

引用本文:杨洋,杨红玉,杨月明,等.参芎葡萄糖注射液安全性风险分析与思考[J].安徽医药,2023,27(5):1057-1060.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.05.047.



◇ 药物警戒 ◇

参芎葡萄糖注射液安全性风险分析与思考

杨洋,杨红玉,杨月明,金丹

作者单位:辽宁省药品审评查验中心,辽宁 沈阳 110036

摘要: 目的 分析参芎葡萄糖注射液致药品不良反应(ADR)发生的特点及风险因素,为临床安全用药提供参考。方法 对辽宁省内药品不良反应监测数据、国内文献参芎葡萄糖注射液相关不良反应进行整理与分析。结果 参芎葡萄糖注射液在临床使用过程中可能引起皮疹、瘙痒、头晕、头痛、恶心、胸闷、心悸、潮红、呼吸困难、呕吐、寒战、发热、过敏样反应、血压升高、过敏性休克等不良反应。结论 药品上市许可持有人应及时完善产品说明书中安全性提示信息,加强临床用药安全宣传,以保证公众用药安全。

关键词: 药物相关性副作用和不良反应; 植物制剂; 参芎葡萄糖注射液; 安全性; 说明书

Security risk of *Shenxiong* glucose injection

YANG Yang, YANG Hongyu, YANG Yueming, JIN Dan

Author Affiliation: Liaoning Center for Drug Evaluation and Inspection, Shenyang, Liaoning 110036, China

Abstract: **Objective** To analyze the characteristics of and risk factors for adverse drug reactions (ADRs) caused by *Shenxiong* glucose injection, and to provide reference for medication safety in clinical practice. **Methods** The monitoring data of drug ADRs in Liaoning province and related ADRs report of *Shenxiong* glucose injection in domestic literature were collated and analyzed. **Results** *Shenxiong* glucose injection may cause rash, itching, dizziness, headache, nausea, chest tightness, palpitations, flushing, dyspnea, vomiting, chills, fever, anaphylactic reaction, elevated blood pressure, anaphylactic shock and other adverse reactions during clinical use. **Conclusion** The drug marketing authorization holders should improve the safety information in drug specifications in time and strengthen the publicity of clinical drug use safety to ensure public safety in drug use.

Key words: Drug-related side effects and adverse reactions; Plant preparations; *Shenxiong* glucose injection; Security; The instructions

参芎葡萄糖注射液为复方制剂,主要组分为盐酸川芎嗪 100 mg,丹参相当于丹参素 20 mg。检索国家药品监督管理局数据库,共检索到3个药品批准文号,涉及2家药品生产企业。查询产品说明书,该药品用于闭塞性脑血管疾病及其他缺血性血管疾病。随着基础研究和临床研究的不断深入,该品种近年来被广泛应用于临床各科室,范围涉及人体多个系统疾病^[1],为研究参芎葡萄糖注射液的安全性风险特征,现对辽宁省内 ADR 监测数据库及国内相关文献报道中参芎葡萄糖注射液个例不良反应进行分析,以期临床安全用药提供合理化建议。

1 辽宁省内药品不良反应监测数据库资料分析

2004年1月1日至2021年12月31日,国家药品不良反应监测系统辽宁省数据库收到参芎葡萄糖注射液 ADR 报告 1 252 例。

1.1 报告类型 在 1 252 例参芎葡萄糖注射液 ADR 报告中,严重报告 49 例,占总报告数的 4.02%,新的 ADR 报告 625 例,其中新的一般报告 597 例

(47.68%),新的严重报告 28 例(2.24%)。

1.2 病人人口学特征 1 252 例参芎葡萄糖注射液 ADR 报告中,男性病人 596 例,女性病人 654 例,不详 2 例,男女性别比为 91:100,女性病人数量多于男性病人;病人年龄 45 岁及以上 1 131 例,占报告总数的 90.48%,该药主要用于闭塞性脑血管疾病及其他缺血性血管疾病,考虑老年病人易发生相关疾病有关(表 1)。

1.3 用药原因统计 对 1 252 例报告的用药原因进

表 1 参芎葡萄糖注射液 ADR 报告涉及年龄和性别统计

年龄	男性/例	女性/例	合计/例	构成比/%
0~<5岁	0	3	3	0.24
5~<15岁	0	0	0	0.00
15~<45岁	64	52	116	9.28
45~<65岁	258	285	543	43.44
≥65岁	274	314	588	47.04
合计	596	654	1 250	100.00

行统计,排名前三位的分别为冠心病、改善循环、改善微循环,占比35.22%,其次为脑梗死、心肌缺血、脑血管供血不足、脑血栓形成、活血化痰等。

1.4 原患疾病统计 对1 252例报告的原患疾病进行统计,排名前三位的分别为冠心病、脑供血不足、脑梗死,总占比28.59%,其次为心肌缺血、高血压、脑血栓形成、心绞痛、缺血性脑血管病、糖尿病等。

1.5 整体不良反应表现 对1 252例不良反应表现进行统计拆分,共得到1 998例次的不良反应表现,主要表现为皮疹、瘙痒、头晕、头痛、恶心、胸闷、心悸、潮红、呼吸困难、呕吐、寒战、发热、过敏样反应、血压升高、过敏性休克等,主要累及皮肤及皮肤附件损害、神经系统损害、全身整体损害、胃肠损害、

心血管损害及呼吸系统损害等15个系统(表2)。

1.6 严重不良反应表现 对49例严重报告的不良反应表现进行统计拆分,共得到110例次的不良反应表现,主要表现为瘙痒、呼吸困难、过敏样反应、皮疹、寒战、发绀、心悸等,涉及皮肤及皮肤附件损害、全身整体损害、心血管损害、呼吸系统损害、免疫疾病及感染等10个系统(表3)。

2 文献资料分析

检索中国期刊全文数据库(CNKI)和万方数据库,以“参芎葡萄糖注射液”“不良反应”为关键词,收集建库至2021年12月1日前的文献个报道,剔除重复病例得到有效文献16篇^[2-17],涉及个例报告23例。

表2 ADR累及系统-器官及不良反应表现统计

ADR累及系统-器官	不良反应表现(例次)	例次	构成比/%
皮肤及皮肤附件疾病	皮疹(297)、瘙痒(228)、丘疹(21)、皮肤发红(15)、荨麻疹(14)、红斑疹(14)、多汗(13)、斑丘疹(13)、过敏性皮炎(11)、局部红肿(5)、出汗(5)、药物性皮炎(4)、瘙痒性皮炎(3)、急性荨麻疹(2)、痒(2)、皮肤红肿(2)、瘙痒加重(1)、红斑性皮疹(1)、皮肤斑块(1)、冷汗(1)、多形性红斑(1)、皮肤结节(1)、皮肤红热(1)、湿疹样皮炎(1)、皮疹加重(1)、药疹(1)、皮炎(1)、水疱疹(1)	661	33.08
神经系统疾病	头晕(135)、头痛(96)、头胀(34)、局部麻木(12)、头疼(11)、麻木(7)、头晕加重(4)、眩晕(3)、头昏(2)、头部不适(2)、局限性抽搐(2)、发音困难(2)、头痛加重(1)、抽搐(1)、烧灼感(1)、刺痛(1)、头晕眼花(1)、抖动(1)、全身麻木(1)、下肢痉挛(1)、皮肤刺痛感(1)、意识模糊(1)、不自主运动(1)、震颤(1)、肢体僵硬(1)、痉挛(1)、舌麻痹(1)、肢体无力(1)、抖动(1)、局部麻木加重(1)、头部疼痛(1)、烦躁(1)、口齿不清(1)、意识丧失(1)、头晕目眩(1)	333	16.67
全身整体疾病	胸闷(99)、寒战(32)、发热(27)、不适(27)、乏力(15)、疼痛(7)、高热(7)、局部肿胀(5)、身体不适(4)、心前区疼痛(4)、苍白(4)、眼睑水肿(3)、胸闷加重(3)、水肿(3)、胸部不适(3)、眶周水肿(3)、面部肿胀(2)、全身无力(2)、胸闷感(2)、唇肿胀(2)、外周水肿(2)、畏寒(2)、心前区不适(1)、下肢酸胀(1)、胸痛(1)、面部不适(1)、腰部不适(1)、面部疼痛(1)、舌肿胀(1)、腿水肿(1)、晕厥(1)、全身颤抖(1)、体温升高(1)、胸痛加重(1)、无力(1)、肢体疼痛(1)、发冷(1)、盗汗(1)、局部水肿(1)、疲劳(1)	276	13.81
胃肠疾病	恶心(145)、呕吐(61)、胃不适(14)、腹痛(12)、腹泻(4)、腹胀(4)、口干(4)、口麻木(3)、胃肠不适(3)、腹部不适(3)、呃逆(2)、食管烧灼感(1)、烧心(1)、口腔出血(1)、胃胀(1)、便血(1)、腹泻加重(1)、大便急迫(1)、恶心加重(1)、咽痛(1)、反酸(1)	265	13.26
心血管疾病	心悸(88)、心慌(27)、血压升高(11)、发绀(6)、心区不适(4)、心动过速(4)、心悸加重(2)、低血压(2)、血压降低(2)、心绞痛(1)、血压波动(1)、心律失常(1)、窦性心动过速(1)、心脏骤停(1)	151	7.56
血管、出血及凝血疾病	潮红(74)、静脉炎(17)、皮肤潮红(12)、皮肤发热(5)、皮肤充血(2)、静脉变色(2)、过敏性紫癜(2)、凝血障碍(1)、间歇性跛行(1)、瘀斑(1)、血管炎(1)、充血(1)、脑出血(1)	120	6.01
呼吸系统疾病	呼吸困难(48)、气短(21)、咳嗽(8)、呼吸急促(4)、鼻塞(3)、咽部疾病(3)、咽喉不适(3)、鼻衄(2)、气喘(2)、呼吸费力(2)、咽喉干(2)、喷嚏(2)、气虚(2)、咽喉发紧(2)、喉部灼热感(1)、打喷嚏过多(1)、喉头水肿(1)、鼻出血(1)、喉痒(1)、憋气(1)、流涕(1)、咽水肿(1)、喉水肿(1)、喉头区不适(1)、咽喉痛(1)	115	5.76
免疫疾病及感染	过敏样反应(11)、面部水肿(5)、输液反应(4)、过敏性休克(2)、耳肿胀(1)、血管神经性水肿(1)	24	1.20
用药部位疾病	注射部位疼痛(11)、注射部位红肿(2)、注射部位皮疹(2)、输液部位反应(1)、用药部位反应(1)、注射部位反应(1)	18	0.90
视觉疾病	结膜充血(6)、眼异常(2)、流泪异常(2)、眼部充血(1)、视物模糊(1)、眼充血(1)、视力异常(1)	14	0.70
肌肉骨骼疾病	腰痛(2)、关节痛(2)、腰背痛(1)、肌肉不适(1)、关节疼痛(1)、上肢不适(1)	8	0.40
代谢及营养疾病	血糖升高(2)、尿酸增加(1)、空腹血糖水平升高(1)、口渴(1)	5	0.25
听觉、前庭及特殊感官疾病	耳鸣加重(1)、耳阻塞感(1)、耳痛(1)	3	0.15
肝胆疾病	肝功能异常(2)、转氨酶升高(1)	3	0.15
精神疾病	谵妄(1)、躁动不安(1)	2	0.10

2.1 病人人口学特征 23例报告中,男性病人13例,女性病人10例;年龄范围主要集中在45岁及以上病人,占报告总数的82.61%(表4)。

表4 文献涉及的病人年龄情况统计

年龄	男性/例	女性/例	合计/例	构成比/%
0~<5岁	0	0	0	0.00
5~<15岁	0	0	0	0.00
15~<45岁	4	0	4	17.39
45~<65岁	5	7	12	52.17
≥65岁	4	3	7	30.43
合计	13	10	23	100.00

2.2 用药原因与原患疾病情况 23例报告中仅有9例描述了用药原因,用药原因包括活血化瘀(3例)、改善循环(2例)、抗肝纤维化(1例)、改善心肌缺血(1例)、改善眩晕(1例)、心绞痛(1例)。23例报告中原患疾病包括脑梗死、脑供血不足、高血压、心绞痛等,部分病人的原患疾病为骨折、腰椎间盘突出、肺纤维化伴感染、肝硬化失代偿期等。

2.3 不良反应表现 对23例个例报告的不良反应表现进行统计拆分,共得到78例次的不良反应表现,主要表现为瘙痒、胸闷、恶心、呼吸困难、气促、心动过速、血压降低、潮红等,主要累及皮肤及皮肤附件疾病、呼吸系统疾病、心血管疾病、全身整体疾病、胃肠疾病等10个系统损害(表5)。

3 小结

根据ADR监测数据和文献资料显示,使用参芎葡萄糖注射液的病人年龄范围主要集中在45岁及以上;用药原因和原患疾病主要为冠心病和脑梗死等,临床存在超说明书用药情况;不良反应累及皮肤及皮肤附件损害、神经系统损害、全身整体损害、胃肠损害、心血管损害及呼吸系统损害等多个系统损害,不良反应主要表现为皮疹、瘙痒、头晕、头痛、恶心、胸闷、心悸、潮红、呼吸困难等;严重不良反应主要累及皮肤及皮肤附件损害、全身整体损害、心血管损害、呼吸系统损害、免疫疾病及感染等系统,主要表现为瘙痒、呼吸困难、过敏样反应、皮疹、寒战、发绀、心悸等。

表3 严重ADR累及系统-器官及不良反应表现统计

ADR累及系统-器官	不良反应表现(例次)	例次	构成比/%
皮肤及皮肤附件疾病	瘙痒(12)、皮疹(6)、红斑疹(2)、红斑性皮疹(1)、丘疹(1)、药物性皮炎(1)、多汗(1)、出汗(1)、皮肤发红(1)、多形性红斑(1)	27	24.55
全身整体疾病	寒战(5)、胸闷(4)、高热(3)、眼睑水肿(2)、肢体疼痛(1)、肢体无力(1)、全身无力(1)、发热(2)、苍白(1)、眶周水肿(1)、乏力(1)	22	20.00
心血管疾病	发绀(5)、心悸(4)、血压升高(2)、心脏骤停(1)、心慌(1)、窦性心动过速(1)、心动过速(1)、血压降低(1)	16	14.55
呼吸系统疾病	呼吸困难(12)、气短(1)	13	11.82
免疫疾病及感染	过敏样反应(9)、过敏性休克(2)、耳肿胀(1)	12	10.91
胃肠疾病	恶心(2)、呕吐(2)、腹痛(1)、大便急迫(1)、恶心加重(1)	7	6.36
神经系统疾病	意识丧失(1)、头晕(1)、头胀(1)、痉挛(1)、烧灼感(1)	5	4.55
血管、出血及凝血疾病	潮红(2)、皮肤发热(1)、脑出血(1)	4	3.64
视觉疾病	结膜充血(2)	2	1.82
肝胆疾病	肝功能异常(2)	2	1.82

表5 文献涉及的不良反应累及系统及不良反应表现统计

ADR累及系统-器官	不良反应表现(例次)	例次	构成比/%
皮肤及皮肤附件疾病	瘙痒(9)、药疹(2)、多汗(2)、大疱性表皮松懈(1)、皮肤发紧(1)、皮肤发热(1)、皮疹(1)、风团(1)、斑丘疹(1)、出汗(1)	20	25.64
呼吸系统疾病	呼吸困难(3)、气促(3)、血氧饱和度下降(2)、喉头水肿(2)、憋气(1)、干啰音(1)、哮鸣音(1)、呼吸音异常(1)、气短(1)、气喘(1)	16	20.51
心血管疾病	血压降低(3)、心动过速(3)、血压升高(2)、心悸(2)、发绀(1)、室性期前收缩(1)	12	15.38
全身整体疾病	胸闷(6)、寒战(2)、发热(1)、畏寒(1)、胸痛(1)	11	14.10
胃肠疾病	恶心(4)、胃不适(2)、呕吐(1)、咽喉干(1)、上腹不适(1)	9	11.54
血管、出血及凝血疾病	潮红(3)	3	3.85
神经系统疾病	头痛(1)、头昏(1)、头晕(1)	3	3.85
免疫疾病及感染	过敏性休克(2)	2	2.56
尿路疾病	小便失禁(1)	1	1.28
用药部位疾病	输液部位反应(1)	1	1.28

4 讨论

4.1 老年用药风险 参芎葡萄糖注射液用于闭塞性脑血管疾病及其他缺血性血管疾病^[18],根据监测数据和文献显示,该药品不良反应多发生于45岁以上,而老年病人是心脑血管类疾病的高发群体,身体机能较差,可能存在合并多种基础疾病、临床联合使用多种药物,进而增加不良反应发生的风险。

4.2 超适应证用药风险 研究结果显示,使用参芎葡萄糖注射液的部分病人原患疾病和用药原因为糖尿病、骨折、腰椎间盘突出、肺纤维化伴感染、肝硬化失代偿期等,目前说明书“适应证”项:用于闭塞性脑血管疾病及其他缺血性血管疾病。目前已有研究显示^[18],参芎葡萄糖注射液有抗炎、降血脂、抗凋亡、抗凝抑栓、抗组织纤维化等药理作用,在临床广泛应用于各系统疾病等,但临床治疗的安全性还有待进一步研究,且针对不同适应证不同医疗机构/医师的用药情况不尽相同,因此扩大适应证可能是引起不良反应发生的风险因素。

4.3 警惕过敏性休克风险 在ADR监测数据和文献中均有过敏性休克病例,监测数据中过敏性休克占比0.16%,比例虽不高,但过敏性休克发生突然且很剧烈,若不及时处理,可能会危及生命。因此临床用药之前应详细询问病人过敏史,用药过程中注意观察病人是否发生不良反应,做好救治准备。

4.4 药品说明书警示力度不足 查询国家药品监督管理局,2004年后未见参芎葡萄糖注射液修订说明书及质量标准的相关信息。查询美康合理用药软件,不同企业的药品说明书“不良反应”项内容不一致,且描述简单,未对ADR进行系统划分,本研究结果中的ADR表现,如呼吸困难、发热、乏力、潮红、水肿等在说明书中并未提及。“老年用药”项描述“老年不稳定心绞痛病人按规定使用一疗程(14 d),治疗前后血尿常规、血糖、血脂、肝功能无明显变化”,但未提及接受治疗的病人数量,“其他疾病”描述模糊;同时说明书描述“30例平均年龄66岁慢性肺心病病人按规定使用本品10~14 d未见不良反应”,例次太少易误导医师和病人。说明书安全性信息对于提醒临床医务人员和公众防范风险的警示力度不足。

5 建议

5.1 完善说明书 本研究表明,该品种临床应用广泛,且存在说明书适应证范围外用药的情况,ADR表现多样且累及多个器官系统,用药人群多为45岁以上人群,可能存在身体机能下降同时合并多种原患疾病、多药连用的情况,上市许可持有人应持续加强药品上市后的研究,主动收集药品安全性相关

信息,对收集到的数据加强分析利用,根据临床试验数据、文献分析、专家讨论等多种形式制订临床用药指南,及时修订药品说明书安全性信息。

5.2 加强临床用药安全宣传 加强对社会公众及医疗机构使用该药品的宣传教育,医务人员应充分认识参芎葡萄糖注射液可能存在的风险,避免无指征等不合理用药情况。加强药品的上市后安全性监测,医务人员在开具处方时应考虑病人的获益风险比,病人用药后加强临床监护,如出现不良反应,及时采取治疗措施,减少用药风险。

参考文献

- [1] 杨雅瑾,蔡德新,黄文辉,等.参芎葡萄糖注射液药理作用及临床应用研究[C]//中国药学会,第四军医大学唐都医院,西京医院.中国药学会第十三届青年药学科科研成果交流会论文集.西安:中国药学会,2016:696-699.
- [2] 刘丽.1例参芎葡萄糖注射液临床不良反应报道[J].甘肃医药,2014,33(3):240-241.
- [3] 李林,付盈盈.参芎葡萄糖注射液不良反应1例[J].药物流行病学杂志,2013,22(5):265.
- [4] 储海虹,张政,缪海泉.参芎葡萄糖注射液引起6例不良反应的调查与分析[J].中国医药指南,2014,12(23):140-141.
- [5] 祁丽华.参芎葡萄糖注射液致不良反应1例[J].中国药师,2009,12(9):1331.
- [6] 李进峰,曲广洪,张媛.参芎葡萄糖注射液致大疱性表皮松解症[J].药物不良反应杂志,2020,22(7):422-423.
- [7] 王慧,杨金桃,棠玉红,等.参芎葡萄糖注射液致发热1例[J].药物流行病学杂志,2015,24(3):192.
- [8] 张夏兰.参芎葡萄糖注射液致高血压危象1例[J].药学研究,2015,34(12):744.
- [9] 王慧,林芳,邱洪,等.参芎葡萄糖注射液致过敏反应1例[J].中国医院用药评价与分析,2013,13(4):383.
- [10] 齐玉薇,李立,潘丹.参芎葡萄糖注射液致过敏反应2例[J].中国药师,2015,18(10):1766-1767.
- [11] 刘鹏.参芎葡萄糖注射液致药物不良反应1例[J].临床合理用药杂志,2016,9(28):9-11.
- [12] 王太昊.参芎葡萄糖注射液致严重过敏反应一例[J].海南医学,2013,24(9):1386.
- [13] 黄丽云.我院参芎葡萄糖注射液致不良反应1例[C]//海南省药学会.第六届海南省科技论坛“医药科技创新与药品质量安全”专题论坛、海南省药学会2012年学术年会论文集.海口:海南省药学会,2012:374-375.
- [14] 周风华,丛丽.静脉滴注参芎葡萄糖注射液致过敏反应二例[J].中国医药,2014,9(11):1711.
- [15] 谢顶仁.参芎葡萄糖注射液致过敏性休克1例[J].中国药师,2012,15(2):261.
- [16] 张文,袁薇,路宁维,等.参芎葡萄糖注射液致过敏性休克1例[J].中国药物应用与监测,2015,12(6):392-393.
- [17] 许时丽,李荣.参芎葡萄糖注射液致过敏性休克1例并文献复习[J].临床合理用药杂志,2016,9(13):115,117.
- [18] 陈兴坚,刘建红.参芎葡萄糖注射液的临床应用进展[J].中国实用医药,2010,5(13):247-249.

(收稿日期:2022-04-17,修回日期:2022-06-09)