

858 例对比剂致药品不良反应报告分析及探讨

王莹*, 芦梦, 陈星伟, 丁征, 郑英丽(中国医学科学院阜外医院药剂科, 北京 100037)

中图分类号 R981 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)02-0250-04
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.02.030

摘要 目的:了解及评价对比剂相关药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)发生特点及规律,并提出防治措施,为临床对比剂的安全使用提供参考。方法:回顾性总结和分析 2010—2018 年中国医学科学院阜外医院(以下简称“我院”)进行影像学检查时使用对比剂发生 ADR 的报告。结果:2010—2018 年我院共上报 ADR 报告 1 257 例,其中对比剂致 ADR 报告 858 例(占 68.26%),涉及对比剂 5 个品种,均为非离子型碘对比剂;ADR 报告数排序居前三位的对比剂分别为碘普罗胺、碘海醇和碘克沙醇;对比剂致 ADR 以过敏反应为主,主要表现为皮疹、瘙痒、荨麻疹、面部潮红及口眼肿胀等。结论:对比剂在我院临床使用的安全性总体良好;用药过程中应密切观察,出现急性或严重的过敏反应时要准确识别、认真对待,做到及时正确救治,最大限度地保障患者的生命安全。
关键词 药品不良反应;对比剂;影像学;合理用药

Analysis and Discussion of 858 Cases of Adverse Drug Reactions Induced by Contrast Mediums
WANG Ying, LU Meng, CHEN Xingwei, DING Zheng, ZHENG Yingli (Dept. of Pharmacy, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate and evaluate the occurrence characteristics and rules of adverse drug reaction(ADR) induced by contrast mediums, and put forward prevention and treatment measures to provide reference for the safe use of contrast mediums in clinic. METHODS: Reports of ADR induced by contrast mediums in imaging examinations in Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences(hereinafter referred to as “our hospital”) from 2010 to 2018 were retrospectively summarized and analyzed. RESULTS: A total of 1 257 cases of ADR were reported in our hospital from 2010 to 2018, among which 858 cases (68.26%) were reported as ADR induced by contrast mediums, including 5 types of contrast mediums(non-ionic iodine contrast mediums). The top 3 contrast mediums ranked by the number of ADR reports were respectively iopromide, iohexol and iodixanol. ADR induced by contrast mediums was mainly allergic reactions, mainly manifested as rash, pruritus, urticaria, facial flushing and mouth and eye swelling. CONCLUSIONS: The safety of contrast mediums in clinical use in our hospital is generally good; close observation should be made during the medication process, and acute or severe allergic reactions should be accurately identified and treated seriously to ensure timely and correct treatment to maximize the safety of patients.
KEYWORDS Adverse drug reactions; Contrast medium; Iconography; Rational drug use

影像学检查是用于诊断和治疗的一种医疗辅助手段,影像学技术在临床治疗中的使用频率越来越高,不仅增加了检查范围,而且依靠影像学的特征,进一步提高了临床疾病的诊断水平。对比剂是为增强影像观察效果而注入(或服用)到人体组织或器官的化学制品,主要用于血管、体腔的显示。本研究对中国医学科学院阜外医院(以下简称“我院”)上报的对比剂相关药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)报告进行评价和分析,旨在发现对比剂致 ADR 发生的特征,并针对性地提出预防措施及正确救治方法,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

资料来源于 2010—2018 年我院临床上报的 ADR 报告,筛

选出对比剂致 ADR 报告。上述资料经审核后均上报北京市 ADR 监测中心。

1.2 方法

按照患者性别、年龄和 ADR 涉及药品、类型、临床表现、预后及因果关系等进行统计和分析。根据《药品不良反应报告和监测管理办法》(卫生部令第 81 号)^[1],ADR 药物因果关系评价包括肯定、很可能、可能、可能无关、待评价和无法评价 6 级。

2 结果

2010—2018 年我院临床上报 ADR 报告 1 257 例,其中对比剂相关 ADR 报告 858 例,占 68.62%。

2.1 使用对比剂发生 ADR 患者的性别、年龄分布

858 例使用对比剂发生 ADR 的患者中,男性患者 600 例(占 69.93%),女性患者 258 例(占 30.07%),男女比例为

*主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:yaojikewy@sina.cn

2.3:1;年龄 1~85 岁,见表 1。

表 1 不同年龄段使用对比剂发生 ADR 患者的性别分布

Tab 1 Gender distribution of ADR patients in different age groups with contrast mediums				
年龄/岁	男性/例	女性/例	合计/例	构成比/%
≤20	3	2	5	0.58
>20~30	7	4	11	1.28
>30~40	58	11	69	8.04
>40~50	177	37	214	24.94
>50~60	180	108	288	33.57
>60~70	124	78	202	23.54
>70~80	43	15	58	6.76
>80	8	3	11	1.28
合计/例	600	258	858	100.00

2.2 对比剂致 ADR 涉及的药品

858 例对比剂致 ADR 共涉及 5 个品种,均为非离子型碘对比剂,见表 2。

2.3 对比剂致 ADR 的临床表现

858 例对比剂致 ADR 的临床表现以过敏反应为主,主要表现为皮疹、瘙痒、荨麻疹、面部潮红和口眼肿胀等,见表 3。

表 3 对比剂致 ADR 的临床表现

Tab 3 Clinical manifestations of ADR induced by contrast mediums														
药品通用名	ADR/例	过敏反应/例							心血管系统反应		消化系统反应		神经系统反应	
		过敏性休克(死亡)	荨麻疹	皮疹、瘙痒	口眼肿胀	喉咙发紧	面部潮红	全身颤抖	(血压降低、心悸)/例		(恶心、呕吐、腹泻)/例		(头晕)/例	呼吸系统反应(呼吸急促、呼吸困难、憋气)/例
碘普罗胺注射液	238	6(1)	75	133	6	4	2	1	2		2		4	2
碘海醇注射液	223	4(1)	71	106	11	8	2	3	4		2		7	5
碘克沙醇注射液	211	2	10	161	6	1	21	1	5		2		1	1
碘帕醇注射液	173	4	6	136	2	1	11	0	4		8		1	0
碘佛醇注射液	13	1	0	6	2	0	0	0	1		1		0	2
合计	858				803				16		15		13	10
构成比/%	100.00				93.59				1.86		1.75		1.52	1.17

46.15%)。按照 ADR 报告类型分类,一般的 ADR 826 例(占 96.27%),严重的 ADR 32 例(占 3.73%)。

2.5 对比剂致 ADR 的出现时间及转归情况

对比剂致 ADR 的出现时间分布较分散,较快的为用药后 1 min 出现 ADR,较慢的为用药后 72 h 出现 ADR,10 min 内出现的 ADR 共 725 例(占 84.50%),见表 4。ADR 转归情况,治愈 523 例(占 60.96%),好转 330 例(占 38.46%),死亡 3 例(占 0.35%),不详 1 例(占 0.12%),未好转 1 例(占 0.12%)。

表 4 对比剂致 ADR 的出现时间分布

Tab 4 Distribution of occurrence of ADR induced by contrast mediums		
ADR 出现时间(用药后)	ADR/例	构成比/%
0~10 min	725	84.50
>10~20 min	6	0.70
>20~30 min	12	1.40
>30 min 至 1 h	12	1.40
>1~24 h	81	9.44
>24~48 h	19	2.21
>48~72 h	3	0.35
合计	858	100.00

3 讨论

随着临床冠状动脉造影、介入手术、CT 增强检查及磁共

表 2 对比剂致 ADR 涉及的药品

Tab 2 Drugs involved in ADR induced by contrast mediums						
年份	ADR/例					合计
	碘普罗胺注射液	碘海醇注射液	碘克沙醇注射液	碘帕醇注射液	碘佛醇注射液	
2010 年	9	2	0	1	0	12
2011 年	6	4	3	8	1	22
2012 年	8	34	25	28	1	96
2013 年	37	33	56	41	3	170
2014 年	59	42	46	24	2	173
2015 年	42	29	32	21	3	127
2016 年	34	35	22	21	0	112
2017 年	26	20	14	13	0	73
2018 年	17	24	13	17	2	73
合计/例	238	223	211	174	12	858
构成比/%	27.74	25.99	24.59	20.28	1.40	100.00

2.4 对比剂致 ADR 的关联性评价及等级

858 例 ADR 中,关联性评价为肯定的有 239 例(占 27.86%),很可能 223 例(占 25.99%),可能 396 例(占

振成像检查越来越多,对比剂的使用也逐年增加。文献报道,目前全世界接受碘对比剂放射学检查的患者已超过 7 500 万人次/年^[2]。本研究纳入 2010—2018 年我院上报的对比剂致 ADR 报告,整理相关数据,进行分析讨论。

3.1 对比剂致 ADR 与患者性别、年龄的关系

由表 1 可以看出,使用对比剂发生 ADR 的男性患者明显多于女性患者;从年龄分布看,以>50~60 岁患者最多,其次为>40~50 岁、>60~70 岁这 2 个年龄段。说明随着年龄的增长,生理机能减退,药物代谢变慢,药物蓄积增加,导致 ADR 发生率升高^[2-3]。但也与该年龄段人群进行增强 CT 检查及冠状动脉介入手术量增多相符,具体原因还有待探讨。

3.2 对比剂致 ADR 的特点及临床表现

对比剂的增强效果与碘的浓度有关,对比剂引起的过敏反应也与碘息息相关。碘本身具有抗原性而无免疫原性,进入机体后其抗原表位与人体内白蛋白结合,在抗原-抗体间形成桥梁从而具有免疫原性,进而与体内组织肥大细胞和嗜碱细胞的免疫球蛋白 E、免疫球蛋白 G 抗体结合,使之释放组胺、激肽、5-羟色胺和前列腺素等活性物质,导致支气管平滑肌收缩、毛细血管通透性增加、腺体分泌增加等呼吸道、消化道、皮肤的一系列过敏症状。碘对比剂发生过敏反应的机制目前还不明确,

但其过程与 I 型变态反应类似,有多种炎症细胞及炎症因子参与了其发生和发展^[4]。

目前,临床使用的对比剂已由非离子型替代了离子型。与离子型相比,非离子型对比剂的结构中引入了多个羟基,改善了其溶解性并增加了亲水性。非离子型对比剂不带电荷,因此不干扰人体的电平衡;也不与钙离子发生作用,故不影响血钙水平,从而避免了由于血清钙离子浓度变化而引起的不良反应。在溶液中,非离子型对比剂具有低蛋白质结合率、低渗透压、低化学毒性、低黏度和吸收快等优点,从而增强了组织对对比剂的耐受性。虽然非离子型对比剂有很多优点,但其仍有不良反应存在。

对比剂所致过敏反应与患者自身基础状况相关,与应用的对比剂类型及机体易感性均有关系。本研究中,碘普罗胺、碘海醇及碘克沙醇发生过敏反应的病例数占比均较高,与文献报道相符^[5-6]。其次为心血管系统反应、消化系统反应及神经系统反应,这与药物特性及临床使用量较多有关。碘对比剂所致过敏大多数较轻微,呈自限性^[7];轻度过敏反应的临床表现为皮疹、皮肤瘙痒及荨麻疹、恶心、呕吐等,与文献报道的对比剂致过敏反应以皮肤黏膜表现最为常见相符^[8-9];中度不良反应表现为较严重的荨麻疹、喉头水肿;重度不良反应以心血管系统反应为主,表现为血压降低、心悸,以及神经系统反应,表现为意识障碍。虽然对比剂发生轻度过敏反应较多,但重度不良反应仍不容忽视。

3.3 高危人群与对比剂的用药安全性

高危人群包括儿童、老人、有药物过敏史者、有心脏病者和有哮喘者等,近期使用过肾上腺素受体拮抗剂或非甾体抗炎药的这类高危人群,其对比剂不良反应发生率是普通人群的

5~10 倍,甚至更高,且高危人群与重度不良反应密切相关。因此,对于高危人群,需减少对比剂的使用量;预先使用抗组胺药 H₁ 受体阻断剂或糖皮质激素^[10-12];用药前询问患者过敏史,若患者使用对比剂后出现明显的不良反应或疑似过敏症状,要加倍警惕,严密监护,必要时放弃检查,以免发生重度不良反应。

3.4 对比剂致 ADR 出现时间

碘对比剂的 ADR 根据发生时间的快慢,分为急性(注射后 1 h 内发生)、迟发(注射后 1 h 至 1 周内发生)和晚发不良反应(注射 1 周后发生)^[13]。用药后 30 min 内发生的 ADR 为急性不良反应,前期出现皮疹、头晕、胸闷和憋气等,其症状进展迅速,救治难度大。在冠状动脉造影及介入治疗的过程中,如果患者出现胸闷、气短、心悸、血压和心率降低等症状,容易被认为是心肌缺血或心功能不全引发的症状,此时要认真对待,给予吸氧、解痉等对症处理,仔细观察患者体征^[14]。对比剂的迟发型不良反应通常为轻度至中度,并且为自限性,如恶心、呕吐和头痛等,需对症治疗。

3.5 对比剂致 ADR 的预防措施

3.5.1 正确对待碘过敏试验:对于术前做碘过敏试验能否预测过敏反应的发生,《中华人民共和国药典》(2015 年版)没有要求必须进行碘过敏试验。大样本病例研究结果也发现,做碘过敏试验与不做碘过敏试验的患者发生严重不良反应的概率相仿^[15]。对比剂的药品说明书中注明,由于碘过敏试验不能预测对比剂是否会发生严重或致命的反应,所以建议不进行碘过敏试验。

3.5.2 询问病史:进行影像学检查前要问清楚患者病史,包括

(下转第 256 页)

(上接第 249 页)

[6] 刘亚楠,杨秀红. 危重症疾病中支链氨基酸非营养代谢作用[J]. 生理科学进展,2020,51(3):211-215.

[7] 吴迪,张颖,向江侠. 支链氨基酸对创伤患者代谢及预后影响的 Meta 分析[J]. 创伤外科杂志,2017,19(9):662-665.

[8] 郑姣妮,向江侠,张颖. 不同平衡氨基酸对严重腹部创伤患者术后营养代谢及预后的影响[J]. 中国药房,2018,29(10):1364-1368.

[9] 刘庆国,彭国强. 高支链氨基酸肠外营养应用于重症患者的近期疗效[J]. 临床医学,2017,37(9):114-115.

[10] 陈肖,阮一,何瑶,等. 精氨酸强化的肠内营养对创伤患者预后及免疫功能影响的 Meta 分析[J]. 中国药房,2019,30(10):1418-1423.

[11] 李本通. 不同肠内营养支持对创伤危重患者营养及免疫功能的影响[J]. 系统医学,2018,3(18):22-24.

[12] 金鑫,胡仁崇,田梦醒,等. 谷氨酰胺对结直肠癌术后并发症、免疫功能及营养状况影响的 Meta 分析[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志,2019,6(2):246-255.

[13] 郭志学,宋新梅,刘博,等. Omega-3 多不饱和脂肪酸、精氨酸和谷氨酰胺的胃肠外营养支持治疗对肝癌患者术后效果分析[J]. 河北医药,2019,41(6):847-850.

[14] 卞晓洁,杨靓靓,于冬悦,等. 复方氨基酸注射液(20AA)规范化应用及效果分析[J]. 药学与临床研究,2015,23(4):407-409.

[15] Okada S, Yamazaki S, Kaiga T, et al. Impact of nutritional status in the era of FOLFOX/FIRI-based chemotherapy[J]. World J Surg Oncol,2017,15(1):162.

[16] Bahl A, Elangovan A, Kaur S, et al. Pre-treatment nutritional status and radiotherapy outcome in patients with locally advanced head and neck cancers[J], Gulf J Oncolog,2017,1(25):61-63.

[17] 中华医学会肠外肠内营养学分会. 肿瘤患者营养支持指南[J]. 中华外科杂志,2017,55(11):801-829.

[18] 中华医学会放射肿瘤治疗学分会. 放疗营养规范化管理专家共识[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2020,29(5):324-331.

[19] 中国抗癌协会,中国抗癌协会肿瘤营养与支持治疗专业委员会,中国抗癌协会肿瘤康复与姑息治疗专业委员会,等. 化疗患者营养治疗指南[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志,2016,3(3):158-163.

[20] 李文武,王长之,马雪皎,等. 2004—2013 年 5703 例复方氨基酸注射液(18AA)致不良反应/不良事件报告分析[J]. 中国药房,2016,27(9):1166-1169.

(收稿日期:2020-03-04)