免使用药理作用相同的药物;(6)使用前应详细询问患者过敏史;(7)密切监测用药,一旦发生ADR,需立即停止用药并对症治疗。

## 参考文献

- [1] 宾驰.银杏达莫注射液的药理作用及临床应用研究进展[J].中国药业,2010,19(14):88.
- [2] 金锋,王雅丽,兰珊,等.15例银杏达莫注射液致严重药品不良反应文献分析[J].中国药物警戒,2012,9(5):306.
- [3] 黄瑾,徐慧欣,蔡和平.银杏达莫注射液新的严重不良反应1例[J].药学服务与研究,2009,9(1):57.
- [4] 卢兰芳.1994—2009年银杏达莫注射液不良反应文献分析[J].中国实用医药,2010,5(12):167.
- [5] 陆逸雁.66例银杏达莫注射液不良反应分析[J].上海食品药品监管情报研究,2011(3):43.
- [6] 周子晔,王陈翔,周小微.13例银杏达莫注射液所致不良反应分析[J].海峡药学,2009,21(2):143.
- [7] 赵广富.杏丁注射液与其他7种注射液配伍的稳定性观察[J].右江民族医学院学报,2002,24(6):879.

(收稿日期:2014-10-09 修回日期:2015-02-15)

(编辑:陈宏)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅