

我院动物骨多肽类药物致不良反应96例分析

殷娜*,张云芳[†][河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院)临床药学研究室,河南洛阳 471002]

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)23-3217-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.23.13

摘要 目的:探讨动物骨多肽类药物所致不良反应(ADR)的发生特点及规律,为临床合理使用该类药物提供参考。方法:回顾性分析2009年1月—2016年6月我院动物骨多肽类药物ADR发生情况,对96例ADR从患者性别、年龄、涉及药品、发生时间、给药途径、累及器官/系统、关联性、转归等方面进行统计分析。结果:96例ADR(含17例严重的ADR)病例中,男女比例为1.34:1;40岁以上患者居多(56.25%);ADR多发生在用药后15 min内(39.58%),以静脉滴注为主;ADR累及器官/系统主要为皮肤及其附件损害(34.81%),其次为呼吸系统损害(18.35%)和全身性损害(16.46%);ADR关联性为很可能的有41例(42.71%),可能的有55例(57.29%);出现ADR并予以停药或相应处理后43例(44.79%)患者痊愈,53例(55.21%)患者症状有所好转。结论:医护人员应掌握动物骨多肽类药物致ADR的发生规律及特点,加强合理用药管理及临床用药监护,以保障临床用药的安全性及有效性。

关键词 动物骨多肽类药物;药品不良反应;合理用药

Analysis of 96 Cases of ADR Induced by Animal Bone Polypeptide Medicine in Our Hospital

YIN Na, ZHANG Yunfang[Dept. of Clinical Pharmacy, Henan Luoyang Orthopedic Hospital (Henan Provincial Orthopedic Hospital), Henan Luoyang 471002, China]

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the feature and regularity of ADR induced by animal bone polypeptide medicine, so as to provide reference for rational use of these drugs in clinical practice. METHODS: In retrospective analysis, 96 cases of ADR occurred in our hospital during Jan. 2009-Jun. 2016 were analyzed statistically in terms of patients' gender and age, drugs involved, occurrence time, route of administration, organs and systems involved, association, prognosis, etc. RESULTS: Among 96 cases (including 17 serious ADR), the ratio of male to female was 1.34:1, and 56.25% of them were above 40 years old. ADR mainly occurred within 15 minutes after medication (39.58%) dominated by intravenous drip. Organs/systems involved in ADR were mainly lesion of skin and its appendants (34.81%), followed by respiratory system damage (18.35%) and systemic damage (16.46%). In aspect of ADR association, 41 were probable (42.71%) and 55 were possible (57.29%). After suffering from ADR, 43 patients (44.79%) were cured after drug withdrawal or corresponding treatment, and 53 patients (55.21%) were recovered. CONCLUSIONS: Medical staff should master the regularity and characteristics of ADR induced by animal bone polypeptide medicine, while strengthen rational drug use management and monitoring to ensure the safety and effectiveness of clinical drug use.

KEYWORDS Animal bone polypeptide medicine; ADR; Rational use of drugs

动物骨多肽类药物是一类以从动物(猪、胎牛、梅花鹿等)骨组织中提取的活性骨多肽类物质为主要成分的药物,具有调节骨代谢、刺激成骨细胞增殖、促进新骨形成、防治骨质疏松、抗炎和镇痛等作用,临床主要用于治疗骨折、骨关节病、腰腿疼痛、骨质疏松症、风湿和类风湿关节炎等疾病^[1-2]。随着动物骨多肽类药物的不断发展与广泛应用,该类药品引起的药品不良反应(ADR)也屡见报道。笔者对我院2009年1月—2016年6月上报的96例动物骨多肽类药物致ADR报告进行回顾性统计分析,探究该类药品致ADR发生的规律及相关因素,为保障临床用药安全、防范用药风险提供参考。

1 资料与方法

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0379-63546785。E-mail:281562840@qq.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0379-63546637。E-mail:369439484@qq.com

1.1 资料来源

利用“国家药品不良反应监测系统网”,提取2009年1月—2016年6月我院上报的96例动物骨多肽类药物致ADR报告作为研究对象。

1.2 方法

参照国家ADR监测中心分类评价方法,运用Excel 2003软件对患者性别、年龄、涉及药物、ADR发生时间、累及器官/系统及临床表现、结果及转归等信息进行统计分析。

2 结果

2.1 基本情况

96例报告中,严重的ADR 17例(17.71%),新的ADR 64例(66.67%);有既往ADR史或家族ADR史的患者6例(6.25%);静脉滴注给药87例(90.63%),口服给药9例(9.38%)。

2.2 发生ADR患者的性别及年龄分布

96例患者中,男性55例(57.29%),女性41例(42.71%);年龄为2~84岁,17例严重的ADR患者年龄均在40岁以上。发生ADR患者的性别及年龄分布见表1。

表1 发生ADR患者的性别及年龄分布

Tab 1 Distribution of patients' gender and age in ADR cases

年龄,岁	男性,例	女性,例	合计,例	构成比,%
<14	5	2	7	7.29
14~20	6	1	7	7.29
21~30	8	4	12	12.50
31~40	14	2	16	16.67
41~50	10	10	20	20.83
51~60	6	11	17	17.71
>60	6	11	17	17.71
合计	55	41	96	100

2.3 ADR涉及药品

我院动物骨多肽类药物包含骨瓜提取物注射液、注射用骨瓜提取物、鹿瓜多肽注射液、注射用鹿瓜多肽、注射用骨肽、骨肽注射液、骨肽氯化钠注射液、复方骨肽注射液和骨肽片等9个品种。ADR涉及药品的分布见表2。

表2 ADR涉及药品的分布[例(%)]

Tab 2 Distribution of drugs involved of ADR[case(%)]

涉及药物	一般的ADR	严重的ADR	合计
注射用骨瓜提取物	19(24.05)	9(52.94)	28(29.17)
骨肽氯化钠注射液	16(20.25)	1(5.88)	17(17.71)
骨瓜提取物注射液	14(17.72)	2(11.76)	16(16.67)
鹿瓜多肽注射液	8(10.13)	3(17.65)	11(11.46)
骨肽片	9(11.39)	0(0)	9(9.38)
注射用骨肽	6(7.59)	1(5.88)	7(7.29)
注射用鹿瓜多肽	5(6.33)	0(0)	5(5.21)
复方骨肽注射液	1(1.27)	1(5.88)	2(2.08)
骨肽注射液	1(1.27)	0(0)	1(1.04)
合计	79(100)	17(100)	96(100)

2.4 ADR发生时间及涉及给药途径

96例ADR中,有38例(占39.58%)发生在用药后15 min内;涉及给药途径以静脉滴注为主,占90.63%(87/96),详见表3。

表3 ADR发生时间及涉及给药途径分布[例(%)]

Tab 3 Distribution of occurrence time of ADR and route of administration[case(%)]

ADR发生时间,min	口服	静脉滴注	合计
≤15	0(0)	38(43.68)	38(39.58)
>15~30	1(11.11)	15(17.24)	16(16.67)
>30~60	2(22.22)	10(11.49)	12(12.50)
>60~120	2(22.22)	9(10.34)	11(11.46)
>120	4(44.44)	15(17.24)	19(19.79)
合计	9(100)	87(100)	96(100)

2.5 ADR累及器官/系统及主要临床表现

96例ADR报告累及器官/系统共7项,共发生158例(部分ADR涉及多个器官/系统,或出现多种临床表现),以皮肤及其附件损害最多,其次为呼吸系统和全身性损

害,详见表4(注:患者同时具有2种或2种以上损害时,分别计算不同损害及临床表现,故总例数>96)。

表4 ADR累及器官/系统及临床表现

Tab 4 Organs/systems involved in ADR and clinical manifestations

累及器官/系统	例数(%)	临床表现(例次)
皮肤及其附件	55(34.81)	瘙痒(37)、皮疹(27)、皮肤发红(13)、红斑疹(5)、荨麻疹(4)、斑丘疹(4)
呼吸系统	29(18.35)	胸闷(14)、憋气(13)、呼吸困难(6)、呼吸急促(3)、咳嗽(1)
全身性	26(16.46)	发热(11)、寒战(9)、多汗(6)、苍白(3)、发冷(1)、全身颤抖(1)、过敏性休克(1)、乏力(1)、高热(1)
心血管系统	24(15.19)	心悸(22)、发绀(5)、血压升高(1)
胃肠道系统	11(6.96)	恶心(6)、胃不适(5)、腹痛(4)、腹泻(2)、呕吐(1)、便秘(1)
神经系统	10(6.33)	头晕(7)、头痛(2)、抽搐(1)、全身麻木(1)、味觉异常(1)
输液部位	3(1.90)	静脉炎(3)、输液部位刺激(1)
合计	158(100)	224

2.6 ADR关联性转归

96例ADR中,ADR关联性为很可能的有41例(42.71%),可能的有55例(57.29%)。出现ADR并予停药或相应处理后,43例(44.79%)患者痊愈,53例(55.21%)患者症状有所好转。

3 讨论

3.1 ADR与性别的关系

近年来,多位学者对骨瓜提取物注射剂、鹿瓜多肽注射剂、骨肽注射剂和复方骨肽注射剂引起的ADR病例进行了统计分析,结果显示男性病例数均多于女性^[9-10]。在我院上报的96例ADR中,男性多于女性,男女比例约1.34:1,与多数研究结果具有一致性。但结合患者年龄分布,40岁及以下患者男女比例约为3.67:1,40岁以上患者男女比例约为0.69:1。其原因可能为年轻男性体力劳动者较女性多,发生骨外伤的风险较大,而40岁以上女性患骨质疏松、关节炎的风险较男性高^[11-13],因此40岁及以下男性和40岁以上女性动物骨多肽类药物的使用率较高。

3.2 ADR与年龄的关系

根据本文统计结果,2009年1月—2016年6月期间,我院动物骨多肽类药物致ADR在各年龄段均有分布,但发生于40岁以上中老年人群的比例较高(56.25%,54/96),且17例严重的ADR患者年龄均在40岁以上,提示严重的ADR易发于40岁以上人群。究其原因可能与中老年患者肝、肾功能减退,药物代谢、排泄相对迟缓,以及中老年患者基础疾病较多、合并用药情况较为复杂等因素有关。除此之外,老年人骨质疏松症、骨关节炎和骨折不愈合等发病率较高,应用此类药物较多,因而该类ADR的发生率也有所升高。96例ADR患者中的年龄最小者2岁,因右尺桡骨骨折给予鹿瓜多肽注射液4 mg,给药5 min后患儿即出现抽搐、寒战、高热和双

上肢紫斑等严重不适症状,后虽经对症处理后痊愈,但应引起医护人员对儿童用药安全的重视。对于儿童用药,虽然我院应用的9种动物骨多肽类药物药品说明书中均未列出儿童禁用,但由于儿童生理情况较特殊且说明书中未明确列出儿童用药的具体用法和用量,故建议临床用药前考量用药利弊,谨慎给药。

3.3 ADR涉及药品分析

所统计的时间段内,我院96例ADR涉及注射用骨瓜提取物、骨瓜提取物注射液、注射用鹿瓜多肽、鹿瓜多肽注射液、注射用骨肽、骨肽注射液、骨肽氯化钠注射液、复方骨肽注射液和骨肽片等9个品种,其中注射用骨瓜提取物、骨肽氯化钠注射液和骨瓜提取物注射液3种药品致ADR占ADR总数的63.54%。17例严重的ADR中有9例(52.94%)涉及注射用骨瓜提取物。但是由于在所统计的时间段内,各药物的使用量及使用人数尚缺乏相应的数据,故无法推断具体药物所导致ADR的发生率并对其安全性进行评价。

3.4 ADR发生时间分析

87例动物骨多肽类药物静脉滴注给药引起的ADR中,53例(60.92%)发生在给药后30 min内,17例严重的ADR中有14例(82.35%)发生在给药后15 min内,说明该类注射剂引起的速发型ADR较多,严重的ADR更易发生在用药起始阶段。因此,临床药师在工作中应做好用药宣教、ADR收集及信息预警工作,提高医护人员对合理用药和ADR的认识,协助医护人员对可能发生的ADR事件提前做好应对措施。审方药师在审核医嘱时应再次对患者过敏史、药物适应证、给药途径、用药剂量、频次和合并用药等信息进行核对,从而进一步减少动物骨多肽类药物的不合理使用情况。医护人员应密切监护患者给药后30 min内的情况,尤其是儿童和老年患者,如出现不适状况应立即停药并给予相应救治,尽量避免或减少ADR对患者造成的伤害。

3.5 ADR累及器官/系统分析

动物骨多肽类药物致ADR的临床表现多样,涉及多个器官/系统,其中55例(34.81%)涉及皮肤及其附件损害,29例(18.35%)涉及呼吸系统损害,26例(16.46%)涉及全身性损害。虽然皮肤及其附件损害发生率最高,但其基本为一般的不良反应,患者症状较轻(有些仅表现为轻微的皮疹或瘙痒),且停药后症状易改善或痊愈。17例严重的ADR多表现为全身性损害、呼吸系统损害、心血管系统损害和神经系统损害,其临床症状严重且同时涉及多个器官/系统,如不及时救治可能造成患者永久性伤害甚至危及生命。这提示医师应在用药前

详细询问患者的过敏史,对该类药物所含成分过敏者禁用,过敏体质者慎用。使用该类药物时应按照药品说明书所记载的适应证、用法用量合理、规范给药,尤其是首次使用时剂量宜小,静脉滴注滴速宜慢。同时,提示医护人员在加药、配药前应对药品外观进行检查,避免使用颜色变化、性状改变或包装破裂等异常药品;在加药、配药过程中应严格遵守无菌操作规范,保证现配现用;静脉给药时应尽量选用精密输液器;联用其他药品时应注意更换药瓶要冲管。

综上所述,动物骨多肽类药物所引起的ADR(尤其是严重的ADR)多发于40岁以上人群,注射剂给药后的前30 min为ADR高发时间段;ADR易累及皮肤及其附件,严重的ADR临床表现复杂且易损害多个器官/系统,应引起医务工作者的重视。

参考文献

- [1] 李立军,常贺. 鹿瓜多肽注射液治疗掌指骨骨折疗效观察[J]. 中医正骨,2008,20(7):19-20.
- [2] 吕燃,王海洲. 斜扳法配合鹿瓜多肽注射液治疗急性腰痛疗效观察[J]. 中医正骨,2008,20(10):48.
- [3] 沈晓华,罗凌凤,黄亦彬,等. 208例骨瓜提取物注射剂严重不良反应报告分析[J]. 中国药物警戒,2015,12(8):491-493.
- [4] 于大海,程梅,李蓓. 32例鹿瓜多肽注射剂不良反应文献分析[J]. 中国药物警戒,2011,8(6):373-375.
- [5] 韦云威. 鹿瓜多肽注射液不良反应57例分析[J]. 临床合理用药杂志,2014,7(2B):15-16.
- [6] 周晓霞. 鹿瓜多肽注射剂不良反应89例[J]. 临床合理用药杂志,2015,8(11B):98-99.
- [7] 韩丹,邵尉,代菲,等. 91例骨肽注射液的不良反应报告分析[J]. 中国药事,2014,28(4):444-446.
- [8] 孙建军. 30例骨肽注射液致不良反应分析[J]. 中国药物警戒,2011,8(1):57-58.
- [9] 陈菲菲. 骨肽和复方骨肽注射剂的不良反应分析[J]. 海峡药学,2010,22(9):219-220.
- [10] 蔡志琴,周福永,陈晨. 60例骨瓜提取物注射剂不良反应文献分析[J]. 中国药房,2014,25(15):1419-1421.
- [11] 韩亚军,帖小佳,伊力哈木·托合提. 中国中老年人骨质疏松症患病率的Meta分析[J]. 中国组织工程研究,2014,18(7):1129-1134.
- [12] 王伟,王坤正,党小谦,等. 中老年人人群骨关节炎的流行病学研究[J]. 中国老年学杂志,2007,27(6):566-568.
- [13] 潘丁. 人膝关节滑液蛋白质组学研究及国人骨关节炎流行病学Meta分析[D]. 长沙:中南大学,2014.

(收稿日期:2016-12-20 修回日期:2017-02-16)

(编辑:晏妮)