

碘对比剂在冠状动脉介入诊疗中的不良反应分析

谢诚¹, 杨文², 朱建国^{1*}(1.苏州大学附属第一医院药学部, 江苏 苏州 215006; 2.芜湖市第一人民医院药学部, 安徽 芜湖 241000)

摘要: 目的 探讨碘对比剂在冠状动脉介入诊疗中导致药品不良反应(ADR)的发生特点, 为该类药物合理使用碘对比剂提供参考。方法 调取苏州大学附属第一医院 2011 年 1 月—2018 年 12 月行冠状动脉介入诊疗的患者和同期上报国家 ADR 监测系统经冠状动脉给予碘对比剂致 ADR 的报告, 分别从患者人口学特征、碘对比剂类型、ADR 严重程度、发生时间、累及系统、临床表现和转归等方面进行统计分析。结果 期间使用碘克沙醇、碘海醇、碘佛醇和碘普罗胺的患者分别为 4 631, 7 074, 13 058, 66 例, 同期共上报 71 例 ADR, 发生率为 2.9‰。71 例 ADR 中迟发型有 64 例(90.1%), 二次使用后发生 ADR 有 7 例(9.9%); 严重 5 例(7.0%), 一般 66 例(93.0%), 两者在性别($P=0.221$)、年龄($P=1.000$)、既往过敏史($P=1.000$)、碘对比剂类型($P=0.427$)和转归($P=1.000$)中均无统计学差异, 但严重 ADR 中迟发型的比例显著高于一般 ADR 中迟发型的比例($P<0.001$); ADR 主要累及皮肤黏膜系统(63 例, 81.8%), 其次是泌尿系统(6 例, 7.8%)和消化系统(5 例, 6.5%); 所有 ADR 经对症治疗后均转归良好。结论 碘对比剂在冠状动脉介入诊疗中的 ADR 以迟发型更为多见, 主要累及皮肤黏膜系统, 提示临床在冠状动脉给药时可能需要适当延长对 ADR 的观察时间, 且即使患者初次用药后无 ADR 发生, 在后续使用中同样应加强关注。

关键词: 碘对比剂; 冠状动脉; 药品不良反应

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)08-0986-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.08.018

引用本文: 谢诚, 杨文, 朱建国. 碘对比剂在冠状动脉介入诊疗中的不良反应分析[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(8): 986-989.

Analysis of Adverse Drug Reactions Induced by Iodine Contrast Agent in Percutaneous Coronary Intervention

XIE Cheng¹, YANG Wen², ZHU Jianguo^{1*}(1.Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China; 2.Department of Pharmacy, the First People's Hospital of Wuhu, Wuhu 241000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the characteristics of adverse drug reactions(ADR) induced by iodine contrast agent in coronary interventional therapy, and to provide reference for its rational use. **METHODS** Patients who underwent percutaneous coronary intervention from January 2011 to December 2018 and ADRs induced by iodine contrast agent in percutaneous coronary intervention during this period in the First Hospital Affiliated to Soochow University were enrolled for the study. The demographic characteristics of patients, types of iodine contrast agent, severity of ADR, time of occurrence, involved systems, clinical manifestations and outcomes were analyzed respectively. **RESULTS** The patients who used iodixanol, iohexol, iodophor and iopromide were 4 631, 7 074, 13 058 and 66, respectively. Seventy one cases of ADR were reported during this period and the incidence rate was 2.9‰. Of which, 64 cases(90.1%) were delayed ADR and 7 cases(9.9%) were after secondary use. Five cases(7.0%) with severe and 66 cases(93.0%) with general. There was no significant difference in gender($P=0.221$), age($P=1.000$), previous allergy history($P=0.460$), type of iodine contrast agent($P=0.427$) and outcome($P=1.000$), but the proportion of acute ADRs in severe was significantly higher than that in general($P<0.001$). Of these ADRs, 63 cases(81.8%) involved mucocutaneous system, followed by 6 cases with urinary system(7.8%) and 5 cases with digestive system(6.5%) involved urinary system and digestive system, respectively. All ADRs had a good outcome after symptomatic treatment. **CONCLUSION** The ADR induced by iodine contrast agent in coronary interventional therapy is mainly involved mucocutaneous system. As it is more common to have delayed reactions, the clinical may need to extend the observation time of ADR, and even if the patient does not have ADR after the initial use, the focus on ADR should also be strengthened in the subsequent use.

KEYWORDS: iodine contrast agent; coronary artery; adverse drug reaction

随着冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)和经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous

coronary intervention, PCI)技术的发展, 碘对比剂在心血管领域的应用越来越广泛。为规范其临床

基金项目: 国家临床重点专科(临床药学)建设项目[卫生部部属(管)医疗机构临床学科重点项目建设专项资金](国卫办医函[2018]292号)

作者简介: 谢诚, 男, 硕士, 副主任药师 Tel: (0512)67781403 E-mail: xiecheng_1999@163.com *通信作者: 朱建国, 男, 硕士, 主任药师 Tel: (0512)67780467 E-mail: 15950005195@163.com

使用,我国先后发布了《冠心病介入诊疗对比剂应用专家共识》^[1]和《含碘对比剂在心血管疾病中临床应用的专家共识(2012)》^[2]。然而截至2019年4月,针对碘对比剂冠状动脉给药致药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)的分析报道仍较少。本研究回顾性分析了苏州大学附属第一医院2011年至2018年上报国家ADR监测系统经冠状动脉给予碘对比剂致ADR的报告,旨在为该类药物患者合理使用碘对比剂提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

苏州大学附属第一医院2011年1月—2018年12月行冠状动脉介入诊疗的患者和同期上报国家ADR监测系统经冠状动脉给予碘对比剂致ADR的报告。

1.2 方法

分别从患者人口学特征、碘对比剂类型、ADR严重程度、发生时间、累及系统、临床表现和转归等方面进行统计分析。其中报告类型根据国家ADR监测中心分为一般和严重2种类型,累及系统与临床表现参照WHO发布的ADR术语集^[3],年龄划分参照WHO的标准,碘对比剂类型依据《碘对比剂使用指南(第2版)》^[4]划分为等渗对比剂(碘克沙醇)和低渗对比剂(碘海醇、碘佛醇、碘普罗胺),发生时间根据文献^[5]划分为速发型(<1 h)、迟发型(1 h~7 d)和晚发型(>7 d)。

1.3 统计学分析

采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

2011年1月—2018年12月行冠状动脉介入诊疗的患者中使用碘克沙醇、碘海醇、碘佛醇和碘普罗胺分别为4 631, 7 074, 13 058, 66例,同期共上报71例ADR,发生率为2.9‰,其中碘克沙醇47例(10.2‰),碘海醇9例(1.3‰),碘佛醇13例(1.0‰),碘普罗胺2例(30.3‰)。8例患者(11.3%)既往有药物过敏史,其中4例为 β -内酰胺类药物过敏,2例为碘对比剂过敏,1例为磺胺类药物过敏,1例为阿奇霉素过敏。严重ADR有5例(7.0%),一般ADR有66例(93.0%),其发生率在

性别、年龄、既往过敏史、碘对比剂类型和转归中均无统计学差异,但严重ADR中速发型的比例显著高于一般ADR中速发型的比例(80.0% vs 4.5%, $P < 0.001$)。具体情况见表1。

表1 一般资料

Tab. 1 General information

类别	一般/例	严重/例	<i>P</i>
性别	男性	41	0.221
	女性	25	
年龄(岁)	<60	27	1.000
	≥60	39	
既往过敏史	有	7	1.000
	无	59	
对比剂类型	低渗	21	0.427
	等渗	45	
ADR发生时间	速发型	3	<0.001
	迟发型	63	
转归	治愈	36	1.000
	好转	30	

2.2 累及系统和临床表现

71例患者中67例(94.4%)仅累及单个系统,2例(2.8%)累及2个系统,2例(2.8%)累及3个系统,具体累及系统和临床表现见表2。

表2 累及系统和临床表现

Tab. 2 Involved systems and clinical manifestations

累及系统/例(%)	临床表现/例(%)
皮肤黏膜系统 63(81.8)	皮疹 53(43.4)、瘙痒 48(39.3)、血管神经性水肿 4(3.3)、面部潮红 3(2.5)
泌尿系统 6(7.8)	急性肾功能损伤 6(4.9)
循环系统 5(6.5)	过敏性休克 4(3.3)、低血压 1(0.8)
消化系统 2(2.6)	呕吐 2(1.6)
神经系统 1(1.3)	头痛 1(0.8)

2.3 碘对比剂致急性肾功能损伤

71例患者中有6例(8.5%)出现碘对比剂致急性肾功能损伤(contrast induced acute kidney injury, CI-AKI),其中3例使用碘佛醇(0.2‰),2例使用碘海醇(0.3‰),1例使用碘克沙醇(0.2‰),三者的发生率无统计学差异($P = 0.97$),其肾功能变化情况见表3。

2.4 二次使用碘对比剂致ADR

71例患者中有7例(9.9%)为二次使用碘对比剂后发生ADR,除1例为碘海醇引起过敏性休克外,其余6例均为碘克沙醇引起迟发型皮疹和(或)瘙痒,具体情况见表4。

表3 碘对比剂致急性肾功能损伤

Tab. 3 Contrast induced acute kidney injury

性别	年龄/岁	碘对比剂	术前肌酐/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	术前肾小球滤过率/ $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$	峰值肌酐/术后天数 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}/\text{d}$	较术前升高/%	转归肌酐/术后天数 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}/\text{d}$
男	67	碘海醇	151.0	41.4	350.2/5	131.9	251.7/8
女	72	碘海醇	216.0	19.6	456.4/3	111.3	221.0/18
女	78	碘克沙醇	168.8	22.9	226.2/3	34.0	210.5/7
女	83	碘佛醇	137.0	34.6	248.0/7	81.0	157.0/12
女	84	碘佛醇	207.1	18.3	307.9/2	48.7	231.0/9
女	87	碘佛醇	67.3	49.1	297.9/3	342.6	92.0/12

表4 二次使用碘对比剂致 ADR

Tab. 4 ADRs induced by secondary use of iodine contrast agent

性别	年龄/岁	碘对比剂	2次使用间隔时间/d	ADR 发生时间	ADR 类型	临床表现
男	48	碘克沙醇	4	42 h	一般	皮疹、瘙痒
男	63	碘克沙醇	7	9 h	一般	皮疹、瘙痒
女	51	碘克沙醇	7	10 h	一般	皮疹、瘙痒
男	71	碘克沙醇	7	40 h	一般	皮疹
男	64	碘克沙醇	8	6 h	一般	皮疹、瘙痒
男	32	碘海醇	10	5 min	严重	过敏性休克
男	72	碘克沙醇	16	4 h	一般	皮疹、瘙痒

3 讨论

碘对比剂可通过血管途径经外周直接注入或经导管注入,注射后随着血液循环迅速在体内分布。根据国家卫生健康委员会 PCI 网络申报数据,2016 年中国大陆地区冠心病介入治疗的总例数为 666 495 例,较 2015 年增加了 17.4%^[6]。随着碘对比剂在冠状动脉介入诊疗中的应用不断增多,其引起的 ADR 及危险性也越来越受到大家的关注。2014 年发布的《碘对比剂血管造影应用相关不良反应中国专家共识》^[7]就对其主要 ADR 包括 CI-AKI 和过敏样反应的防治进行了系统全面的阐述,但碘对比剂静脉给药同样可导致上述 ADR,而两者在其发生特点上是否存在差异在该共识中未见相关叙述。

经查阅文献,目前针对碘对比剂致 ADR 的多数研究并未对其给药途径加以说明^[8-10],明确为静脉或动脉给药的报道并不多。静脉给药方面,曹建勋等^[11]对 81 例 CT 检查碘对比剂致 ADR 进行分析,结果显示以速发型居多(91.4%),主要是皮肤症状(51.8%)、消化道症状(27.3%)和中枢系统症状(11.8%);王军大等^[12]通过对 128 例经静脉注射碘对比剂致 ADR 进行分析,同样显示以速发型居多(73.4%),皮肤过敏反应最为常见(64.8%),其次是消化系统(14.8%)和呼吸系统(13.3%);Chen 等^[13]则是对 2014 年至 2015 年中国大型医院静脉使用

对比剂引起的 ADR 进行回顾性分析,结果发现 37.3%的 ADR 发生在 5 min 内,84.1%的 ADR 发生在 30 min 内。动脉给药方面,杨旭等^[14]报道了 52 例冠状动脉造影碘对比剂致 ADR 的患者,结果显示绝大多数为一般 ADR(98.1%),且以迟发型为主(75.0%);庄伟等^[15]报道了 48 例冠脉介入术中碘对比剂致 ADR 的患者主要累及皮肤黏膜系统(66.7%),其次是过敏性休克(31.3%)。结合本研究结果可以发现,虽然动脉和静脉给予碘对比剂所致 ADR 均以皮肤黏膜系统过敏样反应最为常见,但动脉给药多为迟发型 ADR,而静脉给药则多为速发型 ADR,这与 Kopp 等^[16]和明强等^[17]分别针对碘普罗胺和碘克沙醇不同给药途径致迟发型和速发性 ADR 的发生率比较结果相一致,造成这一差异的原因可能是由于动脉相对于静脉具有较高的压力,受到对比剂黏滞度的影响较小有关。

与此同时,本研究还针对发生 CI-AKI 及二次使用碘对比剂后出现 ADR 的患者进行了分析。有研究显示在肾小球滤过率 $<45 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 的人群中经静脉给药致 CI-AKI 的发生率可高达 5%~20%^[18],而本研究的 6 例患者基础肾小球滤过率均 $<50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$,其中 5 例 $<45 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$,提示基础肾小球滤过率水平亦是冠状动脉给药致 CI-AKI 的重要危险因素。本研究显示碘克沙醇、碘海醇和碘佛醇经冠状动脉给药致 CI-AKI 的发生

率无统计学差异,这与 Cantor 等^[19]和 Azzalini 等^[20]的研究结果相一致,提示当渗透压 <800 mOsm·kg⁻¹ H₂O 时碘对比剂类型已不再是 CI-AKI 发生的重要因素^[21]。二次使用后出现 ADR 的 7 例患者前后 2 次使用的均是同一种碘对比剂,且都表现为过敏样反应。虽然高儒雅等^[22]通过对碘对比剂致 ADR 的 48 个变量进行 Logistic 回归分析后发现,与皮肤及其附件损害相关的变量是住院时间、肝病史和总过敏史,而既往有无用过碘对比剂并不是其危险因素,但庄伟等^[23]通过对 15 例碘对比剂致过敏性休克的病例进行分析后发现 8 例为再次接触后发生,具体机制仍不明确。

综上所述,碘对比剂冠状动脉给药致 ADR 的严重程度与患者性别、年龄、既往药物过敏史和对比剂类型均无统计学差异,且经对症治疗后均转归良好。相比静脉给药,冠状动脉给药以迟发型 ADR 更为多见,但亦以累及皮肤黏膜系统为主,提示临床在冠状动脉给药后可能需要适当延长对 ADR 的观察时间。此外,即使患者初次使用碘对比剂后无 ADR 发生,在后续使用中同样应加强关注。

REFERENCES

[1] Coronary heart disease interventional therapy contrast agent application expert consensus group. Expert consensus of contrast applying in intervention of coronary artery disease [J]. *Chin J Cardiovascul Res*(中国心血管病研究), 2010, 8(12): 881-889.

[2] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 含碘对比剂在心血管疾病中临床应用的专家共识(2012)[J]. *中华心血管病杂志*, 2013, 41(2): 94-98.

[3] The WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring (the Uppsala Monitoring Centre). WHO 药品不良反应术语集[M]. 国家药品不良反应监测中心, 国家食品药品监督管理局药品评价中心[译]. 北京: 中国医药科技出版社, 2003: 103-172.

[4] 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.

[5] METH M J, MAIBACH H I. Current understanding of contrast media reactions and implications for clinical management [J]. *Drug Saf*, 2006, 29(2): 133-141.

[6] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2017》概要[J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(1): 1-8.

[7] 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.

[8] XIE C, QIAN Y X, LIN J, et al. Two cases of Kounis syndrome induced by iodine contrast medium and literature review [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*(中国新药与临床杂志), 2019, 38(3): 190-192.

[9] LIU X, KONG Y, CUI Y M, et al. Analysis of 101 cases of adverse drug reactions associated with contrast agent[J]. *Chin J Clin Pharmacol*(中国临床药理学杂志), 2017, 33(2): 166-167.

[10] WANG Y, CANG A J, YAN M. Study on the key monitoring of adverse reactions of iodine contrast agents [J]. *Chin J Hosp Pharm*(中国医院药学杂志), 2018, 38(21): 2254-2258.

[11] CAO J X, YAO G L, ZHANG K Y, et al. Adverse reactions induced by non-ionic iodinated contrast agent in 20, 418 patients receiving CT examination [J]. *Chin J Med Imaging*(中国医学影像学杂志), 2017, 25(11): 876-880.

[12] WANG J D, LENG J, LI Y Y. Rational application and analysis of its adverse reaction for 7 iodine contrast-medium intravenous injections [J]. *Chin J Hosp Pharm*(中国医院药学杂志), 2018, 38(6): 634-639.

[13] CHEN Q L, ZHAO X Y, WANG X M, et al. Retrospective analysis of non-laboratory-based adverse drug reactions induced by intravenous radiocontrast agents in a Joint Commission International-accredited academic medical center hospital in China [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2017, 13: 565-573.

[14] YANG X, HUANG X Q, HUA L, et al. Analysis of allergic adverse reaction caused by non-ionic iodinated contrast media in 52 patients with coronary angiography [J]. *Chin Circ J*(中国循环杂志), 2015, 30(8): 741-743.

[15] ZHUANG W, LIU Y Q, LI Y S, et al. A5-year analysis on iodine contrast induced anaphylactic reaction occurred during percutaneous coronary intervention [J]. *Chin J Pharmacovigil*(中国药物警戒), 2013, 10(12): 734-736.

[16] KOPP A F, MORTELE K J, CHO Y D, et al. Prevalence of acute reactions to iopromide: Postmarketing surveillance study of 74, 717 patients [J]. *Acta Radiol*, 2008, 49(8): 902-911.

[17] MING Q, SU Y, LIU W J, et al. Analysis of contrast media iodixanol-induced delayed adverse reaction with the risk factors in general clinical practice [J]. *Chin Circ J*(中国循环杂志), 2014, 29(11): 903-906.

[18] SOLOMON R J, NATARAJAN M K, DOUCET S, et al. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: A randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease [J]. *Circulation*, 2007, 115(25): 3189-3196.

[19] CANTOR E, LIM L. The relative renal safety of iodixanol compared with low-osmolar contrast media [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009, 2(11): 1163-1164.

[20] AZZALINI L, VILCA L M, LOMBARDO F, et al. Incidence of contrast-induced acute kidney injury in a large cohort of all-comers undergoing percutaneous coronary intervention: Comparison of five contrast media [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 273: 69-73.

[21] SEELIGER E, LENHARD D C, PERSSON P B. Contrast media viscosity versus osmolality in kidney injury: Lessons from animal studies [J]. *Biomed Res Int*, 2014(2014): 358136.

[22] GAO R Y, JI L W, ZHU K C, et al. Analysis for risk factors of adverse drug reactions related to iodinated contrast medium [J]. *Adverse Drug React J*(药物不良反应杂志), 2015, 17(1): 27-35.

[23] ZHUANG W, WU Y J, LIU Y Q, et al. Characteristics and rescue strategy in patients with iodine contrast media anaphylactic shock during percutaneous coronary intervention [J]. *Chin Circ J*(中国循环杂志), 2013, 28(4): 262-265.

收稿日期: 2019-04-12

(本文责编: 蔡珊珊)