

727例银杏达莫注射液不良反应报告分析

李虹霞^{1*},徐美玲^{2#},马开兰³,王科⁴(1.重庆市急救医疗中心保健科,重庆 400014;2.重庆市急救医疗中心药剂科,重庆 400014;3.重庆市急救医疗中心创伤科,重庆 400014;4.重庆市急救医疗中心重症监护病房,重庆 400014)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)14-1931-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.14.16

摘要 目的:了解银杏达莫注射液不良反应(ADR)发生的特点和一般规律,为临床合理用药提供参考。方法:以“银杏达莫注射液”“不良反应”为主题词,检索中国学术期刊全文数据库2005年1月1日—2016年6月28日刊载的期刊文献,对患者性别、年龄、原患疾病、过敏史、用药情况、ADR发生时间、累及器官/系统及临床表现等进行统计、分析。结果:检索得到有效文献14篇,共计727例患者。其中,女性多于男性(57.63% vs.42.37%),年龄多在50岁以上,原患疾病以血栓栓塞性疾病、冠心病为主;ADR多在用药30 min内发生(268例,36.86%);累及器官/系统以神经系统(254例,28.60%)、皮肤及其附件(228例,25.68%)和消化系统(187例,21.06%)为主,严重者有致过敏性休克;新的严重的ADR 18例(2.48%);所有ADR均好转,无死亡病例。结论:临床应严格掌握银杏达莫注射液的适应证,辨证施治、合理用药,对用药过程严密观察,警惕ADR的发生。

关键词 银杏达莫注射液;药品不良反应;文献分析

Analysis of 727 ADR Reports of Tinkgo Leaf Extract and Dipyrindamole Injection

LI Hongxia¹, XU Meiling², MA Kailan³, WANG Ke⁴(1. Dept. of Health Care, Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing 400014, China; 2. Dept. of Pharmacy, Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing 400014, China; 3. Dept. of Traumatology, Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing 400014, China; 4. ICU, Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing 400014, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the characteristics and general rule of ADR induced by Ginkgo leaf extract and dipyrindamole injection, and to provide reference for clinical rational drug use. METHODS: Using “Ginkgo leaf extract and dipyrindamole injection” “ADR” as subject, the journal articles were retrieved from CJFD during Jan. 1st, 2005-Jun. 28th, 2016, and then analyzed statistically in respects of gender, age, primary disease, allergic disease, drug use, occurrence time of ADR, organs/systems involved and clinical manifestations. RESULTS: A total of 14 valid articles had been collected, involving 727 patients in total. Meanwhile, female was more than male (57.63% vs. 42.37%) and most of them aged more than 50 years; primary diseases were mainly thromboembolic disease and coronary heart disease; most of ADR happened within 30 min after medication (268 cases, 36.86%). Organs/systems involved in ADR were mainly nervous system (254 cases, 28.60%), followed by skin and its appendants (228 cases, 25.68%), digestive system (187 cases, 21.06%); severe ADR could cause anaphylactic shock. There were 18 cases of new severe ADR (2.48%); all ADR cases were recovered, and no death occurred. CONCLUSIONS: It is suggested to strictly control indications, differential diagnosis and treatment, rational drug use, close monitoring through the whole process, maintain a high level of awareness to ADR.

KEYWORDS Ginkgo leaf extract and dipyrindamole injection; ADR; Literature analysis

银杏达莫注射液是由银杏叶提取物和双嘧达莫组成的复方制剂,每10 mL含银杏总黄酮9.0~11.0 mg、双嘧达莫3.4~4.4 mg,具有扩张脑血管、冠脉血管,改善脑缺血症状,抑制血小板聚集和改善记忆功能等药理作用,临床上主要用于冠心病和血栓栓塞性疾病的治疗^[1]。随着银杏达莫注射液临床使用的增多,其药品不良反应(Ad-

verse drug reaction, ADR)也随之增加。本文通过对银杏达莫注射液ADR有关文献进行统计、分析,探讨其临床特点和一般规律,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“银杏达莫注射液”“不良反应”为主题词,对中国

[13] Santiago T, Santiago MG, Rovisco J, et al. A case of inflix-

* 主管护师。研究方向:重症监护。电话:023-63692032。E-mail: 357087905@qq.com

通信作者:主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:023-63692230。E-mail: 539858387@qq.com

imab-induced lupus in a patient with ankylosing spondylitis: is it safe switch to another anti-TNF- α agent? [J]. *Clin Rheumatol*, 2013, 32(12): 1819-1822.

(收稿日期:2016-08-07 修回日期:2017-02-14)

(编辑:晏妮)

学术期刊全文数据库2005年1月1日—2016年6月28日收录的期刊文献进行检索,初步检索出33篇文献。

1.2 文献筛选标准

文献纳入标准:(1)原始临床报道个案;(2)用药原因、经过完整;(3)ADR发生时间、临床表现清楚。排除标准:(1)疑是重复报道的病例(患者基本资料、病史、治疗方案、ADR等均相似或相同);(2)群案报道及综述性文献。筛选后得到有效文献14篇^[2-15],涉及ADR案例共计727例。

1.3 分析方法

阅读文献,提取文献中的相关信息,包括医院名称、患者性别、年龄、用药原因、给药途径、给药剂量和ADR发生时间、临床表现等。

1.4 临床评价标准

ADR的程度分级和因果关系评价参考国家ADR监测中心所制定的标准。严重的ADR指重要器官(心、肝、肾、脑、脊髓等)损害,致残、致畸、致癌、危及生命,可引起后遗症的ADR,使得门诊患者需住院,住院患者需延长住院期。

2 结果

2.1 发生ADR患者的年龄及性别分布

发生ADR最多的患者年龄为51~60岁(31.91%),其次为61~70岁(20.63%),发生ADR患者的年龄分布见表1。727例ADR中,男性308例(42.37%),女性419例(57.63%),男女比例为1:1.36。

表1 发生ADR患者的年龄分布

Tab 1 Distribution of patients' age in ADR cases

年龄,岁	例数	构成比,%
≤30	6	0.83
31~40	47	6.46
41~50	91	12.52
51~60	232	31.91
61~70	150	20.63
71~80	92	12.65
>80	13	1.79
不详	96	13.21
合计	727	100

2.2 患者原患疾病及过敏史

患者原患疾病主要为血栓栓塞性疾病(212例)、冠心病(318例)、高血压(88例)等,与药物适应证相符。但在纳入的研究文献中发现,银杏达莫注射液也被应用于头晕、颈椎病、腰椎间盘突出等疾病治疗中。其中,明确有青霉素、头孢菌素等药物过敏史者13例,无过敏史者173例,过敏史未描述或描述不详者541例。

2.3 用药情况

727例ADR患者给药途径均为静脉滴注,每日1~2次,银杏达莫注射液药品说明书推荐剂量为10~25 mL/次,在研究文献中发现有403例详细描述了使用剂量,其中有48例超剂量使用;其余324例未描述或者描述为“正常剂量使用”。选用的溶剂包括5%、7.5%、

10%葡萄糖注射液,0.9%氯化钠注射液,葡萄糖氯化钠注射液,果糖注射液,辅酶Q10氯化钠注射液和转化糖注射液。727例病例中,190例描述了联合用药情况,其余未描述或者描述不详;其中,单独用药有76例,2种药物联合使用的有79例,3种药物联合使用的有29例,4种及以上的有6例。

2.4 ADR发生时间分布

727例ADR最早在滴注后2 s内发生,最长时间是连续用药第21天发生。ADR发生在用药24 h内的占61.62%,其中发生于30 min内的最多,占36.86%。ADR发生时间分布见表2。

表2 ADR发生时间分布

Tab 2 Distribution of occurrence time of ADR

时间	例数	构成比,%	累计构成比,%
<30 min	268	36.86	36.86
30 min~24 h	180	24.76	61.62
>24 h	41	5.64	67.26
不详	238	32.74	100
合计	727	100	100

2.5 ADR累及器官/系统及主要临床表现

银杏达莫注射液所致的ADR主要集中在神经系统(28.60%)、皮肤及其附件(25.68%)、消化系统(21.06%),占全部ADR的75.34%。ADR累及器官/系统及主要临床表现见表3(注:由于同一ADR可累及多器官/系统,故合计例次>727例)。

表3 ADR累及器官/系统及主要临床表现

Tab 3 Organs/systems involved in ADR and main clinical manifestations

累及器官/系统	例次	构成比,%	主要临床表现
神经系统	254	28.60	头晕、头痛
皮肤及其附件	228	25.68	潮红、瘙痒、红斑、皮疹
消化系统	187	21.06	恶心、呕吐、腹泻
全身性损害	77	8.67	寒战、发热、过敏反应、过敏性休克、乏力
心血管系统	60	6.76	胸闷、心悸
呼吸系统	57	6.42	憋气、呼吸困难、咳嗽
五官	8	0.90	视力模糊、眶周水肿
血液系统	3	0.33	白细胞减少、红细胞减少、血小板减少
其他	14	1.58	静脉炎、水肿
合计	888	100	

2.6 ADR严重程度

727例ADR中,一般的ADR 619例(85.14%),新的一般的ADR 90例(12.38%),新的严重的ADR 18例(2.48%)。

2.7 ADR关联性评价

727例ADR报告中,肯定45例(6.19%),很可能526例(72.35%),可能127(17.47%),可能无关29例(3.99%)。

2.8 ADR的治疗及转归

727例ADR中,327例患者给予治疗,400例患者未给予治疗。所有ADR均好转,无死亡病例报道。

3 讨论

3.1 ADR与个体因素

3.1.1 患者性别、年龄、过敏史 从性别上看,银杏达莫注射液引发的ADR,男性少于女性,男女比例为1:1.36;从年龄分布看,ADR的发生主要集中在50岁以上中老年人,其原因可能与该制剂的适应证为心脑血管及血栓栓塞性疾病有关;同时,老年人肝肾功能减退,导致机体对药物的吸收、分布、代谢和排泄等功能减退,也增加了ADR的风险^[6];从过敏史与ADR发生的关系分析,不能说明ADR的发生与患者有无药物过敏史有直接的关系。

3.1.2 原患疾病 本研究中727例ADR患者的原患疾病多为血栓栓塞性疾病、冠心病等,少数病例显示原患疾病为头晕、颈椎病、腰椎间盘突出等。总体上讲,原患疾病与药品说明书中的功能主治基本相符。

3.2 ADR处理

发生ADR后均及时停药并对症处理,未加重原患疾病。但仍有严重的ADR如过敏性休克的出现,提示不能盲目给药,应按中医药理论辨证施治。

3.3 ADR与药物因素

银杏达莫注射液为中药银杏叶提取物与双嘧达莫组成的复方制剂,中药注射剂成分比较复杂,一些杂质成分及中药辅料或添加剂等均易导致机体过敏和其他不良反应。临床在使用中可选择精密输液器以减少中药注射剂中的不溶性微粒^[6],降低ADR的发生率。

3.4 ADR与用药情况

3.4.1 用法用量 本研究纳入的ADR用药途径均为静脉给药。从用药剂量上分析,727例患者中,明确超剂量使用的有48例,其中1例单次最大剂量为50 mL,为说明书的2倍。超剂量使用增加了药物浓度,容易诱发ADR。不适宜的溶剂如果糖注射液、辅酶Q₁₀氯化钠注射液等会增加ADR发生的风险。

3.4.2 联合用药 作为治疗心脑血管疾病的药物,临床上联合用药情况较多。中药注射剂成分复杂,在与其他药物联合使用时,容易产生配伍禁忌,导致ADR的发生。因此,在使用时尽量避免与其他药物联合,必须联合应用时,注意药物的使用间隔,并且在静脉滴注时用0.9%氯化钠注射液或5%~10%葡萄糖注射液进行冲管,以减少ADR的发生。

3.4.3 发生时间与临床表现 发生在30 min内的ADR占36.86%,较为严重的ADR大多发生在用药后的30 min内。这提示医务人员不仅要重点观察用药30 min内患者的反应,而且对使用全程都应给予密切关注。银杏达莫注射液ADR累及全身多个器官/系统,以神经系统、皮肤及其附件和消化系统为主。神经系统反应主要是由于银杏达莫注射液通过患者血管的舒张和收缩作用,

导致患者出现头痛、头晕等症状^[12]。

3.5 新的ADR

在本研究的727例病例中,有12.38%新的ADR和2.48%新的严重的ADR,提示临床应注意观察有无新的ADR发生。

综上所述,银杏达莫注射液在临床使用广泛,该药作为中药复方制剂,其ADR在临床使用中需引起高度重视;医师应严格执行《中药注射剂临床使用基本原则》,加强安全监测,尽可能减少或避免ADR发生,以保证患者用药安全。

参考文献

- [1] 周群,侯东彬.银杏达莫注射液的药理作用及不良反应研究进展[J].中国药房,2013,24(28):2686-3688.
- [2] 张敏红.38例银杏达莫注射液不良反应报告分析[J].中国医药导报,2013,10(2):109-110.
- [3] 瞿艳红,文九芳.48例银杏达莫注射液的药品不良反应分析[J].中国药业,2013,22(10):106-107.
- [4] 张燕,任霞.16例银杏达莫注射液药品不良反应报告分析[J].包头医学院学报,2014,30(5):20-21.
- [5] 刘佩娟.我院银杏达莫注射液不良反应分析[J].天津药学,2014,26(6):25-26.
- [6] 丁月霞,张雷,刘飞宇,等.38例银杏达莫注射液不良反应报告分析[J].药物流行病学杂志,2015,24(2):114-116.
- [7] 林南星,王景红,梅娜,等.银杏达莫注射液致不良反应192例分析[J].中国药房,2015,26(12):1607-1609.
- [8] 谢海丽.71例银杏达莫注射液不良反应分析[J].海峡药学,2011,23(4):225-226.
- [9] 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):43-46.
- [10] 薛宇霞.13例银杏达莫注射液所致不良反应分析[J].中国卫生产业,2014,21(5):77.
- [11] 朱晓峰,谢天红.58例银杏达莫注射液不良反应分析[J].浙江实用医学,2014,19(3):220-221.
- [12] 史锐敏.银杏达莫注射液不良反应报告分析[J].临床医药文献电子杂志,2016,3(10):1992.
- [13] 赵春坦.银杏达莫注射液16例不良反应分析[J].山西医药杂志,2015,44(2):225.
- [14] 徐小阳,于大海.银杏达莫注射液不良反应分析[J].中国现代医药杂志,2008,10(11):124-125.
- [15] 陈明杰.28例银杏达莫注射液药物不良反应报告[J].海峡药学,2013,25(7):219-220.
- [16] 高素珍,张志刚.浅析中药注射剂不良反应发生原因及防治措施[J].中国药房,2008,19(18):1439-1440.

(收稿日期:2017-01-04 修回日期:2017-03-15)

(编辑:晏妮)