

先兆流产或先兆早产患者初次应用硫酸镁注射液的药品不良反应预测模型研究

邱永军¹, 汪芳¹, 邱在军²

(江西省上饶市人民医院, 1. 药学部, 2. 儿科, 江西 上饶, 334000)

摘要: **目的** 构建先兆流产或先兆早产患者初次应用硫酸镁注射液的药品不良反应(ADR)预测模型用于早期评估用药风险,提高用药安全性。**方法** 回顾性分析1 553例诊断为先兆流产或先兆早产患者的临床资料,患者均为初次应用硫酸镁注射液,依据美国食品药品监督管理局(FDA)对ADR的定义,共报告73例ADR。将发生ADR的73例患者纳入ADR组,未发生ADR的1 480例患者纳入无ADR组,比较2组患者的临床资料,采用多因素Logistic回归分析筛选ADR的危险因素。**结果** ADR组患者年龄、药物剂量高于无ADR组,孕周长于无ADR组,经产妇、有流产史、有妊娠合并症者占比高于无ADR组,差异有统计学意义($P<0.05$);2组体质指数、流产原因、护士工作年限比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。多因素Logistic回归分析显示,年龄大、有妊娠合并症和药物剂量高是患者发生ADR的独立危险因素($P<0.05$)。ADR预测模型为 $Y = -0.25 + 0.42 \times \text{年龄} + 0.68 \times \text{妊娠合并症} + 0.92 \times \text{药物剂量}$,受试者工作特征(ROC)曲线显示,该模型评分预测ADR的曲线下面积(AUC)为0.856,临界值为3.5分,敏感度为82.6%,特异度为74.5%。**结论** 构建先兆流产或先兆早产患者初次应用硫酸镁注射液的ADR预测模型,能够更好地指导临床药师和医生早期评估用药风险,提高用药安全性,降低ADR发生率。

关键词: 先兆流产; 先兆早产; 硫酸镁注射液; 药品不良反应; 预测模型

中图分类号: R 984; R 714.2 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2022)09-063-05 DOI: 10.7619/jcmp.20214753

Predictive model of adverse reactions of initial application of magnesium sulfate injection in patients with threatened abortion or premature delivery

QIU Yongjun¹, WANG Fang¹, QIU Zaijun²

(1. Department of Pharmacy, 2. Department of Pediatrics, Shangrao People's Hospital of Jiangxi Province, Shangrao, Jiangxi, 334000)

Abstract: **Objective** To construct predictive model of adverse reaction(ADR)induced by magnesium sulfate injection for the first time in patients with threatened abortion or premature delivery, so as to improve the drug safety. **Methods** Data of 1 553 patients diagnosed as threatened abortion or threatened preterm birth were retrospectively summarized. All of them used magnesium sulfate injection for the first time. A total of 73 patients were reported as ADR according to its definition by FDA. A total of 73 patients with ADR were included in ADR group and 1 480 patients without ADR were included in ADR-free group. The clinical data between the ADR group and the non-ADR group were compared, and the risk factors of ADR were screened by multivariate Logistic regression analysis. **Results** Compared with the non-ADR group, the age and drug dose of patients were higher, gestational weeks in the ADR group was longer, and proportions of multipara, abortion history and pregnant complications were higher ($P<0.05$); there were no differences in body mass index, abortion reason and nurses' working years between the two groups ($P>0.05$). Logistic regression analysis showed that older age, pregnant complications and higher drug dose were independent risk factors of ADR ($P<0.05$). ADR predictive model $Y = -0.25 + 0.42 \times \text{age} + 0.68 \times \text{pregnant complications} + 0.92 \times \text{drug dose}$. Receiver operating curve (ROC) showed that the area under the curve (AUC) of

ADR predictive model was 0.856, the critical value scored 3.5, with sensitivity of 82.6%, and specificity of 74.5%. **Conclusion** Constructing the ADR predictive model of magnesium sulfate injection for the first time in patients with threatened abortion or premature delivery can better guide clinical pharmacists and doctors to evaluate the drug risk in the early stage, improve drug safety, reduce the incidence of ADR.

Key words: threatened abortion; threatened premature labor; magnesium sulfate injection; adverse drug reactions; predictive model

先兆流产发生于妊娠 28 周前,先兆早产发生于妊娠 28~37 周,两者均是影响孕妇妊娠结局的不利因素,临床应根据宫内胎儿发育情况选择合适的保胎或者引产时机,保障母婴健康^[1]。导致先兆流产和先兆早产的临床因素较多,例如高龄孕妇、妊娠合并症、辅助生殖等,但也有很多患者可能始终无法查明确切的致病因素^[2]。积极有效的对症治疗是此类患者的首要治疗原则,硫酸镁注射液是目前临床应用较广泛的解痉药物,可快速抑制无效宫缩、减轻疼痛、延长胎儿宫内发育时间等^[3]。但临床研究^[4-5]发现,硫酸镁注射液应用不当会发生严重的药品不良反应(ADR),而且不同个体对硫酸镁注射液的反应差异较大,增加了临床安全用药的难度。

ADR 是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的有害反应。妊娠期用药因需同时考虑母婴安全而尤为复杂,若用药不当,不仅会影响母亲的生命健康,还会对胚胎、胎儿甚至新生儿的健康及生长发育造成明显影响^[6]。临床药师和医护人员应严密监测孕妇应用硫酸镁时的不适反应,准确评估 ADR 及其严重程度,遵循上报制度,并及时进行恰当的对症处理,保障母婴生命安全^[7]。本研究构建先兆流产和先兆早产患者初次应用硫酸镁注射液的不良反应预测模型,旨在指导临床药师和医生早期评估用药风险,提高用药安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用临床病例回顾性分析方法,选取 2019 年 5 月—2021 年 9 月于上饶市人民医院诊断为先兆流产或者先兆早产的 1 553 例患者为研究对象。纳入标准:① 育龄期女性,正常受孕,宫内单活胎,体位正常者;② 符合先兆流产或先兆早产的诊断标准者;③ 在上饶市人民医院建立完整围产期保健档案者;④ 首次应用硫酸镁注射液,且

遵循用药原则和用药剂量者;⑤ 安全分娩,母婴均健康者。排除标准:① 合并其他疾病,不适合应用硫酸镁注射液治疗者;② 既往存在硫酸镁注射液过敏史者;③ 未用硫酸镁注射液前已经分娩者。本研究符合赫尔辛基宣言和医学伦理要求。

1.2 研究方法

参照美国食品药品监督管理局(FDA)关于 ADR 的定义^[8],1 553 例患者中共报告 73 例 ADR。将发生 ADR 的 73 例患者纳入 ADR 组,将未发生 ADR 的 1 480 例患者纳入无 ADR 组。比较 2 组患者的临床资料,主要包括妊娠年龄和孕周、体质量指数、产妇类型(初产妇、经产妇)、流产史、妊娠合并症(甲状腺功能异常、高血压、糖尿病)、流产原因、药物剂量和护士工作年限。硫酸镁注射液(杭州民生药业有限公司,国药准字 H33021961,规格 10 mL:2.5 g)使用方法:负荷剂量 10 mL,用 25% 葡萄糖注射液稀释至 20 mL,5 min 内缓慢静脉注射,然后以 1 g/h 速度静脉滴注维持应用至发作停止。24 h 用药总量不应超过 30 g,根据膝腱反射、呼吸次数和尿量监测结果调整用药量。

临床药师或医护人员一旦观察到 ADR,应立即上报至国家药品不良反应监测数据库,参考《WHO 药品不良反应术语集》,ADR 的主要表现^[9]有胃肠道系统损害(便秘、恶心、反酸、腹泻、呕吐等)、皮肤损害(皮疹、皮肤瘙痒)、中枢及外周神经系统损害(头痛、头晕、四肢麻木、颤抖等),还有心悸、胸闷、注射部位红肿、面色潮红、燥热、视物模糊、肝功能异常、乏力和四肢酸胀等。临床药师或医护人员应注意上述症状的发生时间以及持续时间与用药的相关性,并观察停药后是否明显缓解。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料以 $[n(\%)]$ 描述,组间比较采用 χ^2 检验。基于多因素 Logistic 回归分析采用逐步后

退法筛选患者发生 ADR 的危险因素,应用受试者工作特征(ROC)曲线计算 ADR 预测模型的曲线下面积(AUC), $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ADR 发生情况

1 553 例患者中,共报告 73 例 ADR,其中胃肠道系统损害 35 例,皮肤损害 5 例,中枢及外周神经系统损害 20 例,心悸、胸闷 7 例,视物模糊、肝功能异常 6 例。患者 ADR 于用药后 5 min~2 h 发生,中位时间 25 min;70 例经相应处理后好转或痊愈,另 3 例遗留轻微不适反应;72 例患者的妊娠结局未受明显影响,仅 1 例患者于用药后 10 min 完成分娩。

2.2 临床资料比较

ADR 组患者年龄、药物剂量高于无 ADR 组,孕周长于无 ADR 组,经产妇、有流产史、有妊娠合并症者占比高于无 ADR 组,差异有统计学意义($P<0.05$);2 组体质质量指数、流产原因、护士工作年限比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.3 ADR 的危险因素分析

将上述比较差异有统计学意义的临床资料作为自变量,将 ADR 作为因变量,纳入多因素 Logistic 回归分析。变量设置:初产妇=1,经产妇=2;无流产史=0,有流产史=1;无妊娠合并

症=0,有妊娠合并症=1;年龄、药物剂量均作为连续性变量。多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄大、有妊娠合并症和药物剂量高是 ADR 的独立危险因素($P<0.05$),见表 2。

2.4 ADR 预测模型的构建及诊断效能

根据多因素 Logistic 回归分析筛选的主要危险因素及对应的权重赋值,建立 ADR 预测模型,即 $Y=-0.25+0.42\times\text{年龄}+0.68\times\text{妊娠合并症}+0.92\times\text{药物剂量}$ 。ROC 曲线显示,该模型评分预测 ADR 的 AUC 为 0.856,95% CI 为 0.801~0.933, $P<0.001$;临界值为 3.5 分,即模型评分 ≥ 3.5 分时,发生 ADR 的风险明显升高,预测敏感度为 82.6%,特异度为 74.5%。见图 1。

3 讨论

近年来,孕妇尤其是高龄孕妇的数量显著增加,孕妇的整体用药概率也随之上升。孕妇生理情况特殊,对 ADR 较敏感,且 ADR 可能同时影响母婴安全,故孕妇用药应谨慎。受临床试验伦理问题等的限制,目前关于孕妇用药的研究资料尚较少,临床医护人员对孕妇用药时应加强监护,做好应急抢救准备,尽量避免不良后果发生,并及时上报 ADR,以促进孕妇用药的合理化^[10]。

本研究发现,先兆流产和先兆早产患者初次应用硫酸镁注射液的 ADR 总发生率为 4.7%

表 1 2 组临床资料比较($\bar{x}\pm s$)[n(%)]

指标	无 ADR 组(n=1480)	ADR 组(n=73)	t/χ^2	P
年龄/岁	25.6±4.1	30.8±4.2	5.659	0.005
体质质量指数/(kg/m ²)	23.4±2.5	23.2±2.1	0.565	0.503
孕周/周	24.6±2.3	28.5±3.4	5.324	0.008
产妇类型	初产	26(35.62)	6.655	0.010
	经产妇	47(64.38)		
流产史	186(12.60)	22(30.10)	18.513	<0.001
妊娠合并症	402(27.20)	30(41.10)	6.727	0.009
药物剂量/mg	42.3±9.6	75.6±11.2	30.235	<0.001
流产原因	胎膜早破	28(38.40)	4.801	0.441
	子宫脱垂	6(8.20)		
	前置胎盘	14(19.20)		
	阴道出血	18(24.70)		
	子痫前期	6(4.20)		
	其他	1(0.70)		
护士工作年限/年	2.3±0.5	2.6±0.4	0.765	0.301

表 2 患者发生 ADR 的危险因素分析

因素	β	Wald	P	OR	95% CI
年龄	0.421	5.236	0.004	1.235	1.023~1.457
妊娠合并症	0.683	6.958	0.001	1.456	1.189~1.936
药物剂量	0.920	8.659	<0.001	1.958	1.457~2.325
常数项	-0.254	—	—	—	—

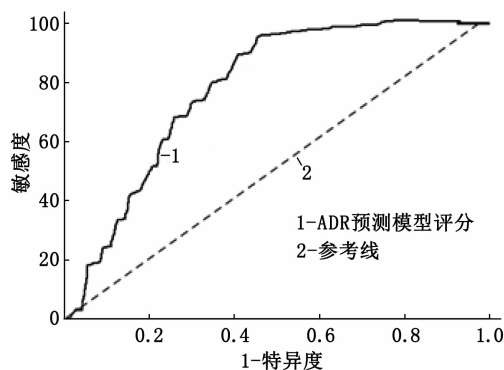


图1 ADR 预测模型的 ROC 曲线

(73/1 553), 显著高于非孕妇群体,提示临床药师和医护人员应更加重视孕妇的用药安全性和监管,对 ADR 保持高度敏感性,准确判断 ADR 的发生并评估严重程度,同时及时上报^[11]。本研究结果显示,ADR 组患者年龄、药物剂量高于无 ADR 组,孕周长于无 ADR 组,经产妇、有流产史、有妊娠合并症者占比高于无 ADR 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);2 组体质质量指数、流产原因、护士工作年限比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。静脉应用硫酸镁注射液不经过胃肠吸收且无肝肠循环,生物利用度高,起效快,是临床上广泛采用的给药方式^[12]。但静脉滴注或静脉注射会使药物直接进入血液,药效更易受药物理化性质、护理人员操作、药物放置时间、滴速等外在条件的影响^[13]。部分药物对皮肤和皮下组织的刺激性较强,漏出液可引起严重的静脉炎及周围组织坏死^[14];异物颗粒或空气经静脉注入可引起急性栓塞性并发症^[15];药物污染可引起脓毒症^[16];药物快速进入血液,易发生多种不良反应,如过敏、中毒^[17];输液速度太快可引起循环超载,出现急性心力衰竭、肺水肿等严重表现^[18];静脉给药不当还可使原发疾病的病情加重^[19]。因此,在保证治疗效果的前提下,给药方式的选用应尽量遵循“能口服不肌注,能肌注不静脉”原则^[20]。

近年来,随着计划生育政策的调整,中国的高龄孕产妇数量增加,妊娠高血压综合征的患病率也显著增高。妊娠高血压综合征为妊娠期特有的疾病,是导致孕产妇和胎儿死亡的重要原因之一。孕周越长,孕妇对药物的反应可能越敏感,用药前应详细询问用药史和记录药品种类,观察不良反应的具体表现,加强风险防范意识,尽可能避免同类药品的 ADR 重复发生。本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄大、有妊娠合并症和药物

剂量高是 ADR 的独立危险因素($P < 0.05$),据此构建 ADR 预测模型 $Y = -0.25 + 0.42 \times \text{年龄} + 0.68 \times \text{妊娠合并症} + 0.92 \times \text{药物剂量}$,ROC 曲线分析,该模型评分预测 ADR 的 AUC 为 0.856,临界值为 3.5 分,敏感度为 82.6%,特异度为 74.5%。由此提示,ADR 预测模型能帮助临床药师和医护人员及时且客观地评估 ADR 发生风险,对于高风险孕妇则应提高用药谨慎度,提前备好抢救药品。

本研究共发生 73 例 ADR,以胃肠系统损害、中枢及外周神经系统损害、心悸、胸闷、视物模糊、肝功能异常居多;ADR 主要发生于用药后 5 min ~ 2 h,中位时间 25 min;70 例经相应处理后好转或痊愈,另 3 例遗留轻微不适反应;72 例妊娠结局基本未受影响,仅 1 例在用药后 10 min 完成分娩。该类 ADR 的症状较易被识别,但也有些症状可能比较隐匿,需借助检验等手段进行鉴别。本研究患者出现的 ADR 大多为一般不良反应,经对症处理可恢复正常,不影响妊娠结局。医生对孕妇用药时应特别谨慎,倾向于选用妊娠安全等级较高的药品,及时发现和干预 ADR,避免不可逆损伤的发生。ADR 监测的主要目的是及时发现并上报,为孕妇用药提供科学合理的参考。既往报道提示,临床药师往往更能第一时间发现 ADR,这与临床药师对药物的特性和不良反应掌握更透彻有关。但这种报告机制有待完善,因为医护人员与患者的接触更直接和频繁,理应能更及时准确地发现 ADR,而药师多在查看患者病历时发现 ADR,具有滞后性。今后,医院还应加大对 ADR 监测的宣传力度,开展 ADR 上报流程培训,提高医护人员的积极性,构建医药护监测一体化。为了避免用药安全问题导致的严重后果,孕妇用药必须遵循安全原则,由临床医生制订最优的个体化药物方案,加强妊娠期用药管理,合理选用安全性和有效性更强的药物,以便兼顾孕妇和胎儿的安全,降低 ADR 发生率。

综上所述,构建先兆流产或先兆早产患者初次应用硫酸镁注射液的 ADR 预测模型,能够更好地指导临床药师和医生早期评估用药风险,提高用药安全性。本研究构建的 ADR 预测模型有效且简便,对降低先兆流产或先兆早产患者的 ADR 发生率具有重要的临床价值,下一步还将设计临床前瞻性病例对照研究验证该模型的应用能否改善患者的预后。

参考文献

[1] ZHOU J, HUANG Z S, PAN X Y, *et al.* New thoughts in exploring the pathogenesis, diagnosis, and treatment of threatened abortion[J]. *Biosci Trends*, 2019, 13(3): 284–285.

[2] KANMAZ A G, İNAN A H, BEYAN E, *et al.* The effects of threatened abortions on pregnancy outcomes[J]. *Ginekol Pol*, 2019, 90(4): 195–200.

[3] 赵成, 陈茂林, 赵卫东, 等. 硫酸镁联合孕康糖浆治疗先兆流产的临床效果及安全性[J]. *世界中医药*, 2021, 16(14): 2167–2170.

[4] 姬力群, 盛晓滨, 林经萍, 等. 利托君与硫酸镁治疗胎膜早破型先兆早产的临床疗效[J]. *中国实用医药*, 2021, 16(16): 7–10.

[5] 刘华, 马海健, 龚弘超. 硫酸镁治疗晚期先兆流产孕妇的风险预警管理[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(17): 118–121.

[6] 陈洁, 仇春波, 罗琪. 硫酸镁 酚妥拉明及硝苯地平联合治疗对妊娠期高血压疾病孕妇血压变化 妊娠结局及不良反应的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(10): 2220–2224.

[7] 李琰. 浅谈药品不良反应与医疗器械不良事件监测[J]. *中国计划生育学杂志*, 2016, 24(2): 139–141.

[8] WATANABE M, NISHIKAWA H, MIYASAKA N, *et al.* Adverse drug reaction relief system in Japan: from clinical perspective[J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2020, 54(4): 731–737.

[9] KHALILI M, MESGARPOUR B, SHARIFI H, *et al.* Interventions to improve adverse drug reaction reporting: a scoping review[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2020, 29(9): 965–992.

[10] DA SILVA K D L, FERNANDES F E M, DE LIMA PESSOA T, *et al.* Prevalence and profile of adverse drug reactions in high-risk pregnancy: a cohort study [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2019, 19(1): 199.

[11] 魏建兴. 硫酸镁注射液不良反应分析[J]. *临床合理用药杂志*, 2017, 10(11): 98–99.

[12] 袁少飞, 高峰丽, 石素琴, 等. 间苯三酚与硫酸镁治疗先兆流产疗效与安全性比较的 Meta 分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2019, 28(6): 355–362.

[13] YUAN S F, GAO F L, XIN Z, *et al.* Comparison of the efficacy and safety of phloroglucinol and magnesium sulfate in the treatment of threatened abortion: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicine*, 2019, 98(24): e16026.

[14] 王新茹, 张青松, 王丽, 等. 基于美国 FDA MAUDE 数据库静脉留置针不良事件相关数据的分析[J]. *中国药事*, 2021, 35(7): 822–827.

[15] 王惠霞. 基于 Logistic 回归分析的活血化瘀类中药注射剂药品不良反应/药品不良事件影响因素分析[J]. *中国中医药信息杂志*, 2019, 26(7): 133–136.

[16] 卫晓晓, 高科江, 吴萍, 等. 473 例新的和严重的药品不良反应分析[J]. *中国药师*, 2019, 22(2): 298–301.

[17] 曹畅, 文晓丽, 林文华, 等. 应用鱼骨图及帕累托图进行 2 621 例药品不良反应分析[J]. *药学实践杂志*, 2018, 36(1): 88–92.

[18] 张彦昭, 文占权, 刘传绪, 等. 2013—2016 年国家药品不良反应监测年度报告统计分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2017, 26(11): 763–765.

[19] 沈璐, 刘巍, 郭雪, 等. 我国药品不良反应监测模式的趋势探析[J]. *中国药物警戒*, 2017, 14(5): 295–297, 308.

[20] 朱磊, 黄萍, 李颖. 我国药品不良反应监测现状及存在问题[J]. *中国药事*, 2016, 30(7): 729–734.

(本文编辑: 陆文娟)

(上接第 62 面)

[7] 王昕, 刘颖华. 电针联合中药灌肠治疗盆腔炎症性疾病后遗症慢性盆腔痛临床疗效观察[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(12): 127–130.

[8] 张博燕. 康妇消炎栓联合宫炎平滴丸治疗盆腔炎症性疾病所致慢性盆腔痛的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2020, 35(10): 2047–2050.

[9] 陆黎娟, 刘迎, 陈卫海, 等. 夏亲华教授经验方外敷联合灌肠治疗盆腔炎症性疾病后遗症慢性盆腔痛临床研究[J]. *河北中医*, 2020, 42(8): 1161–1165.

[10] 徐继辉, 杨建华, 屈少彬. 薄氏腹针联合中药封包治疗慢性盆腔炎症性疾病后遗症慢性盆腔痛湿热瘀阻型临床疗效观察[J]. *中国社区医师*, 2019, 35(35): 113–114, 117.

[11] 尹飞鸿, 谈珍瑜, 廖英莲. 盆炎 1 号方口服合中药灌肠治疗盆腔炎症性疾病后遗症慢性盆腔痛 41 例[J]. *湖南中医杂志*, 2019, 35(9): 67–68, 97.

[12] 蒋南, 姜颀. 膈下逐瘀汤加減治疗盆腔炎症性疾病后遗症—慢性盆腔痛临床研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2019, 30(8): 985–989.

[13] 王婵丽, 肖天慧, 王中海, 等. 补肾调周法联合清利化癥中药灌肠治疗盆腔炎症性疾病后遗症——慢性盆腔痛的疗效及对辅助性 T 细胞 1/辅助性 T 细胞 2 平衡的调节作用[J]. *河北中医*, 2019, 41(4): 507–511, 517.

[14] 李晓丹. 康妇消炎栓联合微波及抗生素治疗盆腔炎症性疾病后遗症慢性盆腔痛临床效果分析[J]. *中国医学工程*, 2019, 27(5): 96–98.

[15] 陈锦萍. 康妇炎胶囊联合抗生素治疗盆腔炎症性疾病后遗症慢性盆腔痛患者的临床效果观察[J]. *临床合理用药杂志*, 2019, 12(2): 17–18.

(本文编辑: 梁琥)