

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.10.020

290例葡萄糖酸钙注射液不良反应/不良事件报告分析

王长之, 龚立雄[△], 王 丽

(河南省食品药品评价中心, 河南 郑州 450018)

摘要:目的 促进葡萄糖酸钙注射液临床安全、合理使用。方法 选取河南省药品不良反应监测系统2010年至2018年收到的葡萄糖酸钙注射液相关药品不良反应(ADR)/药品不良事件(ADE)报告, 回顾性研究患者的性别年龄、原患疾病、不良反应发生时间、用法用量、不良反应表现、合并用药等情况。结果 290例 ADR/ADE 报告中, 男女比例为1:1(严重 ADR/ADE 中男女比例为1.67:1), 年龄段主要集中在15~44岁; 存在一定的超适应症、超剂量等不合理用药现象; ADR 最易累及胃肠系统(最常见的严重 ADR 为全身性损害); 多在用药后30 min内发生; 主要不良反应有恶心、发热、呕吐、寒战、心悸等, 严重不良反应为过敏性休克; 患者不良反应转归基本为痊愈或好转。结论 临床应警惕葡萄糖酸钙注射液引发的 ADR, 完善说明书中安全性信息提示, 提高临床合理用药水平, 保障用药安全。

关键词:葡萄糖酸钙注射液; 药品不良反应/药品不良事件; 用药安全; 合理用药; 药品监督

中图分类号: R95; R977.5

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)10-0068-04

Analysis of the Adverse Drug Reaction/Adverse Drug Event Caused by Calcium Gluconate Injection in 290 Cases

WANG Changzhi, GONG Lixiong, WANG Li

(Food and Drug Evaluation Center of He'nan Drug Monitoring Division, Zhengzhou, Henan, China 450018)

Abstract: Objective To promote the clinical safety and rational use of calcium gluconate injection. **Methods** The adverse drug reaction (ADR)/adverse drug event (ADE) report of calcium gluconate injection received by Henan Provincial Adverse Drug Reaction Monitoring System from 2010 to 2018 were selected to retrospectively study the sex, age, primary disease, occurrence time of adverse reactions, usage and dosage, manifestation of adverse reactions, combined medication, etc. **Results** In the 290 ADR/ADE reports, the male to female ratio was 1:1 (severe ADR/ADE male to female ratio was 1.67:1), and the age group was mainly concentrated between 15 and 44 years old; there were certain unreasonable medication such as off-label and over-dose; ADR was most likely to involve the gastrointestinal system (the most common serious ADR was systemic damage); mostly occurred within 30 min after injection; the main adverse reactions were nausea, fever, vomiting, chills, palpitations, etc., and serious adverse reaction was anaphylactic shock; the clinical outcome of the adverse reaction was basically cured or improved. **Conclusion** In the clinic, we should be alert to the ADR caused by calcium gluconate injection, improve the safety information prompts in the instructions, improve the level of clinical rational medication, and ensure the safety of medication.

Key words: calcium gluconate injection; adverse drug reaction/adverse drug event; safe medication; rational drug use; drug supervision

葡萄糖酸钙注射液是葡萄糖酸钙的无菌水溶液, 为 钙补充剂, 属电解质平衡调节药, 临床广泛用于钙缺乏

第一作者: 王长之, 女, 工程师, 主要从事药物监测与评价工作, (电子信箱) wcz89hn@163.com。

[△]通信作者: 龚立雄, 男, 高级工程师, 主要从事药物监测与评价工作, (电话) 0371-65566827 (电子信箱) hnadrjlx@163.com。

灵敏度的 LC-MS 法控制(外标法)。另外, 对于总杂质的控制, 只有在系统考察 50 mg/mL 葡萄糖背景系统干扰情况下, 必要时进行相关色谱峰区分后, 可采用面积归一化法。

参考文献:

- [1] YBH10902004-2016Z, 国家食品药品监督管理局标准(试行)[S].
- [2] YBH04412004-2016Z, 国家食品药品监督管理局总局国家药品标准[S].
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 1270.
- [4] 王成刚, 张 喆, 王俊秋, 等. 盐酸溴己新片有关物质的质量分析[J]. 中国药学杂志, 2013, 48(4): 304-308.
- [5] 刘 毅, 吴建敏, 刘晓强, 等. 盐酸溴己新注射剂的质量标准

研究[J]. 药物分析杂志, 2018, 38(11): 2008-2013.

- [6] 陈 睿, 田 兰, 刘惠军, 等. 高效液相色谱法测定盐酸溴己新及其片剂的含量和有关物质[J]. 药物分析杂志, 2007, 27(1): 132.
- [7] 李文东, 王成刚, 吴科春, 等. 国产盐酸溴己新片与原研制剂质量比对研究[J]. 中国药事, 2016, 30(1): 76-83.
- [8] 中岩峰, 马凤玲, 朱艳华. 对盐酸溴己新葡萄糖注射液中有物质检查项的理解[J]. 中国药品标准, 2014, 15(5): 335-337.
- [9] 刘 毅, 吴建敏, 姚 晓, 等. 盐酸溴己新葡萄糖注射液的 5-羟甲基糠醛检查方法研究[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(22): 2612-2615.
- [10] 何 伍, 凌 霄. 含葡萄糖注射液中 5-羟甲基糠醛限度的检测方法[J]. 中国医药工业杂志, 2008, 39(1): 47-49.

(收稿日期: 2019-10-24; 修回日期: 2020-01-02)

所致手足搐搦症、镁中毒、氟中毒、心脏复苏、过敏性疾病等,安全性较高,但静脉注射给药速率过快可造成血钙过高,导致皮肤毛细血管扩张,血流量增加,引起全身发热;钙离子引起心肌兴奋,可导致心律失常,轻者胸闷、头晕,重者血压下降、呼吸减慢,甚至引起心跳、呼吸停止;刺激胃黏膜,可出现恶心、呕吐等症状;注射部位常发生皮疹、红肿、疼痛,严重者导致组织坏死等^[1-2]。此外,葡萄糖酸钙注射液为过饱和溶液,在生产、贮存和使用中极易结晶或出现可见异物,引起患者恐慌;作为抗过敏治疗药物,其引起过敏反应尤其是过敏性休克的药品不良反应(ADR)常未能引起足够重视,药品说明书中也未提及本品有致过敏反应的风险提示。本研究中对河南省食品药品中心 2010 年至 2018 年收到的葡萄糖酸钙注射液 ADR/药品不良事件(ADE)报告、药品说明书安全性信息、文献个例报道等进行综合分析,为促进临床安全、合理用药,企业对药品进行持续风险管理,以及保障患者安全提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

监测数据来源于河南省药品不良反应监测系统 2010 年至 2018 年收到的葡萄糖酸钙注射液 ADR/ADE 报告 306 例,经核对、分析,排除无关报告 16 例(其中 1 例为重复报告,2 例错将葡萄糖注射液写成葡萄糖酸钙注射液,6 例为用药过程中输液瓶出现沉淀,7 例为使用其他药品发生 ADR/ADE 后以葡萄糖酸钙注射液治疗,最终纳入 290 例。其中,新的 ADR/ADE 70 例(24.14%),严重 ADR/ADE 8 例(2.76%),无死亡病例报告。

1.2 方法

利用 Excel 软件对收集到的葡萄糖酸钙注射液的 ADR/ADE 报告信息作分类统计,包括患者的性别年龄、用药原因、用法用量、ADR/ADE 发生时间、ADR 表现及累及系统/器官、合并用药、ADR 转归等。

2 结果

2.1 患者性别及年龄分布

290 例 ADR/ADE 报告中,男、女各 145 例(1:1),其中 8 例严重 ADR/ADE 报告中,男 5 例、女 3 例(1.67:1)。患者年龄集中在 15~44 岁,5~14 岁最少,详见表 1。

2.2 用药原因

以治疗过敏性疾病为主(126 例,43.45%),其次为治疗钙缺乏、碱中毒,补充钙、电解质等(122 例,42.06%),以及治疗冠心病(3 例,1.03%)和氟中毒解毒(1 例,0.34%),与相应药物适应证基本相符。其余为超适应证用药(38 例,13.10%),主要用于治疗角膜异物、恶性肿瘤、肠梗阻等。

2.3 用法用量

290 例患者中,静脉滴注 199 例(68.62%),静脉注射 88 例(30.34%),肌肉注射 3 例(1.03%)。药品说明书对小儿用药有明确的用法用量提示。葡萄糖酸钙注射液需用 10% 葡萄糖注射液稀释后缓慢静脉注射,不能肌肉注射。由表 1 可见,该药临床用于婴幼儿(≤ 4 岁)的情况较常见(51 例,17.59%),按患儿体质量测算,均存在超剂量用药现象。

表 1 患者年龄分布($n=290$)

年龄(岁)	例数	构成比(%)	累计构成比(%)
<1	24	8.28	
1~4	27	9.31	17.59
5~14	17	5.86	23.45
15~44	114	39.31	62.76
45~64	64	22.07	84.83
≥ 65	40	13.79	98.62
不详	4	1.38	100.00

注:按《国际疾病分类》(ICD-9)编码分类,表中年龄段依次代表婴儿期、幼儿期、少儿期、青壮年期、中年期及老年期。

2.4 ADR/ADE 发生时间

以用药后 30 min 内的报告数最多,详见表 2。

表 2 葡萄糖酸钙注射液 ADR/ADE 发生时间分布($n=290$)

发生时间	报告数(份)	构成比(%)	发生时间	报告数(份)	构成比(%)
<0.5 h	174	60.00	4~24 h	3	1.03
0.5~1 h	59	20.34	>24 h	27	9.31
1~4 h	22	7.59	不详	5	1.72

2.5 ADR 累及系统/器官

290 份 ADR/ADE 报告中共涉及 ADR 493 例次,累及系统/器官最常见的为胃肠系统,其次为全身性损害。主要不良反应包括恶心、发热、呕吐、寒战、心悸、头晕、苍白、口干、心律失常、皮疹、胸闷等。详见表 3。8 份严重 ADR/ADE 报告共涉及 ADR 17 例次,累及系统/器官最常见的为全身性损害。主要不良反应包括高热、过敏性休克、寒战、呼吸急促、颤抖、发绀等。详见表 4。

2.6 合并用药

290 份 ADR/ADE 报告中,合并用药报告占比较高,涉及 68 个品规、298 例次,联合类别以调节水电解质及酸碱平衡药、抗微生物药物、维生素类药物为主(共占 82.21%),详见表 5。联合品种主要有葡萄糖注射液(151 例次),氯化钠注射液(35 例次),维生素 C 注射液(12 例次),氯化钾注射液(7 例次),葡萄糖氯化钠注射液(6 例次),注射用头孢曲松钠(5 例次),地塞米松磷酸钠注射液、利巴韦林注射液、注射用水溶性维生素(各 4 例次),维生素 K₁ 注射液、喜炎平注射液、胞磷胆碱钠注射液(各 3 例次)等。详见表 5。

表3 葡萄糖酸钙注射液 ADR 表现及累及系统/器官($n=493$)

累及系统/器官	临床表现	例次	构成比(%)
胃肠道系统	恶心(105), 呕吐(58), 口干(8), 腹泻(4), 腹痛(3), 便秘(2), 胃肠道反应(2)	182	36.92
全身性损害	发热(84), 寒战(49), 苍白(12), 过敏性休克(2), 乏力(2), 过敏样反应(2), 疼痛(2), 发冷(1), 全身性水肿(1), 畏寒(1), 不适(1)	157	31.85
心率及心律失常	心悸(19), 心律失常(8), 心动过速(4), 心慌(3), 心动过缓(1)	35	7.10
中枢及外周神经系统	头晕(16), 头痛(7), 头昏(5), 抽搐(3), 震颤(3), 血管迷走神经反应(1)	35	7.10
皮肤及其附件	皮肤变色(8), 皮疹(8), 瘙痒(7), 斑丘疹(4), 出汗(3), 荨麻疹(1), 局部肿胀(1), 多汗(1), 局部皮肤反应(1)	34	6.90
呼吸系统	胸闷(8), 呼吸急促(4), 呼吸困难(2)	14	2.84
精神紊乱	憋气(3), 嗜睡(2), 精神障碍(2), 焦急不安(2), 精神异常(1), 哭闹(1), 厌食(1)	12	2.43
用药部位	注射部位疼痛(3), 注射部位皮疹(2), 用药部位水肿(1), 局部麻木(1), 注射部位反应(1)	8	1.62
心外血管系统	静脉炎(4), 潮红(2), 血管炎(1)	7	1.42
心血管系统一般损害	发绀(4)	4	0.81
代谢和营养障碍	碱中毒(1), 钙质沉着(1)	2	0.41
泌尿系统	面部水肿(1)	1	0.20
视觉障碍	视力异常(1)	1	0.20
血液系统	白细胞增多(1)	1	0.20

表4 葡萄糖酸钙注射液严重 ADR 表现及累及系统/器官[例(%)]

累及系统/器官	临床表现	数量	累及系统/器官	临床表现	数量
全身性损害	高热(4), 过敏性休克(2), 寒战(2)	8(47.06)	呼吸系统损害	呼吸急促(2), 胸闷(1)	3(17.65)
中枢及外周神经系统	颤抖(2), 肌肉震颤(1)	3(17.65)	心血管系统一般损害	发绀(2)	2(11.76)
			心率及心律失常	心慌(1)	1(5.88)

表5 葡萄糖酸钙注射液合并用药情况

联合类别	品规数(个)	例次	构成比(%)
调节水电解质及酸碱平衡药	6	201	67.45
抗微生物药物	16	25	8.39
维生素类药物	5	19	6.38
中药	7	9	3.02
激素及其相关药物	5	8	2.68
营养药	6	6	2.01
循环系统用药	5	6	2.01
中枢神经系统用药	4	6	2.01
消化系统用药	4	5	1.68
影响血液和造血系统药物	2	4	1.34
生殖系统及泌乳功能药物	2	3	1.01
抗变态反应药物	1	1	0.34
抗肿瘤药物	1	1	0.34
生物及血液制品	1	1	0.34
呼吸系统用药	1	1	0.34
其他药	2	2	0.67

2.7 不良反应转归

290 份 ADR/ADE 报告中,痊愈 177 例(61.03%);好转 112 例(38.62%);有后遗症 1 例(0.34%),为右前臂、左前肢淡黄色斑块。

3 讨论

3.1 产品稳定性

收到的监测数据中,有 6 份报告为患者用药过程中葡萄糖酸钙注射液瓶中出现沉淀,为药品质量问题,属 ADE,虽数量较少,但仍需关注。原国家食品药品监督管理总局 2015 年发布《关于河南省林州市亚神制药有限公司葡萄糖酸钙注射液质量问题的通告》^[2],事件起因就是该公司(现上海浦津林州制药有限公司)生产的葡萄糖酸钙注射液在云南省发生 ADE,个别患者用药后出现寒战、发热症状。经检验,认定该批次药品不合格,不合格项目为“可见异物”。葡萄糖酸钙注射液由于其产品的特殊性,产品中存在可见异物的问题较突出。杨平存^[3-4]的研究显示,2010 年至 2015 年国家葡萄糖酸钙注射液的抽验结果有 32 批次不合格,其中 25 批次不合格项目为可见异物,可能是由产品本身的内源因素造成,与产品的处方设计和原料的溶解度有关,而目前在工艺技术上这一问题仍很难解决。因此,建议监管部门对该品种采取重点监控,一旦发现不合格产品,及时进行召回、禁止销售,同时生产企业应加大研发投入,突破技术瓶颈,改进产品生产工艺,提高产品质量。

3.2 与患者机体因素关系

290份ADR/ADE报告中患者男女比例相当,患者年龄主要集中于15~44岁及45~64岁,可能与相应年龄段患者用药频率较高有关。此外,我国批准的所有葡萄糖酸钙注射液企业药品说明书中均提示“因刺激性较大,本品一般情况下不用于小儿”,但仍有17.59%的患者为0~4岁婴幼儿,这一情况值得临床关注。应严格注意0~4岁患儿的临床用药指征,加大对该群体的用药监护,一旦发生ADR应及时采取有效抢救措施。

3.3 用药指征、用法用量分析

290份ADR/ADE报告的用药原因多符合用药指征,但仍有13.10%的患者超适应证用药,主要为脑梗死、慢性肾功能不全、糖尿病、角膜异物、恶性肿瘤、肠梗阻等的治疗。从给药途径看,超过30例的患者采用了静脉滴注以外的给药方式(包括静脉注射和肌肉注射)。临床研究指出,静脉注射葡萄糖酸钙注射液的速率过快,或血液中血钙浓度突然升高,易导致ADR^[5],故应选择静脉滴注的给药方式,保证给药速率均匀、可控,减少血钙浓度骤升而引起的头痛、头晕及心前区不适等。此外,部分企业药品说明书中注意事项虽提及不宜皮下或肌肉注射,静脉注射时如漏出血管外,会引起严重性坏死和脱落,但监测数据中仍存在个别肌肉注射情况。

静脉使用钙制剂时,ADR发生率与输液速率呈明显正相关,以静脉均匀滴注临床ADR最少^[6-8]。建议临床严格按说明书要求给药,尤其不要采用肌肉注射,尽量采用缓慢静脉滴注方式,将输液速率控制在20~30滴/分,并在输液过程中严密观察。此外,0~4岁患儿超剂量用药现象较普遍,而小儿血管、各脏器功能尚未发育完全,超剂量用药更易导致ADR/ADE,且0~4岁婴幼儿语言表达能力弱,即使身体有不适症状也很难表述清楚,更易造成严重ADR。

3.4 ADR发生时间和合并用药

临床使用葡萄糖酸钙注射液发生ADR的时间集中在用药后30min内,提示医护人员及患者家属应密切关注该时间段的临床反应,做到早发现早处理。此外,葡萄糖酸钙注射液合并用药构成比达67.59%,除葡萄糖注射液、氯化钠注射液等溶剂外,联用例次最多的是维生素C注射液。临床证据显示,葡萄糖酸钙具有抗炎、抗过敏作用,维生素C也具有降低毛细血管通透性,减少渗出,促进抗体形成的作用,两者均普遍用于过敏性疾病的治疗。但李晓华^[9]的研究显示,葡萄糖酸钙与维生素C不能合用。笔者结合临床实践发现,两药联用时患者易出现不同程度局部剧烈疼痛、局部硬结、局部红肿,且液体均未出现穿刺点渗漏等情况。排除药品质量、配液不规范操作等情况,经与医师协调,修改医嘱为两

药单独使用,患者未再出现类似反应。在合并用药中,除葡萄糖注射液、氯化钠注射液等溶剂外,合并例次排在第二位的为地塞米松磷酸钠注射液。多项研究发现,葡萄糖酸钙注射液与地塞米松磷酸钠注射液存在配伍禁忌^[10-13]。建议临床分开使用上述合并用药,必须序贯使用时,应间隔冲管,防止配伍禁忌的发生。

3.5 ADR表现

葡萄糖酸钙注射液临床使用广泛,虽290例ADR/ADE报告中仅有8例严重ADR,但过敏性休克有2例,对患者生命安全造成了重大威胁。葡萄糖酸钙注射液临床常作为抗过敏药物使用,但其自身又可导致严重过敏反应,且说明书中无过敏性休克的风险提示。因此建议临床使用该药时,应详细询问患者是否有过敏史或为过敏体质,用药过程中严密监护,一旦发生过敏性休克,要及时、正确进行抢救,保障患者生命安全。

参考文献:

- [1] 熊贤兵,张增珠,陈集志. 38例葡萄糖酸钙注射液致不良反应文献分析[J]. 中国药业,2014,23(1):66-67.
- [2] 国家食品药品监督管理总局. 关于河南省林州市亚神制药有限公司葡萄糖酸钙注射液质量问题的通告(2015年第13号)[EB/OL]. (2015-04-30) [2019-05-11] <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300011.html>.
- [3] 杨平存. 葡萄糖酸钙注射液可见异物现状与浅析[J]. 安徽医药,2015,19(6):1205-1206.
- [4] 杨平存. 葡萄糖酸钙注射液存在问题研究[J]. 世界最新医学信息文摘:电子版,2015,15(27):78-79.
- [5] 姚玲玲. 葡萄糖酸钙注射液不同用法的不良反应观察与护理[J]. 现代中西医结合杂志,2011,20(2):246-247.
- [6] 尹林华. 不同速度静脉注射葡萄糖酸钙所致不良反应的观察[J]. 世界最新医学信息文摘:电子版,2015,15(68):42.
- [7] 张德荣,张秀容. 不同速度静脉注射葡萄糖酸钙所致不良反应的观察[J]. 护理学杂志,2007,22(3):67-68.
- [8] 文丽春. 葡萄糖酸钙不同静脉给药方法的不良反应分析[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2008,11(9):1318.
- [9] 李晓华. 葡萄糖酸钙与维生素C不能合用[J]. 基层医学论坛,2017,21(3):322.
- [10] 王 柳. 葡萄糖酸钙与地塞米松配伍禁忌[J]. 临床军医杂志,2011,39(6):1137.
- [11] 谢晓梅,杨大金,卢 婧. 葡萄糖酸钙注射液与地塞米松存在配伍禁忌的观察[J]. 中国误诊学杂志,2009,9(28):7046-7047.
- [12] 刘 静. 葡萄糖酸钙注射液与地塞米松磷酸钠注射液联合使用存在配伍禁忌的观察与探讨[J]. 当代护士,2013(4):128-129.
- [13] 张 丹,唐丽华,汪 田. 葡萄糖酸钙注射液与地塞米松磷酸钠注射液配伍禁忌探讨[J]. 中外医学研究,2012,10(13):33-34.

(收稿日期:2019-05-28;修回日期:2019-10-20)