

中药注射剂过敏反应案例分析及探究

□高 蕊* (中国中医科学院西苑医院 北京 100091)

摘要: 中药注射剂过敏反应是影响其安全应用的重要因素, 作者对中药注射剂上市前临床试验中发生的过敏反应案例进行分析, 探索一种临床预防中药注射剂过敏反应发生的方法, 以期为其临床的安全应用提供技术支持。

关键词: 中药注射剂 不良反应 过敏反应 案例分析

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2010.06.034

中药注射剂所致不良反应中, 由过敏反应引起的占 70%~80%, 其中过敏性休克、过敏性皮疹、全身过敏反应最为常见^[1], 临床上也有发生过敏性休克并导致死亡的病例。作者对中药注射剂上市前临床试验中发生的过敏反应案例进行分析, 探索一种临床预防中药注射剂过敏反应发生的方法, 为临床的安全应用提供支持。

一、清开灵 I 期、II 期临床试验中过敏反应案例分析

依据清开灵冻干粉针剂临床前研究资料及其水针剂既往临床应用文献资料, 为预防临床试验中过敏反应的发生, 探索一种防止临床过敏反应发生的方法。在清开灵冻干粉针的 I 期耐受性临床试验中, 规定受试者入组前均先接受清开灵皮试过敏试验, 皮试试验阳性者不入组, 考虑到皮试阳性有可能是假阳性, 规定可疑阳性者可以入组。入组时皮试法操作方法: 清开灵冻干粉针剂: 200mg (固体含量)/支, 用注射用水 10mL 稀释, 抽 0.1mL, 加注射用水 0.9

mL, 皮下注射 0.1mL, 20min 后观察。阳性的具体判断方法为:

阴性(-): 皮试部位无反应或皮丘直径<3mm, 不痒。

可疑(+): 风团直径 3~5mm, 不痒。

阳性(+): 风团不明显, 但局部充血伴瘙痒, 或风团直径>5mm。

强阳性(++): 风团直径>10mm, 周围充血, 伴伪足, 或有皮试部位以外的反应。

结果: 在入组的健康受试者中, 有两个受试者入组皮试为可疑阳性, 入组后使用清开灵冻干粉针点滴后 20min 内均出现了过敏性皮疹, 停止用药并抗过敏治疗后痊愈。

II 期临床试验为清开灵冻干粉针剂与原剂型清开灵水针剂的随机对照试验, 为保证 II 期临床试验受试者的安全, 严格规定皮试试验阴性者方可入组用药, 清开灵冻干粉针的皮试方法同上, 对照组水针剂的皮试方法为: 清开灵注射液 10mL/支, 取 0.1mL, 加注射用水 1.9mL 稀释配成皮试液, 在前臂肘内侧皮内注射 0.1mL 作皮肤过敏试验, 20min 后参照粉针方法判断阳性反应情况。

收稿日期: 2010-12-01

修回日期: 2010-12-10

* 通讯作者: 高蕊, 主任医师, 主要研究方向: 临床药理研究, Tel: 010-62879814, E-mail: gaor@163.net。

结果:清开灵粉针剂组 132 例,皮试阳性 4 例,皮试阳性率 3.03%。清开灵水针剂组 132 例,皮试阳性 10 例,皮试阳性率 7.6%,比清开灵粉针剂组高,但无统计学差异。清开灵水针皮试阴性组仍有 1 例发生过敏反应,发生率为 0.38%,该受试者在第 2 次输液后 10min 感恶心,欲吐,头晕,面色苍白,当时测 BP80/60mmHg,脉率正常,停用试验药物后 20min,症状缓解,未做对症处理,未再继续用药,研究者判定该不良反应与试验药物有关。

以上案例提示,中药注射剂皮试阳性与过敏反应有密切的相关性。中药注射剂皮试阴性者,有可能为假阴性,用药后仍有可能发生过敏反应,从研究来看,一般较轻,发生率也较低。皮肤过敏试验对减少中药注射剂严重过敏反应的发生有一定的作用,可作为减少临床不良反应的措施之一。

二、苈草冻干粉针剂Ⅲ期临床试验中过敏反应案例分析

苈草冻干粉针剂的Ⅲ期临床试验中,试验组共入组 360 例,试验结束时共发生 2 例过敏反应,主要表现为如下:

案例 1:73 号受试者,女,64 岁。2007 年 4 月 11 日入组静脉输液复方苈草冻干粉针,受试者于输液第 8 天后自觉颈部有痒感,未与医师沟通,此后继续用药,至第 10 天发现头面部、胸、腹、背部、躯干及四肢广泛性红色丘疹,作痒,告知负责医师后停止用药,给予盐酸西替利嗪 10mg,1 天 1 次,口服,维生素 C 片 0.3,1 天 3 次,口服,治疗 10 天,皮疹逐渐消退。在使用试验药过程中,受试者合并用了硝苯地平控释片、比索洛尔、阿司匹林肠溶片、厄贝沙坦、辛伐他汀片、尼麦角林胶囊,均为口服。考虑到受试者同时合并用药较多,研究者无法判定皮疹发生与试验药物的关系。

案例 2:201 号受试者,女性,52 岁,于 2007 年 1 月 28 日开始参加苈草临床试验,当天输液时腹部出现轻度皮疹,瘙痒,未告知研究者,共用药 3 天,1 月 30 日停药,皮疹持续 2 天,未经用药处理消失,研究者判定皮疹发生和试验药物可能有关。

针对临床试验中出现的 2 例过敏反应,为进一步明确皮疹与试验药物的关系,提高苈草冻干粉针剂临床用药的安全性,我们结合多方专家意见,获得伦理委员会批准后进一步开展了“注射用复方苈草

冻干粉针临床过敏反应探索性研究”,研究方法如下:

2 例过敏受试者签署知情同意后,首先进行皮肤点刺试验,点刺液(分别含有下列变应原的活性提取物:花粉、尘螨、动物上皮、羽毛、霉菌、灰尘、食物及其粉末/麸皮)。除常规致敏原外,增加苈草注射液(药物浓度同Ⅲ期临床试验用药),观察受试者是否为过敏体质、以及对苈草过敏情况。若阳性,停止试验;若点刺试验阴性,进一步开展皮下注射过敏试验。

皮下注射过敏试验:苈草冻干粉针剂 100mg(固体含量)/支,用注射用水 10mL 稀释,取 0.1mL,加注射用水 0.9mL,皮下注射 0.1mL。皮下注射 15~20min 后观察。阴性为局部无红肿;阳性表现为局部皮丘红肿,硬结大于 1.5cm,红晕超过 4cm,有时出现伪足,主诉痒感。若阳性,停止试验;若试验阴性,进一步开展 14 天静脉注射试验。注射用量及用法参照Ⅲ期临床试验,试验过程中出现过敏反应均停止试验,给出试验药物安全性评价的最终结论。

结果:73 号受试者点刺试验结果阴性,进一步的皮试试验结果仍阴性,受试者拒绝进一步静脉点滴 14 天用药,考虑该受试者再Ⅲ期临床试验用药期间,合并用药较多,且合并用药中存在皮疹的不良反应,结合受试者过敏试验结果,判断受试者的过敏反应与试验药物无关。201 号受试者皮肤点刺试验结果提示该受试者为过敏体质,对多种过敏源点刺试验阳性,对试验药物弱阳性,进一步进行皮试试验,该受试者对试验药物皮试试验呈强阳性,对试验药物过敏,判断其过敏反应和试验药物有关。根据过敏反应试验结果,初步判断有少数受试者对试验药物有过敏反应,且皮试试验可以提示受试者对药物的过敏情况,为保证临床用药的安全性,建议在药物的说明书中增加用药前进行皮试的要求,皮试阳性者及过敏体质者禁止应用该药。

三、结 论

中药注射剂过敏反应是影响其安全应用的重要因素,应严格掌握中药注射液的使用。应用前应重视对患者既往用药史及过敏史的询问,过敏体质患者的中药注射液过敏反应发生率更高于常人,且往往较严重。尽可能减少合并用药,没有充足的证据支持下,中药注射液不宜其他中、西药注射剂混用。

皮下试验(皮试)目前仍然是西药使用最广泛的

检查过敏反应手段,使用其可以判断因潜在半抗原或是完整蛋白质引起的过敏反应,我们将这种方法试用于中药注射剂的临床试验,可以减少过敏反应的发生,由于中药注射剂过敏反应发生的原因和机制复杂,应从多途径探索预防其发生的方法,对市场上已经有过敏反应发生的中药注射剂,建议其用药前

增加皮试过敏试验,阳性不用药,阴性可用药,可在一定程度上减少敏反应的发生。

参考文献

- 1 刘艳萍.111例中药不良反应报告分析.药物不良反应杂志,2000,2(2):94-97.

Case Analysis of Allergic Reactions Caused by Chinese Medicine Injections

Gao Rui

(Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

Abstract: Adverse Drug Reactions (ADRs) is the key factor to influence the safety of Chinese medicine injections during its application. The occurrence rate of allergic reactions is high (70%-80%). The common ADRs are allergic shock, allergic skin rashes and systemic anaphylaxis. Sometimes, anaphylactic shock can lead to death. Pre-clinical case analysis on allergic reactions of Chinese medicine injections has been conducted and allergic reaction prevention has been explored in order to ensure the safety of Chinese medicine injections.

Keywords: Chinese medicine injection, Adverse drug reactions, Allergic reactions, Case analysis

(责任编辑:张志华 李沙沙,责任译审:王 晶)