

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)08-0005-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.08.002



深圳市盐酸利托君不良反应报告分析和风险信号挖掘*

肖 霄, 唐碧雨, 吴建茹, 魏芬芳, 李丽敏, 吴文宇[△]

(广东省深圳市药物警戒和风险管理研究院, 广东 深圳 518024)

摘要:目的 为临床安全使用盐酸利托君提供参考。方法 通过广东省药物警戒与风险管控系统收集 2017 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日上报至国家药品不良反应监测中心的深圳市药品不良反应(ADR)监测数据。共得到 775 条数据记录, 涉及患者 698 例, 共发生 ADR 1 389 例次, 其中盐酸利托君相关的为 51 例、147 例次。根据 2015 年版《世界卫生组织不良反应术语集》统计 ADR 累及系统/器官。运用报告比值比法、比例报告比法和综合标准法对盐酸利托君 ADR 信号进行挖掘。结果 147 例次盐酸利托君相关 ADR 共涉及 12 种系统/器官, 54 种临床表现, 分别以全身疾病(36 例次, 24.49%)和胸闷(20 例次, 13.61%)最常见。以第 32 孕周发生 ADR 例次及患者数最多。胸闷、心悸、心慌、心动过速、气促、心律失常、局部颤抖、低钾血症、局部麻木 9 类 ADR 信号检测结果有统计学意义($P < 0.05$), 其中胸闷、气促和局部颤抖为新的 ADR。结论 盐酸利托君的 ADR 多与其对肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活叠加妊娠期人体生理变化有关, 临床使用时需严格控制剂量与时机(孕周), 加强监测, 关注高龄(≥ 35 岁)孕妇用药情况, 减少严重 ADR 的发生。

关键词: 深圳市; 盐酸利托君; 药品不良反应; 信号挖掘; 妊娠期; 先兆流产

Analysis of Adverse Reaction Reports and Risk Signal Mining of Ritodrine Hydrochloride in Shenzhen

XIAO Xiao, TANG Biyu, WU Jianru, WEI Fenfang, LI Limin, WU Wenyu

(Shenzhen Institute of Pharmacovigilance and Risk Management, Shenzhen, Guangdong, China 518024)

Abstract: Objective To provide a reference for the clinical safe use of ritodrine hydrochloride. **Methods** The adverse drug reaction (ADR) monitoring data in Shenzhen reported to the National Center for Adverse Drug Reaction Monitoring from January 1, 2017 to December 31, 2021 were collected from the Guangdong Province Pharmacovigilance and Risk Control System. A total of 775 pieces of data were obtained, involving 698 patients and 1 389 case times of ADRs, of which 51 cases (147 case times) of ADR were related to ritodrine hydrochloride. Based on the World Health Organization Adverse Reaction Terminology (2015 Edition), the systems / organs involved in ADRs were recorded. The ADR signals of ritodrine hydrochloride were mined by the reporting odds ratio (ROR), proportional reporting ratio (PRR) and Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) methods. **Results** A total of 147 case times of ritodrine hydrochloride - related ADRs involved 12 systems / organs and 54 clinical manifestations, with the systemic diseases (36 case times, 24.49%) and chest tightness (20 case times, 13.61%) being the most common. The case times and patients with ADRs occurring at the 32nd week of pregnancy was the most. The detection of nine ADR signals (chest tightness, cardiopalmus, palpitation, tachycardia, short breath, arrhythmia, local tremble, hypokalemia, local numbness) were statistically significant ($P < 0.05$), among which, chest tightness, short breath and local tremble were the new ADRs. **Conclusion** The ADRs of ritodrine hydrochloride are mostly related to the activation of the renin - angiotensin - aldosterone system and the physiological changes of the human body during pregnancy. When using this drug in the clinic, we need

* 基金项目: 广东省自然科学基金[2023A1515011495]; 广东省药品监督管理局科技创新项目[2021ZDB01, 2021JDB01, 2021TDB06, 2022TDB16]。

第一作者: 肖霄, 男, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为药械不良事件数据挖掘与风险处理, (电子信箱)1301028275@qq.com。

[△]通信作者: 吴文宇, 男, 大学本科, 主管药师, 研究方向为药物警戒, (电子信箱)wuwy3@mail.amr.sz.gov.cn。

[2023 - 01 - 25]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/205572s007lbl.pdf.
[14] KHAN F, ISMAIL M, KHAN Q, et al. Moxifloxacin - induced QT interval prolongation and torsades de pointes: a narrative review[J]. Expert Opin Drug Saf, 2018, 17(10): 1029 - 1039.
[15] TISDALE JE, JAYNES HA, KINGERY JR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2013, 6(4): 479 - 487.
[16] SHOJAEI L, RUZBAHANI M, KHAJAVIAN S, et al. Analysis of QTc Interval during Levofloxacin Prescription in Cardiac Patients with Pneumonia[J]. Curr Drug Saf, 2020, 15(2): 111 - 116.
(收稿日期: 2023 - 05 - 12; 修回日期: 2023 - 10 - 11)

to strictly control the dosage and timing (gestational week), strengthen monitoring, pay attention to the medication of women with advanced maternal age (≥ 35 years) to decrease the occurrence of severe ADRs.

Key words: Shenzhen; ritodrine hydrochloride; adverse drug reaction; signal mining; pregnancy period; threatened abortion

先兆流产是妇产科临床常见生殖疾病^[1],若孕妇在第12~28孕周出现下腹痛或坠胀、阴道少量流血、妊娠物未排出等现象,即可认为是晚期先兆流产^[2],如不及时治疗,可能发展至流产,甚至出现继发不孕^[3]。临床对晚期先兆流产患者主要采用药物治疗,常用药物包括硫酸镁、盐酸利托君^[4]等。有研究表明,盐酸利托君治疗先兆早产起效快,能明显延长妊娠时间,且对新生儿出生体质量的提高等均较硫酸镁好,但母体使用后发生副反应的风险明显高于硫酸镁^[5]。此外,国家药品审评中心临床试验备案信息显示,国产盐酸利托君生物等效性试验仍缺少妊娠期女性的数据。为此,本研究分析了深圳市2017年至2021年收集到的盐酸利托君药品不良反应(ADR)监测数据,挖掘妊娠人群使用的风险信号,结合相关文献、药品说明书进行风险提示,为临床安全用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源

通过广东省药物警戒与风险管控系统收集国家药品不良反应监测中心2017年1月1日至2021年12月31日接收到的深圳市药品不良反应(ADR)监测数据。

表2 PRR,ROR,MHRA法的计算公式及阈值

Tab.2 Calculation formulas and thresholds of PRR,ROR and MHRA methods

方法	计算公式	阈值
PRR法	$PRR = [a / (a + b)] / [c / (c + d)]$ $95\%CI = e^{\ln(PRR) \pm 1.96\sqrt{1/a - 1/(a+b) + 1/c - 1/(c+d)}}$	$a \geq 3$ 且PRR值的95%CI下限 >1 ,提示生成1个信号
ROR法	$ROR = (a / c) / (b / d) = ad / bc$ $95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$a \geq 3$ 且ROR值的95%CI下限 >1 ,提示生成1个信号
MHRA法	$PRR = [a / (a + b)] / [c / (c + d)]$ $\chi^2 = [(ad - bc)^2(a + b + c + d)] / [(a + b)(c + d)(b + d)(a + c)]$	$a \geq 3, PRR \geq 2, \chi^2 \geq 4$,提示生成1个信号

1.4 统计学处理

采用Microsoft Excel 2013软件和R语言对数据进行描述性分析和统计学分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验或采用Fisher确切概率法。检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人口特征、报告类型及转归

698例患者的年龄主要集中于21~34岁,盐酸利托君相关ADR报告类型主要为一般报告,其次为新的一般报告。超70%患者的ADR痊愈及好转。详见表3。

2.2 孕周分布

698例患者中有明确孕周信息的有372例,共涉及

1.2 数据规整

剔除重复报告后,共获得140 387条数据记录(因同一患者可能有多种怀疑药品,故报告编码有重复)。删除其中非妊娠期用药、流产用药、产前预防用药、产后用药,以及同一份报告中同一种药物不同剂量/频次数,共得到775条数据记录,涉及患者698例,共发生ADR 1 389例次,其中盐酸利托君相关的分别为51例、147例次。根据2015年版《世界卫生组织不良反应术语集》(WHOART)统计ADR累及系统/器官。

1.3 信号挖掘方法

采用比例报告比(PRR)法、报告比值比(ROR)法和综合标准(MHRA)法^[6],依据经典四格表对相关ADR信号进行挖掘。详见表1和表2。

表1 比例失衡法四格表

Tab.1 Fourfold table of disproportionality measurement

药物类别	目标ADR报告数	其他ADR报告数	合计
目标药物	a	b	$a + b$
其他药物	c	d	$c + d$
合计	$a + c$	$b + d$	$a + b + c + d$

ADR 754例次,与盐酸利托君相关的有40例,孕周分布见图1。可见,总的及与盐酸利托君相关的ADR例次和患者数孕周分布趋势基本一致,以第32孕周最多。

2.3 ADR累及系统/器官及临床表现

1 389例次ADR涉及21种系统/器官,249种临床表现,按累计系统/器官分类,排前3的分别为胃肠道疾病(425例次、30.60%),皮肤及其附件疾病(244例次、17.57%),全身疾病(187例次、13.46%)。147例次盐酸利托君相关ADR已知累及12种系统/器官,54种临床表现。详见表4。

2.4 风险信号挖掘

147例次盐酸利托君相关ADR中,胸闷、心悸、心

表 3 患者年龄、报告类型及转归情况[例(%)]

Tab. 3 Age, reporting type and outcome of patients [case (%)]			
项目		总计(n = 698)	盐酸利托君相关(n = 51)
年龄	≤ 20 岁	13(1.86)	2(3.92)
	21 ~ 34 岁	539(77.22)	39(76.47)
	≥ 35 岁	146(20.92)	10(19.61)
报告类型	新的严重	35(5.01)	1(1.96)
	新的一般	263(37.68)	16(31.37)
	严重	81(11.60)	11(21.57)
	一般	319(45.70)	23(45.10)
转归	痊愈	213(30.52)	14(27.45)
	好转	442(63.32)	36(70.59)
	未好转	6(0.86)	0(0)
	不详	37(5.30)	1(1.96)

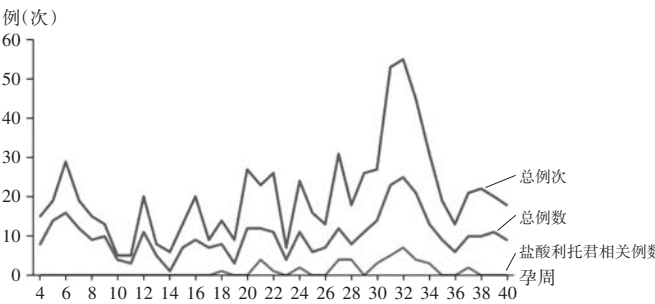


图 1 ADR 的孕周分布

Fig. 1 Relationship between the occurrence of ADRs and gestational weeks

表 5 盐酸利托君主要相关 ADR 风险信号挖掘结果

Tab. 5 Results of risk signal mining of ritodrine hydrochloride – related major ADRs					
ADR	例次	PRR(95%CI)	ROR(95%CI)	χ^2 值 / Fisher 检验	P 值
胸闷*	20	3.351(2.091, 5.372)	3.721(2.184, 6.340)	26.518	0.00
心悸	10	6.807(3.146, 14.728)	7.231(3.219, 16.240)	30.946	0.00
心慌	9	7.540(3.278, 17.343)	7.967(3.346, 18.969)	30.553	0.00
心动过速	8	6.702(2.824, 15.908)	7.030(2.865, 17.251)	24.318	0.00
肝功能异常	7	1.138(0.532, 2.433)	1.145(0.516, 2.542)	0.111	0.43
瘙痒	6	0.519(0.233, 1.156)	0.498(0.216, 1.150)	2.768	0.97
恶心	5	0.383(0.160, 0.921)	0.362(0.146, 0.897)	5.227	1.00
气促*	5	9.076(2.804, 29.382)	9.360(2.822, 31.052)		0.00
心律失常	5	9.076(2.804, 29.382)	9.360(2.822, 31.052)		0.00
乏力	4	1.556(0.553, 4.375)	1.571(0.544, 4.543)	0.708	0.28
呼吸困难	4	2.723(0.922, 8.038)	2.771(0.914, 8.399)	3.529	0.08
局部颤抖*	4	-	-		0.00
头晕	4	0.622(0.230, 1.681)	0.612(0.220, 1.700)	0.905	0.88
低钾血症	3	16.337(2.752, 96.994)	16.656(2.761, 100.496)		0.01
局部麻木	3	5.446(1.376, 21.551)	5.538(1.371, 22.377)		0.03

慌、心动过速、气促、心律失常、局部颤抖、低钾血症、局部麻木 9 类 ADR 信号的检测结果有统计学意义 ($P < 0.05$), 主要 ADR 信号 (≥ 3 例次) 见表 5 (其中 - 表

表 4 盐酸利托君相关 ADR 累及系统 / 器官及临床表现
(n = 147)

Tab. 4 Systems / organs and clinical manifestations involved in ritodrine hydrochloride – related ADRs (n = 147)			
累及系统 / 器官	临床表现(例次)	总例次	构成比(%)
全身疾病	胸闷(20)、乏力(4)、局部颤抖(4)、发热(2)、颤抖(1)、疼痛(1)、无力(1)、下肢水肿(1)、下肢痛(1)、胸痛(1)	36	24.49
心血管疾病	心悸(10)、心慌(9)、心动过速(8)、心律失常(5)、低血压(1)、心肌梗死(1)	34	23.13
神经系统疾病	头晕(4)、局部麻木(3)、头痛(2)、震颤(2)、僵硬(1)、麻痹(1)、烧灼感(1)、四肢抖动(1)	15	10.20
皮肤及其附件疾病	瘙痒(6)、皮炎(2)、皮疹(2)、出汗(1)、多汗(1)	12	8.16
呼吸系统疾病	气促(5)、呼吸困难(4)、肺水肿(1)、喉痛(1)、咽痛(1)	12	8.16
胃肠道疾病	恶心(5)、口干(2)、腮腺炎(2)、腹痛(1)、腹胀(1)、呕吐(1)	12	8.16
肝胆疾病	肝功能异常(7)	7	4.76
代谢及营养疾病	低钾血症(3)、低血钾(1)、血清钾降低(1)、血糖升高(1)	6	4.08
血管、出血及凝血疾病	潮红(2)、静脉扩张(2)	4	2.72
血液系统疾病	白细胞减少(2)、红细胞减少(2)	4	2.72
先天性疾病	胎儿心动过速(1)、胎儿心率增加(1)	2	1.36
肌肉骨骼疾病	肌肉痛(1)、抬腿无力(1)	2	1.36
无法归类	冷汗(1)	1	0.68

示无法计算, *表示新的 ADR)。

3 讨论

盐酸利托君注射液为高特异性 β_2 受体激动剂, 也是唯一被美国食品和药物管理局(FDA)批准和推荐使用的早产预防药^[7]。其 ADR 可能与受体兴奋有关。 β_2 受体分布于骨骼肌、平滑肌和肝脏, 兴奋后可舒张子宫, 缓解宫缩, 同时增加糖原分解和骨骼肌收缩, 导致血糖升高和肢体颤抖。盐酸利托君相关 ADR 临床表现和检出信号多与心血管系统相关, 可能与 β_2 受体激动剂过度激活 β 受体有关, 可引起心律失常及中枢神经系统反应。选择性 β_2 受体激动剂既可选择性激动支气管平滑肌 β_2 受体, 也可激动心脏 β_2 受体, 剂量大时对心脏 β 受体无选择性, 可增强心肌收缩力, 加快心率, 甚至引发室性期前收缩和二联律等心律失常^[8]。

严重 ADR 中, 胸闷、心悸、呼吸困难、气促、肺水肿等的例次较多, 如不及时干预, 对母体和胎儿的负面影响较大。胸闷、心悸等可能为利托君对心脏的激动作用导致。呼吸困难、气促、肺水肿可能为利托君对肾素-醛固酮系统的激活叠加妊娠期机体生理变化有关。妊娠人群的循环血容量比平时增加 35% ~ 40%, 多胎妊娠

时增加更明显^[9],利托君可激动肾素-血管紧张素-醛固酮系统,引起水钠潴留,妊娠期血容量增加,心输出量增加,心脏负荷较非妊娠期增加,提高了肺水肿的潜在风险。若用氯化钠作溶剂,可增加电解质,进一步扩大血容量^[10]。本研究中收集到盐酸利托君ADR的报告类型以新的一般ADR为主,对比信东生技股份有限公司2020年8月13日修改的药品说明书【不良反应】项,其新的ADR包括胸闷、气促、心律失常、乏力、局部颤抖、头晕、红细胞减少、静脉扩张、口干、皮炎、腮腺炎、颤抖、低血压、腹痛、腹胀、喉痛、僵硬、烧灼感、四肢抖动、下肢水肿、下肢痛、心肌梗死和咽痛,其中乏力为严重ADR,追溯原始报告发现患者同时出现低血钾(为药品说明书中已知ADR),给予补钾后缓解,故乏力可能与低血钾有关。此外,根据药品说明书,盐酸利托君用于预防孕晚期(妊娠22周后)的早产,51例患者中有5例属超药品说明书用药(1例为孕18周出现僵硬和颤抖等新的一般ADR;4例为孕21周出现胸闷、肝功能异常等),患者转归良好,但不能排除超药品说明书用药的潜在风险。国际妇产科联盟将分娩年龄 ≥ 35 岁的妊娠定义为高龄妊娠^[11],COOKE等^[12]的研究显示,高龄孕妇随着年龄的增加,机体的过氧化脂质水平增加,血管内皮功能损伤加重,血管活性物质大量释放,引起血管收缩,增加心脏负荷,导致血压升高。本研究中20.92%的妊娠患者为高龄妊娠,叠加药物的 β 受体激动效应可能更易使其出现心血管疾病ADR或加重ADR。同时,由于地塞米松可促胎肺成熟,硫酸镁对胎儿有脑保护作用,在早产治疗中可能会出现多药联用或序贯疗法,经查阅药品说明书,硫酸镁有致孕妇肺水肿的风险。且有案例报告^[13-15]三药联用时出现妊娠期肺水肿。因此,建议药品上市许可持有人后续关注药物安全性,将高龄妊娠注意事项及联合用药有潜在肺水肿的风险提示列入药品说明书。

为减少妊娠人群临床用药ADR的发生,提出以下建议。1)孕5~6周和孕31~32周患者ADR多发,建议对相应时期用药患者加强ADR监测。2)胃肠道系统是相应ADR最常累及的系统,用药后如有相关异常,建议仔细对比患者用药前后的状态,并与妊娠反应加以区别,及时给予干预措施。3)控制盐酸利托君剂量,严格按药品说明书给药,并监测患者的心率、呼吸频率、血压、血糖、血钾等指标,尤其是高龄妊娠人群及与硫酸镁、糖皮质激素联合用药患者,出现心悸、胸闷、呼吸困难时及时调整患者为侧卧位,必要时吸氧、给予利尿剂等。

本研究的不足为患者孕周信息不全,无法从孕周方面对所有妊娠人群进行分析;所有使用药品数据无法获得,故无法计算ADR发生率;盐酸利托君数据较

少,可能存在多重共线性。

综上所述,盐酸利托君的ADR多与其对肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活叠加妊娠期人体生理变化有关,临床使用时需严格控制剂量与时机(孕周),加强监测,关注高龄孕妇的用药情况,以减少严重ADR的发生。

参考文献

- [1] 张慧鹏,董 彤,张 丽,等. 低分子肝素钠联合孕激素治疗妊娠早期先兆流产的临床效果分析[J]. 中国妇幼保健研究, 2022,33(12):120-126.
- [2] 李玉玲,陈庆凤,莫明慧,等. 盐酸利托君在晚期先兆流产保胎治疗中的应用价值体会[J]. 北方药学,2020,17(7):26-27.
- [3] 蒋丽彬. 盐酸利托君注射液联合硝苯地平治疗晚期先兆流产的效果探析[J]. 中国实用医药,2021,16(18):19-21.
- [4] 井微微,张 琳. 盐酸利托君治疗晚期先兆流产保胎患者的临床疗效及不良反应发生率分析[J]. 当代医学,2022,28(5):106-108.
- [5] 冉 静,黄辉萍,陈达红,等. 盐酸利托君与硫酸镁治疗先兆早产的Meta分析[J]. 实用妇产科杂志,2014,30(1):65-68.
- [6] 张 博,郭代红,刘思源,等. 1374例铂类抗肿瘤药相关严重药品不良反应报告分析及风险信号挖掘[J]. 药物流行病学杂志,2021,30(2):105-110.
- [7] 田进军,吴 涛,王润芝. 盐酸利托君注射液致肺动脉高压、心包积液1例[J]. 中国现代应用药学,2022,39(10):1358-1359.
- [8] 朱凌云. 4种 β_2 肾上腺素受体激动药对大鼠体外心脏功能影响比较[J]. 医药导报,2012,31(2):142-147.
- [9] INGEMARSSON I, ARULKUMARAN S, KOTTEGODA SR. Complications of beta-mimetic therapy in preterm labour[J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 1985,25(3):182-189.
- [10] PHILIPSEN T, ERIKSEN PS, LYNGGÅRD F. Pulmonary edema following ritodrine-saline infusion in premature labor[J]. Obstet Gynecol, 1981,58(3):304-308.
- [11] 刁云云,郝文斌,田秀娟,等. 高龄孕妇妊娠期心血管功能异常与妊娠并发症、母婴结局的相关性研究[J]. 中国妇产科临床杂志,2021,22(5):524-525.
- [12] COOKE CM, SHAH A, KIRSCHENMAN RD, et al. Increased susceptibility to cardiovascular disease in offspring born from dams of advanced maternal age[J]. J Physiol, 2018,596(23):5807-5821.
- [13] 邓贵华,鲁 培,陈小葵,等. 1例硫酸镁联合利托君诱发急性左心衰/肺水肿的病例分析[J]. 今日药学,2020,30(11):782-784.
- [14] 舒晓芬,张 帆. 1例联合使用硫酸镁、盐酸利托君保胎及地塞米松促胎肺成熟后发生急性肺水肿产妇的护理体会[J]. 当代护士:下旬刊,2019,26(4):149-151.
- [15] 高 波,葛宗庆,李仁杰,等. 序贯使用盐酸利托君、硫酸镁和地塞米松致急性肺水肿1例[J]. 内科急危重症杂志, 2018,24(6):519-520.

(收稿日期:2023-07-19;修回日期:2023-11-29)