

552例注射用七叶皂苷钠致不良反应/事件及说明书对比分析

李强^{1*}, 王丽²(1.郑州市食品药品检验所, 郑州 450006; 2.河南省食品药品评价中心, 郑州 450004)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)32-4515-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.32.18

摘要 目的:了解注射用七叶皂苷钠致不良反应/事件发生的特点及规律,为临床安全用药及完善说明书提供参考。方法:以“七叶皂苷”“不良反应”等为检索词,检索中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中国科技期刊数据库及万方数据库,按纳入与排除标准共纳入47篇文献、552例病例,进行资料提取和统计分析;另收集12家企业注射用七叶皂苷钠说明书并进行统计分析。结果:不良反应/事件可累及多个器官/系统,以静脉炎、静脉损伤等静脉刺激反应最为常见;药品说明书部分项下信息缺失。结论:临床应重视注射用七叶皂苷钠引发的不良反应/事件,国家药品监管部门应统一地修订药品说明书,确保临床用药安全。

关键词 注射用七叶皂苷钠;不良反应/事件;说明书;分析

Comparative Analysis of 552 Cases of Adverse Drug Reactions/Events Induced by Sodium Aescinate for Injection and Instructions

LI Qiang¹, WANG Li²(1. Zhengzhou Institute for Food and Drug Control, Zhengzhou 450006, China; 2. Henan Province Center for Food and Drug Reevaluation, Zhengzhou 450004, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for clinical safe administration and drug instruction revision through analyzing 552 cases of ADR/ADE induced by Sodium aescinate for injection. METHODS: Using “aescinate” and “ADR” as search words, retrieved from CBM, CNKI, VIP and Wanfang database, 47 literatures were included according to inclusion and exclusion criteria. The data was extracted and analyzed statistically. The drug instructions of twelve domestic pharmaceutical enterprises were analyzed statistically. RESULTS: The ADR/ADEs may involve multiple organs and systems, the most common reactions were venous irritant reactions as phlebitis, venous injury, etc. The drug instruction lacked some parts of information. CONCLUSIONS: Great importance should be attaches to ADR/ADEs caused by Sodium aescinate for injection, and improvement of the drug instruction to ensure the safety of drug use in the clinic.

KEYWORDS Sodium aescinate for injection; ADR/ADEs; Instruction; Analysis

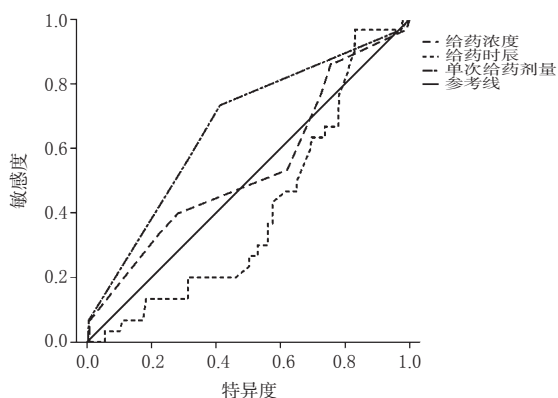


图1 危险因素预测ROC曲线

Fig 1 ROC curve of risk factors

表3 头孢唑林致ADR发生的临界值

Tab 3 Predictive thresholds for adverse reaction of cefazolin drug

变量	临界值	灵敏度	特异度	AUC(95%CI)	P
给药浓度	7 mg/ml	0.767	0.725	0.539(0.426~0.652)	0.134
给药时辰	0:00-9:05	0.900	0.829	0.406(0.319~0.493)	0.080
单次给药剂量	1.75 g	0.567	0.314	0.665(0.564~0.766)	0.002

唑林给药2 g以上发生ADR的风险是13.75倍,ADR发生临界值为1.75 g,由此表明头孢唑林致ADR可能属于剂量相关型,

*主管药师。研究方向:食品药品检验。电话:0371-60956908。
E-mail:18638775907@163.com

但仍需进行长期研究以排除剂量相关与时间相关型。

皮质醇激素是ADR发生后常用的药物之一,考虑到人体自身皮质醇分泌的节律性,早上8:00是人体皮质醇分泌的高峰,午夜0:00是最低峰,因此笔者考察了给药时辰对ADR发生的影响。结果,0:00-8:00滴注发生ADR的风险为2.340倍,且本文所得的ADR发生临界值为0:00-9:05之间,此结果从侧面反映了皮质醇分泌的节律性对ADR的发生产生了影响,但该理论仍需要进行大型的随机对照试验验证。

本研究的局限性:(1)纳入样本量偏少。(2)本研究仅为回顾性研究,未对两组进行严格的配对。因此,仍需要进行更大样本量的随机对照试验验证。

本研究结果表明,单次给药剂量>1.75 g、给药时间介于0:00-9:05、给药浓度>7 mg/ml等均是头孢唑林致ADR的独立危险因素,且头孢唑林的ADR属于剂量相关型,临床上使用头孢唑林可对患者进行危险因素预判,对可能发生ADR的高危患者进行适当的监护,以促进安全、有效应用头孢唑林。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理总局. 药品不良反应信息通报:第59期:关注头孢唑林注射剂的严重不良反应[EB/OL]. [2014-01-26]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0078/96374.html>.
- [2] Edwards IR, Aronson JK. 药物不良反应:定义、诊断与管理[J]. 药物不良反应杂志, 2001, 3(2):93.

(收稿日期:2014-12-14 修回日期:2015-04-07)

(编辑:李 劲)

七叶皂苷钠是从七叶树科植物天师栗的干燥成熟种子中提取的一种含酯键的三萜皂苷的钠盐,其主要成分为七叶皂苷钠A、B、C、D。七叶皂苷钠能提高促肾上腺皮质激素(ACTH)和可的松水平,刺激肾上腺皮质激素的分泌,具有肾上腺皮质激素(类似ACTH)作用,从而消肿抗炎。与其他消炎药相比,七叶皂苷钠既能消炎抗渗出又能改善血液循环,广泛应用于各种病因所致脑水肿,创伤和手术引起的软组织肿胀,以及静脉回流障碍造成的静脉曲张。自1986年上市以来,七叶皂苷钠注射制剂已在临床应用近30年,但其毒副作用仍威胁着患者用药安全,且国内说明书描述过于简单。为此,笔者对国内公开发表的安全性文献及收集到的不同厂家注射用七叶皂苷钠说明书进行对比分析,以期了解注射用七叶皂苷钠不良反应/事件发生特点及规律,为完善说明书及临床安全用药提供参考。

1 资料与方法^[1-2]

1.1 文献分析

1.1.1 资料来源 以“七叶皂苷”“不良反应/事件”等为检索词,检索中国生物医学文献数据库(CMB,1978年1月—2014年11月)、中国期刊全文数据库(CNKI,1994年1月—2014年11月)、中国科技期刊数据库(VIP,1989年1月—2014年11月)及万方数据库(WanFang,1998年1月—2014年11月)。

1.1.2 纳入与排除标准 ①纳入标准:干预措施为七叶皂苷钠制剂的文献,研究类型包括个案报告、病例系列、病例系列研究、队列研究、类实验、随机对照试验(RCT)。②排除标准:不良反应/事件描述不清或未描述的;明确无不良反应/事件发生的;明确不为七叶皂苷钠引起不良反应/事件的文献;重复发表的文献;二次文献研究;实验研究、综述、摘要类文献。

1.1.3 统计学方法 对纳入文献的相关信息提取,并采用回顾性研究方法,按照患者性别、年龄、用药剂量、发生时间、临床表现、联合用药等进行统计、分析。

1.2 说明书对比分析

收集12家企业注射用七叶皂苷钠说明书,并对其进行描述性分析。

2 结果

2.1 文献分析结果

2.1.1 检索结果 以“七叶皂苷”“不良反应事件”等为检索词,初检出文献569篇,均为中文文献。排查重复文献后余279篇;阅读题目和摘要排查后余121篇;经下载、阅读全文共纳入文献47篇,共提取病例552例。文献筛选流程图见图1。

2.1.2 分析结果 根据纳入与排除标准,最后共获得有效病例552例,分别按照患者性别、年龄、用药剂量、不良反应/事件发生时间、临床表现、联合用药等进行统计分析。

①患者性别与年龄。552例注射用七叶皂苷钠制剂所致不良反应/事件报告中,男性94例,女性47例,411例性别不详,男、女比例2:1。多数文献对患者年龄描述不够详尽,552例病患中仅194例(35.14%)明确了患者年龄,其中19~60岁患者116例,占59.79%;60岁以上患者77例,占39.69%。发生不良反应/事件患者年龄分布见表1。②用药原因。552例病例中,347例明确描述了用药原因,主要为创伤/术后肿胀(43.12%)

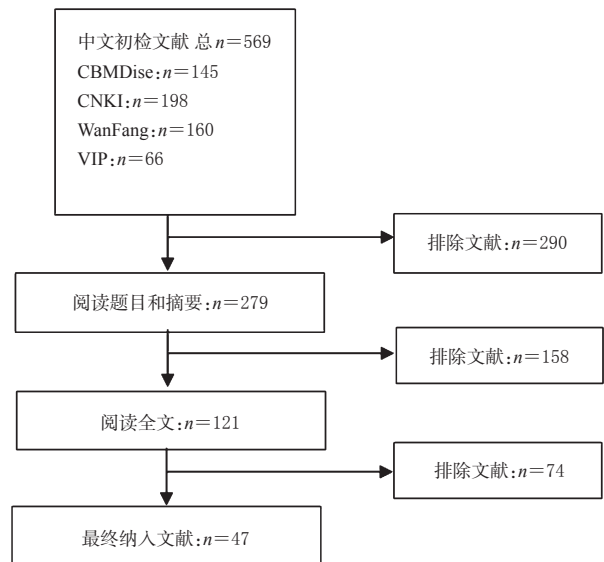


图1 文献筛选流程图

Fig 1 Flow chart of documents screening

和脑血管疾病导致的脑水肿(8.33%)。用药原因分布见表2。③用药剂量。注射用七叶皂苷钠说明书中明确指出,每日总量不得超过20 mg。本组资料中仍有109例(19.75%)日剂量>20 mg,超过说明书中规定的最大剂量,用药剂量分布见表3。④不良反应/事件发生时间。由于部分文献对ADR发生时间的描述不够详尽,仅有156例(28.26%)病例明确不良反应/事件发生时间。156例病例中,最短发生在首次用药3 min后^[1],最长的为连续用药30 d后^[2]发生。不良反应/事件发生时间见表4。⑤联合用药及溶剂。552例病例中,联合用药时发生不良反应/事件的有195例,占35.33%。该注射剂说明书中明确指出,将该药溶于10%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液静脉推注或静脉滴注,但在本组明确溶剂使用情况的291例病例中,仅有75例按照说明书使用,余216例报告均未按照说明书推荐内容使用。使用葡萄糖注射液215例(38.95%)、氯化钠注射液69例(12.50%)。联合用药情况见表5;溶剂使用情况表6。⑥不良反应/事件累及器官/系统。本组资料中,注射用七叶皂苷钠主要累及心血管系统(40.00%)、皮肤及其附件(18.56%),其中静脉炎、静脉硬化等心血管系统损害占不良反应/事件总例次的40.00%。不良反应/事件累及器官/系统及临床表现分布见表7(表中,由于部分病例累及两个或两个以上器官/系统,故总例次数>实际病例数)。

表1 发生不良反应/事件患者年龄分布

Tab 1 Distribution of patients' age in ADR/ADE cases

年龄,岁	例数	构成比,%
≤18	1	0.18
19~60	116	21.01
>60	77	13.95
不详	358	64.86
合计	552	100

2.2 说明书分析结果

共收集到12家企业注射用七叶皂苷钠说明书,分别为哈尔滨珍宝制药、哈尔滨圣泰生物制药、湖南一格制药、无锡凯

表2 用药原因分布

Tab 2 Distribution of medication reasons

用药原因	例数	构成比, %
创伤/术后肿胀	238	43.12
脑血管疾病	46	8.33
腰椎间盘突出	19	3.44
抗炎	41	7.43
右下肢静脉血栓肿胀	1	0.18
神经麻痹	1	0.18
胆结石	1	0.18
不详	205	37.14
合计	552	100

表3 用药剂量分布

Tab 3 Distribution of drug dosage

给药剂量	例数	构成比, %
≤20 mg	345	62.50
>20 mg	109	19.75
不详	98	17.75
合计	552	100

表4 不良反应/事件发生时间

Tab 4 The occurrence time of ADR/ADE

时间	例数	构成比, %
≤30 min	13	2.36
31 min~1 d	38	6.88
>1~2 d	8	1.45
>2~3 d	49	8.88
>3~4 d	2	0.36
>4~5 d	7	1.27
>5~6 d	4	0.72
≥7 d	35	6.34
不详	396	71.74
合计	552	100

表5 联合用药情况

Tab 5 Drug combination of ADR cases

用药方式	例数	构成比, %
单独用药	357	64.67
联合用药	195	35.33
合计	552	100

表6 溶剂使用情况

Tab 6 Application of solvents

溶剂	例数	构成比, %
5%葡萄糖注射液	209	37.86
10%葡萄糖注射液	6	1.09
0.9%氯化钠注射液	69	12.50
5%葡萄糖氯化钠注射液	7	1.27
不详	261	47.28
合计	552	100

夫制药、福建闽东力捷迅药业、北京四环科宝制药、武汉普生制药、武汉长联来福制药、常州金远药业、南京南大药业、武汉爱民制药、山东绿叶制药。

对收集到的12家企业说明书对比分析发现,这些说明书适应症、用法用量、不良反应/事件、禁忌、儿童用药等项描述基本一致(表8),但部分项下信息缺失。具体表现在:1)警示语:仅2家企业在说明书中标注有“肾损伤、肾衰竭、肾功能不全患者禁用;对本品成分过敏者禁用”和“肾损伤、肾衰竭、肾功能不全患者禁用;孕妇及对本品成分过敏者禁用”的警示语。2)

表7 不良反应/事件累及器官/系统及临床表现

Tab 7 Organs or systems involved in ADR/ADE and main clinical manifestations

累及器官/系统	例次	构成比, %	临床表现(例次)
心血管系统	306	40.00	静脉炎(224)、静脉硬化(54)、血管硬化(19)、血管闭塞(5)、血管刺激(3)、静脉萎缩(1)
皮肤及其附件	142	18.56	局部疼痛(104)、皮疹(14)、水疱(6)、局部肿痛(5)、瘙痒(5)、局部肿胀(4)、注射部位瘀斑(2)、皮下坏死(1)、斑丘疹(1)
胃肠道系统	99	12.94	恶心(42)、呕吐(41)、便秘(15)、口腔溃疡(1)
中枢神经系统	61	7.97	头晕(29)、嗜睡(29)、烦躁(1)、大小便失禁(1)、抽搐(1)
全身性损害	52	6.80	乏力(27)、过敏反应(12)、发热(4)、潮红(3)、肌酐升高(2)多汗(2)、过敏性休克(2)
肝肾功能损害	46	6.01	肾功能损伤(34)、肝功能损伤(8)、血尿(3)、尿滞留(1)
呼吸系统	31	4.05	呼吸困难(26)、呼吸急促(3)、喉头水肿(1)、胸闷(1)
心率及心律失常	22	2.88	心动过缓(21)、心动过速(1)
其他	6	0.78	听力下降(2)、血压升高(2)、横纹肌溶解(1)、视物模糊(1)
合计	765	100	

用法用量:说明书仅标注“不宜用本品治疗儿童心脏手术后肿胀”,但缺乏治疗儿童心脏手术后肿胀外的其他用药信息。3)不良反应/事件项描述过于简单,未见有静脉炎等静脉刺激等易发不良反应/事件的风险提示。4)老年用药:11家企业的说明书中老年用药项信息缺失,仅1家企业描述有“老年人肾功能有所衰退,用药过程应密切注意肾功能情况”。5)药物过量:10家企业的说明书中药物过量项信息缺失,仅2家企业描述有肾功能损害的风险提示。6)12家企业产品有效期也有差异:10家企业有效期标注为24个月,山东绿叶制药有限公司和武汉爱民制药有限公司有效期标注为36个月。

表8 注射用七叶皂苷钠说明书相同项

Tab 8 The same items of the instructions for Sodium aescinate for injection

适应症	用于脑水肿、创伤或手术所致肿胀,也用于静脉回流障碍性疾病
用法用量	静脉注射或静脉滴注。成人按质量每日0.1~0.4 mg/kg,或取本品5~10 mg溶于10%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液250 ml中静脉滴注;也可取本品5~10 mg溶于10%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液10~20 ml中静脉推注。重症患者可多次给药,但一日总量不得超过20 mg。疗程7~10 d
不良反应	(1)可见注射部位局部疼痛、肿胀,经热敷可使症状消失;(2)偶有过敏反应,可按药物过敏处理原则治疗
禁忌	(1)肾损伤、肾衰竭、肾功能不全患者禁用;(2)孕妇禁用;(3)对本品成分过敏者禁用
孕妇及哺乳期妇女用药	孕妇禁用,哺乳期妇女慎用
儿童用药	不宜用本品治疗儿童心脏手术后肿胀
药物相互作用	与下列各类药物联合使用时要谨慎:(1)血清蛋白结合率高的药物;(2)能严重损害肾功能的药物;(3)皮质激素类药物;(4)含碱性基团的药物(配伍时可能发生沉淀)

3 讨论

3.1 不良反应/事件与用药剂量

注射用七叶皂苷钠说明书中明确指出,每次5~10 mg 静脉滴注或推注,重症患者可多次给药,但每日总量不得超过20 mg。552例病例中,注射用七叶皂苷钠日剂量从5~40 mg不等,345例按照说明书使用,109例日剂量>20 mg,超过说明书中规定的最大剂量。有研究表明^[9],提高注射用七叶皂苷钠使用剂量不仅不能显著提高疗效,反而可能增加不良反应/事件。因为剂量与肾毒性有明显的相关性。2006年,国家食品药品监督管理局据此修订了药品说明书,规定日剂量不得>20 mg^[4]。因此,建议严格按照说明书规定的剂量使用,以减少严重不良反应/事件的发生。

3.2 不良反应/事件与发生时间

明确不良反应/事件发生时间的156例病例中,发生的时间短则为首次用药3 min后,最长的为连续用药30 d后发生,可发生在用药后3 min~30 d的各个时间段,但多发生在用药1 d以上,说明注射用七叶皂苷钠所致不良反应/事件多为迟发型,这与文献中报道的注射用七叶皂苷钠所致不良反应/事件多为迟发型一致^[6]。因此,建议临床医务人员应重点观察患者连续用药1 d以后的各个时间段的临床反应。

3.3 不良反应/事件与联合用药和溶剂

药品说明书中明确指出肾毒性较大的药物不宜与之配伍,与皮质激素类药物联合使用时要谨慎。但本组资料中联用的抗菌药物中有肾毒性药物西索米星、哌拉西林钠他唑巴坦钠和皮质激素类药物甲强龙、甲泼尼龙。另外,说明书中也明确提到将该药溶于10%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液静脉推注或静脉滴注,但在本组明确溶剂使用情况的291例病例中,仅有75例按照说明书使用。溶剂选用不当可影响药物溶液的稳定性。注射用七叶皂苷钠含有A、B、C、D 4种不同的成分,而这4种成分的比例与该药的刺激性有关^[6],将七叶皂苷溶液的pH值调节至7.4可使各种程度静脉炎的发生率明显下降,且对有效成分皂苷含量和稳定性影响不大^[7]。因此,医师在临床使用注射用七叶皂苷钠时要注意避免合并使用肾毒性药物和激素类药物,严格按照说明书中要求配制药物溶液和进行配伍,以减少严重不良反应/事件的发生。

3.4 不良反应/事件临床表现

从表8可以看出,注射用七叶皂苷钠不良反应/事件主要累及心血管系统(40.00%)、皮肤及其附件(18.56%)、胃肠系统(12.94%)等,临床主要表现为静脉炎、局部疼痛、静脉硬化等注射部位反应。对比药品说明书,静脉炎、静脉损伤等静脉刺激反应未在说明书中给予风险提示。

探讨注射用七叶皂苷钠致静脉炎的原因,主要有以下几个方面:①该制剂含有七叶皂苷钠A、B、C和D 4种成分,此外还含有少量的糖元、苷元、脱酰基的降解产物和其他杂质^[1],静脉给药对血管刺激大,药物本身的刺激性和药物中的微粒可能是导致静脉炎的原因;②每日用量大及溶液浓度高是临床应用注射用七叶皂苷钠导致静脉炎一个重要的原因^[7];③正常

人体血液的pH值为7.35~7.45,在此范围以外的溶液均会干扰血管内膜的正常代谢和机能,对血管内皮细胞造成损伤,导致静脉炎的发生^[9]。本组资料中明确溶剂使用情况的244例病例中有210例为使用葡萄糖注射液,而葡萄糖注射液pH值通常为3.2~5.5,因此建议最好选择氯化钠注射液作为溶剂使用。

3.5 说明书对比分析

12家企业药品说明书适应证、用法用量、不良反应/事件、注意事项、药物相互作用等项描述基本一致,但部分项下信息缺失,如仅2家企业有警示语,且内容有所差异;1家有药物过量信息;1家有老年用药信息;12家企业产品有效期描述存在差异;用法用量项部分仅有成人用药剂量,缺乏儿童用药信息。建议国家药品监管部门对说明书进行统一修订。如,(1)增加“肾损伤、肾衰竭、肾功能不全患者禁用。孕妇及对本品成分过敏者禁用”警示语;(2)在用法用量项补充儿童用药数据;(3)不良反应项增加“可致静脉炎、静脉发红、静脉硬化等静脉刺激反应”;(4)有效期参考《中国药典》(2010年版)和2006年国家修改说明书通知,统一修改为24个月(2年);(5)督促国内企业对该产品进行上市后再评价,规范该药4种成分比例范围,明确其不良反应/事件,为产品安全性提供证据。

注射用七叶皂苷钠由于疗效确切而被广泛使用,但鉴于其易引发静脉炎的风险,建议临床使用时应注意:(1)选择合适的剂量和配液浓度;(2)宜选用较粗的静脉,避免使用血液循环较差的部位,防止药液泄漏;(3)输液速度要慢;(4)输液中应密切观察,尽量争取早发现ADR;(5)输液中或输液后局部热敷以预防静脉炎。

参考文献

- [1] 熊丹东,雷招宝,李永安.β-七叶皂苷钠注射液致过敏性休克[J].药物流行病学杂志,2010,19(6):364.
- [2] 苏喜改,白莉.七叶皂苷钠致双手背部静脉血管萎缩[J].药物不良反应杂志,2005,7(1):50.
- [3] 尹丽华,汪利芬,李信炯.七叶皂苷钠合理应用[J].医药导报,2010,29(2):260.
- [4] CFDA. 关于修订注射用七叶皂苷钠说明书的通知[EB/OL].[2006-02-21].<http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0844/10512.html>.
- [5] 林慧,梅全喜,曾聪彦.β-注射用七叶皂苷钠不良反应文献分析[J].海峡药学,2010,22(3):216.
- [6] 薛云丽,侯金玲,王芄.不同组成比例的七叶皂苷钠抗炎作用及急性毒性研究[J].齐鲁药事,2009,28(5):305.
- [7] 陈宁.20例注射用七叶皂苷钠致静脉炎的相关因素分析[J].中国药物警戒,2009,6(10):595.
- [8] 吕艳.静脉输液并发静脉炎预防性护理的研究进展[J].护理研究,2003,17(8):880.

(收稿日期:2014-11-25 修回日期:2015-04-27)

(编辑:李 劲)