



Analysis of 496 Cases of New/Serious Adverse Drug Reactions Induced by Ginkgo Damole Injection

Wang Peng^{*}, Cao Lujuan

Wuxi Adverse Drug Reactions Monitoring Center, Wuxi, China

Email address:

wp.816478@163.com (Wang Peng), 251437468@qq.com (Cao Lujuan)

^{*}Corresponding author

To cite this article:

Wang Peng, Cao Lujuan. Analysis of 496 Cases of New/Serious Adverse Drug Reactions Induced by Ginkgo Damole Injection. *Asia-Pacific Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 1, No. 1, 2019, pp. 1-5.

Received: September 6, 2018; **Accepted:** December 13, 2018; **Published:** February 1, 2019

Abstract: Objective: To study the regularity and characteristics of adverse reactions of ginkgo damole injection, and to provide reference for clinical medication. Methods: Total of 496 new/serious adverse reactions reports were collected from January 2013 to May 2018 in Jiangsu province. Results: Among the 496 cases reported, the female patients were slightly more than the male patients, and their adverse reactions were mainly characterized by rapid hairstyles. Systemic and organ involvement was most common, accounting for 26.93% of the total cases, followed by neurological damage and cardiovascular damage. Systemic - organ involvement is mainly systemic damage. There are many clinical indications for over - specification. Conclusion: It is necessary to pay attention to the adverse reactions caused by ginkgo dahmer injection, especially severe adverse reactions such as anaphylactic shock. Medical staff should do well before and after medication adverse reactions prevention, monitoring and treatment. Production enterprises should revise and improve the content of adverse reactions in the instruction.

Keywords: Ginkgo Dahmer Injection, Adverse Drug Reactions, Report, Analysis

496例银杏达莫注射液新的/严重不良反应报告分析

王朋^{*}, 曹璐娟

无锡市药品不良反应监测中心, 无锡, 中国

邮箱

wp.816478@163.com (王朋), 251437468@qq.com (曹璐娟)

摘要: 目的: 研究银杏达莫注射液不良反应的规律和特点, 为临床用药提供参考。方法: 收集 2013年1月-2018年5月江苏省上报的银杏达莫注射液496例新的/严重不良反应报告, 利用 Excel 软件进行统计并分析。结果: 496例报告中女性患者略多于男性, 其不良反应特征主要表现为速发型, 累及系统-器官以全身性损害最为常见, 占总例次的26.93%, 其次为神经系统损害和心血管系统损害。严重不良反应累及系统-器官以全身性损害为主。临床超说明书适应症用药现象较多。结论: 用药过程需重视银杏达莫注射液引起的不良反应, 尤其是过敏性休克等严重不良反应。医护人员要做好用药前后不良反应的预防、监护和救治工作。生产企业应及时修改和完善说明书中不良反应项内容。

关键字: 银杏达莫注射液, 药品不良反应, 报告, 分析

1. 引言

银杏达莫注射液为复方制剂，成分为银杏黄酮甙、银杏苦内酯、双嘧达莫，每毫升银杏达莫中含有银杏总黄酮0.90mg~1.10mg以上，双嘧达0.36mg~0.44mg。由于银杏达莫注射液具有清除自由基。保护血管内皮细胞，减少血栓形成、扩张血管、降低血管阻力，增加血流量，防止脑部、心脏缺血缺氧及脑水肿、心室纤维化，改善神经元的功能，促进脑细胞功能恢复等作用[1]，所以其临床应用十分广泛。但临床发生不良反应也较为常见，说明书中不良反应项描述为：偶有恶心、呕吐、头晕、皮肤过敏反应；罕见心绞痛加重，一旦停药，症状立即消失。随着中药制剂生产工艺、质量标准、上市后药品安全性评价的不断深入，国家药品监督管理局频繁征求中药注射剂产品说明书，各类文献对银杏达莫注射液临床应用中出现的不不良反应分析研究也逐渐增多[2]。本文对2013年1月1日至2018年5月31日江苏省上报的496例银杏达莫注射液新的/严重不良反应进行统计和分析，为临床合理用药提供参考。

2. 资料与方法

2.1. 不良反应报告收集范围

收集 2013年1月1日—2018年5月31日江苏省上报的银杏达莫注射液新的/严重不良反应报告，经严格筛选，剔除报告类型为已知一般、不良反应名称不规范、无关联性评价结论、重复报告等，最终纳入统计的病例报告总数为496例。

2.2. 研究方法

采用SPSS及Excel软件对报告进行统计，分别按照患者的性别、年龄、不良反应类别、发生时间、表现、转归等进行归纳、描述、统计和分析。

3. 结果

3.1. 不良反应类别

496 份报告均为首次报告，其中新的一般456 例（91.94%），严重的40例（8.06%），新的严重26例（5.24%）。

3.2. 性别和年龄

496 份报告中，男性203 例（40.93%），女性293 例（59.07%），男女比例为0.69:1。患者年龄分布在10~91 岁。详见表1。

表1 患者年龄分布。

年龄/y	例数/n	构成比/%
6-14	3	0.60
15-44	65	13.10
45-64	232	46.77
>64	196	39.52
合计	496	100.00

3.3. 不良反应发生时间

银杏达莫注射液给药方式为静脉滴注，496份报告中，490例为静脉滴注。另有静脉注射3例，口服3例，经确认为填报时误填，不纳入统计。不良反应以速发型为主，其中注射后10min内出现ADR的病例有125例，占25.51%，不良反应发生时间在10-30min的有210例，占42.86%，不良反应发生时间大于30min的有148例，占30.20%。详见表2。

表2 不良反应发生时间。

发生时间/min	例数/n	构成比/%
<10	125	25.51
10~30	210	42.86
>30	148	30.20
未提及	7	1.43
合计	490	100.00

3.4. 用药适应症

496份报告中，适应症主要包括脑梗塞、脑梗死等疾病的有245例（49.40%），用于冠心病169例（34.07%），其他还包括脑动脉供血不足、后循环供血障碍等，值得注意的是，有82例为超说明书适应症用药，包括糖尿病、高血压、静脉曲张、骨折等。

3.5. 不良反应表现

496份报告共涉及不良反应表现895例次，涉及全身性损害、神经系统损害、心血管系统损害、皮肤及其附件损害、胃肠损害等。其中全身性损害最为常见，共241例次（26.93%），临床主要不良反应表现为胸闷、寒战、发热等；其次为神经系统损害，共185例次（20.67%），临床主要不良反应表现为头痛、头晕、麻木等；第三为心血管系统损害，共113例次（12.63%），临床主要不良反应表现为心慌、心悸、紫绀等。详见表3。

表3 不良反应累及系统-器官及临床表现。

序号	累及系统-器官损害	临床表现（例次n）	例次/n	构成比/%
1	全身性损害	胸闷(119)，寒战(35)，发热(28)，不适(8)，乏力(8)，高热(9)，疼痛(7)，畏寒(3)，胸痛(3)，颤抖(2)，唇肿胀(2)，发冷(2)，胸闷感(2)，眼睑水肿(2)，面部不适(2)，全身颤抖(2)，苍白(1)，感觉热(1)，颈部不适(1)，全身无力(1)，头面部不适(1)，心前区疼痛(1)，胸部不适(1)	241	26.93
2	神经系统损害	头痛(79)，头晕(50)，麻木(11)，局部麻木(6)，头胀(6)，声音嘶哑(5)，全身麻木(4)，抽搐(3)，局限性抽搐(3)，头昏(2)，头疼(2)，头痛加重(2)，局部颤抖(2)，烧灼感(1)，声音改变(1)，四肢抖动(1)，头部不适(1)，头眩晕(1)，	185	20.67

序号	累及系统-器官损害	临床表现 (例次/n)	例次/n	构成比/%
3	心血管系统损害	头晕眼花(1), 眩晕(1), 意识状态改变(1), 震颤(1), 昏迷(1), 心慌(51), 心悸(45), 紫绀(6), 心律失常(4), 血压升高(2), 血压降低(2), 心跳加剧(1), 早搏(1), 紫绀(1)	113	12.63
4	胃肠损害	恶心(40), 呕吐(27), 腹痛(10), 腹部不适(4), 口麻木(4), 胃不适(4), 口干(3), 唇麻木(2), 腹胀(2), 唇病(1), 打嗝(1), 腹泻(1), 舌病(1), 咽喉干(1) 瘙痒(35), 皮疹(24), 出汗(8), 多汗(7), 冷汗(6), 面色改变(4), 荨麻疹(2), 红斑疹(2), 局部皮肤发热(2), 局部皮肤反应(1), 皮肤刺激(1), 皮肤发红(1), 手肿胀(1), 药疹(1)	111	12.40
5	皮肤及其附件损害	潮红(30), 静脉炎(8), 皮肤潮红(3), 皮肤粘膜充血(2), 脑梗死(1), 皮肤发热(1), 浅静脉炎(1), 眼睛出血(1), 四肢厥冷(1)	96	10.50
6	血管损害和出凝血障碍	呼吸困难(20), 气喘(8), 呼吸急促(6), 咳嗽(6), 气短(3), 喉水肿(3), 咽喉不适(2), 鼻出血(1), 干咳(1)呼吸道感染(1), 呼吸异常(1), 气促(1), 咽喉疼痛(1), 咽喉痛(1)	48	5.36
7	呼吸系统损害	过敏反应(14), 过敏性休克(6), 过敏样反应(6), 输液反应(2), 面部水肿(1)	29	3.24
8	免疫功能紊乱和感染	眼异常(3), 视力异常(2), 视物模糊(1), 畏光(1), 眼部感觉异常(1), 眼痛(1)	9	1.1
9	视觉损害	烦躁(4), 精神障碍(2), 木僵(1)	7	0.78
10	精神障碍	腰痛(3), 背部疼痛(2), 肌痛(1)	6	0.67
11	肌肉骨骼损害	耳鸣(1), 味觉异常(1)	2	0.24
12	听觉、前庭和特殊感觉功能损害	注射部位静脉炎(2)	2	0.12
13	用药部位损害	合计	895	100.00

40例严重病例的不良反应的表现共有78例次，其中以全身性损害最为常见，共22例次，具体表现为胸闷、寒战、发热等，占总数的28.21%，其次为皮肤及其附件损害和免疫功能紊乱和感染，分别为17例和14例。详见表4。

表4 严重病例不良反应累及系统-器官及其临床表现。

序号	累及系统-器官损害	临床表现 (例次/n)	例次/n	构成比/%
1	全身性损害	胸闷(8), 寒战(6), 发热(4), 高热(2), 面部不适(1), 全身颤抖(1)	22	28.21
2	皮肤及其附件损害	皮疹(6), 瘙痒(6), 斑丘疹(1), 出汗增加(1), 过敏性皮炎(1), 冷汗(1), 面色改变(1)	17	21.79
3	免疫功能紊乱和感染	过敏性休克(6), 过敏样反应(5), 过敏反应(1), 面部水肿(1), 输液反应(1)	14	17.95
4	呼吸系统损害	呼吸困难(5), 喉水肿(1), 喉头水肿(1), 呼吸急促(1), 气喘(1)	9	11.54
5	心血管系统损害	心悸(4), 心慌(1), 血压降低(1), 紫绀(1)	7	8.97
6	胃肠损害	呕吐(2), 恶心(1), 呕吐加重(1)	4	5.13
7	神经系统损害	昏迷(1), 局部颤抖(1), 头痛(1)	3	3.85
8	血管损害和出凝血障碍	四肢厥冷(1)	1	1.28
9	肌肉骨骼损害	背部疼痛(1)	1	1.28
	合计		78	100.00

3.6. 不良反应转归

496份病例报告中，不良反应结果最常见的为好转共332例（66.94%），其次为痊愈共161例（32.46%），不详3例（0.60%）。

4. 过敏性休克病例

4.1. 过敏性休克病例结果

496份病例报告中，有12例发生了过敏性休克，12份病例中，男性患者共7例，女性患者共5例，年龄分布在52-83岁，有10例发生在输液10-30min之间，多为速发型不良反应。发生过敏性休克后，通过静脉推注盐酸肾上腺素或地塞米松等抢救措施后有7例好转，5例痊愈。银杏达莫注射液导致过敏性休克的机制可能是因提取不纯而含有一些杂质，作为抗原或半抗原，刺激机体产生病理性免疫反应[3]。因此临床使用银杏达莫注射液前应仔细询问有无过敏史，医护人员应经过相关培训，具有抢救的能力和水平，备好抢救药品，用药过程中和用药后应严密观察，发生不良反应时及时做好监护和救治工作。

4.2. 典型病例

患者，男，71岁，因患腔隙性脑梗塞2年余，近期感觉症状加重于10月13日到医院就诊，医嘱给予银行达莫注射液静脉滴注，一日一次、一次30ml，在静脉滴注15分钟后病人突感心慌、胸闷、心跳加速、面色苍白、呼吸困难、神志淡漠、血压下降，测血压BP：90-60mmHg，立即给予吸氧、皮下注射盐酸肾上腺素1mg，静脉注射地塞米松磷酸钠注射液10mg，0.9%氯化钠注射液100ml+葡萄糖酸钙注射液10ml静脉滴注，患者20分钟后症状渐渐缓解、血压回升。

5. 讨论

5.1. 性别和年龄结果分析

496份报告中，女性患者略多于男性。从年龄分布来看，45~64岁患者共232例，占总数的46.77%。文献报道，发生严重不良反应的患者以女性居多，可能与本药在体内分布特点，及女性具有月经、妊娠生理周期等原因使女性对药物的敏感性普遍高于男性[4]。并且主要集中在中老年

患者,可能与该品种的适应症有关,其主要用于心脑血管方面疾病的治疗。另外,中老年人机体与成年人相比,对药物的反应有显著差异,尤其是过敏体质的中老年患者应遵医嘱用药[5]。

5.2. 适应症分析

银杏达莫注射液说明书中载明本品适用于预防和治疗冠心病、血栓栓塞性疾病。通过本文统计,发现临床有很大一部分超说明书用药(如高血压、糖尿病等)情况,因未经临床试验证实,可能具有一定的严重不良反应风险。患有高血压的患者使用含双嘧达莫的药物可能会引起心绞痛或低血压[6,7]。

5.3. 不良反应表现分析

在说明书中[不良反应]项下描述为:“偶有恶心、呕吐、头晕、皮肤过敏反应发生,罕见心绞痛加重,一旦停药,症状立即消失”。本文在统计了496份病例报告发现,临床常见的全身性损害,如胸闷、寒战,神经系统损害,如头痛、头晕等均未列入。对于严重的不良反应,如过敏性休克、呼吸困难等,也未列入说明书中,临床用药时,可能无法有效规避风险。

5.4. 过敏性休克原因分析

银杏达莫注射液作为临床常用的中药注射剂之一,提取、精制工艺较为复杂,药物所含的有效成分、杂质及辅料进入机体后作为抗原或半抗原与载体蛋白结合,易导致机体过敏及其他不良反应[8]。

其次,由于个体差异的原因,不同年龄的个体对药物的吸收、分布、排泄、代谢同的。尤其是久病、年老、体弱及肝肾疾病和过敏体质患者,发生严重过敏反应的几率也较高。

另外,临床配制的剂量、浓度以及输液的影响也可能导致过敏性休克的发生。中药注射剂有其使用浓度的安全范围,剂量、浓度加大,不良反应的发生也较多。在临床使用中应该针对患者的具体情况,实施个体化给药。中药注射液由于成分复杂,某些色素、鞣质、淀粉或蛋白质,会以胶态形式存在于药液中,当与输液配伍后,易发生氧化或聚合反应,或由于配伍引起pH变化而析出,形成不溶性微粒,联合用药后发生过敏性休克等不良反应[9]。

6. 意见和建议

6.1. 警惕说明书中未列及的新的不良反应,如过敏性休克、寒战、胸闷等

目前该品种说明书中不良反应项内容较为简单,未将临床多发、易发不良反应情况详细载明。生产企业根据临床不良反应的情况修改说明书,增加不良反应项内容。加强上市后研究,为临床合理用药提供依据;及时将安全性信息的变更情况告知处方医生;及时完善药品说明书不良反应、注意事项、紧急等安全警示信息内容。

6.2. 药液配比浓度过高和滴速过快易导致不良反应的发生

银杏达莫注射液用药剂量过大、静脉用药速度过快均可引起严重药品不良反应,如过敏性休克、心律失常、昏厥等[10]。作为中药复方制剂,其成分较为复杂,临床使用时严格控制药剂量及浓度严格按照说明书中用法用量及个人体质用药,控制药物剂量浓度和滴速,避免不良反应的发生。要按照其说明书和《中药注射剂临床使用基本原则》使用,严格掌握适应症,合理选择给药途径;用药前应仔细询问过敏史,对过敏体质者应慎用;严格掌握用法用量及疗程;应单独使用,禁忌与其他药品混合配伍使用,使用过程中加强用药监护,如发现异常,立即停药,及时采取救治措施。老年患者由于肝肾功能低下,应酌情减少用药剂量,建议不超过25ml、溶剂500ml[11]。

6.3. 原料药材、生产工艺的不同可能导致活性成分含量差异,从而导致不良反应的发生

银杏达莫注射液为中药和化学药品复合制剂,成分复杂,含有鞣酸、蛋白质树脂等多种杂质,产品稳定性较差,质量不易控制[12]。其生产环节对杂质的去除和有效成分提取不纯是导致ADR的重要因素之一。生产企业在选择原料药材时,应综合考虑其产地、采集时期等,并充分研究其生产工艺、质量标准,有效成分的提纯、含量检验等,提高其安全性和稳定性。银杏达莫注射液的质量与其安全性有着密切的关系,生产企业应当进一步研究产品生产工艺,尽可能去除与治疗目的无关的杂质和易致敏物质,减少不良反应的发生;进一步加强药品的上市后安全性研究,采取有效措施广泛收集不良反应信息,切实保证上市药品疗效确切、质量可控[13]。

参考文献

- [1] 杜秀芳,詹文红,张梅兰,刘伟娜.银杏达莫注射液的临床应用进展[J].临床荟萃,2007,22(18):1367-1368.
- [2] 张敏红.38例银杏达莫注射液不良反应报告分析[J].中国医药导报,2013,10(2):109-110,113.
- [3] 方宝霞,于琳,时晓亚,李鹏.银杏达莫注射液致不良反应24例回顾性分析[J].国际中医中药杂志,2010,32(3):262-263.
- [4] 舒军,文书奎,周国民.87例中药制剂的不良反应报告分析[J].中国药业,2012,21(13):64-65.
- [5] 林南星,王景红,梅娜,朱兰.中国药房[J].2015,26(12):1607-1609.
- [6] 周豪.银杏达莫注射液不良反应17例分析[J].中国乡村医药,2018,25(9):33.
- [7] Tan D, Wu JR, Cui YY, Zhao Y, Zhang D, Liu S, Zhang B. Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection as Adjuvant Treatment for Angina Pectoris: A Meta-Analysis of 41 Randomized Controlled Trials[J]. Chin J Integr Med. 2018 May 11. doi: 10.1007/s11655-018-2557-6.

- [8] 周子晔,王陈翔,周小微.13 例银杏达莫注射液所致不良反应分析[J].海峡药学,2009,21: 2.
- [9] 廖建萍.银杏达莫注射液致过敏性休克死亡1例[J].药物流行病学杂志,2010,19(2):117.
- [10] 金锋,王雅丽,兰姗,杨乐.15 例银杏达莫注射液致严重药品不良反应文献分析[J].中国药物警戒,2012,9(5):306-309.
- [11] 陶东红.银杏达莫注射液致不良反应3例分析[J]. 世界最新医学信息文摘,2018,18(61):4166.
- [12] 周群,侯东彬.银杏达莫注射液的药理作用及不良反应研究进展[J].中国药房.2013,24(28):2686-2688.
- [13] 史锐敏.银杏达莫注射液不良反应报告分析[J].临床医药文献杂志.2016,3 (10) : 1992-1994.