

注射用甘露聚糖肽不良反应因素分析

杨微, 张文周, 林晓贞, 张霓(郑州大学附属肿瘤医院药学部, 郑州 450008)

摘要: 目的 探讨影响注射用甘露聚糖肽不良反应发生的相关因素, 为临床用药提供参考。方法 回顾性分析 2012 年至 2016 年郑州大学附属肿瘤医院上报的注射用甘露聚糖肽药品不良反应(adverse drug reactions, ADR)病例 72 例, 采用 Stata 软件对患者的临床特点和用药信息进行 Logistic 回归分析。结果 注射用甘露聚糖肽常见的 ADR 是皮肤系统损伤(41.7%), 具体临床表现为皮疹; 其次是呼吸系统 ADR(36.1%), 临床表现为胸闷和呼吸困难。肺癌患者更易发生呼吸系统 ADR, 与其他肿瘤相比具有统计学意义($P<0.05$)。高龄和溶媒可能是影响注射用甘露聚糖肽安全性的危险因素, 老年患者应谨慎用药, 配伍溶媒建议选择 0.9%氯化钠。结论 临床使用注射用甘露聚糖肽应严格把握适应证, 对存在潜在风险的患者谨慎用药, 确保临床用药安全。

关键词: 注射用甘露聚糖肽; 肿瘤; 安全性; Logistic 回归; 肺癌

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2018)09-1416-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.09.032

引用本文: 杨微, 张文周, 林晓贞, 等. 注射用甘露聚糖肽不良反应因素分析[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(9): 1416-1418.

Analysis of the Factors of Adverse Reaction of Mannatide for Injection

YANG Wei, ZHANG Wenzhou, LIN Xiaozhen, ZHANG Ni(Department of Pharmacy, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the factors affecting the adverse drugs reaction(ADR) of mannatide for injection in cancer patients, in order to provide reference for the reasonable clinical application. **METHODS** Retrospective analyzed of 72 cases of ADR in Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University from 2012 to 2016, and the clinical characteristics and medication information of patients were analyzed by Logistic regression using Stata software. **RESULTS** The common ADR of mannatide for injection was skin system damage(41.7%), the specific clinical manifestation was skin rash; followed by respiratory system ADR(36.1%), the clinical manifestations were chest tightness and dyspnea. Lung cancer patients were more susceptible to ADR in the respiratory system, which had statistically significant compared with other tumors($P<0.05$). Advanced age and solvent might be a risk factor for mannatide for injection's safety. Elderly patients should be cautious of medication, and 0.9% sodium chloride was recommended to choose as solvent. **CONCLUSION** Indications are strictly grasped in clinical use of mannatide for injection. Attention shall be paid for patients with potential risks to ensure the safety of clinical medication.

KEY WORDS: mannatide for injection; tumor; clinical safety; Logistic regression; lung cancer

甘露聚糖肽属于多糖类物质, 可促进肝脏蛋白质和核酸合成, 具有增强体细胞免疫和体液免疫的功能^[1]。研究证实肿瘤患者多存在免疫功能缺陷, 因此注射用甘露聚糖肽作为肿瘤辅助治疗在临床广泛应用。而近年来, 郑州大学附属肿瘤医院注射用甘露聚糖肽不良反应(adverse reaction, ADR)的报告数量持续偏高, 且严重过敏反应尤为突出, 但目前尚缺乏肿瘤患者使用注射用甘露聚糖肽安全性影响因素的系统分析, 因此本研究检索郑州大学附属肿瘤医院 2012 年—2016 年上报注射用甘露聚糖肽 ADR 报告, 采用 Logistics 回归分析对可能引起注射用甘露聚糖肽 ADR 的相关因素

进行评价, 旨在为临床合理用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过国家药品 ADR 监测系统, “国家中心接受”时间设定为 2012 年 1 月 1 日至 2016 年 12 月 31 日, 药品通用名为“注射用甘露聚糖肽”检索笔者所在医院上报 ADR 报告表并导出 Excel 数据, 包括报告类型、患者性别、年龄、既往药品 ADR 史、原患疾病、ADR 类型、溶媒类型及剂量、ADR 结果等相关信息。

1.2 数据统计及分析方法

应用 Excel 表格建立数据库, 将注射用甘露聚

作者简介: 杨微, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0371)65587775

E-mail: yangwei_0515@163.com

糖肽 ADR 类型设为因变量(Y), 自变量(X)为使用过程中的相关影响因素, 包括患者的临床特点、用法用量、溶媒等, 具体设定年龄为 X_1 、既往药物过敏史 X_2 、基础疾病 X_3 、溶媒的选择 X_4 、单次溶媒剂量 X_5 、原患肿瘤 X_6 。采用 SPSS 19.0 软件对所有数据进行统计分析, 用逐步筛选法筛选变量, 模型准入取 0.10, 剔除水平取 0.15^[2]。

2 结果

2.1 描述性分析

2.1.1 资料的一般情况 本研究共检索注射用甘露聚糖肽 ADR 报告表 72 例, 其中男性 22 例(30.6%), 女性 50 例(69.4%); 年龄构成, 最小患者 11 岁, 最大患者 78 岁, 年龄中位值 53 岁, ≥ 65 岁老年患者为 18 例(25%)。既往有药物过敏史的患者 9 例(12.5%), 导致过敏反应的药物有青霉素、双黄连、奥美拉唑、磺胺类及甲氧胃复安等。合并基础疾病患者有 17 例(23.6%), 常见基础疾病包括高血压、冠心病和脑梗塞。所有发生 ADR 患者经治疗后均好转。原患肿瘤类型及构成比见表 1。

表 1 肿瘤分类及其所占比例($n=72$)

Tab. 1 Tumor types and their proportion($n=72$)

肿瘤类型	例数/例(%)
呼吸系统肿瘤(肺癌)	13(18.1)
消化系统肿瘤(胃癌、结直肠癌)	25(34.7)
骨和软组织肿瘤	11(15.3)
其他(乳腺癌、宫颈癌等)	23(31.9)

2.1.2 ADR 类型 以报告类型进行分类, 其中一般的 ADR 47 例(65.3%)、新的一般的 13 例(18.0%)、严重的 ADR 11 例(15.3%)、新的严重 1 例(1.4%); ADR 累及的器官或系统以皮肤系统(38.9%)和呼吸系统(30.6%)为主, 常见临床表现包括皮疹、瘙痒、胸闷、呼吸困难及血氧饱和度下降等, 具体情况见表 2。

2.1.3 配伍溶媒 注射用甘露聚糖肽说明书中对溶媒无明确要求, 临床常选择的溶媒为 0.9%氯化钠注射液和 5%葡萄糖注射液, 常规稀释浓度为 0.04~0.08 mg·mL⁻¹。具体溶媒选择情况见表 3。

2.2 Logistics 回归分析统计结果

采用 SPSS 19.0 软件进行多因素 Logistics 回归分析, 对筛选到的使用注射用甘露聚糖肽发生 ADR 的病例报告进行统计分析, 进入方程的检验水准为 0.05, 剔除水准为 0.10, 具体结果见表 4。

表 2 ADR 累及的主要器官或系统和临床表现及其构成比

Tab. 2 Major organ or systemic involved and clinical manifestation and its constituent ratio

累及系统或器官	主要临床表现	例数/例(%)
皮肤系统	瘙痒(一般); 皮疹(一般); 荨麻疹(一般)	30(41.7)
呼吸系统	胸闷(一般); 憋气(严重); 呼吸困难(一般、严重); 血氧饱和度下降(一般)	26(36.1)
消化系统	恶心(一般); 呕吐(一般); 腹泻(一般)	8(11.1)
心血管系统	心悸(一般); 出汗、苍白(一般)	4(5.5)
中枢神经系统	烦躁(一般); 头痛(一般); 意识模糊(一般); 头晕(一般)	4(5.5)
全身症状	寒战(一般); 发热(一般); 球结膜水肿(一般); 唇肿胀(一般); 眼周炎(一般)	12(16.7)

表 3 注射用甘露聚糖肽配伍溶媒的使用情况($n=72$)

Tab. 3 The use of mannate for injection with solvent($n=72$)

溶媒类型	例数/例(%)	稀释后终浓度/ mg·mL ⁻¹	例数/例(%)
0.9%氯化钠注射液	52(72.2)	>0.08	2(2.8)
5%葡萄糖注射液	18(25)	0.04~0.08	68(94.4)
果糖注射液	2(2.8)	<0.04	2(2.8)

表 4 ADR 影响因素的 Logistics 回归分析结果

Tab. 4 Result of influence factors of ADR by Logistics regression analysis

因变量(Y)	自变量(X)	优势比(OR)	P 值	95%CI
皮肤系统 ADR	年龄	1.162	0.18	0.322~4.191
	既往过敏史	1.308	0.74	0.253~6.767
	溶媒的选择	3.923	0.09	0.233~4.26
呼吸系统 ADR	年龄	1.846	0.41	0.429~7.932
	既往过敏史	1.078	0.93	0.164~7.066
	基础疾病	1.203	0.38	0.221~6.533
	溶媒的选择	1.880	0.70	0.833~9.631
	原患肿瘤-肺癌	2.140	0.02	0.001~0.537

3 讨论

3.1 注射用甘露聚糖肽安全性与年龄的相关性评价

肿瘤是一种老年性疾病^[3], 约 60%的肿瘤发生在 ≥ 65 岁的老年人。本研究中 ≥ 65 岁患者 ADR 发生率占 25%, 与杨志伟等^[4]报道的老年患者药物 ADR 发生率是相符的。研究结果经 Logistics 回归分析, 虽然未得出高龄与注射用甘露聚糖肽安全性相关的统计学意义, 但在临床应用中仍不能忽视年龄的因素, 因为相关研究表明, 由于老年人机体组成成分、生物转化、排泄以及对药物的反应呈增龄性变化^[5], 因此老年患者药物 ADR 发生率较高, 同时老年患者多合并其他基础疾病, 常见的如高血压, 冠心病等, 导致老年患者存在多药合用的情况, 使药物-疾病和药物-药物相互作用

的概率增加,这也是影响老年患者用药安全的因素之一。因此临床应用注射用甘露聚糖肽时应严重把握适应证和剂量,对于>60岁老年人用药剂量可参照成年人的剂量酌减1/4。

3.2 注射用甘露聚糖肽安全性与溶媒的相关性评价

本研究提示葡萄糖注射液可能是影响注射用甘露聚糖肽用药安全的危险因素,而溶媒具体用量则无明显影响。在注射用甘露聚糖肽说明书的用法用量中对溶媒并无特殊要求,而甘露聚糖肽注射液pH值5.5~7.5,可选用溶媒为0.9%氯化钠注射液,并不宜与其他注射剂配伍使用。每种输液都有规定的pH值范围,对所加入的药物稳定性有一定的影响^[6]。葡萄糖注射液(pH值3.5~5.5)呈弱酸性,在酸性溶液中易降解或一些有机酸类药物不宜与葡萄糖注射液配伍。注射用甘露聚糖肽检验记录显示其为弱酸性(pH值3.0~5.0),应用葡萄糖注射液稀释后可能会影响药物的稳定性,因此建议尽量选用近中性的0.9%氯化钠注射液(pH值4.5~7.0)稀释。

3.3 呼吸系统 ADR 与原患肿瘤的相关性

本研究中呼吸系统 ADR 发生率为 36.1%,其中严重 ADR 有 8 例,占全部严重 ADR 的 72.7%。皮肤系统 ADR 属于过敏反应,过敏反应是药物 ADR 的主要类型,约占全部药物 ADR 的 1/3,且多与患者体质的敏感程度相关而与原患肿瘤的相关性不明显^[7]。张景文^[8]等报道有肺部疾病或肺部疾病史的患者更容易引起严重过敏反应,本研究显示肺癌患者较其他肿瘤更易发生呼吸系统 ADR,且具有统计学差异($P<0.05$)。肺癌患者应用注射用甘露聚糖肽后容易出现呼吸系统症状,包括胸闷、呼吸困难、血氧饱和度下降等,主要考

虑可能与原患肿瘤相关,同时居老年患者肿瘤发病率首位的肿瘤为肺癌,肺癌临床症状多为咳嗽、憋气、胸痛等。

总之,在临床应用过程中应严格掌握适应证,对高龄、肺癌及其他用药潜在风险的患者应谨慎用药,同时参照说明书为避免 ADR 的发生首次给药剂量不宜过大,以 ≤ 10 mg 为宜,再逐渐增大剂量(极量每日 20 mg),且滴速不宜过快,使用期间应加强用药监护。因本研究病例数较少,不能排除统计学偏移的可能,因此对于肿瘤患者使用注射用甘露聚糖肽安全性分析,仍需收集大样本的临床数据深入研究。

REFERENCES

- [1] LIU R. Research progress on polyose material [J]. J Anhui Agric Sci(安徽农业科学), 2005, 33(9): 1722-1725.
- [2] 石庆平, 姜晓东, 桑冉, 等. 参麦注射液不良反应影响因素 Logistic 回归分析[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(7): 587-589.
- [3] ZHANG R P, WANG S L, ZHOU X H, et al. Clinical analysis on elderly patients with cancer: report of 512 cases [J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly(中华老年多器官疾病杂志), 2013, 12(11): 842-844.
- [4] 杨志伟, 王琼, 欧阳敏, 等. 老年患者药物不良反应危险因素[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(23): 6768-6769.
- [5] LU X Y, CHEN W, GONG, Y B, et al. Influence of off-label uses to adverse drug reactions in aged patients [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2014, 31(8): 1010-1013.
- [6] 赵志刚, 高海春, 王爱国, 等. 注射剂的临床安全与合理应用[M]. 北京: 化学工业出版社, 2009: 35-36.
- [7] 殷秀惠, 何琴, 张松, 等. 注射用甘露聚糖肽致 B 型 ADR2 例分析[J]. 中国药师, 2015, 18(1): 125-126.
- [8] ZHANG J W, YANG M Z. Analysis of the relative factors of severe allergic reaction induced by mannate [J]. Chin Hosp Pharm J(中国医院药学杂志), 2014, 34(11): 946-948.

收稿日期: 2018-01-08

(本文责编: 李艳芳)