

异甘草酸镁注射液致过敏样反应27例分析

罗佳^{1*}, 陈光建^{2#}, 杨立平¹, 伍奕¹, 曹丽芝¹(1.湖南省肿瘤医院药学部, 长沙 410013; 2.湖南省药品不良反应监测中心, 长沙 410013)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)29-4080-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.29.14

摘要 目的:探讨异甘草酸镁注射液致过敏样反应发生的规律和特点,为临床合理用药提供参考。方法:对2014年1月—2015年3月期间湖南省药品不良反应(ADR)监测中心数据库收集到的27例异甘草酸镁注射液ADR报告进行回顾性分析。结果:27例异甘草酸镁注射液致过敏样反应的患者中,男性15例(55.56%),女性12例(44.44%),男女比例为1.25:1;ADR多发生在41~60岁患者中(51.85%);累及器官/系统主要为皮肤及其附件(35.85%)和全身性损害(26.42%),主要临床表现为皮疹、瘙痒、呕吐、头晕、发热、寒战等;严重的ADR报告7例(25.92%),主要表现为寒战、高热等全身症状;大部分ADR经相关处理后痊愈(40.74%)或好转(55.56%)。结论:异甘草酸镁注射液说明书中未见有严重过敏反应的风险提示,需加强对异甘草酸镁注射液上市后的安全性监测,并进一步完善企业药品说明书,以防范异甘草酸镁致严重的ADR的风险。

关键词 异甘草酸镁注射液;过敏样反应;不良反应;分析

Analysis of 27 Cases of Anaphylactoid Reactions Caused by Magnesium Isoglycyrrhizinate Injection

LUO Jia¹, CHEN Guangjian², YANG Liping¹, WU Yi¹, CAO Lizhi¹(1.Dept. of Pharmacy, Hunan Provincial Tumor Hospital, Changsha 410013, China; 2.Hunan Center for ADR Monitoring, Changsha 410013, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the regularity and characteristics of anaphylactoid reactions induced by Magnesium isoglycyrrhizinate injection, and provide reference for clinical rational drug use. METHODS: 27 ADR reports induced by Magnesium isoglycyrrhizinate injection from Hunan Center for ADR Monitoring from Jan. 2014 to Mar. 2015 were retrospectively analyzed. RESULTS: In the 27 cases, 15 were male (55.56%) and 12 were female (44.44%), with percentage of 1.25:1; ADR mainly occurred in patients with 41-60 years old (51.85%); involved organ/system were mainly skin and its appendages (35.85%) and systemic damage (26.42%), the main clinical manifestations were rash, itching, fever, chills, vomiting and dizziness; there were 7 severe ADR reports (25.92%), mainly showed chills, fever and other systemic symptoms; most ADR can be cured (40.74%) or relieved (55.56%) by related processing. CONCLUSIONS: There are no risk tips for severe allergic reactions in instruction, it is necessary to strengthen post-marketing surveillance and further improve the drug instructions to reduce the risk of severe ADR induced by Magnesium isoglycyrrhizinate injection.

KEYWORDS Magnesium isoglycyrrhizinate injection; Anaphylactoid reactions; Adverse drug reaction; Analysis

异甘草酸镁是从天然甘草中提取的甘草酸经碱催化异构化后成盐精制而得,其有效成分为单一18- α 异构体甘草酸,具

有抗炎、保护肝细胞膜、解毒、抗生物氧化和改善肝功能的作用。临床上主要用于慢性肝炎、肝损伤、改善肝功能异常的治

例数的差异,也会对研究结果有一定的影响,值得今后进一步探讨。

参考文献

- [1] 杨辉.从药品标准使用率的统计,浅析现行药品标准存在问题和对策[J].中国药品标准,2006,7(6):15.
- [2] 白政忠,张树杰.从《美国药典》看药典的功能[J].中国药事,2010,24(10):980.
- [3] 高志峰,张启明.浅谈药品标准管理的思路与实践[J].中国药师,2012,15(10):1 515.
- [4] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年

- 版.北京:中国医药科技出版社,2010:1.
- [5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:三部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:1.
- [6] WHO.Guidelines for ATC classification and DDD assignment: 2011[EB/OL].(2014-09-03)[2015-11-10].http://www.whocc.no.
- [7] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].17版.北京:人民卫生出版社,2011:721.
- [8] 何琳.药品标准执行中存在的问题及思考[J].中国药事,2011,25(10):1 000.
- [9] 张平,姜典卓.浅谈化学药品新药试行标准转正工作的体会[J].中国药事,2014,28(10):1 125.

* 副主任药师。研究方向:临床药学。电话:0731-88651898。E-mail:383575916@qq.com。

通信作者:主任药师。研究方向:药品审评认证与药品不良反应监测。电话:0731-88635926。E-mail:cgjwx@163.com。

(收稿日期:2015-11-30 修回日期:2016-06-28)

(编辑:晏妮)

疗。其制剂为异甘草酸镁注射液,为正大天晴药业股份有限公司专利独家生产的国家一类新药。有研究显示,异甘草酸镁疗效优于其他甘草酸类药物,而药品不良反应(ADR)发生率较其他甘草酸类药物低^[1-3],其在近年来的临床应用中有逐渐取代其他甘草酸类药物的趋势。随着异甘草酸镁临床用量的增加,其过敏反应甚至是严重的过敏反应病例也时有报告和报道。本文对2014年1月1日—2015年3月31日期间湖南省ADR监测中心数据库收集到的27例异甘草酸镁注射液ADR病例报告进行分析,旨在提高医药护相关人员对该药安全性的认识,促进临床合理用药。

1 资料与方法

采用回顾性研究方法,对2014年1月1日—2015年3月31日期间湖南省ADR监测中心数据库收集到的27例异甘草酸镁注射液ADR病例报告进行统计、分析。统计内容包括:患者性别、年龄、原患疾病、ADR发生时间、用药情况、ADR临床表现和转归等。

2 结果

2.1 性别与年龄

27例发生ADR的患者中,男性15例(55.56%),女性12例(44.44%),男女比例为1.25:1。年龄最大80岁,最小19岁,其中41~60岁14例,占发生例数的51.85%。ADR患者性别与年龄分布情况见表1。

表1 ADR患者性别与年龄分布

Tab 1 Distribution of gender and age in ADR patients

年龄,岁	男性,例	女性,例	合计,例(%)
19~40	4	1	5(18.52)
41~60	7	7	14(51.85)
61~70	2	2	4(14.81)
>70	2	2	4(14.81)
合计,例(%)	15(55.56)	12(44.44)	27(100)

2.2 原患疾病与过敏史

27例发生ADR的患者中,原患疾病的分布为病毒性肝炎8例,肝胆系统疾病(中毒性肝炎、肝硬化、脂肪肝、胆囊炎)6例,恶性肿瘤6例,泛发性湿疹、空洞型肺结核、肺炎、急性发热性中性粒细胞增多性皮肤病、结核性脑膜炎、静脉血栓形成、类风湿关节炎各1例。除2例患者既往有青霉素过敏史外,其余患者均排除有药物过敏史。

2.3 用法用量

异甘草酸镁注射液的药品说明书中推荐的用法用量为1日1次,1次0.1~0.2 g,以10%葡萄糖注射液、5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液250 ml或100 ml稀释后静脉滴注。27例ADR报告中,11例单次剂量0.1 g,10例单次剂量0.15 g,5例单次剂量0.2 g,1例单次剂量1 g(超剂量),均为1日1次使用;溶剂选用5%葡萄糖注射液13例,10%葡萄糖注射液和0.9%氯化钠注射液各2例,其余10例溶剂情况不详。

2.4 ADR发生时间

ADR发生时间最快的1例患者发生于用药2 min内,7例发生于用药30 min内,6例发生于用药1~2 h,4例发生于用药后1~5 d,其余9例ADR发生时间描述为用药过程中,但未写明具体发生时间。

2.5 ADR累及器官/系统及临床表现

27例ADR报告中,主要累及器官/系统为皮肤及其附件损害(35.85%)和全身性损害(26.42%);临床主要表现为皮疹、瘙痒、呕吐、头晕、发热、寒战等,详见表2。

表2 ADR累及器官/系统及临床表现

Tab 2 Organs or systems involved in ADR and clinical manifestations

累及器官/系统	例次	构成比, %	临床表现(例次)
皮肤及其附件损害	19	35.85	皮疹(10)、瘙痒(8)、静脉炎(1)
全身性损害	14	26.41	发热(4)、寒战(4)、畏寒(3)、过敏性休克(1)、水肿(1)、红肿(1)
消化系统损害	10	18.87	呕吐(6)、腹胀(1)、腹泻(1)、恶心(1)、肝功能异常(1)
神经系统损害	7	13.21	头晕(5)、头痛(2)
心血管系统损害	3	5.66	血压升高(2)、心悸(1)
合计	53	100	

2.6 严重的ADR

27例ADR报告中,严重ADR报告7例(占25.92%),主要表现为寒战、高热等全身症状,其中4例好转,2例痊愈,1例因过敏性休克死亡。

2.7 ADR转归

27例ADR报告中,痊愈11例(40.74%),好转15例(55.56%),死亡1例(3.70%)。

3 讨论

3.1 ADR与患者个体因素

27例ADR病例中,男女比例为1.25:1,男性发生例数稍多于女性。ADR可发生于成人各年龄段,其中以41~60岁年龄段居多,占发生例数的51.85%,可能与此年龄段患者数多、药物使用概率高有关。原患疾病以病毒性肝炎、恶性肿瘤和肝胆系统疾病患者居多,其原因可能为肝胆疾病或其他使用了抗肿瘤药、抗结核药、非甾体抗炎药后的患者易出现不同程度的肝功能损伤。肝功能损伤可引起药物在肝脏的清除速率降低,血浆半衰期延长;肝脏合成血浆蛋白减少,血浆蛋白与药物结合力降低,血中游离药物浓度升高;胆汁排泄功能障碍,使部分经胆汁排泄的药物排泄减少。上述情况均可导致药物在血中浓度增加,从而较肝功能正常患者更易发生ADR。27例患者中只有2例有药物过敏史,提示该药ADR的发生可能与过敏体质无明显相关性,对于无过敏史患者也需密切观察用药过程中的反应。

3.2 ADR与用法用量

异甘草酸镁注射液的药品说明书中提及的适应证为:适用于慢性病毒性肝炎和急性药物性肝损伤,改善肝功能异常。27例ADR病例中,26例用药目的以护肝、降酶为主,与说明书适应证相符;1例因泛发性湿疹用于免疫调节。有文献显示,异甘草酸镁因具有糖皮质激素样作用,可用于湿疹、银屑病等皮肤疾病的辅助治疗^[4],但本品说明书中并未纳入此项适应证,因此对于异甘草酸镁在皮肤疾病中的应用还需更多循证医学证据加以支持。用法用量方面,26例患者按药品说明书推荐的剂量0.1~0.2 g使用,1例患者日剂量达1 g,属超说明书用量使用。此例患者因肝硬化给予5%葡萄糖注射液250 ml+异甘草酸镁1 g静脉滴注,用药30 min后出现心悸、头晕等症状,给予减慢输注速度,20 min后症状缓解。研究显示,正常人对异甘草酸镁100~300 mg的单次剂量范围可耐受^[5],但若增大药量或长期连续使用此类制剂,可引起血钾降低、血压上升、钠及液体潴留、浮肿、体质量增加等假性醛固酮增多症状,因此应严格按说明书推荐剂量使用,避免超剂量或长期用药。溶剂选择方面,本品药品说明书推荐以10%葡萄糖注射液、5%葡萄糖注射液、0.9%氯化钠注射液为溶剂均可,多数病例以5%葡萄糖注射液为溶剂。但有研究显示,异甘草酸镁与5%

葡萄糖注射液输液配伍后,在8 h内外观、pH、含量虽无明显变化,但不溶性微粒增多,不符合《中国药典》的规定,建议临床不配伍使用^[6]。有关异甘草酸镁与溶剂的配伍问题还需更多的研究予以证实。

3.3 ADR发生时间

27例ADR报告的ADR发生时间统计显示,异甘草酸镁注射液所致ADR以速发型反应为主,提示医护人员应重点观察患者用药后60 min内的反应,及早发现并及时处理ADR症状,同时防止严重的ADR的发生。4例ADR发生于用药后1~5 d内,表明其ADR也可有一定的潜伏期,还应注意连续多次多天用药后患者的反应。

3.4 ADR的临床表现及相关原因分析

本次统计结果显示,异甘草酸镁注射液可引起多个器官、系统的ADR,其中以皮肤及其附件损害(35.85%)、全身性损害(26.42%)为主,常见临床症状包括皮疹、瘙痒、呕吐、头晕、发热、寒战等速发型变态反应症状。多数患者经停药、抗过敏及对症治疗后症状缓解,但严重者可发生过敏性休克,如调查病例中1例52岁女性乳腺癌患者,因肝功能异常自服联苯双酯滴丸1.5 mg,服用后无不适,2 h后给予异甘草酸镁150 mg+10%葡萄糖注射液500 ml静脉滴注,用药2 min后患者出现呕吐、血压下降、呼吸困难、发绀和意识丧失等症状,立即停药予以抗过敏、抗休克、心肺复苏等措施全力救治,但因起病急骤、症状严重而死亡。本病例原患疾病诊断明确,入院时查体示一般情况良好,心、肺功能正常,死亡原因可排除由原患疾病所致;患者合并用药少,之前只口服联苯双酯滴丸,且一段时间内未出现不适症状;在静脉滴注异甘草酸镁2 min后即出现意识障碍、血压下降等过敏性休克症状,与异甘草酸镁的使用有一定的相关性。因此,其死亡原因考虑为使用异甘草酸镁引起药物过敏性休克、呼吸循环衰竭所致。文献分析显示,异甘草酸镁所致ADR包括荨麻疹^[7]、多形性红斑^[8]、寒战、发热^[9-10]、过敏性休克^[11]、肝功能损害等^[12-13],以速发型变态反应报告病例居多。异甘草酸镁注射液的药品说明书提及的ADR包括假性醛固酮症和心悸、眼睑水肿、头晕、皮疹、呕吐等症状。本调查并未发现异甘草酸镁致低血钾、钠水潴留等假性醛固酮症病例,可能与报告病例较少、样本量小有关;其药品说明书中未提及寒战、发热等全身性损害和过敏性休克等新的、严重的ADR。药品说明书为法定用药依据,如安全性信息提供不足,可能增加患者用药风险,建议生产企业定期修订说明书,增加药品使用安全性。

对比其他甘草酸类药物,异甘草酸镁注射液致ADR的个案报道较少,也未发现致变态反应相关机制的研究。参考其他甘草酸类药物的ADR发生机制,可能与甘草酸类药物中的大分子物质有关,大分子物质包括有效成分及甘草提取过程引入的杂质。上述物质作为抗原或半抗原刺激机体免疫系统产生免疫应答,从而导致速发型变态反应的发生^[14]。另外,也可能与患者的个体差异有关,如过敏体质、肝肾功能不全、机体抵抗力低的情况下更易发生ADR。也有研究显示,由中药提取生产的注射剂易导致类过敏反应,其发生机制不同于I型过敏反应:不需要提前接触抗原的致敏过程,无需免疫球蛋白E等介导,诱发物不限于抗原或半抗原物质,首次接触药物即可通过非免疫机制直接刺激或补体途径激活肥大细胞或嗜碱性粒细胞释放组胺等生物活性介质从而导致类似过敏症状发生^[15]。对于异甘草酸镁注射液致变态反应的发生机制还需进一步的研究加以证实。

4 建议

异甘草酸镁注射液作为疗效确切的保肝、护肝新药已广泛应用于临床。随着临床用量的增加,其ADR也日益显现出来。综上所述,异甘草酸镁注射液ADR主要表现为速发型变态反应,严重者可发生过敏性休克,且起病急、发展快,若处理不当则后果严重。临床需加强对用药过程的监控,包括:严格遵循药物适应证;用药前详细询问患者的过敏史,对过敏体质患者应密切观察输液反应,做好必要抢救准备;用药时应按照药品说明书中的用法用量,首次用药时,速度宜慢,剂量宜小。同时还需高度重视对异甘草酸镁ADR的鉴别、诊断和救治,在出现ADR后立即停药,必要时可予吸氧、抗过敏等对症处理,出现过过敏性休克时,按过敏性休克抢救流程操作。

药品生产、销售、使用和监管单位须加强对异甘草酸镁注射液ADR/药品不良事件(ADE)的监测工作,尤其是对新的和严重的ADR/ADE的监测。同时,建议生产企业修改、完善药品说明书,补充未标示的新的和严重的ADR,进一步提高使用者对该药安全性的认识,做到合理用药。

参考文献

- [1] 李婷,陈黎,郭册.α-甘草酸与β-甘草酸治疗病毒性肝炎的临床疗效比较[J].现代药物应用,2009,3(18):119.
- [2] 吴翠松,王丽娜.3种甘草酸注射剂在肝病治疗中致电解质紊乱临床观察[J].临床荟萃,2010,25(22):1991.
- [3] 李志强,夏春辉,王雅婧,等.异甘草酸镁注射液对比4种常用药物治疗药物性肝损害有效性与安全性的系统评价[J].中国药房,2015,26(33):4678.
- [4] 李新宇,唐美育,徐兰芳,等.异甘草酸镁对人表皮角质形成细胞炎症因子的产生和外周白血细胞趋化功能的影响[J].抗感染药学,2013,10(4):267.
- [5] 李肖玲,孙黎,沈金芳,等.异甘草酸镁注射液正常人体耐受性试验[J].中国药房,2006,17(4):279.
- [6] 夏宏,耿魁魁,汝婷婷,等.异甘草酸镁注射液与5%葡萄糖注射液、10%果糖注射液配伍的稳定性[J].中国医院用药评价与分析,2014,14(3):234.
- [7] 胡佳.异甘草酸镁引起荨麻疹1例[J].药物流行病学杂志,2010,19(10):595.
- [8] 陈猛.异甘草酸镁致多形性红斑1例[J].中国现代应用药学,2014,31(3):375.
- [9] 苏连明,宋彬彬,艾江.异甘草酸镁致发热1例[J].实用药物与临床,2012,15(6):384.
- [10] 徐小燕,吴俊,杨勇.异甘草酸镁注射液致输液反应1例[J].中国药师,2012,15(3):399.
- [11] 翁俊华,徐江海,李娟,等.静脉滴注异甘草酸镁注射液致过敏性休克1例[J].广东医学,2014,35(6):808.
- [12] 唐莲,阮坚丽,庄智伟.联苯双酯滴丸联合异甘草酸镁注射液致转氨酶反跳1例[J].中国药物警戒,2014,11(3):187.
- [13] 顾生旺,赵兵.异甘草酸镁致肝损害1例[J].中国肝脏病杂志:电子版,2012,4(3):24.
- [14] 徐会选.甘草酸类药物的不良反应[J].药物不良反应杂志,2003,5(3):166.
- [15] 高建波.类过敏反应的研究进展[J].中国药物警戒,2014,11(6):344.

(收稿日期:2015-12-31 修回日期:2016-04-11)

(编辑:晏妮)