

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.12.032

米卡芬净药品不良反应文献分析*

柴双^{1,2}, 展敬伦^{1,2}, 刘晓东^{1,2,Δ}

(1. 中国医科大学附属盛京医院药学部, 辽宁 沈阳 110004; 2. 中国医科大学药学院第二临床药学教研室, 辽宁 沈阳 110001)

摘要:目的 促进米卡芬净的临床合理应用。方法 检索2002年至2021年PubMed、中国期刊全文数据库、万方数据库、中国科技期刊数据库有关米卡芬净药品不良反应(ADR)的文献,利用监管活动医学词典(MedDRA)对米卡芬净单用及合并用药引起的ADR症状进行编码,并对ADR症状累及系统/器官进行分类。结果 共纳入文献78篇,其中中文40篇,英文38篇;共收集米卡芬净ADR 1 278例次,包括单独用药1 268例次和合并用药10例次,累及消化、血液等系统;其临床表现复杂多样,其中以转氨酶升高、发烧、恶心呕吐为主。结论 米卡芬净ADR可累及全身多个系统/器官,应注意加强对其监测(特别是某些特殊ADR的监测),以保证用药安全性和合理性。

关键词:米卡芬净;药品不良反应;文献分析;合理用药

中图分类号:R978.5;R969 文献标志码:A 文章编号:1006-4931(2022)12-0127-03

Adverse Drug Reactions Induced by Micafungin: A Literature Analysis

CHAI Shuang^{1,2}, ZHAN Jinglun^{1,2}, LIU Xiaodong^{1,2}

(1. Department of Pharmacy, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning, China 110004; 2. Department of the Second Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, China Medical University, Shenyang, Liaoning, China 110001)

Abstract: Objective To promote the rational clinical application of micafungin. **Methods** The studies related to adverse drug reactions (ADRs) induced by micafungin in PubMed, CJFD, WanFang and VIP databases from 2002 to 2021 were searched. The symptoms of ADRs induced by micafungin alone and combined with other drugs were coded by MedDRA, and the systems/organs involved in symptoms of ADRs were classified. **Results** Seventy-eight studies were included, including 40 studies in Chinese and 38 studies in English. A total of 1 278 cases of ADRs induced by micafungin were collected, including ADRs induced by micafungin alone (1 268 cases) and ADRs induced by micafungin combined with other drugs (10 cases), involving digestive and blood systems, and the clinical manifestations were complex and varied, among which elevated transaminases, fever, nausea and vomiting were the main ones. **Conclusion** ADRs induced by micafungin can affect many systems of the whole body. Physicians should pay attention to strengthen the monitoring of ADRs (especially some specific ADRs) to ensure the safety and rationality of medication.

Key words: micafungin; adverse drug reactions; literature analysis; rational drug use

米卡芬净属水溶性棘白菌素类抗真菌药物,商品名为Mycamine,于2002年12月在日本上市,2005年3月通过美国食品药品监督管理局(FDA)认证^[1]。米卡芬净的抗菌机制为抑制真菌细胞中1,3-β-D葡聚糖的合成,通过非竞争性抑制其合成酶活性,从而抑制真菌细胞壁合成^[2]。米卡芬净于2007年在国内上市,被批准用于治疗由念珠菌属和曲霉菌引起的真菌血症、呼吸道真菌感染、胃肠道真菌感染^[3-4]。米卡芬净在我国上市时间不长,为了解其药品不良反应(ADR)发生类型的一般规律和特点,促进其临床合理应用,本研究中检索了相关文献进行统计分析。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:临床或临床试验中有关米卡芬净ADR

症状及统计的相关报道。

排除标准:非全文文献、综述性文献、动物实验研究,以及其他与米卡芬净ADR无关的文献和信件类报道,或对同一病例的重复报道及患者基本资料不完整的报道。

1.2 方法

检索PubMed、中国期刊全文数据库、万方数据库、中国科技期刊数据库,以“micafungin”“mycamine”“adverse drug reaction”为英文关键词,“米卡芬净”“药品不良反应”为中文关键词进行检索。检索时限为2002年至2021年。

采用Excel软件对作者姓名、文献类别、患者性别、年龄、药品名称、用法用量、ADR发生症状等信息进行统计分析。采用监管活动医学词典(MedDRA)中的首选

*基金项目:中国医科大学附属盛京医院2020年40工程[M0723]。

第一作者:柴双,女,在读硕士研究生,研究方向为临床药学,(电子信箱)cs15776565844@163.com。

Δ通信作者:刘晓东,男,博士,副教授,研究方向为临床药学,(电子信箱)liuxd@sj-hospital.org。

用语(PT)对ADR症状进行编码,并将ADR症状按系统器官(SOC)分类。

2 结果

2.1 一般情况

共检索获得相关文献78篇,其中中文40篇,英文38篇;患者年龄0~91岁;明确性别患者4131例,男2469例,女1662例;发生ADR1124例患者,且仅个别患者的性别和年龄明确。

2.2 给药途径及剂量

所有患者的给药途径均为静脉滴注。给药剂量多为100 mg/d或4 mg/(kg·d),无负荷剂量^[5]。

2.3 ADR

米卡芬净引起的ADR1278例次,其中单独用药发生ADR1268例次,合并用药10例次;涉及消化、血液等多个系统,共计83种临床表现,其中最常见临床表现为转氨酶升高、发烧、呕吐。详见表1。

2.4 转归

米卡芬净引起的ADR病例中除3例死亡(1例呼吸循环衰竭,另2例呼吸循环衰竭和真菌感染),其他病例均在减量后、停药后或停药后经保肝治疗、服用保护胃肠道黏膜及调节胃肠道菌群药物、口服抗过敏药物等对症治疗后恢复正常。

3 讨论

3.1 特殊人群 ADR

本研究结果显示,米卡芬净引起ADR的患者年龄分布广泛(0~91岁),以中老年患者为主。PILMIS等^[6]以啮齿动物和兔子为实验对象证明了米卡芬净的胚胎毒性和致畸作用,此药被归类为C级妊娠药物,故不推荐孕妇使用。

3.2 常见 ADR

1278例次米卡芬净ADR中,有关消化系统的各类实验室检查指标异常位列第1,其中以转氨酶升高最常见,包括天门冬氨酸氨基转移酶和丙氨酸氨基转移酶,多数为轻度ADR,在停用米卡芬净或经保肝治疗后,均可恢复正常^[7]。米卡芬净主要在肝内代谢^[8],约90%的米卡芬净及其非活性代谢物质经胆汁-粪便排出体外^[9],故出现肾功能不全或肝功能不全时无须调整剂量^[10]。

胃肠道反应为米卡芬净常见ADR,腹泻和恶心呕吐最为常见。多数患者对胃肠道反应可耐受,若情况严重,应立即停药,并对症治疗。米卡芬净分子质量较大,口服生物利用度较低,临床采用的静脉给药^[11]常会导致静脉炎、血管痛等注射相关不良反应。因此,在静脉滴注过程中应及时调整输液速率,拔针后用硫酸镁湿敷,或改为经中央静脉留置导管注入药物。

表1 米卡芬净药品不良反应临床表现(n=1278)

Tab.1 Clinical manifestation of ADRs induced by micafungin (n=1278)

SOC及合并用药情况	PT	例次(%)
实验室检查指标	转氨酶升高(145)、血红素升高(63)、碱性磷酸酶升高(50)、 γ -谷氨酰转氨酶升高(28)、血肌酐升高(19)、白细胞计数降低(14)、尿素氮升高(8)、嗜酸性粒细胞计数异常(7)、尿酸脱氢酶升高(6)、白细胞计数升高(4)、血小板计数升高(4)、血小板计数降低(3)、肌红蛋白升高(1)、中性粒细胞计数异常(1)、尿沉渣异常(1)、肌酸磷酸激酶升高(1)	355(27.78)
胃肠系统疾病	呕吐(91)、腹泻(64)、胃肠疾病(37)、腹痛(28)、便秘(2)、胰腺炎(1)	223(17.45)
全身性疾病及给药部位反应	发烧(101)、寒战(24)、注射相关反应(19)、水肿(1)、乏力(1)	146(11.42)
血管与淋巴管类疾病	贫血(47)、高血压(33)、静脉炎(22)、血管性疼痛(1)	103(8.06)
肝胆系统疾病	肝功能异常(75)、胆汁淤积(13)、肝脏毒性(2)、肝胆病(2)、眼黄疸(2)	94(7.36)
皮肤及皮下组织类疾病	皮疹(68)、痒疹性皮疹(6)、痒疹(6)、丘疹(4)、红斑(2)、药疹(1)	87(6.81)
代谢及营养类疾病	低钾血症(47)、电解质失衡(19)、低磷酸血症(2)、低镁血症(1)、高三酰甘油血症(1)、低钠血症(8)、高钾血症(5)、高钙血症(1)	84(6.57)
神经系统疾病	头痛(33)、失眠(6)、感觉减退(2)、意识状态改变(1)	42(3.29)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	胸腔积液(26)、肺部炎症(9)、呼吸衰竭(2)、气胸(1)	38(2.97)
免疫系统疾病	过敏反应(7)、肝脏移植排斥(29)	36(2.82)
感染及侵袭类疾病	脓毒症(15)、感染(4)	19(1.49)
肾脏及泌尿系统疾病	肾功能损害(7)、肾衰(2)、中毒性肾病(2)、蛋白尿(1)	12(0.94)
血液及淋巴系统疾病	溶血症(6)、弥散性血管内凝血(1)、血栓性减少性紫癜(1)	8(0.63)
心脏器官疾病	心悸(4)、房颤(2)、心力衰竭(1)、心动过速(1)	8(0.63)
肌肉骨骼及结缔组织疾病	关节痛(5)、多发性关节炎(1)	6(0.47)
精神类	梦话(3)、精神障碍(1)、嗜睡(1)	5(0.39)
眼器官疾病	眼部疾病(2)	2(0.16)
合用伊曲康唑	肝衰竭(2)、嗜酸性粒细胞计数增多(2)、皮疹(1)、肺部炎症(1)、咳血(1)	7(0.55)
合用氟康唑	转氨酶升高(1)、胃肠疾病(1)、恶心(1)	3(0.23)

3.3 严重 ADR

1278例次米卡芬净ADR中,有6例患者发生溶血伴急性肾衰竭^[12-15],虽然发生率低,但危险性高,严重