复方脑肽节苷脂注射液治疗缺血性脑卒中的上市后安全性研究

韩冠英[1*]，马冰洁[2]，王　雨[2]，陈　超[2]，金蜀蓉[3]，苍爱军[2#]（1.锦州医科大学附属第一医院药学部，辽宁 锦州 121000；2.辽宁省人民医院药学部，沈阳　110016；3.重庆市人民医院药剂科，重庆　401147）

中图分类号　R969.3；R743　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）16-1995-04
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.16.14

摘　要　目的　评价复方脑肽节苷脂注射液用于缺血性脑卒中患者的上市后安全性。**方法**　采用药源性、前瞻性、非对照的临床研究设计方法，以全国46家二级甲等及以上医疗机构2020年4月－2021年5月收治的至少接受1次复方脑肽节苷脂注射液治疗的缺血性脑卒中患者为监测对象，分析其基本情况、用药信息和不良反应发生情况。**结果**　13 514例缺血性脑卒中患者用药期间的不良事件发生率为10.01%，其中复方脑肽节苷脂注射液相关不良反应的发生率为0.33%；药物相关不良反应均为轻度或中度，集中在胃肠系统（18例）、皮肤及皮下组织（10例）、神经系统（7例）等系统/器官，以便秘、腹痛、腹泻、皮疹、瘙痒、头晕等症状为主。大部分患者（91.03%）用药后痊愈或好转，2例患者死亡；45例发生了不良反应的患者中，84.44%的患者在停药或对症治疗后痊愈或好转，15.56%的患者无明显变化。三级医院患者的不良反应发生率显著高于二级医院患者，有过敏史患者的不良反应发生率显著高于没有过敏史的患者（$P<0.05$）。有2.76%的患者存在不合理用药情况，其不良反应发生率（2.95%）显著高于不存在不合理用药的患者（0.26%，$P<0.05$）。**结论**　缺血性脑卒中患者接受复方脑肽节苷脂注射液治疗后的不良反应症状较为常见，其发生率总体较低，且与患者体质和是否规范用药等因素有关。

关键词　复方脑肽节苷脂注射液；缺血性脑卒中；不良反应；上市后安全性再评价

Study on post-marketing safety of Compound porcine cerebroside and ganglioside injection in the treatment of ischemic stroke

HAN Guanying[1], MA Bingjie[2], WANG Yu[2], CHEN Chao[2], JIN Shurong[3], CANG Aijun[2] (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Liaoning Jinzhou 121000, China; 2. Dept. of Pharmacy, the People's Hospital of Liaoning Province, Shenyang 110016, China; 3. Dept. of Pharmacy, Chongqing General Hospital, Chongqing 401147, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the post-marketing safety of Compound porcine cerebroside and ganglioside injection in patients with ischemic stroke. **METHODS** A drug-induced, prospective, non-controlled clinical study design was conducted. Using the patients with ischemic stroke who received Compound porcine cerebroside and ganglioside injection at least once in 46 secondary class A and above medical institutions across the country from April 2020 to May 2021 as the monitoring objects, and their basic data, medication information and the occurrence of adverse drug reactions were analyzed. **RESULTS** Among 13 514 patients with ischemic stroke, the incidence of adverse events was 10.01%, and the incidence of adverse reactions related to Compound porcine cerebroside and ganglioside injection was 0.33%. Drug-related adverse drug reactions were mild or moderate, concentrated in the gastrointestinal system (18 cases), skin and subcutaneous tissue (10 cases), nervous system (7 cases) and other systems/organs, mainly including constipation, abdominal pain, diarrhea, rash, pruritus, dizziness and other symptoms. Most of the patients (91.03%) recovered or improved after treatment, and 2 patients died. Among the 45 patients with adverse drug reactions, 84.44% were cured or improved after drug withdrawal or symptomatic treatment, and 15.56% had no significant change. The incidence of adverse drug reactions in tertiary hospitals was significantly higher than that in secondary hospitals, and the incidence of adverse drug reactions in patients with allergic history was significantly higher than that in patients without allergic history ($P<0.05$). Irrational drug use was found in 2.76% of patients, and the incidence of adverse drug reactions (2.95%) was significantly higher than that in patients without irrational drug use (0.26%, $P<0.05$). **CONCLUSIONS** The adverse drug reaction symptoms of ischemic stroke patients treated with Compound porcine cerebroside and ganglioside injection are relatively common, the incidence rate is generally low, and it is related to the patients' physique and whether the drug use is standardized.

KEYWORDS　Compound porcine cerebroside and ganglioside injection; ischemic stroke; adverse drug reactions; post-marketing safety reevaluation

＊**第一作者**　教授，博士。研究方向：临床药学、多糖类药物。电话：0416-4145198。E-mail：hgy19800223@163.com

＃**通信作者**　主任药师。研究方向：临床药学、药事管理。电话：024-24016113。E-mail：cang1463@126.com

缺血性脑卒中是最常见的脑卒中类型，占全部脑卒中的60%～80%[1]，具有高致残率、高病死率的特点，严重影响患者的日常生活，给其家庭和社会带来沉重的经济负担[2]。复方脑肽节苷脂注射液是临床治疗脑卒中、颅脑损伤等疾病的新型药物，对急性脑梗死、脑外伤患者具有良好的神经改善作用和抗炎效果[3－4]。但既往研究的病例数据少，且以单中心临床疗效及安全性评价为主。为更好、更全面地评估复方脑肽节苷脂注射液上市后用于缺血性脑卒中患者的安全性，本研究以全国46家二级甲等及以上医疗机构收治的接受复方脑肽节苷脂注射液治疗的缺血性脑卒中患者为监测对象，开展了药物上市后安全性评价的真实世界研究，以期为复方脑肽节苷脂注射液的临床合理使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究采用药源性、前瞻性、非对照的临床研究设计方法，以全国46家二级甲等及以上医疗机构2020年4月－2021年5月收治的、至少接受1次复方脑肽节苷脂注射液治疗的缺血性脑卒中患者为监测对象。患者纳入标准为：(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》缺血性脑卒中的诊断标准[5]，并经头颅CT或核磁共振成像检查证实；(2)至少接受了1次复方脑肽节苷脂注射液治疗。本研究经牵头医院辽宁省人民医院医学伦理委员会审核批准，批准号为(2020)伦审科第〔HS003〕号。

1.2 用药方法

所有患者均接受复方脑肽节苷脂注射液(吉林天成制药有限公司，国药准字H22026472或国药准字H22026457，规格2 mL或5 mL)缓慢静脉滴注，每天1次[用药前，将该药密封保存于阴凉处(不超过20 ℃)，临用前将其加至0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液或10%葡萄糖注射液250 mL中]，药品说明书规定的疗程为14 d。

1.3 疗效和不良反应判定标准

由临床医生根据患者病情发展情况判定其疾病转归结果，再据此判定疗效：完全康复判定为痊愈，病情较之前有所减轻判定为好转，病情较之前无明显变化判定为无变化。记录纳入病例治疗期间的不良反应发生及转归情况，并及时填写不良反应报告表；若有严重的或非预期的不良反应发生，应提醒生产企业按《不良反应监测报告制度》要求上报。参照《药品不良反应报告和监测管理办法》[6]，本研究将判定结果为“肯定有关”“很可能有关”“可能有关”的不良反应纳入统计。

1.4 信息收集

通过医院信息系统(hospital information system，HIS)、实验室信息系统(laboratory information system，LIS)等收集纳入病例的基本信息、用药信息和不良反应发生情况，采用Excel 2020软件进行记录。其中，纳入病例的基本情况包括性别、民族、吸烟情况、饮酒情况、既往病史及伴随疾病情况、过敏史、家族史等；用药信息包括是否首次使用、单次使用剂量、溶媒种类、有无中间液体间隔、有无联用其他注射剂、是否存在不合理用药、滴速、配制后放置时间等；不良反应包括发冷、头晕、烦躁、肝功能异常、注射部位反应、血管刺激、心悸、过敏性哮喘、呼吸困难、热原反应、过敏性皮疹等。由于纳入病例的病情有所不同，因此使用复方脑肽节苷脂注射液的具体时长由临床医生确定。监测时间从患者开始用药至末次用药结束后30 min。

1.5 统计学方法

采用SPSS 23.0软件对数据进行统计分析。计数资料以例数或率表示，组间比较采用χ^2检验。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 患者基本情况

本研究纳入了13 514例缺血性脑卒中患者，其中男性7 812例、女性5 702例，男性略多于女性；年龄20～80岁，平均(46.64±12.85)岁，其中65.78%的患者年龄≥65岁；67.10%的患者来自三级医院，32.90%来自二级医院；绝大部分患者为汉族(98.22%)；大部分患者不吸烟(76.18%)、不饮酒(80.16%)；93.33%的患者有既往病史及伴随疾病，99.79%的患者无过敏史，97.71%的患者无家族史。纳入患者的基本情况见表1。

2.2 不良反应发生情况

13 514例患者用药期间的不良事件发生率为10.01%(1 353/13 514)；有45例不良反应经判断为复方脑肽节苷脂注射液相关不良反应，不良反应发生率为0.33%；其中，轻度不良反应有36例，中度药物不良反应有9例，未见重度不良反应发生。45例发生不良反应的患者使用的复方脑肽节苷脂注射液共涉及25个批次，其中批号201008有5例，批号200206、200307各有4例，批号191107、200409各有3例，批号200101、200403、200706、201218、201222、201225各有2例，批号191209、200514、200601、200721、200802、200805、200902、200909、201102、201106、201115、201124、210110、210116各有1例。45例不良反应主要集中在胃肠系统、皮肤及皮下组织、神经系统，涉及便秘、腹痛、腹泻、皮疹、瘙痒、头晕等症状，具体系统/器官分布见表2。

表1　纳入患者的基本情况

项目	指标	n	构成比/%	不良反应			
				例数	发生率/%	χ^2	P
医院等级	二级	4 446	32.90	7	0.16	6.152	0.013
	三级	9 068	67.10	38	0.42		
性别	男	7 812	57.81	24	0.31	0.366	0.545
	女	5 702	42.19	21	0.37		
民族	汉族	13 274	98.22	43	0.32	1.846	0.174
	其他	240	1.78	2	0.83		
年龄	20～44岁	361	2.67	2	0.55	1.918	0.382
	45～64岁	4 264	31.55	16	0.38		
	≥65岁	8 889	65.78	27	0.30		
吸烟情况	否	10 295	76.18	36	0.35	0.566	0.753
	偶尔	557	4.12	1	0.18		
	经常	2 662	19.70	8	0.30		
饮酒情况	否	10 833	80.16	36	0.33	0.001	0.996
	偶尔	1 194	8.84	4	0.34		
	经常	1 487	11.00	5	0.34		
既往病史及伴随疾病	无	902	6.67	4	0.44	1.251	0.142
	有	12 612	93.33	41	0.33		
过敏史	否	13 486	99.79	40	0.30	25.654	<0.001
	是	28	0.21	5	17.86		
家族史	无	13 204	97.71	44	0.33	0.001	0.974
	有	310	2.29	1	0.32		

表2　纳入患者不良反应的系统/器官分布

系统/器官	发生例数	发生率/%	主要症状
神经系统	7	0.05	头晕
皮肤及皮下组织	10	0.07	皮疹、瘙痒
血管与淋巴管	2	0.01	注射部位疼痛、红肿
全身	6	0.04	发热
胃肠系统	18	0.13	便秘、腹痛、腹泻
代谢及营养	2	0.01	高尿酸血症、低钾血症
合计	45	0.33	

2.3　疾病和不良反应转归

接受复方脑肽节苷脂注射液治疗后，大部分患者（91.03%）痊愈或好转，2例患者（0.01%）死亡；45例发生不良反应的患者在予以停药或对症治疗后，有38例（84.44%）痊愈或好转，但有7例（15.56%）无明显变化。具体见表3。

表3　纳入患者的疾病和不良反应转归情况

转归	疾病转归		不良反应转归	
	例数	占比/%	例数	占比/%
痊愈	236	1.75	15	33.33
好转	12 066	89.29	23	51.11
无明显变化	1 175	8.69	7	15.56
加重	35	0.26	0	0
死亡	2	0.01	0	0
合计	13 514	100	45	100

2.4　患者基本情况对复方脑肽节苷脂注射液安全性的影响

不同性别、民族、年龄、吸烟情况、饮酒情况、既往病史及伴随疾病、家族史的缺血性脑卒中患者使用复方脑肽节苷脂注射液的不良反应发生率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）；但三级医院患者的不良反应发生率显著高于二级医院患者，有过敏史患者的不良反应发生率显著高于无过敏史患者，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。结果见表1。

2.5　患者不同用药情况对复方脑肽节苷脂注射液安全性的影响

是否首次使用、单次使用剂量、溶媒种类、有无中间液体间隔、有无联用其他注射剂、滴速和配制后放置时间均不会影响患者的不良反应发生率（$P>0.05$）；但有2.76%的患者存在不合理用药情况，其不良反应发生率为2.95%，显著高于不存在不合理用药情况的患者（$P<0.05$）。结果见表4。

表4　患者不同用药情况对复方脑肽节苷脂注射液安全性的影响

项目	指标	患者数/例(%)	不良反应		
			发生数/例(%)	χ^2	P
是否首次使用	是	9 547(70.65)	39(0.41)	5.730	0.057
	否	392(2.90)	1(0.26)		
	不清楚	3 575(26.45)	5(0.14)		
单次使用剂量	≤4 mL	6 664(49.31)	21(0.32)	0.126	0.722
	≥6 mL	6 850(50.69)	24(0.35)		
溶媒种类	0.9%氯化钠注射液	12 531(92.73)	42(0.34)	0.293	0.854
	10%葡萄糖注射液	87(0.64)	0(0)		
	5%葡萄糖注射液	896(6.63)	3(0.33)		
有无中间液体间隔	有	1 197(8.86)	5(0.42)	0.284	0.594
	无	12 317(91.14)	40(0.32)		
有无联用其他注射剂	有	12 385(91.65)	40(0.32)	0.448	0.503
	无	1 129(8.35)	5(0.44)		
是否存在不合理用药	否	13 141(97.24)	34(0.26)	20.362	<0.001
	是	373(2.76)	11(2.95)		
滴速	≤60滴/min	13 004(96.23)	44(0.34)	0.024	0.877
	>60滴/min	510(3.77)	1(0.20)		
配制后放置时间	≤30 min	9 459(69.99)	30(0.32)	0.238	0.626
	>30 min	4 055(30.01)	15(0.37)		

3　讨论

缺血性脑卒中是脑卒中的常见类型，具有发病率高、病死率高、致残率高等特点，已成为全球范围内患者死亡的主要原因之一[7－8]。复方脑肽节苷脂注射液是临床改善脑部疾病致相关功能障碍的主要药物，具有营养脑部神经、改善脑代谢等作用，但在使用过程中易引发寒战、发热、皮疹、腹泻等不良反应[9－11]。本研究中，患者的不良反应主要集中于胃肠系统、皮肤及皮下组织，其次为神经系统、全身，主要症状包括便秘、腹痛、腹泻、皮疹、瘙痒及头晕、发热等，均为常见不良反应。但也有个案研究指出，复方脑肽节苷脂注射液可导致儿童过敏性休克[12]。既往药品的安全性评估多局限于上市前临床试验，由于上市前临床试验纳排标准严格、纳入的样本量有限、用药人群范围较窄、合并用药控制严格[13]，其安全性结论可能与真实世界存在差异。为此，本研究基于真实世界数据，初步评价了复方脑肽节苷脂注射液用于缺血性脑卒中患者的上市后安全性。

本研究结果显示，13 514例缺血性脑卒中患者用药

期间的不良事件发生率为10.01%，复方脑肽节苷脂注射液相关不良反应的发生率为0.33%，均为轻度或中度不良反应，未见重度不良反应，说明该药在缺血性脑卒中治疗过程中的不良反应发生率较低，安全性较高。13 514例接受复方脑肽节苷脂注射液治疗的缺血性脑卒中患者中，超过90%的患者痊愈或好转。但值得注意的是，仍有8.95%的患者用药后病情无明显变化或加重，可能与患者体质、病情有关，也可能与使用规范性、遵医嘱情况等多种因素有关。发生了不良反应的45例患者中，分别有33.33%、51.11%的患者痊愈或好转，仅15.56%无明显变化，说明复方脑肽节苷脂注射液导致的大部分不良反应是可控的。

本研究通过对比不同基线患者的安全性数据发现，不同等级医院、是否有过敏史的患者的不良反应发生率比较差异均有统计学意义：三级医院患者的不良反应发生率显著高于二级医院患者，可能与三级医院住院患者的疾病严重程度高于二级医院患者有关；有过敏史的患者的不良反应发生率显著高于无过敏史患者，可能是由于有过敏史的患者更容易对试验药物及其成分过敏。本研究通过比较不同用药情况患者的安全性数据发现，有2.76%的缺血性脑卒中患者存在不合理用药，且其不良反应发生率显著高于不存在不合理用药的患者，提示复方脑肽节苷脂注射液的不合理使用可能会增加不良反应的发生风险。然而，是否首次用药、单次使用剂量、溶媒种类、有无中间液体间隔和有无联用其他注射剂的患者的不良反应发生率均无明显差异。根据以上结果，本研究认为复方脑肽节苷脂注射液的不良反应发生率总体较低，不良反应的发生可能与患者体质、是否规范用药等有关。因此，建议严格遵守复方脑肽节苷脂注射液药品说明书和临床使用的基本原则，谨慎用于过敏体质、体弱、危重患者以及其他特殊患者[14-15]。

综上所述，缺血性脑卒中患者接受复方脑肽节苷脂注射液治疗后的不良反应症状较为常见，其发生率总体较低，且与患者体质和是否规范用药等因素有关。但本研究并未进行影响因素的多因素分析，有待后续研究予以完善。

参考文献

[1] MENDELSON S J, PRABHAKARAN S. Diagnosis and management of transient ischemic attack and acute ischemic stroke: a review[J]. JAMA, 2021, 325(11): 1088-1098.

[2] 焦诣珂，井丽，田园梦，等. 城市地区40岁及以上存活脑卒中患者复发现状及其合并危险因素研究[J]. 中国全科医学，2022，25(18)：2244-2248.

[3] 冯金福，李平安，郭铭，等. 复方脑肽节苷脂注射液对脑外伤治疗效果的研究[J]. 深圳中西医结合杂志，2019，29(12)：108-109.

[4] 马大伟，李伟，李春燕. 复方脑肽节苷脂注射液联合替罗非班治疗急性脑梗死的临床研究[J]. 现代药物与临床，2022，37(7)：1497-1501.

[5] 中华医学会神经病学分会，中华医学会神经病学分会脑血管病学组，彭斌，等. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J]. 中华神经科杂志，2018，51(9)：666-682.

[6] 卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法：卫生部令第81号[EB/OL].(2011-05-04)[2022-07-06].https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20110504162501325.html.

[7] 申青仙，张赛，涂悦，等. 急性缺血性脑卒中的临床治疗研究进展[J]. 中国医药，2020，15(4)：633-636.

[8] 于佩娜，杨娟，王燕. 急性缺血性脑卒中患者早期神经功能恶化危险因素及预防措施分析[J]. 山西医药杂志，2022，51(8)：957-959.

[9] 刘莹，于生元，顾平，等. 复方脑肽节苷脂注射液治疗急性缺血性脑卒中388例回顾性研究[J]. 中国合理用药探索，2021，18(8)：61-66.

[10] 李佳，楚兰，王志，等. 复方脑肽节苷脂注射液联合谷红注射液、吲哚布芬片治疗老年缺血性脑卒中的疗效[J]. 国际老年医学杂志，2023，44(3)：284-288.

[11] 张福华，范文娟，华新宇，等. 复方脑肽节苷脂可改善宫内缺氧新生模型小鼠脑损伤并促进突触再生[J]. 中国组织工程研究，2020，24(11)：1689-1694.

[12] 张玉玲，蒋睿，蒋勇. 复方脑肽节苷脂注射液致儿童过敏性休克1例[J]. 中国药师，2020，23(10)：1985-1986.

[13] 周莉，高颖，赖新星，等. 银杏二萜内酯葡胺注射液用于6 300例缺血性脑卒中患者的上市后临床安全性再评价研究[J]. 中国中药杂志，2017，42(24)：4744-4749.

[14] 赵丹，胡东懿，岑敏，等. 脑苷肌肽注射液与复方脑肽节苷脂注射液治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床疗效比较和成本分析[J]. 实用心脑肺血管病杂志，2018，26(2)：68-71.

[15] 黄伟毅，关良劲. 亚低温联合复方脑肽节苷脂注射液治疗重症颅脑损伤的临床疗效及生活质量研究[J]. 脑与神经疾病杂志，2018，26(2)：100-104.

（收稿日期：2023-03-21　修回日期：2023-07-21）

（编辑：孙　冰）