

# 阿托西班防治早产的药品不良反应/事件文献分析

谢静文<sup>1\*</sup>, 薛静<sup>1</sup>, 谢咏湘<sup>2</sup>(1.中山大学附属第六医院药学部, 广州 510655; 2.中南大学湘雅医院急诊科, 长沙 410008)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)14-1304-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.14.21

**摘要** 目的:探讨阿托西班应用于早产时其药品不良反应/事件(ADR/ADE)的表现及发生规律,为其临床合理用药提供参考。方法:全面检索该药用于防治早产的所有国内、外临床研究,并对其出现的母体与新生儿ADR/ADE分别进行系统整理与分析。结果:阿托西班涉及母体的ADR/ADE主要为用药部位损害(47.11%)、胃肠系统损害(22.99%)、心率及心律紊乱(7.93%)、代谢和营养障碍(6.68%)等,具体表现为注射部位局部反应、恶心、呕吐、高血糖、心动过速等;涉及新生儿的ADR/ADE主要为呼吸系统损害(44.80%)、心外血管系统损害(9.27%)、胎儿异常(8.99%)及代谢和营养障碍(8.85%),具体表现为新生儿呼吸窘迫综合征、窒息、脑出血、动脉导管开放、低血糖、脓毒病、贫血等。阿托西班在东亚人群中最常见的不良反应为高血糖(7.25%)、心动过速(3.62%)、恶心(2.17%)、头痛(2.17%)、胸痛(2.17%)、呼吸困难(1.45%)及心悸(1.45%)等。结论:阿托西班在防治早产时可发生多种ADR/ADE,临床应用时需重视其安全性。

**关键词** 阿托西班;药品不良反应;药品不良事件;早产;安全性

## Literature Analysis of Adverse Drug Reaction/Event Induced by Atosiban in the Treatment of Preterm Labor

XIE Jing-wen<sup>1</sup>, XUE Jing<sup>1</sup>, XIE Yong-xiang<sup>2</sup>(1.Department of Pharmacy, The Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, China; 2.Department of Emergency, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To analyze and investigate the manifestations and regularity of adverse drug reactions/effects (ADR/ADE) of atosiban applied in preterm labor, and to provide reference for rational drug use in the clinic. METHODS: Clinical trails about atosiban in the treatment of preterm labor were collected at home and abroad, maternal and neonatal/infant ADR/ADE of atosiban were summarized and analyzed. RESULTS: The maternal ADR/ADE primarily contained application site disorders (47.11%), gastro-intestinal system disorders (22.99%), heart rate disorder or arrhythmia (7.93%), metabolism disorder and alogotrophy (6.68%), etc., presenting as application site reactions, nausea, vomiting, hyperglycemia, tachycardia, etc. The infant ADR/ADE mainly contained respiratory system damage (44.80%), vascular damage (9.27%), fetal abnormality (8.99%) and metabolism disorder and alogotrophy (8.85%), presenting as respiratory distress syndrome, apnea, cerebral hemorrhage, patent ductus arteriosus, hypoglycemia, sepsis, anaemia, etc. The most frequently occurred ADR/ADEs of atosiban in East Asian population were hyperglycemia (7.25%), tachycardia (3.62%), nausea (2.17%), headache (2.17%), chest pain (2.17%), dyspnoea (1.45%) and palpitation (1.45%), etc. CONCLUSIONS: Atosiban can cause a variety of ADR/ADE in the treatment of preterm labor, so we should pay attention to its clinical safety.

**KEYWORDS** Atosiban; Adverse drug reaction; Adverse drug events; Preterm labor; Safety

早产是造成新生儿患病和死亡的首要原因<sup>[1]</sup>,而应用宫缩抑制剂是防治早产的主要治疗手段。阿托西班(Atosiban)是目前唯一具有子宫特异性的缩宫素受体抑制剂,其在受体水平、呈剂量依赖性抑制缩宫素对子宫的收缩作用,尤其适用于对其他宫缩抑制剂疗效不明显的先兆早产<sup>[2]</sup>。阿托西班于2007年批准进入我国使用,对其临床应用的安全性国内未见系统性报道。本文阿托西班的国内、外研究中的不良反应/事件(ADR/ADE)进行系统性分析,旨在为临床使用和提供研究参考。

## 1 资料与方法

国内文献检索(至2013年3月):以阿托西班为检索词,从中国生物医学文献服务系统、中国知网(CNKI)、万方数据库、维普中文科技期刊数据库进行检索;国外文献检索(至2013年3月):以PubMed搜索“atosiban”,在Elsevier Science Direct、

Wiley Online Library、Springer-Link 搜索全文。对上述文献进行整理和评价,仅存留适应于防治早产的文献,并剔除重复的文献和病案同源的资料。

最终获得各类方法研究文献25项,其中多中心双盲随机对照性研究6项,多中心单盲随机对照性研究1项,多中心非盲法随机对照性研究1项,其他随机对照性研究5项,疗效观察8项,个案报告4项,共涉及用药人数2 361人(仅统计使用阿托西班的母体人数,不计取新生儿/婴儿人数)。

## 2 结果与分析

### 2.1 用药患者及用药一般情况

使用阿托西班患者年龄分布于18~42岁,孕周分布于20~33周;首剂静脉注射6.7~6.75 mg,继以滴速50~300 μg/min持续静脉滴注。

### 2.2 发生于母体的药品不良反应/事件(ADR/ADE)情况分析

根据WHO ADR分类方法<sup>[3]</sup>,将发生于母体的ADR/ADE按临床表现进行分类统计分析,具体见表1。由表1结果可知,

\* 药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:020-38254088。E-mail:jingwen0116@aliyun.com

用药部位损害最常见,其次为胃肠系统损害,而备受研究者关注的心血管循环系统方面的损害例次并未突显于首位。母体ADR/ADE发生概率及表现见表2。

表1 发生于母体的ADR/ADE累及器官或系统及临床表现  
Tab 1 Organs or system involved in maternal ADR/ADE and main clinical manifestation

累及器官或系统	例次	构成比,%	临床表现(例次)
用药部位损害	416	47.11	注射部位局部反应(416)
胃肠系统损害	203	22.99	恶心(148)、呕吐(53)、腹痛(1)、胃肠不适(1)
心率及心律失常	70	7.93	心动过速(53)、心悸(15)、心律失常(1)、房颤(1)
代谢和营养障碍	59	6.68	高血糖(53)、低血钾(6)
全身性损害	62	7.02	头痛(39)、胸痛(19)、晕厥(4)
心血管系统一般损害	25	2.83	低血压(20)、高血压(5)
中枢及外周神经损害	13	1.47	震颤(10)、眩晕(3)
呼吸系统损害	13	1.47	呼吸困难(6)、肺水肿(3)、喉水肿(3)、鼻黏膜充血(1)
女性生殖系统/胎儿异常	12	1.36	胎儿窘迫(12)
神经紊乱	7	0.79	焦虑(7)
心外血管损害	2	0.23	潮红(2)
皮肤及其附件损害	1	0.11	瘙痒(1)
合计	883	100	

表2 母体ADR/ADE发生概率及表现

Tab 2 Frequency and manifestations of maternal ADR/ADE

主要ADR/ADE	发生概率,%
注射部位局部反应	17.62
恶心	6.27
呕吐	2.24
高血糖	2.24
心动过速	2.24
头痛	1.65
低血压	0.85
胸痛	0.80
心悸	0.64
胎儿窘迫	0.51
震颤	0.42
其他	1.91
合计	37.39

### 2.3 发生于新生儿/婴儿的ADR/ADE情况分析

统计发生于新生儿/婴儿的ADR/ADE累及器官或系统及临床表现情况,结果见表3。最常见的为呼吸系统损害,主要表现为新生儿呼吸窘迫综合征、窒息、缺氧、高碳酸血症;其次为以脑出血为代表的的心外血管损害。除此之外,发生例数相对较多的还有动脉导管开放、低血糖、脓毒病、心动徐缓、贫血等。

### 2.4 发生于东亚母体人群的ADR/ADE情况分析

统计阿托西班牙应用于东亚母体人群的研究文献,共计11篇,涵盖中国大陆、台湾地区、韩国,涉及138用药人次,ADR/ADE累计发生31例/次,结果见表4。结果表明,阿托西班牙应用于东亚母体人群中,发生率最高的ADR/ADE临床表现依次是高血糖(7.25%)、心动过速(3.62%)、恶心(2.17%)、头痛(2.17%)、胸痛(2.17%)、呼吸困难(1.45%)、心悸(1.45%)等。同以西方人群为研究主体的国际数据统计结果(表2)对比,东亚人群中高血糖的发生概率明显较大,心动过缓、头痛、胸闷、呼吸困难的发生概率也偏大;恶心的发生概率明显较小,呕吐、心悸的发生概率也较小。

在阿托西班牙应用于东亚人群的研究中,韩国的随机对照

性试验表明<sup>[1]</sup>,在应用阿托西班牙组出生的新生儿/婴儿中,出现感染4例(6.3%),脑出血3例(4.8%),新生儿呼吸窘迫综合征3例(4.8%),动脉导管未开放2例(3.2%)。

表3 发生于新生儿/婴儿的ADR/ADE累及器官或系统及临床表现

Tab 3 Organs or system involved in neonatal ADR/ADE and main clinical manifestations

累及器官或系统	例次	构成比,%	临床表现(例次)
呼吸系统损害	319	44.80	新生儿呼吸窘迫综合征(230)、窒息(75)、缺氧(10)、高碳酸血症(4)
心外血管损害	66	9.27	脑出血(66)
胎儿异常	64	8.99	动脉导管开放(64)
代谢和营养障碍	63	8.85	低血糖(53)、低血钾(10)
免疫功能紊乱	56	7.87	脓毒病(52)、感染(4)
心率及心律失常	51	7.16	心动徐缓(46)、心律失常(5)
红细胞异常	46	6.46	贫血(46)
视觉系统损害	22	3.09	视网膜病(22)
胃肠系统损害	7	0.98	坏死性小肠结肠炎(7)
交感及副交感神经系统损害	5	0.70	新生儿进食病(5)
肝胆系统损害	5	0.70	新生儿高胆红素血症(5)
心血管系统一般损害	4	0.56	低血压(4)
血小板、出血及凝血功能障碍	4	0.56	血小板减少(4)
合计	712	100	

表4 发生于东亚母体人群的ADR/ADE概率及其累及器官或系统

Tab 4 Frequency of ADR/ADE and organs/system involved in East-Asian maternal population

不良反应	发生概率,%	例/次	ADR构成比,%	累及器官或系统
高血糖	7.25	10	32.26	代谢和营养障碍
心动过速	3.62	5	16.13	心率及心律失常
恶心	2.17	3	9.68	胃肠系统损害
头痛	2.17	3	9.68	全身性损害
胸痛	2.17	3	9.68	全身性损害
呼吸困难	1.45	2	6.45	呼吸系统损害
心悸	1.45	2	6.45	心率及心律失常
呕吐	0.72	1	3.23	胃肠系统损害
瘙痒	0.72	1	3.23	皮肤及其附件损害
房颤	0.72	1	3.23	心率及心律失常
合计	22.46	31	100	

## 3 讨论

阿托西班牙作为新型的宫缩抑制剂,其防治早产的安全性,尤其是在心血管方面的安全性经常同β肾上腺受体激动药类相比较。在本文的分析结果(表1)中显示,阿托西班牙对用药人群心血管方面的损害未列于首位。因其建立静脉通道的时间较长,致使用药部位的损害较明显;其次为恶心、呕吐等较常见的ADR;其在心率及心律失常系统损害的发生率为7.93%,包括低血压在内的心血管系统一般损害的发生率2.83%,明显低于文献报道的β肾上腺受体激动药用于早产时的心血管系统损害的发生率47.7%~79.2%<sup>[4-7]</sup>。

在报道的阿托西班牙临床研究中,对用药人群的子代关注程度不及用药人群(母体)本体的关注程度高,表现为缺少对新生儿/婴儿ADR/ADE发生情况的统计,尤其是欠缺对阿托西班牙用药人群子代的长远影响的研究。这一方面值得研究者长期跟踪随访与深入探究。

患者对阿托西班牙剂量的耐受性方面值得关注。Herbst A等<sup>[8]</sup>报道过1例阿托西班牙用于防治孕23<sup>+</sup>5周孕妇早产,在大

超出推荐剂量的情况下,该药宫缩抑制的疗效显著,阿托西班治疗疗程的延长并没有使孕产妇和新生儿/婴儿出现相关的ADR/ADE。此外,阿托西班因能抑制子宫收缩,在提高体外受精-胚胎移植(IVF-ET)患者的胚胎种植成功率与妊娠率方面的显现出良好的应用前景,且未发现患者出现用药相关的ADR<sup>[9-11]</sup>。对于反复IVF失败的不孕患者,前瞻性族群研究结果亦显示阿托西班能提高其IVF-ET的成功率<sup>[11]</sup>。在IVF-ET技术实施越来越广泛的背景下,阿托西班的临床适用性也将随之增强,其临床安全性也应受到更多的关注<sup>[12-32]</sup>。

## 参考文献

- [1] 王晓茵,刘雅婧. 11 769 例住院新生儿疾病构成及死亡原因分析[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(7): 551.
- [2] 庄武. 环状肽催产素竞争性拮抗剂保胎药阿托西班(atosiban)[J]. 世界临床药物, 2001, 22(4): 251.
- [3] 国家药品不良反应中心, 国家食品药品监督管理局药品评价中心. WHO 药品不良反应术语集[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 1-172.
- [4] Shim JY, Park YW, Yoon BH, et al. Multicenter, parallel group, randomized, single-blind study of the safety and efficacy of atosiban versus ritodrine in the treatment of acute preterm labour in Korean women[J]. *British J of Obstetrics and Gynaecology*, 2006, 113(11): 1 128.
- [5] French/Australian Atosiban Investigators Group. Treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban: a double-blind, randomized, controlled comparison with salbutamol[J]. *European J of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2001, 98(2): 177.
- [6] Moutiquin JM, Sherman D, Cehen H, et al. Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study[J]. *Am J of Obstetrics and Gynecology*, 2000, 182(5): 1191.
- [7] The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour[J]. *British J of Obstetrics and Gynaecology*, 2001, 108(2): 133.
- [8] Herbst A, Wide-Swensson D, Ingemarsson I, et al. Significant delay of birth in advanced preterm labor at 23 gestational weeks with an oxytocin antagonist[J]. *European J of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2003, 108(1): 109.
- [9] Pierzynski P, Reinheimer TM, Kuczynski W. Oxytocin antagonists may improve infertility treatment[J]. *American Society for Reproductive Medicine*, 2007, 88(1): 213.
- [10] Moraloglu O, Tonguc E, Var T, et al. Treatment with oxytocin antagonists before embryo transfer may increase implantation rates after IVF[J]. *Reproductive Bio Medicine Online*, 2010, 21(3): 338.
- [11] Vuong TNL, Vu NK, Giang HN, et al. Atosiban improves implantation and pregnancy rates in patients with repeated implantation failure[J]. *Reproductive Bio Medicine Online*, 2012, 25(3): 254.
- [12] 李若璇, 王雪云, 张少璇, 等. 阿托西班联合利托君治疗晚期流产及早产的疗效观察及护理[J]. 内蒙古中医药, 2011, 30(16): 91.
- [13] 谭剑平, 陈慧, 杜碧君, 等. 阿托西班在晚期流产及早产治疗中的临床价值[J]. 中华妇产科杂志, 2008, 43(2): 81.
- [14] 张萍, 陶瑞环. 醋酸阿托西班在晚期流产和先兆早产的临床应用[J]. 医药前沿, 2012, 12(2): 31.
- [15] 吴远萍, 张少璇, 王雪云. 醋酸阿托西班治疗先兆早产的疗效观察及护理[J]. 中国实用医药, 2010, 19(5): 182.
- [16] 胡培茹, 李政美, 闫平. 醋酸阿托西班注射液治疗先兆早产的临床分析[J]. 内蒙古中医药, 2012, 31(10): 99.
- [17] Al-Omari WR, Haider B, Al-Shammaa, et al. Atosiban and nifedipine in acute tocolysis: a comparative study[J]. *European J of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2006, 128(1/2): 129.
- [18] Toader O, Banceanu G, Stoicescu S. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban in the treatment of preterm labour[J]. *Early Human Development*, 2010, 86(1): 27.
- [19] Cheung CS, Li TK, Lee CP, et al. Maternal atrial fibrillation after sequential use of nifedipine and atosiban for treatment of preterm labor: case report[J]. *European J of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2013, 166(2): 229.
- [20] Heus R, Mulder EJH, Derks JB, et al. A prospective randomized trial of acute tocolysis in term labour with atosiban or ritodrine[J]. *European J of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2008, 139(2): 139.
- [21] Fernandez A, Domínguez D, Delgado L, et al. Severe non-cardiogenic pulmonary oedema secondary to atosiban and steroids [J]. *International J of Obstetric Anesthesia*, 2011, 20(2): 189.
- [22] Kashanian M, Akarian AR, Soltanzadeh M, et al. Atosiban and nifedipine for the treatment of preterm labour [J]. *International J of Gynecology and Obstetrics*, 2005, 91(1): 10.
- [23] Lin CH, Lin SY, Shyu MK, et al. Randomized trial of oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of spontaneous preterm labor in taiwanese women[J]. *J Formos Med Assoc*, 2009, 108(6): 493.
- [24] Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue [J]. *Am J Obstetrics and Gynecology*, 2000, 182(5): 1 173.
- [25] Valenzuela GJ, Sanchez-Ramos L, Romero R, et al. Maintenance treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban[J]. *Am J Obstetrics and Gynecology*, 2000, 182(5): 1 184.
- [26] Wu MY, Chen SU, Lee CN, et al. Use of atosiban in a twin pregnancy with extremely preterm premature rupture in the membrane of one twin: a case report and literature review[J]. *Taiwan J Obstet Gynecology*, 2010, 49(4): 495.
- [27] 骆绮云, 蒙顺好, 叶穗雯. 3种宫缩抑制剂治疗先兆早产

# 236例药品不良反应报告分析

陈奕伸\*, 万正兰, 卓飞霞, 梁嘉碧\*(中山大学附属第五医院, 广东珠海 519000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)14-1307-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.14.22

**摘要** 目的:了解某院药品不良反应(ADR)发生的特点及规律,为临床安全、合理用药提供参考。方法:对该院2010—2013年从病房及门诊收集的并已上报到国家ADR监测中心的236例ADR进行分析和归纳。结果:静脉滴注给药占有所有ADR例数的73.73%,是引起ADR的主要给药途径;抗菌药物及中成药是引发ADR的高发药物,其余依次为循环系统药物、消化系统药物、神经系统药物等;从ADR累及的器官或系统观察,皮肤及其附件损害占33.05%,全身反应占22.88%,胃肠道反应占10.17%;可治愈与好转的ADR占99.15%,死亡及长期昏迷各占0.42%。结论:ADR的发生与多种因素有关,ADR虽然有一定不可预见性,但在实际临床用药中,加以注意是可以避免造成重大损害的。

**关键词** 药品不良反应;报告;分析;合理用药

## Analysis of 236 Cases of ADR Reports

CHEN Yi-shen, WAN Zheng-lan, ZHUO Fei-xia, LIANG Jia-bi (The Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangdong Zhuhai 519000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the characteristics and regularity of adverse drug reactions (ADR) in a hospital, in order to provide reference for safe and rational drug use in the clinic. METHODS: 236 ADR cases, collected from inpatient and outpatient department and reported to national ADR monitoring center during 2010—2013, were analyzed and summarized. RESULTS: Of 236 ADR cases, 73.73% were induced by intravenous dripping which was main ADR-inducing route of administration; ADR were much easily caused by antibiotics and Chinese patent medicines, followed by cardiovascular system drugs, digestive system drugs and nervous system drugs; the lesion of skin and its appendants accounted for 33.05%, general reaction 22.88% and gastrointestinal reaction 10.17%. 99.15% was treatable, 0.42% dead and 0.42% long-term coma. CONCLUSIONS: The occurrence of ADR is correlated with multiple factors. There is unpredictability of ADR, but great importance is attached to clinical drug use can avoid serious loss.

**KEYWORDS** Adverse drug reactions; Report; Analysis; Rational drug use

药品不良反应(Adverse drug reaction, ADR),是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的有害反应,其种类及临床表现包括副作用、毒性作用、后遗效应、停药反应、变态反应、特异质反应、继发反应、依赖性、致癌作用、致突变、致畸作用等。据统计资料显示,我国不合理用药者约占用药者的11%~26%;而死于ADR者每年约有近20万人<sup>[1]</sup>。近年来,人们对ADR的关注与日俱增,国家也大力加强了对ADR监测和上报的管理,原卫生部与监督国家食品药品监督管理局2011年5月4日联合颁布了《药品不良反应报告和监测管理制度》。对此,某院成立以主管院长为组长的医院ADR监测管理小组,制定了该院的药品不良事件(ADE)/ADR监测与报告制

度,加强对ADR监测的管理。本文对该院2010年1月—2013年12月发生的ADR进行归纳与分析,为临床提供参考,以减少ADR对临床用药的危害。

## 1 资料与方法<sup>[1-3]</sup>

以该院2010年1月—2013年12月从病房及门诊收集并已上报到国家ADR监测中心的236例ADR报告为样本,分别对患者的性别、年龄、药品种类、给药途径、ADR临床表现及转归、ADR的关联性评价、联合用药情况、发生ADR的重点药品等进行归纳和分析。

## 2 结果

### 2.1 病例资料

- 的临床疗效分析[J].现代医药卫生,2012,28(7):969.
- [28] 黄丽秋,冯绮玲,张少璇.β受体激动剂联合催产素拮抗剂改善宫颈环扎术患者的疗效观察及护理[J].现代医药卫生,2011,27(24):3785.
- [29] Hussein P, Roura LC, Dudenhausen J, et al. Clinical practice evaluation of atosiban in preterm labour management in six European countries[J]. *British J of Obstetrics and Gynaecology*, 2006, 113(3):105.

- [30] Helmer H, Brunbauer M, Rohrmeister K. Exploring the role of Tractocile in everyday clinical practice [J]. *British J of Obstetrics and Gynaecology*, 2003, 110(20):113.
- [31] Afschar P, Scholl W, Arnim B, et al. A prospective randomized trial of atosiban versus hexoprenaline for acute tocolysis and intrauterine resuscitation[J]. *British J of Obstetrics and Gynaecology*, 2004, 111(4):316.
- [32] The European Atosiban Study Group. The oxytocin antagonist atosiban versus the β-agonist terbutaline in the treatment of preterm labor[J]. *Acta Obstetrica Gynecologica Scandinavica*, 2001, 80(5):413.

\* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0756-2528959。E-mail:supercys1979@163.com

# 通信作者:主管药师,硕士研究生。研究方向:临床药学及药物分析。电话:0756-2528959。E-mail:liang\_jia\_bi@163.com

(收稿日期:2013-11-28 修回日期:2013-12-22)