

环磷腺苷葡胺致不良反应文献分析

洪文英^{1,2*}, 王述蓉^{3#}(1.成都市温江区人民医院临床药学室,成都 610000;2.西南医科大学药学院,四川 泸州 646000;3.西南医科大学附属医院药学部,四川 泸州 646000)

中图分类号 R969.3;R972⁺.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)32-4518-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.32.17

摘要 目的:探讨环磷腺苷葡胺致不良反应(ADR)发生的特点、一般规律,为临床安全合理用药提供参考。方法:以“环磷腺苷葡胺”“不良反应”为检索词,检索中国期刊全文数据库、万方数据库、维普中文科技期刊数据库,自数据库建库至2016年2月,按纳入与排除标准进行文献筛选,对得到的病例资料进行提取和统计分析。结果:共纳入17篇文献,涉及20例患者,男女比例为1:1;≥60岁患者居多,共有11例(占55.00%);ADR大多在用药30 min内发生(18例,90.00%);14例(70.00%)为联合用药;ADR可累及多个器官/系统,以全身性损害(12例,27.91%)和皮肤及其附件损害(11例,25.58%)最常见,严重者可致过敏性休克(7例)。结论:临床应重视环磷腺苷葡胺引发的ADR,严格按说明书规定用药,并关注其辅料成分,密切防范ADR的发生。

关键词 环磷腺苷葡胺;药品不良反应;文献分析

Literature Analysis of Adverse Drug Reactions Induced by Meglumine Adenosine Cyclophosphate

HONG Wenying^{1,2}, WANG Shurong³(1. Chengdu Wenjiang District People's Hospital, Chengdu 610000, China; 2. College of Pharmacy, Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 3. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the characteristics and general regularity of adverse drug reaction (ADR) induced by meglumine adenosine cyclophosphate, and to provide reference for rational drug use in the clinic. METHODS: Using "meglumine adenosine cyclophosphate" and "ADR" as keywords, literature were retrieved and analyzed statistically from CJFD, Wanfang database and VIP database according to inclusion and exclusion criteria until Feb.2016. RESULTS: A total of 17 literatures were included, involving 20 patients, with the ratio of male to female was 1:1. Most patients aged more than 60 years, accounting for 55.00% (11 cases); ADRs often occurred within 30 min during medication (18 cases, 90.00%); 14 cases (70.00%) were caused by drug combination; ADRs involved multiple organs/systems, the most common damages were systemic injury (12 cases, 27.91%), skin and its appendants (11 cases, 25.58%), and the most serious were anaphylactic shock (7 cases). CONCLUSIONS: Clinical staffs should pay attention to ADRs induced by meglumine adenosine cyclophosphate, drug use strictly in accordance with package inserts and its ingredients of excipients, and closely monitor and prevent the occurrence of ADRs.

KEYWORDS Meglumine adenosine cyclophosphate; ADR; Literature analysis

环磷腺苷葡胺为非洋地黄类强心剂,具有正性肌力作用,能增强心肌收缩力,改善心肌泵血功能,有扩张血管作用,可降低心肌代谢,保护缺血缺氧的心肌,还改善窦房结P细胞功能,被内科临床广泛应用于心力衰竭、心肌炎、冠状动脉硬化、心肌梗死、心功能不全、中风后遗症、脑动脉硬化、肝脏热缺血、眩晕症、神经性耳聋、白细胞减少症、原发性血小板减少性

紫癜等^[1]。环磷腺苷葡胺作为一种应用广泛的药物,其说明书提示的不良反应有偶见心悸、心慌、头晕等症状,未提及可能发生的其他不良反应。但是近年来,随着环磷腺苷葡胺的广泛应用,该药的不良反应报道逐渐增多,为研究其致药品不良反应(ADR)的规律和特点,本研究对国内近年来关于环磷腺苷葡胺致ADR的报道进行整理、统计和分析,以期为临床安全

- [17] 王桂爽,蔡皓东.阿德福韦酯和替诺福韦相关性肾小管病[J].药物不良反应杂志,2010,12(1):31.
- [18] Scherzer R, Gandhi M, Estrella MM. A chronic kidney disease risk score to determine tenofovir safety in a prospective cohort of HIV-positive male veterans[J]. *AIDS*, 2014,28(9):1289.
- [19] Lockhart M, Rathbun R, Stephens R, et al. Cutaneous reactions with tenofovir disoproxil fumarate: a report of

- nine cases[J]. *AIDS*, 2007,21(10):1370.
- [20] Jain P. A case of cutaneous reaction with tenofovir disoproxil fumarate[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2013,3(3):254.
- [21] Best B, Burchett S, Li H. Pharmacokinetics of tenofovir during pregnancy and postpartum[J]. *HIV Med*, 2015,16(8):502.
- [22] Tran T. Management of hepatitis B in pregnancy weighing the options [J]. *Cleve Clin J Med*, 2009,76(Suppl 3):S25.
- [23] 王超,叶小飞,钱维,等.药品不良反应信号检测中的关联规则[J].中国药物警戒,2010,7(3):145.

* 主管药师,硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:028-82720551。E-mail:Hongyepiao0925@126.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0830-3165787。E-mail:wang-shurong@sohu.com

(收稿日期:2016-02-17 修回日期:2016-04-06)
(编辑:晏妮)

合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“环磷腺苷葡胺”“不良反应”为检索词,检索中国期刊全文数据库(CJFD)、万方数据库、维普中文科技期刊数据库(VIP),检索时间范围均为自数据库建库至2016年2月。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:检索环磷腺苷葡胺致ADR的文献,研究类型包括个案报告、病例系列研究、队列研究、类试验、随机对照试验(RCT)。

排除标准:ADR描述不清或未描述的;明确无ADR发生的;明确不为环磷腺苷葡胺引起的ADR;重复发表的;二次文献研究;实验研究、综述、摘要类文献。

1.3 统计学方法

对纳入文献的相关信息提取,并采用回顾性研究方法,按照患者性别、年龄、用药剂量、发生时间、合并用药、临床表现及预后进行统计、分析。

2 结果

根据纳入与排除标准进行文献筛选,共获得17篇有效文献,涉及20例患者,分别按照“1.3”项下方法等进行统计、分析。

2.1 患者年龄与性别分布

20例环磷腺苷葡胺致ADR中,男性10例,女性10例,男女比例为1:1,差异无统计学意义($P>0.05$);年龄最小者36岁,最大者89岁。从年龄分布来看,主要发生在60岁以上患者(55.00%)。环磷腺苷葡胺致ADR发生的患者年龄与性别分布见表1。

表1 发生ADR患者的年龄与性别分布

年龄,岁	性别,例		合计,例(%)
	男	女	
<40	1	2	3(15.00)
40~59	4	2	6(30.00)
60~79	5	3	8(40.00)
≥80	0	3	3(15.00)
合计	10	10	20(100)

2.2 患者药物过敏史

20例患者中,3例有药物过敏史,分别是对青霉素、阿莫西林舒巴坦、磺胺类药物过敏,11例患者明确既往无药物过敏史,6例未描述药物过敏史情况。患者药物过敏史分布见表2。

表2 患者药物过敏史分布

Tab 2 Distribution of allergy history

过敏史	例次	构成比, %
有过敏史		
青霉素	1	5.00
阿莫西林舒巴坦	1	5.00
磺胺	1	5.00
无过敏史	11	55.00
未描述过敏史	6	30.00
合计	20	100

2.3 患者用药原因分布

20例患者用药原因中,以心脏疾病为主,有10例(50.00%),其次为外伤骨折伴心电图异常6例(30.00%)和脑梗死及脑损伤4例(20.00%)。患者用药原因分布见表3。

2.4 ADR发生时间分布

20例ADR中,首次用药即发生ADR 19例,有1例于用药

次日再次使用时发生^[2]。ADR多在用药30 min内发生(90.00%),出现时间最短为用药后2 min^[1,3-6],最长为用药1 d后^[7]。ADR发生时间分布见表4。

表3 患者用药原因分布

Tab 3 Distribution of medication reasons

用药原因	例次	构成比, %
心脏疾病	10	50.00
外伤骨折伴心电图异常	6	30.00
脑梗死及脑损伤	4	20.00
合计	20	100

表4 ADR发生时间分布

Tab 4 Distribution of occurrence time of ADR

发生时间, min	例数	构成比, %
≤5	13	65.00
6~15	4	20.00
16~30	1	5.00
31~60	1	5.00
>60	1	5.00
合计	20	100

2.5 用药情况

2.5.1 药物使用剂型和生产厂家分布 20例ADR中,应用注射用无菌粉末者9例(45.00%),注射液5例(25.00%),其余6例(30.00%)无法判断使用剂型,具体见表5。

表5 致ADR药物的剂型和生产厂家分布

Tab 5 Distribution of dosage form and manufacturers in ADR cases

剂型	生产厂家	例数	构成比, %
注射用无菌粉末			
注射用环磷腺苷葡胺	瑞阳制药有限公司	1	5.00
注射用环磷腺苷葡胺	无锡凯夫制药有限公司	3	15.00
注射用环磷腺苷葡胺	湖南五洲通药业有限公司	5	25.00
注射液			
环磷腺苷葡胺注射液	湖南产(具体不详)	1	5.00
环磷腺苷葡胺注射液	江苏万邦生化医药有限公司	2	10.00
环磷腺苷葡胺注射液	山东潍坊制药	2	10.00
剂型不详	厂家不详	6	30.00
合计		20	100

2.5.2 用法用量 20例ADR中,环磷腺苷葡胺均采用静脉滴注方式给药,用量最低为20 mg,最高240 mg,大多按照说明书剂量用药,仅有1例患者超剂量用药(240 mg)^[8];配伍输液的选择上,有11例选择药品说明书推荐的5%葡萄糖注射液,4例选择0.9%氯化钠注射液,2例选择5%葡萄糖氯化钠注射液,3例未描述溶剂情况。

2.5.3 联合用药 20例ADR中,2例为单独使用环磷腺苷葡胺过程中出现,4例未描述联合用药情况,其余14例明确有联合用药情况。

2.6 ADR累及器官/系统和临床表现

环磷腺苷葡胺致ADR以全身性损害为主,主要包括过敏性休克^[2-5,9-11]和严重过敏样反应^[1,12],部分患者出现寒战、发热,其他ADR有呼吸系统损害如不适、咳嗽、胸闷、呼吸困难,心脑血管损害如头晕、心悸、胸痛,皮肤及附件损害如皮疹、瘙痒、潮红、多汗等,消化系统损害如恶心、呕吐、腹痛、腹泻。根据国家ADR监测中心编译的《WHO药品不良反应术语集》中规定的ADR累及器官/系统对20例ADR进行统计,具体见表6(由于1例ADR可累及多个器官/系统,故合计例次>ADR例数)。

表6 ADR累及器官/系统和临床表现

Tab 6 System/organs involved in ADR and clinical manifestations

累及器官/系统	主要临床表现	例次	构成比, %
全身性损害	过敏性休克(7)、严重过敏反应(2)、寒战(2)、发热(1)	12	27.91
皮肤及其附件损害	皮疹(2)、瘙痒(3)、潮红(3)、多汗(3)	11	25.58
呼吸系统损害	不适、咳嗽(1)、胸闷(4)、呼吸困难(3)	8	18.60
消化系统损害	恶心(2)、呕吐(2)、腹痛(2)、腹泻(1)	7	16.28
心脑血管损害	心悸(1)、胸痛(2)、头晕(2)	5	11.63
合计		43	100

2.7 治疗及转归

立即停药,给予吸氧、抗过敏对症治疗措施,20例ADR治疗及预后均较好,无死亡病例报告。

2.8 关联性及其严重程度评价

根据国家食品药品监督管理局ADR监测中心2005年9月发布《药品不良反应报告和监测工作手册》中的ADR关联性评价标准进行初步评价,评价结果:3例肯定,8例很可能,9例可能;按照国家ADR监测中心《关于发布〈常见严重药品不良反应技术规范及评价标准〉的通知》的评价标准进行初步评价,严重的ADR 9例(包括过敏性休克7例,严重过敏反应2例),其余11例为一般的ADR。

3 讨论

3.1 环磷腺苷葡胺致ADR相关因素分析

3.1.1 性别与年龄 本研究的20例ADR患者中,男女比例为1:1,差异无统计学意义($P>0.05$),但本研究病例偏少,不能充分说明ADR与性别间的关系。从年龄分布来看,60岁以上老年患者居多(55.00%),值得密切关注,这可能与老年患者体质相对较弱、心脏功能负荷有限有关。当静脉滴注的药物刺激性大、滴速控制不当时,老年人易出现胸闷、气短、心率加快等热原样反应,而伴有危重、高敏体质、心肺功能不良的老年患者尤为如此。老年人易患多种疾病,常需同时接受多种药物的联合治疗,更易发生因药物相互作用导致的ADR^[13]。

3.1.2 药物过敏史及用药原因 20例ADR患者中,3例有药物过敏史,提示有药物过敏史者用药要特别谨慎。有药物过敏史的患者,对药物过敏的易感性较高^[14],较其他患者更易出现ADR。11例患者无药物过敏史,提示无药物过敏史患者也不能放松警惕,还需要注意患者的既往史,早先就有的过敏症状或者慢性荨麻疹、慢性鼻炎、鼻窦炎等疾病在应用某些药物时可能会加重症状^[15]。6例患者未描述药物过敏史情况,提示医务人员的风意识有待进一步提高。20例ADR患者中10例为心脏疾病,6例为其他疾病伴心电图异常,其余4例无心脏和(或)心电异常,说明该药存在擅自扩大适应证使用现象,临床应严格按适应证使用。环磷腺苷葡胺临床用于心脏疾病,但也有报道其可致心肌梗死^[16],值得临床注意。

3.1.3 ADR发生时间 环磷腺苷葡胺致ADR多在用药过程中发生。本次统计的20例ADR中,首次用药即发生的有19例(95%),其中18例在用药后30 min中内发生,可能与环磷腺苷葡胺在用药后10~20 min后开始起作用有关,提示临床应密切观察患者在用药30 min内的反应,以便及时发现、处理;有1例在用药次日出现,另1例次日再次用药时1 min出现,提示不能忽略用药后及连续用药后的观察。

3.1.4 给药途径与用法用量 环磷腺苷葡胺的ADR均为静脉滴注所致,本次所检索的文献尚未见到其他给药方式致ADR的报道。静脉用药时,机体缺少消化道及其他防御系统的屏

障作用,以及静脉用药时可能存在内毒素、pH、渗透压、微粒等直接诱因,使其引起ADR的可能性极大增加^[13]。配伍输液的选择上,有6例未按照说明书推荐选择溶剂,其中有4例选择0.9%氯化钠注射液,2例选择5%葡萄糖氯化钠注射液。环磷腺苷葡胺配伍药物氨茶碱^[17],未列出0.9%氯化钠注射液和5%葡萄糖氯化钠注射液属于配伍禁忌,但是环磷腺苷葡胺的稀释液不仅要考虑配伍后的稳定性,还应从临床疾病方面考虑,患者大多因心脏疾病使用环磷腺苷葡胺,溶剂应尽量避免使用盐类,以免增加心脏负担。用量方面,仅有1例超出说明书规定的剂量范围,提示本研究中环磷腺苷葡胺的ADR可能与用药剂量关系较小。但本研究病例数较少,不能充分确定环磷腺苷葡胺致ADR的发生与溶剂、用量的相关性。

本研究中有14例患者在应用环磷腺苷葡胺前联合使用了其他药物,这些药物对于环磷腺苷葡胺致ADR的发生究竟起了多大的作用,目前无从知晓。但2种或2种以上的药物同时或先后使用,可能会产生一定影响,使药物药效增强或降低、ADR发生率增加或产生新的ADR^[13]。

3.2 环磷腺苷葡胺致ADR的类型及发生机制

环磷腺苷葡胺致ADR可涉及多个器官/系统,以全身性损害为主,其他依次为皮肤及其附件损害、呼吸系统损害和消化系统损害等。20例ADR中,有19例属于速发型过敏反应,可能的发生机制如下:(1)可能与药物不纯、低分子杂质和降解产物与机体蛋白质结合形成变应原。(2)与药物辅料有关。20例ADR中3例为无锡凯夫制药有限公司生产(商品名:凯恩),5例为湖南五洲通药业有限公司生产(商品名:丽智),两药说明书明确辅料为右旋糖酐40,有报道右旋糖酐可诱发过敏反应甚至休克^[18];还有2例使用江苏万邦生物医药有限公司生产的环磷腺苷葡胺,其说明书提示辅料为甘露醇,有研究报道甘露醇也可导致过敏反应甚至休克^[19]。(3)与先前被结构相似的药物分子致敏有关,如环磷腺苷。(4)与患者生病时机体处于超敏状态有关。

3.3 环磷腺苷葡胺的安全使用建议

(1)严格遵循说明书的用法、用量。环磷腺苷葡胺1日剂量不可超过180 mg,应用该剂量时,应至少使用5%葡萄糖注射液250 ml稀释后静脉滴注,尽量避免静脉推注^[20]。(2)严格控制滴注速度。环磷腺苷葡胺滴注不宜太快,用量在150 mg以上时应在90 min以上滴完。刚开始输注环磷腺苷葡胺的15 min内应缓慢静脉滴注,同时给予患者增加饮水,避免空腹输注环磷腺苷葡胺^[20]。(3)环磷腺苷葡胺中的胺类遇到碱类会发生化学反应生成氨,对肝脏有毒性反应,因此环磷腺苷葡胺禁止与氨茶碱同时静脉使用,必须单独输注,以避免发生此配伍禁忌导致的ADR^[21]。(4)因该药过敏性休克报道已有7例,所以在不具备良好监护和抢救的条件下,过敏体质和老年人应尽量避免使用。(5)环磷腺苷葡胺用药时应注意关注辅料是否含有右旋糖酐和甘露醇,若有该成分,要注意观察,备好相应急救用品。

3.4 本研究的缺陷

由于条件限制,本次研究仅检索CJFD、万方数据库和VIP,未能向相关厂家及ADR监测中心等相关部门查询环磷腺苷葡胺致ADR的信息,因而样本量偏少,在一定程度上影响了本研究的论证强度。

综上所述,环磷腺苷葡胺目前在多种疾病中使用,但其发生的过敏性休克和严重过敏反应不容忽视,临床使用时应严格按说明书规定的适应证和用法用量给药,控制给药速度,

避免不合理的联合用药;使用前注意询问过敏史,对老人和药物过敏史的患者要提高警惕,同时对辅料中含右旋糖酐或甘露醇的药品,要注意观察ADR,做好急救准备。

参考文献

[1] 黄岳宁.环磷腺苷葡胺致过敏反应2例[J].医学信息,2013,26(7):479.

[2] 韦又嘉.注射用环磷腺苷葡胺致严重过敏反应1例[J].中国药物警戒,2013,10(8):511.

[3] 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.

[4] 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.

[5] 郑德泉,董闽田.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.

[6] 王萍,沈洁,孔飞飞,等.静脉滴注环磷腺苷葡胺注射液致过敏1例[J].药学实践杂志,2015,33(6):575.

[7] 李洪杰.环磷腺苷葡胺过敏1例[J].新医学,2005,36(11):646.

[8] 鲍隆梅,刘俊.注射用环磷腺苷葡胺致过敏反应1例[J].山西医药杂志,2015,44(4):487.

[9] 石壬伟.环磷腺苷葡胺致1例速发型过敏性休克[J].药学与临床研究,2011,19(4):365.

[10] 赵树芬,唐福爱.1例环磷腺苷葡胺致过敏性休克的护理[J].现代中西医结合杂志,2008,17(3):385.

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

[12] 田增英.静脉滴注环磷腺苷葡胺致严重神经、心脏不良反

应1例[J].中国药物经济学,2014,9(11):59.

[13] 阚全程.临床药理学高级教程[M].北京:人民军医出版社,2014:456,460,462.

[14] 徐慧敏,蔡宏文,李天元,等.磺胺类药物过敏和交叉过敏的研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2012,26(6):897.

[15] 李全生,朱晓明,魏庆宇.2014药物过敏的国际共识解读[C]//第七次全国中西医结合变态反应学术会议、辽宁省首届中西医结合变态反应学术会议、沈阳军区首届免疫学及变态反应学术会议论文集汇编.沈阳:中国中西医结合学会,2015:263.

[16] 王井玲,赵东瀛.注射用环磷腺苷葡胺致急性前壁心肌梗死1例[J].医药导报,2016,35(1):99.

[17] 张峻.临床静脉用药调配方法与配伍禁忌速查手册[M].北京:人民卫生出版社,2012:56.

[18] 杨燕妮,冯雪梅,楚莉辉,等.85例右旋糖酐40注射剂致严重不良反应报道分析[J].临床合理用药杂志,2016,9(6C):175.

[19] 李奎春.药源性过敏性休克300例分析[J].中国药物经济学,2016,11(2):27.

[20] 杨丽娟.减少输注环磷腺苷葡胺副作用的措施及效果观察[J].医疗装备,2014,27(11):26.

[21] 王艳,沈佳炎.静脉滴注环磷腺苷葡胺注射液致不良反应3例[J].心脑血管病防治,2015,15(3):256.

(收稿日期:2016-03-11 修回日期:2016-08-03)

(编辑:晏妮)

全国卫生与健康科技创新工作会议在京召开

本刊讯 2016年10月13—14日,全国卫生与健康科技创新工作会议在京召开。国家卫生计生委主任、党组书记李斌和科技部党组书记、副部长王志刚出席会议并讲话,国家卫生计生委副主任刘谦主持会议并作总结讲话。国家卫生计生委副主任王国强、王培安、崔丽、金小桃、王贺胜,中央纪委驻国家卫生计生委纪检组组长李五四,科技部副部长徐南平出席会议。

会前,刘延东副总理对会议作出重要批示,强调要把科技创新放在卫生与健康事业的核心位置,坚持以人民健康为中心,以改革创新为动力,探索科卫协同机制,加快构建卫生与健康科技创新体系,产学研用紧密结合,加快科研成果转化应用,为保障人民健康、促进健康产业发展、建设健康中国和科技强国做出新的更大的贡献。

李斌在讲话中强调,科技创新是应对卫生与健康重大挑战的战略选择,是促进健康事业和健康产业发展的根本保证,也是建设世界科技强国的重要组成部分。要深刻认识推进卫生与健康科技创新,对于实现人民健康与经济社会协调发展、实现“两个一百年”奋斗目标的重大现实意义和深远历史意义,要切实将思想和行动统一到党中央、国务院的决策部署上来,进一步增强工作的自觉性、主动性。

李斌对“十三五”时期卫生与健康科技创新工作做出“六个加强”的系统部署,一是加强重大创新工程项目建设,二是加强创新成果转移转化,三是加强科技创新平台建设,四是加强协同创新体系建设,五是加强创新人才队伍建设,六是加强健康科普教育。

王志刚系统介绍了国家科技创新的顶层设计和重大部署,从深入实施创新驱动发展战略的高度,强调了卫生与健康科技创新的重要性,并就如何通过体制机制创新和科技创新双轮驱动推进卫生与健康科技创新工作提出了明确要求。

会议向国家卫生计生委科技创新战略顾问和咨询专家委员会委员颁发了聘书,并对卫生与健康领域“十二五”期间获得国家科技奖励的项目和团队进行通报表扬。中国医学科学院医学生物学研究所等8家单位进行了大会交流。

国务院有关部门代表,各省、自治区、直辖市、计划单列市卫生计生委、新疆生产建设兵团卫生局负责同志和科教处长,军委后勤保障部卫生局、军委科技委战略局代表,国家卫生计生委机关司局与直属和联系单位、部分委属(管)医院、部分高等医学院校主要负责同志,部分相关科研机构、创新企业代表等参加了会议。