

血栓通注射剂致不良反应76例文献分析

周福永*, 蔡志琴, 胡金芝(浙江省台州医院, 浙江 临海 317000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)36-3431-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.36.21

摘要 目的:探讨血栓通注射剂致不良反应(ADR)的一般规律及特点,为临床合理用药提供参考。方法:检索中国期刊全文数据库、维普数据库、万方数据库2000—2013年收录的血栓通注射剂致ADR文献报道,对收集到的76例ADR的相关情况进行分类、归纳、统计、分析。结果:76例ADR中,59例(占77.63%)在用药30 min内发生,以即发型和速发型过敏反应为主;累及器官/系统以全身性损害(占43.71%)、神经系统损害(占19.21%)、呼吸系统损害(占17.88%)为主;经停药及对症治疗后均治愈或好转。结论:通过提高药品质量并加强用药过程监测等措施,可避免和减少其ADR的发生。
关键词 血栓通注射剂;不良反应;文献分析

Literature Analysis of 76 Cases of Xueshuantong Injection-induced ADR

ZHOU Fu-yong, CAI Zhi-qin, HU Jin-zhi(Taizhou Hospital of Zhejiang Province, Zhejiang Linhai 317000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the regularity and characteristics of ADR induced by Xueshuantong injection, and to provide guidance for rational drug use in the clinic. METHODS: Retrieved from CNKI, VIP and Wanfang database, related literatures about ADR induced by Xueshuantong injection from 2000 to 2013 were included. 76 included ADR cases were classified and summarized. RESULTS: Among 76 ADR cases, 59 cases occurred within 30 min after medication (77.63%), mainly were immediate allergy and anaphylactic type allergy; involved organs or systems were mainly systemic injury (43.71%), nervous system damage (19.21%), respiratory system damage (17.88%); the symptoms were cured or improved after drug withdrawal and symptomatic treatment. CONCLUSIONS: The improvement of drug quality and medication process monitoring and other measures to avoid and reduce the occurrence of ADR.

KEYWORDS Xueshuantong injection; ADR; Literature analysis

血栓通注射剂是以中药三七中提取的有效活性成分三七皂苷制成的中药注射剂,具有扩张血管、改善血液循环、增加脑血流量、降低外周血管阻力、显著降低心脏后负荷从而降低心肌耗氧量、直接溶解体内瘀血、疏通被阻塞血管、改善血管渗透性等作用,主要用于心脑血管系统、内分泌系统、呼吸系统等系统疾病,以及外科、骨科、眼科等多种疾病的治疗^[1-2]。随着其临床应用的增多,不良反应(ADR)报道也逐渐增加,安全性备受关注。本文中,笔者通过对国内公开报道的血栓通注射剂致ADR进行综合分析,旨在探讨其ADR的一般规律及特点,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

通过计算机网络检索2000—2013年中国期刊全文数据库、维普数据库、万方数据库中收录的国内期刊发表的血栓通注射剂致ADR的文献,检索词为“血栓通”和“不良反应”。剔除重复报道、资料不全的报道,同时辅以文献追溯的方法,查阅血栓通注射剂致ADR的个案报道原始文献。按照《药品不良反应报告和监测管理办法》中的因果关系分析评价标准,将ADR所涉及的患者性别及年龄,给药途径、溶媒及剂量,用药原因及过敏史,ADR发生时间、累及器官/系统及临床表现,治疗及预后等方面的数据,应用Excel软件进行分类、归纳、统计、分析。

2 结果

共收集到血栓通注射剂致ADR相关文献41篇(其中32篇

* 主管药师,研究方向:医院药学。电话:0576-85120120。E-mail: yxzfy@163.com

ADR报道是发生在2006年以后),涉及医药期刊16种,共计76例患者。

2.1 患者性别及年龄

76例发生ADR患者中,男性48例,女性28例,男女构成为1.71:1;年龄最小20岁,最大91岁,60岁以上32例。患者性别及年龄分布详见表1。

表1 患者性别及年龄分布(例)

Tab 1 Distribution of sex and age of patients(case)

年龄,岁	男性	女性	合计	构成比,%
20~29	4	4	8	10.53
30~39	8	4	12	15.79
40~49	4	4	8	10.53
50~59	8	8	16	21.05
≥60	24	8	32	42.10
合计	48	28	76	100

2.2 给药途径、溶媒及剂量

76例ADR均为静脉滴注用药。在溶媒选择方面,44例为5%葡萄糖注射液,28例为0.9%氯化钠注射液,4例为10%葡萄糖注射液。血栓通注射剂正常剂量为250~500 mg,76例ADR中有4例为超剂量用药(用药剂量为0.6 g),其余均在说明书规定范围内。

2.3 用药原因及过敏史

76例ADR中患者用药原因依次为缺血性心脑血管疾病26例(占34.21%),脑梗死23例(占30.26%),头晕、头痛12例(占15.79%),下肢静脉血栓12例(占15.79%),右眼球穿通伤、前房积血2例(占2.63%),血清阴性脊柱关节病继发性慢性

肾小球肾炎1例(占5.26%)。76例ADR中,4例有青霉素过敏史,52例无食物及药物过敏史,13例无药物过敏史,余7例过敏史不详。

2.4 ADR发生时间

76例ADR中,发生时间最短为用药不到1 min^[9],最长为持续用药第12天^[9];用药30 min内出现ADR者59例,占总数的77.63%。ADR发生时间分布详见表2。

表2 ADR发生时间分布

Tab 2 Distribution of occurrence time of ADR

发生时间	例数	构成比, %
0~30 min	59	77.63
>30 min~<1 h	8	10.53
1 h~1 d	2	2.63
>1~<7 d	4	5.26
≥7 d	3	3.95
合计	76	100

2.5 ADR累及器官/系统及临床表现

76例ADR临床表现呈现多样性,最严重的为心跳骤停^[5]。累及器官/系统以全身性损害、神经系统损害、呼吸系统损害为主,共122例次(占80.79%),其他器官/系统损害29例次(占19.21%)。ADR累及器官/系统及临床表现详见表3(注:由于同一病例ADR可能涉及多个器官/系统,故ADR例次数大于总例数)。

表3 ADR累及器官/系统及临床表现

Tab 3 Organs or systems involved in ADR and clinical manifestations

累及器官/系统	临床表现(例次)	总例次	构成比, %
全身性损害	过敏性休克(26),心跳骤停(1),发热(17),寒战(12),畏寒(7),意识丧失(3)	66	43.71
神经系统损害	烦躁(12),抽搐(6),头痛(8),头晕(3)	29	19.21
呼吸系统损害	呼吸急促(13),呼吸困难(8),气促(3),憋气(2),喉头水肿 ^[6] (1)	27	17.88
皮肤及其黏膜损害	皮疹(3),荨麻疹(3),瘙痒(6),剥脱性皮炎(2)	14	9.27
消化系统损害	恶心(2),呕吐(1),腹痛(3),腹泻(2)	8	5.30
血液系统损害	低血钾 ^[7] (1),低血钙 ^[8] (1)	2	1.32
其他	全身肌肉疼痛 ^[9] (4),双眼球结膜充血 ^[9] (1)	5	3.31
合计		151	100

2.6 ADR治疗及预后

轻微ADR停药后即可自愈,必要时辅以对症治疗;出现呼吸困难或过敏性休克等严重ADR时,立即停药,患者取半卧位并予以吸氧,酌情使用糖皮质激素(地塞米松)、抗组胺药(异丙嗪、苯海拉明、氯苯那敏等)、肾上腺素等治疗。结果,76例ADR经治疗后预后均良好,全部治愈或好转,无后遗症及死亡病例。

3 讨论及建议

3.1 ADR发生特点

从ADR病例与报道时间的关系分析,2006年以后报道有关血栓通注射剂致ADR的病例相对较多,可能与人们安全用药意识提高和血栓通注射剂广泛使用有关。

从患者性别方面分析,76例ADR中,男性48例,女性28例,表明血栓通注射剂致ADR可能在男性中发生率较高,但由于其样本量小,无统计学意义。从患者年龄分布来看,各个年

龄组均有ADR的发生,≥60岁以上年龄组发生率较高,可能是由于老年人各脏器功能减退且多合并多种慢性疾病从而发生ADR的风险增高。故建议给老年患者使用血栓通注射剂时,临床医师应根据其疾病情况、用药史,结合患者各脏器系统的功能情况,严格按照适应证个体化给药^[11]。

从ADR发生时间方面分析,ADR多在30 min内发生(59例,占77.63%),提示ADR的发生以首用即发型和速发型为主,提醒临床应重点观察用药过程中前30 min内的反应。另外,也有连续用药第12天出现ADR的,可能与机体初次接触抗原后,抗体产生存在一定潜伏期有关;潜伏期长短受机体状况、抗原性质及其进入机体的途径影响^[12]。提示临床应详细询问患者用药史,对已连续多次使用该药的患者也应密切注意。

3.2 ADR发生机制

血栓通注射剂致ADR以全身性损害为主,重者可发生过敏性休克、心跳骤停,其ADR发生机制可能是:(1)血栓通注射剂的主要成分是人参皂苷Rb₁、人参皂苷Rg₁、三七皂苷R₁,皂苷本身具有刺激性^[13];(2)血栓通注射剂属于中药制剂,成分复杂,在提取、纯化、精制过程中难以除尽杂质,并且在制剂过程中添加了助溶剂、稳定剂等可能的过敏原,而这都可能激活皮肤组织的H₁受体,从而引起组胺释放,使皮肤反应性增高^[14];(3)血栓通注射剂还会因存放过程中的光照、温度、湿度等原因,产生杂质,形成过敏原。

3.3 预防措施建议

为预防血栓通注射剂致ADR的发生,更好地发挥其治疗作用,在使用和生产过程中应注意以下几点:(1)用药前应详细询问患者有无该药过敏史或药物ADR史,有过敏史及过敏性疾病史者禁用或慎用,并加强老年人群的用药安全性监测^[15];(2)建议在使用前做皮肤过敏试验;(3)选择合适的滴注浓度和速度,滴速尽量缓慢,一般成人40滴/min或更慢,不宜过快^[16];(4)应尽量选择同种药效的口服制剂;(5)用药过程中应密切监测患者反应,特别是用药过程中的前30 min内的反应,如发现有异常反应时应立即停药并对症处理;(6)输注药物时,输液盘内应准备肾上腺素、地塞米松及注射器,以减少往返时间,赢得宝贵的抢救时间,且氧气应保持备用状态;(7)严格控制药品质量,尽可能去除易致敏的成分,提高注射剂的纯度,以避免或减少ADR的发生。

参考文献

- [1] 吴静.血栓通注射液的临床应用[J].中外健康文摘,2008(2):77.
- [2] 傅萍,刘仲义.指纹图谱测定注射用血栓通、血栓通注射剂及注射用血脉通的化学成分[J].华西药学杂志,2007,21(1):76.
- [3] 李友勋.血栓通致过敏性休克1例[J].中国现代应用药学,2008,25(4):364.
- [4] 肖慧洁.静脉滴注血栓通致过敏反应2例报告[J].现代护理,2001,7(1):70.
- [5] 金丛兰,罗亚峰.1例血栓通引起心跳骤停的抢救及护理[J].中国中医急症,2008,17(9):1320.
- [6] 许芳玲,黄凌云,何新茶.血栓通冻干剂致喉头水肿1例[J].实用中医药杂志,2008,24(9):599.
- [7] 李丽华,姜维,刘璐,等.血栓通注射液致低血钾[J].药物不良反应杂志,2007,9(3):216.

CYP3A5 基因多态性对汉族癫痫患者卡马西平稳态血药浓度及疗效的影响

刘建锋*, 李艳春, 张国利, 唐 强[#](湖南医药学院附属怀化市第三人民医院, 湖南 怀化 418000)

中图分类号 R742.1;R968 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)36-3433-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.36.22

摘要 目的:考察CYP3A5基因多态性对汉族癫痫患者卡马西平(CBZ)稳态血药浓度及疗效的影响。方法:选取确诊为癫痫并使用CBZ治疗的患者40例,用聚合酶链反应-限制性内切片段长度多态性法检测CYP3A5基因型并分组,用高效液相色谱法测定卡马西平的稳态血药浓度,同时观察疗效和不良反应。结果:40例患者中CYP3A5*1/*1基因型(A组)27例,CYP3A5*3/*3基因型(B组)13例。两组患者CBZ剂量校正浓度分别为(12.39±4.13)和(16.54±3.89)μg/ml,标准化浓度分别为(0.21±0.08)和(0.30±0.11)μg/ml,组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者疗效($P=0.726$)和不良反应($P=0.617$)比较差异均无统计学意义。结论:CYP3A5基因多态性可能影响汉族癫痫患者CBZ的稳态血药浓度,而对疗效和不良反应的影响尚不明确。

关键词 CYP3A5;基因多态性;卡马西平;血药浓度;疗效;不良反应

Effects of CYP3A5 Gene Polymorphism on Steady State Serum Concentrations and Therapeutic Efficacy of Carbamazepine in Chinese Han Epileptic Patients

LIU Jian-feng, LI Yan-chun, ZHANG Guo-li, TANG Qiang(Huaihua Third Affiliated People's Hospital of Hunan University of Medicine, Hunan Huaihua 418000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effects of CYP3A5 gene polymorphism on steady state serum concentrations and therapeutic efficacy of carbamazepine (CBZ) in Chinese Han epileptic patients. METHODS: 40 epilepsy patients receiving CBZ therapy were enrolled in the study. Steady state serum concentrations of CBZ were measured by HPLC and their CYP3A5 genotype were determined by PCR-RFLP. Therapeutic efficacy and ADR were observed. RESULTS: Among 40 patients, 27 patients were CYP3A5*1/*1 genotype (group A) and 13 ones were CYP3A5*3/*3 genotype (group B). The dose-corrected serum concentration of CBZ in 2 groups were (12.39±4.13) and (16.54±3.89) μg/ml, and the normalized concentrations of CBZ were (0.21±0.08) and (0.30±0.11) μg/ml respectively; there were statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in therapeutic efficacy ($P=0.726$) and ADR ($P=0.617$) between 2 groups. CONCLUSIONS: The CYP3A5 gene polymorphism may affect the steady state serum concentration of CBZ in Chinese Han patients and has no significant effect on therapeutic efficacy and ADR.

KEYWORDS CYP3A5; Gene polymorphism; Carbamazepine; Serum concentrations; Therapeutic efficacy; Adverse reactions

卡马西平(Carbamazepine, CBZ)可有效控制多种类型的癫痫发作,是治疗癫痫全面性强直-阵挛发作、部分性发作和继发性全身发作的首选药物之一,还用于治疗神经源性尿崩症和躁狂抑郁症等^[1]。CBZ用药剂量的个体差异较大,从每日200 mg到1 200 mg不等,治疗窗窄,血浆蛋白结合率较高,除

约5%以原型排泄,其余主要经肝脏CYP3A4/5代谢成10,11-环氧化卡马西平(CBZ-E)^[2],代谢率在不同个体间最多可相差40倍^[3]。CYP3A5的基因突变是产生酶活性差异的主要原因,CYP3A5*3在中国人中出现频率为71%~76%^[4-5]。本研究考察了CYP3A5与患者CBZ稳态血药浓度的相关性,旨在为

- [8] 张志贤,易法珍.血栓通过敏合并低钙抽搐1例[J].中国医师杂志,2008(S1):48.
- [9] 刘萍.血栓通注射液致发热肌肉疼痛4例[J].新疆中医药,2005,23(6):90.
- [10] 薛菊霞.血栓通注射液致双眼球结膜充血1例[J].中国医院药学杂志,2008,28(10):260.
- [11] 金辉,王陈翔.曲马多注射液致不良反应46例文献分析[J].中国药房,2013,24(26):1 894.

- [12] 沈关心.微生物学与免疫学[M].6版.北京:人民卫生出版社,2007:81-82.
- [13] 杨崇春,高天.血栓通注射液滴注产生局部不良反应分析[J].时珍国医医药,2002,13(5):319.
- [14] 张金华.血栓通冻干粉致全身性荨麻疹1例[J].中国临床医药研究杂志,2006,15(6):65.
- [15] 高旭.中药注射剂不良反应报告分析[J].内蒙古中医药,2013(13):52.
- [16] 黄国平.注射用血栓通(冻干)不良反应分析[J].药物流行病学杂志,2010,19(10):564.

* 副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0745-2267320。E-mail:517796553@qq.com

通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。电话:0745-2267320。E-mail:tangqiang9681@sina.com

(收稿日期:2014-01-20 修回日期:2014-08-13)