

国产与进口碘克沙醇注射液的药品不良反应比较分析

田磊*,黄磊,于莉,邱召娟[#](江苏省中医院药学部,南京 210029)

中图分类号 R981

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2022)11-1397-03

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.11.026



摘要 目的:比较分析国产与进口碘克沙醇注射液在临床使用中发生的药品不良反应(ADR),为临床合理用药提供数据支持。方法:统计2020—2021年该院所有使用碘克沙醇注射液的患者,根据所使用碘克沙醇注射液的生产企业分为三组(2个国产碘克沙醇注射液组、1个进口碘克沙醇注射液组),收集发生ADR的患者基本情况,以及ADR的严重程度、发生时间和临床表现等信息。结果:纳入29 335例使用碘克沙醇注射液的患者,共发生116例ADR,ADR发生率为0.40%。三组使用碘克沙醇注射液患者的ADR发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);三组患者的男女比例、平均年龄和基础疾病占比比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);三组患者的ADR严重程度、发生时间和临床表现比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:2种国产碘克沙醇注射液与进口碘克沙醇注射液的ADR发生率均较低,且多不严重,在临床使用安全性方面具有可比性。

关键词 碘克沙醇;药品不良反应;比较分析

Comparative Analysis on Adverse Drug Reactions of Domestic and Imported Iodixanol Injection

TIAN Lei, HUANG Lei, YU Li, QIU Zhaojuan (Dept. of Pharmacy, Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare and analyze the adverse drug reactions (ADR) of domestic and imported iodixanol injection during clinical application, so as to provide data support for clinical rational application. **METHODS:** All the patients treated with iodixanol injection in the hospital from 2020 to 2021 were analyzed, which were divided into three groups according to the manufacturer of iodixanol injection (two groups of domestic iodixanol injection and one group of imported iodixanol injection), the general information of patients with ADR, as well as the severity, occurrence time and clinical manifestations of ADR were collected. **RESULTS:** Totally 29 335 patients treated with iodixanol injection were enrolled, and 116 cases of ADR occurred, with the incidence rate of 0.40%. There was no statistical significance in difference in the incidence of ADR among the three groups ($P>0.05$); there were no statistical significance in differences in the male-female ratio, average age and proportion of basic diseases among the three groups ($P>0.05$); there was no statistical significance in differences in the severity, occurrence time and clinical manifestations of ADR ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** The two kinds of domestic iodixanol injection and imported iodixanol injection had the lower incidence of ADR, and the ADR were non-severe, which is comparable in terms of clinical use safety.

KEYWORDS Iodixanol; Adverse drug reactions; Comparative analysis

碘对比剂是目前临床介入放射学操作中常用的诊断药物,碘克沙醇属于第3代等渗非离子型二聚体,与碘海醇和碘普罗胺等传统造影剂相比,由于碘克沙醇的渗透压与血浆渗透压相等、聚合度增加,细胞毒性和对肾功能的影响较小,其药品不良反应(ADR)的风险也相对降低,因此在临床得到了广泛应用^[1]。目前,国内现有的碘克沙醇注射液有1种进口品种和5种国产品种,我院临床常用的碘克沙醇注射液为1种进口品种和2种国产品种。本研究旨在通过统计分析我院近年来使用上述3种不同品种碘克沙醇注射液引起的ADR,比较其在临床使用中的安全性,为临床合理选择碘克沙

醇注射液提供更多的数据支持和理论依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

统计2020—2021年我院所有使用碘克沙醇注射液的患者,并收集因使用碘克沙醇注射液发生ADR患者的性别、年龄和基础疾病等基本情况,以及ADR的严重程度、发生时间和临床表现等信息。

1.2 方法

将统计收集的患者根据所使用碘克沙醇注射液的生产厂家进行分组,分别为威视派克组[GE Healthcare Ireland Limited,注册证号H20181168,规格为100 mL:32 g(I)]、晴立明组[南京正大天晴制药有限公司,国药准字H20183201,规格为100 mL:32 g(I)]和显苏组[扬子江药业集团有限公司,国药准字H20184002,规格为100 mL:32 g(I)],统计各组患者

* 副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail: tianlei_nj@163.com

[#] 通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。E-mail: qiu Zhaojuan@163.com

的用药总病例数、发生 ADR 病例数。ADR 按照严重程度分为轻、中、重度:(1)轻度,体征和症状具有自限性且无进展依据;(2)中度,体征和症状更明显;(3)重度,体征和症状通常会危及生命。根据注射碘克沙醇注射液后 ADR 的发生时间分为:(1)急性 ADR,发生于注射后 1 h 内;(2)迟发性 ADR,发生于注射后 1 h 至 1 周内;(3)晚发性 ADR,发生于注射 1 周后。并计算各组患者平均年龄、性别比例、基础疾病比例,统计和计算 ADR 的严重程度、发生时间和临床表现的病例数和比例。

1.3 统计学方法

应用 R 4.1.2 和 SPSS 23.0 统计软件进行数据处理和分析。定量指标以 $\bar{x}\pm s$ 描述,定性指标以百分率或构成比(%)描述。定量资料组间比较使用 t 检验;方差不齐时采用 Satterthwaite 法近似 t 检验;等级资料组间比较采用秩和检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。假设检验统一使用双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者 ADR 发生率比较

纳入 29 335 例使用碘克沙醇注射液的患者,共发生 ADR

116 例,ADR 发生率为 0.40%。三组患者 ADR 发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 使用不同生产企业碘克沙醇注射液的三组患者 ADR 发生率比较

Tab 1 Comparison of incidence of ADR among three groups of patients using different types of iodixanol injection			
组别	总病例数	ADR/例	ADR 发生率/%
威视派克组	12 276	50	0.41
晴立明组	10 638	45	0.42
显苏组	6 421	21	0.33
统计值			1.012 0
P			0.603 0

2.2 三组发生 ADR 患者的基本情况比较

三组患者的男女比例、平均年龄和基础疾病占比比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 三组患者的 ADR 严重程度比较

三组患者中,仅晴立明组有 1 例患者用药后出现了呼吸困难、血压降低等类似过敏性休克的严重 ADR,其余均为轻中度的一般 ADR。三组患者的 ADR 严重程度比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 2 三组发生 ADR 患者的基本情况比较

Tab 2 Comparison of general information among three groups of patients with ADR						
项目	内容	威视派克组($n=50$)	晴立明组($n=45$)	显苏组($n=21$)	统计值	P
性别/例(%)	男性	30 (60.00)	24 (53.33)	10 (47.62)	1.017 1	0.601 4
	女性	20 (40.00)	21 (46.67)	11 (52.38)		
年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)		58.8 $\pm$ 12.3	56.1 $\pm$ 12.3	58.7 $\pm$ 12.1	0.653 3	0.477 8
基础疾病/例(%)	消化系统疾病	33 (66.00)	27 (60.00)	16 (76.19)	3.704 6	0.959 7
	心血管系统疾病	8 (16.00)	7 (15.56)	2 (9.52)		
	泌尿系统疾病	3 (6.00)	3 (6.67)	1 (4.76)		
	呼吸系统疾病	1 (2.00)	3 (6.67)	1 (4.76)		
	妇科疾病	3 (6.00)	3 (6.67)	0 (0)		
	其他系统疾病	2 (4.00)	2 (4.44)	1 (4.76)		

表 3 三组患者的 ADR 严重程度比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of ADR severity among three groups of patients[cases (%)]			
组别	轻度 ADR	中度 ADR	重度 ADR
威视派克组($n=50$)	10 (20.00)	40 (80.00)	0 (0)
晴立明组($n=45$)	10 (22.22)	34 (75.56)	1 (2.22)
显苏组($n=21$)	4 (19.05)	17 (80.95)	0 (0)
统计值	0.113 4	4.932 2	1.732 9
P	0.944 8	0.830 4	1.000 0

2.4 三组患者 ADR 发生时间比较

三组患者中,>60%的 ADR 为发生于用药 1 h 至 1 周内的迟发性 ADR,且大多发生于用药后 2 4 h 内,<40%的 ADR 为发生于用药 1 h 内的急性 ADR,无晚发性 ADR;三组患者 ADR 发生时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 4 三组患者 ADR 发生时间比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of ADR occurrence time among three groups of patients[cases (%)]		
组别	急性 ADR	迟发性 ADR
威视派克组($n=50$)	18 (36.00)	32 (64.00)
晴立明组($n=45$)	17 (37.78)	28 (62.22)
显苏组($n=21$)	8 (38.10)	13 (61.90)
统计值		0.043 7
P		0.978 4

2.5 三组患者的 ADR 临床表现比较

碘克沙醇注射液所致 ADR 的临床表现以伴或不伴瘙痒的皮疹为最多,各组患者该类临床表现所占比例均>80%,皮疹部位无特异性,可发生于注射局部、躯干、四肢和面部等;此外, $\geq 10\%$ 的临床表现为面部水肿,其余眩晕、发热和过敏性休克均只是个例;三组患者的 ADR 临床表现比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

表 5 三组患者的 ADR 临床表现比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of clinical manifestations of ADR among three groups of patients[cases (%)]					
组别	皮疹/(伴)瘙痒	面部水肿	眩晕	发热	过敏性休克
威视派克组($n=50$)	44 (88.00)	5 (10.00)	1 (2.00)	0 (0)	0 (0)
晴立明组($n=45$)	36 (80.00)	7 (15.56)	0 (0)	1 (2.22)	1 (2.22)
显苏组($n=21$)	18 (85.71)	3 (14.29)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
统计值	1.172 3	0.691 1	1.522 2	1.732 9	1.732 9
P	0.261 5	0.707 8	1.000 0	1.000 0	1.000 0

3 讨论

本研究中,使用碘克沙醇患者的总 ADR 发生率为 0.40%,低于国外开展的多项碘克沙醇上市后大规模多中心研究的 ADR 发生率(0.74%)^[2-3],也低于一项在我国人群中开展的多中心“真实世界”研究中碘克沙醇的 ADR 发生率(1.52%)^[4-5];严重 ADR 的发生率为 0.03%,也低于上述几项

研究。这可能与我院采取严格的用药前预防、用药中监控及用药后跟踪措施有关。三组患者总 ADR 发生率的差异无统计学意义 ($P>0.05$),说明上述 3 种碘克沙醇注射液的临床使用安全性相当。

临床上,碘克沙醇引起的 ADR 绝大多数为急性和迟发性 ADR。在国外开展的 2 项大规模多中心研究中,急性 ADR 分别占 42.9%和 46.7%,迟发性 ADR 分别占 57.1%和 53.3%,没有晚发性 ADR 发生^[2-3]。本研究中,总体急性和迟发性 ADR 分别占 37.07%和 62.93%,与国内的大规模多中心研究数据接近(急性和迟发性 ADR 分别占 37.3%和 62.7%)^[4-5],迟发性 ADR 所占比例高于上述 2 项国外研究。《对比剂使用指南(第 1 版)》^[6]中针对碘对比剂 ADR 的预防措施,要求“患者注射对比剂后需留观 30 min 才能离开检查室”;也有研究结果表明,碘克沙醇的 ADR 潜伏时间较长^[7]。因此,可考虑适当延长使用碘克沙醇后的留观时间,并加强用药后的跟踪随访。尤其是本研究发现,迟发性 ADR 大多发生于用药后 24 h 内,因此制定了更严格的使用碘克沙醇注射液后 24 h 内跟踪随访和 ADR 监测制度,争取做到早发现、早处理。

皮肤及其附件损害是碘对比剂最常见的 ADR,有研究结果显示,其所占比例>60%,主要表现为皮疹或荨麻疹^[8]。而在迟发性 ADR 中,皮肤 ADR 发生率也最高,约占 70%^[4-5]。本研究中,三组患者的 ADR 临床表现中,皮疹所占比例均>80%,高于既往研究(70.1%)^[2]。这些皮肤 ADR 多为轻度自限性或经抗过敏对症治疗后即好转,本研究中没有重度皮肤 ADR 发生。目前,碘对比剂诱导超敏反应的发病机制尚不清楚,多种可能的病理机制导致效应细胞的激活和介质的释放^[9]。对于急性超敏反应而言,病理生理学解释包括肥大细胞和嗜碱性粒细胞的激活,以及组胺、类胰蛋白酶和其他介质的释放。介质的激活和释放可通过免疫球蛋白 E(IgE)介导的免疫途径和非特异性途径发生,一种潜在的特异性 IgE 介导机制可能是某些碘对比剂诱导急性超敏反应的原因,因为部分个体的皮肤试验结果呈阳性^[10]。最近有动物研究结果表明,碘克沙醇增加了肥大细胞的脱颗粒,并且通过激活磷脂酶 C 和磷脂酰肌醇-3-激酶相关途径合成了更多的炎症因子^[11]。碘对比剂诱导的迟发性超敏反应可通过 T 细胞介导的途径诱发,在外周血和皮肤试验区域都可以观察到 T 细胞的激活,研究结果表明涉及的碘对比剂皮肤试验呈阳性^[12]。

本研究存在的不足之处:本研究人群整体年龄较低,发生 ADR 的患者平均年龄<60 岁,原患疾病以消化系统疾病为多,有糖尿病、高血压、肾功能不全等对比剂肾病危险因素的患者不多,且大部分为门诊患者未监测肾功能或多数住院患者未连续监测肾功能,用药前根据患者个体情况进行了充分的水化,因此,本研究中没有对比剂肾病 ADR 的发生。对于药物安全性研究,单中心数据的证据水平较低,下一步应开展多中心研究,以验证本研究的结论。

综上所述,2 种国产碘克沙醇注射液在 ADR 的发生率、严重程度、发生时间和临床表现等方面均与进口碘克沙醇注射液

相当。只要严格遵循减少碘对比剂 ADR 的一般原则,包括用药前严格适应证,排除禁忌证,做好 ADR 发生的风险评估,根据患者个体情况进行充分的水化和预防用药,将对比剂加热至 37℃再使用,用药时密切监测以及用药后跟踪随访和积极处理,碘克沙醇的 ADR 发生率都较低,且多不严重^[13-14]。

参考文献

[1] 中华医学会临床药学会,中国药学会医院药学专业委员会,中华医学会肾脏病学分会.碘对比剂诱导的急性肾损伤防治的专家共识[J].中华肾脏病杂志,2022,38(3):265-288.

[2] MÜLLER F H H. Post-marketing surveillance of the safety profile of iodixanol in the outpatient CT setting: a prospective, multicenter, observational study of patient risk factors, adverse reactions and preventive measures in 9953 patients[J]. Rofo, 2014, 186(11): 1028-1034.

[3] HÄUSSLER M D. Safety and patient comfort with iodixanol: a postmarketing surveillance study in 9515 patients undergoing diagnostic CT examinations[J]. Acta Radiol, 2010, 51(8): 924-933.

[4] 明强,苏杨,刘伟静,等.临床应用碘对比剂碘克沙醇致迟发药物不良反应及危险因素分析[J].中国循环杂志,2014,29(11):903-906.

[5] ZHANG B C, HOU L, LV B, et al. Post-marketing surveillance study with iodixanol in 20 185 Chinese patients from routine clinical practices[J]. Br J Radiol, 2014, 87(1034): 20130325.

[6] 中华医学会放射学分会,中国医师协会放射医师分会.对比剂使用指南(第1版)[J].中华放射学杂志,2008,42(3):320-325.

[7] 徐志祥.碘克沙醇与碘海醇药品不良反应发生特点的对比分析[J].中国药物警戒,2018,15(2):125-128.

[8] AN J, JUNG H, KWON O Y, et al. Differences in adverse reactions among iodinated contrast media: analysis of the KAERS database[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2019, 7(7): 2205-2211.

[9] CHIU T M, CHU S Y. Hypersensitivity reactions to iodinated contrast media[J]. Biomedicines, 2022, 10(5): 1036.

[10] MORALES-CABEZA C, ROA-MEDELLÍN D, TORRADO I, et al. Immediate reactions to iodinated contrast media[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2017, 119(6): 553-557.

[11] ZOU W J, YANG S, CHEN L, et al. Iodixanol activation of mast cells: implications in the pathogenesis of iodixanol-induced delayed cutaneous adverse reactions[J]. Toxicology, 2022, 465: 153034.

[12] ROSADO INGELMO A, DOÑA DIAZ I, CABAÑAS MORENO R, et al. Clinical practice guidelines for diagnosis and management of hypersensitivity reactions to contrast media[J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2016, 26(3): 144-155; quiz 2 p following 155.

[13] 陈韵岱,陈纪言,傅国胜,等.碘对比剂血管造影应用相关不良反应中国专家共识[J].中国介入心脏病学杂志,2014,22(6):341-348.

[14] 中华医学会放射学分会对比剂安全使用工作组.碘对比剂使用指南(第2版)[J].中华放射学杂志,2013,47(10):869-872.

(收稿日期:2022-06-25 修回日期:2022-08-15)