

单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液致不良反应56例文献分析

谢晓燕*,李清芳*(开封市食品药品检验所,河南开封 475000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)08-1067-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.08.18

摘要 目的:探讨单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液致不良反应(ADR)发生的特点、一般规律及相关风险因素,为临床安全用药提供参考。方法:以“单唾液酸四己糖神经节苷脂”“不良反应”等为检索词,检索中国期刊全文数据库、万方数据库、维普中文科技期刊数据库自数据库最早收录的时间至2014年10月,按纳入与排除标准进行文献筛选,对得到的病例资料进行提取和统计分析。结果:共纳入19篇文献,涉及56例患者,其中男、女性别比例为6.17:1.0~9、≥60岁患者居多,各有25、17例(分别占44.64%、30.36%);ADR可累及多个器官/系统,以发热(29例)、寒战(28例)最为常见,严重者致格林-巴利综合征、过敏性休克等。结论:临床应重视单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液引发的ADR,密切防范ADR的发生,生产企业应尽快完善说明书,确保临床用药安全。

关键词 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液;不良反应;文献分析

Literature Analysis of 56 Cases of Adverse Drug Reactions Induced by Monosialotetrahexosylganglioside Sodium Injection

XIE Xiaoyan, LI Qingfang (Kaifeng Institute for Food and Drug Control, Henan Kaifeng 475000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the general pattern, characteristics and related risk of adverse drug reaction (ADR) induced by Monosialotetrahexosylganglioside sodium injection, and to provide reference for safe use of drugs in the clinic. METHODS: Using “monosialotetrahexosylganglioside” and “ADR” as keywords, literatures were retrieved from CJFD, Wanfang and VIP database according to inclusion and exclusion criteria in Oct. 2014, and cases reports were extracted and analyzed statistically. RESULTS: A total of 19 literatures were included, involving 56 patients, with the ratio of male to female was 6.17:1, and the most of patients aged 0-9 years, ≥60 years, accounting for 44.64% (25 cases), 30.36% (17 cases). Multiple organs or systems were involved in ADR; the most common reactions are fever (29 cases) and shiver (28 cases), etc., and severe ADR can cause green-barry syndrome, anaphylactic shock, etc. CONCLUSIONS: Thus, it is important to pay attention to ADR caused by Monosialotetrahexosylganglioside sodium injection, to prevent the occurrence of serious ADR, to perfect drug instructions, and to ensure clinical safe administration.

KEYWORDS Monosialotetrahexosylganglioside sodium injection; Adverse drug reaction; Literature analysis

更需要仔细观察和吸取经验,及时发现,及时处理。此外,大部分儿童发生的ADR经过医务人员的干预处理和对症治疗后都有良好的转归。

3.6 ADR报告人职业类型分布

在378例儿童ADR中,其中由护士和医师呈报364例(96.30%),这与医师和护士在临床一线工作中直接接触患者有关,还与我院通过宣传ADR知识,增强其对ADR的监测和上报工作重要性的认识有关。药师上报的ADR主要源于临床药师进行药学查房和医嘱审核时发现的ADR。医师及护士从事临床一线工作,能够及时发现和上报ADR,有助于减少ADR对患儿的伤害和促进临床安全、合理用药。

总之,由于儿童患者生理功能的特殊性,对药物反应的个体差异较大,临床用药中需严格掌握药物的适应证、给药途径、给药方法和给药速度等,以避免和减少ADR的发生;对发生的ADR,应及时根据患儿生理功能的特殊性给予相应的对症治疗,以减少ADR对患儿的损伤;具备条件的医院可积极开展血药浓度监测,争取实施个体化给药方案,以促进儿童安

全、合理用药。

参考文献

- [1] 杨焕.国内外药物不良反应监测发展概况[J].中国临床药理学杂志,2009,25(1):75.
- [2] 李智平.我国儿童药物不良反应监测的过去、现在与展望[J].儿科药学杂志,2011,17(1):11.
- [3] 王荣乐,赵庚昊,史强,等.北京儿童医院药物不良反应123例分析[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(4):176.
- [4] 何莉梅,彭翠英,张海霞,等.325例儿童药品不良反应报告分析[J].中国药物警戒,2014,11(3):172.
- [5] 刘伟静,孙云龙,韦冠,等.126例儿童临床用药不良反应调查分析[J].中国药事,2014,28(1):101.
- [6] 王希斌,黄振光,刘滔滔,等.我院776例药品不良反应报告分析[J].中国药房,2013,24(30):2850.
- [7] 杨威,吴丽华,黄伟侨,等.我院228例药品不良反应报告分析[J].中国医院药学杂志,2008,28(16):1431.
- [8] 韩娟,谢芸.药物不良反应243例报告分析[J].中国医药,2011,6(9):1119.

(收稿日期:2015-06-14 修回日期:2015-12-10)

(编辑:李劲)

* 药师,硕士。研究方向:药品安全性监测。电话:0371-23797099。E-mail:49771040@qq.com

通信作者:副主任药师。研究方向:药品检验及药品安全性监测。电话:0371-23797099。E-mail:kfadr@126.com

单唾液酸四己糖神经节苷脂钠是从猪脑中提取制得的对神经细胞功能损伤具有修复作用的物质,其能促进由多种原因引起的中枢神经系统损伤后的功能恢复,对损伤后继发性神经退化有保护作用,并可改善脑的血流动力学参数和减轻损伤后的脑水肿,临床上主要用于治疗血管性或外伤性中枢神经系统损伤以及帕金森综合征。近年来,单唾液酸四己糖神经节苷脂广泛应用于临床治疗,但随着该药的广泛应用,其不良反应(ADR)也屡有发生。为研究单唾液酸四己糖神经节苷脂注射液ADR发生的特点、一般规律及相关风险因素,笔者全面收集了该药ADR的相关文献,对其安全性数据进行分析,以期为临床安全用药提供参考。

1 资料和方法

1.1 资料来源

检索中国期刊全文数据库(CJFD)、万方数据库、维普中文科技期刊数据库(VIP),检索时间范围均为自数据库最早收录的时间至2014年10月。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:检索单唾液酸四己糖神经节苷脂注射液ADR的文献,研究类型包括个案报告、病例系列研究、队列研究、类实验、随机对照试验(RCT)。

排除标准:ADR描述不清或未描述的;明确无ADR发生的;明确不为单唾液酸四己糖神经节苷脂注射液引起的文献;重复发表的文献;二次文献研究;实验研究、综述、摘要类文献。

1.3 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、合并用药、临床表现及预后进行统计、分析。

2 结果

根据纳入与排除标准进行文献筛选,共获得19篇有效文献,涉及56例患者,分别按照“1.3”项下方法等进行统计、分析。

2.1 患者性别与年龄

56例病例中,男性37例,女性6例,13例性别不详,男女比例为6.17:1。年龄最小者仅1月龄,年龄最大者91岁,其中,0~9岁,共26例,占46.44%。发生ADR患者的性别与年龄分布见表1。

表1 发生ADR患者的性别与年龄分布

| 年龄,岁 | 男性,例 | 女性,例 | 不详,例 | 合计,例 | 构成比,% |
|-------|-------|-------|-------|------|-------|
| 0~9 | 17 | 3 | 5 | 25 | 44.64 |
| 10~18 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1.79 |
| 19~59 | 9 | 3 | 0 | 12 | 21.43 |
| ≥60 | 10 | 0 | 7 | 17 | 30.36 |
| 不详 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1.79 |
| 合计,例 | 37 | 6 | 13 | 56 | |
| 构成比,% | 66.07 | 10.71 | 23.21 | | 100 |

2.2 用药原因

56例病例中,用药原因主要为小儿脑性损伤、瘫痪,脑血管疾病,脑部外伤,阿尔茨海默病,脑部感染性疾病及帕金森综合征。用药原因分布见表2。

2.3 用药剂量

表2 用药原因分布

Tab 2 Distribution of medication reasons

| 用药原因 | 例数 | 构成比,% |
|-----------|----|-------|
| 小儿脑性损伤、瘫痪 | 25 | 44.64 |
| 脑血管疾病 | 11 | 19.64 |
| 脑部外伤 | 8 | 14.29 |
| 阿尔茨海默病 | 7 | 12.50 |
| 脑部感染性疾病 | 3 | 5.36 |
| 帕金森综合征 | 2 | 3.57 |
| 合计 | 56 | 100 |

单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液药品说明书中明确指出,每日20~40 mg,遵医嘱1次或分次肌内注射或缓慢静脉滴注。在病变急性期(如急性创伤):每日100 mg,静脉滴注;2~3周后改为维持量,每日20~40 mg,一般6周。对帕金森综合征,首剂量500~1 000 mg,静脉滴注;第2日起每日200 mg,皮下、肌内注射或静脉滴注,一般用至18周。本组资料中所有病例用药剂量均符合药品说明书规定

2.4 ADR发生时间

由于部分文献对ADR发生时间的描述不够详尽,有53.57%的ADR未明确发生时间。在56例病例中,ADR发生时间最短为首次用药1 min后^[1],较长的为连续用药14 d后发生^[2]。ADR发生时间分布见表3。

表3 ADR发生时间分布

Tab 3 Distribution of ADR occurrence time

| 时间 | 例数 | 构成比,% |
|---------|----|-------|
| ≤30 min | 8 | 14.29 |
| 第1天 | 7 | 12.50 |
| 第2天 | 1 | 1.79 |
| 第7天及以后 | 10 | 17.86 |
| 不详 | 30 | 53.57 |
| 合计 | 56 | 100 |

2.5 联合用药

56例病例中,联合用药时发生的ADR有9例,占16.07%。联合用药情况见表4。

表4 联合用药情况

Tab 4 Status of the drug combination

| 用药方式 | 例数 | 构成比,% |
|------|----|-------|
| 单独用药 | 28 | 50.00 |
| 联合用药 | 9 | 16.07 |
| 不详 | 19 | 33.93 |
| 合计 | 56 | 100 |

2.6 ADR累及器官/系统及临床表现分布

56例病例中,单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液主要为全身性损害(66.67%),主要表现为发热、寒战、口唇发绀、肢体发绀、冷汗等,以及皮肤及其附件和心血管系统损害等。ADR累及器官/系统及临床表现分布见表5(由于部分病例累及两个或以上器官/系统,故例次数大于病例数)。

3 讨论

3.1 ADR与患者性别、年龄的关系

从表1可以看出,除去描述不详的病例外,男、女性发生ADR比例为6.17:1,男女性间差异有统计学意义,这可能与男性对神经节苷脂的致敏原敏感性较高有关^[3],有待进一步探讨。年龄分布以0~9岁儿童构成比最高。究其原因,一是单

表5 ADR累及器官/系统及临床表现分布

Tab 5 Organs or systems involved in ADR and clinical manifestations

| 累及器官/系统 | 临床表现(例次) | 例次 | 构成比, % |
|---------|---|-----|--------|
| 全身性 | 发热(29)、寒战(28)、口唇发绀(19)、肢体发绀(6)、冷汗(4)、过敏性休克(2)、四肢厥冷(2)、面色苍白(1)、面色发绀(1) | 92 | 66.67 |
| 皮肤及其附件 | 皮疹(4)、水疱(1)、红斑疹(1)、瘙痒(3)、多形性红斑(1) | 10 | 7.25 |
| 心血管系统 | 脉快(4)、心动过速(1)、心悸(4)、心前区不适(1) | 10 | 7.25 |
| 中枢神经系统 | 头晕(3)、头昏(1)、淡漠(2)、颤抖(2) | 8 | 5.80 |
| 呼吸系统 | 呼吸困难(1)、呼吸急促(1)、双肺啰音(1)、胸闷(3) | 6 | 4.35 |
| 胃肠道系统 | 恶心(1)、呕吐(2) | 3 | 2.17 |
| 其他 | 格林-巴利综合征(7)、血压一过性下降(1)、急性多发性神经根炎(1) | 9 | 6.52 |
| 合计 | | 138 | 100 |

唾液酸四己糖神经节苷脂在因缺氧导致脑性损伤、瘫痪的儿童尤其是新生患儿中使用率较高;二是该药品无儿童用药依据,药品说明书中仅有成人服用剂量,儿童使用时多参照成人剂量;三是不排除儿童年龄和生理特点导致其使用单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液易引起ADR。

3.2 ADR发生时间分析

明确ADR发生时间的26例病例中,ADR发生在用药后1 min~14 d的各个时间段,但多发生在用药1 d以上,说明单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液所致ADR多为迟发型。提示医务人员在用药过程中除了要密切注意该药的ADR速发情况外,更要注意观察迟发情况。

3.3 ADR与联合用药的关系

统计结果表明,单独使用单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液和联合用药均可导致ADR的发生。在联合用药情况下,应充分考虑药物相互作用,适当调整用药剂量和时间间隔,以确保用药安全。

3.4 ADR临床表现

从表5可以看出,单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液的ADR主要为发热、寒战、口唇发绀、格林-巴利综合征、肢体发绀、皮疹及冷汗等。单唾液酸四己糖神经节苷脂从猪脑中提取,生产工艺复杂,需经提取、水解、层析、分离、洗脱、沉淀等程序,上述过程可能会残留其他神经节苷脂类化合物或有机溶剂等杂质^[4-6],这些杂质有可能作为抗原参与体内变态反应,导致ADR。另一方面,患者本身的敏感体质及危重的病情也增大了用药风险。由于单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液的适用对象多为缺血、缺氧、脑损伤等病情较为危重的患者,其ADR不容易被发现或易被病情掩盖,因此使用该药时应密切观察患者对药物的耐受性及可能出现的ADR,一旦发现异常情况应立即停药,避免发生更严重的ADR。

另一个值得关注的是,单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液致格林-巴利综合征。神经节苷脂与格林-巴利综合征的关系早在1985年已引起国外学者注意。Sekiguchi Y、Uncini A等^[7-8]发现,格林-巴利综合征患者血清抗神经节苷脂单克隆抗体(抗神经节苷脂抗体)呈高表达,并指出格林-巴利综合征可能与血清抗神经节苷脂抗体表达变化有关,此后亦经多项研究证实。随后的研究发现,注射外源性神经节苷脂可诱导患者体

内产生抗神经节苷脂抗体,引起自身免疫性脱髓鞘病变或轴突变性,出现神经节苷脂相关性格林-巴利综合征表现^[9-10]。神经节苷脂引起吉兰-巴雷综合征的假设同时受到患者血清学检测结果的佐证^[9]。匡培根^[11]指出,在14 000例使用神经节苷脂类治疗的患者中,至少20例出现神经系统疾病,如侧索硬化症或格林-巴利综合征。有文献报道,经神经节苷脂治疗后的急性轴索性格林-巴利综合征的发病时间大多为神经节苷脂治疗后的第5~15天^[12],而本组病例中格林-巴利综合征的发病时间与该结果相近。因此,提醒医师和患者在使用该药时要密切观察,一旦出现神经系统异常情况应立即停药,积极治疗,避免出现严重不良后果。

3.5 完善药品说明书

药品说明书是指导临床正确合理用药的重要依据,通过对比分析单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液的说明书发现,国内企业说明书描述基本一致,部分项目信息缺失或描述过于简单,不能正确指导临床合理用药:(1)用法用量仅标注有成人用法用量,无儿童用药指导;(2)ADR描述过于简单,仅提示少数患者使用后出现皮疹的情况;(3)说明书中安全性用药信息中均无儿童、老人等特殊人群用药信息。建议生产企业补充相关实验研究,完善儿童用药数据和用药安全信息,切实发挥药品说明书指导临床合理用药的安全保障作用。

本文通过对单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液致ADR的分析,提醒医师和药学工作者,使用此药时应密切注意ADR的发生,一旦发生应立即停药,并迅速采取救治措施,确保患者生命安全;同时,建议药品生产企业重视和加强对单唾液酸四己糖神经节苷脂钠的安全性监测,完善药品说明书。

参考文献

- [1] 汤学超,杨曙光.单唾液酸四己糖神经节苷脂致过敏性休克1例[J].药学服务与研究,2013,13(5):363.
- [2] 蒋科,王学峰,曾可斌.单唾液酸四己糖神经节苷脂相关性吉兰-巴雷综合征:3例报告并文献复习[J].中国现代神经疾病杂志,2013,13(4):330.
- [3] 林彩梅,庄嘉鑫,陈皓洁.神经节苷脂临床应用不良反应观察[J].福建医药杂志,2007,29(3):130.
- [4] 刘晓冬,代贵江,李小圆.单唾液酸四己糖神经节苷脂提取工艺的研究[J].中国医学工程,2011,19(3):137.
- [5] 王华,徐媛,梁锋,等.高效液相色谱-串联质谱法分离鉴定单唾液酸四己糖神经节苷脂中的杂质[J].色谱,2009,27(1):29.
- [6] 刘勤,谢剑伟.单唾液酸四己糖神经节苷脂杂质检查及含量测定方法的研究[J].药物分析杂志,2005,25(2):153.
- [7] Sekiguchi Y, Uncini A, Yuki N, et al. Antiganglioside antibodies are associated with axonal Guillain-Barré syndrome: a Japanese-Italian collaborative study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012,83(1):23.
- [8] Uncini A. A common mechanism and a new categorization for anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies[J]. *Exp Neurol*, 2012,235(2):513.
- [9] Illa I, Ortiz N, Gallard E, et al. Acute axonal Guillain-Barré syndrome with IgG antibodies against motor axons

某院1 731例药品不良反应报告分析

钱妍^{1*}, 何晶晶², 明鑫², 蒲洋洋², 胡敏², 杜成凤², 邓丹^{2#}(1.重庆医科大学附属第二医院药学部, 重庆400010; 2.重庆医科大学公共卫生与管理学院, 重庆400016)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)08-1070-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.08.19

摘要 目的:了解医院药品不良反应(ADR)发生的特点及规律,为临床合理用药提供参考。方法:收集某院2002年1月—2015年7月通过网络系统向国家ADR监测中心上报的1 731份ADR报告,分别按患者性别、年龄、因果关系评价、上报人员身份、ADR转归、涉及药品、给药途径、药物剂型、ADR累及器官/系统及主要临床表现等进行描述性统计分析。结果:1 731份ADR报告中,男性患者640例,女性患者1 091例;41~60岁、≥61岁患者各有676例、568例;严重的ADR 86例,一般的ADR 1 645例,新的ADR 249例,其中严重的ADR 19例;ADR因果关系评价多为“可能”(572例)和“很可能”(859例);上报人员大部分为医师(1 290例,74.52%),其次为药师(323例,18.66%)和护士(118例,6.82%);大部分患者ADR结果为好转和痊愈;ADR报告中涉及给药途径16种,其中口服、静脉滴注为主要给药途径,合计占92.95%;ADR报告中涉及32种药物剂型,以注射剂、片剂和胶囊为主,占总剂型的86.76%。结论:临床应加强ADR的监测和报告工作,尽可能减少静脉用药,特别注意老年患者用药安全性,促进临床合理用药,保障患者用药安全。

关键词 药品不良反应;报告;合理用药;分析

Analysis of 1 731 Cases of ADR in a Hospital

QIAN Yan¹, HE Jingjing², MING Xin², PU Yangyang², HU Min², DU Chengfeng², DENG Dan² (1.Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; 2. School of Public Health and Management, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the regularity and characteristics of adverse drug reaction (ADR) in our hospital, to reduce the incidence of ADR, and to provide reference for clinical rational drug use. METHODS: 1 731 ADR cases reported by our hospital during Jan. 2002 to Jul. 2015 to national ADR monitoring center through the network system were selected and analyzed statistically in respects of gender, age, related drugs, route of administration, causal relationship evaluation, reporting personnel status, ADR results and drug dosage form organs or systems involved in ADR and manifestation. RESULTS: There were a total of 1 731 ADR patients, among which 640 cases were male, and 1 091 cases were female; patients aged 41-60, ≥61 were 676, 568 cases; there were 86 cases of severe ADR and 1 645 cases of general ADR, 249 cases of new ADR, include 19 cases of severe ADR; causal relationship evaluation of ADR was “impossible” (572 cases) and “very likely” (859 cases) as the vast majority of staff reporting; the most of reporters were doctors (1 290 cases, 74.52%), followed by pharmacists (323 cases, 18.66%) and nurses (118 cases, 6.82%); ADR of most patients were improved and recovered. There were 16 routes of administration in ADR cases, among which intravenous infusion and oral administration were the main route of administration, accounting for 92.95%; ADR reports involved 32 kinds of dosage form, which mainly were injection, tablets and capsules, accounting for 86.76%. CONCLUSIONS: Great importance should be attached to ADR monitoring and reporting. We also should reduce the use of intravenous drugs, pay attention to the safety of drug use in elderly patients, promote clinical rational drug use, and ensure the safety of patients.

KEYWORDS ADR; Report; Rational drug use; Analysis

following parenteral gangliosides[J]. *Ann Neurol*, 1995, 38(2):218.

[10] Figueras A, Morales-Olivas FJ, Capellà D, *et al.* Bovine gangliosides and acute motor olynuropathy[J]. *BMJ*,

1992,305(6 865):1 330.

[11] 匡培根.药物引起的神经系统不良反应[M].北京:人民卫生出版社,2001:236.

[12] Scherer B, Pichler S, Bernheimer H, *et al.* Chronic progressive motor polyneuropathy after gangliosidetreatment [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1994,57(2):238.

(收稿日期:2015-03-02 修回日期:2016-01-12)

(编辑:李 劲)

* 副主任中药师。研究方向:临床药学。电话:023-63693109。E-mail:552590989@qq.com

通信作者:副教授,博士。研究方向:人群健康与统计决策。电话:023-68485008。E-mail:ddlinger@126.com