

中图分类号: R969.4; R972⁺.4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)21-0125-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.21.030



前列地尔不良反应及其处置措施文献分析

赵志敏¹, 何小倩², 叶振昊^{3,4}, 王 静^{3,4}, 黄超原^{3,4△}

(1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东 广州 510405; 2. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东 广州 510405;
3. 广州中医药大学第二附属医院, 广东 广州 510120; 4. 广东省中医院, 广东 广州 510120)

摘要:目的 为临床安全应用前列地尔提供参考。方法 采用计算机检索中国知网、中国生物医学文摘数据库、万方和维普数据库中有关前列地尔致药品不良反应(ADR)的案例报道,检索时限为 1993 年 1 月至 2023 年 10 月,从患者性别、年龄、临床诊断、药物过敏史、用法用量、溶剂、联合用药及 ADR 累及系统/器官、临床表现、发生与持续时间、处置措施、预后等进行统计和分析。结果 共获得文献 28 篇,涉及 36 例患者,男女比为 1.57:1,好发于 50 岁及以上人群(69.44%),用法用量主要为静脉滴注(77.78%),剂量主要为每次 10~20 μg(77.78%),溶剂主要为 0.9% 氯化钠注射液(77.78%),联合用药 27 例(75.00%)。ADR 多发生于用药后 0.5 h 内(61.11%),持续时间多短于 1 h(50.00%),累及系统/器官以循环系统为主(47.89%),临床表现主要为静脉炎(9.86%),可通过硫酸镁湿敷缓解,也可发生过敏性休克,一旦发生需立即采取相关急救措施进行抢救。结论 临床使用前列地尔时应了解其 ADR 的发生规律和特点,减少 ADR 的发生。若发生 ADR 应及时采取合理的处置措施,保障患者安全用药。

关键词:前列地尔;药品不良反应;处置措施;文献分析

Literature Analysis of Adverse Reactions Caused by Alprostadil and Corresponding Intervention Measures

ZHAO Zhimin¹, HE Xiaoqian², YE Zhenhao^{3,4}, WANG Jing^{3,4}, HUANG Chaoyuan^{3,4}

(1. The First Clinical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, China 510405; 2. The Second Clinical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, China 510405; 3. The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, China 510120; 4. Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, China 510120)

Abstract: **Objective** To provide a reference for the safe clinical application of alprostadil. **Methods** The case reports of adverse drug reactions (ADRs) caused by alprostadil in the CNKI, CBMdisc, WanFang and VIP databases were searched from January 1993 to October 2023. The patient's gender, age, clinical diagnosis, history of drug allergies, usage and dosage, solvents, combination therapy, ADR, involved systems / organs, clinical manifestation, occurrence and duration time, intervention measures, and prognosis were statistically analyzed. **Results** A total of 28 articles were obtained, involving 36 patients. The male - to - female ratio was 1.57:1, and it was more common in people over 50 years old (69.44%). The main dosage is intravenous infusion (77.78%), with a dose of 10 - 20 μg per time (77.78%). The main solvent was 0.9% Sodium Chloride Injection (77.78%), and 27 cases (75.00%) were treated with combination therapy. ADRs were more common within 0.5 h after medication (61.11%) and lasted for less than 1 h (50.00%). The mainly involved systems / organs was circulatory system (47.89%). The clinical manifestation was mainly phlebitis (9.86%), which could be relieved by magnesium sulfate wet compress. Allergic shock might also occur, and once it occurred, relevant emergency measures should be taken immediately for rescue. **Conclusion** The occurrence pattern and characteristics of ADRs caused by alprostadil in the clinic should be understood, in order to reduce the occurrence of ADRs. If ADR occurs, reasonable measures should be taken immediately to ensure the patients' medication safety.

Key words: alprostadil; adverse drug reactions; intervention measures; literature review

第一作者: 赵志敏, 男, 硕士研究生, 研究方向为泌尿外科学, (电子信箱) 1010189738@qq.com。

△通信作者: 黄超原, 男, 博士研究生, 主治医师, 研究方向为脾胃消化疾病的诊治, (电子信箱) 530091049@qq.com。

monitoring increase the safety of Imatinib in GIST patients?[J]. Cancer Med, 2018, 7(2): 317 - 324.

[16] GUILHOT F, HUGHES TP, CORTES J, et al. Plasma exposure of imatinib and its correlation with clinical response in the Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity Trial[J]. Haematologica, 2012, 97(5): 731 - 738.

[17] WESTERDIJK K, DESAR I ME, STEEGHS N, et al. Imatinib, sunitinib and pazopanib: From flat - fixed dosing towards a pharmacokinetically guided personalized dose [J]. Br J Clin Pharmacol, 2020, 86(2): 258 - 273.

[18] LI HL, ZHANG D, CHENG XL, et al. A Validated 2D - LC - UV Method for Simultaneous Determination of Imatinib and N - demethylimatinib in Plasma and Its Clinical Application for Therapeutic Drug Monitoring with GIST Patients [J]. Curr Pharm Anal, 2022, 18(1): 122 - 131.

(收稿日期: 2024 - 02 - 02; 修回日期: 2024 - 05 - 23)

前列地尔是一种具有扩张血管、抑制血小板聚集作用的血管舒张药,主要成分为前列腺素E₁,生理活性强,可改善心脑血管微循环^[1]。前列地尔常用于治疗或改善心脑血管疾病[如急性脑梗死、冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)]、糖尿病并发症(如糖尿病性肾病等)、肝炎肝硬化等^[2],以及耳鸣耳聋、椎-基底动脉供血不足^[3-4]。随着前列地尔注射液在临床的广泛应用,其药品不良反应(ADR)的个案报道也不断增多。本研究中通过检索数据库,整理和总结了前列地尔致ADR的特点及处置措施,为前列地尔的安全用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用计算机检索中国知网(CNKI)、中国生物医学文摘数据库(CBM)、万方(WanFang)和维普(VIP)数据库中有关前列地尔致ADR的案例报道,以“前列地尔”为主题词,“不良反应”“过敏”“报告”为关键词,检索时限为1993年1月至2023年10月。排除信息不完整及前列地尔致ADR二次统计分析文献。最终获得文献28篇^[5-32],涉及患者36例。

1.2 方法

采用回顾性研究方法,对36例前列地尔致ADR患者的性别、年龄、临床诊断、药物过敏史、用法用量、溶剂、联合用药及ADR累及系统/器官、临床表现、发生与持续时间、处置措施、预后等信息进行统计和分析,总结其规律和特征。

2 结果

2.1 患者年龄与性别

36例患者中,男22例(61.11%),女14例(38.89%);

年龄18~83岁,其中18~49岁男4例、女3例,50~79岁男13例、女10例,80~83岁男、女各1例,年龄未知男4例。

2.2 临床诊断与药物过敏史

36例患者中,临床诊断为糖尿病及糖尿病并发症最多(10例,27.78%),其次依次为脑缺血及脑梗死(9例,25.00%),耳鸣耳聋(6例,16.67%),冠心病及心肌病(3例,8.33%),骨折(3例,8.33%),肝硬化(3例,8.33%),痛风(1例,2.78%),腰部软组织挫伤(1例,2.78%)。有药物过敏史8例(22.22%),其中3例患者有前列地尔药物过敏史;无药物过敏史19例(52.78%);过敏史不详6例(16.67%);未提及药物过敏史3例(8.33%)。

2.3 用法用量

36例患者中,静脉滴注28例(77.78%),静脉推注8例(22.22%);用药剂量为每次0.01~100 mg,其中每次10~20 μg 28例(77.78%),>20 μg 5例(13.89%),剂量不明确3例(8.33%)。

2.4 溶剂

36例患者中,溶剂为0.9%氯化钠注射液的28例(77.78%),5%葡萄糖注射液的1例(2.78%),未使用任何溶剂的1例(2.78%),不详的6例(16.67%)。

2.5 联合用药

36例患者中,联合用药27例(75.00%),未联合用药9例(25.00%)。联合用药种类多样,且各类药物出现频次均较低,与患者自身疾病的用药密切,提示前列地尔与其他药物联用时发生ADR的可能性较大。详见表1。

表1 36例患者联合用药情况(n=63)

Tab.1 Combination therapy for 36 patients (n = 63)

累及系统/器官	联用药物(例次)	合计(例次)	构成比(%)
循环系统	甲钴胺注射液(1),金纳多注射液(1),丹参注射液(1),格列美脲(1),伏格列波糖(1),瑞舒伐他汀(1),替米沙坦(1),苯磺酸氨氯地平(1),阿司匹林肠溶片(1),还原型谷胱甘肽(1),氢氯噻嗪片(1),头孢西丁钠(1),奥硝唑针(1),舒血宁注射液(1)	14	22.22
外周血管系统	舒血宁注射液(2),天麻素注射液(1),复方丹参注射液(1),腺苷钴胺注射用粉针剂(1),双氯芬酸钠缓释胶囊(1)	6	9.52
呼吸系统	胰岛素(2),马来酸罗格列酮(1),阿卡波糖(2),瑞格列奈(1),缬沙坦(1),吡达帕胺缓释片(1),盐酸丁咯地尔(1),盐酸吡格列酮(1),盐酸贝尼地平(1),盐酸贝那普利(1),琥珀酸美托洛尔缓释片(1),瑞舒伐他汀钙(1),阿司匹林肠溶片(1),甲钴胺(1),还原型谷胱甘肽(1),丁二磺酸腺苷蛋氨酸(1),异甘草酸镁(1)	19	30.16
皮肤系统	舒血宁注射液(2),甲钴胺注射液(1),复合氨基酸(1),低分子右旋糖酐(1),维生素B ₆ (1),蝶脉灵(1)	7	11.11
心血管系统	银杏叶提取物注射液(1),丹红注射液(1),二丁酰环磷腺苷钙(1),替格瑞洛片(1),肠溶阿司匹林片(1),三磷酸腺苷(1),肌苷(1)	7	11.11
视觉系统	胰岛素(1),盐酸二甲双胍片(1),阿卡波糖片(1),培哚普利片(1)	4	6.35
骨骼和肌肉系统	阿卡波糖(1),别嘌醇(1),苯噻马隆(1),碳酸氢钠(1)	4	6.35
生殖泌尿系统	地塞米松(1),血栓通(1)	2	3.17

表 2 ADR 处置措施($n = 54$)
Tab. 2 Intervention measures of ADRs ($n = 54$)

主要症状	处置措施(例次)	合计(例次)	构成比(%)
过敏性休克	地塞米松静脉滴注(8),肾上腺素(3),多巴胺(3),异丙嗪(2),间羟胺(2),葡萄糖酸钙(1),低分子右旋糖酐(1),山莨菪碱(1),甲强龙(1),奥美拉唑(1)	23	42.59
外周血管反应	硫酸镁湿敷(4),医学观察(2),地塞米松静脉滴注(1),薄荷滴鼻剂(1)	8	14.81
呼吸系统反应	医学观察(5),地塞米松静脉滴注(1),奥美拉唑(1)	7	12.96
皮肤过敏反应	医学观察(3),阿司咪唑片(1)	4	7.41
心血管反应	速效救心丸(1),地塞米松(1),异丙嗪(1),毛花苷C(1),地西洋(1)	5	9.26
视觉系统反应	珍珠明目滴眼液(1),胰激肽原酶肠溶片(1),维生素B ₁ (1),养血清脑颗粒(1),芬必得(1)	5	9.26
骨骼肌肉疼痛	秋水仙碱(1)	1	1.85
生殖泌尿反应	医学观察(1)	1	1.85

2.6 ADR 发生与持续时间

前列地尔注射液致 ADR 可发生于用药开始、用药过程中及用药完成后。ADR 发生时间为 $\leq 0.5\text{ h}$ 的 22 例(61.11%), $> 0.5 \sim 24\text{ h}$ 的 9 例(25.00%), $> 24 \sim 72\text{ h}$ 的 5 例(13.89%)。最快的在静脉推注 1 s 后即发生,最迟为静脉滴注 7 d 后发生。ADR 持续时间 $\leq 1\text{ h}$ 的 18 例(50.00%), $> 1 \sim 24\text{ h}$ 的 5 例(13.89%), $> 24 \sim 72\text{ h}$ 的 8 例(22.22%),不详的 5 例(13.89%)。

2.7 ADR 处置措施与预后

ADR 出现后,36 例患者均采取立即停药的措施,经急救措施及对症治疗,预后均缓解或好转。详见表 2。

2.8 累及系统 / 器官与临床表现

ADR 累及系统 / 器官以循环系统为主(47.89%),临床表现主要为静脉炎(9.86%)。详见表 3。

表 3 ADR 累及系统 / 器官与临床表现($n = 71$)

累及系统 / 器官	临床表现(例次)	合计(例次)	构成比(%)
循环系统	心慌(4),气促(4),寒战(5),面色苍白(5),口唇发绀(4),呼吸浅慢(1),脉搏细弱(3),血压下降(6),意识模糊(2)	34	47.89
外周血管系统	静脉炎(7)	7	9.86
呼吸系统	喉咙发痒(2),咳嗽(5),胸闷(1),呼吸困难(1)	9	12.68
皮肤系统	皮肤丘疹(1),荨麻疹(1),水肿(2),疼痛(2),瘙痒(2)	8	11.27
心血管系统	心悸(2),心律不齐(1),血压下降(1),面色苍白(1)	5	7.04
视觉系统	视力模糊(1),视力下降(1),疼痛(1)	3	4.23
骨骼和肌肉系统	关节疼痛(1)	1	1.41
生殖泌尿系统	尿频(1),尿急(1),尿痛(1),排尿困难(1)	4	5.63

3 讨论

3.1 ADR 与患者年龄、性别的关系

前列地尔所致 ADR 在男性中的发生比例略高于女性,主要分布于 50 岁及以上老年人群(69.44%),这可

能与前列地尔的适用范围和老年人健康状况相关。前列地尔改善心脑血管疾病及慢性动脉闭塞症的效果良好,而此类疾病在老年人群中的发病率较高,故前列地尔的使用频率较高,ADR 的发生率也会升高;老年患者的各脏器功能下降,对药物的耐受度下降,导致用药时易发生 ADR。

3.2 ADR 与原患疾病及药物过敏史的关系

36 例患者中,并发症为糖尿病及糖尿病并发症的构成比最高,脑缺血及脑梗死次之,二者均与心血管系统相关。这与前列地尔的适应证相关,故使用频次较高,ADR 的发生率也相应较高。无药物过敏史患者的发病率较高,表明与患者关系较小,可能与药物的用法用量相关。有药物过敏史的 8 例患者中,有 3 例有前列地尔过敏史,表明医护人员需重视患者的药物过敏史,用药前仔细询问,避免因药物过敏导致二次损伤。

3.3 ADR 与用法用量的关系

药品说明书指出,前列地尔注射液的用法用量为 $1 \sim 2\text{ mL}$ (前列地尔 $5 \sim 10\text{ }\mu\text{g}$) + $10\text{ mL } 0.9\%$ 氯化钠注射液(或 5% 葡萄糖注射液)缓慢静脉推注或缓慢静脉滴注;前列地尔的用法用量为成人每日 1 次,每次 $1 \sim 2\text{ mL}$ ($5 \sim 10\text{ }\mu\text{g}$)。36 例患者中,剂量为 $10 \sim 20\text{ }\mu\text{g}$ 的 28 例(77.78%), $> 20\text{ }\mu\text{g}$ 的 5 例(13.89%),最大剂量为 100 mg ,明显超出药品说明书用量,属超剂量用药,药物危险性显著增加。提示在使用前列地尔时应控制使用剂量,结合患者年龄及体质量谨慎、合理用药。前列地尔的溶剂可选择 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液。药品说明书中提及避免与血浆增容剂混合使用,未提及与其他药物的相互作用,但本研究中 ADR 患者联合用药占比达 75.00% ,故不提倡联合用药,以防发生较多未知原因的 ADR,建议使用前列地尔时单独用药。同时,随着药物制备技术的优化,前列地尔注射液的稳定性不断增加,有效期不断延长,也有利于减少前列地尔 ADR 的发生。

3.4 ADR与发生时间的关系

前列地尔用药开始后0.5 h为ADR高发期,>0.5~24 h ADR的发生率也较高,提醒医护人员在使用前列地尔后的0.5 h内要密切关注患者的情况,以便及时采取措施。超24 h后前列地尔仍可能发生ADR,故应警惕其迟发型ADR,需将前列地尔的ADR提前告知患者及其家属,以防ADR发生后延误最佳治疗时机。ADR的持续时间不一,多可在24 h内缓解,严重ADR需积极采取措施对症治疗,缓解症状。

3.5 ADR临床表现与处置措施

ADR的临床表现主要为过敏性休克,需要医护人员立即采取相关的急救措施进行抢救;其次为静脉炎,其发生后处置措施有医学观察、硫酸镁湿敷、地塞米松静脉滴注等,其中硫酸镁湿敷治疗静脉炎有较好疗效。硫酸镁可缓解血管痉挛、调节循环,同时可通过稳定膜电位而阻断神经传递,达到防治静脉炎的效果^[33]。地塞米松在前列地尔致ADR的处置措施中使用次数最多(11例次,20.37%),其作为一种糖皮质激素具有抗炎、抗病毒、抗过敏作用,缓解前列地尔致ADR的效果较好。

3.6 结语

前列地尔致ADR以变态反应为主,可累及多个系统/器官,包括循环系统、呼吸系统、外周血管系统、心血管系统、皮肤、泌尿生殖系统等,且临床表现多样。因此,临床使用前列地尔期间应了解其ADR的发生规律和特点,以减少ADR的发生。若发生ADR,应及时采取合理的处置措施,保障患者安全用药。

参考文献

- [1] 郑秋. 前列地尔致10例不良反应报告[J]. 海峡药学, 2015,27(11):257-258.
- [2] 周如君,武英. 前列地尔的剂型及临床研究进展[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2014,17(11):1883-1887.
- [3] 刘岚,张皓. 高压氧治疗突发性耳聋耳鸣的临床分析[J]. 世界最新医学信息文摘,2016,16(25):61-62.
- [4] 钱兵. 前列地尔注射液治疗椎基底动脉供血不足的疗效观察[J]. 中国医药科学,2016,6(13):190-192.
- [5] 王明媚,马建丽,周亮. 凯时注射液引起不良反应1例[J]. 感染·炎症·修复,2009,10(1):14.
- [6] 顾生旺,蒋兆荣,刘欢,等. 前列地尔先后致休克寒颤高热及皮肤过敏1例[J]. 肝脏,2014,19(12):997-998.
- [7] 王婷. 前列地尔引发变态反应致心肌缺血1例[J]. 中国药物应用与监测,2008,5(5):55.
- [8] 苏伟,牛向平,唐亚娟. 前列地尔致鼻出血[J]. 药物不良反应杂志,2006,8(5):383-384.
- [9] 孙松枝,杨玉娟,孟永贤. 前列地尔致变态反应2例[J]. 医药导报,2007,26(3):321.
- [10] 刘小云,郭承春,郑文霞,等. 前列地尔致刺激性干咳3例[J].

中国医院药学杂志,2017,37(1):99-100.

- [11] 张琳,魏国义. 前列地尔致关节疼痛[C]//中国医院协会药事管理专业委员会. 2013年中国临床药学年会暨第九届临床药师论坛论文集,2013:2.
- [12] 李永丽,薛昊,于秋影,等. 前列地尔致视力下降1例分析[J]. 解放军药学学报,2014,30(4):385.
- [13] 华伟,卢福元,王仁荣. 前列地尔致心房纤颤1例[J]. 新药与临床,1994,13(3):179.
- [14] 王丽丽,赵迎春,潘晓春. 前列地尔注射剂致过敏性休克1例[J]. 中国临床药理学杂志,2012,21(2):132.
- [15] 张生艳. 前列地尔注射剂致过敏性休克一例报告[J]. 青海医药杂志,2018,48(9):80.
- [16] 赵豫梅,杨慧英. 前列地尔注射液引起皮疹[J]. 药物不良反应杂志,2003,5(1):28.
- [17] 郑火焜. 前列地尔注射液致过敏性休克1例[J]. 药物流行病学杂志,2012,21(9):465-466.
- [18] 林伟斌,彭玲玲,彭海莹,等. 前列地尔注射液致过敏性休克1例[J]. 中南药学,2018,16(2):282-283.
- [19] 刘茵,张兰欣,马长勇,等. 前列地尔注射液致过敏性休克合并心律失常1例[J]. 中国药物警戒,2015,12(5):314-315.
- [20] 高玉霞,李宏建,李妍. 前列地尔注射液致呼吸系统不良反应1例[J]. 齐鲁药事,2010,29(10):629-630.
- [21] 李明. 前列地尔注射液致患者高热1例[J]. 中国临床医药,2015,27(15):130.
- [22] 潘珂佳. 前列地尔注射液致静脉炎10例[J]. 中国继续医学教育,2015,7(32):142-143.
- [23] 邓资群,孔飞飞. 前列地尔注射液致静脉炎患者的护理体会[J]. 全科口腔医学电子杂志,2019,6(17):106.
- [24] 黄若男,曹拥军. 前列地尔注射液致泌尿系统不良反应一例[J]. 山西医药杂志,2018,47(17):2122-2123.
- [25] 张振玲,周俊卿. 前列地尔注射液致胸闷咳嗽1例[J]. 临床合理用药杂志,2017,10(28):165.
- [26] 尹琮玉,许多,杨波. 前列地尔注射液致休克反应1例[J]. 临床合理用药杂志,2017,10(10):113.
- [27] 甘泉,侯惠如,赵诺. 前列地尔注射液致血压下降[J]. 中国药物应用与监测,2011,8(1):58-59.
- [28] 尹玉琴,何云霞,薛希均. 前列地尔注射液致荨麻疹1例报告[J]. 西南国防医药,2002,12(4):383.
- [29] 班向东,徐克芬,韩峰超. 前列地尔注射液致严重不良反应1例[J]. 临床合理用药杂志,2015,8(28):171-172.
- [30] 房洪英,谢冉,徐玉国. 前列地尔注射液致严重静脉炎2例观察及分析[J]. 泰山医学院学报,2013,34(9):696-697.
- [31] 田璐娜,刘丽娜,王倩. 注射前列地尔不良反应1例报告[J]. 中国医学装备,2014,11(S2):79.
- [32] 时琳,郭桂明. 注射用前列地尔与舒血宁注射液配氯化钠合用致不良反应4例[J]. 中国中西医结合杂志,2015,35(12):1522-1523.
- [33] 陶世英. 前列地尔注射液所致静脉炎104例的观察与防治[J]. 中国药业,2012,21(21):75.

(收稿日期:2023-12-14;修回日期:2024-04-15)