

求,引导学生在疫情防控期间积极选修线上优质课程,增加学生自主学习时间,强化在线学习过程和多元考核评价的质量要求。在假期延长的时段里,线上教学内容的设计不仅要适合学生实际,而且需要考虑四个均衡:集中讲授与自主学习要均衡,规定的集体作业与学生的自主、个性化作业要均衡,学习性作业和素养提升作业要均衡^[12]。通过运用网络教学手段满足学生实际的学习需求,根据学生实际情况及时调整教学内容和授课形式,运用科学的线上教学方法,培养学生良好的学习习惯^[13-15],进而为今后药师队伍的发展储备力量。

参考文献

- [1] 李晓云.新冠肺炎疫情下高职学生的心理问题及疏导方法[J].中国中医药现代远程教育,2020,18(3):前插1-前插2.
- [2] 赵春珍.“新冠肺炎”疫情期间大学生心理状况调查及教育对策研究[J].心理月刊,2020,15(8):1-3.
- [3] 张朋刚,王志琪.基于齐默曼自主学习理论的大学生自主学习环境影响研究[J].现代商贸工业,2019,40(23):153-155.
- [4] 符国帅,王牧.新型冠状病毒肺炎疫情期间高校心理危机干预机制的构建[J].心理月刊,2020,15(4):26,28.
- [5] 周宝荣.新型冠状病毒肺炎疫情影响下在线课程资源公益性供给的实践观察及理性思考[J].数字教育,2020,6(1):9-14.
- [6] 吴文明,侯雄军,何洁,等.以问题为导向教学法在医院个体化药学服务带教中的应用[J].安徽医药,2020,24(8):1682-1685.
- [7] 顾佳晖.浅谈“慕课”在妇产科医学教育领域中应用的优势与前景[J].中国继续医学教育,2016,8(33):38-40.
- [8] 朱梅,杨继忠,朱志军,等.医学检验技术专业临床实习面临的主要问题及应对策略[J].安徽医药,2019,23(9):1902-1904.
- [9] 王治丹,秦舟,徐珽,等.新型冠状病毒肺炎疫情期间线上规范化药学培训模式探索[J].中国药业,2020,29(22):43-44.
- [10] 吕海侠,王渊,张莉,等.新冠肺炎疫情期间医学基础课程远程教学的实践与思考[J].中国医学教育技术,2020,34(2):135-137,142.
- [11] 高娟,宋小花,陈紫航,等.新冠肺炎疫情期间实习护生感知应激现状及其对职业认同感的影响[J].湖南中医药大学学报,2020,40(9):1152-1156.
- [12] 黄勇,杨清德.“停课不停学”——疫情期间线上教学的思考与实施[C]//2020年教育信息化与教育技术创新学术论坛(重庆会场)论文集.重庆:重庆市鼎耘文化传播有限公司,2020:3-8.
- [13] 孟爱青,李晓莉,武珊珊.新型冠状病毒肺炎疫情期间大学生线上学习心理状况调查分析[J].德州学院学报,2020,36(2):1-4,12.
- [14] 程芳芳,高利华,包贝华,等.微视频在中药分析学实验教学中的应用研究[J].安徽医药,2018,22(6):1211-1214.
- [15] 何治尧,徐珽.临床药学硕士专业学位教育质量优化探讨[J].中国药业,2020,29(24):51-54.

(收稿日期:2020-10-19,修回日期:2020-12-24)

引用本文:肖望重,于慧,龙琼,等.单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液不良事件及其救护措施[J].安徽医药,2022,26(3):633-636.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.03.050.

◇ 药物警戒 ◇



单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液不良事件及其救护措施

肖望重,于慧,龙琼,张立委,黄莉,戴冰

作者单位:湖南中医药大学第一附属医院药学部,湖南 长沙 410007

通信作者:戴冰,女,教授,博士生导师,研究方向为临床药学,Email:1092341361@qq.com

基金项目:第四批湖南省老中医药专家学术经验继承项目(湘中医药函[2020]37号);

湖南省教育厅普通高等学校课程思政建设研究项目(HNKCSZ-2020-0260);

湖南省学位与研究生教育改革研究项目(2020JGZD039);

湖南省2020年一流本科课程精品在线开放课程(374)

摘要: **目的** 探讨单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液(GM1)致药品不良事件(ADE)的相关因素及其救护措施,为临床合理用药提供依据。**方法** 对湖南中医药大学第一附属医院2019年1月至2020年12月发生的12例GM1致ADE报告进行回顾性分析。**结果** GM1致ADE多在用药后5 min~12 d内,主要表现为寒战、发热等全身性损害7例次;其余为皮肤损害3例次、呼吸系统与心血管系统损害各2例次、神经系统损害1例次,以及出现说明书未提及的视物模糊1例次,经过停药并对症处理后上述症状均明显缓解。**结论** 临床在使用GM1前应详细询问病人过敏史,优先选择5%葡萄糖注射液做溶媒,缓慢滴注;在用药过程中应加强ADE监测,一旦发生立即停药,并考虑使用地塞米松注射剂5 mg或10 mg静滴等对症治疗。

关键词: 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠; 药品不良事件; 救护措施; 合理用药

Adverse drug events and treatment of monosialotetrahexosyl ganglioside sodium injection

XIAO Wangzhong, YU Hui, LONG Qiong, ZHANG Liwei, HUANG Li, DAI Bing

Author Affiliation: Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China

Abstract: **Objective** To investigate the related factors and treatment measures of adverse drug events (ADE) related to monosialotetrahexosyl ganglioside sodium injection (GM1), and to provide evidence for rational drug use in clinical practice. **Methods** A retrospective analysis was made of 12 cases with ADE caused by intravenous infusion of GM1 reported in The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine from January 2019 to December 2020. **Results** The ADE caused by GM1 occurred mostly within 5 min to 12 days after medication. The main manifestations were shivering, fever and other systemic damage in 7 cases. The rest were skin damage in 3 cases, respiratory system and cardiovascular system damage in respective 2 cases, nervous system damage in 1 case, and blurred vision in 1 case which was not mentioned in drug instruction. The above symptoms were obviously relieved after withdrawal of medication and symptomatic treatment. **Conclusions** Before using the injection clinically, patients should be asked about their allergy history in detail, and 5% glucose injection should be selected preferentially as solvent with slow dripping. In the process of medication, the monitoring of ADE should be strengthened. Once adverse reactions are found, the drug should be withdrawn immediately, and symptomatic treatment such as 5 mg/10 mg intravenous drip of dexamethasone injection could be considered.

Key words: Monosialotetrahexosyl ganglioside Sodium; Adverse drug events; Rescue measures; Rational administration of drug

单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液(GM1)系从猪脑中提取制得的对神经细胞功能损伤具有修复作用的活性物质,能促进由于各种原因引起的中枢神经系统损伤的功能恢复,目前临床上主要用于治疗血管性或外伤性中枢神经系统损伤、脊髓损伤以及帕金森病导致的行动障碍等^[1-3]。近年来随着该药的广泛应用,其药品不良反应/不良事件屡有发生^[4-6],但处理措施鲜有报道,尤其当病人用药后出现呼吸困难、过敏性休克以及该药说明书不良反应项标示之外的症状时,医护人员如何快速规范开展救护处理尤为重要,可直接影响到病人健康与生命安全^[7-9],为此,笔者欲对某三甲医院近2年使用GM1引发的药品不良事件(ADE)报告进行回顾性调查分析,深入了解该药致ADE的原因并探讨其救护措施,保证临床用药安全。

1 资料与方法

对湖南中医药大学第一附属医院2019年1月至2020年12月使用GM1的969份病例进行筛查,获得与该药相关的ADE报告病例12份,分别对药品信息、病人性别与年龄、原患疾病、过敏史、用药情况、ADE发生情况及处理方法进行统计分析。

2 结果

2.1 所涉品种与厂家 发生ADE的GM1分别由北京四环制药有限公司与齐鲁制药有限公司生产,商品名分别为澳昔与申捷,规格均为2 mL:20 mg,其中澳昔出现ADE构成比为1.28%(10/771),申捷为1.01%(2/198)。

2.2 ADE病人的年龄与性别分布 12例发生ADE的病人中,男性7例,女性5例。年龄方面,<35岁构

成比为0(0/89),35~45岁为1.27%(3/236),>45~55岁为1.08%(2/186),>55~65岁为1.10%(2/182),>65岁为1.81%(5/276)。

2.3 ADE病人的临床诊断与既往药物过敏史 12例发生ADE病人的临床诊断中,9例为颅脑疾病,如脑干出血、外伤性颅脑损伤、急性脑梗死等,3例为脊柱相关疾病,分别为腰椎管狭窄+颈椎间盘突出、寰枢关节脱位+颈椎间盘突出、腰椎管狭窄+腰椎间盘突出,基本符合该药可用于血管性或外伤性中枢神经系统(由脑和脊髓组成)损伤的疾病。既往药物过敏史方面,1例病人对化妆品过敏,1例病人对抗菌药物克林霉素过敏,1例病人对左氧氟沙星与碘造影剂过敏,7例病人无药物过敏史,2例不详。

2.4 ADE病人的临床症状与处理措施 12例ADE报告中,给药途径均为静脉滴注给药,其临床症状除了说明书中所述的皮疹、皮肤瘙痒、寒战、发热、头晕、心跳加快、血压升高及静脉炎外,还出现说明书中不良反应项未曾提及的眼睛充血、视物模糊等症状,且出现症状的时间在用药后5 min~12 d。该12例病人一经发现上述症状,立即停用GM1,其中7例在救治过程中采用地塞米松注射液静滴抗过敏药等对症治疗后过敏症状均有好转,2例给予了吸氧处理,出现静脉炎病人通过冰袋冷敷后症状缓解,出现眼睛充血、视物模糊病人通过富马酸依美斯汀滴眼液对症处理后,视觉不良症状消失。详见表1。

3 讨论

3.1 ADE与病人性别、年龄关系 本研究结果显示,GM1发生ADE概率为1.24%,其中病人男女性

表1 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液(GM1)致药品不良事件(ADE)12例病人的临床症状及其救护情况

编号	每日剂量/mg	溶媒	滴注速度	ADE		
				发生时间	主要症状	处理措施
1	80	0.9% 氯化钠注射液 250 mL	一般	用药后 5 min	全身瘙痒、呼吸困难	停药,地塞米松 10 mg 静滴抗过敏治疗,15 min 后缓解
2	80	0.9% 氯化钠注射液 250 mL	一般	用药后 10 min	燥热、心跳加快,血压升高(174/82 mmHg)	停药,持续吸氧,卡托普利 25 mg 口服降压,2 h 后症状缓解,血压正常
3	40	0.9% 氯化钠注射液 100 mL	一般	用药后 35 min	寒战、气促、呼吸困难、面色苍白	停药,心电监护,地塞米松注射剂 10 mg 静滴抗过敏治疗,20 min 后缓解
4	80	0.9% 氯化钠注射液 100 mL	一般	用药后 1 h	全身瘙痒	停药,外用止痒润肤乳剂,1 d 后缓解
5	80	5% 葡萄糖注射液 250 mL	一般	用药后 12 h	用药部位红肿,输液性静脉炎	停药,冰袋冷敷,1 h 后缓解
6	80	5% 葡萄糖注射液 250 mL	一般	用药后第 1 天	寒战、发热	停药,盐酸异丙嗪注射剂 25 mg 肌注抗过敏,赖氨匹林粉针剂 0.9 g 退热,2 h 后症状缓解,体温正常
7	40	5% 葡萄糖注射液 250 mL	一般	用药后第 1 天	寒战、面色苍白	停药,地塞米松注射剂 10 mg 静滴抗过敏治疗,30 min 后症状缓解
8	40	0.9% 氯化钠注射液 100 mL	一般	用药后第 4 天	寒战、血压升高(210/90 mmHg)	停药,持续吸氧,心电监护,地塞米松注射剂 5 mg 静注抗过敏治疗;硝苯地平缓释片降压,2 h 后症状缓解,血压正常
9	40	0.9% 氯化钠注射液 100 mL	一般	用药后第 5 天	寒战、低热、出汗、头晕	停药,心电监护,地塞米松注射剂 5 mg 静注抗过敏治疗,5 h 后症状缓解
10	100	5% 葡萄糖注射液 250 mL	一般	用药后第 12 天	大量皮疹、红斑丘疹、瘙痒	停药,地塞米松注射剂 5 mg 静滴抗过敏,口服枸地氯雷他定 8.8 mg,1 天 1 次,外用止痒润肤乳剂止痒,2 d 后症状消失
11	80	0.9% 氯化钠注射液 100 mL	一般	用药后 40 min	畏寒、寒战	停药,地塞米松注射剂 10 mg 静滴抗过敏治疗,1 h 后症状消失
12	40	0.9% 氯化钠注射液 100 mL	一般	用药后第 3 天	眼睛充血,视物模糊	停药,富马酸依美斯汀滴眼液 1 滴/次,1 天 2 次滴眼,2 d 后症状消失

别比例为 7:5,表明该药所致 ADE 可能与性别无明显关系;多个年龄段病人均有 ADE 发生,但年龄>65 岁老年人构成比最高,究其原因,可能与老年病人多有不同程度的脏器功能减退,组织器官代谢排泄药物能力不足,容易导致药物在体内积蓄有关^[10-11],因此对于老年病人尤其是危重老年病人等特殊群体,应谨慎使用该药,并做到密切监护,谨防过敏反应发生。

3.2 ADE 发生时间 GM1 致 ADE 时间在用药后 5 min~12 d 的各个时间段,发生时间难以预测,长短不一,未呈现一定倾向性,说明该药所致 ADE 与用药时间长短相关性不大,用药后需较长时间密切观察病人症状。

3.3 ADE 临床表现与救护措施 12 例 ADE 主要表现为发热、寒战、皮疹、气促、血压升高、视物模糊等症状,累及全身性、皮肤及附件、呼吸、心血管与视觉等不同系统的损害,其中以发热、寒战等全身性损害发生频次最高。停药后分别以地塞米松、盐酸异丙嗪等抗过敏;卡托普利、硝苯地平等降血压;赖氨匹林降温;外用止痒润肤乳以及局部滴富马酸眼

依美斯汀等对症处理后,12 例 ADE 症状均在短时间内明显缓解或消失,可见临床救护及时,处理措施得当,临床效果较好,救护方法具有临床推广意义。

3.4 ADE 发生原因与预防 GM1 致 ADE 既与病人年龄、体质等因素有关,还与药物本身、溶媒以及滴速有关。GM1 为猪脑中提取制成的大分子生物制品,自身较易导致机体发生过敏反应^[12];且该药生产工艺较为复杂,需经沉淀、洗脱、层析、提取、分离、水解等程序,不同生产厂家执行的检验标准也不统一,所以整个生产过程极有可能引入其他神经节苷脂类化合物或有机溶剂等杂质,这些物质可以与体内蛋白质、多肽及糖等大分子载体发生不可逆地结合成为抗原,非常容易引发机体发生抗原抗体反应而导致 ADE 发生^[13-14],故在使用该药前应询问病人是否为过敏体质,有则应谨慎使用,尤其当病人有使用神经节苷脂类化合物过敏史则应避免使用。

本研究 12 例 ADE 报告中有 8 例使用 0.9% 氯化钠注射液做溶媒,由于氯化钠溶液中钠离子浓度高,与 GM1 配伍后导致其有关物质双唾液酸神经节

苷脂GD3(GD3为单唾纯化工艺中较难去除的残留杂质)明显增加^[15-16],且有文献报道,GM1配伍8 h后,其含量明显降低,由此可见,GM1的稳定性与外环境中离子强度存在极大关联^[17],故该药致ADE发生可能与溶媒氯化钠注射液的使用有关,因此,即使药品说明书中注明该药可以用0.9%氯化钠注射液溶解稀释,但为保障病人用药安全,建议临床首选说明书规定的另一种溶媒即5%葡萄糖注射液。

滴速过快也可能是导致GM1发生ADE的原因之一,本研究的所有ADE报告中医嘱滴注速度均为一般滴速,而GM1说明书要求缓慢静脉滴注,一旦滴速过快,便可加重病人心脏负荷,导致头晕、恶心甚至休克等症状发生^[18-19],因此医生除了应注明该药需缓慢滴注外,护士在执行医嘱时要嘱咐病人不可擅自调快滴速,同时在输注该药过程中,应密切观察病人对药物的耐受程度,并主动询问病人用药过程中是否出现不适情况,通过发现该药的ADE速发及迟发情况及时处理,避免严重不良事件发生^[20]。

另外本研究的12例ADE报告中涉及2个厂家共5个批号,其中北京四环制药有限公司的GM1出现ADE为10例,而该药品批号为18040304出现的ADE例数最多(共5例),可见上述ADE的发生与生产厂家以及不同批号药品间有一定的关联性,但究竟有何种关联还有待进一步研究。

4 结论

GM1致ADE的发生与多种因素有关,且存在一定的致敏风险,临床医师在使用该药前应询问病人过敏史,对神经节苷脂过敏病人应避免使用。护士在药物配置时应优先选择葡萄糖注射液溶解稀释,并做到现配现用,缓慢滴注,减少ADE的发生。老年病人使用GM1时,护士更应密切关注病人的用药症状,一旦出现寒战、发热症状,并可能伴有皮疹、呼吸困难、心悸、呕吐以及过敏性休克等ADE时应立即停药,并可考虑使用地塞米松5 mg或10 mg静滴抗过敏及其他对症治疗。临床药师则应及时关注该药的最新信息,并定期组织合理用药培训与宣传,同时对GM1的临床应用进行点评,发现不合理现象及时干预并与临床医护人员沟通,通过多学科合作,促进临床合理用药,保障病人用药安全。

参考文献

[1] 张秀娟.单唾液酸四己糖神经节苷脂临床应用研究进展[J].中

国处方药,2020,18(11):21-22.

- [2] BARROS TE JR, ARAUJO FF, HIGINO LDA P, et al. The Effect of monosialo-ganglyoside (GM-1) administration in spinal cord injury[J].Acta Ortop Bras,2016,24(3):123-126.
- [3] MA DN,ZHANG XQ,YING J, et al. Efficacy and safety of 9 non-operative regimens for the treatment of spinal cord injury: a network meta-analysis[J/OL].Medicine (Baltimore),2017,96(47):e8679.DOI: 10.1097/MD.00000000000008679.
- [4] 王艳芳,石二霞.单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液导致不良反应2例及分析[J].北方药学,2020,17(9):170-171.
- [5] 何虹,潘艳琳,杨晓萍,等.单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液的不良反应分析[J].海峡药学,2018,30(9):268-270.
- [6] 黄雪梅,吴伟,李琴,等.我院单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液的临床应用监测研究[J].中国药房,2017,28(29):4085-4089.
- [7] 王平.619例严重药品不良反应报告回顾性分析[J].安徽医药,2020,24(8):1693-1696.
- [8] 吴文利,景晶,陆钊罡,等.某院182例严重药品不良反应/事件分析[J].中国药物警戒,2020,17(11):803-807,817.
- [9] 刘玉菲,尹爱群.《药品不良反应信息通报》中药源性过敏性休克典型病例分析[J].北方药学,2020,17(8):113-114.
- [10] PEA F. Pharmacokinetics and drug metabolism of antibiotics in the elderly[J]. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 2018,14(10):1087-1100.
- [11] 王大迺,毛智慧,王爱平.老年人药物不良反应风险预测的研究进展[J].中国老年学杂志,2020,40(23):5136-5142.
- [12] 王定坤,吴笑,王琪,等.注射用单唾液酸四己糖神经节苷脂致过敏性休克1例[J].医药导报,2019,38(9):1236-1237.
- [13] 谢晓燕,李清芳.单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液致不良反应56例文献分析[J].中国药房,2016,27(8):1067-1070.
- [14] 王秀玲,宋伟,蔡其明.单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液致新的/严重的不良反应分析[J].解放军药学报,2017,33(3):282-284.
- [15] 徐慧娜,武改,黄萍.单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液不良反应报告分析[J].中国医院用药评价与分析,2016,16(S1):212-213.
- [16] 徐媛,徐蔚蔚,李扬.辅助用药临床应用情况分析[J].中国医院药学杂志,2017,37(1):73-75.
- [17] 邓龙,熊英,王小青,等.单唾液酸四己糖神经节苷脂在模拟人体胃肠环境中稳定性研究[J].中南药学,2017,15(8):1072-1074.
- [18] 陈沈珏,刘丽华,何鑫,等.某院1435例单唾液酸四己糖神经节苷脂钠应用合理性分析[J].药物流行病学杂志,2019,28(3):181-185.
- [19] 赵方允,丁莉,王丽,等.275种常用静脉滴注药物浓度与滴速分析[J].中国医院药学杂志,2017,37(14):1405-1408.
- [20] 孙超,乔欢.国内单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液致不良反应23例文献分析[J].淮海医药,2017,35(4):460-462.

(收稿日期:2021-02-02,修回日期:2021-03-08)