

## 2012年5月—2015年5月天津海滨人民医院醒脑静注射液的上市后安全性再评价

李雪妍<sup>1</sup>, 刘媛媛<sup>1</sup>, 李斌<sup>2</sup>

1. 天津海滨人民医院 药剂科, 天津 300280

2. 天津海滨人民医院 神经内科, 天津 300280

**摘要:** **目的** 评价醒脑静注射液上市后临床应用中的安全性, 以期规范临床合理用药提供参考依据。**方法** 对天津海滨人民医院2012年5月—2015年5月使用醒脑静注射液的712例住院患者进行观察, 填写醒脑静注射液上市后安全再评价筛选卡, 对停药后患者进行15 d以上随访。采用Excel软件进行数据处理。**结果** 712例住院患者均未出现不良反应。**结论** 无锡济民可信山禾药业股份有限公司生产的醒脑静注射液不良反应发生率低, 在天津海滨人民医院的临床应用相对安全。

**关键词:** 醒脑静注射液; 中药注射剂; 安全性再评价

**中图分类号:** R286.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)08-1018-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.08.026

## Post-marketing safety reassessment of Xingnaojing Injection in Tianjin Coastal People's Hospital from May 2012 to May 2015

LI Xue-yan<sup>1</sup>, LIU Yuan-yuan<sup>1</sup>, LI Bin<sup>2</sup>

1. Department of Pharmacy, Tianjin Coastal People's Hospital, Tianjin 300280, China

2. Department of Neurology, Tianjin Coastal People's Hospital, Tianjin 300280, China

**Abstract: Objective** To evaluate post-marketing safety reassessment of Xingnaojing Injection in the clinical use, and to provide reference for rational drug use in the clinic. **Methods** Inpatients (712 cases) using Xingnaojing Injection in Tianjin Coastal People's Hospital from May 2012 to May 2015 were observed. Post-marketing safety reassessment screening card of Xingnaojing Injection were filled. The patients were followed up for 15 more days after drug withdrawal. Excel software was used for data processing. **Results** There were no adverse reaction in 712 cases of inpatients. **Conclusion** The incidence of adverse reaction of Xingnaojing Injection produced by Wuxi Jimin Kexin Shanhe Pharmaceutical Co., Ltd is low, and its clinical application is relatively safe in Tianjin Coastal People's Hospital.

**Key words:** Xingnaojing Injection; traditional Chinese medicine injection; safety reassessment

中药注射剂是中医传统理论和现代医学相结合的我国特有的一种剂型, 临床应用日趋广泛。但是, 近几年来中药注射剂潜在的危险性和不良反应引起了社会和医疗机构的广泛关注。中药注射剂的上市后再评价工作对提升药品的质量、合理临床用药、扩大药品适应症具有重要意义<sup>[1-2]</sup>。但我国目前药品上市后再评价工作还处于初步阶段, 应加强药品上市后安全性研究及不良反应跟踪监测, 完善说明书, 增加相关安全性信息<sup>[3]</sup>。为了研究药品在广大人群

中发生的新的、严重的不良反应, 以及在长期使用条件下发生的不良反应, 同时研究不良反应的影响因素、发生率以及特殊人群的用药情况, 天津海滨人民医院参与了天津市药品不良反应监测中心组织的醒脑静注射液上市后安全性再评价工作。通过观察、总结, 综合评价醒脑静注射液的安全性, 为完善醒脑静注射液的合理使用、提高产品质量提供依据, 并探索中药注射剂上市后安全性再评价的方法和模式。

收稿日期: 2015-04-30

作者简介: 李雪妍(1976—), 女, 本科, 研究方向为医院药学。E-mail: dglxueyan@163.com

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2012 年 5 月—2015 年 5 月天津海滨人民医院具有醒脑静使用指征的住院患者 712 例。

### 1.2 安全性观察方法

从开始用药即第 1 滴药水进入人体开始密切观察 30 min，观察有无不良反应发生，30 min 后采取医护人员定期检查的方法或由患者主动汇报的方法进行观察，患者出院后仍对其进行 15 d 以上的电话随访，对醒脑静注射液的临床使用情况作真实记录，如发生不良反应及时进行处置，同时接受患者主动反馈情况。

要求使用醒脑静注射液的患者填写由不良反应中心统一印制的《醒脑静注射液上市后再评价筛选卡》。筛选卡内容包括：(1) 患者基本情况：如科室、住院号、姓名、性别、年龄、既往史、过敏史、诊断、临床症状等；(2) 用药情况：如用药目的、疗程、用量、滴速、开始用药日期、停药日期、批号、溶媒等；(3) 观察结果：停止使用原因、随访、有无不良反应，若无，调查结束，如有则填写监测表。

### 1.3 安全性评价标准

药品的用药剂量、适应症及给药间隔、给药速度、联合用药的合理性均以说明书为准，另外以“醒脑静注射液”作为检索词查阅中文科技期刊全文数据库(维普)、万方数字化期刊全文数据库最新的有关其安全性方面的文献作为参考依据；患者的情况包括入院诊断、过敏史等，以病例记录为准，不良反应判定标准以说明书为准，参考《临床不良反应大典》、《WHO 药品不良反应术语集》等相关文献。

### 1.4 统计结果

用 Excel 表格提取观察对象的主要信息。应用 SPSS 13.0、SAS 8.0 软件，采用描述性分析，如对年龄等计量资料描述其均数、标准差或中位数、四分位数间距及最小值、最大值；对分类指标如性别、药物过敏史、有无不良反应发生等描述其各类的例数及构成比。

## 2 结果

### 2.1 观察对象的基本情况

**2.1.1 科室分布** 共收集填报醒脑静注射液上市后安全性再评价筛选卡 712 份，其中神经外科 295 份，占总数的 41.43%，其次为神经内科(183 份)，占总数的 25.70%，见表 1。

**2.1.2 性别和年龄** 调查病例 712 例，其中男性 489

例，女性 223 例，比例接近 2.19:1。观察对象分布于各个年龄段，患者 10~99 岁，最小 10 岁，最大 98 岁，中位年龄为(64.14±16.26)岁，主要年龄分布在 60~79 岁，占 53.37%，见表 2。

**2.1.3 既往过敏史情况** 712 例住院患者中无食品、药品过敏史的有 651 例，有过敏史的主要为药物过敏，见表 3。

**2.1.4 诊断** 醒脑静注射液在临床上具有较高的使用价值，药品说明书中规定其可用于气血逆乱，治疗因多种原因导致的脑部疾病，如脑梗死(42.98%)，脑出血(21.91%)，外伤头痛(5.34%)，颅脑损伤(5.34%)，脑挫裂伤、头皮裂伤、额颞挫伤(3.37%)、癫痫(3.09%)，颅内、额颞、硬膜下血肿(3.09%)，意识不清(2.81%)和昏迷(2.53%)等。见表 4。

表 1 醒脑静注射液的科室分布

Table 1 Department distribution of Xingnaojing Injection

| 科室     | 例数/例 | 构成比/%  |
|--------|------|--------|
| 神经外科   | 295  | 41.43  |
| 神经内科   | 183  | 25.70  |
| 重症医学科  | 154  | 21.64  |
| 康复中医科  | 45   | 6.32   |
| 内科 VIP | 26   | 3.65   |
| 骨科     | 7    | 0.98   |
| 心血管一科  | 2    | 0.28   |
| 合计     | 712  | 100.00 |

表 2 醒脑静注射液患者的年龄分布

Table 2 Age distribution of patients using Xingnaojing Injection

| 年龄    | 例数/例 | 构成比/%  |
|-------|------|--------|
| 10~19 | 8    | 1.12   |
| 20~29 | 26   | 3.65   |
| 30~39 | 28   | 3.93   |
| 40~49 | 74   | 10.39  |
| 50~59 | 84   | 11.80  |
| 60~69 | 178  | 25.00  |
| 70~79 | 202  | 28.37  |
| 80~89 | 96   | 13.48  |
| 90~99 | 16   | 2.25   |
| 合计    | 712  | 100.00 |

表3 醒脑静注射液患者的既往过敏史情况

Table 3 Allergy history of patients using Xingnaojing Injection

| 过敏药物/食物 | 例数/例 |
|---------|------|
| 青霉素类药物  | 22   |
| 磺胺类药物   | 14   |
| 头孢类药物   | 8    |
| 海鲜(食物)  | 7    |
| 阿司匹林    | 3    |
| 胞磷胆碱胶囊  | 2    |
| 脑蛋白水解物  | 1    |
| 双氯芬酸钠   | 1    |
| 布洛芬缓释胶囊 | 1    |
| 去痛片     | 1    |
| 碘       | 1    |

表4 醒脑静注射液治疗疾病的分布情况

Table 4 Distribution of Diseases treated by Xingnaojing Injection

| 诊断             | 例数/例 | 构成比/% |
|----------------|------|-------|
| 脑梗死            | 306  | 42.98 |
| 脑出血            | 156  | 21.91 |
| 外伤头痛           | 38   | 5.34  |
| 颅脑损伤           | 37   | 5.34  |
| 脑挫裂伤、头皮裂伤、额颞挫伤 | 25   | 3.37  |
| 癫痫             | 23   | 3.09  |
| 颅内、额颞、硬膜下血肿    | 22   | 3.09  |
| 意识不清           | 20   | 2.81  |
| 昏迷             | 19   | 2.53  |
| 冠心病            | 12   | 1.69  |
| 脑肿瘤            | 8    | 1.12  |
| 脑积水            | 8    | 1.12  |
| 安眠药、有机磷中毒      | 7    | 1.12  |
| 心衰             | 5    | 0.84  |
| 短暂性脑缺血发作       | 4    | 0.56  |
| 痴呆             | 4    | 0.56  |
| 心功能不全          | 3    | 0.28  |
| 颅脑骨折           | 2    | 0.28  |
| 颅骨缺损           | 2    | 0.28  |
| 眩晕             | 2    | 0.28  |
| 其他             | 9    | 1.40  |

## 2.2 用药情况

**2.2.1 用药目的** 醒脑静注射液具有清热解毒、凉血活血、开窍醒脑的功效。使用醒脑静的目的主要有开窍醒脑(74.58%)、促醒(12.36%)、改善脑循环(6.60%)、促进意识恢复(4.21%)等。见表5。

**2.2.2 疗程** 醒脑静的说明书未标明疗程,天津海滨人民医院临床医生根据临床经验及患者的情况给予治疗,见表6。

表5 醒脑静注射液的治疗目的

Table 5 Therapeutic purpose of Xingnaojing Injection

| 治疗目的     | 例数/例 | 构成比/% |
|----------|------|-------|
| 开窍醒脑     | 531  | 74.58 |
| 促醒       | 88   | 12.36 |
| 改善脑循环    | 47   | 6.60  |
| 促进意识恢复   | 30   | 4.21  |
| 保护脑细胞    | 11   | 1.54  |
| 改善脑外伤后症状 | 5    | 0.70  |

表6 醒脑静注射液的用药疗程

Table 6 Treatment course of Xingnaojing Injection

| 用药时间/d | 例数/例 | 构成比/% |
|--------|------|-------|
| ≤7     | 165  | 23.31 |
| 8~14   | 478  | 67.13 |
| >14    | 69   | 9.55  |

**2.2.3 用药剂量** 醒脑静注射液说明书中规定静脉滴注1次10~20 mL,在此次调查中临床医生均给予20 mL。

**2.2.4 滴速** 为防止发生不良反应,医师严格掌握滴速,给药速度为40~60滴/min,在首次使用时采取慢滴,并根据患者治疗反应适当调整滴速,本研究中40滴/min的有2例,50滴/min的有449例;60滴/min的有261例。

**2.2.5 用药批次** 醒脑静注射液由无锡济民可信山禾药业股份有限公司提供,规格10 mL/支,本次研究共涉及2011年2月—2015年1月37个批次的药品,批号分别为:110217、120111、120210、120318、120320、120321、120323、120406、120412、120414、120501、120510、120530、120607、120623、120702、120706、120709、120711、120716、120809、120916、121123、121125、121129、121222、122229、130323、130428、140813、140924、141109、141118、141214、

150109、150112、150116。

**2.2.6 溶媒使用情况** 参照醒脑静注射液说明书，选用5%~10%葡萄糖注射液或氯化钠注射液250~500 mL 稀释后滴注，712例病例中，177例选用5%葡萄糖注射液注射液，535例选用0.9%氯化钠注射液作为稀释溶媒，全部病例用药途径均为静脉滴注给药。

**2.3 观察结果**

**2.3.1 停止使用原因** 醒脑静注射液停药的原因主要有出院(9.69%)、好转(89.04%)，见表8。

表8 醒脑静注射液的停药原因

**Table 8 Reason for drug withdrawal of Xingnaojing injection**

| 停药原因 | 例数/例 | 构成比/%  |
|------|------|--------|
| 好转   | 634  | 89.04  |
| 出院   | 69   | 9.69   |
| 好转出院 | 4    | 0.56   |
| 痊愈   | 3    | 0.42   |
| 达疗程  | 2    | 0.28   |
| 合计   | 712  | 100.00 |

**2.3.2 不良反应情况** 通过临床观察记录及随访，均未发生与醒脑静注射液有关的药源性不良反应。

由观察结果可见，神经外科与神经内科病例占总数的67.13%，主要治疗脑梗死、脑出血、颅脑损伤，符合醒脑静注射液临床适应症，用药合理。观察病例中男女比例接近2.19:1，男性人数明显大于女性，年龄60~79岁患者占53.37%，提示用药以老年患者为主。

天津海滨人民医院医、护人员高度重视患者药物、食物过敏史及家族过敏史。在用药之前详细询问患者过敏史，为患者规避用药风险<sup>[4]</sup>。其中有46例患者有药物和食物过敏史，对醒脑静注射液用5%葡萄糖注射液或生理盐水进行稀释，认真执行输液操作流程，后对其密切观察，此药未发生不良反应，表明过敏体质患者对此药不必禁用。

醒脑静注射液说明书中未规定使用疗程，研究结果可见其使用疗程一般为15 d左右，有文献报道，醒脑静注射液一般用于急重症患者，用药疗程在2周左右是合理的<sup>[5]</sup>。

输液时滴速过快，单位时间进入体内药物量过多，会增加不良反应的发生。研究结果显示，采用50~60滴/min的患者为710例，未发生不良反应，可见严格控制静脉输注的滴速，严密进行用药期间

的监护，采取加强用药措施，能减少不良反应的发生。

中药注射剂的致敏性与其生产工艺息息相关，严格按照国家有关标准，提高精制的质量，生产工艺的先进性与稳定性是中药注射剂安全性的重要影响因素<sup>[6]</sup>。本次观察所涉及的醒脑静注射液的批次共37个，各批次均未见不良反应发生，提示该药品质量可靠，药品稳定性较好。

本次观察中以5%葡萄糖注射液250 mL为溶媒的有177例，氯化钠注射液250 mL的有535例，两组溶媒均未发生不良反应，表明溶媒对醒脑静注射液安全性无明显影响。

**3 讨论**

醒脑静注射液是临床常用的一种中药急救剂，来源于我国传统中医名方安宫牛黄丸，是经现代工艺手段提取的新型水溶性静脉注射液。其组成是麝香、郁金、冰片、栀子，具有清热解毒、凉血活血、开窍醒脑的功效。药理学研究表明醒脑静能够透过血脑屏障，直接作用于中枢神经系统，具有抗氧化及清除自由基作用，从分子水平起到脑保护作用<sup>[7]</sup>。但近年来国内有文献报道本品有致过敏反应，药品上市后的安全性再评价能够弥补药品上市前评价的不足，为合理用药提供依据，因此天津海滨人民医院参与了对无锡济民可信山禾药业股份有限公司生产的醒脑静注射液进行上市后的安全性再评价。

文献报道<sup>[8]</sup>醒脑静注射液还可以明显降低急性脑梗死患者血浆半胱氨酸和血浆超敏C反应蛋白的表达，保护神经，延缓病情发展，其能抑制脑出血后脑血管的痉挛，明显提高昏迷患者的清醒率，临床疗效已证实其是一种治疗脑出血的良药<sup>[9]</sup>。天津海滨人民医院醒脑静注射液多用于治疗脑梗死、脑出血、急性重型颅脑损伤，应用合理。在安眠药和有机磷中毒抢救中该院使用了醒脑静注射液，这不仅缩短了抢救的治疗时间，还降低因中毒导致的脑损伤程度，无不良事件发生，拓展了药品说明书中醒脑静的应用范围，但超说明书用药会给医师带来医疗风险。醒脑静在冠心病方面的用药与药品说明书不符。据报道，变态反应是醒脑静注射液的主要不良反应<sup>[10]</sup>，发生时间主要集中在用药30 min，本研究尚未观察到药物相关不良反应，说明醒脑静注射液的使用相对合理、安全、可靠，也有一种可能是患者未把用药过程中的一般反应及时反馈，并缺乏客观数据监测，故本研究未观察到不良反应。

在纳入患者为儿童的 Meta 分析中,何忠芳等<sup>[11]</sup>研究表明醒脑静组与对照组比较差异有统计学意义 [OR=3.18, 95%CI (2.28, 4.44),  $P<0.01$ ], 提示儿童醒脑静组治愈率高于对照组。醒脑静注射液说明书要求使用剂量为 10~20 mL/次, 因未说明儿童用量, 本次观察的儿童患者中, 医师凭经验应用剂量均为 20 mL, 儿童具有特殊的生理病理特点, 直接用成人剂量的做法有些欠妥, 虽然用药存在其合理性, 但也存在用药安全隐患和法律风险, 也反映了常规使用的药品说明书中标示的儿童用药信息严重缺乏, 很少有儿童专用品种<sup>[12]</sup>, 需要医药工作者共同努力, 促进和规范患儿药物临床试验。

对中药注射剂进行上市后安全性再评价, 加强不良反应监测是保证患者用药安全的重要举措。该院通过对 712 例患者大样本的集中监测, 认为醒脑静注射液应用范围广泛, 在中药制剂选择上医、护、患有着较好的依从性, 临床应用方便, 不良反应发生率较低, 临床应用较为安全, 值得推广使用。

#### 参考文献

- [1] 李鸿彬, 李认书. 对上市中成药再评价制度的回顾与思考 [J]. 中草药, 2015, 46(2): 293-296.
- [2] 郭青, 吴晓燕, 史清水, 等. 中药注射剂质量评价的有关研究思路、方法和建议 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(5): 351-360.
- [3] 尚丹婷, 李洵, 陈美玲, 等. 我院 151 例严重的药品不良反应报告分析 [J]. 中国药房, 2015, 26(11): 1509-1513.
- [4] 丁长玲, 赵永德, 姜宏, 等. 某院 2010 年药品不良反应报告分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(16): 1316-1319.
- [5] 黄坚形, 谭斌, 关志涛, 等. 某药业醒脑静注射液在临床应用的安全性评价 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(24): 572-574.
- [6] 戴璋达, 胡永胜. 中药注射剂药品不良反应的现状 & 防治对策 [J]. 海峡药学, 2015, 27(1): 238-240.
- [7] 温然, 赵雪姣, 李慧云, 等. 小鼠静脉注射醒脑静注射液后栀子苷的脑药浓度及药动学研究 [J]. 中草药, 2013, 44(18): 2573-2576.
- [8] 刘金星. 醒脑静对急性脑梗死患者血浆同型半胱氨酸和超敏 C-反应蛋白的影响 [J]. 中国实用医刊, 2015, 42(1): 65-67.
- [9] 火雷鸣. 醒脑静对脑出血患者脑损害的保护作用 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(2): 514-515.
- [10] 汤珺, 宁四秀. 62 例醒脑静注射液不良反应病例报告分析 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2015, 21(1): 18-20.
- [11] 何忠芳, 武新安, 王燕萍, 等. 醒脑静注射液辅助治疗病毒性脑炎疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. 中国药房, 2013, 24(16): 1473-1477.
- [12] 奚磊, 史天陆, 伍章保. 门诊儿科常用药品说明书中儿童用药信息的调查分析 [J]. 安徽医药, 2015, 19(1): 185-189.