

中图分类号: R969.3; R976 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)08-0021-03
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.08.006



日照市 193 例倍他司汀不良反应报告分析

房靖祥¹, 刘云^{2△}, 吴瑞强³

(1. 山东省日照市市场监督管理局, 山东 日照 276800; 2. 山东省日照市质量检验检测研究院, 山东 日照 276800; 3. 山东省日照市莒县妇幼保健计划生育服务中心, 山东 日照 276500)

摘要:目的 为临床安全使用倍他司汀提供参考。方法 收集山东省日照市药品不良反应监测中心 2014 年 1 月 1 日至 2023 年 1 月 1 日上报至国家药品不良反应监测系统以倍他司汀为怀疑药物且已完成评价的药品不良反应(ADR)报告, 分析 ADR 类型、患者基本情况、给药途径、累及系统/器官及临床表现、转归、严重 ADR 等。结果 共收集到 ADR 报告 193 例(268 例次), 其中一般 ADR 183 例(94.82%), 含新的一般 ADR 26 例(13.47%); 严重 ADR 10 例(5.18%)。关联性评价结果分别为很可能(71 例, 36.79%)和可能(122 例, 63.21%)。涉及患者 193 例, 其中男 71 例, 女 122 例; 年龄 20~95 岁, 以 60 岁以上居多(113 例, 58.55%); 给药途径以静脉滴注最多(174 例, 90.16%)。主要累及系统/器官为神经系统、胃肠道系统、皮肤及皮下组织, 主要临床表现为头痛、头晕、心悸等; 严重 ADR 主要表现为胸闷、呼吸困难等。痊愈 123 例(63.73%), 好转 66 例(34.20%), 未好转 1 例(0.52%), 转归情况不详 3 例(1.55%)。结论 临床使用倍他司汀时应做好药学监护, 并结合已有 ADR 评估用药风险, 保障患者用药安全。

关键词: 倍他司汀; 药品不良反应; 日照市; 国家药品不良反应监测系统; 药学监护

Analysis of 193 Cases of Betahistine – Related Adverse Reaction Reports in Rizhao

FANG Jingxiang¹, LIU Yun², WU Ruiqiang³

(1. Rizhao Administration for Market Regulation, Rizhao, Shandong, China 276800; 2. Rizhao Institute of Quality Inspection and Testing, Rizhao, Shandong, China 276800; 3. Juxian Maternal and Child Health & Family Planning Service Center, Rizhao, Shandong, China 276500)

Abstract: **Objective** To provide a reference for the safe use of betahistine in clinical practice. **Methods** The adverse drug reaction (ADR) reports with betahistine as the suspicious drug reported to the National Adverse Drug Reaction Monitoring System from January 1, 2014 to January 1, 2023 that had been evaluated were collected by the Drug Adverse Reaction Monitoring Center of Rizhao. The ADR types, patients' basic information, route of administration, involved systems / organs, clinical manifestations, outcomes and serious ADRs were analyzed. **Results** A total of 193 cases of ADR reports (268 case times) were collected, there were 183 cases of general ADRs (94.82%), 26 cases of new general ADRs (13.47%) and 10 cases of serious ADRs (5.18%). The ADRs were probably and possibly associated with betahistine, with 71 cases (36.79%) and 122 cases (63.21%) respectively. A total of 193 patients were involved, including 71 males and 122 females, aged from 20 to 95 years, with the majority being over 60 years (113 cases, 58.55%). The most common route of administration was intravenous drip (174 cases, 90.16%). The main involved systems / organs were the nervous system, gastrointestinal system, skin and subcutaneous tissue. The main clinical manifestations included headache, dizziness, palpitations and so on, while those in patients with serious ADRs included chest tightness, dyspnea and so on. A total of 123 cases (63.73%) recovered, 66 cases (34.20%) improved, one case (0.52%) did not improve, and three cases (1.55%) had unclear outcomes. **Conclusion** When using betahistine in clinical practice, we should pay attention to pharmaceutical care, evaluate medication risks based on existing ADRs to ensure the patients' medication safety.

Key words: betahistine; adverse drug reaction; Rizhao; National Adverse Drug Reaction Monitoring System; pharmaceutical care

倍他司汀为组胺 H₁ 受体激动剂, 具有扩张血管作用, 可促进脑干和迷路的血液循环, 纠正内耳血管痉挛, 减轻膜迷路积水, 并有抗血小板聚集及抗血栓形成作用^[1]。近年来, 国内偶有倍他司汀引起严重神经毒性^[2]、水肿^[3]、声音嘶哑^[4]、支气管痉挛^[5]、窦性心动过速^[6]、血管性水肿型药疹^[7]的报道。为进一步明确倍他司汀药品不良反应(ADR)发生的特点, 本研究中对山东省日照市上报国家药品不良反应监测系统的倍他司

汀 ADR 报告进行分析, 为临床安全、合理使用该药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

收集山东省日照市药品不良反应监测中心 2014 年 1 月 1 日至 2023 年 1 月 1 日上报至国家药品不良反应监测系统涉及怀疑倍他司汀且已完成评价的 ADR 报告。按国家药品不良反应监测中心报告质量评估标准进行规整, 应用 Excel 软件对 ADR 报告的类型和来源、患者

第一作者: 房靖祥, 男, 硕士研究生, 研究方向为药品不良反应监测, (电子信箱) rzfjx@163.com。

△通信作者: 刘云, 女, 大学本科, 主任中药师, 研究方向为药物分析及药物警戒, (电子信箱) 651071862@qq.com。

基本情况、给药途径、累及系统 / 器官及临床表现、转归等信息进行统计与分析。

2 结果

2.1 ADR 报告基本情况

共收集到有效 ADR 报告 193 份,其中,一般 ADR 183 例(94.82%),含新的一般 ADR 26 例(13.47%);严重 ADR 10 例(5.18%),其中新的严重 ADR 1 例(0.52%)。涉及患者 193 例,其中男 71 例,女 122 例;患者年龄分布见表 1。静脉滴注 174 例(90.16%),静脉注射(不含静脉滴注)5 例(2.59%),口服 14 例(7.25%)。

表 1 患者年龄及性别分布[例(%),n = 193]

年龄	男	女	合计
20~40 岁	5(2.59)	5(2.59)	10(5.18)
41~60 岁	23(11.92)	47(24.35)	70(36.27)
>60 岁	43(22.28)	70(36.27)	113(58.55)
合计	71(26.79)	122(63.21)	193(100.00)

2.2 ADR 累及系统 / 器官及临床表现

共发生 ADR 268 例次。临床表现主要累及系统 / 器官为神经系统、胃肠系统、皮肤及皮下组织,并包括全身性疾病及给药部位各种反应等;ADR 主要表现为头痛、头晕、心悸、恶心、瘙痒、胸闷等。详见表 2。

2.3 严重 ADR

倍他司汀所致严重 ADR 共 10 例。其中男 2 例,女 8 例;年龄 30~87 岁;主要表现为胸闷、呼吸困难;累及系统 / 器官主要为呼吸系统、胸及纵隔;给药途径除 1 例为口服外,其余均为静脉滴注;发生时间为用药后 6~50 min(2 例不详);3 例有合并用药,均为与丹参注射液合用;转归均为痊愈(7 例)或好转(3 例)。详见表 3。

2.4 ADR 转归

193 例患者中,痊愈 123 例(63.73%),好转 66 例

表 2 ADR 累及系统 / 器官及临床表现(n = 268)

Tab. 2 Systems / organs involved in ADRs and clinical manifestations (n = 268)

累及系统 / 器官	例次	构成比(%)	临床表现(例次)
神经系统	93	34.70	头痛(46)、头晕(35)、头胀(8)、头部不适(2)、麻木(1)、四肢抖动(1)
胃肠道系统	57	21.27	恶心(24)、胃部不适(9)、口干(7)、腹痛(6)、呕吐(4)、腹胀(2)、腹部不适(1)、食欲不振(1)、口麻木(1)、胃肠道反应(1)、胃灼热(1)
皮肤及皮下组织	39	14.55	瘙痒(23)、红斑疹等各类皮疹(9)、皮肤潮红(3)、多汗(2)、过敏性皮炎(1)、斑丘疹(1)
全身性疾病及给药部位各种反应	30	11.19	寒战(7)、肢体疼痛(6)、畏寒(4)、发热(3)、注射部位(肿胀、发红、瘙痒等)反应(3)、面部灼热感(3)、全身不适(2)、发冷(1)、乏力(1)
心血管系统	27	10.07	心悸(25)、心律失常(1)、胸前区疼痛(1)
呼吸系统、胸及纵隔	17	6.34	胸闷(15)、呼吸困难(2)
免疫系统	2	0.75	过敏反应(2)
其他	3	1.12	烦躁(1)、声音改变(1)、鼻塞(1)

(34.20%),未好转 1 例(0.52%),转归情况不详 3 例(1.55%)。

2.5 关联性评价

根据《药品不良反应报告和监测工作手册》进行关联性评价,其中很可能 71 例(36.79%),可能 122 例(63.21%)。前者中一般 ADR 64 例,严重 ADR 7 例;后者中分别为 119 例和 3 例。

3 讨论

3.1 患者性别与年龄

女性患者多于男性,可能与该药物的适应证梅尼埃病女性发病率高于男性(1:1~1.3:1)有关^[8],ZUCKER 等^[99]研究发现,由于药物潜在的生殖毒性,大多数药物临床试验曾排除女性参与,这可能导致获批药物更易诱发女性患者的 ADR。倍他司汀 ADR 以 60 岁以上患者

表 3 严重 ADR 发生情况

Tab. 3 Incidence of serious ADRs

序号	性别	年龄(岁)	临床表现	累及系统 / 器官	给药途径	发生时间	合并用药	转归
1	女	30	过敏反应	免疫系统	静脉滴注	不详	丹参注射液	痊愈
2	女	81	呼吸困难;多汗*;心悸	呼吸系统、皮肤及皮下组织、心血管系统	静脉滴注	10 min	无	痊愈
3	女	45	呼吸困难;恶心*	呼吸系统、胃肠道系统	静脉滴注	15 min	无	痊愈
4	女	52	皮疹;瘙痒*	皮肤及皮下组织	静脉滴注	35 min	无	好转
5	女	87	头晕加重;四肢无力*;胸闷;呕吐*	神经系统、全身性疾病、呼吸系统、胃肠道系统	静脉滴注	6 min	无	好转
6	女	79	胸前区疼痛	心血管系统	静脉滴注	25 min	无	痊愈
7	女	63	胸闷;恶心*	呼吸系统、胸及纵隔、胃肠道系统	口服	不详	无	好转
8	女	61	胸闷;头晕加重	呼吸系统、胸及纵隔、神经系统	静脉滴注	10 min	丹参注射液	痊愈
9	男	60	胸闷;头胀*	呼吸系统、胸及纵隔、神经系统	静脉滴注	12 min	丹参注射液	痊愈
10	男	66	胸闷	呼吸系统、胸及纵隔	静脉滴注	50 min	无	痊愈

注: * 为伴发的一般 ADR。

Note: * refers to concomitant general ADRs.

发生率最高。分析原因为,老年人因机体各系统功能全面或部分衰退,可能对相应种类的药物应答能力较弱^[10],因此ADR发生率高于一般成年人。另外,可能与疾病的发生年龄有关,提示老年患者在使用倍他司汀时,应加强药物治疗的监护,加强ADR监测,减少ADR发生^[11]。

3.2 给药途径

193例ADR中,静脉给药占92.75%;严重ADR中90%为静脉滴注。静脉给药无首过效应,药效迅速且强烈,药物的pH、渗透压、毒素、杂质、微粒均可增加ADR的发生率^[12],因此,医务人员应对静脉给药患者加强药学监护,促进患者用药安全^[13]。

3.3 累及系统/器官及临床表现

倍他司汀ADR主要累及系统/器官为神经系统、胃肠道系统、皮肤及皮下组织,主要临床表现为头痛、头晕、心悸、恶心、瘙痒、胸闷等。JECK-THOLE等^[14]在倍他司汀使用安全性的研究中回顾了该药上市35年以来ADR的全球监测数据,其中神经系统ADR主要包括头晕、头痛、失眠和烦躁不安,皮肤过敏反应通常包括轻度自限性皮炎、瘙痒和荨麻疹,胃肠道反应主要涉及恶心、呕吐或非特异性腹痛。本研究结果与之基本一致。

3.4 严重ADR

倍他司汀所致严重ADR主要表现为胸闷、呼吸困难,累及系统/器官主要是呼吸系统、胸及纵隔。倍他司汀的药理作用是通过激动H₁受体引起支气管平滑肌收缩^[15]。杨湘君等^[5]曾报道倍他司汀致支气管痉挛的病例。倍他司汀ADR发生时间均在1h内(除2例不详外),最短为用药后6min,说明倍他司汀致ADR多为速发型,因此,提示在用药初期就应密切观察患者的用药反应,一旦发现异常,应立即停药并给予对症处理。有3例合并丹参注射液用药的情况,提示尽量不要合并用药,联合用药可能也会诱发和增加ADR发生^[16]。但倍他司汀联合丹参注射液是否更易引发ADR,目前尚无有关报道。倍他司汀需经肾脏清除,高剂量的倍他司汀静脉滴注可能导致药物蓄积^[2],10例严重ADR患者中有1例肾功能较差,提醒肾功能较差患者的ADR风险可能会增加。

3.5 药品说明书警示力度不足

倍他司汀药品说明书中明确本品常见ADR有口干、胃部不适、心悸、皮肤瘙痒等,对于可能引起头痛、头晕、胸闷、呼吸困难等ADR记载不全,有消化道溃疡史或活动期消化性溃疡也应慎用倍他司汀^[4]。倍他司汀属组胺类药物,理论上抗组胺药可能削弱倍他司汀的疗效。

倍他司汀上市以来安全性较好,严重ADR罕见^[2],但使用过程中的ADR也不可忽视,应对倍他司汀进行风险评估,结合已发现的ADR,药品生产厂家应修改完

善药品说明书,增加累及神经系统、胃肠道系统、皮肤及皮下组织等ADR内容,增加禁忌和注意事项等内容。

3.6 合理用药

为促进临床合理使用倍他司汀,保障患者用药安全,临床医师应仔细阅读其药品说明书内容,在选择用药时应充分进行效益/风险评估,避免超适应证、超剂量及违反禁忌使用。应用倍他司汀前应详细询问患者过敏史,评估患者肝肾功能,有过敏史者要禁用,肝肾功能较差的患者要慎用,老年人使用要注意调节剂量,给药后要做好用药监护工作,若发生ADR应及时予对症处理。本研究的不足之处在于,数据仅来源于日照市上报的数据,受上报人员认识和水平的制约,ADR病例也可能存在漏报,样本量有一定的局限性,今后还需进一步扩大样本量深入研究。

参考文献

- [1] 陈新谦,金有豫,汤光. 陈新谦新编药理学·第18版[M]. 北京:人民卫生出版社,2018:814.
 - [2] 郭婷婷,熊婉娟,朱丽. 盐酸倍他司汀注射液致严重神经毒性1例[J]. 中国临床药理学杂志,2022,31(2):149-150.
 - [3] 段杰,吴瑶,余珊,等. 盐酸倍他司汀注射液致水肿1例[J]. 中国现代应用药学,2021,38(4):480.
 - [4] 刘艳梅. 1例盐酸倍他司汀致声嘶的病例分析[J]. 中文科技期刊数据库(全文版)医药卫生,2021(7):287.
 - [5] 杨湘君,朱立勤. 甲磺酸倍他司汀致支气管痉挛[J]. 药物不良反应杂志,2016,18(6):462-464.
 - [6] 倪黎. 倍他司汀氯化钠注射液致不良反应1例[J]. 医药导报,2012,31(10):1324.
 - [7] 程金芝,尚祖兴,华淑静. 口服盐酸倍他司汀特殊反应1例[J]. 吉林医学信息,2010,26(Z1):33-34.
 - [8] 王远敏,罗敏,苏穆,等. 基于FEARS数据库研究倍他司汀不良反应信号[J]. 老年医学研究,2022,3(6):11-15.
 - [9] ZUCKER I, PRENDERGAST BJ. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women[J]. Biology of Sex Differences, 2020,11(1):32.
 - [10] 陈可冀. 关注老年人药物不良反应问题[J]. 药品不良反应杂志,2016,18(3):161-162.
 - [11] 朱丹,曹雪,宋燕青,等. 443例药物致血液系统不良反应分析[J]. 中国药物警戒,2021,18(4):356-360.
 - [12] 李雅彬,王双艳,王春国. 我院221例不良反应报告分析[J]. 中国合理用药探索,2019,16(8):196-198.
 - [13] 刘国彬,王俊. 468例新的和严重的药品不良反应分析[J]. 西北药学杂志,2022,37(3):185-188.
 - [14] JECK-THOLE S, WAGNER W. Betahistine: a retrospective synopsis of safety data[J]. Drug Safety, 2006,29(11):1049-1059.
 - [15] 钱之玉. 药理学(第三版)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2009:560.
 - [16] 邵建华. 倍他司汀的不良反应[J]. 中国药业,2008,17(2):61.
- (收稿日期:2023-06-15;修回日期:2023-11-16)