**药 学 快 讯**

2017年第7期

**编者按：**含钆对比剂（GBCA）主要用于磁共振成像（MRI）检查时增强影像质量，目前我院临床使用较多的为钆喷酸葡胺注射液和钆贝葡胺注射液。2017年以来，美国等国外监管机构相继发布关于GBCA的安全性信息，提醒多次增强造影MRI扫描后，可能会造成钆在脑部逐渐沉积的风险。

**关注含钆对比剂反复使用引起脑部钆沉积风险**

　含钆对比剂（GBCA）是一种静脉内注射药品，主要用于磁共振成像（MRI）检查时增强内脏器官、血管和组织的影像质量。GBCA含有钆元素，通过载体分子相互连接形成螯合剂。**根据化学结构的不同，可分为线性和大环类，线性结构更易释放钆离子，大环类结构更稳定、更不易释放钆离子。**

　　目前，**我国批准上市的GBCA包括线性的钆喷酸葡胺注射液、钆双胺注射液、钆贝葡胺注射液、钆塞酸二钠注射液和大环类的钆特酸葡胺注射液、钆特醇注射液、钆布醇注射液。**除钆塞酸二钠注射液、钆特醇注射液、钆布醇注射液外，其他均列入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2017年版）》，所有GBCA均没有列入《国家基本药物目录（2017年版）》。

1. **国外监管部门关于含钆对比剂的安全性信息**

2017年以来，美国食品药品监督管理局（FDA）、欧洲药品管理局（EMA）、加拿大卫生部等国外监管机构，相继发布了关于GBCA的安全性信息，提醒在进行多次增强造影MRI扫描后，可能会造成钆在脑部逐渐沉积的风险。

FDA从2015年7月就开始关注GBCA钆沉积现象的潜在风险，建议医务人员应限制在必需的情况下使用，并且评估反复使用GBCA进行MRI检查的必要性。2017年5月，FDA评估了已发表研究和收集到的不良事件报告，结果显示钆可沉积在人体和动物器官中，例如脑、骨和皮肤等；研究发现线性GBCA比大环类GBCA更容易造成钆在脑部沉积。但是，**FDA尚未发现与脑部钆沉积相关影响健康的不良结局。**FDA在9月8日召开了公开会议，确定修改药品说明书，完善相关安全性信息。

2017年3月，EMA药物警戒风险评估委员会（PRAC）建议暂停4种线性GBCA的上市销售，这4种均为静脉内注射药品，包括钆贝酸、钆双胺、钆喷酸和钆弗塞胺，并提交人用医药产品委员会（CHMP）进行评估。2017年 7月，CHMP确认在使用GBCA后会造成钆在脑部组织的沉积，来自稳定性、体外及非临床研究的数据均表明，线性GBCA从配体分子释放钆的程度远大于大环类，认为部分线性GBCA的获益不再大于风险。尽管目前没有证据表明脑部钆沉积会对患者造成伤害，但**EMA仍建议暂停钆双胺、钆喷酸和钆弗塞胺3种线性静脉注射制剂GBCA的上市。同时，建议3种线性GBCA仍可保留上市，其中钆塞酸和钆贝酸仅可在低剂量下用来进行肝扫描，**以满足诊断选择较少病人的诊断需求；**另外一种是直接注射到关节部位的钆喷酸，**其钆浓度极低，仅约为静脉注射制剂钆浓度的1/200。这3种GBCA仅在平行扫描不适用且在达到诊断有效造影效果的最低剂量下使用。**3种大环类GBCA（钆特酸、钆特醇、钆布醇）可继续在临床使用。**

2017年1月，加拿大卫生部评估认为，证据表明反复使用GBCA在MRI身体扫描后可造成钆在脑部的沉积，且线性比大环类的沉积量要高，但未收到相关的不良事件报道。**加拿大正在修改GBCA药品说明书，同时建议医务人员仅在必须使用对比剂的情况下使用最低批准剂量。**

**二、 关于含钆对比剂的不良反应监测情况**

1. 我国药品不良反应数据库情况
　　2004年1月1日至2017年3月31日，国家药品不良反应监测中心数据库收到GBCA病例报告2290例，其中严重报告390例，占比17.03%；死亡病例14例，占严重报告的3.59%。不良反应/事件主要累及皮肤及其附件损害、胃肠损害、免疫功能紊乱和感染、全身性损害等，主要表现为皮疹、瘙痒、荨麻疹、恶心、呕吐、过敏性休克、过敏样反应、头晕、胸闷、呼吸困难等。**未收到与脑部钆沉积相关的不良反应/事件报告。**

2. WHO药品不良反应数据库情况
　　截止到2017年6月30日，WHO数据库共收到GBCA药品不良反应/事件报告3万多例，主要累及皮肤及其附件损害、胃肠损害、全身性损害、呼吸系统损害等，主要表现为肾源性系统性纤维化、皮疹、瘙痒、恶心、呕吐、疼痛等。**未收到与脑部钆沉积相关的不良反应/事件报告。**

**三、建议**

1.请医务人员关注国外相关研究发现的GBCA反复使用引起钆在脑部沉积的风险，现有的证据表明，**线性和大环类GBCA均会在大脑中发生痕量钆沉积，但线性的沉积量比大环类高。应谨慎使用GBCA，在必须使用的情况下，应使用最低批准剂量，并在重复给药前仔细进行获益风险评估。**

2.患者在涉及使用GBCA的MRI检查中，对个人健康状况存在任何问题时，应询问医务人员。

3.药品生产企业应当及时更新药品说明书，加大合理用药宣传，同时应加强上市后钆沉积的安全性监测与研究，并及时将相关安全性信息传达给医务人员和患者。（来源：CFDA）

 药学部 临床药学室

 2017年12月21日