

2014—2018 年咸阳市中心医院中药注射剂不良反应分析

吴琳¹, 魏亚静², 陆文芳¹, 荆建华¹, 仝敏¹

1. 咸阳市中心医院 药学部, 陕西 咸阳 712000

2. 咸阳市中心医院 心内科, 陕西 咸阳 712000

摘要: **目的** 了解咸阳市中心医院中药注射剂不良反应(ADR)发生的规律与特点, 为临床安全用药提供参考。**方法** 选取咸阳市中心医院 2014—2018 年上报至国家 ADR 监测中心的 123 例中药注射剂 ADR 报告, 按照患者性别、年龄、ADR 的类型、给药途径、中药注射剂种类、累及器官/系统、临床表现、转归等进行回顾性分析。**结果** 123 例 ADR 报告中, 男 68 例, 女 55 例, 男性略高于女性; 51~60 岁组患者最多, 占 21.14%; ADR 涉及的中药注射剂有 6 类, 以理血剂引发的 ADR 最多, 占 62.60%; ADR 累及器官/系统以皮肤及其附件为主, 有 72 例(36.73%)。**结论** 中药注射剂所致的 ADR 不可忽视, 应规范中药注射剂临床合理使用, 加强用药监测, 确保患者用药安全。

关键词: 中药注射剂; 不良反应; 合理用药

中图分类号: R969.2

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)07-2228-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.07.064

Analysis on adverse reactions induced by traditional Chinese medicine injections in Xianyang Central Hospital from 2014 to 2018

WU Lin¹, WEI Ya-jing², LU Wen-fang¹, YAN Jian-hua¹, TONG Min¹

1. Department of Pharmacy, Xianyang Central Hospital, Xianyang 712000, China

2. Department of Cardiology, Xianyang Central Hospital, Xianyang 712000, China

Abstract: **Objective** To investigate the rules and the characteristics about adverse drug reactions (ADR) caused by traditional Chinese medicine injection in Xianyang Central Hospital, and provide references for rational drug use in clinics. **Methods** A total of 123 cases of ADR induced by traditional Chinese medicine injection reported to National ADR Monitoring Xianyang Central Hospital from 2014 to 2018 were summarized and analyzed retrospectively in terms of gender, age, types distribution, route of administration, the variety of traditional Chinese medicine injection, organs or systems involved, clinical manifestation, and outcome. **Results** There were 68 male and 55 female in all, and the male were slightly more than females. Patients aged between 51 — 60 were the highest incidence of ADR, accounting for 21.14%. There were 6 kinds of traditional Chinese medicine injection were involved in all cases, in which the number of ADR induced by blood regulating drugs was the most, accounting for 62.60%. Lesions of skin and its appendants were the most common clinical manifestations of ADR, involving 72 cases (36.73%). **Conclusion** ADR induced by traditional Chinese medicine injection can not be ignored. It is necessary to standardize the clinical rational use of traditional Chinese medicine injection and strengthen the monitoring of drugs, so as to ensure patients' safe medication.

Key words: traditional Chinese medicine injection; adverse drug reaction; rational drug use

中药注射剂是指饮片经浸提、纯化后制成的供注入人体内的溶液、乳状液及临用前配制成溶液的粉末或浓溶液的无菌制剂^[1], 是我国传统中药与现代制药技术相结合而创制的剂型。自 20 世纪 40 年代我国第 1 个中药注射剂柴胡注射液问世以来, 经过多年的创新和发展, 中药注射剂至今已有 130 余

种^[2]。无论是在以前的战争年代, 还是近年来的抗击非典、甲流和禽流感中, 它都显示出独特的治疗地位^[3]。然而, 随着中药注射剂临床使用量的增加, 其药品不良反应(ADR)报告数量也日渐增多, 中药注射剂的安全性受到社会广泛关注。咸阳市中心医院是咸阳地区集医疗、急救、教学、科研、保健、

康复为一体的三级甲等综合性公立医院,年诊疗人数约67万人次,年收治住院患者约5.6万人次,中药注射剂的使用金额占药物总金额的9%左右,使用量较大。通过对咸阳市中心医院2014—2018年中药注射剂的ADR进行汇总分析,探究医院中药注射剂ADR发生的规律及特点,为临床安全使用中药注射剂提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

从国家ADR监测中心调取咸阳市中心医院2014年1月—2018年12月有效的中药注射剂ADR报告123份。中药注射剂的入选以药品批准文号中“国药准字Z”标识为标准。

1.2 方法

采用回顾性调查方法,使用Excel 2013软件对ADR报告中的患者性别、年龄、ADR的类型、给药途径、中药注射剂种类、累及器官/系统、临床表现、转归等相关指标进行统计分析。

2 结果

2.1 ADR报告类型分布

依据《药品不良反应报告和监测管理办法》^[4]对123例ADR报告类型进行分类,其中一般的最多,共92例(74.80%),其次为新的一般的,共28例(22.76%),见表1。

2.2 患者的性别与年龄分布

123例ADR报告中,男68例(55.28%)、女55例(44.72%),男女比例1.24:1;年龄最小者6个月,最大者92岁;51~60岁组患者最多,占21.14%,见表2。

2.3 引发ADR给药途径分布

123例ADR报告中,静脉滴注引发的ADR 122

例,肌肉注射引发的ADR 1例。

2.4 引发ADR的中药注射剂种类及构成比

引发ADR的中药注射剂根据其功能主治,以《中成药临床应用指导原则》^[5]中功效分类为依据,居前3位的分别是理血剂、补益剂和抗肿瘤类药物,构成比分别为62.60%、19.51%、6.50%,其中舒血宁注射液引起的ADR病例数位居第1位,见表3。

表1 ADR报告类型分布

Table 1 Distribution of ADR cases type

分类	n/例	构成比/%
一般的	92	74.80
严重的	1	0.81
新的一般的	28	22.76
新的严重的	2	1.63
合计	123	100.00

表2 患者的性别与年龄分布

Table 2 Gender and age distribution of patients

年龄/岁	男/例	女/例	合计/例	构成比/%
≤10	0	3	3	2.44
11~20	6	5	11	8.94
21~30	5	2	7	5.69
31~40	8	7	15	12.20
41~50	13	10	23	18.70
51~60	12	14	26	21.14
61~70	6	4	10	8.13
71~80	13	6	19	15.45
>80	5	4	9	7.31
合计	68	55	123	100.00

表3 引发ADR的中药注射剂种类分布

Table 3 Traditional Chinese medicine injection inducing ADR

药品种类	品种	n/例	构成比/%	涉及药品(例)
理血剂	9	77	62.60	舒血宁注射液(34)、注射用血栓通(10)、红花注射液(10)、丹红注射液(6)、丹参注射液(6)、血栓通注射液(6)、疏血通注射液(2)、注射用丹参多酚酸盐(2)、注射用灯盏花素(1)
补益剂	3	24	19.51	生脉注射液(14)、参麦注射液(5)、黄芪注射液(5)
抗肿瘤	2	8	6.50	复方苦参注射液(5)、鸦胆子油乳注射液(3)
清热剂	2	6	4.88	喜炎平注射液(4)、痰热清注射液(2)
开窍剂	1	7	5.69	醒脑静注射液(7)
解表剂	1	1	0.82	柴胡注射液(1)
合计	18	123	100.00	

2.5 ADR累及器官/系统及主要临床表现

参照《药品不良反应术语使用指南》对 ADR 涉及的器官/系统损害进行分类, 在所有 ADR 报告

中, 累及器官/系统主要以皮肤及其附件疾病为主 (36.73%), 其次为全身整体疾病 (26.02%), 主要表现为皮疹、瘙痒、寒战和静脉炎, 见表 4。

表 4 ADR 累及器官/系统及主要临床表现

Table 4 Organs and systems involved in ADR and main clinical manifestation

累及器官/系统	n/例	构成比/%	主要临床表现 (例)
皮肤及其附件疾病	72	36.73	皮疹 (34)、瘙痒 (31)、红斑性皮疹 (3)、斑丘疹 (2)、荨麻疹 (1)、出汗 (1)
全身整体疾病	51	26.02	寒战 (25)、发热 (9)、高热 (5)、胸闷 (5)、乏力 (3)、颤抖 (3)、发冷 (1)
血管、出血及凝血疾病	20	10.20	静脉炎 (15)、潮红 (4)、血管扩张 (1)
呼吸系统疾病	14	7.14	呼吸困难 (6)、气短 (5)、鼻塞 (2)、气喘 (1)
胃肠疾病	10	5.10	恶心 (6)、呕吐 (2)、干呕 (2)
神经系统疾病	10	5.10	头晕 (7)、眩晕 (2)、抽搐 (1)
用药部位疾病	9	4.59	注射部位瘙痒 (5)、注射部位皮疹 (3)、注射部位硬结 (1)
心血管疾病	8	4.08	血压升高 (3)、血压降低 (2)、心悸 (2)、心慌 (1)
免疫疾病	1	0.52	过敏性休克 (1)
肌肉骨骼疾病	1	0.52	肌肉疼痛 (1)
合计	196	100.00	

2.6 ADR 临床转归情况

123 例 ADR 报告中, 结果为痊愈的有 58 例 (47.15%), 好转的 61 例 (49.59%), 未好转 4 例 (3.25%); 对原患疾病的影响均不明显; 无死亡或留有后遗症的病例报告。

3 讨论

3.1 ADR 与患者性别和年龄的关系

由表 2 可见, 123 例 ADR 中, 男女比例为 1.24 : 1, 男性略高于女性, 但由于数据量有限, 各年龄段发生 ADR 的男性和女性患者比例无明显规律。从年龄分布看, 随着年龄增加, ADR 发生比例呈增高趋势, 且 60 岁以上的老年人所占比例最高, 占 30.89%, 其次为 51~60 岁组, 占 21.14%。这可能与本院就诊患者年龄分布及中老年人脏器功能存在不同程度降低有关。而且随着年龄的增长, 患者伴发疾病增多, 联合用药的概率增大, 多种药物的同时使用也就增加了 ADR 的发生。同时, 本次统计结果显示 ≤10 岁儿童发生的 ADR 虽仅为 3 例, 但均为新的一般性的 ADR。因临床试验中儿童通常不作为研究对象而被排除在试验之外^[6], 说明书中缺少儿童用药信息^[7], 儿童用药无量可参, 临床医师往往只能以成人剂量为基础进行换算, 而由于儿童脏器发育尚未完全, 对药物更为敏感, 耐受性较差, 更容易发生 ADR。因此, 应关注这些特殊人群的用

药安全, 特别是儿童的用药风险, 给予个体化的用药方案, 加强临床用药过程中的用药监护, 尽早发现 ADR 并及时采取相关措施, 最大程度的减少 ADR 造成的再次危害。

3.2 ADR 涉及中药注射剂种类

由表 3 可见, 引发 ADR 的中药注射剂涉及理血剂、补益剂、抗肿瘤、清热剂、开窍剂及解表剂 6 类, 其中理血剂无论是品种数还是发生例数均排名第 1 位, 这与 2017 年国家药品不良反应年度监测报告一致^[8]。理血剂分为活血祛瘀与止血两类^[5], 本次 9 种理血剂均是活血化瘀类药物, 该类药物的功能主治主要为活血化瘀、通络止痛, 用于冠心病、心绞痛、脑梗死、脑血管痉挛、中风偏瘫等^[9]。咸阳市中心医院作为三级甲等综合性医院, 涉及心脑血管疾病的患者众多, 该类中药注射剂使用量大, 其发生 ADR 的概率也相应增加。同时, 本次调查中具体药品以舒血宁注射液发生例次最多, 占到 27.64%, 这也与西安某三甲医院一致^[10]。而本院开具中药注射剂以西医医师为主, 他们往往缺乏中医专业背景和培训, 在临床药师对中药注射剂进行的专项点评中发现, 部分中药注射剂的使用存在未遵循中医辨证论治基本原则和超说明书用药现象, 如痰热清注射液用于治疗风寒感冒、寒咳的患者, 不仅达不到治疗的效果, 还容易引发 ADR。此外, 超

说明书用药由于缺乏临床使用证据,发生 ADR 的风险是规范用药的 1.813 倍 ($P<0.05$)^[11]。因此,临床医师应按照《中药注射剂临床应用指导原则》中规定,严格掌握中药注射剂适应症,辨证用药或辨病辨证结合用药,杜绝超说明书用药,并加强中药注射剂监测,保障患者用药安全。

3.3 ADR 累及器官/系统及给药途径

由表 4 可见,中药注射剂 ADR 涉及系统以皮肤及皮肤附件疾病为主,占 36.73%,其次是全身整体疾病,占 26.02%,临床表现多以皮疹、瘙痒、寒战、静脉炎为主,与文献^[12]报道相似。这些症状比较直观,易于发现、观察,故上报数量较多。而且中药注射剂成分复杂,其中含有的大分子物质是导致(类)过敏反应的主要物质基础^[13],再加上其原料中药质量的不稳定、制剂工艺的复杂难控、质量标准的不完善,使中药注射剂发生的 ADR 远高于中药其他剂型。同时,静脉滴注的给药方式是将药物直接输入静脉,虽然起效快,但由于药物直接进入血液,ADR 的发生率和严重程度也必然会高于其他给药途径。一份对国家以往已发布 74 期的《药品不良反应信息通报》分析报告显示,由中药注射剂引起的 ADR 例数占到总中药 ADR 报道数的 71.6%^[14],而本次调查的中药注射剂只有 1 例为肌肉注射,其余均为静脉滴注的给药方式。因此,临床医师应提高对中药注射剂 ADR 的认识,遵循“能口服不肌注、能肌注不输液”的用药原则,并在用药过程中密切观察,特别是用药开始的 30 min,一旦发生 ADR,立即停药并及时救治。

综上所述,通过咸阳市中心医院 2014—2018 年中药注射剂 ADR 上报数据的整理分析,发现了中药注射剂不同品种常见 ADR 发生的规律及特点,为临床合理用药提供了参考。但 ADR 上报的数量和质量仍有上升的空间,医务人员在日常工作中应进一步重视 ADR 的监测,并客观认识中药注射剂的 ADR,既不能简单认为“纯天然、安全无毒”,也不能放大其 ADR。同时,医务人员更应重点关注如何合理的使用中药注射剂。建议国家应加快推进药品上市后再评价,积极开展中药注射剂与证候关联性研究,形成临床使用的规范或指南指导临床用药;医疗机构应加强对医务人员进行中药注射剂相

关培训,规范中药注射剂的使用;临床医师应遵循中医药理论,严格按照药品说明书使用中药注射剂,杜绝超说明书用药;临床药师应积极参与药物治疗,提供个体化用药指导,并实施药学干预,强化医师合理使用中药注射剂的意识;护师应严格规范静脉输液流程,加强用药过程中的监护,共同努力为患者提供安全、有效的药物治疗,减少 ADR 的发生。

参考文献

- [1] 方亮. 药剂学 [M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 386.
- [2] 孙世光. 中国已上市中药注射剂品种分析报告 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(5): 369-374.
- [3] 谭喜莹, 田磊, 周竹琬, 等. 基于某大型中医院 2013—2016 年中药注射剂专项整治活动探讨中药注射剂临床合理使用监管 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(2): 179-184.
- [4] 卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法 [S]. 2011.
- [5] 国家中医药管理局. 中成药临床应用指导原则 [S]. 2010.
- [6] 李小霞, 李琴, 卢金淼, 等. 某三甲儿童医院 515 例药品不良反应回顾性分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2017, 26(11): 776-770.
- [7] 吴琳, 孟淑华. 318 份内科用中成药说明书内容调查分析 [J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(1): 128-131.
- [8] 国家食品药品监督管理总局. 国家药品不良反应监测年度报告(2017年) [EB/OL]. http://www.cdr-adr.org.cn/xwdt/201804/t20180419_20011.html, 2018-04-13.
- [9] 周育兰, 颜向华, 王宗贵, 等. 80 例活血祛瘀中药注射剂不良反应/事件分析与用药合理性评价 [J]. 中国药师, 2016, 19(1): 103-106.
- [10] 王金萍, 赵萌, 聂晓静, 等. 2014-2016 年西安市中心医院中药注射剂使用情况分析 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(10): 2002-2008.
- [11] 刘爽, 乔艳, 刘高峰. 中药注射剂不良反应与不合理用药问题分析 [J]. 中南药学, 2016, 14(11): 1177-1181.
- [12] 孙玲, 裔照国, 王明月, 等. 三级医院 5 年 162 例中药注射剂不良反应报告分析 [J]. 现代中药研究与实践, 2016, 30(2): 76-78.
- [13] 段为钢, 张陆勇. 提高中药注射剂安全性的技术策略 [J]. 中成药, 2012, 34(11): 2201-2205.
- [14] 刘洋, 肖隆灏, 刘莘然, 等. 从《药品不良反应信息通报》分析中药注射剂 ADR [J]. 天津中医药大学学报, 2018, 37(2): 92-95.